

# A Versatilidade de Derivados de Silício na Descoberta de Novos Fármacos

## *The Versatility of Silicon Derivatives in the Discovery of New Drugs*

Carla C. Perez,<sup>a\*</sup>  Felipe R. Benatti,<sup>a</sup> Daniel P. Martins Jr,<sup>a</sup> Aileen A. Silva<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Química, Rodovia Celso Garcia Cid, PR 445 Km 380, Caixa Postal 10011, CEP 86057-970, Londrina-PR, Brasil.

\*E-mail: [perezcc@uel.br](mailto:perezcc@uel.br)

Recebido: 22 de Outubro de 2020

Aceito: 2 de Março de 2021

Publicado online: 14 de Abril de 2021

Medicinal chemists use different strategies for the development of a new drug, and the use of bioisosterism is an adopted method. In it, atoms, groups or structural subunits that have similar physical or chemical properties, are exchanged and used when it is desired to reduce toxicity, modify bioavailability, or the activity of a leading compound in the search for new drugs. Silicon presents an opportunity for bioisosterism with carbon, allowing after its incorporation into structural frameworks, bringing benefits to its peers, such as, for example, the increase in lipophilicity. In this perspective, the present review highlights the versatility and opportunities of incorporating silicon in the discovery of new drugs in the last 10 years, aiming at activities against infectious diseases caused, especially, by viruses, bacteria, fungi and protozoa. In addition to derivatives and their activities, synthetic strategies for obtaining them were also presented. Noting, therefore, the versatility of these derivatives in the face of the most diverse infections.

**Keywords:** Lipophilicity; organosilicon; infectious diseases.

## 1. Introdução

A humanidade vivencia desde 2019 a COVID-19, uma doença, que embora com vacinas já aprovadas no Brasil (uso emergencial) e no mundo,<sup>1</sup> ainda não tem tratamento, é altamente contagiosa e se tornou pandêmica em pouquíssimo tempo. Além do SARS-CoV-2, vírus responsável por uma síndrome respiratória aguda grave, muitas outras doenças infecciosas ainda assolam a humanidade sem um tratamento eficiente, dentre elas: SARS-CoV, MERS-CoV, AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida), Dengue, Zika, Ebola entre outras.<sup>2-6</sup> Além dessas, outras doenças causadas por micro-organismos, como tuberculose e malária, embora com tratamentos existentes, principalmente por terapias de combinação, já enfrentam problemas de resistência aos fármacos disponíveis, o que faz necessária, constantemente, a busca por novas opções.<sup>7-9</sup>

Uma estratégia geralmente adotada para o desenvolvimento de novos fármacos ou aprimoramento das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas daqueles já existentes é a utilização de bioisosterismo.<sup>10-12</sup> Esses são átomos, grupos ou subunidades estruturais que apresentam propriedades físicas ou químicas similares. O método é utilizado quando se deseja reduzir toxicidade, modificar biodisponibilidade, ou a atividade de determinado composto líder na busca de novos fármacos. Os compostos se tornam estruturalmente distintos, mas reconhecidos de forma semelhante por sistemas biológicos.<sup>13</sup>

O silício pode ser considerado um bioisótero do carbono tetrassubstituído sp<sup>3</sup>. As diferenças entre os átomos como o raio do silício ser 50 / maior que do carbono e o comprimento da ligação Si-C ser 20 % maior que a ligação C-C, podem favorecer modificações na flexibilidade conformacional dos candidatos a serem estudados. Além disso, a troca de um átomo de carbono por silício atribui uma maior lipofiliação à estrutura dos derivados, o que pode conferir uma maior penetração celular e, conseqüentemente, uma maior atividade. Outras diferenças como número de coordenação e maior eletropositividade do silício quando comparado ao carbono, conferem aos novos derivados maiores possibilidades de formação de complexos e polaridade das ligações, respectivamente. Associado à essas vantagens, ao contrário de elementos como estanho, o silício não tem toxicidade inerente.<sup>10,12-14</sup>

Assim, sendo o silício o elemento mais semelhante ao carbono da tabela periódica, a busca por organossilícios bioativos tem sido relevante a bastante tempo. Frequentemente os derivados contendo esse elemento emergiram de substituições sistemáticas de átomos de carbono estáveis por silício em moléculas bioativas, mas podem também ser originados da tentativa de sintetizar novos compostos.<sup>15</sup>

Credita-se à Tacke e Wannagat o pioneirismo na utilização do silício em química medicinal. Existem vários estudos na literatura envolvendo a incorporação desse elemento em derivados para melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e recentemente, alguns deles se destacaram em estudos de fase clínica em humanos.<sup>10,12,14</sup> Na Tabela 1 estão demonstrados quatro exemplos de organossilanos que avançaram e ainda estão em estudos de fases de ensaio pré-clínico e clínico III para tratamento de artrite, glioblastoma e diversos tipos de câncer.<sup>10,16,17</sup>

Nessa revisão apresenta-se a versatilidade do elemento silício e sua contribuição para a química medicinal, destacando compostos candidatos à fármacos desenvolvidos nos últimos 10 anos com a mais diversificada atividade biológica, com foco às atividades contra doenças infecciosas, em especial àquelas causadas por vírus, bactérias, fungos e protozoários. Além da apresentação das estruturas e das atividades biológicas, serão brevemente apresentadas as estratégias sintéticas para a obtenção desses derivados.

## 2. Derivados sililados com diversificada atividade biológica

### 2.1. Derivados contendo silício com atividades antivirais

Vírus são entidades biológicas de tamanhos e morfologias diversas, podendo ser formados por ácidos nucleico de DNA ou RNA e envelopados ou não. Quando livres, essas partículas virais são chamadas vírions e podem infectar

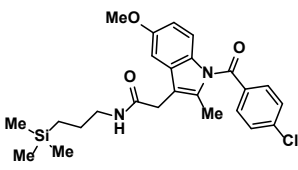
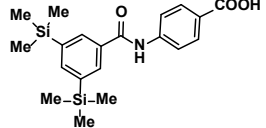
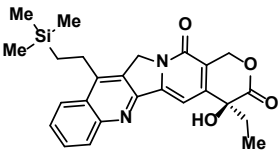
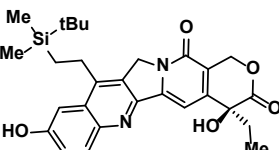
células hospedeiras, induzindo a própria replicação ao sequestrar sua maquinaria metabólica.<sup>18,19</sup>

Os vírus são responsáveis por doenças como resfriados comuns, influenza (gripe), sarampo, catapora, herpes genital, AIDS, hepatite e as emergentes doenças infecciosas causadas pelos coronavírus como por exemplo, a COVID-19.<sup>3,19-21</sup>

O tratamento de doenças virais envolve diferentes estratégias, podendo os medicamentos serem projetados para atuarem nas proteínas virais (agentes antivirais de ação direta) ou atuarem na inibição de proteínas dos hospedeiros, bloqueando a replicação uma vez que os vírus são incapazes de se replicar sem a ajuda do hospedeiro. A primeira estratégia, embora seja segura por não haver, majoritariamente, proteínas homólogas nos seres humanos, pode resultar em elevada toxicidade por alguma semelhança nessas proteínas, tendo também a desvantagem de ser muito específica a determinados tipos de vírus, sendo capaz de levar ao desenvolvimento de micro-organismos resistentes. A segunda é considerada mais abrangente, pois uma proteína hospedeira específica pode desempenhar papéis cruciais na replicação de vários tipos de vírus e, portanto, sua inibição produzirá atividades antivirais de amplo espectro.<sup>2</sup>

Nos trabalhos de Liu *et al.*<sup>22,23</sup> estudou-se a introdução de diversos grupamentos silila no fármaco ombitasvir (**1**, Figura 1) para avaliar a atividade inibitória pan-genotípica da proteína viral não estrutural NS5A contra vários genótipos do vírus da hepatite C (HCV). Além disso, suas propriedades farmacocinéticas pelo perfil ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) foram comparadas àquelas do medicamento comercial. No primeiro estudo, chegou-se ao melhor resultado para o

