

# Sukcinimidi: dobijanje, svojstva i antikonvulzivna aktivnost

Nebojša Banjac<sup>1</sup>, Nemanja Trišović<sup>2</sup>, Nataša Valentić<sup>2</sup>, Gordana Ušćumlić<sup>2</sup>, Slobodan Petrović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Tehnološko–metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

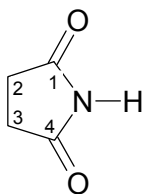
## Izvod

Sukcinimidi su ciklični imidi ćilibarne (sukcinske) kiseline, koji se primenjuju u medicini kao antikonvulzivi. Mogu se, takođe, koristiti u tretiranju drugih cerebralnih oboljenja, kao na primer tremora, Parkinsonove bolesti, itd. U ovom radu su prikazani postupci dobijanja sukcinimida, koji se upotrebljavaju u medicini, kao i njihova struktura i fizičke i hemijske osobine. Razmatran je uticaj strukture na antikonvulzivnu aktivnost različitih derivata sukcinimida sa aspekta lipofilnosti i mogućnosti uspostavljanja vodoničnih veza.

**Ključne reči:** sukcinimid; reaktivnost; Zarontin<sup>®</sup>; Celontin<sup>®</sup>; Milontin<sup>®</sup>; antikonvulzivna aktivnost; farmakoforni model; lipofilnost; vodonične veze.

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

Sukcinimid (pirolidin-2,5-dion) cikličan je imid ćilibarne (sukcinske) kiseline (slika 1). Prvi put ga je sintetisao Arket 1835. godine, reakcijom anhidrida ćilibarne (sukcinske) kiseline i amonijaka [1].



Slika 1. Sukcinimid.  
Figure 1. Succinimide.

Derivati sukcinimida se upotrebljavaju u medicini kao antikonvulzivni lekovi, pod nazivima zarontin, milontin i celontin [2]. Veliki broj 2-arilsukcinimida pokazuju antikonvulzivna svojstva. 3-Fenil-2,3-dimetilsukcinimid i njegov *N*-metil derivat su takođe antikonvulzivi [3]. Koriste se u tretiranju lakših oblika epilepsije i nemaju sedativni efekat. *N*-Etil-2,2-dimetilsukcinimid i *N*-propil-2,3-dimetilsukcinimid su takođe korisni kod lakših oblika epilepsije [3]. 2-Etil-3-metil-3-fenilsukcinimid je sedativ, antikonvulziv i anestetik [3]. 2-Ftalimidodisukcinimid i 2-ftalimido-3-metilsukcinimid su takođe sedativi i antikonvulzivi [3]. Primeri netoksičnih antikonvulziva (za manje oblike napada) su: *N*-metil-2-fenil-2-etil- i *N*-metil-2-fenil-3-metilsukcinimid [3].

Derivati sukcinimida se mogu koristiti u lečenju glaukoma [4], tremora, delimičnih tremora udruženih sa Parkinsonovom bolešću, multiple skleroze i drugih cerebralnih bolesti [5]. Natrijum-sukcinimidi se koriste u tretmanu artritisa. Sukcinimidi povećavaju antibiotsku

STRUČNI RAD

UDK 547.8.057:661.12:615.213

Hem. Ind. 65 (4) 439–453 (2011)

doi: 10.2298/HEMIND110224030B

aktivnost kulture *Actinomyces streptomycin* [3]. Alkil-supstutuisani sukcinimidi i njihovi *N*-supstutuisani derivati su testirani na *Tuberculum bacillus* [3]. *N*-izonikotinamid-2-metil-3-dodecilsukcinimid je antituberkulozna supstanca [3]. *N*-Halogen i *N*-hidroksi derivati sukcinimida se koriste kao intermedijeri u velikom broju reakcija za dobijanje različitih vrsta lekova [6].

U industriji se derivati sukcinimida koriste kao sirovine za proizvodnju sintetskih polimera, aktivatora i stabilizatora, vulkanizatora, maziva, optičkih i fotografskih sredstva, rastvarača [3].

Veliki broj derivata sukcinimida su biološki aktivna jedinjenja [7–9]. Tako na primer jedinjenje 4-sukcinimid-2,6-dimetilpirimidin utiče na rast biljaka [3]. Kao fungicidi se koriste 2-hlorfenil-3-hlorsukcinimid, *N*-(trihlormetilto)-2,2-pentametilsukcinimid i izopropoksi-metil-etar *N*-(β-hidroksietil)sukcinimida [3]. Derivati sukcinimida se koriste kao insekticidi i nisu fitotoksični. *N*-Amilsukcinimid se koristi u tretiranju *Pediculus humanis corporis* (ljudske vaši) [3]. Mnogi derivati pokazuju i antimikrobnu aktivnost [10–12].

## STRUKTURA SUKCNIMIDA

Kristalografskim ispitivanjem strukture sukcinimida, ustanovljeno je da ovaj molekul nije planaran. Utvrđeno je da su metilenske (–CH<sub>2</sub>–) grupe za oko 0,5 Å iznad glavne ravni molekula. Prostorni aranžman molekula u kristalnoj rešetci ukazuje da dva molekula formiraju dimernu strukturu uspostavljaajući intermolekulске vodonične veze (N–H...O) dužine 2,85 Å [7].

Molekul sukcinimida može da se predstavi kao rezonancioni hibrid sledećih graničnih struktura (slika 2) [14], pri čemu treba da se istakne veliki doprinos granične strukture II polarizaciji molekula. Između ostalog, i ovo ima za posledicu formiranje intermolekulskih vodoničnih veza.

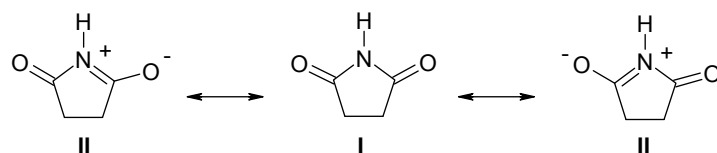
Analiza vibracionih spektara molekula sukcinimida je pokazala da molekul sukcinimida poseduje C<sub>2v</sub> osu si-

Prepiska: N. Trišović, Tehnološko–metalurški fakultet, Karnegijeva 4, 11000 Beograd, Srbija.

E-pošta: n.trisovic@yahoo.com

Rad primljen: 24. februar, 2011

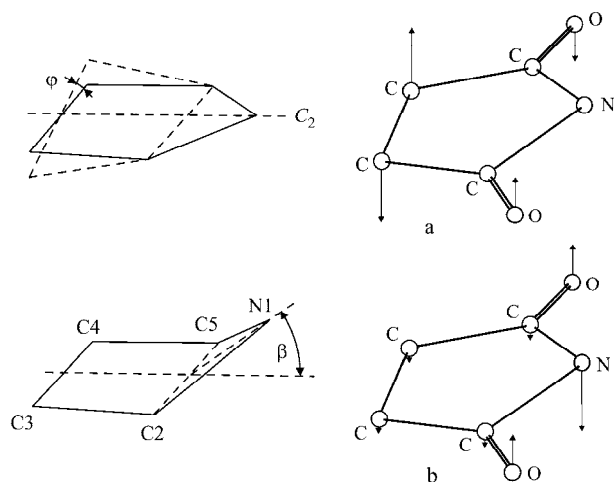
Rad prihvaćen: 6. maj, 2011



Slika 2. Glavne rezonancione strukture molekula sukcinimida.

Figure 2. Major contribution resonance structures of succinimide molecule.

metrije. Dalja analiza je utvrdila da se javljaju dve vrste pomeranja iznad ravni molekula, i to: savijanje i uvrtnje prstena (slika 3) [15].

