

Dizajn, sinteza i evaluacija farmakokinetički relevantnih svojstava novih spirohidantoina izvedenih iz β -tetralona

Anita M. Lazić¹, Željko D. Mandić², Nataša V. Valentić², Gordana S. Uščumlić², Nemanja P. Trišović²

¹Inovacioni Centar Tehnološko-metalurškog Fakulteta u Beogradu, Karnegijeva 4, 11120 Beograd, Srbija

²Tehnološko-metalurški Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Karnegijeva 4, 11120, Beograd, Srbija

Izvod

U cilju kreiranja novih antikonvulzivnih lekova, sintetisana je serija spirohidantoina izvedenih iz β -tetralona koji u položaju 3 hidantoinskog prstena sadrže 4-supstituisanu benzil-grupu (**1a-1g**) ili 2-(4-supstituisanu fenil)-2-oksoetil-grupu (**2a-2f**). Hemijska struktura novostetisanih molekula potvrđena je određivanjem temperature topljenja, kao i primenom infracrvene spektroskopije sa Furijevom transformacijom, protonske nuklearne magnetne rezonancije, nuklearne magnetne rezonancije ugljenika-13, UV-vidljive spektroskopije i elementarne analize. Efekat supstituenata na pomeranje apsorpcionih maksimuma jedinjenja **1a-1g** i **2a-2f** analiziran je Hametovom (Hammett) jednačinom. Uticaj hemijske strukture na farmakološke osobine derivata hidantoina procenjen je primenom „pravila broja pet“, Veberovog (Veber), Eganovog (Egan) i Gozovog (Ghose) empirijskog kriterijuma, kao i primenom različitih *in silico* metoda. U poređenju sa referentnim lekom fenitoinom, derivati koji u svojoj strukturi sadrže atome halogena ili elektron-donorske grupe, trebalo bi da ispoljavaju najbolju intestinalnu apsorpciju i prolazak kroz krvno-moždanu barijeru. U zavisnosti od prirode supstituenta prisutnog u *p*-položaju fenilnog jezgra, derivati **1a-1g** i **2a-2f** mogu da budu potencijalni aktivatori/inhibitori pojedinih izoenzima citohroma P450.

Ključne reči: spirohidantoini; solvatomizam; farmakološka aktivnost; ADMET svojstva; antikonvulzivi; antimigrenici.

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.org.rs/HI/>

NAUČNI RAD

615.03: 542.9: 616.853

Hem. Ind. 73 (2) 79–92 (2019)

1. UVOD

Hidantoini (imidazolidin-2,4-dionski) prsten predstavlja važan strukturni fragment velikog broja farmakološki aktivnih jedinjenja [1,2]. Derivati ovog petočlanog cikličnog ureida poznati su antikonvulzivi (Dilantin®, Pfizer Inc.; Cerebyx®, Pfizer Inc.; Peganone®, Recordati Rare Diseases Inc.), nesteroidni antiandrogeni agensi (Anandron®, Sanofi Aventis), antibiotici (Furadantin®, Casper Pharma), muskulorelaksanti (Dantrium®, Pfizer Inc.) [3], antiaritmici (Azimilide®, Stedcor®, Procter and Gamble), keratolitici (Allantoin®, Akema), adstrigensi i antacidi [4]. Uvođenjem supstituenata u položaje N-3 i C-5 ovog bioaktivnog jezgra dobijaju se raznovrsni analozi sa potencijalnom farmakološkom primenom. Antinociceptivna (analgetička) aktivnost 5-(4-izopropilfenil)-3-fenilimidazolidin-2,4-diona rezultat je njegovog antagonističkoig dejstva na opioidne, dopaminergičke i adenzinergičke receptore, dok je antiinflamatorna aktivnost posledica inhibitorskog uticaja ovog molekula na izlučivanje proinflamatornih citokina [5]. Antiviralna aktivnost 5,5-difenil-3-[3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]imidazolidin-2,4-diona zasniva se na prevenciji adsorpcije i penetracije humanog metapneumovirusa u ćelije domaćina. Kada se kombinuje sa standardnim lekom ribavirinom, značajno smanjuje aktivnost pomenutog virusa u ljudskom organizmu [6]. *In vivo* ispitivanja su pokazala da *N*-arilsulfonilski derivati imidazolidin-2,4-diona predstavljaju nove hipoglikemijske agense, jer efikasno redukuju nivo glukoze u krvi u poređenju sa standardnim lekom glipizidom [7].

Korespondencija: Nemanja P. Trišović, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, 11120 Beograd, Karnegijeva 4, Tel.: 381 11 3303 869; Fax: +381 11 3370 387

E-mail: ntrisovic@tmf.bg.ac.rs

Rad primljen: 03. decembra 2018.

Rad prihvaćen: 13. marta 2019.

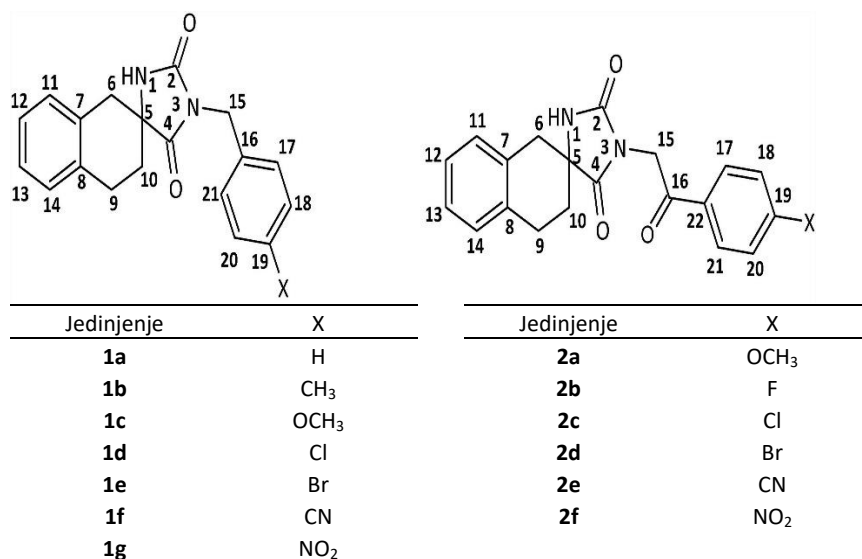
<https://doi.org/10.2298/HEMIND181203007L>



Proučavajući antitumorsku aktivnost 3-supstituisanih 5,5-difenilimidazolidin-2,4-diona prema različitim ćelijskim linijama humanog kancera, Alanazi (Alanazi) je pokazao da strukturni elementi kao što su: dva međusobno udaljena aromatična jezgra, bazni atom azota koji se nalazi na odgovarajućem rastojanju u odnosu na imidazolidin-2,4-dionsko jezgro, hidrofobna jedinica direktno vezana za bazni centar i elektron-akceptorska karbonylna-grupa koja je povezana sa proton-donorskim ureidnim fragmentom, najvećim delom doprinose farmakološkoj aktivnosti ispitivanih molekula [8]. Ispitujući uticaj strukture molekula na antiproliferativnu aktivnost diazaspiro bicikličnih derivata imidazolidin-2,4-diona, Ananda Kumar (Ananda Kumar) je zaključio da se citotoksični potencijal ovih jedinjenja povećava uvođenjem različitih supstituenata na N-terminalni deo hidantoinskog prstena, kao i uvođenjem atoma halogena u *m*- i *p*-položaje fenilnog jezgra [9]. 3-Benziloksi derivati hidantoina koji sadrže atome halogena u položajima 3 i 4 fenilnog jezgra i bočne alkil lance u položaju 5 hidantoinskog prstena, inhibiraju aktivnost malignih ćelija tipa K562 (hronična mijeloidna leukemija) i HEP-2 (tumor larinksa) [10]. Utvrđeno je da jedinjenja čija se farmakofora sastoji iz supstituisanog piperidinskog i hidantoinskog prstena, inhibiraju razvoj malignih ćelija tipa MCF-7 (humani kancer dojke), dok su njihovi tihidantoini analozi efikasni antikoagulansi [4].

