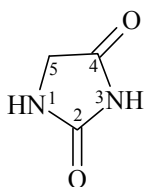


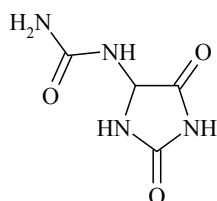
HIDANTOINI: DOBIJANJE, SVOJSTVA I ANTIKONVULZIVNA AKTIVNOST

Hidantoin je petočlani ciklični ureid koji je sadržan u brojnim biološki aktivnim jedinjenjima kao što su antiaritmici, antikonvulzivi i antitumor agensi. U ovom radu su opisani postupci dobijanja derivata hidantoina, njihova fizička svojstva i reaktivnost. Prikazani su najčešće korišćeni antikonvulzivi iz grupe hidantoina, a razmatran je i uticaj strukture na antikonvulzivnu aktivnost različitih derivata sa aspekta lipofilnosti i mogućnosti uspostavljanja vodoničnih veza.

Hidantoin (imidazolidin-2,4-dion, slika 1) je otkrio Bayer (Bayer) 1861. godine kao proizvod hidrogenovanja alantoina (slika 2)[1]. Alantoin (slika 2), jedan od nekoliko derivata hidantoina koji se javljaju u prirodi, proizvod je metabolizma purina i nalazi se u urinu većine životinja (ali ne i čoveka). Bayer je sintetisao hidantoin iz bromacetiluree nekoliko godina pre nego što je Štrecker (Strecker) [2] utvrdio njegovu stukturu.



Slika 1. Hidantoin.
Figure 1. Hydantoin.



Slika 2. Alantoin.
Figure 2. Allantoin.

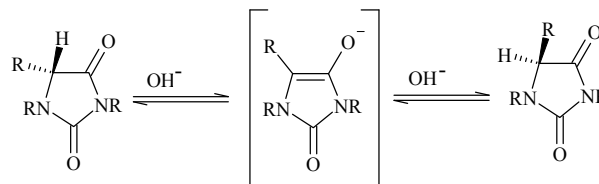
Hidantoin se može izolovati iz pupoljaka platana, iz mladice šećerne repe i trulog kitovog mesa.

Derivati hidantoina su važni intermedijeri u sintezi nekoliko aminokiselina. Danas se najviše primenjuju u medicini kao antikonvulzivi u lečenju epilepsije [3,4] i srčane aritmije [5,6], ali i kao baktericidi [7], fungicidi [7] i u terapiji neoplazmi [8]. Nirvanol, 5-etil-5-fenilhidantoin, prvi hidantoin koji se primenjivao u medicini [9]; sintetizovan je 1916. i upotrebljavan do 1932. kada je ustanovljeno da je toksičan pri redovnoj upotrebi. Zamenio ga je fenitoin, 5,5-difenilhidantoin, za koji je utvrđeno da je najefikasniji antikonvulziv sa najslabije izraženim sedativno-hipnotičkim efektom [10].

U hemijskoj industriji, različiti 5,5-disupstituisani hidantoini se koriste za dobijanje voodootpornih i termički stabilnih epoksi smola [11]. Ostali derivati su komponente u mnogim proizvodima široke potrošnje, kao što su lakovi za kosu, kozmetika i fotografski film.

STRUKTURA HIDANTOINA

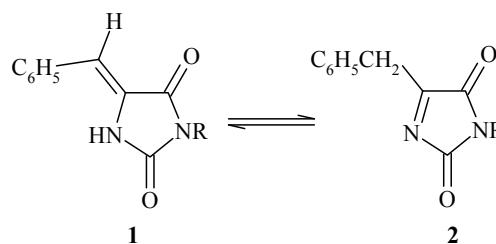
Iako u hidantoinском prstenu postoje dve karbo-nilne grupe, udeo enol oblika je beznačajan. U alkalnoj sredini optički aktivni hidantoini lako tautomerizuju što ukazuje na postojanje enol strukture (šema 1) [12].



Šema 1. Tautomerizacija optički aktivnih hidantoina u alkalnoj sredini.

Scheme 1. Tautomerism of optically active hydantoin under alkaline conditions.

Druga vrsta tautomerije se uočava ako u položaju 5 postoji dvostruka veza. Na primer, *cis/trans* izomeri tautomera **1** se mogu izolovati samo ako su atomi azota supstituisani (šema 2) [13].



Šema 2. Tautomerizacija hidantoina kada je u položaju 5 nezasićena veza.

Scheme 2. Tautomerism of hydantoin when the 5-position is unsaturated.

Kristalografska proučavanja strukture 5,5-disupstituisanih hidantoina i njihovih tio- i seleno-analoga pokazuju da je hidantoinски prsten približno planaran. Ugljenikov atom u položaju 5 je sp³ hibridizovan, usled čega su uglovi između veza promenjeni: (N¹C⁵C⁴) = 99–100° i (C⁶C⁵C⁶) = 111,5–112,5° [7]. Kod 5,5-difenilhidantoina, fenil supstituenti su izvijeni izvan ravni hidantoinског prstena za ugao od 104–114°. Takođe i dva

Autor za prepisku: N. Trišović, Tehnološko-metalurški fakultet, Karnegijeva 4, 11120 Beograd.

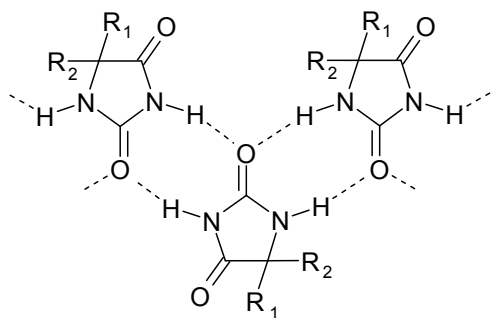
E-pošta: n.trisovic@yahoo.com

Rad primljen: 17. novembar 2008.

Rad prihvaćen: 13. novembar 2008.

fenil jezgra su uvrnuta jedno prema drugom za ugao od 90–105° [7].

Molekul hidantoina gradi vodonične veze sa dva susedna molekula. Rastojanje molekula povezanih vodoničnom vezom (N–H···O=C) manja su od 28,7 nm, a uglovi veze (N–H···C=O) veći su od 169°. Grupa C(4)=O ne učestvuje u stvaranju vodonične veze (slika 3) [7].

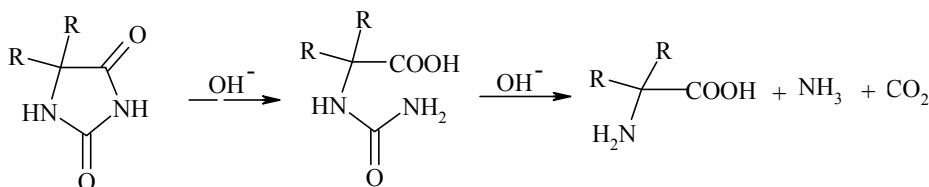


Slika 3. Vodonične veze između molekula 5,5-disupstituisanih hidantoina.

Figure 3. Hydrogen bonds between hydantoin molecules.

FIZIČKA SVOJSTVA HIDANTOINA

Hidantoin je bela, kristalna supstanca visoke temperature topljenja (217–218 °C). Hidantoini sa supstituentima na atomima azota se tope na nižim temperaturama od nesupstituisanih analoga što je posledica manje polarnosti molekula i smanjene mogućnosti građenja intermolekulskih vodoničnih veza.



Šema 3. Hidroliza hidantoina u alkalnoj sredini.

Scheme 3. Hydrolysis of hydantoins under alkaline conditions.

Hidantoini su hidrofilni usled velike koncentracije heteroatoma i karbonilnih grupa u prstenu; dobro se rastvaraju u toploj vodi, etanolu, sirćetnoj kiselini i alkalijama.

HEMIJSKA SVOJSTVA HIDANTOINA

Kiselost

Hidantoini su slabe kiseline. Kiselost je posledica postojanja N–H veze u položaju 3 koja se nalazi između dve elektron-akceptorske karbonilne grupe. Supstitucijom u položaju 3 kiselost hidantoina se smanjuje i postaje bliska kiselosti amida. Alkil grupe u položajima N-1 i C-5 ne utiču na jonizaciju; pK_a vrednost hidantoina je 9,0, a 1-metil hidantoina 9,1 [14]. Međutim, aril i drugi

elektron-privlačni supstituenti povećavaju kiselost hidantoina, tako da 5,5-difenilhidantoin ima pK_a vrednost od 8,12, a 1-benzensulfonil-5,5-difenilhidantoina 4,89 [15]. Uvođenje arilmetilenskog lanca u položaj C-5 povećava kiselost vodonikovog atoma u položaju N-1 i čini je merljivom [16]. To je posledica stabilizacije delokalizacijom negativnog naelektrisanja na N-1.

Hidroliza

Iako hidantoini mogu da hidrolizuju u jako kiselim uslovima, većina uobičajenih postupaka se sastoji u zagrevanju u alkalnoj sredini pri čemu nastaje intermedijerna tzv. hidantoiniska kiselina koja na kraju hidrolizuje do odgovarajuće α -aminokiseline (šema 3).

Glavni nedostatak ovog postupka je što se dobijaju racemske smeše aminokiselina. D-specifične i L-specifične hidantoinaze (enzimi sposobni da hidrolizuju hidantoina) primenjuju se za dobijanje D- i L-aminokiselina. Korišćenje ovih enzima je prikazano na primeru dobijanja D-tirozina, strukturalnog fragmenta Amoxicilin antibiotika (šema 4) [17].

