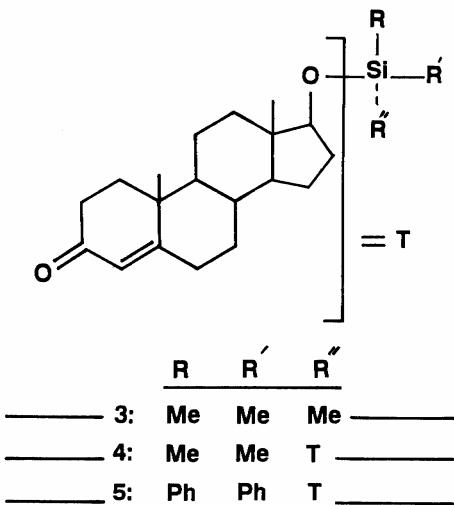


امکانات جدیدی را در اختیار شیمیست و طراح داروئی قرار می‌دهد. در این مقاله مرور مختصری بر اهم تحقیقات انجام شده و نتایج حاصله خواهیم داشت.

دایمتیکون یک داروی رسمی وارد استخلاف Si بوده و بعنوان داروی ضدنفخ، تسريع‌کننده بهبودی زخم‌ها، داروی مصرفی در فیزیوتراپی و افتالمولوژی مصرف می‌شود (۳).

ساندرز و همکاران (۴) بر روی فعالیت آندروژنیک تستوسترونکسی تری‌متیل سیلان مطالعه کرده و نشان داده‌اند که در شرایط آزمایش آتان ماکزیم دوام اثر تستوسترون پروپیونات بین ۷-۱۰ روز است در حالیکه ترکیب (۳) تا حدود ۲۰-۳۰ روز مؤثر بوده و دارای دوام اثر بیشتری نسبت به تستوسترون پروپیونات می‌باشد. جدیدترین تحقیقات بر روی تستوسترون‌های طولانی اثر که بوسیله Millership و همکارانش (۵) انجام شده نشانگر عمل کردن این ترکیبات بعنوان پیش داروی (Prodrug) تستوسترون و آزادسازی کننده دارو در بدن می‌باشد که در نهایت موجب طولانی تر شدن دوام اثر دارو



دکتر ابوالقاسم جویبان
دانشگاه علوم پزشکی تبریز

ترکیبات داروئی ارگانوسیلیکون‌ها

امروزه همراه با کشف داروهای جدید و متنوع، سلامتی انسانها در برابر بسیاری از بیماری‌های خطیرناک تضمین می‌شود. در سالهای اخیر بدليل مزایای عملده‌ای که جایگزین اتم سیلیسیم با اتم کربن (ایزوستریسم Si-C) در ساختمان ترکیبات داروئی دارد. شیمی ارگانوسیلیکون‌ها مورد توجه قرار گرفته و تحقیقات وسیعی در این زمینه در جریان است. از عملده‌ترین مزایای این ترکیبات می‌توان سمیت کمتر آنها را نام برد. (۱) برای مثال LD₅₀ ترکیب (۱) در موش برابر ۳۲ mg/Kg است در حالیکه این مقدار برای ایزوستر سیلیکونه ۴۵۰ mg/Kg می‌باشد. این دو ترکیب (۱)، (۲) از نظر اثر فارماکولوژیک نیز متمایز از هم می‌باشند، بطوریکه ترکیب (۱) فاقد اثر سداتیو-هیپنوتیک بوده ولی ترکیب سیلیکونه (۲) با دوز ۶۹ mg/Kg فعال است (۲).



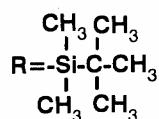
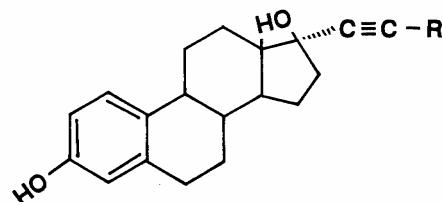
1



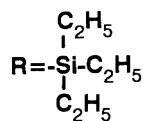
2

تفاوتهای فاحشی بین خصوصیات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی ترکیبات آنی و ایزوسترها سیلیکونه وجود داشته و فعالیت داروئی بالقوه این ترکیبات

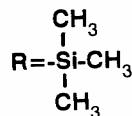
● سیلیلاسیون کلرامفینیکل موجب کاهش طعم تلخ دارو گردیده و پیش داروی سیلیله، امکان کنترل بهتر غلظت‌های خونی را فراهم می‌آورد.



