

ABSTRACT

La metilazione del DNA svolge nei mammiferi un ruolo importante sia nello sviluppo che nell'insorgenza di molte patologie. Rispetto alle loro controparti normali, molti tumori umani mostrano moltissime alterazioni epigenetiche, tra cui l'ipermetilazione di geni oncosoppressori, molto spesso associata al loro silenziamento trascrizionale. Ad oggi, solo due DNMTi, 5-azacitidina e 5-aza-2'-deossicitidina sono stati approvati dalla FDA per il trattamento delle mielodisplasie. Entrambi, seppur efficaci nell'indurre la demetilazione e la riattivazione dei geni ipermetilati, sono incorporati nel DNA e, quindi, caratterizzati da una significativa tossicità cellulare e clinica. Ciò rende necessario lo sviluppo di inibitori non-nucleosidici, più selettivi e meno tossici. Procaina e procainamide, già utilizzate in terapia come anestetico locale ed antiaritmico rispettivamente, sono in grado di indurre una debole attività di demetilazione del DNA, e sono pertanto "riposizionabili" come inibitori non-nucleosidici.

In questa tesi, due serie di analoghi costretti di procaina/procainamide a nucleo Δ^2 -isossazolinico sono stati sintetizzati e la loro attività inibitoria nei confronti di DNMT1 è stata testata. Tra questi ultimi, il derivato **5b** ha mostrato *in vitro* ($IC_{50} = 150 \mu M$) un'attività inibitoria di gran lunga superior rispetto ad altri inibitori, oltre ad un effetto antiproliferativo forte e dose-dipendente nei confronti di cellule di carcinoma del colon HCT116. Sulla base dei saggi di competizione effettuati, è stato dimostrato che il composto **5b** è in grado di competere con il cofattore, pertanto è stato da noi proposto come lead compound per lo sviluppo di nuovi analoghi più lunghi, ottenuti dalla combinazione di questo scaffold SAM-competitivo con una porzione in grado di legare anche il sito di legame del nucleotide, al fine di ottenere potenziali inibitori bisubstrato di DNMT1.

Inoltre, partendo da un virtual screening, è riportata in questa tesi la sintesi dei sei composti con score più elevato, ottenuti dall'analisi del database del NCI. Tra questi, NSC140052 è risultato essere il derivato più potente della serie, diventando il punto di partenza per la sintesi di una piccola collezione di nuovi composti.

Infine, è stata sviluppata una sintesi in flusso continuo in due step del nabumetone e di altri 4-aril-2-butanoni. Come dimostrato per la sintesi del **52b**, è possibile ottenere 0.35 kg di prodotto finale per ora utilizzando un opportuno scale-up industriale della reazione.