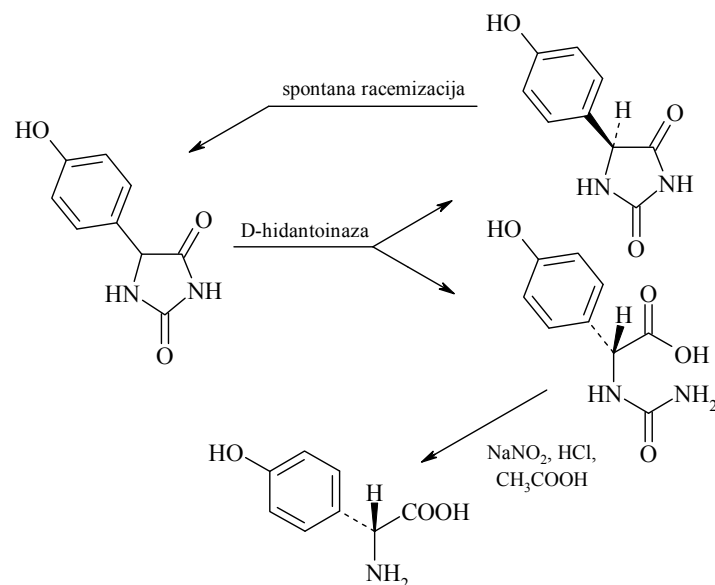
Supstitucija u položajima 1 i 3

Imidni proton N-3 je kiseliji od protona u položaju N-1. Otuda je ovaj položaj reaktivniji prema elektrofilima u baznoj sredini. Prema tome, hidantoini se mogu selektivno alkilovati na N-3 dejstvom alkil-halogenida u prisustvu alkoksida [18]. Mono-N-supstituisani derivati se mogu dobiti alkilovanjem na N-1 u specijalnim uslovima, npr. uz natrijum-hidrid u dimetilformamidu [19].

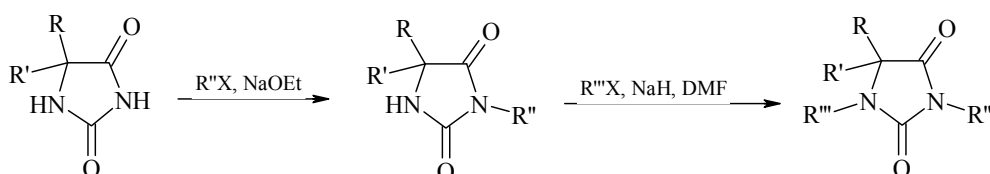
Dobijanje N-1 monoalkil derivata zahteva prethodnu zaštitu imidnog azota u obliku aminometil derivata [20]. Hidantoini sa povećanom kiselošću na N-1, kao što su 5-arilmetilen derivati, mogu lako biti monoalkilovani na N-3, a i dialkilovanje je moguće pod blagim uslovima (šema 5).

Hidantoini se mogu arilovati u položaju N-3. Na primer, tretiranjem 5,5-difenilhidantoina sa p-Pb-ksilentriacetatom u prisustvu natrijum-hidrida i katalitičke količine bakar(II)-acetata dobija se odgovarajući arilovani proizvod (šema 6) [21].

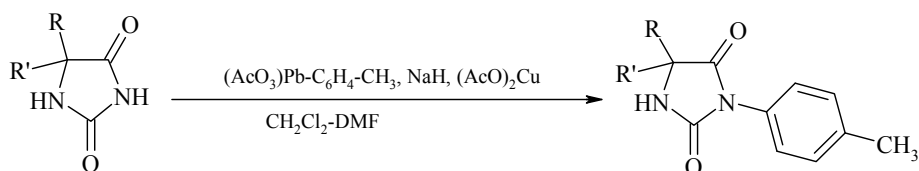
Hidantoini se mogu acetilovati u položaju 1 ili 3 ili diacetilovati zavisno od reakcionih uslova [22]. Najčešće se dobija N-1 acetil derivat. U kontaktu sa vodom 3-acetilhidantoin lako hidrolizuje i podleže unutarmole-



Šema 4. Enzimaska sinteza D-tirozina iz (±)5-(4-hidroksifenil)hidantoina.
Scheme 4. Enzymatic synthesis of D-tyrosine from (±)5-(4-hydroxyphenyl)hydantoin.



Šema 5. Alkilovanje hidantoina u položajima N-1 i N-3.
Scheme 5. Alkylation of hydantoin at N-1 and N-3.



Šema 6. Arilovanje hidantoina u položaju N-3.
Scheme 6. Arylation of hydantoin at N-3.

kulskom premeštanju pri čemu nastaje termodinamički stabilniji N-1 derivat [23]. Neki 3-acetilhidantoini se primenjuju kao selektivni acilujuć agensi.

U reakciji sa formaldehidom u kiseloj sredini nastaje 1,1-metilenbishidantoin. U neutralnoj i baznoj sredini proizvod reakcije je 3-metilolhidantoin koji zagrevanjem daje poli(metilenhidantoin) male molekulske mase. Reakcija sa dva mola formaldehida u neutralnoj sredini daje dimetilol derivate. Kada se voluminozni supstituenti nalaze u položaju 5 u prstenu kao proizvod se dobijaju N-1 monometilolhidantoini (šema 7) [24].

Reakcije na C-5

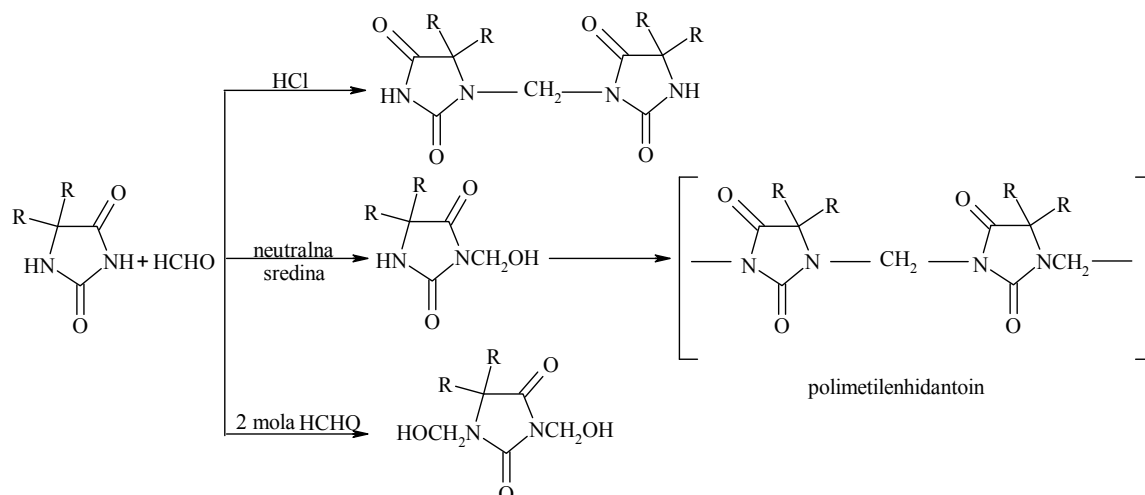
Atom C-5 hidantoina se može posmatrati kao aktivna metilenska grupa. Prema tome, u ovom položaju je omogućena reakcija bazno katalizovane kondenzacije sa aldehidima (šema 8) [25].

Neki 5-arilmetilen derivati se primenjuju kao korisni sintetički intermedijeri (šema 9 i 10) [26,27].

Analogno, reakcija sa bromom daje odgovarajuće 5-brom derivate koji su pogodni supstrati u reakcijama nukleofilne supstitucije i dehidrohalogenovanja. Tipični nukleofili (Nu) su H₂O, NH₃, RNH₂ i natrijum-barbiturat (šema 11 i 12).

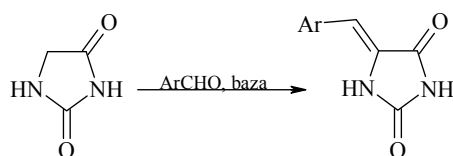
Redukcija

Litijum-aluminijumhidrid se najčešće primenjuje za redukciju hidantoina. Struktura proizvoda redukcije zavisi od reakcionih uslova i prirode supstituenata u položajima C-5, N-1 i N-3 (slika 4). Na sobnoj temperaturi obično se dobijaju odgovarajući 4-hidroksi-2-imidazolidinoni (3) ili njihovi proizvodi dehidratacije (4) [28], ako se redukcija izvodi uz refluks dobijaju se 2-imidazolidinoni (5), imidazoli (6) ili imidazolidini (7) [29].



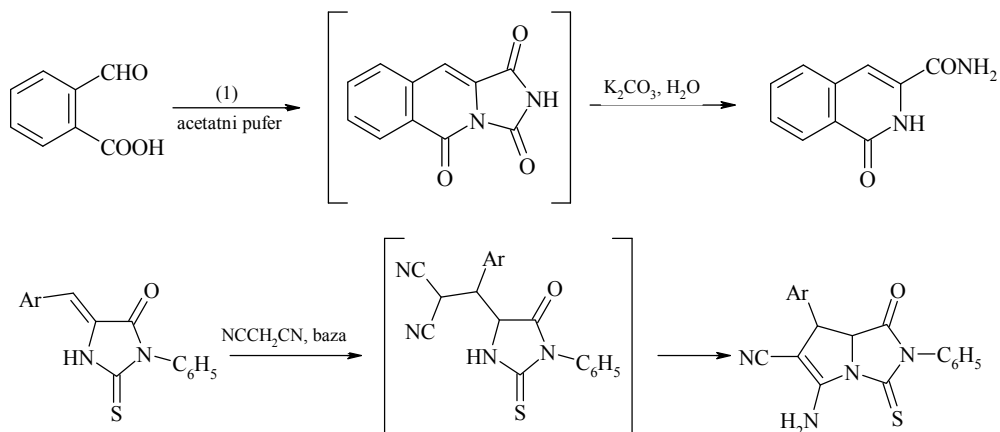
Šema 7. Reakcije hidantoina sa formaldehidom.

Scheme 7. Reactions of hydantoin with formaldehyde.



