

ABSTRACT

La metilazione dei residui di arginina è una modifica post-traduzionale molto diffusa, eseguita da una famiglia di nove metiltransferasi note come PRMT (*Protein Arginine Methyltransferases*). La metilazione dell'arginina svolge un ruolo chiave nella regolazione genica grazie alla capacità delle PRMT di depositare segnali istonici attivanti o repressivi. Queste modifiche correlano le PRMT a diversi processi biologici e la loro attività aberrante è coinvolta in molte condizioni patologiche come l'infiammazione, la neurodegenerazione e patologie tumorali. Pertanto, le PRMT sono state identificate come promettenti target terapeutici. Questo progetto di dottorato si basa sulla progettazione, sintesi e valutazione *in vitro* di nuovi modulatori delle PRMT. A questo scopo, sono stati applicati diversi approcci di chimica farmaceutica per ottenere diverse classi di composti. La strategia principale ha sfruttato un approccio di decostruzione-ricostruzione e accrescimento di frammenti partendo da inibitori delle PRMT di tipo I a base naftalenica, da noi precedentemente identificati. Qui riportiamo l'identificazione di **EML981**, la cui attività inibitoria verso PRMT4 è stata supportata da studi biochimici, biofisici e cristallografici. Successivamente, l'omologo inferiore **EML734** è stato identificato come il primo inibitore duale di PRMT7 e PRMT9. Inoltre, presso l'Università di Vienna, ho contribuito allo sviluppo di una nuova metodologia sintetica definita "Alkene 1,3-Funzionalizzazione". Questa procedura è stata applicata per sviluppare analoghi del derivato **EML981**, costituiti da frammenti sp³-ricchi al fine di rafforzare le interazioni intermolecolari con il bersaglio proteico e aumentare la *druglikeness* del composto. Contemporaneamente, sono stati studiati tre approcci secondari. Il primo riporta la strategia *pro-drug*, applicata a promettenti composti a base pirrolica precedentemente identificati da noi. Il secondo approccio prevede la progettazione, la sintesi e la valutazione biologica di composti in grado di indurre la degradazione delle proteine (PROTAC). Infine, l'ultimo approccio (*scaffold replacement approach*) è stato applicato al derivato **EPZ007345**, ottenendo una piccola nuova libreria di composti.