Čopek (Czopek) i saradnici su pokazali da se uvođenjem dugačkog arilpiperazinskog lanca u položaj N-3 hidantoinskog prstena, formiraju molekuli koji deluju kao selektivni agonisti serotoniniskih 5HT_{1A} receptora, odnosno, selektivni antagonisti 5HT_{7A} receptora [11]. Njihovi strukturni analozi dobijeni kuplovanjem fenilalkilpiperazinskog, odnosno, N-benzilacetamidnog fragmenta sa β-tetralonhidantoiniskim jezgrom, efikasni su antikonvulzivi i antiaritmici [11]. Većina standardnih antiepileptika sadrži cikličnu ureidnu jedinicu sa alkil- ili fenil-supstituentima [12], u skladu sa troparametarskim farmakofornim modelom koji aromatična jezgra, proton-donorske i proton-akceptorske grupe definiše kao krucijalne da bi se ispoljila antikonvulzivna aktivnost organskih molekula [13]. Derivati spiro-sukcinimida, odnosno, spirohidantoina koji sadrže supstituisani 4-fenilpiperazinski fragment, efikasniji su u tretmanu generalizovanih tonično-kloničnih napada u poređenju sa referentnim lekom, fenitoinom [12]. Takođe, 3,5-disupstituisani 5-fenilhidantoini [14], i 3-(4-supstituisani benzil)ciklopentanspiro-5-hidantoini [15] kod kojih su hidrofobni delovi molekula razdvojeni polarnim imidazolidin-2,4-dionskim jezgrom, poseduju lipofilnost i antikonvulzivnu aktivnost sličnu standardnom leku 5,5-difenilhidantoinu.

U nastavku našeg dugogodišnjeg istraživanja uticaja hemijske strukture na antikonvulzivnu aktivnost derivata imidazolidin-2,4-diona i piperidin-2,5-diona [15–20] u ovom radu su sintetisane dve nove serije jedinjenja i to: 3-(4-supstituisani benzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dioni i 3-(2-(4-supstituisani fenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dioni (slika 1).



Slika 1. Struktura proučavanih 3-(4-supstituisanih benzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diona (serija 1) i 3-(2-(4-supstituisanih fenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diona (serija 2)

Figure 1. Structure of the investigated 3-(4-substituted benzyl)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2,4-diones (series 1) and 3-(2-(4-substituted phenyl)-2-oxoethyl)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2,4-diones (series 2)

Da bi se stekao uvid u način na koji potencijalni antikonvulzivi uspostavljaju interakcije sa svojim okruženjem, snimljeni su njihovi apsorpcioni spektri u odabranom setu rastvarača. Procena farmakokinetičkog profila izvršena je predviđanjem njihovih ADMET (engl. absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) osobina, odnosno biološke raspoloživosti, primenom odgovarajućih empirijskih pravila i softverskih paketa. Analiziran je uticaj spirocikličnog tetralinskog fragmenta u položaju 5 hidantoinskog prstena i efekat supstituenata prisutnih u *p*-položaju fenilnog jezgra na potencijalnu antikonvulzivnu aktivnost proučavanih molekula.

2. EKSPERIMENTALNI DEO

2. 1. Materijali

Svi upotrebljeni reagensi dobavljeni su od kompanije Sigma Aldrich (Nemačka) i korišćeni su bez dodatnog prečišćavanja i to: 7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (98 %, Sigma Aldrich, Nemačka), kalijum-karbonat (99 %, Sigma Aldrich, Nemačka), N,N-dimetilformamid (99,8 %, Sigma Aldrich, Nemačka), benzil-hlorid (99 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 4-metilbenzil-hlorid (98 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 4-metoksibenzil-hlorid (98 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 4-hlorbenzil-hlorid (95 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 4-brombenzil-hlorid (97 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 4-hlorometilbenzonitril (97 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 4-nitrobenzil-hlorid (99 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 2-brom-4'-metoksiacetofenon (97 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 2-brom-4'-fluoracetofenon (97 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 2-brom-4'-hloracetofenon (98 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 2,4'-dibromacetofenon (98 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 2-brom-4'-cijanoacetofenon (96 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 2-brom-4'-nitroacetofenon (95 %, Sigma Aldrich, Nemačka), etil-acetat (99,8 %, Sigma Aldrich, Nemačka), natrijum-hidroksid (98 %, Sigma Aldrich, Nemačka), magnezijum-sulfat (99,5 %, Sigma Aldrich, Nemačka), etanol (95 %, Sigma Aldrich, Nemačka), kalijum-bromid (FT-IR grade, ≥ 99 %, Sigma Aldrich, Nemačka), DMSO-*d*₆ (99,96 %, Sigma Aldrich, Nemačka), metanol (99,9 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 1-propanol (99,7 %, Sigma Aldrich, Nemačka), 1-butanol (99 %, Sigma Aldrich, Nemačka), acetonitril (99,8 %, Sigma Aldrich, Nemačka), dietil-etar (99,7 %, Sigma Aldrich, Nemačka) i cikloheksan (99,5 %, Sigma Aldrich, Nemačka).

Određivanje relevantnih molekularskih deskriptora nosintetisanih jedinjenja, izvršeno je primenom sledećih programskih paketa: SwissADME (Swiss Institute of Bioinformatics, Švajcarska [21]), admetSAR (East China University of Science and Technology, Kina [22]), Data Warrior (Actelion Pharmaceuticals Ltd, Švajcarska [23]); PASS® (Institute of Biomedical Chemistry, Rusija [24]), XLogP-Computer Chemistry Consultancy (XML4Pharma, Nemačka [25])

2. 2. Spektroskopska merenja

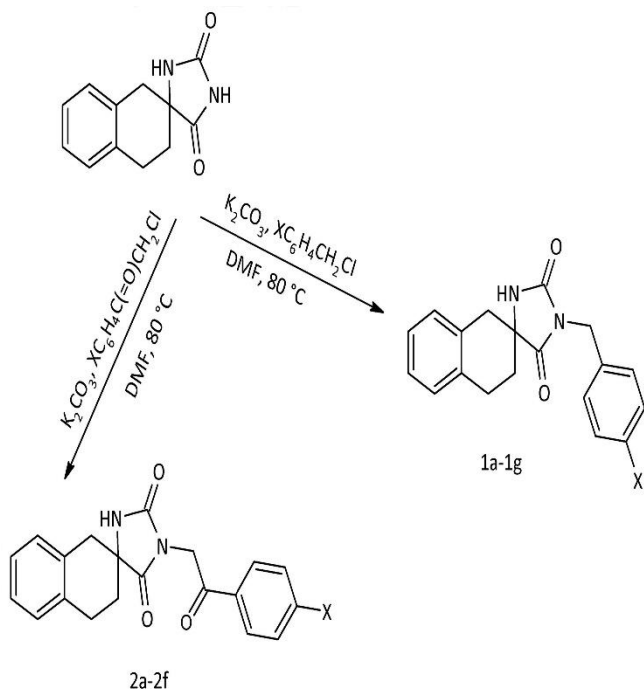
¹H NMR spektri (¹H NMR - protonska nuklearna magnetna rezonancija) snimljeni su na spektrofotometru marke Bruker AC 250 (Bruker, Nemačka) na 200 MHz, dok su ¹³C NMR spektri (¹³C NMR - nuklearna magnetna rezonancija ugljenika-13) snimljeni na 50 MHz na istom aparatu. Takođe, pojedini ¹H NMR spektri snimljeni su i na spektrofotometru marke Bruker 300 (Bruker, Nemačka) na 400 MHz, dok su pojedini ¹³C NMR spektri (¹³C NMR - nuklearna magnetna rezonanca ugljenika-13) snimljeni na 100 MHz. Svi spektri su snimljeni na sobnoj temperaturi u deuterisanom dimetil-sulfoksidu (DMSO-*d*₆). Hemijska pomeranja izražena su u ppm u odnosu na referenti TMS ($\delta_{\text{H}} = 0$ ppm) u ¹H NMR spektrima, odnosno, rezidualni signal rastvarača DMSO ($\delta_{\text{C}} = 39,5$ ppm) u ¹³C NMR spektrima. FT-IR spektri (FT-IR – infracrvena spektroskopija sa Furijeovom transformacijom) svih sintetisanih jedinjenja snimljeni su u rasponu od 400 do 4000 cm⁻¹ pomoću spektrofotometra Bomem MB 100 (ABB Bomem Inc., Kanada). Apsorpcioni spektri snimljeni su na spektrofotometru Shimadzu 1700 (Shimadzu, Japan) u rastvaračima spektroskopske čistoće (Sigma Aldrich, Nemačka) pri fiksnoj koncentraciji od 10⁻⁵ mol dm⁻³. Elementarna analiza svih proučavanih jedinjenja izvedena je pomoću mikroanalizera marke Elemental Vario EL III (Elementar Analysensysteme GmbH, Nemačka).