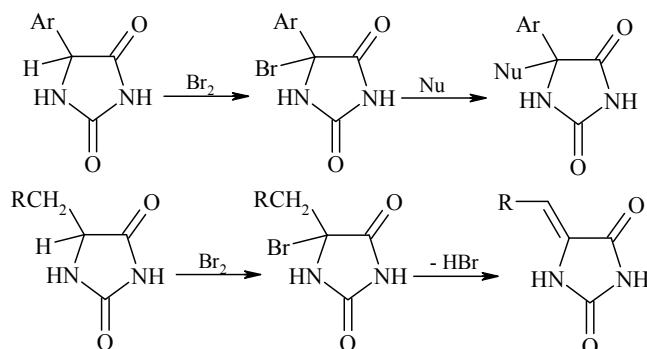
Šema 8. Bazno katalizovana reakcija kondenzacije hidantoina sa aldehydima.

Scheme 8. Base-catalyzed condensation reactions of hydantoin with aldehydes.



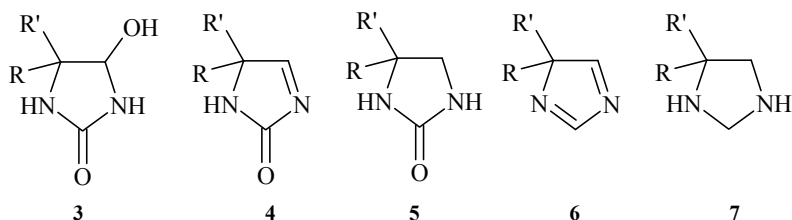
Šeme 9. i 10. 5-Substituisani hidantoini kao sintetički intermedijeri.

Schemes 9. and 10. 5-substituted hydantoin as synthetic intermediates.



Šeme 11. i 12. Dobijanje i reaktivnost 5-brom derivata hidantoina.

Schemes 11. and 12. Synthesis and reactivity of 5-brom hydantoin-derivatives.



Slika 4. Proizvodi redukcije hidantoina: 3 – 4-hidroksi-2-imidazolidinoni, 4 – dehidratacioni proizvod 4-hidroksi-2-imidazolidinona, 5 – 2-imidazolidinoni, 6 – imidazoli i 7 – imidazolidini.

Figure 4. Reduction products of hydantoin: 3 – 4-hydroxy-2-imidazolidinones, 4 – dehydration product of 4-hydroxy-2-imidazolidinones, 5 – 2-imidazolidinones, 6 – imidazoles and 7 – imidazolidines.

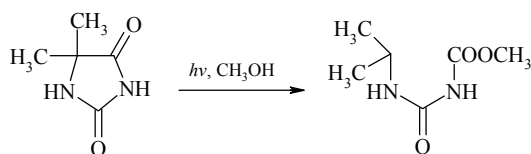
Fotohemijske reakcije

Hidantoini i druga heterociklična jedinjenja koja sadrže NCO grupu podležu fotohemijskom otvaranju prstena. Pri ozračivanju 5,5-dimetilhidantoina u metanolu bez prisustva benzofenona ili kiseonika dolazi do oksidativnog raskidanja veze C-4–C-5 (šema 13) [30].

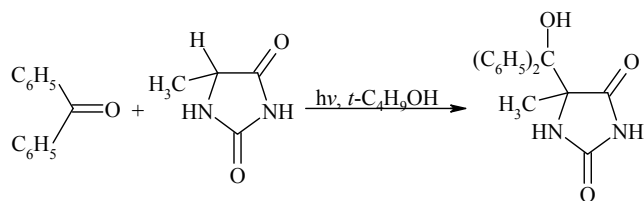
S druge strane, ako se ista fotoreakcija izvodi sa hidantoinom ili njegovim 5-supstutuisanim derivatima u prisustvu benzofenona, dolazi do oduzimanja atoma vodonika u položaju C-5 i nastali radikal kupluje sa radikalom dobijenim iz benzofenona (šema 14) [31].

SINTEZA HIDANTOINA

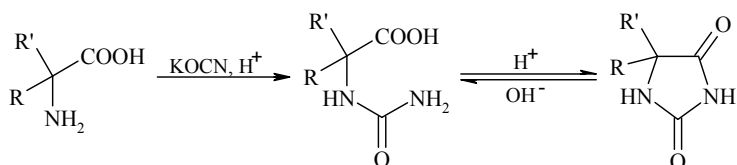
Razvijeni su različiti postupci dobijanja hidantoina



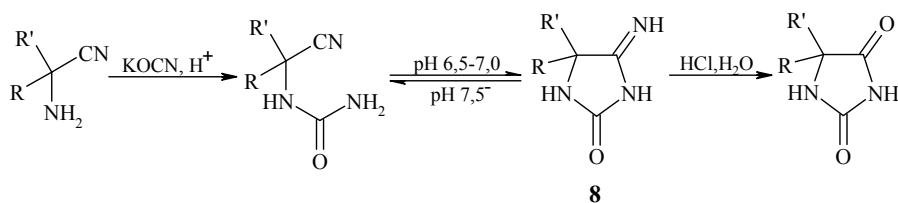
Šema 13. Fotohemijsko otvaranje hidantoinnog prstena.
Scheme 13. Hydantoin ring cleavage under photochemical conditions.



Šema 14. Fotohemijska reakcija hidantoina i benzofenona.
Scheme 14. Photoreaction carried out on hydantoin in the presence of benzophenone.



Šema 15. Ridova sinteza hidantoina iz α -aminokiselina.
Scheme 15. Read hydantoin synthesis from α -amino acids.



Šema 16. Modifikovana Ridova sinteza hidantoina iz α -aminonitrila.
Scheme 16. Modified Read hydantoin synthesis from α -amino nitriles.

i njegovih derivata. Međutim, većina je samo od naučnog značaja.

Dobijanje hidantoina iz aminokiselina

Adicijom cijanata, izocijanata i derivata uree na α -aminokiseline dobijaju se prekursori u sintezi hidantoina. Ovaj postupak je nazvan Ridova (Read) sinteza [32] i suprotan je hidrolizi hidantoina. U reakciji α -aminokiselina sa alkalnim cijanatima nastaje odgovarajuća hidantoinna kiselina koja u kiseloj sredini ciklizacijom daje hidantoin (šema 15).

U modifikovanom postupku α -aminokiseline su zamjenjene α -aminonitrilima (šema 16) [33]. Ova reakcija je poznata kao Štrekerova (Strecker) sinteza hidantoina, jer upućuje na reakciju koja se primenjuje za dobijanje α -aminonitrila iz aldehida i ketona [2]. Ciklični interme-

dijer **8** izolovan je u nekim slučajevima [34], pošto je u ravnoteži sa odgovarajućim ureidom; na položaj ravnoteže se može uticati promenom pH vrednosti sistema.

Hlorsulfonil-izocijanat je odlična alternativa za alkalne cijanate u sintezi hidantoina iz sterno zaklonjenih ili nestabilnih aminonitrila [35].

Korišćenjem izocijanata umesto alkalnih cijanata dobijaju se 3-supstituisani hidantoini polazeći bilo od aminokiselina [36] ili aminonitrila [37] (šema 17). Analogna reakcija α -amino kiselina i fenilizocijanata u kojoj se dobijaju 5-supstituisani-3-fenil-2-tiohidantoini se koristi za karakterisanje aminokiselina i predstavlja osnovu Edmanove (Edman) metode sekvencijalne degradacije peptida.

Slična reakcija, koja se odigrava uz Kurtijusovu (Curtius) premeštanje, vodi transformisanju α -cijanokiselina u odgovarajuće hidantoinne (šema 18) [38].

Različiti derivati α -aminokiselina (hloridi, amidi,

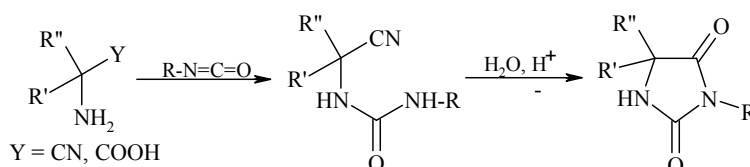
estri) mogu se transformisati u odgovarajuće hidantoinne kondenzacijom sa ureom [39]. α -Hidroksikiselina i njihovi nitrili reaguju na sličan način (šema 19) [40].

Dobijanje hidantoina iz aldehida i ketona

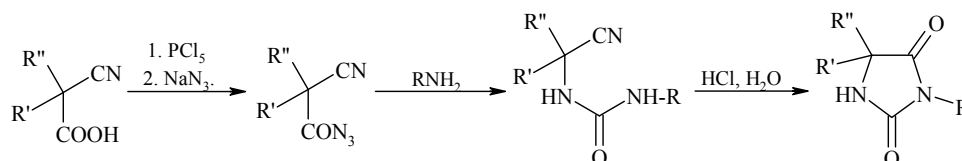
Hidantoini se dobijaju dejstvom kalijum-cijanida i amonijum-karbonata na aldehide i ketone (Bučerer-Bergsova reakcija) (Bucherer-Bergs, [41]). I druga jedinjenja, kao npr. oksimi, semikarbazoni, tiosemikarbazoni se mogu koristiti kao polazna jedinjenja. Bučerer-Bergsova i Ridova sinteza hidantoina iz cikloalkanona daju epimerne proizvode što je značajno za stereoselektivno dobijanje aminokiselina [42] (šema 20).

U reakciji α -dikarbonilnih jedinjenja sa ureom u baznoj sredini nastaju 5,5-disupstituisani hidantoini. Ova reakcija je korisna za dobijanje 5,5-diarilhidantoina koji se ne mogu dobiti Bučerer-Bergsovom sintezom (šema 21).