**Tabela 1.** Organossilanos em estudos clínicos e pré-clínicos

Ensaio clínico	Fármaco	Estrutura	Atividade	Ref.
Pré-clínico	Derivado da Indometacina		Artrite e câncer pancreático.	10,16
Fase III-Completo	Amsilaroteno		Carcinoma hepatocelular, câncer de pulmão	17
Fase III-Completo	Karenitecina (TAC-101)		Câncer ovário, cerebral e pulmão	16,17
Fase III	Silatecano (DB-67)		glioblastoma	16

composto **2** (Figura 1), contendo silício como bioisótero do carbono.<sup>23</sup> Este derivado apresentou boa atividade inibitória de genótipos do HCV, com um intervalo  $EC_{50}$  de 0,1 e 10 pM contra os genótipos GT-1a, 1b, 2a, 3a, 4a e 5a, e, 445 pM contra o genótipo 6a (Tabela 2). Além disso, o derivado **2** mostrou excelentes propriedades farmacocinéticas avaliadas *in vivo* e *in vitro*. O estudo resultou em boa estabilidade metabólica em microssomas de camundongo, rato e humanos (92,7 % MLM, 98 % RLM e 85,6 % HLM, respectivamente) e meia-vida ( $t_{1/2}$  22,5 h) mais longa, mas em menores concentrações plasmáticas (AUC = 3041 ng.h/mL) em comparação com ombitasvir ( $t_{1/2}$  7,7 h, AUC = 6480 ng.h/mL). Estudos adicionais das propriedades farmacocinéticas em cães mostrou uma melhoria na exposição de plasma (604,7 vs 187,5) com meia-vida semelhante (12,7 h vs 11,1 h) após dosagem oral. Esses valores são consistentes com as propriedades lipofílicas do derivado. Associado a esses resultados, tanto **2**, como o fármaco ombistavir **1** não mostraram citotoxicidade (16,6 % e 11,8 % de inibição) para HUVEC (células endoteliais de veia umbilical humana) na concentração de 50  $\mu$ M quando comparados com as atividades frente ao HCV (valor  $EC_{50}$  em nível de pM).

Mesmo com a atividade inibitória melhor do que a do fármaco de referência, a considerável baixa potência contra o genótipo GT6a levou os autores a explorarem a troca de grupos no silício e avaliar novamente a potência inibitória

pan-genotípica de novos derivados.<sup>22,23</sup> Esse estudo chegou na substância protótipo **3** (Figura 1) como um inibidor NS5A do HCV com potência significativamente melhorada contra o GT6a ( $EC_{50}$  = 17 pM), mas ainda melhores atividades para os genótipos GT de 1a a 5a ( $EC_{50}$  = 0,33 a 3 mM) (Tabela 2). Associado a esses resultados, o derivado **3** apresentou excelentes propriedades farmacocinéticas, corroboradas a similar estabilidade metabólica em microssomas de camundongo, rato e humanos quando comparado ao ombitasvir **1** (60,4 % vs 63,5 % para MLM, 76,3 % vs 73,5 % para RLM e 80,9 % vs 82,5 % para HLM, respectivamente). Além disso, teste de citotoxicidade e estudo de toxicidade de dose repetida durante 14 dias identificou um bom perfil de segurança do composto **3**.<sup>22</sup>

Observa-se em destaque na Figura 1 que o grupo *tert*-butila do fármaco ombitasvir foi substituído por um silício ligado a três grupamentos etilas no derivado **2** (em vermelho), mantendo todos os outros grupos funcionais e centros de quiralidade. Enquanto o derivado **3** teve o grupo *tert*-butila substituído por uma cadeia cíclica contendo o silício tetra substituído (em vermelho), além de acrescentar átomos de flúor no anel aromático (em azul) e um novo centro de quiralidade com a troca de uma das metilas do grupo *i*-propila por metoxila (em verde).

A síntese do derivado **2** foi realizada como delineado no Esquema 1. A silil-anilina **6** foi obtida a partir de um acoplamento cruzado C-Si na presença de catalisador de

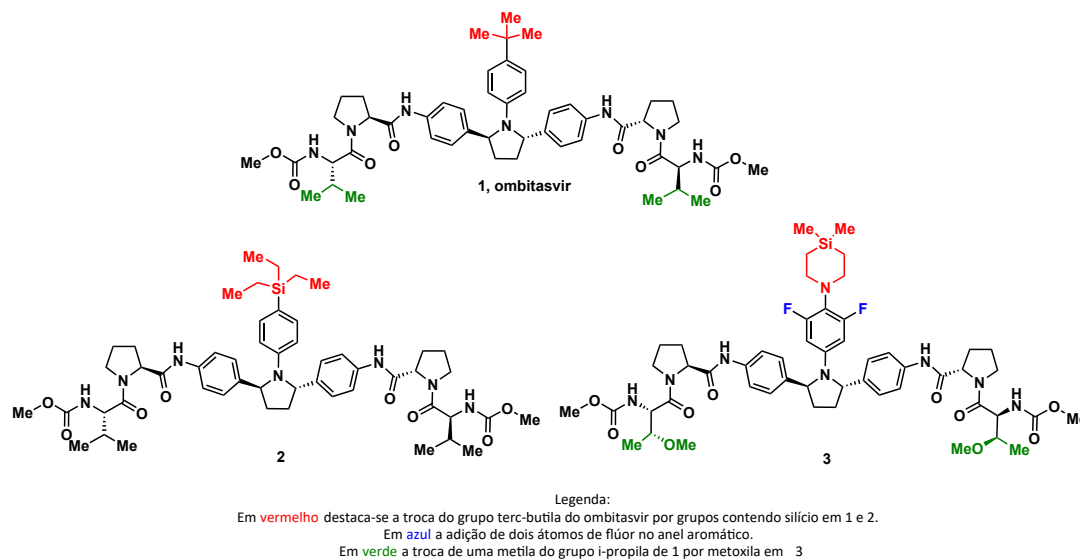


Figura 1. Fármaco ombitasvir **1** e seus derivados **2** e **3**.<sup>22,23</sup>

Tabela 2. Atividade antiviral de **1**, **2** e **3** em linhas celulares de replicação de HCV contendo NS5A de GT1-6<sup>22,23</sup>

Compostos	$EC_{50}$ de replicação (pM)						
	GT1a	GT1b	GT2a	GT3a	GT4a	GT5a	GT6a
Ombitasvir, <b>1</b>	30	5	2,6	8,6	0,3	4	3392
<b>2</b>	7	3	0,8	19	0,1	1	445
<b>3</b>	1,2	1,7	0,38	3,0	0,33	1,6	17

ródio ( $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ ) e base  $\text{K}_2\text{PO}_4$  à temperatura ambiente. O produto **6** acoplamento foi tratado com trietilamina na presença do composto **7** (mistura de três estereoisômeros 1,4-SS, *RR*, *SR*) à 60 °C para formar o ciclo derivado de pirrolidina. A seguinte redução do grupo nitro por hidrogenação catalítica na presença de  $\text{PtO}_2$  a temperatura ambiente gerou o derivado **8**. Posterior acoplamento peptídico com Cbz-L-prolina, remoção do grupo protetor e acoplamento peptídico adicional com Cbz-L-valina, levou ao produto **2**, que, após purificação por cromatografia utilizando coluna quiral, foi obtido em 6 % de rendimento global (6 etapas).<sup>23</sup>

