

药用有机硅化合物的研究进展

李红彩(滨州职业学院, 山东 滨州 256603)

摘要: 目的 综述元素硅在先导化合物优化中的应用及其特点, 从而为新药设计提供理论依据。方法 对近年来国内外发表的文献进行归纳、总结。结果与结论 对现有药物或候选药物进行碳/硅交换是一种寻求新化学实体的有效方法。

关键词: 生物电子等排; 有机硅化合物; 生物活性

中图分类号: R9-13

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)08-0689-05

Recent Development of Organosilicon Compounds in Drug Discovery

LI Hongcai(*Binzhou Vocational College, Binzhou 256603, China*)

作者简介: 李红彩, 女, 硕士, 助教 Tel: 15054368509 E-mail: lihongcaizhang@yahoo.com.cn

中国现代应用药学 2010 年 8 月第 27 卷第 8 期

Chin JMAP, 2010 August, Vol.27 No.8

• 689 •

ABSTRACT: OBJECTIVE Review several major features of silicon in optimization of lead compounds, and to provide a theoretical basis for drug design. **METHODS** Search and summarize the related literatures at home and abroad recently. **RESULTS AND CONCLUSION** Sila-substitution (C/Si exchange) of existing drugs is an approach to search for new drug-like candidates.

KEY WORDS: bioisosteres; organosilicon compound; biological activity

生物电子等排体是指一组具有相似的理化性质, 可产生相似或相反生物活性的基团或分子^[1]。实践证明利用生物电子等排原理指导设计新药, 寻找理想的治疗药物, 已获得日益明显的成效^[2]。

硅和碳在周期表中是同族元素, 两者具有相似的理化性质, 但又不尽相同。含硅化合物在生物体内具有独特的生理效应, 应用生物电子等排原理, 以硅原子取代已知药物分子中的碳原子, 不仅已在抗肿瘤、心血管系统、神经系统、甾体避孕及抗微生物等方面发现了具有良好活性的化合物, 从而有可能开发成新药; 同时也为进一步改善现有药物的药动学和优化其药效学开辟了新途径^[3]。笔者通过比较含硅化合物及其碳类似物在理化性质方面的差异, 进而引起生物活性的不同, 说明了有机硅化合物作为药用的潜在价值。

1 有机硅化合物与碳化合物理化性质的比较

1.1 分子大小和形状

碳和硅具有不同的共价半径($r_C=77\text{ pm}$, $r_{Si}=117\text{ pm}$)^[4]。该区别导致含硅化合物与含碳化合物在键长和空间构型上存在着微妙的差别, 进而引起二者与蛋白质结合的差异及药理学和药效学性质的不同。

1.2 亲脂性

脂水分配系数与药物在体内的作用强弱和起效时间快慢密切相关。药物具有亲水性才能在体液中转运, 具有合适的亲脂性才能透过生物膜或血脑屏障, 到达作用部位。一般来说, 在药物结构中引入硅原子不仅可增加脂溶性, 加强组织穿透力; 而且还可以提高血浆半衰期, 延长作用时间^[5]。

1.3 电负性

硅原子与碳原子相比, 原子半径较大, 电负性较小。因此碳硅键显弱极性, 生物体内易于发生亲电性硅和亲核性碳的异裂反应。

此外, 硅氢键的强度和硅烷的酸性较碳化合物增加, 因而有利于其作为氢键供体在药效团模型中发挥作用^[5]; 而且, 硅原子外层的3d空轨道可使配位数增加, 便于形成五配位体、正八面体型络合物等不同的化合物。

1.4 成键类型

元素硅在化合物中主要通过单键起作用, 一般不形成烯烃、炔烃等相应的化合物也不形成简单的硅芳香环。硅常作为碳四面体的一个生物电子等排体应用。

虽然含硅化合物在多样性和广泛性上不如含碳化合物, 但硅与碳、氧可以形成热力学和动力学上都很稳定的键, 当碳化合物在一般情况下不存在或很难获取时, 有机硅化合物可能得以合成。这一特点为寻找作用机制相同或相似、专属性更强、疗效更高或安全性更好的新药及开发具有自主知识产权的新药提供了机会^[6]。

2 有机硅化合物在先导物优化中的应用

2.1 神经系统药物

文拉法辛(venlafaxine, **1**)属于5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)一去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)再摄取抑制剂, 通过显著抑制5-HT和NE的再摄取而发挥抗抑郁作用。它不同于三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCA)和单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOI), 具有独特的化学结构和神经药理作用。但是约有1/3的用药者会在开始用药的几周中发生恶心等不良反应^[7]。Graham A. Showell等^[8]应用电子等排原理合成了其硅化合物, 动物试验发现R-硅代文拉法辛(R-Sila-venlafaxine, **2**)为选择性NE再摄取抑制剂, 可以有效抑制因吗啡等药物导致的恶心、呕吐等症状。**1**和**2**结构见图1。