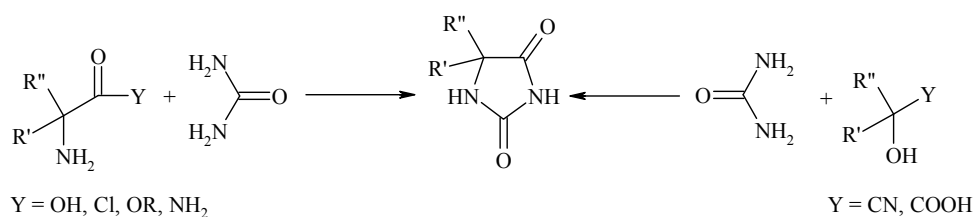
Bilcova (Biltz) sinteza je uobičajeni postupak za



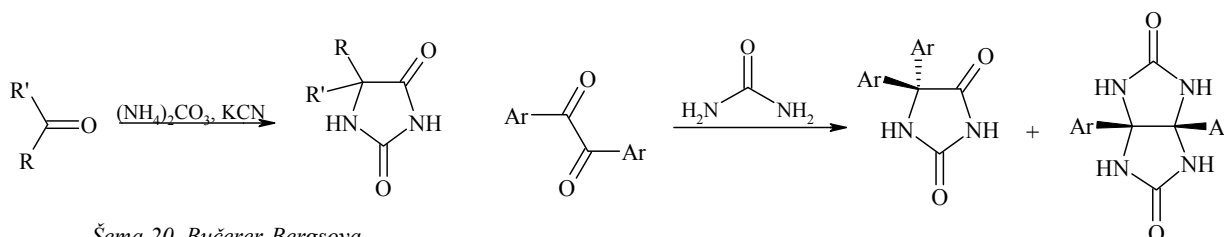
Šema 17. Sinteza 3-supstituisanih hidantoina iz odgovarajućih izocijanata.
Scheme 17. Synthesis of 3-substituted hydantoin from corresponding isocyanates.



Šema 18. Sinteza hidantoina iz α -cijanokiselina.
Scheme 18. Synthesis of hydantoin from α -cyano acids.



Šema 19. Sinteza hidantoina iz derivata α -amino- i α -hidroksikiselina.
Scheme 19. Synthesis of hydantoin from derivatives of α -amino and α -hydroxy acids.



Šema 20. Bučerer-Bergsova sinteza hidantoina.
Scheme 20. Bucherer-Bergs hydantoin synthesis.

Šema 21. Sinteza 5,5-diarilhidantoina.
Scheme 21. Synthesis of 5,5-diaril hydantoin.

dobijanje fenitoina iz benzila i uree u alkoholnom rastvoru KOH [43] (šema 22). Njeno glavno ograničenje je istovremeno nastajanje proizvoda **9** i **10**. U homogenom sistemu, proizvod **9** se dobija u prinosu od 50–55%, a jedinjenje **10** u prinosu do 20%. Korišćenjem baza različite jačine odnos proizvoda **9** i **10** se značajno ne menja, ali se menja i kinetika reakcije [44].

Puper (Poupaert) i saradnici su poredili ishod Bilcove sinteze kada se izvodi klasičnim i mikrotalasnim postupkom [45]. Polarni rastvarači visoke tačke ključanja i njihove smeše su pogodni za sintezu uz ozračivanje mikrotalasima. Koristeći sistem DMSO/voda kao reakcioni medijumu klasičnom postupku ostvaren je prinos fenitoina od 62%. Izvođeci sintezu u istim uslovima uz ozračivanje mikrotalasima, prinos je poboljšan (72%), a sporedni proizvod se dobija u manjoj količini. Vreme trajanja reakcije je značajno skraćeno – sa 2 h u klasičnom postupku na 30 min u mikrotalasnom. Slični rezultati su dobijeni sa sulfolanom i dioksanom. Međutim, DMF je dao mnogo niže prinose što se može objasniti hidrolizom DMF-a u baznoj sredini i na povišenoj temperaturi koja vodi smanjenju koncentracije KOH u sistemu.

Sinteza 3-alkilfenitoina iz benzila i alkil-uree je praćena nastajanjem sporednih 1-alkil- i *O*-alkilfenitoina [46]. U mikrotalasnom postupku, polazeći od ben-

zila i različitih alkil-urea, dobijeni su 3-alkilfenitoini u visokim prinosima.

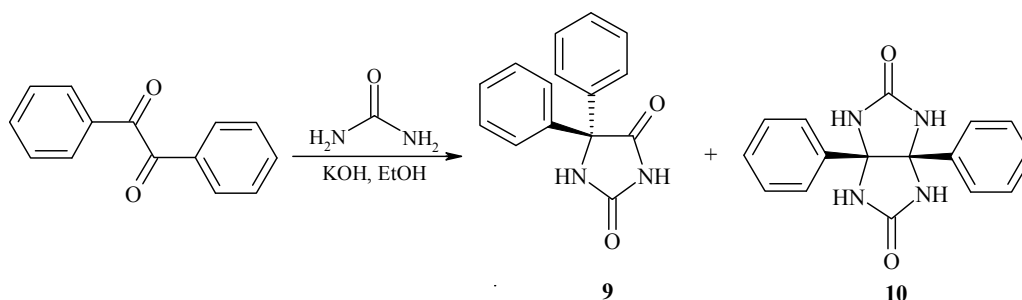
Dobijanje hidantoina iz tiohidantoina

Modifikacija Bučerer-Bergsove sinteze se sastoji u tretiranju aldehida ili ketona ugljen-disulfidom, amonijum-hloridom i natrijum-cijanidom pri čemu nastaju 2,4-ditiohidantoini [47]. 4-Tiohidantoini se dobijaju u reakciji amonijum-nitrila se ugljen-disulfidom. Tiohidantoini se transformišu do odgovarajućih hidantoina (šema 23).

ANTIKONVULZIVI IZ GRUPE HIDANTOINA

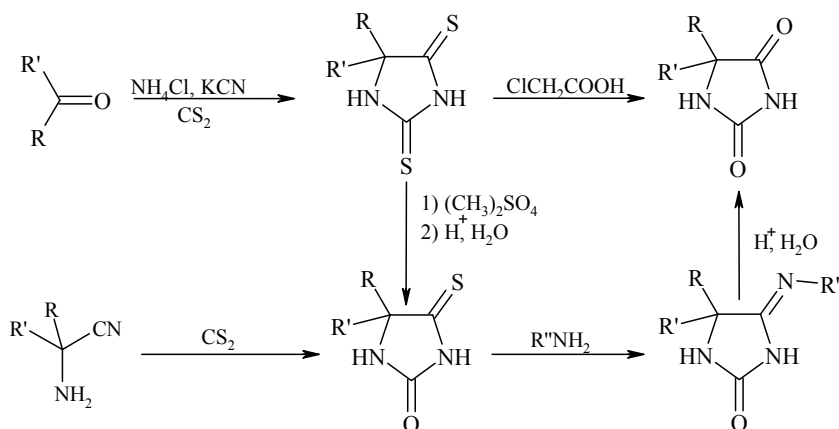
Epilepsija je hroničan i često progresivan poremećaj koji karakterišu periodični i nepredvidljivi napadi praćeni epizodnim visokofrekventnim pražnjenjima impulsa koje vrši grupa neurona u mozgu. Mesto primarnog pražnjenja i opseg njegovog širenja određuju simptome koji nastaju prilikom napada.

Klinička klasifikacija epilepsije definiše dve osnovne kategorije napada – parcijalne i generalizovane [48]. U parcijalnim napadima pražnjenje počinje lokalno i često ostaje lokalizovano. Generalizovani napadi zahvataju ceo mozak, uključujući retikularni sistem, i zato proizvode poremećenu aktivnost u obe hemisfere.



Šema 22. Bilcova sinteza fenitoina.

Scheme 22. Biltz phenytoin synthesis.



Šema 23. Sinteza hidantoina iz odgovarajućih tiohidantoina.

Scheme 23. Synthesis of hydantoin from corresponding thiohydantoin.

Tabela 1. Antikonvulzivna efikasnost agenasa prve i druge generacije protiv različitih vrsta epileptičnih napada [49]

Table 1. Anticonvulsant effects of first- and second-generation agents against different types of seizures in human epilepsy [49]

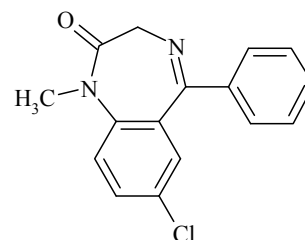
Agens	Efikasnost			
	Parcijalni napadi	Generalizovani napadi		
		Tonično-klonični	Absensni	Mioklonični
Prva generacija				
Karbamazepin	+	+	ne	ne
Fenitoin	+	+	ne	ne
Fenobarbital	+	+	ne	+
Primidon	+	+	+	+
Valproat	+	+	+	+
Benzodiazepini	+	+	+	±
Etosuksinimid	ne	ne	+	±
Druga generacija				
Lamotrigin	+	+	+	+
Topiramat	+	+	±	+
Okskarbazepin	+	?	ne	ne
Felbamat	+	+	±	+
Vigabatrin	+	?	ne	ne
Tiagabin	+	?	?	ne
Gabapentin	+	?	ne	ne

Terapija epilepsije lekovima mora da bude usmerena na kontrolu simptoma, tj. na suzbijanje napada. Svi aktuelno dostupni lekovi su antikonvulzivi (iako epilepsija ne izaziva obavezno konvulzije). Antikonvulzivi su potpuno efikasni u kontrolisanju napada kod oko 50–80% pacijenata iako su neželjena dejstva ovih lekova česta. Pacijenti koji boluju od epilepsije su na dugotrajnoj terapiji tako da je jako značajno da ovi lekovi imaju što manje sporednih neželjenih dejstava. Stoga i dalje postoji potreba za efikasnijim lekovima sa manje sporednih dejstava, i u poslednje vreme je nekoliko novih uvedeno u kliničku upotrebu [49]. Lekovi koji se već dugo primenjuju uključuju fenitoin, karbamazepin, valproat, etosuksinimid i fenobarbital, zajedno sa različitim benzodiazepinima, kao što su diazepam, klonazepam i klobazam (antikonvulzivi prve generacije). Noviji lekovi čije se mesto u terapiji epilepsije još uvek određuje uključuju vigabatrin, gabapentin, lamotrigin, felbamat, tiagabin i topiramat (antikonvulzivi druge generacije) (tabela 1).

Antikonvulzivna aktivnost hidantoina se izučava još od 1938. godine [10]. Učinjeno je nekoliko pokušaja da se postavi opšti farmakoforni model molekula antikonvulziva na osnovu razmatranja strukturno različitih jedinjenja slične antikonvulzivne aktivnosti. Za delovanje potencijalno fiziološki aktivne supstance su u osnovi bitne dve stvari:

1. transport leka od mesta primene do mesta delovanja i
2. interakcija molekula leka sa receptorom, i obe zavise od strukture molekula.