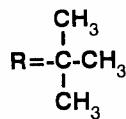
6



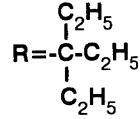
7



8



9



10

می‌شود. این محققین نشان داده‌اند که دی‌متیل‌دی‌تسوتستروکسی سیلان (4) و دی‌فنیل دی‌تسوتستروکسی سیلان (5) دارای دوام اثر بیشتری نسبت به تسوتستروکسی‌تری‌متیل‌سیلان و تسوتسترون پروپیونات می‌باشدند.

کنتراپتیوهای خوراکی از موفق‌ترین و پذیرفته‌ترین روش‌های جلوگیری از باروری و کنترول جمعیت می‌باشند و علی‌رغم اثرات بالینی مطلوب، اثرات جانبی این ترکیبات و بخصوص اثرات جانبی استروژنی، موجب بروز نگرانی‌های در پیش مصرف کنندگان و نیز کادر درمانی گردیده است. پیترز و همکاران با استخلاف رادیکالهای واجد اتم Si پروتون استیلینی اتینیل استرادیول (EE)، به ترکیباتی با قدرت ضدباروری بیشتر و اثرات استروژنی کمتر دست‌یافته‌اند (6) قدرت ضدباروری دی‌متیل ترسيبوبتيل سيليل اتنيل استراديول (6) و

● از عمدۀ ترین مزایای ترکیبات ارگانوسیلیکون‌ها، سمیت کمتر آنها می‌باشد.

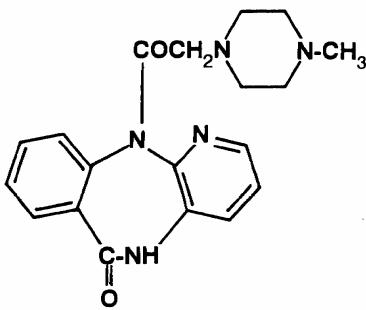
تری‌اتیل‌سیلیل اتینیل استرادیول (7) شش برابر بیشتر از EE بوده و این ترکیبات به ترتیب فقط ۲۰ و ۳۷ درصد عوارض جانبی استروژنی EE را دارا می‌باشند (6).

مقایسه اثرات ضدباروری و استروژنی ترکیبات (8) با ۹ و ۷ با (10) اهمیت ایزوستریسم Si-C مشخص می‌کند. ترکیب (9) فقط یک درصد قدرت ضدباروری EE را دارا می‌باشد درحالیکه ایزوستر سیلیکونه آن (ترکیب 8) واجد ۳۳٪ قدرت ضدباروری EE می‌باشد، این اختلاف در مورد مشتقان تری‌اتیل و تری‌اتیل سیلیل بیشتر است بطوريکه قدرت ضدباروری ترکیب (7) شش برابر

بوده و ملاک تقسیم گیرنده‌های موسکارینی به دوز زیر نوع M_1 و M_2 می‌باشد. پیرنزپین با دوز ۵۰ میلی‌گرم ۳-۲ بار در روز بمنظور کاهش ترشحات معدی تجویز شده و با این دوز اثرات قابل توجهی روی حرکات دستگاه گوارشی، دستگاه ادراری، فونکسیون بینائی و غدد برازی ایجاد نمی‌کند (۸).