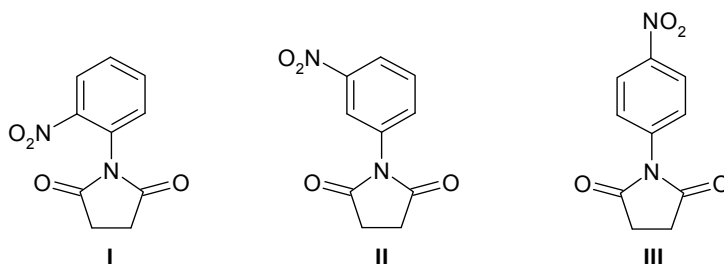


Slika 3. Vibracioni režimi: uvrtnje (a) i savijanje (b) molekula sukcinimida.

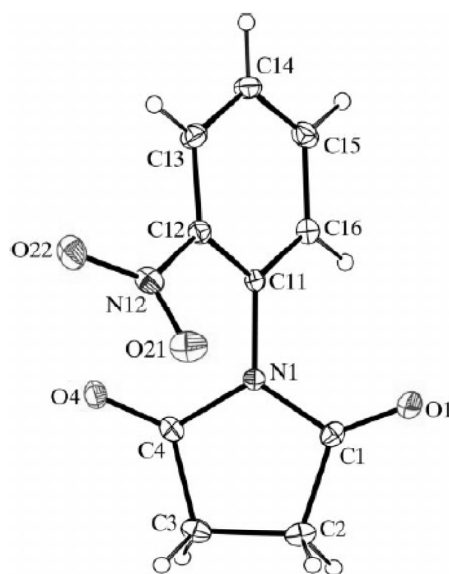
Figure 3. Ring-twisting (a) and ring-bending (b) vibrational modes of succinimide molecule.

Proučavanjem strukture tri izomera *N*-(2-, 3- i 4-nitrofenil)sukcinimida (slika 4), ustanovljeno je da se kod *orto* i *meta* supstituisanih derivata (strukture I i II, slika 5), prsten sukcinimida nalazi u jednoj ravni, dok kod *para* supstituisanog derivata (strukture III) prsten sukcinimida zauzima konformaciju polu stolice. Ugao između ravni sukcinimidnog prstena i arilnog jezgra iznosi 57,4, 46,0 i 39,1° za izomere I, II i III, redom [16]. Ovo je posledica sternih, induktivnih i rezonancionih efekata nitro-grupe, koja je prisutna u različitim položajima fenilnog jezgra.

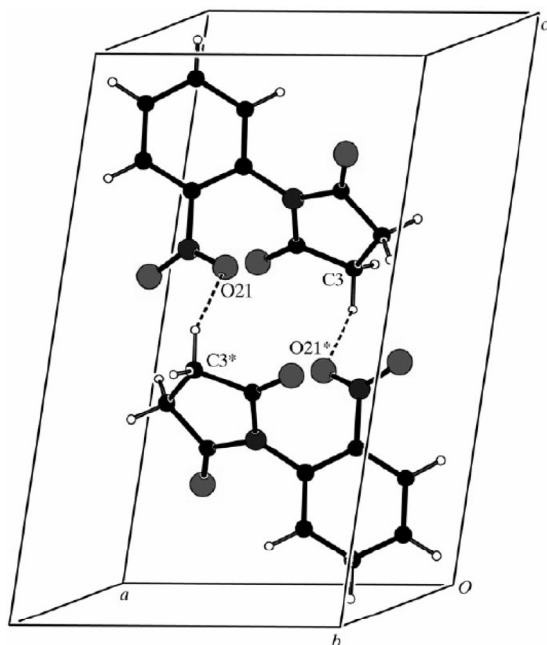
Dominantne interakcije koje se javljaju kod navedenih izomera su: C–H...O i C–H... $\pi$  (aren) vodonične

Slika 4. Strukture tri izomerna *N*-(nitrofenil)sukcinimida.Figure 4. The structures of three isomeric *N*-(nitrophenyl)succinimide.

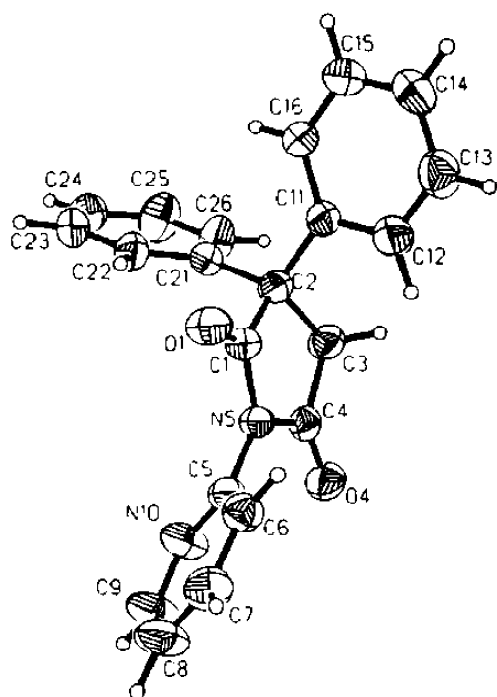
veze. Treba naznačiti da se javljaju i druge interakcije što uslovljava različiti prostorni raspored sva tri izomera. Prostorni aranžman *N*-(2-nitrofenil)-sukcinimida prikazan je na slikama 5 i 6 [16], a takođe su prikazane dominantne interakcije kod dimerne strukture (slika 6).

Slika 5. Molekul *N*-(2-nitrofenil)sukcinimida.Figure 5. The molecule of *N*-(2-nitrophenyl)succinimide.

Ispitivanjem strukture *N*-(2-piridil)-2,2-difenilsukcinimida X-zracima, ustanovljeno je da prsten sukcinimida zauzima tzv. konformaciju otvorenog pisma, sa C2 atomom koji se nalazi izvan ravni određene sledećim atomima: C1, C3, C4 i N5. Ugao između dva fenilna jezgra je skoro prav i iznosi 88,8°. Dva fenilna jezgra nagnuta su nad sukcinimidni prsten sa diedarskim uglom koji iznosi 89,3 i 74,5°, za svaki prsten posebno. Ugao nagiba piridilnog prstena u odnosu na sukcinimidni prsten iznosi 57,3° (slika 7) [17].



Slika 6. Deo kristalne rešetke molekula *N*-(2-nitrofenil)-sukcinimida.  
Figure 6. Part of the cristal structure of *N*-(2-nitrophenyl)-succinimide.



Slika 7. ORTEP prikaz molekula *N*-(2-piridil)-2,2-difenilsukcinimida.  
Figure 7. ORTEP plot of *N*-(2-pyridyl)-2,2-diphenylsuccinimide.

## FIZIČKA SVOJSTVA SUKINIMIDA

Sukcinimid je bela ili bezbojna kristalna supstanca temperature topljenja 125–126 °C. Uvođenje supstituenata na azotov atom, dovodi do snižavanja tačke top-

ljenja. Tako na primer, temperatura topljenja *N*-metil-sukcinimida iznosi 67–69 °C. Navedeno smanjenje temperature topljenja je posledica nemogućnosti stvaranja intermolekulskih vodoničnih veza [18].

Sukcinimid se dobro rastvara u vodi i etanolu. Njegov hidrofilni karakter opada sa uvođenjem alkil odnosno aril grupa u prsten, a samim tim dolazi do povećanja lipofilnog karaktera molekula.

## HEMIJSKA SVOJSTVA SUKINIMIDA

### Kiselost

Sukcinimidi su slabe kiseline i imaju nešto manju kiselost u poređenju sa hidantoinima. Kiselost sukcinimida je posledica prisustva atoma vodonika, koji je vezan za elektronegativniji atom azota. Navedena N–H veza se nalazi između dve elektron-akceptorske grupe koje dodatno povećavaju kiselost [17] (slika 2). Izračunata  $pK_a$  vrednost sukcinimida iznosi 9,62 [18]. Kiselost derivata sukcinimida kreće se između 7 i 10 u 4% rastvoru vode i etanola.

