

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE DE ÉVORA

**JORNADAS 2010
DO DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA**

25 e 26 de Março de 2010

Bisfosfonatos Derivados do Indazole: Síntese e Avaliação da Actividade Biológica

G Matias,^a FC Teixeira,^b MR Martins,^{a,c} AT Caldeira,^{a,d} APS Teixeira^{a,d}

^aDepartamento de Química, Universidade de Évora, ^bLNEG-UPCH, Estrada do Paço do Lumiar, Lisboa, ^cICAAM - Instituto de Ciências Agrárias e Ambientais Mediterrânicas, Universidade de Évora, ^dCQE, Centro de Química de Évora, Universidade de Évora
apsteix@uevora.pt

Os bisfosfonatos (BPs) são uma classe importante de fármacos com um largo espectro de aplicações no tratamento de doenças do metabolismo mineral do osso, como a osteoporose, a doença de Paget e metástases ósseas. Estes compostos caracterizam-se por serem potentes inibidores dos osteoclastos, promovendo uma diminuição da reabsorção óssea.

Recentemente, tem sido estudada a actividade antitumoral dos BPs, quer a nível das metástases ósseas, mas também no cancro da próstata e da mama. Os bisfosfonatos apresentam ainda actividade contra diversos microrganismos e protozoários, incluindo o *Trypanosoma cruzi* e o *Plasmodium falciparum*.

Os bisfosfonatos (BPs) são análogos do pirofosfato, onde o oxigénio do grupo P-O-P foi substituído por um átomo de carbono, resultando na estrutura P-C-P, metabolicamente mais estável. A estrutura do grupo ligado ao grupo bisfosfonato tem uma grande influência na sua actividade terapêutica; o aumento da potência destes fármacos tem sido conseguida com a introdução de cadeias contendo um átomo de azoto ou cadeias com um anel com 1 ou 2 átomos de azoto.

Neste trabalho efectuou-se a síntese de diversos bisfosfonatos derivados do indazole substituído em diversas posições do anel e com cadeias laterais de diferentes tamanhos. Estes bisfosfonatos foram sintetizados a partir dos ácidos carboxílicos correspondentes, os quais foram transformados nos respectivos cloretos de ácido, seguida da adição de tris(trimetilsilil)fosfito e metanólise.

Os compostos sintetizados foram submetidos a testes de actividade biológica, nomeadamente, avaliação da toxicidade em *Artemia salina* e a ensaios de avaliação da actividade antioxidante pelo método do 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) e β -caroteno / ácido linoléico.

Agradecimento: À FCT (FEDER, POCI) pelo financiamento concedido (POCI/QUI/55508/2004 e PPCDT/QUI/55508/2004).