2. 3. Opšti postupak sinteze jedinjenja 1a–1g i 2a–2f

Sva proučavanja jedinjenja (**1a–1g** i **2a–2f**) sintetisana su prema postupku koji je prikazan na šemi 1. 7,8-Benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion sintetisan je prema modifikovanoj Bučerer-Libovoj (Bucherer-Lieb) metodi [26]. U cilju povećanja prinosa, kao rastvarač je upotrebljena smeša etanola i vode (1:1) i reakciona smeša je mešana 7 dana. Jedinjenja **1a–1g**



i **2a–2f** pripremljena su prema ranije navedenoj proceduri [27]. 7,8-Benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (0,01 mol) i kalijum-karbonat (0,03 mol) dodaju se u N,N-dimetilformamid (60 ml) i nakon pola sata u reakcionu smešu doda se odgovarajući 4-supstituisani benzil-halogenid odnosno odgovarajući 1-(4-supstituisani fenil)-2-brometanon (0,011 mol). Reakciona smeša se zagreva na 80 °C tokom tri dana. Zatim se izliva u trostruko veću zapreminu vode i ekstrahuje sa 60 ml etil-acetata. Organski sloj se ispira korišćenjem 20 ml 5 % rastvora natrijum-hidroksida i 20 ml vode i suši uz dodatak male količine anhidrovanog magnezijum-sulfata. Zaostali rastvarač se uklanja destilacijom, a sirovi 3-(4-supstituisani benzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion, odnosno, 3-(2-(4-supstituisani fenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion prečišćava se rekristalizacijom iz etanola. Dobijena jedinjenja su potpuno strukturno okarakterisana određivanjem temperature topljenja, FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, UV-Vis spektroskopijom i elementarnom analizom.



Šema 1. Sinteza derivata 7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diona.

Scheme 1. Synthesis of the 7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]decane-2,4-dione derivatives.

3-(Benzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (1a)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 71 %; t.t. 165–168 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3304 (NH), 1768 (C=O), 1707 (C=O); ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 8,74 (s, 1H, NH), 7,41–7,25 (m, 4H, Ar-H), 7,15–7,08 (m, 5H, C₆H₅), 4,58 (s, 2H, CH₂), 2,98–2,76 (m, 4H, 2x CH₂), 2,09–1,71 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 176,6 (C4), 155,7 (C2), 137,1 (C8), 135,0 (C7), 129,3 (C18), 128,8 (C14), 127,6 (C19), 127,3 (C17,C21), 126,3 (C12,C13), 126,9 (C11), 60,5 (C5), 41,2 (C15), 37,0 (C6), 30,3 (C10), 24,9 (C9). Izračunato za C₁₉H₁₈N₂O₂ (306,36): C, 74,49; H, 5,92; N, 9,14; %Pronađeno: C, 74,40; H, 6,01; N, 9,18.

3-(4-Metilbenzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (1b)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 58 %; t.t. 209–212 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3236 (NH), 1771 (C=O), 1709 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 8,71 (s, 1H, NH), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, -C₆H₄-), 7,18–7,09 (m, 4H, Ar-H), 6,85 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, -C₆H₄-), 4,53 (s, 2H, -CH₂-), 3,38 (s, 3H, -CH₃), 2,90–2,78 (m, 4H, 2x CH₂), 2,14–1,92 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 176,7 (C4), 156,1 (C2), 137,0 (C8), 135,2 (C7), 134,3 (C16,C19), 132,9 (C18,C21), 129,6 (C20), 129,5 (C17), 127,7 (C14), 126,5 (C12,C13), 126,4 (C11), 59,9 (C5), 37,3 (C6), 41,3 (C15), 21,1 (C22); Izračunato za C₂₀H₂₀N₂O₂ (320,38): C, 74,98; H, 6,29; N, 8,74; %Pronađeno: C, 74,92; H, 6,35; N, 8,80.

3-(4-Metoksibenzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (1c)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 62 %; t.t. 163–165 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3296 (NH), 1769 (C=O), 1708 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,69 (s, 1H, NH), 7,22 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,16–7,09 (m, 4H, Ar-H), 6,91 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 4,51 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,74 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2,96–2,72 (m, 4H, 2x CH_2), 2,04–1,96 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 176,7 (C4), 159,1 (C19), 156,1 (C2), 135,8 (C8), 135,2 (C7), 130,8 (C17,C21), 129,5 (C16), 129,3 (C14), 129,2 (C12,C13), 121,3 (C11), 114,4 (C18,C20), 60,2 (C5), 55,5 (C22), 41,0 (C15), 39,4 (C6), 30,6 (C10), 25,1 (C9). Izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (336,38): C, 71,41; H, 5,99; N, 8,33; %Pronađeno: C, 71,35, H, 6,05, N, 8,27.

3-(4-Hlorbenzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (1d)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 64 %; t.t. 183–185 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3287 (NH), 1773 (C=O), 1720 (C=O); ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,76 (s, 1H, NH), 7,42 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,29 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,14–7,10 (m, 4H, Ar-H), 4,57 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,03–2,76 (m, 4H, 2x CH_2), 2,08–1,79 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 175,7 (C4), 156,0 (C2), 136,1 (C8), 135,0 (C7), 132,6 (C16), 132,3 (C19), 129,4 (C17,C21), 129,2 (C18,C20), 128,8 (C14), 126,3 (C12,C13), 126,1 (C11), 59,9 (C5), 40,9 (C15), 38,4 (C6), 30,3 (C10), 24,8 (C9). Izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (340,80): C, 66,96; H, 5,03; N, 8,22; %Pronađeno: C, 66,90, H, 5,09, N, 8,15.

3-(4-Brombenzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (1e)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 70 %; t.t. 189–190 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3255 (NH), 1770 (C=O), 1719 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,76 (s, 1H, NH), 7,56 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,24 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,15–7,09 (m, 4H, Ar-H), 4,55 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,18–2,79 (m, 4H, 2x CH_2), 2,05–1,82 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 176,5 (C4), 155,8 (C2), 136,8 (C8), 135,2 (C7), 132,8 (C16), 132,0 (C19), 130,0 (C17,C21), 129,5 (C18,C20), 129,1 (C14), 126,5 (C12,C13), 126,4 (C11), 60,3 (C5), 41,0 (C15), 37,2 (C6), 30,6 (C10), 25,1 (C9). Izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (385,25): C, 59,23; H, 4,45; N, 7,27; %Pronađeno: C, 59,18, H, 4,50, N, 7,21.

3-(4-Cijanobenzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (1f)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 56 %; t.t. 178–180 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3272 (NH), 1767 (C=O), 1714 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,86 (s, 1H, NH), 7,91 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,53 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,22–7,17 (m, 4H, Ar-H), 4,74 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,08–2,89 (m, 4H, 2x CH_2), 2,13–1,93 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 176,7 (C4), 155,8 (C2), 142,8 (C16), 135,2 (C8), 130,3 (C7), 132,8 (C18, C21), 129,5 (C14), 129,1 (C17,C20), 128,5 (C12), 126,5 (C13), 126,4 (C11), 119,1 (C22), 60,4 (C5), 41,3 (C15), 37,2 (C6), 30,6 (C10), 25,1 (C9). Izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (331,37): C, 72,49; H, 5,17; N, 12,68; %Pronađeno: C, 72,43, H, 5,23, N, 12,64.

3-(4-Nitrobenzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (1g)

Žuta kristalna supstanca; Prinos: 74 %; t.t. 167–169 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3280 (NH), 1775 (C=O), 1721 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,87 (s, 1H, NH), 8,29 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,60 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,21–7,16 (m, 4H, Ar-H), 4,78 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,08–2,89 (m, 4H, 2x CH_2), 2,13–1,93 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 176,8 (C4), 155,8 (C2), 147,3 (C16), 144,9 (C8), 135,2 (C7), 129,5 (C17), 129,1 (C20), 128,8 (C14), 126,6 (C12,C13), 126,4 (C18,C21), 124,3 (C11), 60,6 (C5), 40,4 (C19), 41,1 (C15), 37,2 (C6), 30,6 (C10), 25,1 (C9). Izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (351,36): C, 64,95; H, 4,88; N, 11,96; %Pronađeno: C, 64,90, H, 4,93, N, 11,92.

3-(2-(4-Metoksifenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (2a)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 55 %; t.t. 189–191 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3282 (NH), 1773 (C=O), 1717 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,81 (s, 1H, NH), 8,11 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,23–7,21 (m, 4H, Ar-H), 7,17 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 4,98 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,94 (s, 3H, $-\text{CH}_3-$), 3,11–2,91 (m, 4H, 2x CH_2), 2,17–1,97 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 190,8 (C16), 177,0 (C4), 164,3 (C20), 155,9 (C2), 135,3 (C8), 132,9 (C7), 130,9 (C18), 129,5 (C22), 129,1 (C14), 127,5 (C17), 126,6 (C12,C13), 126,4 (C14), 114,7 (C19,C21), 60,6 (C5), 56,1 (C15), 44,7 (C23), 37,5 (C6), 30,7 (C10), 25,1 (C9). Izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (364,39): C, 69,22; H, 5,53; N, 7,69; %Pronađeno: C, 69,18, H, 5,58, N, 7,63.