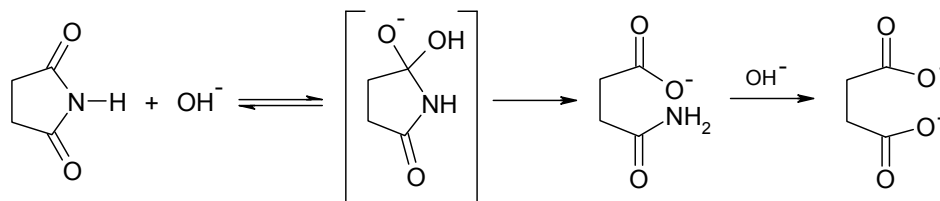
Prisustvo alkil-grupa u položaju C-2 ne utiče značajno na povećanje  $pK_a$  vrednosti sukcinimida. Kiselost 2-etil-2-metil-sukcinimida (etosukcinimida) iznosi 9,38, što ukazuje da prisustvo alkil-grupa ne doprinosi značajnom povećanju kiselosti [18].

Prisustvo fenil grupe u položaju 2 kod 2-fenilsukcinimida povećava kiselost sukcinimida, pri čemu vrednost  $pK_a$  iznosi 9,13. Uvođenje dve fenilne grupe u položaj 2, dodatno povećava kiselost sukcinimida, pri čemu izračunata vrednost  $pK_a$  iznosi 8,64. Navedena vrednost se odnosi na 2,2-difenilsukcinimid [18].

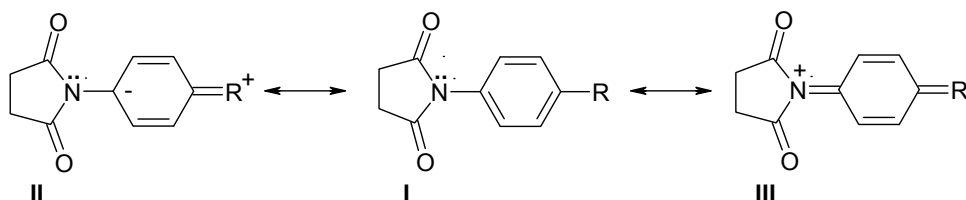
### Hidroliza

Hidroliza derivata sukcinimida odvija se pomoću slabih baza kao što su  $Ba(OH)_2$ ,  $Ca(OH)_2$  ili  $PbO$  u vodi kao rastvaraču na povišenoj temperaturi, pri čemu se dobijaju odgovarajuće soli metala poluamida sukcininske kiseline. Kod većine sukcinimida, ako bi se nastavila reakcija sa bazama, hidroliza otvorenog niza poluamida može se produžiti, pri čemu se dobijaju odgovarajuće soli dvo-bazne sukcininske kiseline (šema 1) [3].

Supstitucijom vodonikovog atoma fenilnom grupom na atomu azota sukcinimida, nastaje *N*-fenilsukcinimid, što izaziva povećanje brzine otvaranja prstena u reakciji bazne hidrolize. Uzrok procesa povećanja brzine je elektron-akceptorski efekat fenilne grupe koja smanjuje stabilnost prstena imida. *N*-Fenil derivat je reaktivniji u reakcijama bazne hidrolize, jer je intermedijerni anjon stabilizovan delokalizacijom elektrona u kojoj učestvuje i fenil-supstituent. *N*-fenilsukcinimidi se mogu predstaviti kao rezonancijski hibridi sledećih graničnih struktura (slika 8), pri čemu treba naznačiti da elektron-akceptorski supstituenti favorizuju strukturu III, a elektron-donorski supstituenti strukturu II [3].



Šema 1. Hidroliza sukcinimida u baznoj sredini.  
Scheme 1. Hydrolysis of succinimide under alkaline conditions.



Slika 8. Rezonancione strukture N-fenilsukcinimida.  
Figure 8. Resonance structures of N-phenylsuccinimide.

Baznom hidrolizom ftalimida nastaje odgovarajuća *ortho*-ftalne kiseline (šema 2). Reakcija ftalimida sa hidrazinom daje odgovarajući hidrazid (šema 2) [19].

#### Reakcije na atomu azota

Sukcinimid lako reaguje sa fenilizocijanatom u prisustvu toluena, pri čemu kao proizvod nastaje 1-sukcinil-3-fenilurea (šema 3) [3].

*N*-Bromsukcinimid je reagens koji se koristi za alilno bromovanje i konstantan je izvor malih količina broma, koji nastaje u reakciji sa tragovima bromo-vodonične kiseline (šema 4) [13].

#### Reakcije redukcije

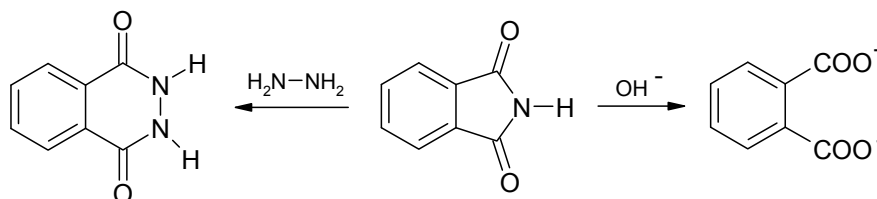
Redukcija karbonilnih grupa *N*-fenil-2,2-difenilsukcinimida odvija se pod dejstvom natrijum-borhidrida, uz prisustvo joda, u rastvaraču tetrahidrofuranu, pri čemu se kao proizvod dobija 1,3,3-trifenilpirolidin [20] (šema 5).

Reakcijom *N*-fenilsukcinimida sa litijum-trietilborhidridom u prisustvu rastvarača THF, dobija se 5-hidroksi-*N*-fenilsukcinimid. Temperatura na kojoj se odvija navedena hemijska reakcija iznosi  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  u prisustvu inertnog gasa argona (šema 6) [21].

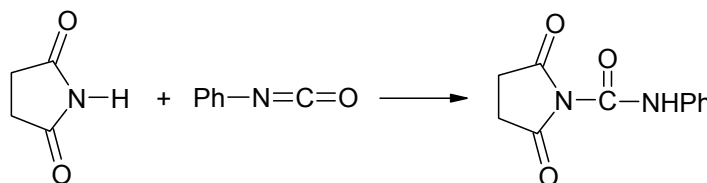
#### SINTEZA SUKINIMIDA

Kao što je u prethodnom tekstu navedeno, sukcinimidi su ciklični imidi i dobijaju se reakcijom anhidrida ćilibarne (sukcinske) kiseline i amonijaka (šema 7) [1].

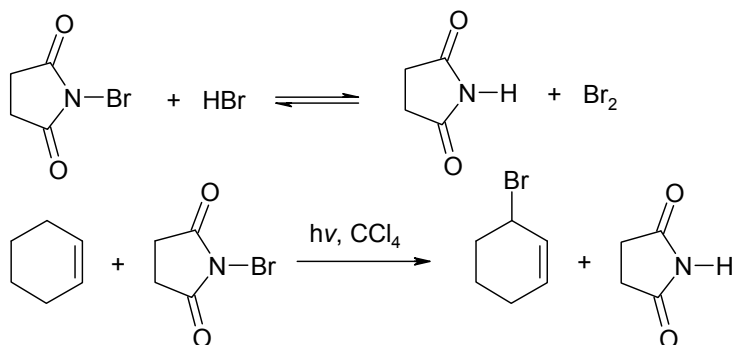
Mogu se dobiti reakcijom hlorida, estara i samih kiselina sa amonijakom [19] (šema 8). Takođe se mogu dobiti dejstvom hidroksilamina u vodenom rastvoru alkohola na sukcinonitril, pri čemu nastaje 5-hidroksiimino-2-pirolidon. Daljim tretiranjem dobijenog jedinjenja sa natrijum-nitritom u kiselom vodenom rastvoru nastaje sukcinimid [3] (šema 9).