Proučavajući karakteristike trodimenzionalne molekulske strukture nekoliko antikonvulzivnih lekova, posebno fenitoina i diazepam (slika 5), Camerman i Camerman [50–52] došli su do sledećih zaključaka:



Slika 5. Diazepam.

Figure 5. Diazepam.

– oba molekula imaju voluminozne hidrofobne grupe (dva fenil jezgra kod fenitoina i fenil i hlorfenil grupa kod diazepam) sa sličnom uzajamnom orijentacijom u prostoru;

– kada su dva jedinjenja na malom rastojanju tako da se hidrofobne grupe preklapaju, dve elektron-donorske grupe (dva atoma kiseonika karbonilne grupe kod fenitoina i karbonilnog kiseonika i trigonalnog atoma azota kod diazepam) takođe zauzimaju slične položaje i orijentacije u prostoru;

– rastojanje između dve hidrofobne grupe i dve elektron-donorske grupe je od 2,3 do 4,6 10^{-4} μm .

Na osnovu ovoga je predložen antikonvulzivni model koji se dosta primenjivao u istraživanjima kontrole napada.

Jedan od farmakofornih modela su postavili Johnes i Woodbury [53–56] na osnovu poređenja pet najčešće primenljivamih antikonvulziva – fenitoin (a), karbamazepin (b), zonisamid (c), lamotrigin (d) i rufinamid (e) (slika 6).

Navedeni molekuli sadrže najmanje jednu aril grupu (R), jedan elektron-donorski atom (D) i drugi koji se nalazi u neposrednoj blizini NH grupe i sa njom gradi vodonično vezanu akceptor-donor jedinicu – HAD (hydrogen bond acceptor/donor unit). U većini slučajeva to je amidna veza. Ravan u kojoj se nalazi hidrofobna jedinica R zarotirana je u odnosu na ravan u kojoj se nalaze grupe D i HAD za 10–40°. HAD jedinica bi trebalo da bude bitan faktor u blokiranju aktivnosti Na⁺ kanala.

Andrews i saradnici [57] su na osnovu proračuna baziranih na potencijalnoj energiji predložili opšti model za aktivnost ovih jedinjenja. Endrjuzov model se sastoji iz dva aromatska prstena u željenoj orijentaciji i trećeg dela koji je obično ciklični ureid koji ima veliki broj funkcionalnih grupa sposobnih za građenje vodoničnih veza.

Međutim, kristalografska proučavanja dva 1,4-benzodiazepina, koji su po strukturi slični diazepamu, ali su vrlo slabo aktivni, eliminisala su oba modela kao objašnjenja antikonvulzivne aktivnosti [58]. Zaključeno je da konformacione sličnosti molekula ne moraju da povlače i slična biološka svojstva i da su mnogi faktori, od kojih su neki još i nepoznati, značajni za biološku aktivnost jedinjenja.

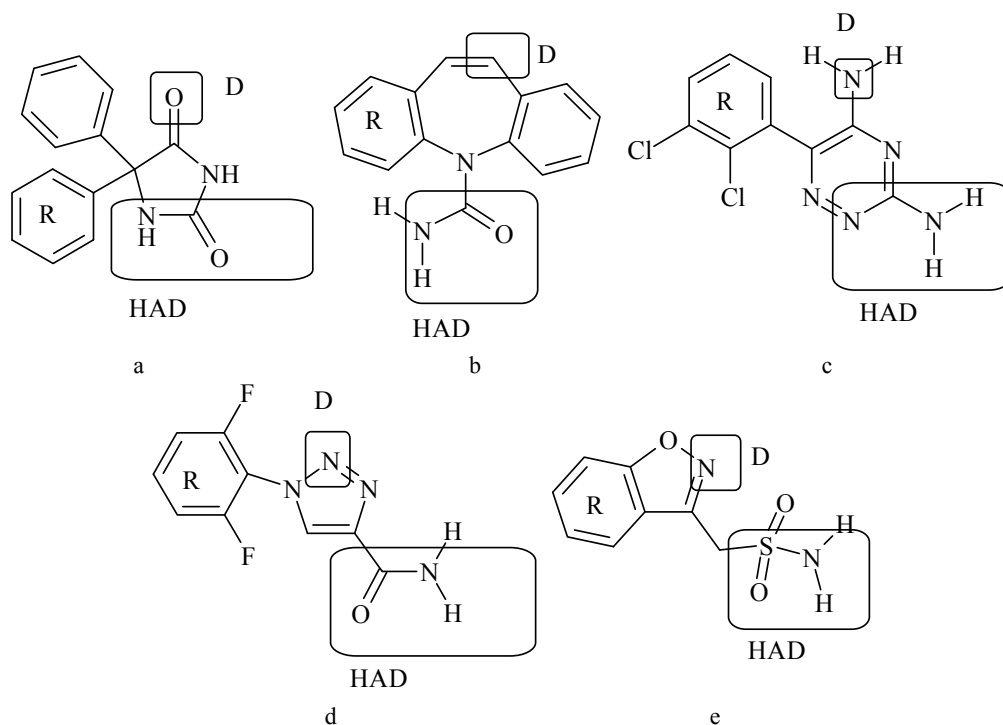
Fenitoin

Fenitoin (5,5-difenilhidantoin, Dilantin[®]) je najvažniji antikonvulziv iz grupe hidantoina. Utiče na ekscitabilnost membrane putem delovanja na voltažno zavisne natrijumske kanale koji nose ulaznu membransku struju potrebnu za nastanak akcionog potencijala [59]. Fenitoin deluje i na druge aspekte funkcije membrane, uključujući kalcijumske kanale i post-tetaničku potencijaciju, kao i na intracelularnu fosforilaciju proteina putem kalmodulin-aktivirajućih kinaza koje takođe mogu da utiču na ekscitabilnost membrane i sinaptičke funkcije [48]. Uprkos pojavi mnogih neželjenih dejstava i nepredvidljivog farmakokinetikog ponašanja, fenitoin je lek koji se široko primenjuje, jer je efikasan u terapiji različitih formi parcijalnih i generalizovanih napada (nije preporučljiv u terapiji čistih absensnih napada pošto može uticati na povećanje njihove učestanosti!).

Fenitoin se primenjuje i u terapiji ventikularne i paroksizmalne atrijalne tahikardije, naričito kod pacijenata koji ne reaguju na konvencionalne antiaritmike.

Komercijalno je dostupan i dinatrijum fosfatni ester 3-(hidroksimetil)fenitoina (Phenytoin sodium[®]), derivat rastvorljiv u vodi, koji se u organizmu brzo konvertuje u fenitoin.

Fenitoin se metaboliše u jetri preko sistema oksidaza mešovite funkcije do neaktivnog metabolita 5-(*p*-hidroksifenil)-5-fenilhidantoina i izlučuje najvećim delom preko urina u obliku glukuronida [60]. On izaziva en-



Slika 6. Antikonvulzivi koji predstavljaju osnovu farmakofornog modela Džonsa i Vudbarija: a) fenitoin, b) karbamazepin, c) zonisamid, d) lamotrigin i e) rufinamid.

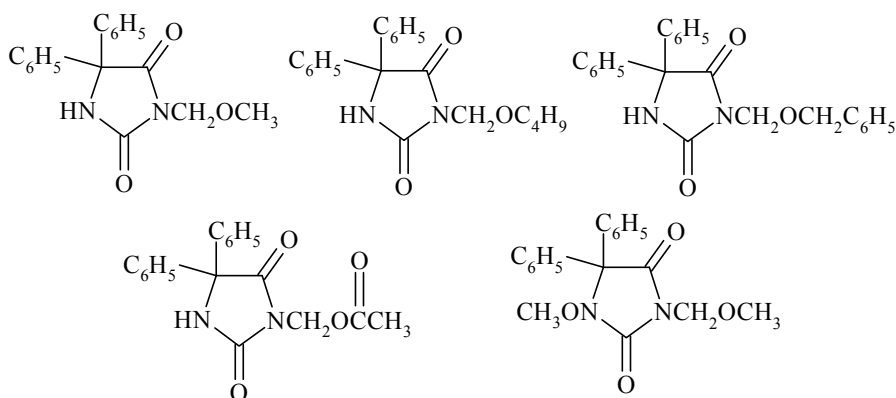
Figure 6. Anticonvulsants representing the basis of the pharmacophore model of Johnes and Woodbury: a) phenytoin, b) carbamazepine, c) zonisamid, d) lamotrigine and e) rufinamide.

zimsku indukciju i tako povećava brzinu metabolisanja drugih lekova (kao što su npr. oralni antikoagulansi). Metabolizam samog fenitoina može se ili povećati ili kompetitivno inhibirati različitim lekovima koji dele iste enzime u jetri. Barbiturati proizvode oba dejstva i pošto kompetitivna inhibicija nastupa odmah, dok je indukciji potrebno više vremena, on u početku povećava, a kasnije smanjuje farmakološku aktivnost fenitoina. Etanol ima slično dvostruko dejstvo.

Interval koncentracija u plazmi u kojem je fenitoin efikasan bez izazivanja neželjenih dejstava prilično je uzak (približno 7,5–20 µg/ml) [60]. Metabolizam fenitoina pokazuje kinetiku saturacije što znači da se u opsegu terapijskih koncentracija brzina inaktivacije ne povećava proporcionalno sa koncentracijama u plazmi.

Etotoin

Etotoin (3-etil-5-fenilhidantoin, Peganon[®]) je antikonvulziv iz grupe hidantoina. Efikasan je u terapiji različitih formi parcijalnih i generalizovanih napada, ali je



Slika 7. Alkoksometil i aciloksometil derivati hidantoina.
Figure 7. Alkoxyethyl and acyloxyethyl hydantoin derivatives.

manje efikasan i toksičan od fenitoina. Lek se primenjuje u kombinaciji sa drugim antikonvulzivima kao što su fenitoin ili fenobarbital [60]. Pre nego što se počne sa uzimanjem toksičnijih antikonvulziva, etotoin se primenjuje kod pacijenata čiji napadi ne mogu da se kontrolišu primarnim antikonvulzivima.