3-(2-(4-Fluorfenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (2b)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 42 %; t.t. 191–194 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3289 (NH), 1774 (C=O), 1721 (C=O); ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,79 (s, 1H, NH), 8,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,42 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, C_6H_4), 7,19–7,13 (m, 4H, Ar-H), 4,98 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,01–2,82 (m, 4H, 2x CH_2), 2,14–1,88 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 191,3 (C16), 176,8 (C4), 168,4 (C20), 155,7 (C2), 135,0 (C8), 132,6 (C7), 131,7 (C17), 131,1 (C18,C22), 129,3 (C14), 126,4 (C12), 126,2 (C13), 125,4 (C11), 116,6 (C19), 116,1 (C21), 60,4 (C5), 44,6 (C15), 37,2 (C6), 30,4 (C10), 24,9 (C9). Izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$ (353,36): C, 68,17; H, 4,86; N, 7,95; %Pronađeno: C, 68,14, H, 4,89, N, 7,90.

3-(2-(4-Hlorfenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (2c)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 48 %; t.t. 199–201 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3288 (NH), 1774 (C=O), 1720 (C=O); ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,81 (s, 1H, NH), 8,08 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,66 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,17–7,11 (m, 4H, Ar-H), 4,99 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,08–2,82 (m, 4H, 2x CH_2), 2,14–1,85 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 191,8 (C16), 176,7 (C4), 155,6 (C2), 139,4 (C20), 135,0 (C8), 133,0 (C7), 130,4 (C17), 129,4 (C18,C22), 129,3 (C19,C21), 126,4 (C14), 126,2 (C12,C13), 125,2 (C11), 60,4 (C5), 44,7 (C15), 37,0 (C6), 30,2 (C10), 24,9 (C9). Izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (368,81): C, 65,13; H, 4,65; N, 7,60; %Pronađeno: C, 65,08, H, 4,70, N, 7,54.

3-(2-(4-Bromfenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (2d)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 68 %; t.t. 219–221 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3287 (NH), 1773 (C=O), 1718 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,85 (s, 1H, NH), 8,07 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,88 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,23–7,20 (m, 4H, Ar-H), 5,05 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,07–2,91 (m, 4H, 2x CH_2), 2,17–1,77 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 192,2 (C16), 176,9 (C4), 155,8 (C2), 135,2 (C8), 133,6 (C7), 132,8 (C17), 132,6 (C19), 130,6 (C21), 129,5 (C18), 129,1 (C22), 128,9 (C20), 126,6 (C14), 126,4 (C12,C13), 125,6 (C11), 60,7 (C5), 44,9 (C15), 37,4 (C6), 30,7 (C10), 25,2 (C9). Izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (413,26): C, 58,13; H, 4,15; N, 6,78; %Pronađeno: C, 58,06, H, 4,22, N, 6,74.

3-(2-(4-Cijanofenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (2e)

Bela kristalna supstanca; Prinos: 56 %; t.t. 198–202 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3291 (NH), 1774 (C=O), 1719 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,87 (s, 1H, NH), 8,28 (d, 2H, $J = 8$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 8,15 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,23–7,20 (m, 4H, Ar-H), 5,13 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,11–2,91 (m, 4H, 2x CH_2), 2,17–1,97 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 192,7 (C16), 176,9 (C4), 155,7 (C2), 137,7 (C17), 135,2 (C8), 133,5 (C7), 132,7 (C19,C21), 129,5 (C18,C22), 126,6 (C12,C13), 126,4 (C11), 118,5 (C23), 116,5 (C20), 60,7 (C5), 45,2 (C15), 37,4 (C6), 30,7 (C10), 25,2 (C9). Izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (359,38): C, 70,18; H, 4,77; N, 11,69; %Pronađeno: C, 70,12, H, 4,83, N, 11,62.

3-(2-(4-Nitrofenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-dion (2f)

Žuta kristalna supstanca; Prinos: 76 %; t.t. 201–203 °C; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3287 (NH), 1773 (C=O), 1723 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,88 (s, 1H, NH), 8,46 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 8,37 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7,23–7,20 (m, 4H, Ar-H), 5,16 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,11–2,92 (m, 4H, 2x CH_2), 2,18–1,98 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 192,5 (C16), 176,5 (C4), 155,5 (C2), 139,0 (C17), 135,0 (C8), 132,5 (C7), 130,4 (C20), 129,5 (C18,C22), 129,1 (C19,C21), 126,6 (C14), 126,4 (C12,C13), 124,5 (C11), 60,7 (C5), 45,2 (C15), 37,4 (C6), 30,6 (C10), 25,2 (C9). Izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ (379,37): C, 63,32; H, 4,52; N, 11,08; %Pronađeno: C, 63,25, H, 4,59, N, 11,03.

3. REZULTATI I DISKUSIJA**3.1. Solvatohromna analiza**

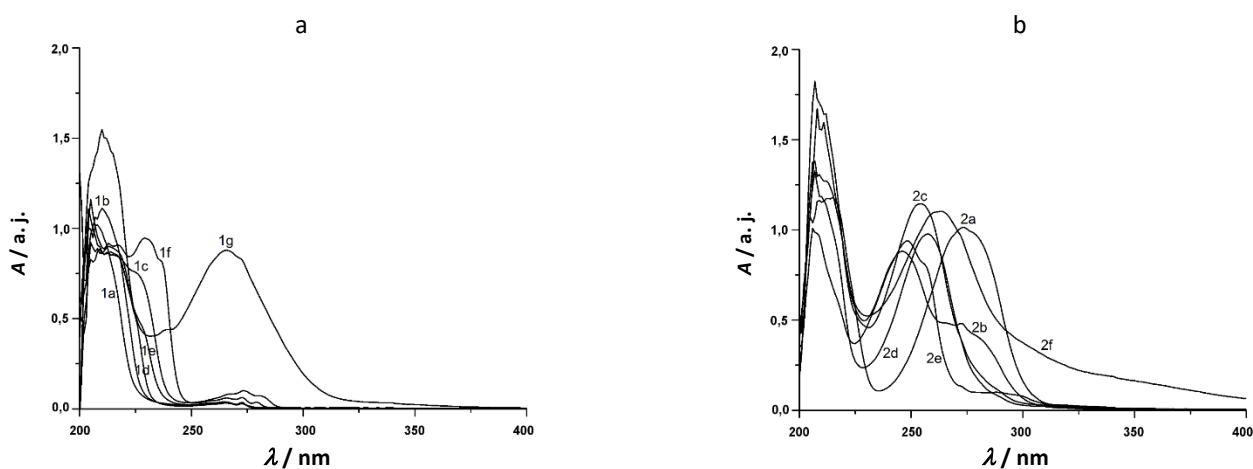
Solvatohromna svojstva novih 3-(4-supstituisanih benzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diona i 3-(2-(4-supstituisanih fenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diona ispitana su određivanjem odgovarajućih UV-vidljivih apsorpcionih spektara u odabranom setu rastvarača različite polarnosti u opsegu talasnih dužina 200–400 nm.

Vrednosti talasnih dužina koje potiču od apsorpcionih maksimuma niže energije prikazane su u tabeli 1, a reprezentativni spektri snimljeni u etanolu, predstavljeni su na slici 2.

Tabela 1. Talasne dužine apsorpcionih maksimuma, λ_{max} , 3-(4-supstituisanih benzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diona i 3-(2-(4-supstituisanih fenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro [4.5]dekan-2,4-diona u odabranom setu rastvarača.

Table 1. Wavelengths of the absorption maximum, λ_{max} , for 3-(4-substituted benzyl)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]decane-2,4-diones and 3-(2-(4-substituted phenyl)-2-oxoethyl)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]decane-2,4-diones in a selected set of solvents.

Rastvarač/Jedinjenje	λ_{max} / nm												
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	2a	2b	2c	2d	2e	2f
Metanol	202	212	217	213	213	229	267	273	246	255	259	248	264
Etanol	208	210	222	213	214	229	266	273	246	254	257	248	263
1-Propanol	212	213	224	216	214	230	266	273	247	256	258	249	259
1-Butanol	211	211	225	215	213	231	266	274	246	255	258	248	259
Acetonitril	207	212	218	213	212	230	272	273	245	254	257	248	265
Dietil-etar	211	212	225	215	216	230	265	269	244	252	255	247	260
Cikloheksan	212	213	214	214	216	265	265	272	245	252	253	246	264



Slika 2. Apсорpcioni spektri 3-(4-supstituisanih benzil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diona (a) i 3-(2-(4-supstituisanih fenil)-2-oksoetil)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diona (b) u etanolu.

Figure 2. Absorption spectra of 3-(4-substituted benzyl)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]decane-2,4-diones (a) and 3-(2-(4-substituted phenyl)-2-oxoethyl)-7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]decane-2,4-diones (b) in ethanol.