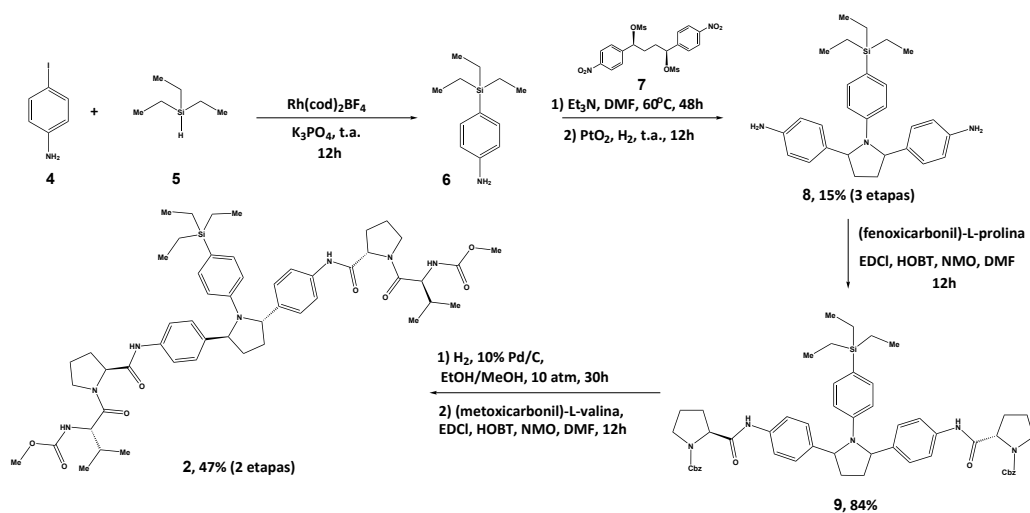
O derivado **3** foi sintetizado de maneira similar ao **2**, com as devidas modificações na preparação da anilina **13** (Esquema 2), que foi possível após uma reação de Substituição Nucleofílica Aromática de **10** na presença de **11** e base  $\text{Et}_3\text{N}$ , seguido de hidrogenação na presença de  $\text{Pd/C}$ . A

anilina **13**, quando submetida às etapas reacionais similares às descritas no Esquema 1, levaram à formação do derivado desejado **3** em 12 % de rendimento global para 5 etapas.<sup>22</sup>

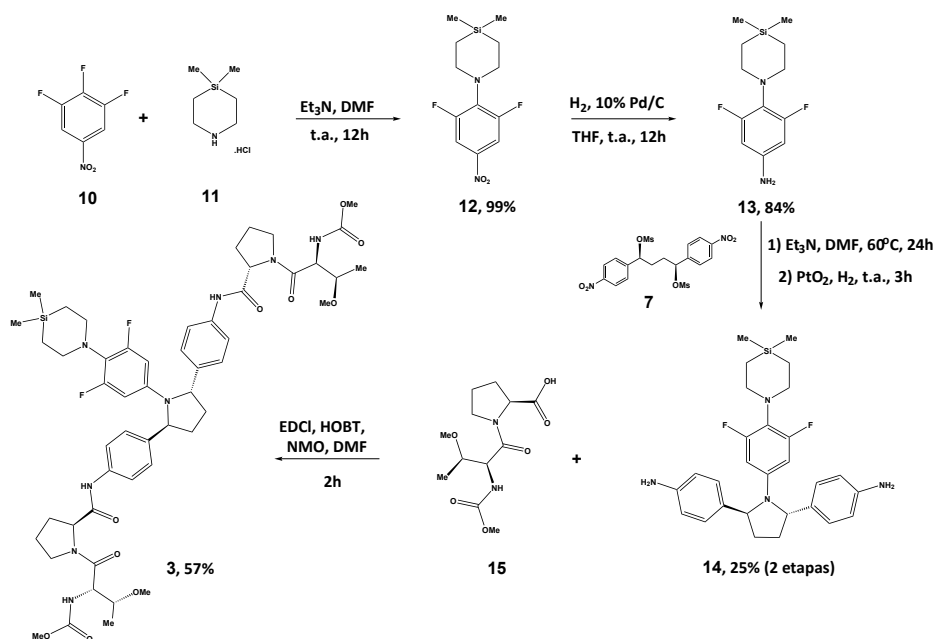
Esses dois inibidores de NS5A do vírus HCV (**2** e **3**) apresentaram maior atividade genotípica em relação ao fármaco comercial **1** e excelentes propriedades farmacocinéticas, sendo derivados representativos da vantagem em acrescentar átomos de silício quando se deseja aprimorar atividade e/ou propriedades farmacocinéticas.

## 2.2. Derivados contendo silício com atividades antibacterianas

Com alguns micrômetros de comprimento, as bactérias são unicelulares, 10 a 100 vezes maiores do que os vírus e têm diversas formas, que variam de esferas a hastes e espirais. Sendo micro-organismos sem núcleo definido



Esquema 1. Síntese do derivado siliado **2**<sup>23</sup>



Esquema 2. Síntese do derivado siliado **3**<sup>22</sup>

(procariontes), mantêm seu material genético dispersos no citoplasma, formado por uma única molécula circular de DNA que codifica os genes essenciais para a reprodução e outras funções celulares.<sup>19,24</sup>

As bactérias possuem diferentes espessuras em sua parede celular, o que permite assim diferenciá-las. Bactérias Gram-positivas possuem maior espessura e as Gram-negativas possuem uma única camada fina de peptidoglicano.<sup>25</sup> As micobactérias, por sua vez, apresentam uma parede celular rica em lipídeos, se diferenciando das anteriores por terem uma taxa de crescimento lenta, serem mais resistentes à antibióticos e antibacterianos comuns, assim como à detergentes.<sup>26</sup>

Apesar das bactérias desempenharem inúmeras funções na natureza, alguns desses micro-organismos podem ser patógenos como as bactérias Gram-positivas do gênero *Staphylococcus*, a título de exemplo a *S. aureus* que gera infecções pós-cirúrgica ou alimentares e do gênero *Streptococcus* como *S. pneumoniae*, um dos patógenos responsáveis pela meningite.

Outras bactérias patógenas Gram-negativas são dos gêneros *Escherichia* e *Pseudomonas*, como *E. coli* e *P. aeruginosa* responsáveis por infecções no trato urinário e do gênero *Neisseria* como *N. meningitidis* outro exemplo de um dos patógenos mais comuns que causa a meningite.<sup>25</sup> Além desses exemplos, temos as micobactérias como o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), o agente causador da tuberculose (TB).<sup>26</sup>

Todas as infecções destacadas possuem tratamento, contudo, a utilização inadequada de antibióticos pela população em geral tem acarretado o desenvolvimento de bactérias resistentes aos medicamentos disponíveis no mercado, sendo essa uma das maiores ameaças à saúde global.<sup>27</sup>

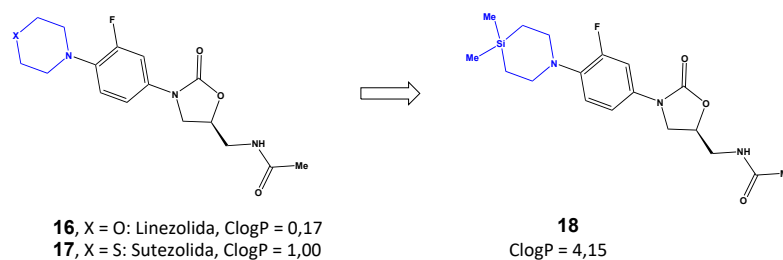
A meningite, por exemplo, é uma doença fatal que tem o tratamento iniciado com antibióticos de amplo espectro antes mesmo da identificação do patógeno responsável. Uma vez que a barreira hematoencefálica que protege o sistema nervoso central é altamente seletiva para a entrada de compostos no cérebro, infecções cerebrais como a meningite podem ser difíceis de tratar. Assim, a busca por medicamentos capazes de atravessarem essa barreira protetora, é uma tarefa desafiadora aos químicos medicinais.<sup>28</sup> Além da permeabilidade, outro problema no tratamento dessas infecções é o desenvolvimento de resistência bacteriana.

A alternativa que Seetharamsingh *et al.* encontraram para aprimorar a permeabilidade foi o desenvolvimento de derivados de silício, mais lipofílicos que os antibióticos existentes no mercado, para favorecer a penetração na barreira hematoencefálica.<sup>28</sup> Baseados no fármaco linezolidina (**16**) e no candidato à fármaco sutezolidina (**17**) foi racionalizada a incorporação de um átomo de silício no lugar do oxigênio ou enxofre, no anel morfolina ou tiomorfolina, respectivamente, para gerar o derivado **18**. O objetivo foi alcançar, além da atividade inibitória à bactéria responsável pela infecção, uma consequente maior facilidade na penetração da barreira encefálica por aumento da lipofilicidade desses derivados, guiados, inclusive, pelos cálculos de ClogP das estruturas (Figura 2).