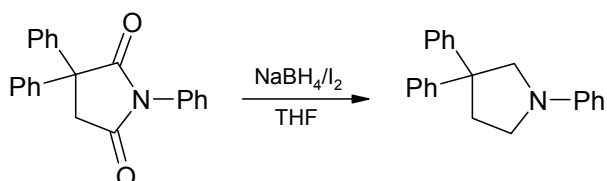
Šema 2. Bazna hidroliza ftalimida i reakcija sa fenilhidrazinom.  
Scheme 2. Alkaline hydrolysis of phthalimide and reaction with phenylhydrazine.



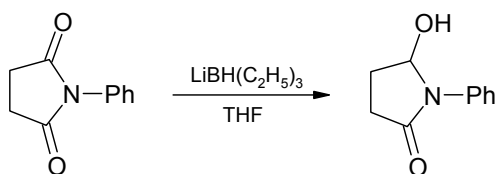
Šema 3. Reakcija sukcinimida sa fenilizocijanatom.  
Scheme 3. Reaction of succinimide with phenylisocyanate.



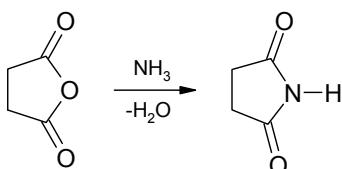
Šema 4. Bromovanje cikloheksena.  
Scheme 4. Bromination of cyclohexene.



Šema 5. Redukcija *N*-fenil-2,2-difenilsukcinimida sa natrijum-borhidridom.  
Scheme 5. Reduction of *N*-phenyl-2,2-diphenylsuccinimide with sodium borohydride.



Šema 6. Redukcija *N*-fenilsukcinimida sa litijum-trietilborhidridom.  
Scheme 6. Reduction of *N*-phenylsuccinimide with lithium triethylborohydride.



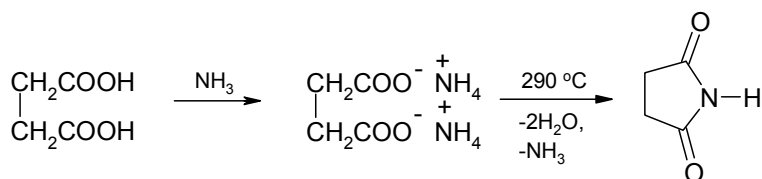
Šema 7. Sintaza sukcinimida iz sukcinanhidrida i amonijaka.  
Scheme 7. Synthesis of succinimide from succinic anhydride and ammonia.

*N*-alkil i *N*-aril derivati sukcinimida mogu se dobiti reakcijom ćilibarne (sukcinske), odnosno, anhidridom ćilibarne (sukcinske) kiseline sa primarnim aminima [19] (šeme 10 i 11).

*N*-alkil i *N*-aril derivati se takođe mogu dobiti reakcijom amida akrilne kiseline i ugljen-monoksida u prisustvu  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  kao katalizatora [22] (šema 12).

#### Sinteze derivata sukcinimida sa antikonvulzivnim svojstvima

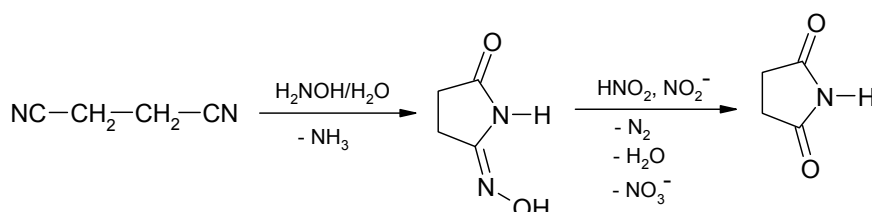
Sinteza etosukcinimida (Zarontin<sup>®</sup>) odvija se u nekoliko faza. Prva faza reakcije predstavlja reakciju kondenzacije između etil-cijanoacetata i butanona, pri čemu kao proizvod reakcije nastaje etil-2-cijano-3-metil-2-pentenoat. Navedena reakcija kondenzacije ketona sa cijano estrima detaljno je ispitana od strane Copea i saradnika [23]. Druga faza reakcije podrazumeva uvođenje cijano grupe u položaj 3, pri čemu kao proizvod nastaje etil-2,3-dicijano-3-metilpentanoat. Naredna faza reakcije obuhvata kiselu hidrolizu nitrilnih grupa, gde kao proizvod hidrolize nastaje 2-etil-2-metilćilibarne (sukcinska) kiseline. Završna reakcija predstavlja uvođenje amonijaka i stvaranje diamonijumove soli ćilibarne (sukcinske) kiseline, koja se na povišenoj temperaturi prevodi u 2-etil-2-metilsukcinimid, odnosno etosukcinimid [24] (šema 13). Ostvareni prinos u ovoj reakciji iznosi oko 60% nakon višestruke rekristalizacije iz etanola.



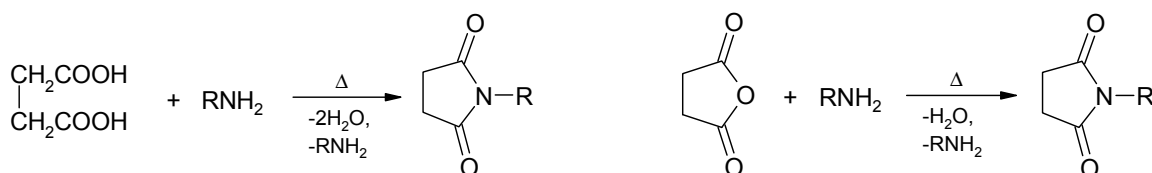
Šema 8. Sintaza sukcinimida iz ćilibarne kiseline i amonijaka.  
Scheme 8. Synthesis of succinimide from succinic acid and ammonia.

Sinteza metosukcinimida (Celontin<sup>®</sup>) odvija se na sličan način kao i sinteza etosukcinimida. Prva faza reakcije predstavlja reakciju kondenzacije metil-cijanoacetata i acetofenona, pri čemu kao proizvod nastaje metil-2-cijano-3-fenil-3-metil-2-propenoat. Druga faza reakcije podrazumeva uvođenje cijano grupe, i nastajanje metil-2,3-dicijano-3-fenil-3-metilpropanoata. Naredna faza reakcije obuhvata kiselu hidrolizu nitrilnog derivata

i stvaranje 2-fenil-2-metilcilibarne (sukcinske) kiseline. Poslednja faza reakcije podrazumeva uvođenje metilamina pri čemu na povišenoj temperaturi dolazi do stvaranja cikličnog imida, odnosno, molekula *N*-metil-2-fenil-2-metilsukcinimida (metosukcinimida) [25,26] (šema 14). Ostvareni prinos u ovoj reakciji iznosi oko 70 % nakon višestruke rekristalizacije iz etanola.

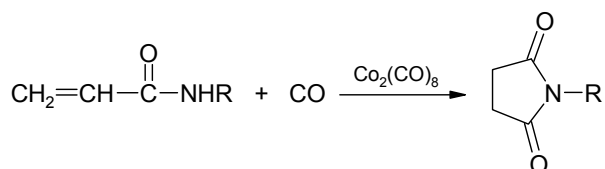


Šema 9. Sinteza sukcinimida iz sukcinonitrila.  
Scheme 9. Synthesis of succinimide from succinonitrile.

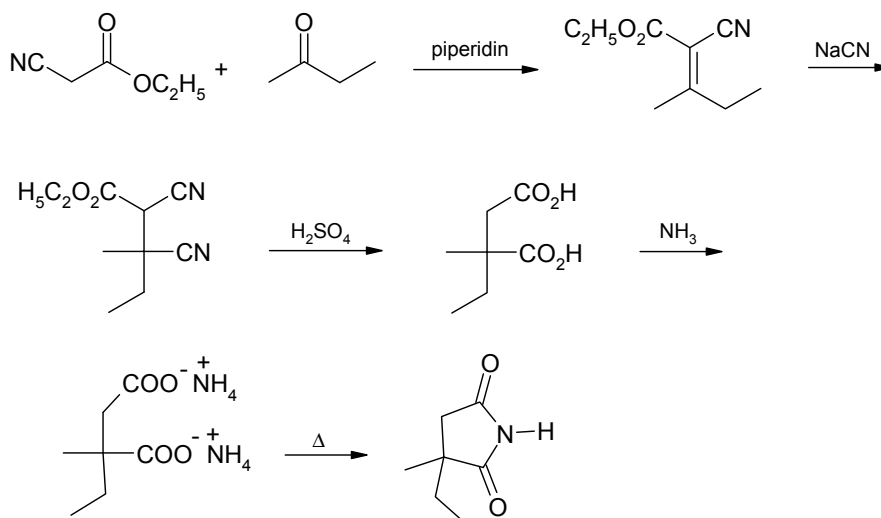


Šema 10. Sinteza *N*-aril- i *N*-alkilsukcinimida iz ćilibarne kiseline i primarnog aril- ili alkilamina.  
Scheme 10. Synthesis of *N*-aryl- and *N*-alkylsuccinimide from succinic acid and primary aryl- or alkylamine.