Uočeni trendovi u pomeranju apsorpcionih maksimuma u skladu su sa našim dosadašnjim rezultatima [28]. Naime, apsorpcione spektre svih proučavanih molekula karakteriše prisustvo jedne dominantne trake koja potiče od $\pi \rightarrow \pi^*$ prelaza i odgovara apsorpcionom maksimumu niže energije. Pored toga, kod jedinjenja sa jakim elektron-donorskim (1c), odnosno elektron-akceptorskim supstituentima (1f, 1g, 2e, 2f) zastupljena je i široka traka slabijeg intenziteta u opsegu talasnih dužina 274–281 nm. Slika 2 pokazuje da uvođenje supstituenta u *p*-položaj fenilnog jezgra rezultira batohromnim pomeranjem maksimuma apsorpcije u odnosu na nesupstituisano jedinjenje (1a) u svim rastvaračima. Crveno pomeranje od 38 i 65 nm u slučaju jedinjenja 2a i 2b u poređenju sa derivatom 1a, može se pripisati povećanju π -elektronske delokalizacije zbog produženja π -konjugacionog sistema (slika 1). Uopšteno govoreći, sa povećanjem elektron-donorskih kao i elektron-akceptorskih karakteristika supstituenta, dolazi do pomeranja apsorpcionog maksimuma ka većim vrednostima talasnih dužina. Na osnovu opisanih trendova, može se zaključiti da elektron-donorske grupe vrše značajan uticaj na pomeranje elektronske gustine sa *p*-supstituisane benzil-grupe ka hidantoinском prstenu doprinoseći batohromnom pomeranju [28]. Uticaj elektron-akceptorskih supstituenata na pomeranje elektronske gustine u proučavanim molekulima je suprotan.

Promena polarosti rastvarača ima slabiji efekat na pomeranje maksimuma apsorpcije u svim proučavanim molekulima. Dominantniji uticaj supstituenata na položaj elektronskih spektara jedinjenja 1a–1g analiziran je primenom linearne korelacije slobodne energije. Dobijeni rezultati predstavljeni su dijagramom zavisnosti talasnog broja koji

odgovara maksimumu apsorpcije od Hametove konstante supstituenata, $\nu_{\max} = f(\sigma_p)$ (slika 3), kao i odgovarajućim jednačinama, posebno za elektron-donorske (jednačina 1) i elektron-akceptorske (jednačina 2) supstituentu:

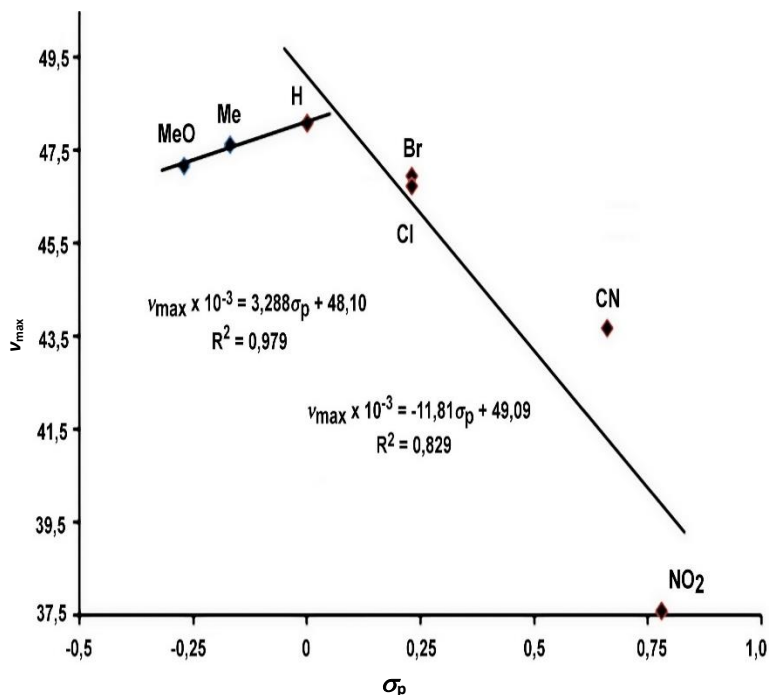
$$\nu_{\max} = 48,10(\pm 0,087) + 3,289(\pm 0,474) \sigma_p \quad (1)$$

$$R = 0,9898; s = 0,0941; F = 48; n = 3$$

$$\nu_{\max} = 49,09(\pm 1,486) - 11,819(\pm 3,099) \sigma_p \quad (2)$$

$$R = 0,9105; s = 2,0273; F = 14; n = 5$$

gde su ν_{\max} - talasni broj koji odgovara maksimumu apsorpcije, σ_p – Hametova konstanta supstituenata, R - korelacioni koeficijent, s - standardna greška, F - Fišerov test, n - broj analiziranih jedinjenja.



Slika 3. Korelacija talasnog broja koji odgovara maksimumu apsorpcije (ν_{\max}) proučavanih jedinjenja u etanolu i Hametove konstante supstituenata (σ_p).

Figure 3. The correlation of the wavenumber of the absorption maxima of the investigated compounds in ethanol (ν_{\max}) and the Hammett substituent constants (σ_p).

Dobijene dve zavisnosti su pokazatelj različitog dejstva supstituenata na pomeranje elektronske gustine pri apsorpciji UV zračenja u analiziranoj seriji jedinjenja, pri čemu je efekat elektron-akceptora znatno jači u poređenju sa efektom elektron-donora (apsolutna vrednost reakcione konstante za elektron-akceptorske supstituente ρ_A (-11,819) veća je u poređenju sa apsolutnom vrednošću reakcione konstante za elektron-donorske supstituente ($\rho_D = 3,289$)).

3. 2. Multiparametarska optimizacija svojstava i molekulskih parametara derivata hidantoina

Osnovni cilj racionalnog dizajniranja i proučavanja lekova je uspostavljanje kvantitativnog odnosa između molekulskih parametara koji se izračunavaju na osnovu hemijske strukture i fizičko-hemijskih karakteristika molekula sa jedne strane, kao i njihove farmakološke uloge u organizmu sa druge strane [30]. Radi kreiranja novih antikonvulziva, izvršena je procena farmakokinetičkog profila jedinjenja **1a–1g** i **2a–2f** predviđanjem njihovih ADMET osobina, odnosno, biološke raspoloživosti, primenom različitih empirijskih pravila i odgovarajućih softverskih paketa. Upotreba kompjuterskih metoda u racionalnom dizajniranju lekova (engl. Computer-Aided Drug Design), omogućava efikasnije i ekonomičnije otkrivanje novih medikamenata, kao i optimizovanje njihovih svojstava [31].

Za teorijsku procenu postojanja farmakološke aktivnosti, najčešće se primenjuju pravila dobre biološke raspoloživosti, među kojima je najpoznatije pravilo Lipinskog Lipinski [32]. U skladu sa „pravilom broja pet“, dobra

oralna apsorpcija može se očekivati kod jedinjenja čiji se set fizičko-hemijskih parametara nalazi u sledećim opsezima: podeoni koeficijent ($\log P$) < 5 , broj donora vodonične veze < 5 , broj akceptora vodonične veze < 10 , relativna molekulska masa < 500 . Molekuli za koje se smatra da poseduju svojstva slična standardnim lekovima, ne smeju pokazati više od jednog odstupanja od pravila Lipinskog [33]. Prema Veberovom kriterijumu, adekvatna oralna bioraspoloživost, postiže se kod molekula koji imaju manje od 10 rotirajućih veza i polarnu površinu manju od 140 \AA^2 [34]. Prema modifikovanim verzijama ova dva koncepta, kod jedinjenja čija fizičko-hemijska svojstva zadovoljavaju sledeće opsege: $160 \leq$ relativna molekulska masa ≤ 480 ; $-0,4 \leq W \log P < 5,6$; $40 \leq$ molarna refraktivnost ≤ 130 ; $20 \leq$ broj atoma ≤ 70 (Gozov kriterijum) [35] i $W \log P \leq 5,88$, TPSA (topološka polarna površina - engl. topological polar surface area) $\leq 131,6 \text{ \AA}^2$ (Eganov kriterijum) [36], postoji visoka verovatnoća ispoljavanja terapijskih efekata.