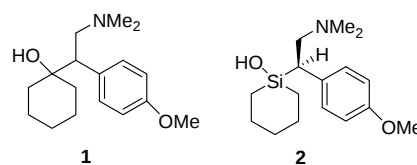


图1 化合物**1**, **2**结构式

Fig 1 Structure of compounds **1** and **2**

螺茛满1,4'-吡啶类化合物(**3~6**)是一类高亲和、选择性 σ 配基。Reinhold Tacke等^[9]合成了这类化合物的有机硅化合物, 发现其不仅对 σ 配基具有高亲和力, 且对多巴胺 D_2 受体、5-HT_{2A} 受体也具有良

好的亲和能力(化合物6b与多巴胺D₂受体的亲和能力比它的碳化合物6a强6倍,化合物5b与5-HT_{2A}受体的亲和能力比它的碳化合物5a强37倍)。据推测,该亲和能力的改变主要是由含硅化合物形状的变化引起。3~6结构式见图2。

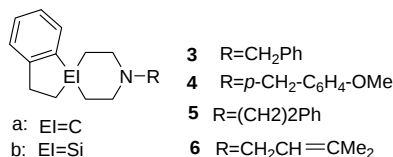


图2 化合物3~6结构式

Fig 2 Structure of compounds 3-6

毒蕈碱型受体(M受体)属三磷酸鸟苷结合蛋白(G蛋白)偶联受体家族,调节许多重要的生理活动,如神经信号的传递、心血管活动、平滑肌收缩及内、外分泌功能等。按分子生物学分为5个亚型,即M₁, M₂, M₃, M₄, M₅^[10]。Reinhold Tacke等^[11]通过对M-胆碱受体拮抗剂盐酸地芬尼多(difenidol hydrochloride)类似物进行研究,结果表明含碳化合物(7)与含硅化合物(8)具有相似的M-胆碱受体亲和力,但8对受体亚型具有更好的选择性。从而为开发高效、低不良反应的M-胆碱受体拮抗剂提供了可能。7和8的结构见图3。

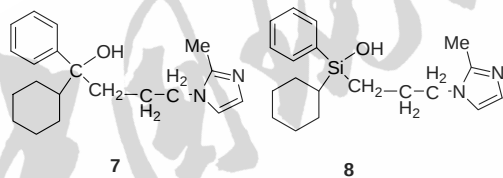


图3 化合物结构式7~8

Fig 3 Structure of compounds 7-8

2.2 抗肿瘤药

喜树碱是重要的天然抗肿瘤药物之一,具有较强的细胞毒性,对消化道肿瘤、肝癌、肺癌等恶性肿瘤有较好的疗效,但对泌尿系统的毒性比较大。20世纪60年代人们在研究氨基甲酸酯类化合物时发现碳原子被硅原子取代后,毒性大大降低。BNP1350(9)是具有喜树碱类结构的第4代化合物,是目前最具临床开发价值的化合物之一。这种含硅的化合物在一期临床试验中除了对胃肠道的刺激(如腹泻)外,未发现其他不良反应,现已进入了二期临床试验,用于治愈恶性脑肿瘤和肺癌^[12]。其化学结构见图4。

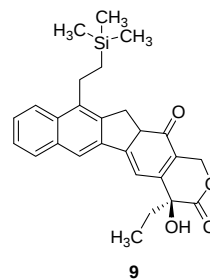


图4 化合物结构式9

Fig 4 Structure of compound 9

顺式2,6-二苯基六甲基环四硅醚(Cisobitan和Kabi 1744, 10)是一种亲脂性物质,在欧洲已用于临床治疗前列腺癌。该化合物对恶性肿瘤的骨转移有良好的缓解作用,且不会引起在激素治疗中常见的纤维蛋白溶解性降低和纤维蛋白凝聚现象^[3]。结构式见图5。

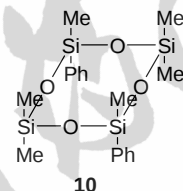


图5 化合物10结构式

Fig 5 Structure of compound 10

2.3 抗病毒药

硅二醇在蛋白酶抑制剂方面显示出很强的生物活性。茚地那韦(indinavir, 11)是现在临床上用于治疗AIDS的一种药物,该药物分子的结构中含有类肽结构,Chen等根据类肽水解后可能产生的结构,合成了一些茚地那韦的类似物,其中含有硅二醇结构的化合物(12)可以很好的抑制HIV酶的活性,并有可能成为治疗AIDS的新药^[13]。11和12的结构见图6。