با استفاده از ترکیباتی نظری $DX-116$ ، AF ، هیمباسین (Himbacine)، مشتقات بتزهگزول (تری هگزافینیدیل)، 4-DAMP، وهگزاہیدروسیلاندینیدول می‌توان گیرنده‌ها M_2 را به زیر نوعهای اختصاصی تر تقسیم کرد. ترکیبات 4-DAMP و هگزاہیدروسیلاندینیدول بر روی گیرنده‌های موسکارینی عضلات صاف (ایلنوم) و ترکیبات هیمباسین و AF $DX-116$ بر روی گیرنده‌های موسکارینی دھلیزی بطور تقریباً انتخابی عمل کرده و براین اساس گیرنده‌های M_2 را می‌توان به دوز زیر نوع فرعی تر M_2 -آلفا و M_2 -بتا تقسیم‌بندی کرد (۹).

و اجد اثر انتخابی روی گیرنده‌های موسکارینی دھلیزی (M_2 -آلفا) بمقدار ۶ برابر (۱۰) و هیمباسین بمقدار ۱۰ برابر (۱۱) می‌باشد.



ساختمان شیمیائی پیرنزپین (Pirenzepine)

بنزهگزول (13) روی گیرنده‌های موسکارینی ایلنوم (M_2 -بتا) ۵ مرتبه انتخابی‌تر عمل می‌کند،

EE بوده و در مقابل ترکیب (10) با دوز ۲/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز غیرفعال است (۶). مطالعه ارتباط ساختمان - فعالیت (SAR) در مورد مشتقات سیلیله EE بیانگر وجود ارتباط خوب بین حجم و اندروالسی استخلافهای موجود در روی اتم Si و فعالیت بیولوژیک این ترکیبات می‌باشد، بطوريکه آنالوگهای با حجم و اندروالسی ۵۰-۱۰۵ سانتی‌مترمکعب بر مول ترکیبات فعالی را ایجاد کرده و قدرت ضدباروری آنالوگهای با حجم و اندروالسی استخلاف عامل OH در موقعیت ۷-آلfa ترکیب (7) ایجاد تمایز ضدباروری به استروژنی به میزان ۶۶۰ برابر می‌شود (۶۶٪ اثرات ضدباروری در مقابل ۱٪ اثرات استروژنی = ۶۶:۰/۱) (۷). گیرنده‌های کولینرژیک بدن براساس پاسخ به نیکوتین و موسکارین به دو دسته گیرنده‌های نیکوتینی

● ورود پیش داروها سیلیله کاتکول آمین‌ها به سیستم عصبی مرکزی و نیز دوام اثر این ترکیبات نسبت به ترکیبات ما در بیشتر می‌باشد.

(N) و موسکارینی (M) تقسیم‌بندی می‌شوند. گیرنده‌های N در عقده‌های عصبی خودکار (زیر نوع N_1) و صفحات محرك عضلات اسکلتی (زیر نوع N_2) وجود دارند. گیرنده‌های M در مخاط معده، عقده‌ها، قشر مغز و عضله واژودفران (زیر نوع M_1) و نیز در عضلات صاف روده‌ها، عضله قلبی و غدد برون ریز (زیر نوع M_2) حضور داشته و پیام‌های اعصاب کولینرژیک را به اعضاء افکتور منتقل می‌کنند. آفینیت پیرنزپین (Pirenzepine) برای گیرنده‌های M_1 بیشتر

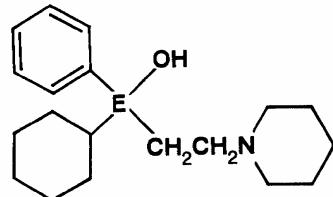
سیستم عصبی مرکزی و نیز دوام اثر این ترکیبات نسبت به ترکیبات مادر بیشتر می‌باشد. آزمایشاتی که در مورد انتخابی بودن اثرات مشتق سیلیله نورآدرنالین روی مغز و قلب انجام شده نشان داده است که نسبت فعالیت (مغز/قلب) در مورد نورآدرنالین $18/3$ و در مورد مشتقات سیلیله در حدود یک می‌باشد (۱۶).