Šema 11. Sinteza *N*-aril- i *N*-alkilsukcinimida iz sukcinanhidrida i primarnog aril- ili alkilamina.  
Scheme 11. Synthesis of *N*-aryl- and *N*-alkylsuccinimide from succinic anhydride and primary aryl- or alkylamine.



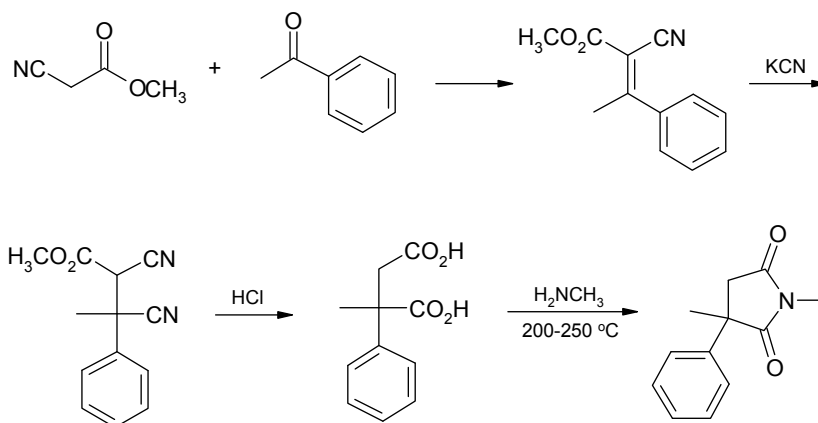
Šema 12. Sinteza *N*-aril- i *N*-alkilsukcinimida iz amida akrilne kiseline i ugljen-monoksida u prisustvu  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  kao katalizatora.  
Scheme 12. Synthesis of *N*-aryl and *N*-alkylsuccinimide from acrylamide and carbon monoxide in the presence of  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  catalyst.



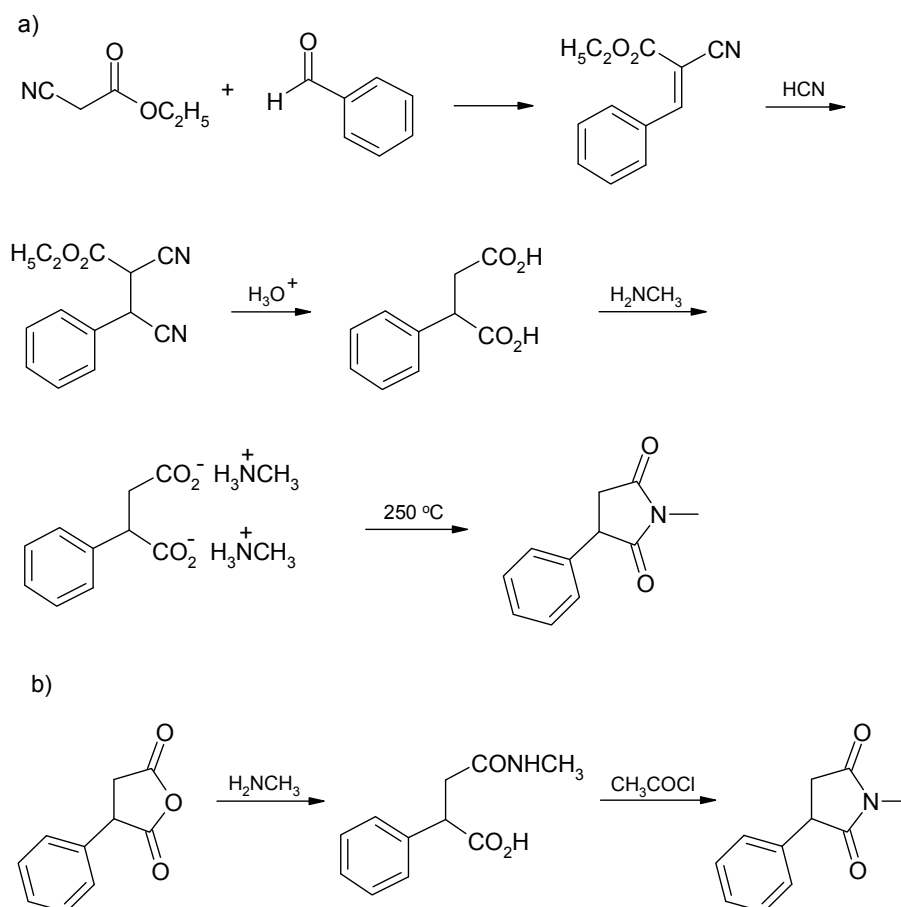
Šema 13. Sinteza etosukcinimida.  
Scheme 13. Synthesis of ethosuccinimide.

Sinteza fensukcinimida (Milontin<sup>®</sup>) odvija se po istom principu kao i predhodne dve sinteze (šema 15a), pri čemu je naveden i drugi način dobijanja pomenutog jedinjenja (šema 15b). Drugi način dobijanja fensukcinimida podrazumeva prve tri reakcije koje su potpuno iste, sa tom razlikom što se četvrta faza reakcije odvija preko stvaranja anhidrida 2-fenilcilibarne kiseline. Na-

redna faza podrazumeva uvođenje metil-amina i nastajanje *N*-metilamid-2-fenilcilibarne kiseline. Krajnja faza reakcije podrazumeva zatvaranje prstena pomoću acetilhlorida i nastajanje *N*-metil-2-fenilsukcinimida [25,26] (šema 15). Ostvareni prinos u ovoj reakciji iznosi oko 65% nakon rekristalizacije proizvoda iz etanola.



Šema 14. Sinteza metosukcinimida.  
Scheme 14. Synthesis of methsuccinimide.