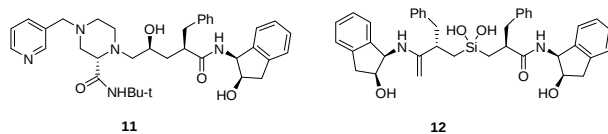


图6 化合物11~12结构式

Fig 6 Structure of compounds 11-12

2.4 心血管系统药物

血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂13,具有很强的降血压作用。Mutahi等^[14]合成了该化合物的硅二醇类化合物14,结果表明该化合物对ACE酶有很强的抑制活性,IC₅₀为14 nmol·L⁻¹。13和14的结构式见图7。

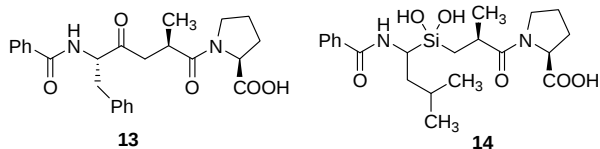


图7 化合物 13~14 结构式

Fig 7 Structure of compounds 13-14

2.5 激素类药物

十肽菌素(15)能够与人促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)受体结合,具有很强的睾丸素和促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)抑制能力。Reinhold Tacke 等^[15]发现其有机硅化合物(16)的生物活性与碳化合物相同,且与碳化合物相比,硅化合物的作用时间明显延长。结构式见图8。

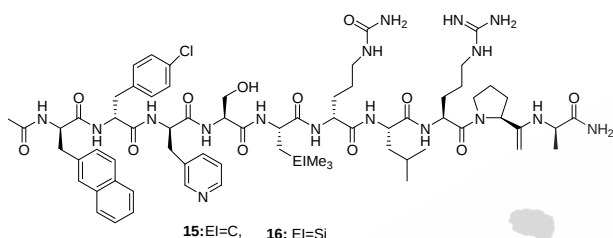


图8 化合物 15~16 结构式

Fig 8 Structure of compounds 15-16

2.6 其他

据报道^[16], 杂氮硅三环类化合物(silatraneff, 17)是一类很有希望的具有生物活性的化合物,硅上取代基 R 不同,其生理作用不同。1-位含 γ -芳氨丙基的 Silatrane 化合物有很好的杀菌活性;含 5-氟尿嘧啶的 Silatrane 具有一定的抗癌活性。见图9。

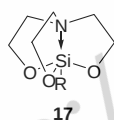


图9 化合物 17 结构式

Fig 9 Structure of compound 17

获得耐药性的产生是抗菌药物临床应用中的一个严重问题, Toerocsik等^[3]报道了一类含硅化合物,不仅能够消除产生耐药性的质体,而且能够阻止耐药性的质体由感染的细菌向正常细菌的传播,临床上将该类药物与抗生素联合应用,可以有效地防止细菌耐药性的产生。

毒理学研究是新药评价的核心内容之一。西哌立松(silperisone, 18)^[17]、齐罗硅酮(zifro-silone, 19)^[18]、TAC101(20)^[5]、silaplatin(21)^[19]、硅酞菁光

敏剂Pc 4(silicon phthalocyanine photosensitizer Pc 4, 22)^[20]、BNP1350 (图4, 9)^[12]、二苯环硅烷(cisobitan, 图5, 10)^[3]、杂氮硅三环类化合物(silatrane, 图9, 17)^[21]8种有机硅化合物已进入人体临床试验^[22], 其稳定性及毒性有待于进一步的考察。18~22结构式见图10。

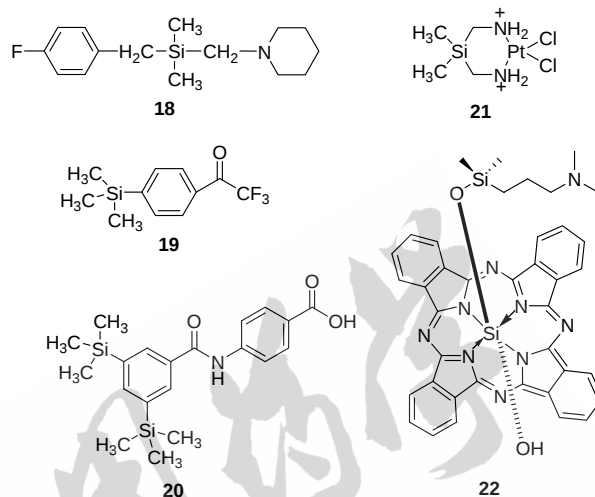


图10 化合物 18~22 结构式

Fig 10 Structure of compounds 18-22

3 结语

综上所述,很多有机硅化合物在实验室研究中显示出十分广泛的药理活性,虽然目前主要在抗肿瘤、抗菌、抗病毒、心血管系统和抗代谢等药物的开发中得到应用,但随着研究的不断深入,有机硅化合物在临床上的应用将日益扩展,应用电子等排原理,以硅原子取代碳原子将成为新药开发中的一个重要组成部分。