Na osnovu vrednosti molekulskih deskriptora obuhvaćenih ovim pravilima (tabele 2 i 3), može se zaključiti da ispitivane serije jedinjenja u ovom radu zadovoljavaju sve navedene empirijske kriterijume, tj. da ispunjavaju teorijski preduslov za adekvatnu biološku raspoloživost u organizmu, a samim tim i da poseduju odgovarajući biološki potencijal. U poređenju sa standardnim antikonvulzivnim lekom fenitoinom, uvođenje supstituenata u položaje 3 i 5 hidantoinskog prstena, rezultira povećanjem molekulske mase. Na osnovu izračunatih vrednosti polarne površine molekula, očekuje se da će u *in vivo* uslovima jedinjenja **1a-1f** i **2a-2d** pokazati bolju intestinalnu apsorpciju i prolazak kroz krvno-moždanu barijeru. Optimalnom prolasku ispitivanih molekula kroz krvno-moždanu barijeru, doprinosi i umeren broj rotirajućih veza koji kod svih 3-(4-supstituisanih benzil) derivata hidantoina ne prelazi 4. U skladu sa literaturnim podacima, lekovi koji deluju na centralni nervni sistem trebalo bi da imaju manje od 8 rotirajućih veza [25,38,39].

Podaci predstavljeni u tabeli 3, pokazuju da su za isto jedinjenje dobijene različite vrednosti podeonog koeficijenta, što je posledica različitog načina izračunavanja ovog parametra u okviru korišćenog softverskog paketa [31]. Najviše vrednosti podeonog koeficijenta, dobijene su za jedinjenje koje u *p*-položaju fenilnog jezgra sadrži atom broma (jedinjenje **1e**), a najniže za derivat sa cijano-grupom (jedinjenje **2e**). Veće vrednosti podeonog koeficijenta omogućiće bioaktivnim jedinjenjima uspešniji prolazak kroz krvno-moždanu barijeru pasivnom difuzijom kao i uspešnije vezivanje za aktivne receptore.

Ovo je naročito značajno za dostizanje optimalne koncentracije lekova koji deluju na centralni nervni sistem (CNS). Među najpoznatijim metodama koje se upotrebljavaju za predviđanje permeabilnosti potencijalno farmakološki aktivnih molekula kroz krvno-moždanu barijeru je Vagerov (Wager) koncept CNS MPO (engl. Central Nervous System Multiparameter Optimization) [40–43]. Ovaj fleksibilan, višeparametarski pristup usmeren je na šest fundamentalnih fizičko-hemijskih svojstava koja se najčešće optimizuju prilikom dizajniranja novih CNS-agenasa. Naime, svaki molekul koji ima potencijal da deluje na CNS, trebalo bi da zadovolji sledeće kriterijume: $c \log P \leq 3$, $c \log D \leq 2$, relativna molekulska masa ≤ 360 ; $40 < TPSA \leq 90$; broj donora vodonične veze $\leq 0,5$ i $pKa \leq 8$. Odstupanje od jednog kriterijuma ne znači da je dati molekul isključen iz dalje analize. Dobijeni rezultati (tabele 2 i 3) ukazuju na blaga odstupanja lipofilnosti, distribucionog koeficijenta i molekulske mase u slučaju svih testiranih molekula, kao i na značajnija odstupanja broja donora vodoničnih veza i baznog centra molekula u odnosu na fenitoin.

Pored poznavanja fizičko-hemijskih karakteristika potencijalno farmakološki aktivnih derivata hidantoina, za procenu i optimizaciju dejstva i efikasnosti, neophodno je poznavati i njihovu farmakokinetiku [31].

Primenom relevantnih programskih paketa [21–23] izvršeno je predviđanje farmakokinetičkog potencijala nosintetisanih serija jedinjenja određivanjem važnijih molekulskih deskriptora. Dobijeni rezultati (tabele 4 i 5) pokazuju da najbolju predispoziciju za optimalnu intestinalnu apsorpciju pokazuju derivati sa elektron-donorskim supstituentima (jedinjenja **1b** i **1c**) i atomima halogena (**2b** i **2c**), kao i da su ove vrednosti najbližije onoj koja je određena za standardni lek fenitoin. Takođe, upotrebom odgovarajućih programskih paketa, potvrđena je interakcija analiziranih cikličnih ureida sa izoenzimima citohroma P450 (CYP450) kao što su: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9. Rezultati predstavljeni u tabeli 5 ukazuju da u zavisnosti od supstituenta prisutnog u *p*-položaju fenilnog jezgra, derivati hidantoina mogu da se ponašaju kao aktivatori i inhibitori pojedinih izoenzima. Značajno je napomenuti da nosintetisana jedinjenja ne poseduju mutageni ni tumorogeni potencijal, što je potvrđeno primenom programskog paketa Data Warrior (tabela 5).

Tabela 2. Fizičko-hemijska svojstva proučavanih jedinjenja

Table 2. Physicochemical properties of the compounds studied

Jedinjenje	Molekulska masa, g/mol	Broj atoma	Broj rotirajućih veza	Broj donora vodoničnih veza	Broj akceptora vodoničnih veza	Molarna refraktivnost	Polarna površina molekula, Å ²
1a	306,36	23	2	1	2	95,02	49,41
1b	320,39	24	2	1	2	99,99	49,41
1c	336,38	25	3	1	3	101,51	58,64
1d	340,80	24	2	1	2	100,03	49,41
1e	385,25	24	2	1	2	102,72	49,41
1f	331,37	25	2	1	3	99,74	73,20
1g	351,36	26	3	1	4	103,84	95,23
2a	364,39	27	4	1	4	106,74	75,71
2b	352,36	26	3	1	4	100,21	66,48
2c	368,81	26	3	1	3	105,26	66,48
2d	413,26	26	3	1	3	107,95	66,48
2e	359,38	27	3	1	4	104,97	90,27
2f	379,37	28	4	1	5	109,07	112,30
Fenitoin	252,27	19	2	2	2	77,50	58,20

Tabela 3. Vrednosti podeonog koeficijenta i pK_a vrednost proučavanih jedinjenjaTable 3. Partition coefficients and pK_a values of the compounds studied

Jedinjenje	log P _{o/w} (XLOGP3)[25]	log P _{o/w} (WLOGP)[38]	log P _{o/w} (MLOGP)[39]	log D; pH 7,4	pK _a
1a	2,84	1,75	2,98	3,28	11,54
1b	3,20	2,06	2,80	3,80	11,61
1c	2,81	1,76	2,24	3,13	11,35
1d	3,46	2,41	3,06	3,89	11,15
1e	3,53	2,52	3,18	4,05	11,09
1f	2,55	1,62	1,89	3,14	11,02
1g	2,67	1,66	2,42	3,22	10,91
2a	2,72	1,60	1,57	2,63	10,97
2b	2,85	2,15	2,27	2,93	10,94
2c	3,38	2,24	2,38	3,40	10,93
2d	3,44	2,35	2,49	3,56	10,88
2e	2,47	1,46	1,23	2,65	10,80
2f	2,58	1,50	1,78	2,73	10,72
Fenitoin	2,47	0,90	1,61	2,11	8,49

Tabela 4. Farmakokinetički profil proučavanih jedinjenja-Apsorpcija

Table 4. Pharmacokinetic profiles of the compounds studied-Absorption

Jedinjenje	SwissADME	admetSAR	SwissADME	admetSAR	SwissADME	admetSAR
	Gastro-intestinalna apsorpcija	Gastro-intestinalna apsorpcija, %	Jedinjenje prodire kroz krvno-moždanu barijeru	Verovatnoća prodiranja jedinjenja kroz krvno-moždanu barijeru, %	Jedinjenje je supstrat za P-gp	Verovatnoća da je jedinjenje supstrat za P-gp, %
1a	Visoka	99,66	Da	98,39	Da	69,96
1b	Visoka	100,00	Da	97,21	Da	76,65
1c	Visoka	100,00	Da	93,70	Da	81,87
1d	Visoka	99,72	Da	95,68	Da	69,52
1e	Visoka	99,60	Da	95,94	Da	70,35
1f	Visoka	99,62	Da	97,61	Da	64,99
1g	Visoka	98,58	Da	93,61	Da	72,11
2a	Visoka	99,41	Da	87,94	Ne	82,21
2b	Visoka	100,00	Da	95,60	Ne	74,08
2c	Visoka	100,00	Da	93,57	Ne	72,41
2d	Visoka	99,65	Da	93,91	Ne	73,17
2e	Visoka	99,67	Da	95,72	Ne	68,25
2f	Visoka	98,70	Da	93,70	Da	71,67
Fenitoin	Visoka	99,09	Da	97,60	Da	55,93

Na osnovu optimalnih vrednosti molekulskih deskriptora koje su dobijene primenom odgovarajućih kompjuterskih programa, može se zaključiti da derivati hidantoina sintetisani u ovom radu ispunjavaju sve neophodne empirijske kriterijume što ih kvalifikuje kao interesantne kandidate za lekove. Postojanje farmakološkog potencijala potvrđeno je i primenom programa PASS® [24] koji ispitivane molekule identifikuje kao potencijalne antikonvulzive sa verovatnoćom od 76 % do 96 %. Rezultati predstavljeni u tabeli 6 ukazuju da derivati sa elektron-akceptorskim supstituentima poseduju farmakološki potencijal sličan onom kod referentnog leka fenitoina, kao i da derivati sa elektron-donorskim supstituentima poseduju antimigrenoznu aktivnost.