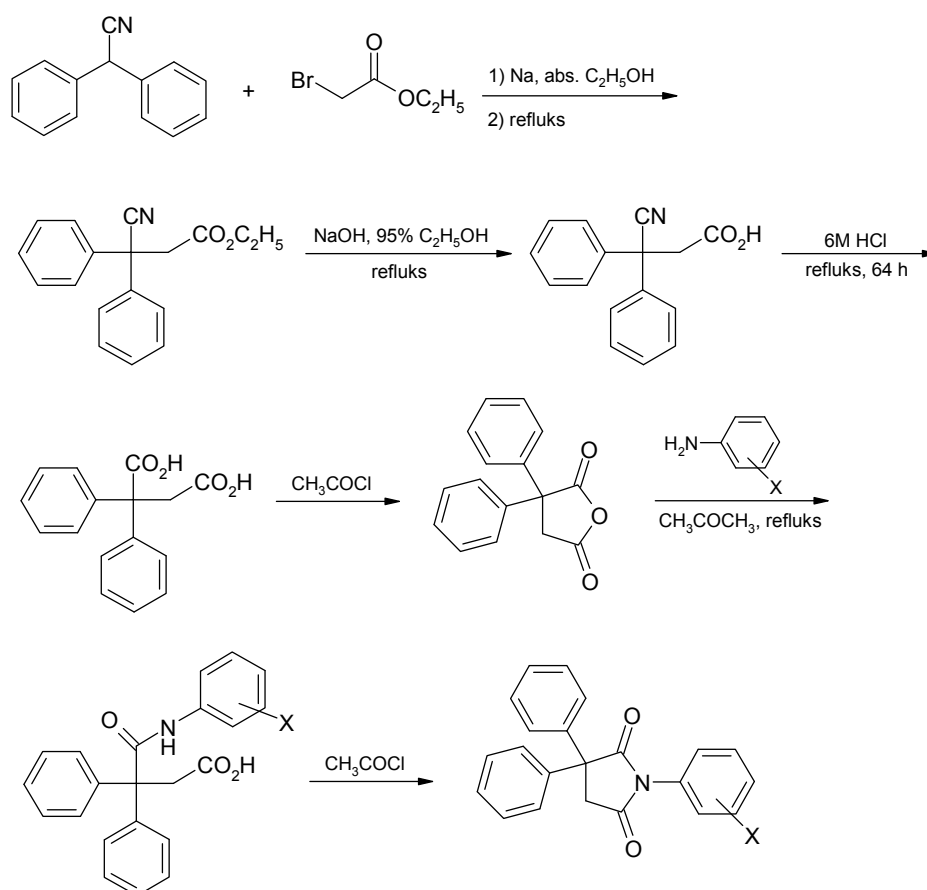


Šema 15. Sinteze fensukcinimida.  
Scheme 15. Synthesis of phensuccinimide.

Sinteza *N*-(3- i 4-supstituisanih fenil)-2,2-difenilsukcinimida se odvija u nekoliko faza. Prva faza reakcije predstavlja reakciju natrijum-etoksida sa difenilacetoni- nitrilom i stvaranje natrijumove soli difenilacetoni- nitrila. Druga faza reakcije obuhvata reakciju nukleofilne sup- stitucije i stvaranje etil-3-cijano-3,3-difenilpropanoata. Naredna faza reakcije podrazumeva hidrolizu estarske veze i nastajanje 3-cijano-3,3-difenilpropanske kiseline. Četvrti stupanj reakcije obuhvata kiselu hidrolizu nitril- ne grupe u trajanju od 64 časa, a potom se stvorena 2,2-difenilcilibarna (sukcinska) kiselina prevodi u anhid- rid. Naredna dva stupnja hemijske reakcije obuhvataju uvođenje *meta* i *para* supstituisanih anilina u prsten i sintezu *N*-(3- i 4-supstituisanih fenil)-2,2-difenilsukcin- imida [25,26] (šema 16). Prinosi u ovoj reakciji se kreću od 30 do 60 % u zavisnosti od supstituenta u fenilnom jezgru.

Parcijalni napadi zahvataju lokalizovane moždane regije i mogu da izazovu uglavnom motorne, senzorne ili bi- hejvioralne reakcije. Generalizovani napadi zahvataju ceo mozak. Dva najčešća oblika epilepsije su tonično- klonični (fran. *grand mal*) i absansni (fran. *petit mal*) napadi. *Status epilepticus* je stanje epileptičkog napada koji ne prestaje i može ugroziti život pacijenta. Neuro- hemijska osnova navedenog poremećaja nije dovoljno ispitana. Ona se može pripisati povećanoj transmisiji ekscitatornih amino kiselina, oslabljenoj inhibitornoj transmisiji ili poremećenim električnim svojstvima za- hvaćenih nervnih ćelija. Koncentracija glutamata može biti povećana u oblastima zahvaćenim epileptičkim na- padom. Ponovljena epileptička pražnjenja mogu izaz- vati smrt neurona (ekscitotoksičnost) [2].

Savremena terapija ne otklanja uzrok bolesti već samo deluje na manifestaciju, odnosno simptome bolesti.



Šema 16. Sinteza *N*-(3- i 4-supstituisanih fenil)-2,2-difenilsukcinimida.  
Scheme 16. Synthesis of *N*-(3- and 4-substituted phenyl)-2,2-diphenylsuccinimide.

#### ANTIKONVULZIVNO DEJSTVO DERIVATA SUKČINIMIDA

Epilepsija je hronično oboljenje, koje je često pro- gresivnog karaktera. Napad epilepsije uzrokuje asinhro- no visoko-frekventno pražnjenje, koje započinje lokal- no, pri čemu se može proširiti i na ostale delove mozga.

Antikonvulzivi, odnosno antiepileptici su medika- menti koji se koriste u tretiranju obolelih od epilepsije. U navedenu grupu spadaju lekovi koji su već duže vre- mena u upotrebi, kao na primer: fenitoin, karbamaze- pin, valproat, etosukcinimid, fenobarbiton. Zatim tu spa- daju i benzodiazepini: diazepam, klonazepam i kloba-



zam. U noviju grupu lekova spadaju: vigabatrin, gabapentin, lamotrigin, felbamat, tiagabin i topiramata [2].

Pretpostavlja se da postoje tri glavna mehanizma delovanja medikamenata u tretiranju bolesti epilepsije:

– Smanjivanje električne ekscitabilnosti ćelijskih membrana, odnosno blokada voltažno zavisnih natrijumovih kanala. Njihovo blokirajuće delovanje pokazuje osobinu „zavisnosti od upotrebe“ (engl. *use-dependence*). Drugim rečima, oni blokiraju visokofrekventna pražnjenja koja se javljaju prilikom epileptičkih napada, a nemaju dejstvo na niskofrekventno pobuđivanje neurona (stanja normalne svesti).

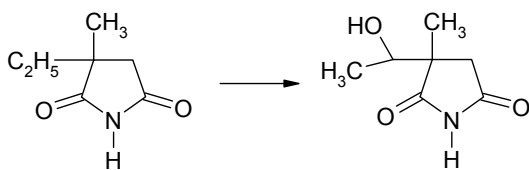
– Inhibiranje T-tipa kalcijumovih kanala, koji su važni za kontrolu absansnih napada.

– Povećanje sinaptičke inhibicije posredstvom GABA ( $\gamma$ -aminobuterna kiselina). Data aktivnost može se postići putem postsinaptičkog delovanja GABA, inhibiranjem GABA transaminaze ili pomoću medikamenata sa osobinama direktnih GABA-agonista.

Postoje medikamenti koji blokiraju glutamatne receptore, koji su još uvek u pred-kliničkim ispitivanjima. Noviji lekovi imaju još uvek nerazjašnjene mehanizme delovanja [2].

### Etosukcinimid

Etosukcinimid (zarontin), odnosno, 2-etil-2-metilsukcinimid je antikonvulzivno jedinjenje koje se upotrebljava u tretiranju absansnih napada, pri čemu gotovo da nema učinka na ostale tipove epilepsije. Mehanizam delovanja se ogleda u tome što blokira T-tip voltažno zavisnih kalcijumovih kanala kod talamusnih neurona [27]. Etosukcinimid se brzo resorbuje, u vremenskom periodu 3–5 sati. Eliminira se putem metabolizma u vidu neaktivnog diastereoizomera 2-(1-hidroksietil)-2-metilsukcinimida i 2-hidroksietil izostera (slika 9). Oko 20% supstance se izluči preko urina, a manji deo preko fecesa, u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije iznosi oko 60 h [28].



Slika 9. Neaktivni metabolit 2-(1-hidroksietil)-2-metilsukcinimid.

Figure 9. The inactive metabolite 2-(1-hydroxyethyl)-2-methylsuccinimide.