O derivado **18** foi preparado através de uma série de reações como demonstrado no Esquema 3. Após ciclização de **19** e remoção do grupo protetor, chega-se no cloridrato, que submetido à uma reação de Substituição Nucleofílica Aromática, forma o composto **21**. Quando **21** foi tratado em condições de hidrogenação catalítica, seguido de proteção do grupo amino formado, obteve-se **22**, que foi submetido a condições de ciclização para formar o anel oxazolidinônico. Após a remoção do grupo protetor Boc e a reação de acetilação, o derivado **18** foi sintetizado em 6 % de rendimento global para 10 etapas (Esquema 3).<sup>28</sup>

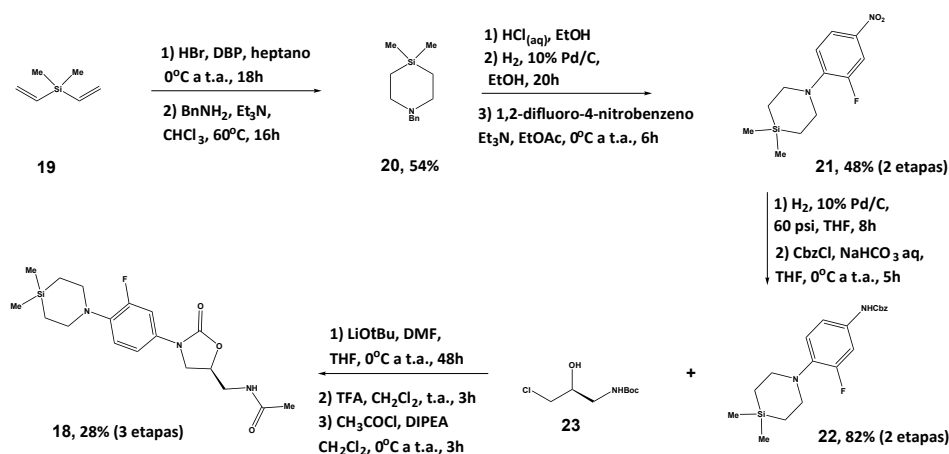
Após testes de atividades à diferentes cepas de *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, o derivado **18** apresentou a melhor concentração inibitória mínima (CIM) frente à cepa *S. pneumoniae* ATCC 6303 (8 mg/mL). Apesar de uma potência menor quando comparada ao fármaco controle linezolidina (CIM = 0,5 mg/mL), o derivado sililado apresentou uma razão cérebro/plasma 14 vezes maior, indicando assim seu potencial em doenças associadas ao cérebro. Além disso, após 24 h de incubação com hepatoma humano (HepG2) e células epiteliais traqueais (HTEpiC) o derivado apresentou nenhuma citotoxicidade em concentração > 10 µM.<sup>28</sup>

A tuberculose, por sua vez, é uma doença muito conhecida que acomete a civilização humana desde os seus primórdios e continua sendo, até os dias de hoje, motivo de preocupação de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que esteja entre as dez principais causas de morte no mundo. Apenas em 2019 foram estimadas 10 milhões de pessoas adoecidas, destas, 1,4 milhão foram a óbito, dentre elas, 0,2 milhão portavam o vírus da imunodeficiência humana (HIV).<sup>29</sup>



Legenda: Em azul destaca-se o anel morfolina **16**, tiomorfolina **17** e silimorfolina **18**

**Figura 2.** Fármaco linezolidina (**16**), candidato à fármaco contra TB sutezolidina (**17**) e o derivado **18**<sup>28</sup>

Esquema 3. Síntese do derivado sililado 18<sup>28</sup>

Apesar de existir tratamento para a tuberculose, a taxa de resposta é lenta acarretando a séria ameaça global de desenvolvimento de resistência aos antibióticos. Diante desses desafios, Ramesh *et al.* estudaram a incorporação de átomos de silício em arcabouços estruturais de fármacos já testados em humanos para outras finalidades e que apresentaram uma CIM de 0,7-1,5 mg/L para MTB. Com a incorporação de átomos de silício, os autores buscaram identificar novos candidatos antituberculose e com a vantagem de aumentar a possibilidade desse fármaco romper a barreira hematoencefálica do cérebro, podendo ser útil também para tratamento da tuberculose do sistema nervoso central.<sup>30</sup>

Baseados na semelhança estrutural do candidato pré-clínico para TB, BM212 (**24**), com o fármaco para obesidade rimonabante (**25**, Figura 3), os autores racionalizaram modificações estruturais em seus arcabouços moleculares para enfatizar a atividade anti MTB. O fato de **25** atuar bloqueando o receptor CB1, expresso principalmente no sistema nervoso central e periférico, torna a estratégia útil, inclusive, para tratamento da tuberculose cerebral.<sup>30</sup>

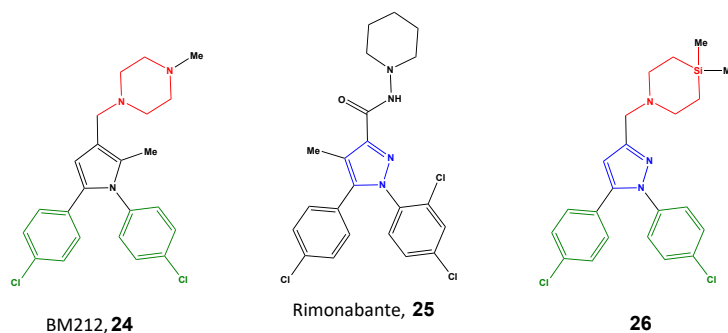
A proposta dos autores nesse trabalho foi sintetizar uma série de derivados de **24** e **25**, sendo alguns incorporados com átomos de silício, onde o derivado mais potente contra

MTB, **26**, apresentou CIM de 0,031 mg/mL, contra as CIM de 0,7 e 0,3 mg/mL para **24** e isoniazida (controle positivo), respectivamente (Figura 3). Além disso, **26** mostrou excelente seletividade para MTB sobre o efeito citotóxico contra as linhagens celulares testadas: células epiteliais pulmonares A549 (IS = 841,3) e células de hepatoma humano HepG2 (IS = 306,32). O perfil ADME de **26** também foi avaliado e destaca-se sua estabilidade de 100 % no plasma humano.<sup>30</sup>

A síntese desse derivado se iniciou com a reação entre **27** e **28** em ácido acético glacial sob refluxo para obtenção do intermediário **29**. Posterior redução do grupo éster, mesilação do álcool e reação de substituição nucleofílica com a amina desejada gerou o derivado **26** em 31 % de rendimento global (4 etapas, Esquema 4).<sup>30</sup>

Esses dois exemplos recentes na literatura demonstram o potencial dessa abordagem na busca de compostos com ação antibacteriana, permitindo, com o acréscimo de átomos de silício em seus arcabouços moleculares, aprimorar as atividades de fármacos já existentes e modular suas propriedades farmacocinéticas.

Outro exemplo de derivados contendo silício com atividade bacteriana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas foi reportado por Devi *et al.*<sup>31</sup> No entanto,



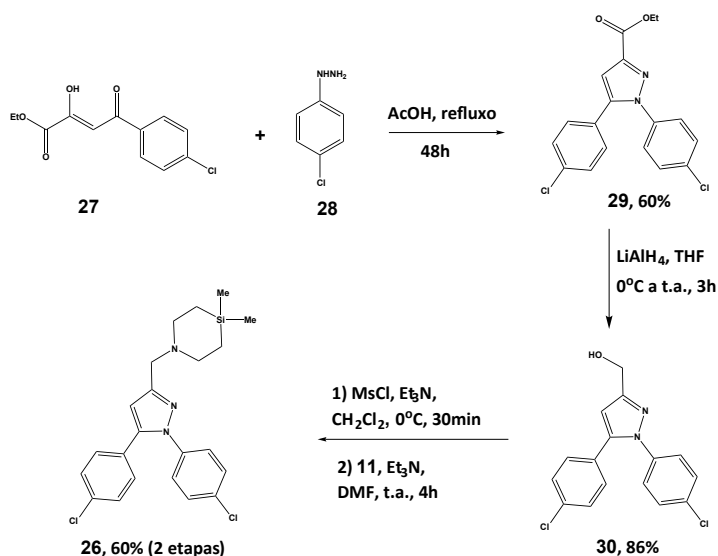
Legenda:

Em vermelho destaca-se o núcleo piperazina em **24** que foi substituído por um heterociclo contendo silício em **26**.