Terapeutski interval koncentracija etotoina u plazmi nije precizno utvrđen (preporučuje se 15–50 µg/ml) [60].

Etotoin se metaboliše u jetri do *m*- i *p*-hidroksilovanih derivata što je praćeno *N*-deetilovanjem i ovi metaboliti se izlučuju kao glukuronidi najvećim delom preko urina. Veoma mali udeo se eliminiše nepromenjen. Metabolizam etotoina takođe pokazuje kinetiku saturacije.

UTICAJ STRUKTURE NA AKTIVNOST DERIVATA HIDANTOINA

Uvođenjem supstituenata u hidantoini prsten dobijaju se nova fiziološki aktivna jedinjenja. Na primer, u

nizu alkoksometil i aciloksometil derivata hidantoina, koji su prikazani na slici 7, antikonvulzivna aktivnost se smanjuje sa povećanjem alkoksi niza [61]. Treba napomenuti da 3-acetoksi-5,5-difenilhidantoin (slika 8) i 1,3-bis(metoksometil)-5,5-difenilhidantoin (slika 9) imaju veliku aktivnost u MES testovima*.

Najveći broj sinteza i karakterisanje mnogih hidantoina izveo je Hense i, pri tome, došao do sledećih zaključaka [62–65]:

- 5-fenil-5-(*meta*-supstituisani fenil)hidantoini su bez izuzetka neaktivni kao antikonvulzivi;
- 5-fenil-5-etoksometilhidantoin je antikonvulziv;
- 5-fenil-5-fenilhidantoin ispoljava veliku antikonvulzivnu aktivnost;
- spirohidantoin, 2,4-dioks-7-metil-9-fenil-1,3-diazospiro[4,5]dekan ispoljava slabu antikonvulzivnu aktivnost.

Nelson i saradnici [66,67] sintetisali su seriju monofluor- i difluor-supstituisanih fenitoina od kojih četiri ispoljavaju antikonvulzivnu aktivnost (slika 10):

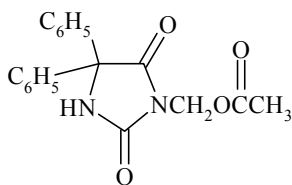
1. $R_1 = 4-F, R_2 = H,$
2. $R_1 = 2-F, R_2 = H$
3. $R_1 = 4-F, R_2 = 3-F$ i
4. $R_1 = R_2 = 4.$

Međutim, potrebno je duže vreme za početak njihovog delovanja u odnosu na nesupstituisani fenitoin.

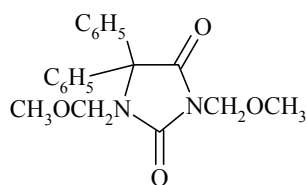
Značaj lipofilnosti za korelaciju strukture i aktivnosti derivata hidantoina

Značaj lipofilnosti na odnos struktura – aktivnost je odavno poznat. Utvrđeno je da fenomeni prenosa derivata hidantoina *in vivo* i kroz ćelijske membrane zavise od njihove lipofilnosti, tj. veličine i položaja lipofilnih delova molekula. Podoeni koeficijent predstavlja

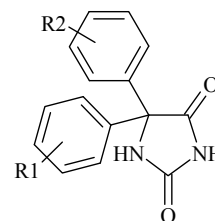
* MES test - maksimalan napad elektrošokovima, isprovocira se naizmeničnom strujom preko elektroda postavljenih na rožnjači laboratorijskog miša; smatra se da lek deluje ako se ne primećuje tonična ekstenzija zadnjih udova.



Slika 8. 3-Acetoksimetil-
-5,5-difenilhidantoin.
Figure 8. 3-Acetoxyethyl-
-5,5-diphenylhydantoin.



Slika 9. 1,3-Bis(metoksimetil)-
-5,5-difenilhidantoin.
Figure 9. 1,3-Bis(metoxymethyl)-
-5,5-diphenylhydantoin.



Slika 10. Proučavana jedinjenja
u Henzeovom radu.
Figure 10. Studied compounds
in the work of Henze.

kvantitativnu meru lakoće kojom fiziološki aktivna supstanca prodire kroz ćelijsku membranu i vezuje se za hidrofobne površine. Kao referentni medijum za ocenu njenog ponašanja izabran je ravnotežni sistem 1-oktanol/voda koji predstavlja aproksimaciju ćelijske membrane.

Kada se proučavaju farmaceutski relevantne osobine, hiralnost jedinjenja bi trebalo da ima presudan uticaj. Potrebno je poznavati konformaciju i način vezivanja fiziološki aktivnih hidantoina za receptore. Meldrum [59] je utvrdio da hidantoini ciljaju transmembranske natrijumske kanale kako bi proizveli normalni jonski potencijal. Membranske interakcije se analiziraju preko fenomena prenosa kroz krvno-moždanu barijeru do mesta vezivanja sa receptorom; vezivanje se objašnjava lipofilnim interakcijama.

U skladu sa mehanizmom delovanja postavljen je farmakoforni model fiziološki aktivne supstance koji pretpostavlja prisustvo akceptora atoma vodonika, donora atoma vodonika i elektronegativne grupe sa velikim hidrofobnim delom molekula u određenom položaju u prostoru. Međusobni položaj donora vodonikovog atoma ili donora elektrona i aromatskog prstena je od presudne važnosti za fiziološku aktivnost jedinjenja.

Ovaj model je nastao poređenjem derivata hidantoina poznate antikonvulzivne aktivnosti sa posebnim osvrtom na raspored lipofilnih i hidrofilnih delova molekula. Svi fiziološki aktivni derivati hidantoina napadaju pseudo-rigidne receptore u istom položaju. Prema tome, potencijalno fiziološki aktivni derivati treba da poseduju sličan raspored farmakofornih grupa u poređenju sa relativno krutim i aktivnim 5,5-difenilhidantoinom. Kod de-

rivata 5,5-difenilhidantoina hidrofilni deo je lokalizovan na hidantoinском prstenu, a lipofilni deo je određen vrstom i brojem prisutnih supstituenata. Lipofilni delovi površine molekula se mogu izračunati preko Konoli površina (površine koje su dostupne rastvaraču) i obeležavanjem molekulskih lipofilnih potencijala na njoj (izračunatih na osnovu atomskih lipofilnih konstanti).

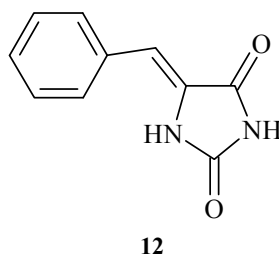
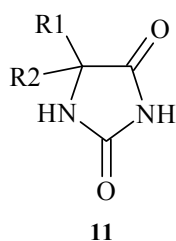
Šol (Scholl) i saradnici [4] pokušali su da sagledaju povezanost strukture derivata hidantoina i njihove fiziološke aktivnosti primenom različitih fizičko-hemijskih metoda (slika 11).

Tako su za reprezentativan broj derivata hidantoina tipa **11** i **12** merili RP-HPLC retenciono vreme, određivali log *P* vrednosti i hidrofilne i lipofilne delove površine strukture molekula kako bi procenili njihove relevantne sposobnosti prenošenja i mogućnosti interakcije sa receptorima u odgovarajućim položajima.

Na osnovu rezultata eksperimenata došli su do sledećih zaključaka:

- isti supstituenti se nalaze u sličnim konformacijama;
- kod 5,5-disupstituisanih derivata hidantoina, aromatski prsteni su izvrnuti u odnosu na ravan hidantoinskog jezgra; *o*-supstitucija fenil supstituenta uslovljava dalju distorziju (uvrtanje);
- alifatski lanci se nalaze u izduženim anti-konformacijama;
- benzil supstituisani hidantoini se nalaze u savijenoj konformaciji.

Proučavajući benziliden hidantoin, došli su do analognih zaključaka:



Slika 11. Strukture ispitivanih derivata hidantoina u Šolovom radu: **11** – 5,5-disupstituisani hidantoin, **12** – 5-arylidenhidantoin.
Figure 11. Structures of studied hydantoin derivatives in the work of Scholl: **11** – 5,5-disubstituted hydantoin, **12** – 5-arylidenhydantoin.

– aromatski prsten na metilenskom ugljeniku je izvrtut u odnosu na ravan hidantoinskog prstena ($\Phi = 46-51^\circ$);

– fenil supstituent na N-3 atomu pokazuje sličnu distorziju zbog sterne ometenosti.

Multifit eksperimentima se poredi relativno fleksibilna jedinjenja sa ciljem da se definišu pozicije karakterističnih grupa. Aktivni derivati imaju sličan raspored grupa kao *S*-izomer 5,5-difenilhidantoina. Male multifit energije ukazuju na mala odstupanja atomskih položaja. Potrebna je mala energija da aktivna jedinjenja promene svoju konformaciju kako bi se okrenuli prema recepturu. Krajnja potencijalna konformacija je približne energije kao i početna (ΔE je malo). Neaktivna jedinjenja se u toku eksperimenta jako deformišu pa je njihova energija proporcionalno tome porasla (ΔE je veliko). Rezultati multifit eksperimenata pokazuju da derivati sa fenil supstituentom u položaju 5 (*S*-enantiomeri) ili benzil supstituentom u položajima 3 ili 5 poklapaju sa model molekulom 5,5-difenilhidantoina i imaju potencijalno antikonvulzivno dejstvo.

Ograničenje modela ilustruje karbamazepina kao aktivno jedinjenje. Prema ovom modelu on bi trebalo da je neaktivan, a poznato je da je aktivan u nekim slučajevima kada derivati hidantoina ispoljavaju slabiju aktivnost. Zaključeno je da karbamazepin i 5,5-difenilhidantoin različito aktiviraju receptore.