Tabela 5. Farmakokinetički profil proučavanih jedinjenja-Metabolizam i toksičnost.
Table 5. Pharmacokinetic profile of the compounds studied-Metabolism and Toxicity.

Program/Svojstvo	SwissADME	admetSAR	SwissADME	admetSAR	SwissADME	admetSAR	admetSAR	Data warrior
Jedinjenje	Jedinjenje je inhibitor enzima CYP1A2	Verovatnoća da je jedinjenje inhibitor enzima CYP1A2, %	Jedinjenje je inhibitor enzima CYP2C19	Verovatnoća da je jedinjenje inhibitor enzima CYP2C19, %	Jedinjenje je inhibitor enzima CYP2C9	Verovatnoća da je jedinjenje inhibitor enzima CYP2C9, %	Verovatnoća da jedinjenje ne poseduje tumorogeni potencijal, %	Jedinjenje poseduje mutageni potencijal
1a	Ne	54,16	Ne	23,70	Da	42,45	92,93	Ne
1b	Ne	73,10	Da	66,97	Da	43,16	91,92	Ne
1c	Ne	64,95	Ne	37,24	Da	24,94	90,95	Ne
1d	Da	64,00	Da	88,24	Da	65,73	89,36	Ne
1e	Da	61,68	Da	82,32	Da	61,76	91,08	Ne
1f	Da	54,63	Ne	37,40	Da	40,24	92,87	Ne
1g	Ne	64,09	Ne	43,67	Da	35,60	85,15	Ne
2a	Ne	80,10	Ne	33,70	Da	24,15	90,27	Ne
2b	Da	61,18	Ne	18,80	Da	69,36	87,62	Ne
2c	Da	57,08	Da	87,35	Da	69,70	85,69	Ne
2d	Da	53,76	Da	82,26	Da	66,00	88,11	Ne
2e	Da	55,95	Ne	44,05	Da	62,52	90,60	Ne
2f	Ne	66,10	Ne	66,10	Da	56,38	83,73	Ne
Fenitoin	Ne	90,45	Ne	90,45	Ne	90,26	85,50	Ne

Tabela 6. Spektar farmakoloških aktivnosti proučavanih jedinjenja.
Table 6. Spectra of the pharmacological activity for the compounds studied.

Jedinjenje	Pa-verovatnoća da jedinjenje poseduje aktivnost, %	Pi-verovatnoća da jedinjenje ne poseduje aktivnost, %	Aktivnost
1a	86,1	0,5	Antikonvulziv
1a	78,8	0,4	Antimigrenik
1b	84,60	0,5	Antikonvulziv
1b	70,10	0,4	Antimigrenik
1c	75,6	0,7	Antikonvulziv
1d	89,7	0,4	Antikonvulziv
1e	87,9	0,4	Antikonvulziv
1f	80,5	0,5	Antikonvulziv
1g	84,9	0,5	Antikonvulziv
2a	88,4	0,4	Antikonvulziv
2b	93,5	0,4	Antikonvulziv
2c	95,7	0,3	Antikonvulziv
2d	94,6	0,3	Antikonvulziv
2e	90,8	0,4	Antikonvulziv
2f	92,6	0,4	Antikonvulziv

4. ZAKLJUČAK

Racionalni pristup otkrivanju novog leka obuhvata određivanje fizičko-hemijskih parametara i konstanti novosintetisanih jedinjenja i predviđanje njihovih ADMET svojstava u ranoj fazi istraživanja. Primenom različitih empirijskih kriterijuma i odgovarajućih programskih paketa, izvršena je procena farmakološkog potencijala 3-(4-supstituisanih benzil) i 3-(2-(4-supstituisanih fenil)-2-oksoetil) derivata spirohidantoina izvedenih iz β -tetralona, pri čemu je zaključeno da svi testirani molekuli ispunjavaju neophodne empirijske kriterijume koji ih kvalifikuju za farmakodinamičku fazu ispitivanja lekova. Derivati koji u *p*-položaju fenilnog jezgra sadrže atome halogena ili elektron-donorske supstituente trebalo bi da ostvaruju intestinalnu apsorpciju i prolazak kroz krvno-moždanu barijeru slično referentnom leku, fenitoinu. Farmakološka aktivnost ispitivanih molekula uslovljena je prirodom *p*-supstituenta, pri čemu su molekuli sa elektron-akceptorskim supstuentima potencijalni antikonvulzivi, dok su oni sa elektron-donorskim supstuentima potencijalni antimigrenici.

Zahvalnica: Autori se zahvaljuju Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije na finansijskoj pomoći tokom izrade ovog rada (Projekat 172013).

LITERATURA

- [1] Konnert L, Gonnet L, Halasz I, Suppo JS, De Figueiredo RM, Campagne JM, Lamaty F, Martinez J, Colacino E. Mechanochemical preparation of 3,5-Disubstituted hydantoin derivatives from dipeptides and unsymmetrical ureas of amino acid derivatives. *J Org Chem.* 2016; 81: 9802–9809.
- [2] Monteiro JL, Pieber B, Corrêa AG, Kappe CO. Continuous synthesis of hydantoins: intensifying the Bucherer-Bergs reaction. *Synlett.* 2016; 27: 83–87.
- [3] Konnert L, Lamaty F, Martinez J, Colacino E. Recent advances in the synthesis of hydantoins: the state of the art of a valuable scaffold. *Chem Rev.* 2017; 117: 13757–13809.
- [4] Czopek A, Zagórska A, Kołaczowski M, Bucki A, Gryzlo B, Rychtyk J, Pawłowski M, Siwek A, Satała G, Bojarski A, Kubacka M, Filipek B. New spirohydantoin derivatives-synthesis, pharmacological evaluation, and molecular modeling study. *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* 2016; 73: 1545–1554.
- [5] Fabíola LC, Diogo VF, Antônia RSP, Mirian GSS, Paula RRS, Charlane KSP, Fagner CL, Márcia RP, Severino AS, Petrônio FAF, Liana CMP, Reinaldo NA. Involvement of proinflammatory cytokines and nociceptive pathways on the pharmacological activity of hydantoin derivative 5-(4-isopropylphenyl)-3-phenyl-imidazolidine-2,4-dione. *African J. Pharm. Pharmacol.* 2016; 10: 757–765.
- [6] Mendes G, Aspesi GH, Arruda ALA, Romanos MTV, Andrade CKZ. In vitro Anti-HMPV activity of new synthetic phenytoin derivatives. *J Braz Chem Soc.* 2016; 27: 2–9.
- [7] Hussain A, Kashif MK, Naseer MM, Rana UA, Hameed S. Synthesis and *in vivo* hypoglycemic activity of new imidazolidine-2,4-dione derivatives. *Res Chem Intermed.* 2015; 41: 7313–7326.
- [8] Alanazi AM, El-Azab AS, Al-Swaidan IA, Maarouf AR, El-Bendary ER, Abu El-Enin AM, Abdel-Aziz AAM. Synthesis, single-crystal, *in vitro* antitumor evaluation and molecular docking of 3-substituted 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione derivatives. *Med Chem Res.* 2013; 22: 6129–6142.
- [9] Ananda Kumar CS, Kavitha CV, Vinaya K, Prasad SBB, Thimmegowda NR, Chandrappa S, Raghavan SC, Rangappa KS. Synthesis and *in vitro* cytotoxic evaluation of novel diazaspiro bicyclo hydantoin derivatives in human leukemia cells: a SAR study. *Invest New Drugs.* 2009; 27: 327–337.
- [10] Liu J, Zhang K, Mai X, Wei J, Liao Y, Zhong Y, Liu Y, Feng L, Liu C. Synthesis, anticancer evaluation and docking study of 3-benzyloxyhydantoin derivatives. *Med Chem.* 2016; 12: 37–47.
- [11] Czopek A, Byrtus H, Zagórska A, Siwek A, Kazek G, Bednarski M, Sapa J, Pawłowski M. Design, synthesis, anticonvulsant, and antiarrhythmic properties of novel N-Mannich base and amide derivatives of β -tetralinohydantoin. *Pharmacol Reports.* 2016; 68: 886–893.
- [12] Obniska J, Byrtus H, Kamiński K, Pawłowski M, Szczesio M, Karolak-Wojciechowska J. Design, synthesis, and anticonvulsant activity of new N-Mannich bases derived from spirosuccinimides and spirohydantoins. *Bioorganic Med Chem.* 2010; 18: 6134–6142.
- [13] Scholl S, Koch A, Henning D, Kempter G, Kleinpeter E. The influence of structure and lipophilicity of hydantoin derivatives on anticonvulsant activity. *Struct Chem.* 1999; 10: 355–366.
- [14] Trišović N, Timić T, Divljaković J, Rogan J, Poletić D, Savić MM, Ušćumlić G. Synthesis, structural and biological characterization of 5-phenylhydantoin derivatives as potential anticonvulsant agents. *Monatsh Chem.* 2012; 143: 1451–1457.
- [15] Lazić AM, Božić BD, Vitnik VD, Vitnik ŽJ, Rogan JR, Radovanović LD, Valentić NV, Ušćumlić GS. Structure-property relationship of 3-(4-substituted benzyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonane-2,4-diones as new potential anticonvulsant agents. An experimental and theoretical study. *J Mol Struct.* 2017; 1127: 88–98.