مشتق سیلیله دوبیامین دارای دوام اثر بیشتری نسبت به ترکیب مادر بوده و در کترول پارکینسون مفید می‌باشد. (۱۷) علاوه بر این لیپوفیلی ترکیبات سیلیله بیشتر بوده و میزان نفوذ بیشتری به CNS دارند (۱۸). سیلیلاسیون کلرامقینیکول موجب کاهش طعم تلخ دارو گردیده و پیش داروی سیلیله امکان کنترول بهتر غلظت‌های خونی را فراهم می‌آورد. در مورد برخی از عوامل شیمی درمانی (از جمله پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و هگزاکلروفن) تغییراتی در طیف اثر ترکیب در اثر ورود استخلاف‌های سیلیله نیز گزارش شده است (۱۹).

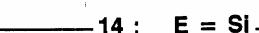
پیش داروی سیلیله «۱۱ و ۱۵ (S) - بیس (تری متیل سیلیلوکسی) -۹ - اکسو -۵ - سیس، ۱۳ - ترانس پروستا دی انوئیک اسید» در اثر هیدرولیز در محیط با pH حدود $2-4$ به پروستاگلاندین مربوطه تبدیل شده pH و موجب کاهش ترشحات معدی می‌گردد. وقتی pH معده به مقدار بالاتر از $4/5$ رسید هیدرولیز پیش داروی سیلیله متوقف شده و داروی هیدرولیز نشده از طریق روده‌ها دفع شده و به این ترتیب امکان کنترول ترشحات معدی همراه با حداقل عوارض جانبی روده‌ای را موجب می‌شود (۲۰).

ترکیب کلرهیدرات ۱ - فوریل ۲ - پیپریدینوپرپیل تری‌متیل سیلان (۱۷) واحد اثر آگونیستی قوی بر روی گیرنده‌های نیکوتینی عقده‌های اتونومیک بوده و با تحریک این گیرنده‌ها باعث افزایش B.P. در حیوان تحت آزمایش می‌شود. این

قدرت انتخابی بودن ترکیب در مورد ایزوستر سیلیکونه بنزهگزول (۱۴) به 50 برابر می‌رسد (۹).



13: $E = C$

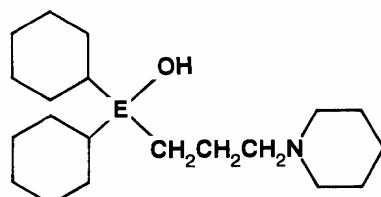


4-DAMP (۴ - دی‌فنیل استوکسی - N - متیل پیپریدین متیوداید) در مقایسه با گیرنده‌های M_2 -آلfa دارای آفینیته بیشتری روی گیرنده‌های M_2 -بنا خوکچه هندی می‌باشد (۱۲).

هگزا-هیدروسیلاندیفنیدول (۱۵) بر روی گیرنده‌های M_2 -بنا ۲۶ مرتبه انتخابی تر عمل می‌کند (۱۳) در حالیکه ایزوستر کربن (۱۶) فقط ۱۹ برابر انتخابی عمل می‌کند (۱۴).

وارد کردن استخلاف F در موقعیت پارای ترکیب (۱۵) باعث افزایش انتخابی بودن ترکیب به مقدار ۶۷ برابر می‌شود و این ترکیب بعنوان اولین آتاگونیست انتخابی گیرنده‌های M_2 -بنا معروفی شده و بوسیله آن می‌توان وجود دوزیرنوع آلفا و بنا را برای گیرنده‌های M_2 اثبات کرد (۱۵).