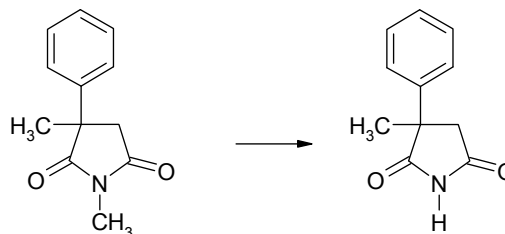
Neželjeni efekti primene sukcinimida su različiti i brojni. Na primer, može se javiti anoreksija, gubitak težine, poremećaj rada želuca, abdominalni bol, grčevi u abdomenu, dijareja, muka, povraćanje. Neželjeni efekti na nervni sistem su takođe brojni i obuhvataju sledeće simptome: pospanost, glavobolju, zamor, vrtoglavicu,

ataksiju, razdražljivost, euforiju, hiperaktivnost, letargiju i pojavu štucaja. Takođe, javljaju se i psihički poremećaji kod pacijenata, koji već imaju određene psihičke smetnje, kao na primer: poremećaj sna, strah od mraka, agresivnost i gubitak koncentracije. Retko se javljaju paranoidna psihoza, povećanje stanja mentalne depresije sa suicidalnim nastojanjima. Takođe, primena etosukcinimida izaziva velike promene u krvi, na primer: eosinofiliju, leukopeniju, monocitozu i pancitopeniju [29].

Bitno je napomenuti da korišćenje navedenog leka može uticati na genetski materijal. Može izazvati defekt ploda kod trudnica, odnosno teratogeni efekat. Oralna toksičnost medikamenta ( $LD_{50}$ ) kod miševa iznosi 1530 mg/kg, dok je kod pacova nešto veća i iznosi 1820 mg/kg [30].

### Metosukcinimid

Metosukcinimid (celontin), odnosno, *N*-metil-2-fenilsukcinimid, ima slično dejstvo kao i etosukcinimid. Koristi se za otklanjanje absansnih napada, mada ne deluje na toničko-klonične napade. Zato se koristi u kombinaciji sa drugim antikonvulzivima, kao što su fenitoin ili fenobarbital, koji otklanjaju gore pomenute konvulzije [31]. Metosukcinimid se brzo resorbuje, i podleže reakciji *N*-demetilovanja, pri čemu se prevodi u aktivni metabolit *N*-desmetilmetosukcinimid (slika 10). Manje od 1% supstance je nađeno u urinu [28].



Slika 10. Aktivni metabolit *N*-desmetilmetosukcinimid.  
Figure 10. The active metabolite *N*-desmethylmethsuccinimide.

Neželjeni efekti su slični kao kod etosukcinimida, i takođe su raznovrsni i brojni. Na primer može se javiti mučnina, povraćanje, gubitak težine, anoreksija, glavobolja, fotofobija, štucaje i nesanic. Neželjeni efekti na nervni sistem su sledeći: pospanost, ataksija, nejasne vizije i vrtoglavica. Javljaju se i psihički efekti kao posledica primene navedenog medikamenta, kao na primer: nestabilnost, hipohondrija, agresivnost, mentalna konfuzija, depresija i usporenost. Ređe se javljaju psihoze, suicidalno ponašanje i halucinacije. Primena metosukcinimida izaziva velike promene u krvi, na primer: eosinofiliju, leukopeniju, monocitozu i pancitopeniju [29].

Oralna toksičnost medikamenta ( $LD_{50}$ ) ispitivana je na miševima i iznosi 900 mg/kg [32].

## Fensukcinimid

Fensukcinimid (milontin), odnosno *N*-metil-2-fenil-2,5-sukcinimid, kao i u predhodna dva slučaja, koristi se za otklanjanje absensnih napada, i koristi se u kombinaciji sa drugim antikonvulzantima. Posедуje manju aktivnost u poređenju sa etosukcinimidom. Izlučuje se preko urina i žuči. Može izazvati ružičasto ili crveno obojenje urina [31].

Interperitonealna toksičnost ( $LD_{50}$ ) ispitivana je na miševima i iznosi 485 mg/kg, dok je oralna toksičnost nešto veća i iznosi 700 mg/kg [32].

## Ostali antikonvulzanti iz grupe derivata sukcinimida

3-Fenil-2,3-dimetilsukcinimid i njegov *N*-metilderivat takođe poseduju antikonvulzivna svojstva. Koriste se u tretiranju lakših oblika epilepsije, pri čemu ne izazivaju sedaciju kao neželjeni efekat. *N*-etil-2,2-dimetilsukcinimid i *N*-propil-2,3-dimetilsukcinimid se takođe koriste kod lakših oblika epilepsije.

Veliki broj aril supstituisanih derivata sukcinimida je testiran na aktivnost i toksičnost. *p*-Ksililsukcinimid poseduje najpovoljniju antikonvulzivnu aktivnost u datoj grupi jedinjenja, ali znatno manju u odnosu na milontin (*N*-metil-2-fenilsukcinimid).

2-Etil-3-metil-3-fenilsukcinimid poseduje sedativne efekte, a takođe je i antikonvulziv i anestetik. Di-2-ftalimidossukcinimid i 2-ftalimido-3-metilsukcinimid su sedativi i antikonvulzivi. *N*-Metil-2-fenil-2-etilsukcinimid i *N*-metil-2-fenil-3-metilsukcinimid su primeri netoksičnih antikonvulziva, koji se primenjuju kod lakših oblika bolesti.

## UTICAJ STRUKTURE NA FIZIOLOŠKU AKTIVNOST DERIVATA SUKINIMIDA

Za delovanje potencijalno farmakološki aktivne supstance su bitna dva osnovna faktora:

- transport leka od mesta primene do mesta na kome će ispoljiti svoje farmakološko dejstvo i
- interakcija leka sa receptorima, gde lek ispoljava svoju farmakološku aktivnost.

Navedeni faktori zavise od strukture i lipofilnosti molekula, odnosno mogućnosti uspostavljanja različitih interakcija (vodoničnih veza, dipol-dipol interakcije, itd.) leka sa receptorima.

Učinjeno je nekoliko pokušaja da se uspostavi opšti farmakoforni model na osnovu koga bi se objasnilo antikonvulzivno dejstvo različitih grupa medikamenata. Camerman i Camerman [33–35] su pokušali da uspostave vezu između strukture i antikonvulzivne aktivnosti lekova, posebno fenitoina i diazepama (slika 11).

Ispitivanjem odnosa strukture i farmakološke aktivnosti došli su do sledećih zaključaka:

- obe grupe jedinjenja sadrže voluminozne hidrofobne grupe (fenitoin poseduje dva fenilna jezgra, a diazepam fenil i hlorfenil grupu) sa sličnom međusobnom orijentacijom u prostoru;

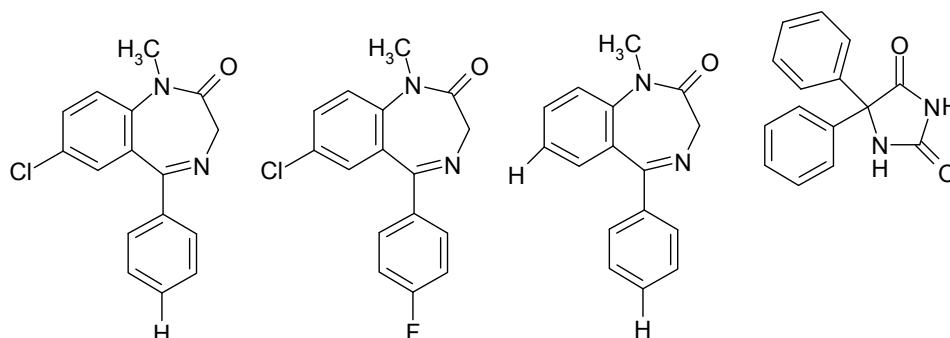
- kada se dva navedena jedinjenja preklope tako da se i hidrofobne grupe preklapaju, dve elektron-dorske grupe (dva atoma kiseonika karbonilne grupe kod fenitoina i karbonilnog kiseonika i trigonalnog azotovog atoma diazepama) takođe zauzimaju slične položaje i orijentacije u prostoru;

- rastojanje između dve hidrofobne i dve elektron-dorske grupe se kreće u rasponu od 0,24–0,46 Å.

Na osnovu ovih istraživanja predložen je antikonvulzivni model, koji se dosta primenjivao u istraživanjima kontrole napada.