- [16] Vitnik VD, Vitnik ŽJ, Banjac NR, Valentić NV, Uščumlić GS, Juranić IO. Quantum mechanical and spectroscopic (FT-IR, ^{13}C , ^1H NMR and UV) investigations of potent antiepileptic drug 1-(4-chloro-phenyl)-3- phenyl-succinimide. *Spectrochim Acta-Part A Mol Biomol Spectrosc.* 2014; 117: 42–53.
- [17] Milošević NP, Kojić V, Čurčić J, Jakimov D, Milić N, Banjac N, Uščumlić G, Kaliszan R. Evaluation of *in silico* pharmacokinetic properties and *in vitro* cytotoxic activity of selected newly synthesized N-succinimide derivatives. *J Pharm Biomed Anal.* 2017; 137: 252–257.
- [18] Banjac N, Trišović N, Vitnik Ž, Vitnik V, Valentić N, Uščumlić G, Juranić I. Solvatochromic and quantum chemical investigations of newly synthesized succinimides: substituent effect on intramolecular charge transfer. *Monatsh Chem.* 2013; 144: 1525–1535.
- [19] Antanasijević D, Antanasijević J, Trišović N, Uščumlić G, Pocaž V. From classification to regression multitasking QSAR modeling using a novel modular neural network: simultaneous prediction of anticonvulsant activity and neurotoxicity of succinimides. *Mol Pharm.* 2017; 14: 4476–4484.
- [20] Perišić-Janjić N, Kaliszan R, Milošević N, Uščumlić G, Banjac N. Chromatographic retention parameters in correlation analysis with *in silico* biological descriptors of a novel series of N-phenyl-3-methyl succinimide derivatives. *J Pharm Biomed Anal.* 2013; 72: 65–73.
- [21] <http://www.swissadme.ch/> - pristupljeno 10. 08. 2018.
- [22] <http://lmdm.ecust.edu.cn/admetsar1/about/> - pristupljeno 10. 08. 2018.
- [23] <http://www.Openmolecules.org/datawarrior/> - pristupljeno 10. 08. 2018.
- [24] <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/> - pristupljeno 10. 08. 2018.
- [25] <http://www.compchemcons.com/xlogp/hlogp.html> - pristupljeno 10.08.2018
- [26] Naydenova E, Pencheva N, Popova J, Stoyanov N, Lazarova M, Aleksiev B. Aminoderivatives of cycloalkanespirohydantoin: synthesis and biological activity. *Farmaco.* 2002; 57: 189–194.
- [27] Suzuki H, Kneller MBB, Rock DA, Jones JP, Trager WF, Rettie AE. Active-site characteristics of CYP2C19 and CYP2C9 probed with hydantoin and barbiturate inhibitors. *Arch Biochem Biophys.* 2004; 429: 1–15.
- [28] Trišović N, Valentić N, Uščumlić G. Solvent effects on the structure-property relationship of anticonvulsant hydantoin derivatives: a solvatochromic analysis. *Chem Cent J.* 2011; 5: 1–11.
- [29] Lavanya Devi C, Yesudas K, Makarov NS, Jayathirtha Rao V, Bhanuprakash K, Perry JW. Fluorenylethynylpyrene derivatives with strong two-photon absorption: influence of substituents on optical properties. *J Mater Chem C.* 2015; 3: 3730–3744.
- [30] Karelson M, Lobanov VS, Katritzky AR. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chem Rev.* 1996; 96: 1027–1044.
- [31] Cohen CN. The molecular modeling perspective in drug design In: Guidebook of Molecular Modeling in Drug Design Ed. Cohen CN, San Diego, California, Acad. Press Inc., 1996: pp. 1–17.
- [32] Apostolov S, Vaštag Đ. Proučavanje lipofilnosti potencijalno biološki aktivnih derivata cijanoacetamida. *J Eng Process Manag.* 2017; 1: 1–9.
- [33] Lipinski PJ, Lombardo CA, Dominy F, Feeney BW. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development setting. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012; 64: 4–17.
- [34] Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem.* 2002; 45: 2615–2623.
- [35] Ghose A, Viswanadhan V, Wendoloski J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for Drug Discovery.1. Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *J Comb Chem.* 1999; 1: 55–68.
- [36] Egan W, Merz K, Baldwin J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J Med Chem.* 2000; 43: 3867–3877.
- [37] Zerroug A, Belaidi S, BenBrahim I, Sinha L, Chtita S. Virtual screening in drug-likeness and structure-activity relationship of pyridazine derivatives as anti-Alzheimer drugs. *J King Saud Univ-Sci.* (2018). doi:10.1016/j.jksus.2018.03.024.
- [38] Wildman SA, Crippen GM. Prediction of physicochemical parameters by atomic contributions. *J Chem Inf Comput Sci.* 1999; 39: 868–873.
- [39] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 46: 3–26.
- [40] Wager TT, Chandrasekaran RY, Hou X, Troutman MD, Verhoest PR, Villalobos A, Will Y. Defining desirable central nervous system drug space through the alignment of molecular properties, *in vitro* ADME, and safety attributes. *ACS Chem Neurosci.* 2010; 1: 420–434.
- [41] Wager TT, Hou X, Verhoest PR, Villalobos A. Central Nervous System Multiparameter Optimization Desirability: application in Drug Discovery. *ACS Chem Neurosci.* 2016; 7: 767–775.
- [42] Wager TT, Hou X, Verhoest P.R., Villalobos A. Moving beyond rules: the development of a central nervous system multiparameter optimization (CNS MPO) approach to enable alignment of druglike properties. *ACS Chem Neurosci.* 2010; 1: 435–449.

SUMMARY**New spirohydantoin derivatives from β -tetralone: design, synthesis and evaluation of their pharmacokinetically relevant properties**Anita M. Lazić¹, Željko D. Mandić², Nataša V. Valentić², Gordana S. Uščumlić², Nemanja Trišović²¹*Innovation Center of the Faculty of Technology and Metallurgy, Karnegijeva 4, 11120 Belgrade, Serbia*²*Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade, Karnegijeva 4, 11120, Belgrade, Serbia*

(Scientific paper)

To create new anticonvulsant drugs, two series of spirohydantoin derivatives derived from β -tetralone bearing a 4-substituted benzyl group (**1a–1g**) or a 2-(4-substituted phenyl)-2-oxoethyl group (**2a–2f**) in position 3 of the hydantoin ring were synthesized. The chemical structure of these compounds was confirmed by determination of the melting point, elemental analysis and FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and UV-Vis spectroscopic methods. Effects of the substituents in the benzyl moiety on the shift of the absorption maxima of compounds **1a–1g** and **2a–2f** were analyzed using the Hammett's equation. Namely, a split in the Hammett plot at the parent compounds **1a** and **2a** revealed different electronic transitions within the molecules with the electron-donating substituents from those bearing the electron-accepting substituents, thus the electron-accepting effect on the shift of the absorption maxima being considerably stronger. The influence of the chemical structure on the pharmacokinetically relevant properties of the investigated hydantoin derivatives was evaluated using the Lipinski's rule of five, Veber, Egan and Ghose's empirical criteria, as well as different *in silico* methods. When compared to phenytoin (5,5-diphenylhydantoin) as the referent drug, compounds with a halogen or electron-donating substituent are expected to possess better intestinal absorption and passage through the blood-brain barrier. Depending on the nature of the substituent present in the benzyl moiety, compounds **1a–1g** and **2a–2f** can be potent activators/inhibitors of some cytochrome P450 isoenzymes including CYP1A2, CYP2C19 and CYP2C9. Regarding biological activity profile, compounds with the electron-accepting substituents are likely to reveal the pharmacological potential similar to that of phenytoin, while those bearing electron-donating substituents are predicted to have the antimigraine activity. All compounds were found to bear a low risk of being mutagenic or tumorigenic. The calculated molecular descriptors indicate that the investigated compounds fulfill necessary empirical criteria which qualify them as interesting drug candidates.

Keywords: Spirohydantoin; Solvatochromism; Pharmacological activity; ADMET properties; Anticonvulsants; Antimigraine