Značaj vodonične veze za korelaciju strukture i aktivnost derivata hidantoina

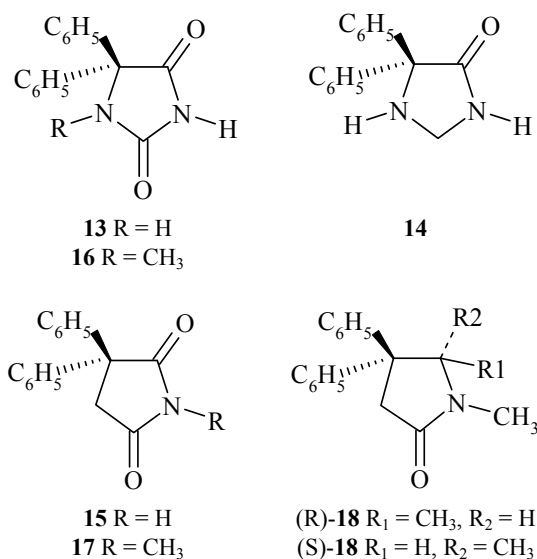
Aktivnost molekula nekog leka, kada dospe do receptora zavisi od interakcija sa receptorom. Kako su ove interakcije najčešće elektrostatičke prirode, to se aktivnost može povezati sa Hametovim koeficijentom, σ , i sternim efektima.

Kristalografska ispitivanja pokazuju da mnogi antikonvulzivni lekovi (fenitoin, diazepam, prociklidin, triheksilfenidil, etilfenacemid i difenilsilandiol) imaju slične konformacije u čvrstom stanju. Nabrojana jedinjenja imaju dve hidrofobne oblasti i dva centra bogata elektronima sa sličnim relativnim orijentacijama. Stoga je pretpostavljeno da ovakva stereoheimijska svojstva predstavljaju glavni preduslov za antikonvulzivnu aktivnost. Proučavajući mehanizam delovanja, Smythies [68] je pretpostavio da se fenitoin vezuje za proteinski deo receptora uspostavljanjem vodoničnih veza preko karbonilne grupe u položaju 2 i NH grupe u položaju 3. Međutim, činjenica da se i doksenitoin, 5,5-difenilpirolidon, primenjuje kao antikonvulziv ukazuje da su i drugi načini uspostavljanja vodonične veze mogući. Pošto fenitoin ima dva naizmenična C(=O)NH kraja i dve prohiralne fenil grupe vezane za ugljenikov atom u položaju 5, postoji mogućnost da gradi vodonične veze na različite načine.

Puper (Poupaert) i saradnici [69] sintetisali su nekoliko jedinjenja sa različitim mogućnošću da grade vodonične veze i poredili njihovu aktivnost u MES testu (slika 12).

Smanjivanjem sposobnosti uspostavljanja vodoničnih veza izmenom karbonilne ili NH grupe metilenskom grupom dobijaju se jedinjenja sa smanjenom antikonvulzivnom aktivnošću u odnosu na fenitoin. To ilustruju ED₅₀ vrednosti (tabela 2).

Postepeno smanjivanje antikonvulzivne aktivnosti je posledica transformisanja hidantoinskog prstena u sukcinimid (**15** i **17**) i imidazolidinon (**14**). *N*-Metilovanje (**16**) takođe umanjuje sposobnost uspostavljanja vodoničnih veza što dalje rezultuje smanjenjem aktivnosti u MES testu. Jedinjenje **18** ne pokazuje nikakvu aktivnost u MES testu.



Slika 12. Strukture ispitivanih jedinjenja u Puperovom radu.

Figure 12. Structures of the studied compounds in the work of Poupaert.

Izračunavanja promena energije usled rotacije fenil grupa fenitoina oko svojih osa pokazuju da postoje dva neinterkonvertibilna minimuma koji zapravo predstavljaju isti konformer. Međutim, jedna rezonancija u aromatskoj oblasti ne ukazuje na postojanje samo jednog konformera u rastvoru. Aromatski atomi ugljenika su enantiotopični i brzo unutrašnje pokretanje uslovljava porast pojedinačnih rezonancija. Analiza CPK modela fenitoina pokazuje da fenil grupe mogu da rotiraju, ali ne nezavisno jedna od druge. Ipak, postoji izvestan stepen slobodne pokretljivosti koja se manifestuje rotacijom oko ose koja prolazi kroz *para-ipso* ugljenikove atome i *ipso-S(5)* veze. Za malo izvijanje izvan ravni potrebna je mala energija. Na primer, izvijanje od 5° van ravni dihidralnog ugla koji formiraju 1-, 2-, 3-, 4-ugljenikovi atomi benzena zahteva manje od 4 kJ/mol, dok izvijanje od 10° zahteva manje od 12 kJ/mol [70].

Pokretljivost solvatisanih fenil grupa nije u suprotnosti sa rezultatima kristalografskih ispitivanja. U skladu sa pretpostavljenim mehanizmom delovanja, hidrofobne fenil grupe štite vodonične veze koje se uspostavljaju između imidnog dela hidantoinskog prstena i proteinskog dela receptora od dejstva vode. Još jedan dokaz korelacije između antikonvulzivne aktivnosti i sposobnosti uspostavljanja vodoničnih veza je jednako dejstvo fenitoina i 3-amino-5,5-difenilhidantoina u MES testu [71]. Takođe, ciklizovani analozi fenitoina, koji su dobijeni premošćavanjem *orto*-ugljenikovog atoma i N(1) položaja sa dve metilenske grupe, imaju slabu antikonvulzivnu aktivnost [72]. Prema tome, sposobnost da grade vodonične veze i izvestan stepen slobodne pokretljivosti fenil grupa su veoma značajna svojstva antikonvulzivnih analoga fenitoina.

Polazeći od rezultata ispitivanja Pupera [69] i Vide [61], Uščumlić i saradnici su pokušali da kvantifikuju uticaj vodonične veze na antikonvulzivnu aktivnost 3-sustituisanih-5,5-difenilhidantoina [73] i molekula sličnih fenitoinu [74]. UV apsorpcioni maksimumi ispitivanih jedinjenja su određeni u opsegu talasnih dužina 200–400 nm u 14 rastvarača različite polarnosti. Efekat polarnosti rastvarača i efekat vodonične veze rastvarač/rastvorena supstanca su analizirani primenom linearne korelacije slobodne energije solvatacije (LSER), odnosno, Kamlet-Taftovom [75] solvatohromnom jednačinom oblika:

$$\nu = \nu_0 + s\pi^* + b\beta + a\alpha \quad (1)$$

gde je: ν – frekvencija apsorpcionog maksimuma u određenom rastvaraču; ν_0 – frekvencija apsorpcionog maksimuma u cikloheksanu (ekstrapolisana vrednost); π^* – mera klasičnih efekata solvatacije; β – mera sposobnosti rastvarača da bude akceptor protona u vodoničnoj vezi; α – mera sposobnosti rastvarača da bude donor protona u vodoničnoj vezi; s , a i b – mera specifičnih i nespecifičnih efekata solvatacije tokom apsorpcije ultraljubičastog zračenja.

Parametri određeni LSER metodom su kolerisani sa lipofilnim karakteristikama molekula i time su postavljeni novi modeli koji omogućuju kvantitativnu procenu fiziološke aktivnosti hidantoina na osnovu njihove strukture:

$$\log P = -1,89(\pm 0,20)(a/b) + 7,18(\pm 0,45) \quad (2)$$

$$(R = 0,972, S = 0,21, F = 87, n = 7),$$

odnosno, za molekule slične fenitoinu:

$$\log P = 1,38(\pm 0,28)[(a+|b|)/|s|] - 3,91(\pm 1,26) \quad (3)$$

$$(R = 0,930, S = 0,46, F = 25, n = 6).$$

Značajna korelacija je dobijena za molekule slične fenitoinu kada je parameter fiziološke aktivnosti $\log(1/ED_{50})$ korelisan sa $\log P$ i $(a+|b|)/|s|$:

$$\log(1/ED_{50}) = -0,76(\pm 0,06)\log P - 0,37(\pm 0,08)[(a+|b|)/|s|] + 2,21(\pm 0,38) \quad (4)$$

$$(R = 0,995, S = 0,09, F = 98, n = 5).$$

Rezultati dobijeni u ovim radovima ukazuju na značajnu vezu između energije potrebne za elektronski prelaz pri apsorpciji UV zračenja i promene energije koja se javlja kao odgovor u toku dejstva leka na odgovarajuće receptore.

ZAKLJUČAK

Hidantoin je petočlani ciklični ureid koji je sadržan u brojnim biološki aktivnim jedinjenjima kao što su antiaritmici, antikonvulzivi i antitumor agensi. Fenitoin, 5,5-difenilhidantoin, je jedan od najefikasnijih antikonvulziva sa najmanje izraženim sedativno-hipnotičkim efektom.

Antikonvulzivna aktivnost hidantoina se izučava

Tabela 2. Antikonvulzivna aktivnost analoga fenitoina u MES testu [69]

Table 2. Anticonvulsant potencies of phenytoin-like compounds in the MES test [69]

Jedinjenje	ED ₅₀ ^a , μmol/kg
13	28 (24–32)
14	129 (71–244)
15	107 (73–158)
16	149 (120–185)
17	357 (267–481)
18	3834 (1253–11744)

^aU zagradama su navedeni intervali vrednosti sa pouzdanošću od 95%

još od 1938. godine. Učinjeno je nekoliko pokušaja da se postavi opšti farmakoforni model molekula antikonvulziva na osnovu razmatranja strukturno različitih jedinjenja slične antikonvulzivne aktivnosti. Utvrđeno je da su za delovanje fiziološki aktivne supstance bitni transport leka od mesta primene do mesta delovanja, koji je određen lipofilnim karakteristikama molekula, i interakcija molekula leka sa receptorom, koja je određena njegovom sposobnošću da uspostavlja vodonične veze.

Danas se radi na postavljanju novih modela koji bi omogućili kvantitativnu procenu fiziološke aktivnosti hidantoina na osnovu njihovih strukturnih karakteristika.

Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu za nauku i tehnološkiog razvoj Republike Srbije na finansijskoj pomoći tokom izrade ovog rada (Projekat 142 063).

LITERATURA

- [1] A. Baeyer, *Ann.* **117** (1861) 178.
- [2] A. Strecker, *Ann.* **155** (1870) 177.
- [3] C. Zha, G. B. Brown, W. J. Brouillette, *J. Med. Chem.* **47** (2004) 6519.
- [4] S. Scholl, A. Koch, D. Henning, G. Kempeter, E. Kleinpeter, *Struct. Chem.* **10** (1999) 355.
- [5] J. Knabe, J. Baldauf, A. Anhlem, *Pharmazie* **52** (1997) 912.
- [6] T. Anger, D. J. Madge, M. Mulla, D. Riddal, *J. Med. Chem.* **44** (2001) 115.
- [7] E. Kleinpeter, *Struct. Chem.* **8** (1997) 161.
- [8] T.R. Rodgers, M.P. LaMontagne, A. Markovac, *J. Med. Chem.* **20** (1977) 591.
- [9] E. Wezneck, *Deut. Med. Wochschr.* **42** (1916) 1193.
- [10] H.H. Merritt, T.J. Putnam, *J. Am. Med. Assoc.* **111** (1938) 1068.
- [11] D. Porret, *Macromol. Chem.* **108** (1967) 73.
- [12] A. Albert, *Heterocyclic Chemistry*, The Athlone Press, University of London, 1959, 153.
- [13] M. Bovarnick, H.T. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **60** (1938) 2426.
- [14] M.J. Bausch, B. David, P. Dobrowolski, V. J. Prasad, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 5806.
- [15] L.S. Rosenberg, J.L. Jackson, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **15** (1989) 373.
- [16] H. Fujioka, T. Tan, *J. Pharm. Dyn.* **5** (1982) 475.
- [17] E.M. Meijer, W.H.J. Boesten, H.E. Schaemaker, J.A.M. Van Balken, u J. Tramper, H. C. van der Plas, P. Linko, Eds., *Biocatalysis in Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, 1985, str. 135.
- [18] E. Ware, *Chem. Rev.* **46** (1950) 403.
- [19] O.O. Orazi, R.A. Corral, H. Schuttenberg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* (1983) 761.
- [20] O.O. Orazi, R.A. Corral, *Experimentia* **21** (1965) 508.
- [21] P. López-Alvarado, C. Avendaño, J.C. Menéndez, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 6875.
- [22] J.T. Edwards, I. Lantos, *Can. J. Chem.* **45** (1967) 1925.
- [23] M.R. Salmon, A.Z. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **67** (1945) 2279.
- [24] D.D. Garliardi, W.J. Jutras, US 2,955,057 (4.10.1960.) (Argus)
- [25] T. Moriya, K. Hagio, H. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.* **28** (1980) 1891.
- [26] S. Nagase, *Nippon Kagaku Zasshi* **81** (1960) 938.
- [27] H.A.F. Daboun, S.E. Abdou, M.M. Hussein, M.H. Elnagdi, *Synthesis* **6** (1982) 502.
- [28] J. Cortes, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 2247.
- [29] E. de la Cuesta, P. Ballesteros, G.G. Trigo, *Heterocycles* **16** (1981) 1647.
- [30] J.C. Gramain, R. Remuson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1982) 2341.
- [31] J.C. Gramain, J.P. Jendrau, J. Lemaire, R. Remuson, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **109** (1990) 325.
- [32] W.T. Read, *J. Am. Chem. Soc.* **44** (1922) 1746.
- [33] DE 310,427 (30.1.1919.) (Chemische Fabrik von Heyden)
- [34] J.C. Menéndez, M.P. Díaz, C. Bellver, M. Söllhuber, *Eur. J. Med. Chem.* **27** (1992) 61.
- [35] R. Sarges, H. R. Howard, P. R. Kelbaugh, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 4081.
- [36] I. Ugi, *Angew. Chem.* **74** (1962) 9.
- [37] M. Espada, *Il Farmaco (Sci. Ed.)*, **45** (1990) 1237.
- [38] J. Knabe, W. Wutton, *Arch. Pharm.* **313** (1980) 538.
- [39] S. Icli, L.D. Colebrock, *J. Pure Appl. Sci.* **9** (1976) 39.
- [40] T. Ohashi, S. Takahashi, T. Nagamachi, K. Yoneda, H. Yamada, *Agric. Biol. Chem.* **45** (1981) 831.
- [41] J.T. Edward, C. Jitransgri, *Can. J. Chem.* **53** (1975) 3339.
- [42] G.C. Trigo, C. Avendaño, E. Santos, J.T. Edward, S.C. Wong, *J. Chem. Soc.* **57** (1979) 1456.
- [43] H. Biltz, *Ber.* **41** (1908) 1379.
- [44] J.H. Poupaert, J.L. De Keyser, D. Vandervorst, P. Dumont, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **93** (1984) 493.
- [45] G.G. Muccioli, J.H. Poupaert, J. Wouters, B. Norberg, W. Poppitz, G.K.E. Scriba, D. M. Lambert, *Tetrahedron*, **59** (2003) 1301.
- [46] L.P. Reagan, C.R. McKittrik, B.S. McEwan, *Neuroscience* **91** (1999) 211.
- [47] H.C. Carrington, *J. Chem. Soc.* (1947) 681.
- [48] H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, P.K. Moor, *Farmakologija, Peto izdanje, Data status, Novi Sad, 2003, str. 550-561.*
- [49] K.R. Scott, u D. Abraham, Ed., *Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery, Sixth Edition, Vol. 6, John Wiley & Sons, New York, 2003, str. 265-273.*
- [50] A. Camerman, N. Camerman, *N. Science*, **168** (1970) 1457.
- [51] A. Camerman, N. Camerman, *Acta. Cryst. Sect. B* **27** (1971) 2205.
- [52] A. Camerman, N. Camerman, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 268.
- [53] G.H. Glaser, J.K. Penry, D.M. Woodbury, *Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action*, Raven Press, New York, 1980, str. 223-231.
- [54] W.J. Brouillette, G.B. Brown, T.M. DeLorey, G. Liang, *J. Pharm. Sci.* **79** (1990) 871.
- [55] W.J. Brouillette, G.B. Brown, T.M. DeLorey, S.S. Shirali, G.L. Grunewald, *J. Med. Chem.* **31** (1988) 2218.

- [56] W.J. Brouillette, V.P. Jestkov, M.L. Brown, M.S. Akhar, T.M. DeLorey, G.B. Brown, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 3289.
- [57] M.G. Wong, J.A. Defina, P.R. Andrews, *J. Med. Chem.* **29** (1986) 562.
- [58] L.H. Sternbach, F.D. Sancilio, J.F. Blount, *J. Med. Chem.* **17** (1974) 374.
- [59] B.S. Meldrum, *Epilepsia* **38** (1977) 7.
- [60] AHFS Drug Information, American Society of Health-System Pharmacists, 2003, str. 2109-2115.
- [61] J.A. Vida, M. H. O'Dea, C. M. Samour, J. F. Reinhard, *J. Med. Chem.* **18** (1975) 383.
- [62] H.R. Henze, A.F. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 4152.
- [63] N.E. Reigler, H.R. Henze, *J. Am. Chem. Soc.* **58** (1936) 474.
- [64] H.R. Henze, L.M. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **63** (1941) 1941.
- [65] H.R. Henze, R.C. Wilson, R.W. Towney, *J. Am. Chem. Soc.* **65** (1943) 963.
- [66] W.L. Nelson, I.G. Know, G.I. Marshall, J.L. Hoover, G.T. Pfeffer, *J. Pharm. Sci.* **68** (1979) 115.
- [67] J.D. Handerson, P.G. Dayton, Z.H. Israili, L. Mandell, *J. Med. Chem.* **84** (1981) 843.
- [68] G.H. Glaser, J.K. Penry, D.M. Woodbury, *Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action*, Raven Press, New York, 1980, 223-231.
- [69] J.H. Poupaert, D. Vandervorst, P. Guiot, M.M.M. Moustafa, P. Dumont, *J. Med. Chem.* **27** (1984) 76.
- [70] H. Wynberg, W.C. Niewpoort, H.T. Jonkman, *Tetrahedron Lett.* **46** (1973) 4623.
- [71] S. Rump, I. Ilczuk, T. Rabsztyn, K. Walczyna, *Pharmazie* **36** (1980) 780.
- [72] H.E. Zangg, D.L. Anderson, *J. Heterocycl. Chem.* **11** (1974) 803.
- [73] N. Banjac, G. Ušćumlić, N. Valentić, D. Mijin, *J. Solution Chem.* **36** (2007) 869.
- [74] N. Trišović, N. Valentić, N. Banjac, G. Ušćumlić, *J. Solution Chem.* (u štampi)
- [75] M.J. Kamlet, J. M. Abboud, M.H. Abraham, R.W. Taft, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 2877.

SUMMARY

HYDANTOINS: SYNTHESIS, PROPERTIES AND ANTICONVULSANT ACTIVITY

Nemanja P. Trišović¹, Gordana S. Ušćumlić¹, Slobodan D. Petrović^{1,2}

¹Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade, Karnegijeva 4, Belgrade, Serbia

²Hemofarm Group, Vršac

(Professional paper)

Hydantoin is a five-membered cyclic ureide that is present in numerous biologically active compounds including antiarrhythmics, anticonvulsants and antitumor agents. This paper describes different ways of synthesis of hydantoin-derivatives, their physical properties and reactivity. Also, the most widely used hydantoin anticonvulsants and the analysis of structure-activity relationships of anticonvulsant drugs in terms of lipophilicity and hydrogen bonding are presented here.

Key words: Hydantoin • Properties • Reactivity • Synthesis • Phenytoin • Anticonvulsant activity • Pharmacofor model • Lipophilicity • Hydrogen bonding

Ključne reči: Hidantoin • Svojstva • Reaktivnost • Sinteza • Fenitoin • Anticonvulzivna aktivnost • Farmakoforni model • Lipofilnost • Vodonične veze