Em azul o anel pirazol de **25** que foi mantido em **26**.

Em verde, os grupos p-clorofenilas de **24** que se mantiveram em **26**.

Figura 3. Candidato à fármaco **24**, fármaco **25** e derivado sintetizado **26**<sup>30</sup>

Esquema 4. Síntese do derivado **26**<sup>30</sup>

diferente dos exemplos anteriores, o derivado trata-se de um complexo octaedro formado por uma base de Schiff coordenada ao átomo de silício, não caracterizando, portanto, um exemplo de fármaco contendo um átomo de silício pertencente, covalentemente, ao arcabouço estrutural da molécula.

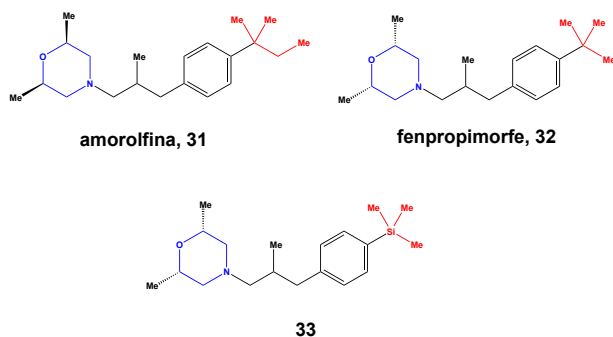
### 2.3. Compostos de silício com atividades antifúngicas

Fungos são micro-organismos eucariontes que incluem leveduras, bolores e cogumelos. Seus esporos podem ser infecciosos, causando desde simples micoses a Histoplasmose mortal.<sup>19</sup>

As doenças causadas por fungos em humanos diferem de outras infecções devido aos fungos compartilharem muitas semelhanças com as células humanas hospedeiras, o que prejudica o desenvolvimento de compostos antifúngicos. Além disso, os patógenos infectam uma ampla gama de tipos de células, sendo que um único fungo patógeno pode infectar vários tecidos no mesmo paciente (dependendo

do estado imunológico do hospedeiro) e pode sofrer mudanças morfológicas durante a infecção. No entanto, por muitos anos as infecções fúngicas tiveram sua gravidade negligenciadas pelas autoridades de saúde, até que o aumento no número de pacientes imunocomprometidos mudou esse quadro devido à suscetibilidade a infecções fúngicas desses pacientes. Doenças desde micoses cutâneas, ceratite fúngica, meningite criptocócica, pneumonia até histoplasmose são causadas por fungos.<sup>32,33</sup>

Segundo Jachak *et al.*, as morfolininas parecem ser antifúngicos ideais, pois interagem seletivamente com dois alvos fúngicos não encontrados em outras células eucarióticas, as enzimas esterol redutase e esterol isomerase. Isso resulta em dificuldade para os fungos adquirirem resistências a esses fármacos, uma vez que necessitaria de mutação em dois genes das enzimas. Um exemplo dessa classe é o fármaco amorolfina (**31**, Figura 4) que embora bastante eficaz *in vitro*, é ineficaz contra infecções fúngicas invasivas devido ao rápido metabolismo dentro do hospedeiro.<sup>33</sup>



Legenda:

Em **vermelho** destacam-se os grupos terc-pentila em **31**, terc-butila em **32** e trimetilsilila em **33**, destacando a troca bioisostérica de **32** para **33**.  
Em **azul** o anel morfolina presente nos três compostos.

**Figura 4.** Fármaco amorolfina **31**, fenpropimorfe **32** e o derivado **33**<sup>33</sup>

Com isso em mente, Jachak e seus colaboradores racionalizaram a síntese de derivados de morfolin, modificadas pela incorporação de átomos de silício tornando-as mais lipofílicas em comparação com os fármacos fenpropimorfe (**32**) e amorolfina (**31**). Embora o aumento da lipofilicidade possa resultar em problemas de solubilidade, isso pode ser balanceado pela incorporação de grupos polares na molécula, como a própria morfolina. O derivado **33** (Figura 4) apresentou melhor atividade antifúngica frente à diversos patógenos quando comparado aos fármacos mencionados (Tabela 3). Além de similar à menor toxicidade quando comparada aos valores de **31** e **32** (**33**,  $IC_{50} = 64$  mg/mL; **31**,  $IC_{50} = 103,33$  mg/mL; **32**,  $IC_{50} = 62,8$  mg/mL para células HEK293).<sup>33</sup>

A preparação do derivado **33** inicia-se com a reação de Wittig entre o aldeído **34** e a respectiva fosforana em tolueno sob refluxo. Posterior hidrogenação catalítica da dupla ligação e hidrólise do grupo funcional éster à ácido carboxílico gera o intermediário **36**. Esse intermediário é submetido ao acoplamento peptídico com a respectiva amina, fornecendo o intermediário **37**, que, após redução com  $LiAlH_4$  em tetrahidrofurano (THF) sob refluxo, gerou o derivado desejado **33** em 60 % de rendimento para 5 etapas (Esquema 5).<sup>33</sup>

Assim como para os compostos antibacterianos, um complexo octaedro a base de silício também foi desenvolvido para testar a atividade antifúngica e o mesmo exibiu

atividade seletiva contra o fungo *Cryptococcus neoformans*, agente responsável pela meningite criptocócica. Apesar de não ser o escopo dessa revisão, a utilização de silícios metalóides pode ter potencial aplicação biológica, além da pouca toxicidade inerente ao silício quando comparado com outros complexos metálicos envolvendo metais de transição.<sup>34</sup>

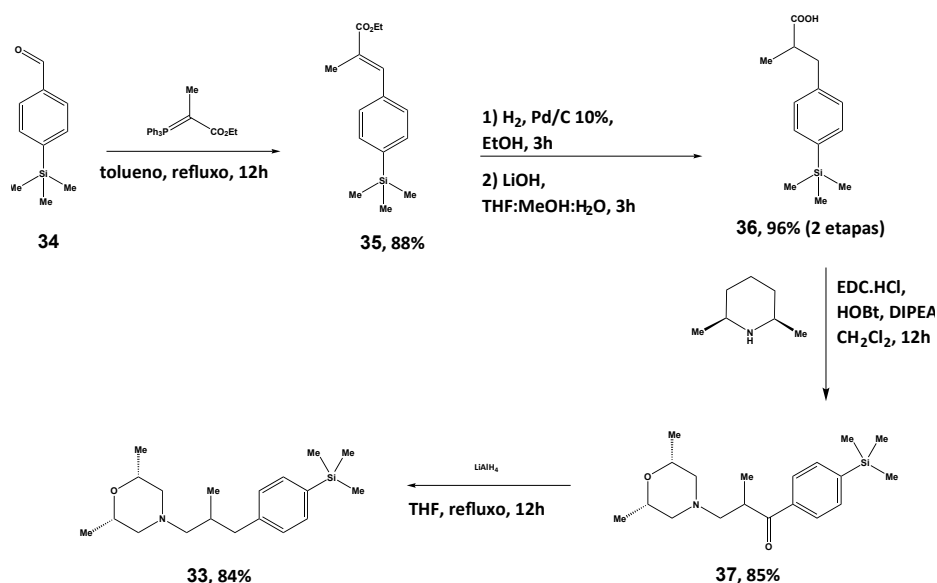
## 2.4. Derivados contendo silício com atividades antiprotozoários

Protozoários são micro-organismos unicelulares, eucariontes que além de estrutura interna, realizam atividades metabólicas também complexas. Em protozoários não ciliados, o núcleo é vesicular, com a cromatina espalhada dando uma aparência difusa a ele; todos os núcleos do organismo individual parecem semelhantes. Os ciliados possuem um micronúcleo e um macronúcleo, que parecem bastante homogêneos em composição.<sup>35</sup>