ورود پیش داروهای سیلیله کاتکول آمین‌ها به



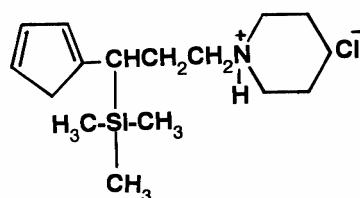
15: $E = Si$



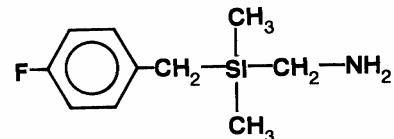
- 5) Millership J. & Shanks M.L. ; *J. Pharm. Sci.*, 77: 116, 1988.
- 6) Peters R.H., Crowe D.F., Tanabe M., Avery M.A. & Chong K.M.W.; *J.Med. Chem.*, 30: 646, 1987.
- 7) Peters R.H., Crowe D.F., Avery M.A., Chong K.M.W., Tanabe M., *J.Med. Chem.*, 31:572, 1988.
- 8) Laurence D.R. & Bennett P.n. ; *Clinical Pharmacology* ; Sixth Edition ; 1990.
- 9) Eglen M. & Whiting R.L. ; *Br. J. Pharmac.* ; 90: 701-707 ; 1987.
- 10) Hammer R., Giraldo E., Schiavi G.B., Monterin E. & Ladinsky H. ; *Life Sci.* ; 38: 1653-1662 ; 1986.
- 11) Anwar-ul S., Gilani H. & Cobbin L.B. ; *Arch.Pharmac.* ; 332: 16 ; 1986.
- 12) Barlow R.B., Berry K.J., Gleton P.A.M., Nikolaou N.M. & Soh K.S. ; *Br. J. Pharmac.* ; 58:613-620 ; 1976.
- 13) Fuder M., Kilbinger H. & Muller H. ; *Eur. J. Pharmac.* ; 113: 125-127 ; 1985.
- 14) Tacke R. ; in: "Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry, Structure, Reactivity and Synthetic Applications" ; Edited by: Sakurai H. ; p: 251 ; 1984.
- 15) Lambrecht G., Feigel R., Forth B., Strohmann C., Tacke R. & Mutschler E. ; *Eur. J. Pharmac.*, 152:193, 1988.
- 16) Creveling C.R., Daly J.W., Tokuyama T. & Witkop B. ; *Experientia*, 15:26, 1969, cited in: *Int.J.Pharm.*, 28:1, 1986.
- 17) Pinder R.M. ; *Nature*, 228:158, 1970.
- 18) Gerlach M., Jutzi P., Stasch J.P. & Przuntek H., *Anorg.Chem.Org.Chem.*, 38B: 237, 1983.
- 19) Houtman R.L., U.S. Patent, 3,442,926, 1968, cited in: *Int.J.Pharm.*, 28:1, 1986.
- 20) Anderson N.H. & Weinshenker N.M., U.S. Patent, 3,764,677, 1973, cited in: *Int.J.Pharm.*, 28: 1, 1986.
- 21) Blourtchian S.M., Ghandiha A. & Safari B., *Pharm.D. Thesis, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences*, 1988.
- 22) Danzin C., Collard J.N., Marchal P. & Schirlin D. ; *Biochem. Biophys. Res.Comm.*, 160:540, 1986.

ترکیب بدلیل نداشتن عامل استیل در مقابل کولین استراز مقاوم بوده و اثرات تحریکی آن بواسیله دی توبوکورارین بلوکه می شود (۲۱).

مشتقات بنزیل - دی متیل - سیلیل - متامین قادرند آنزیم های MAO-B معزز رات را غیرفعال کنند. از بین این مشتقات ترکیب ۴ - فلوروبنزیل - دی متیل - سیلیل - متامین (18) (بنوان یک مهارکننده قوی و غیرقابل برگشت عمل کرده و بر روی MAO-B بمقدار ۱۰۰۰۰ مرتبه (نسبت به ایزوپرم (MAO-O اشتابی تر عمل می کند این مشتقات می توانند گروه جدیدی از عوامل ضدپارکینسون را تشکیل دهند .(۲۲)



17



18

مأخذ:

- 1) Garson L.R. & Kirchner L.K. ; *J. Pharm. Sci.*, 60(8): 1113-1127, 1971
- 2) Fessenden R.J. & Coon M.D. ; *J.Med. Chem.*, 8: 604, 1965.
- 3) Reynolds J.F. ; *Paraffins and similar bases* ; in: *Extra Pharmacopeia Martindall* ; 28th Edition ; 1068, 1982.
- 4) Saunders F.J. ; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 123:303, 1966.