REFERENCES

- [1] PATANI G A, LAVOIE E J. Bioisosterism: A rational approach in drug design [J]. Chem Rev, 1996, 96(8): 3147-3176.
- [2] CUI Y M, NAN F J. The application of the bioisosterism in lead optimization [J]. Chin Bull Life Sci(生命科学), 2006, 18(2): 161-167.
- [3] HE H X, HONG X Y, ZHANG L L, et al. A survey on organosilicon compounds as pharmaceuticals [J/OL]. 2007. <http://www.paper.edu.cn>.
- [4] KAN Y H, SU Z M, YAN L K, et al. Theoretical investigation of electronic structure and spectroscopic properties of functionalized bis-silicon-bridged stilbene homologue [J]. Synth Metal, 2005, 152(1-3): 269-272.
- [5] SHOWELL G A, MILLS J S. Chemistry challenges in lead optimization: silicon isosteres in drug discovery [J]. Drug Discov Today, 2003, 8(12): 551-556.
- [6] BARNES M J, CONROY R, MILLER D J, et al. Trimethylsilylpyrazoles as novel inhibitors of p38 MAP kinase:

- A new use of silicon bioisosteres in medicinal chemistry [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(2): 354-357.
- [7] DELL'OSSO B, NESTADT G, ALLEN A, et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A critical review [J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(4): 600-610.
- [8] SHOWELL G A, BARNES M J, DAISS J O, et al. (R)-Sila-venlafaxine: A selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of emesis [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(9): 2555-2558.
- [9] TACKE R, HANDMANN V I, BERTERMANN R, et al. Sila-analogues of high-affinity, selective σ ligands of the spiro[indane-1,4-piperidine] type: Syntheses, structures, and pharmacological properties [J]. *Organometallics*, 2003, 22(5): 916-924.
- [10] KREJCÍ A, MICHAL P, JAKUBÍK J, et al. Regulation of signal transduction at M₂ muscarinic receptor [J]. *Physiol Res*, 2004, 53(suppl 1): 131-140.
- [11] TACKE R, HANDMANN V I, KREUTZMANN K, et al. 2-methylimidazol-1-yl-substituted analogs of hexahydro-difenidol (HHD) and hexahydro-sila-difenidol (HHSiD) as M₃ receptor- preferring muscarinic antagonists: A study on C/Si bioisosterism [J]. *Organometallics*, 2002, 21(18): 3727-3732.
- [12] ZUO J, LI L S, DING H M, et al. Applications and development of organic polysiloxane in medical and pharmaceutical field [J]. *Chem Ind Eng Prog(化工进展)*, 2005, 24(1): 14-20.
- [13] CHEN C A, SIEBURTH S M, GLEKAS A, et al. Drug design with a new transition state analog of the hydrated carbonyl: silicon-based inhibitors of the HIV protease [J]. *Chem Biol*, 2001, 8(13): 1161-1166.
- [14] MUTAHI M, NITTOLI T, GUO L, et al. Evaluation of silanol and silanediol peptide analogues as inhibitors of angiotensin-converting enzyme [J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(25): 7363-7375.
- [15] TACKE R, MERGET M, BERTERMANN R, et al. Syntheses and properties of silicon-and germanium-containing α -amino acids and peptides: A study on C/Si/Ge bioisosterism [J]. *Organometallics*, 2000, 19(18): 3486-3497.
- [16] SUN L J, CHEN L, XIE Q L. Synthesis of silatrane and its bioactivity [J]. *Silicon Material(有机硅材料)*, 2002, 16(1): 18-23.
- [17] FARKAS S. Silperisone: a centrally acting muscle relaxant [J]. *CNS Drug Rev*, 2006, 12(3/4): 218-235.
- [18] CULTER N R, SEIFERT R D, SCHLEMAN M M, et al. Acetylcholinesterase inhibition by zifrosilone: pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1995, 58(1): 54-61.
- [19] Anderson W K, Kasliwal R, Houston D M, et al. Synthesis, antitumor activity, and chemical properties of silaplatin and related platinum(II) and platinum(IV) complexes derived from β -silyl amines [J]. *J Med Chem*, 1995, 38(19): 3789-3797.
- [20] MILLER J D, BARON E D, SCULL H, et al. Photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc 4: The case experience with preclinical mechanistic and early clinical-translational studies [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 224(3): 290-299.
- [21] CHENG H Q, LAINE R M. Simple, low-cost synthetic route to potentially polymerizable silatranes [J]. *New J Chem*, 1999, 23: 1181-1186.
- [22] WU H. Advances in the study of biosynthesis and biotransformations of organosilicon compounds [J]. *Chin J Bioprocess Eng(生物加工过程)*, 2005, 3(3): 18-23.

收稿日期: 2009-11-02