Praticamente todos os humanos tiveram protozoários vivendo dentro ou sobre seus corpos em algum momento, e, embora algumas espécies não sejam prejudiciais, outras são patogênicas e geralmente produzem doenças. As doenças dos protozoários variam de muito leves a potencialmente fatais. A exemplo do *Pneumocystis carinii* causador de pneumonia em pacientes imunossuprimidos, *Toxoplasma gondii*, causador de doença inicial bastante leve seguida por

**Tabela 3.** Atividade antifúngica de amorolfina **31**, fenpropimorfe **32** e derivado sililado **33** em diferentes patógenos<sup>33</sup>

Compostos	MIC (mg/mL)					
	<i>C. albicans</i> ATCC 24433	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. neoformans</i> ATCC 34664	<i>C. glabrata</i> NCYC 388	<i>C. tropicalis</i> ATCC 750	<i>A. niger</i> ATCC 10578
<b>31</b>	1	0,25	0,125	0,125	0,5	0,5
<b>32</b>	0,5	2	1	1	2	4
<b>33</b>	0,125	0,5	0,125	0,125	0,5	0,2



**Esquema 5.** Síntese do derivado **33**<sup>33</sup>



uma infecção latente de longa duração, podendo desenvolver encefalite toxoplasmática fatal em pacientes com AIDS. *Acanthamoeba* é um gênero de amebas de vida livre que habitam o solo e a água e podem causar úlceras de córnea graves que ameaçam os olhos de usuários de lentes de contato. Outras espécies de ameba do gênero *Naegleria* são responsáveis por quase todos os casos da meningoencefalite amebiana primária, doença geralmente fatal. Outras doenças como tripanossomíase, causada por protozoário do gênero *Trypanosoma* e leishmaniose, causada por protozoários do gênero *Leishmania* são exemplos de infecções causadas por esses micro-organismos.<sup>19,35</sup>

Como exemplo específico, temos a malária, uma importante doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, que é transmitida para o homem após picadas do mosquito fêmea contaminado do gênero *Anopheles*. Das 400 espécies de *Anopheles*, cerca de 25 são bons vetores de transmissão da malária e apenas quatro espécies de protozoários, de cerca de 100 de *Plasmodium*, são capazes de infectar seres humanos: *P. falciparum*; *P. vivax*; *P. ovale* e *P. malariae*.<sup>36,37</sup> De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018 a doença apresentou uma estimativa de 405 mil mortes em todo o mundo, além de cerca de 228 milhões de pessoas infectadas, sendo um dos maiores obstáculos para o desenvolvimento dos países em que é considerada endêmica.<sup>38</sup>

Embora exista tratamento disponível para a malária, o desenvolvimento de resistência aos medicamentos representa um grande problema de saúde pública. A complicação neurológica mais grave da infecção malárica é a malária cerebral. É fatal se não for tratada e é considerada a principal causa de neuro-deficiência em crianças africanas.<sup>39</sup>

No trabalho de Li *et al.* foram sintetizados dois análogos (**38** e **39**) da cloroquina contendo silício para servirem como ligantes de complexos de Ru-(II) e Rh-(I e III) baseados na estrutura da ferroquina (**44**) com conhecida atividade antimalárica (Figura 5). Além dos ligante, os complexos tiveram as atividades farmacológicas *in vitro* testadas, e aqueles contendo rutênio (**40**, **41**, **42**) se mostraram mais ativos do que o complexo de ródio **43** contra cepas de *Plasmodium falciparum* sensíveis (cepa NF54) e resistentes (Dd2) à cloroquina. Testes também contra a bactéria

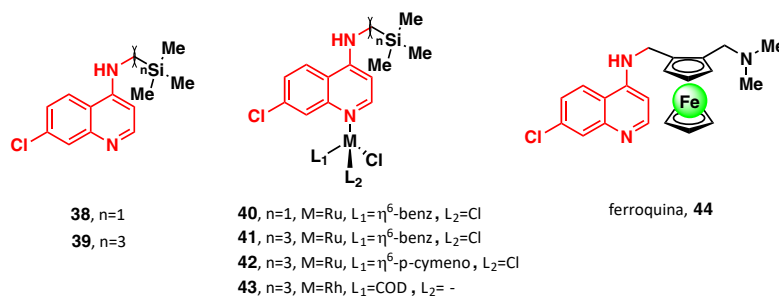
patogênica da tuberculose revelou melhor atividade para o derivado **39** e os ligantes **40** e **43**. Esses resultados estão compilados na Tabela 4. Apesar desse trabalho não trazer dados sobre a toxicidade ou seletividade dos compostos, as excelentes atividades sugerem que esta nova classe de 4-aminoquinolinas possa ser promissora para exercer efeitos antiplasmódicos por meio de múltiplos mecanismos de ação.<sup>40</sup>

Os derivados **38** e **39** foram preparados a partir de reação de substituição nucleofílica entre a 4,7-dicloroquinolina **45** com os respectivos aminosilanos em excesso, sob atmosfera inerte (argônio) e aquecimento (80 a 140 °C). Após 7 horas, os produtos foram recristalizados e obtidos em 79 e 63 % de rendimento, respectivamente. Posterior adição de uma solução do respectivo dímero metálico em diclorometano, aquecimento (45 °C) e agitação durante 2 horas, os complexos foram filtrados e recristalizados, sendo os produtos obtidos em 55-62 % de rendimento (Esquema 6).<sup>40</sup>

A patente desenvolvida por Reddy *et al.*, descreve o desenvolvimento de derivados de quinolina com incorporação de silício, bem como formulações para protótipos à fármacos com atividades contra *P. falciparum* causador da malária e *T. gondii*, patógeno causador da Toxoplasmose.<sup>39</sup>

Existem opções de tratamento para a Toxoplasmose, mas a eficácia dos medicamentos existentes contra a forma cística do parasita ainda é desconhecida, tornando difícil portanto, tratar completamente os indivíduos infectados. Estima-se que 30 % da população mundial esteja infectada com esse patógeno que é transmitido por via oral por meio do consumo de água e alimentos contaminados. Os sintomas clínicos associados à infecção por Toxoplasmose variam de graves (encefalopatia congênita em neonatos) a leves (febre autolimitada em adultos saudáveis). Estudos sugerem que a toxoplasmose crônica em humanos pode resultar em funções neurológicas alteradas devido à presença da forma cística do parasita no cérebro.<sup>39</sup>

Desse estudo destaca-se o derivado **46** (Figura 6) com mais de 95 % de inibição ao *P. falciparum* e *T. gondii* e EC<sub>50</sub> de 0,06 mM e 3,94 mM respectivamente. Apesar de não ter dados de citotoxicidade ou seletividade do derivado descritos nessa patente, sua atividade significativa associada com alta lipofilia devido à incorporação do átomo de



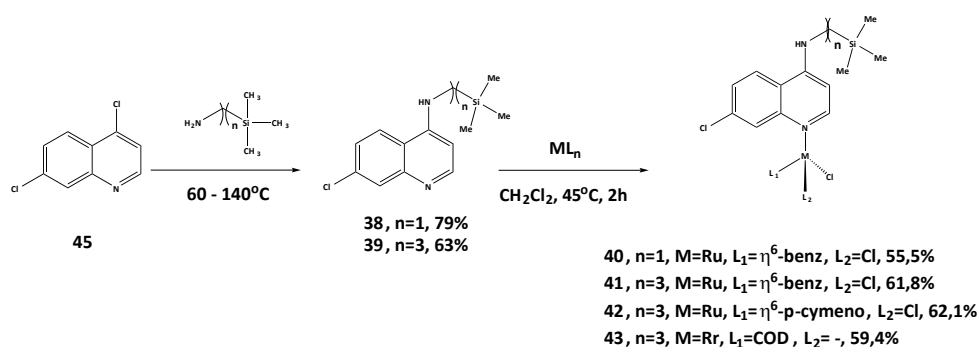
Legenda:

Em vermelho destaca-se a semelhança estrutural entre os 3 compostos

Figura 5. Antimalárico ferroquina (**44**) e derivados **38** e **39**, ligantes em complexos metálicos de rutênio e ródio (**40** – **43**)<sup>40</sup>

**Tabela 4.** Atividades *in vitro* dos compostos 38-43 e fármacos controles<sup>40</sup>

Compostos	IC <sub>50</sub> (nM)		MIC <sub>99</sub> (μM)
	<i>P. falciparum</i> NF54	<i>P. falciparum</i> Dd2	<i>M. tuberculosis</i> H37R 14 dias
38	524,74	269,74	40
39	248,08	97,65	20
40	61,40	>1749	20
41	71,70	211,77	80
42	81,61	228,96	40
43	101,22	721,13	20
Cloroquina	23,26	294,62	-
Rifampicina	-	-	0,0121

**Esquema 6.** Síntese para obtenção dos compostos de 38 a 43<sup>40</sup>

silício, pode permitir uma maior penetração cerebral, se mostrando útil, futuramente, para tratamento da malária cerebral e/ou neurotoxoplasmose.

A síntese desse derivado foi iniciada com a reação de substituição nucleofílica entre 47 e 11 em trietilamina e diclorometano à temperatura ambiente. Posterior adição do reagente de Grignard e hidrólise do grupo nitro sob refluxo foi obtido 49. Após preparação de 51 e reação de amidação na presença de 52, obtém-se o derivado 46 em 9,8 % de rendimento global para 5 etapas (Esquema 7).<sup>39</sup>

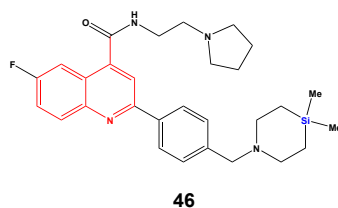
### 3. Considerações Finais

Os exemplos da literatura apresentados nesse trabalho de revisão demonstram o potencial da introdução do átomo de silício no processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos com atividade contra doenças infecciosas causadas

por vírus, bactérias, fungos e protozoários. Observa-se, no entanto, que embora o silício ofereça caminhos potenciais para novos tratamentos de doenças infecciosas, a área permanece pouco explorada. O que foi evidenciado com os poucos trabalhos encontrados nos últimos 10 anos.

Dentre as vantagens da introdução de silício nos derivados protótipos à fármacos, está a possibilidade de aprimorar as atividades já existentes e poder modular suas propriedades farmacocinéticas. Por exemplo, geralmente o átomo de silício confere um aumento na lipofilicidade dos derivados podendo ter seu uso direcionado ao desenvolvimento de fármacos para atuarem no sistema nervoso central.

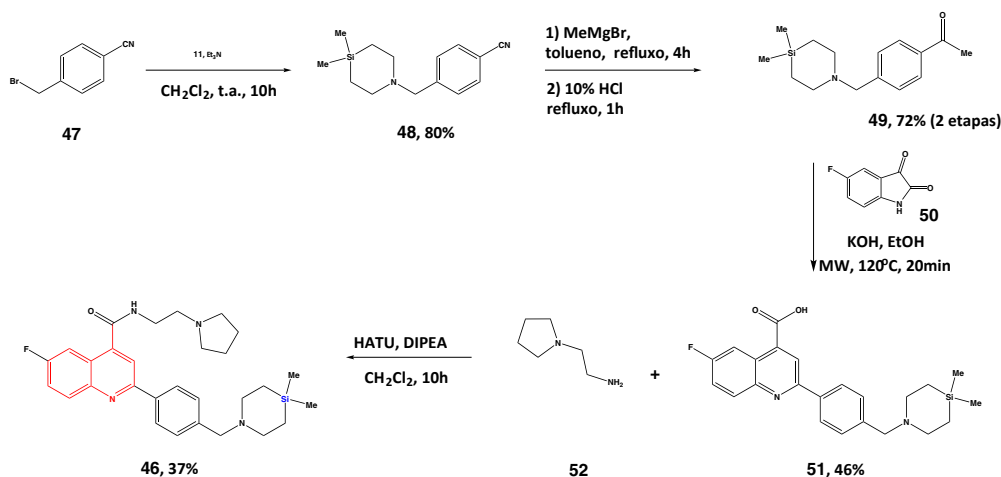
Deve-se ressaltar, no entanto, que quando se trata de desenvolvimento de fármacos, embora o aumento da lipofilicidade seja vantajoso para melhorar a potência, pode dificultar suas propriedades de administração, pois, em muitos casos, a solubilidade aquosa é importante. Assim,



Legenda:

Em vermelho destaca-se o núcleo quinolína  
Em azul destaca-se o átomo de silício na cadeia lateral

**Figura 6.** Derivado sililado com atividade antimalárica e antitoxoplasmose<sup>39</sup>

Esquema 7. Síntese para a obtenção de **46**<sup>39</sup>

deve-se buscar o correto equilíbrio entre a lipofilicidade e a hidrofiliabilidade na descoberta de novos candidatos assim como os corretos meios de administração desses compostos.

Apesar dos muitos conceitos destacados como vantajosos na incorporação de silício nos derivados, até o nosso conhecimento, não há ainda fármacos comercializados com o incremento desse átomo. Espera-se, contudo, que essa interessante classe de compostos venha a se tornar comum no desenvolvimento de novas moléculas e os estudos possam resultar em fármacos comercializados em breve.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Departamento de Química da UEL e à agência CAPES (código financiamento 001) pelo auxílio financeiro.

## Referências Bibliográficas

- Sítio da World Health Organization (WHO). <<https://www.who.int/news/item/15-02-2021-who-lists-two-additional-covid-19-vaccines-for-emergency-use-and-covax-roll-out>> Acesso em: 17 fevereiro 2021.
- Ji, X.; Li, Z.; Medicinal Chemistry Strategies toward Host Targeting Antiviral Agents. *Medicinal Research Reviews* **2020**, *40*, 1519. [CrossRef] [PubMed].
- Bimonte, S.; Crispo, A.; Amore, A.; Celentano, E.; Cuomo, A.; Cascella, M.; Potential Antiviral Drugs for SARS-Cov-2 Treatment: Preclinical Findings and Ongoing Clinical Research. *In Vivo* **2020**, *34*, 1597. [CrossRef] [PubMed].
- Mendoza, P.; Jackson, J. R.; Oliveira, T. Y.; Gaebler, C.; Ramos, V.; Caskey, M.; Jankovic, M.; Nussenzweig, M. C.; Cohn, L. B.; Antigen-Responsive Cd4+ t Cell Clones Contribute to the Hiv-1 Latent Reservoir. *Journal of Experimental Medicine* **2020**, *217*, 1. [CrossRef] [PubMed].
- Rozera, R.; Verma, S.; Kumar, R.; Haque, A.; Attri, A.; Herbal Remedies, Vaccines and Drugs for Dengue Fever: Emerging Prevention and Treatment Strategies. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* **2019**, *12*, 147. [CrossRef].
- Singhi, S.; Kissoon, N.; Bansal, A.; Dengue e Dengue Hemorrágico: Aspectos Do Manejo Na Unidade de Terapia Intensiva. *Jornal de Pediatria* **2007**, *83*, 22. [CrossRef].
- Oliveira, R.; Miranda, D.; Magalhães, J.; Capela, R.; Perry, M. J.; O'Neill, P. M.; Moreira, R.; Lopes, F.; From Hybrid Compounds to Targeted Drug Delivery in Antimalarial Therapy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, *23*, 5120. [CrossRef] [PubMed].
- Opal, S. M.; Non-Antibiotic Treatments for Bacterial Diseases in an Era of Progressive Antibiotic Resistance. *Critical Care* **2016**, *20*, 10. [CrossRef] [PubMed].
- Sítio da World Health Organization. What Is Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) and How Do We Control It? <[https://www.who.int/westernpacific/news/q-a-detail/what-is-multidrug-resistant-tuberculosis-\(mdr-tb\)-and-how-do-we-control-it#:~:text=What is multidrug-resistant tuberculosis and how do we control most powerful anti-TB drugs](https://www.who.int/westernpacific/news/q-a-detail/what-is-multidrug-resistant-tuberculosis-(mdr-tb)-and-how-do-we-control-it#:~:text=What is multidrug-resistant tuberculosis and how do we control most powerful anti-TB drugs)> Acesso em: 15 outubro 2020.
- Franz, A. K.; Wilson, S. O.; Organosilicon Molecules with Medicinal Applications. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 388. [CrossRef] [PubMed].
- Ortega, R.; Sanchez-Quesada, J.; Lorenz, C.; Dolega, G.; Karawajczyk, A.; Sanz, M.; Showell, G.; Giordanetto, F. Design and Synthesis of 1,1-Disubstituted-1-Silacycloalkane-Based Compound Libraries. *Bioorganic Medicinal Chemistry* **2015**, *23*, 2716. [CrossRef] [PubMed].
- Ramesh, R.; Reddy, D. S.; Quest for Novel Chemical Entities through Incorporation of Silicon in Drug Scaffolds. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61*, 3779. [CrossRef] [PubMed].
- Meanwell, N. A.; Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 2529. [CrossRef] [PubMed].
- Showell, G. A.; Mills, J. S.; Chemistry Challenges in Lead Optimization: Silicon Isosteres in Drug Discovery. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 551. [CrossRef] [PubMed].
- Chen, C.; Mcn, S.; Glekas, A.; Hewitt, G. W.; Trainor, G. L.; Erickson-viitanen, S.; Garber, S. S.; Cordova, B.; Je, S.; Klabe, R. M.; Drug Design with a New Transition State Analog of the Hydrated Carbonyl: Silicon-Based Inhibitors of the HIV Protease. *Cell Chemical Biology* **2001**, *8*, 1161. [CrossRef] [PubMed].

16. Wang, Y.X.; Zhang, S.; Li, F.C.; Zhou, Y.; Zhang, Y.; Zhang, R. Y.; Zhu, J.; Ren, Y.X.; Tan, Y.; Qin, C.; Li, Y.H.; Li, X.X. C.Y.Z.Z.F.; Therapeutic Target Database 2020: Enriched Resource for Facilitating Research and Early Development of Targeted Therapeutics. *Nucleic Acids Research* **2020**, *48*, D1031–D1041. [CrossRef]
17. Sítio da US National Library of Medicine <<https://clinicaltrials.gov/>> Acesso em 16 fevereiro de 2021.
18. Breitbart, M.; Rohwer, F.; Here a Virus, There a Virus, Everywhere the Same Virus? *Trends in Microbiology* **2005**, *13*, 278. [CrossRef] [PubMed].
19. Drexler M.; *What You Need to Know About Infectious Disease*; National Academies Press: Whashington, 2011. [CrossRef].
20. Sítio do Ministério da Saúde do Brasil. Sobre a Doença: o que é COVID-19 <<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>> Acesso em: 16 outubro 2020.
21. Caly, L.; Druce, J. D.; Catton, M. G.; Jans, D. A.; Wagstaff, K. M.; The FDA-Approved Drug Ivermectin Inhibits the Replication of SARS-CoV-2 in Vitro. *Antiviral Research* **2020**, 104787. [CrossRef] [PubMed].
22. Liu, B.; Gai, K.; Qin, H.; Wang, J.; Liu, X.; Cao, Y.; Lu, Q.; Lu, D.; Chen, D.; Shen, H.; Song, W.; Mei, J.; Wang, X.; Xu, H.; Zhang, Y.; Discovery of a Silicon-Containing Pan-Genotype Hepatitis C Virus NS5A Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63*, 5312. [CrossRef] [PubMed].
23. Liu, B.; Gai, K.; Qin, H.; Liu, X.; Cao, Y.; Lu, Q.; Lu, D.; Chen, D.; Shen, H.; Song, W.; Zhang, Y.; Wang, X.; Xu, H.; Zhanget, Y.; Design, Synthesis and Identification of Silicon-Containing HCV NS5A Inhibitors with Pan-Genotype Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2018**, *148*, 95. [CrossRef] [PubMed].
24. Levinson, W.; *Microbiologia Médica e Imunologia* AMGH: Porto Alegre, 2016.
25. Tortora, Gerard J.; Funke, Berdell R.; Case, C. L.; *Microbiologia*, Grupo A: Porto Alegre, 2017.
26. Murray, P. R.; Rosenthal, K. S. . *Microbiologia Médica*; Elsevier Inc.: Rio de Janeiro, 2014.
27. Sítio da World Health Organization. Antibiotic resistance <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>> Acessado em 15 outubro 2020).
28. Seetharamsingh, B.; Ramesh, R.; Dange, S. S.; Khairnar, P. V.; Singhal, S.; Upadhyay, D.; Veeraraghavan, S.; Viswanadha, S.; Vakkalanka, S.; Reddy, D. S.; Design, Synthesis, and Identification of Silicon Incorporated Oxazolidinone Antibiotics with Improved Brain Exposure. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *6*, 1105. [CrossRef] [PubMed].
29. Sítio da World Health Organization. Tuberculosis <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>> Acesso em: 16 outubro 2020.
30. Ramesh, R.; Shingare, R. D.; Kumar, V.; Anand, A.; B, S.; Veeraraghavan, S.; Viswanadha, S.; Ummanni, R.; Gokhale, R.; Srinivasa Reddy, D.; Repurposing of a Drug Scaffold: Identification of Novel Sila Analogues of Rimonabant as Potent Antitubercular Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *122*, 723. [CrossRef] [PubMed].
31. Devi, J.; Devi, S.; Kumar, A.; Synthesis, Antibacterial Evaluation and QSAR Analysis of Schiff Base Complexes Derived from [2,2'-(Ethyleneedioxy)Bis(Ethylamine)] and Aromatic Aldehydes. *MedChemComm* **2016**, *7*, 932. [CrossRef].
32. Rodrigues, M. L.; Nosanchuk, J. D.; Fungal Diseases as Neglected Pathogens: A Wake-up Call to Public Health Officials. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **2020**, *14*, 1. [CrossRef] [PubMed].
33. Jachak, G. R.; Ramesh, R.; Sant, D. G.; Jorwekar, S. U.; Jadhav, M. R.; Tupe, S. G.; Deshpande, M. V.; Reddy, D. S.; Silicon Incorporated Morpholine Antifungals: Design, Synthesis, and Biological Evaluation. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *6*, 1111. [CrossRef] [PubMed].
34. Fu, C.; Fu, B.; Peng, X.; Liao, G.; Discovery of an Octahedral Silicon Complex as a Potent Antifungal Agent. *Molecules* **2017**, *22*, 2. [CrossRef] [PubMed].
35. Yaeger, R. G.; Em *Medical Microbiology*; S., B., Ed.; University of Texas Medical Branch at Galveston: Galveston, 1996, cap 3.
36. França, T. C. C.; dos Santos, M. G.; Figueroa-Villar, J. D.; Malária: Aspectos Históricos e Quimioterapia. *Química Nova* **2008**, *31*, 1271. [CrossRef]
37. White, N. J.; Pukrittayakamee, S.; Hien, T. T.; Faiz, M. A.; Mokuolu, O. A.; Dondorp, A. M.; Malaria. *Lancet* **2014**, *383*, 723. [CrossRef] [PubMed].
38. Sítio da World Health Organization. World malaria report 2019. <<https://www.who.int/publications/i/item/world-malaria-report-2019>> Acessado em: 17 outubro 2020.
39. Reddy, D. S.; Shanmugam, D.; Ramesh, R.; Shukla, A.; Belekar, M. A.; Silicon Incorporated Quinolines With Anti-Malarial And Anti-Toxoplasmosis Activity. *WO/2017/168448*, **2017**. [Link]
40. Li, Y.; De Kock, C.; Smith, P. J.; Guzgay, H.; Hendricks, D. T.; Naran, K.; Mizrahi, V.; Warner, D. F.; Chibale, K.; Smith, G. S.; Synthesis, Characterization, and Pharmacological Evaluation of Silicon-Containing Aminoquinoline Organometallic Complexes as Antiplasmodial, Antitumor, and Antimycobacterial Agents. *Organometallics* **2013**, *32*, 141. [CrossRef].