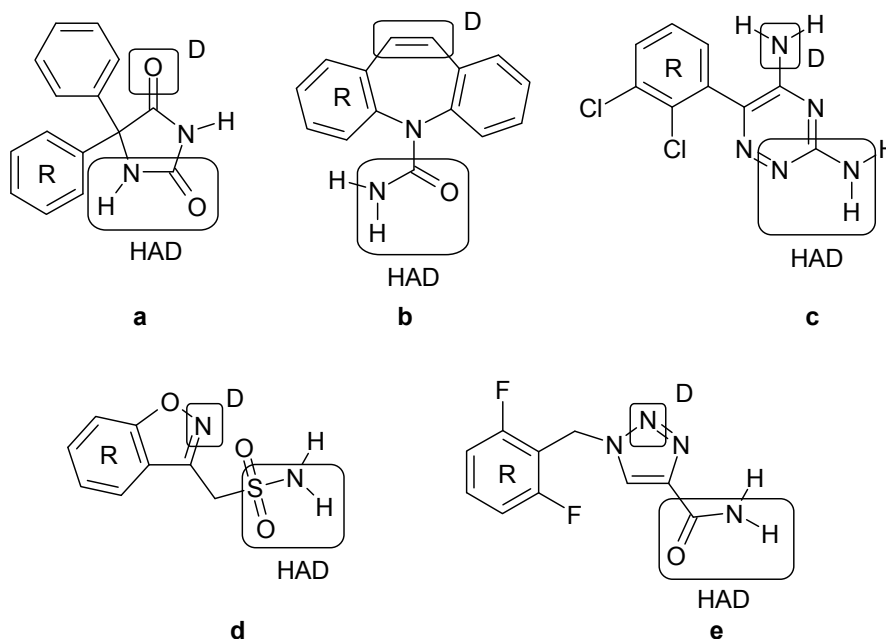
Sličan model su postavili i Johnes i Woodbury [36–39] na osnovu poređenja pet jedinjenja koja se danas najčešće koriste kao antikonvulzivi: fenitoin (**a**), karbamazepin (**b**), lamotrigin (**c**), zonisamid (**d**) i rufinamid (**e**) (slika 12).

Navedeni molekuli sadrže najmanje jednu arilnu grupu (R), jedan elektron donorski atom (D), dok se drugi elektron donorski atom nalazi u neposrednoj blizini –NH– grupe formirajući zajedno sa njom 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 natrijumovih kanala.



Slika 11. Derivati diazepama i fenitoina.

Figure 11. Derivatives of diazepam and phenytoin.



Slika 12. Antikonvulzivi koji predstavljaju osnovu farmakofornog modela Johnesa i Woodburya: fenitoin (a), karbamazepin (b), lamotrigin (c), zonisamid (d) i rufinamid (e).

Figure 12. Anticonvulsant representing basis of the pharmacophore model of Johnes and Woodbury: phenytoin (a), carbamazepin (b), lamotrigine (c), zonisamid (d) and rifinamide (e).

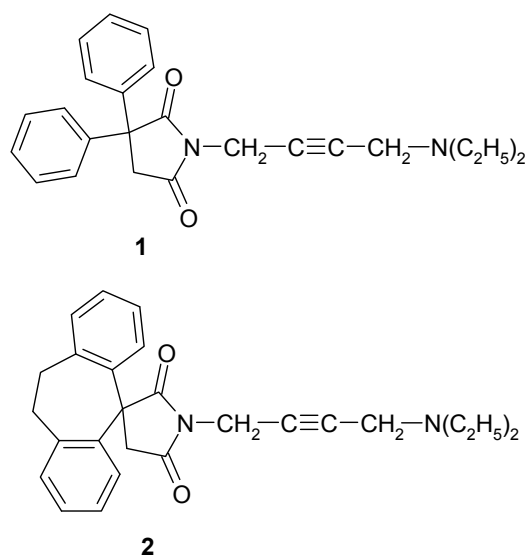
Andrews i saradnici su proučavali antikonvulzivna jedinjenja, uključujući fenitoin i diazepam koristeći klasične proračune bazirane na potencijalnoj energiji, i predložili su opšti model aktivnosti pomenutih jedinjenja [40]. Predloženi Andrewsov model sastoji se iz dva aromatska prstena u željenoj orijentaciji i trećeg dela koji je obično ciklični ureid, koji ima veliki broj funkcionalnih grupa sposobnih za građenje vodoničnih veza.

Kristalografska ispitivanja dva molekula 1,4-benzodiazepina, koji imaju strukturu sličnu diazepamu, ali slabu farmakološku aktivnost, eliminisali su gore pomenute modele koji su pokušali na osnovu strukturne sličnosti molekula da objasne njihovu antikonvulzivnu aktivnost [41]. Zaključeno je da konformacione sličnosti molekula ne moraju istovremeno da podrazumevaju i sličnu farmakološku aktivnost, već da postoje i drugi faktori koji utiču na aktivnost ispitivanih jedinjenja.

Hudkins i saradnici [42] ispitivali su antikonvulzivno i antimuskularno dejstvo serije 4-dialkilamino-2-butinilsukcinimida i analognih jedinjenja hidantoina, i upoređivali njihovu aktivnost merenjem MES  $ED_{50}$  vrednosti. Navedena jedinjenja su sadržala elemente strukture koji je definisan farmakofornim modelom. Ustanovljeno je da jedinjenje **1** (slika 13) ima vrednost  $ED_{50}$  koja iznosi 20 mg/kg, dok jedinjenje **2** poseduje znatno povoljniju  $ED_{50}$  vrednost od 9,6 mg/kg. Kada se pomenute vrednosti uporede sa fenitoinom koji ima  $ED_{50}$  od 16,2 mg/kg, vidi se da se radi o jedinjenjima sa značajnom farmakološkom aktivnošću.

Kao što je prethodno navedeno, jedan od bitnih faktora za farmakološku aktivnost je mogućnost jedinjenja

da prođe kroz krvno–moždanu membranu, a potom ispolji svoju aktivnost na receptore. Kao kvantitativna mera kojom neko jedinjenje prolazi kroz ćelijsku membranu, uzima se njegova lipofilnost i definisana je po deonim koeficijentom P. Navedeni koeficijent je definisan odnosom rastvorljivosti ispitivanog molekula u dva referentna rasvarača. Kao referentni rastvarači koriste se oktanol i voda.

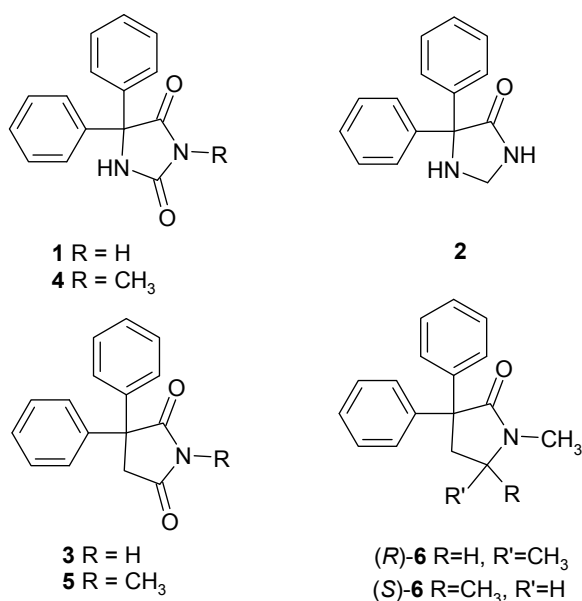


Slika 13. **1** – N-(4-dietilamino-2-butinil)-2,2-difenilsukcinimid; **2** – spirodibenzosuberan.

Figure 13. **1** – N-(4-diethylamino-2-butynyl)-2,2-diphenylsuccinimide; **2** – spirodibenzosuberane.

Takođe, jedan od bitnih faktora je i mogućnost uspostavljanja različitih interakcija sa receptorima. Bitne interakcije predstavljaju vodonične veze, koje mogu uspostaviti molekuli, koji su predhodno prošli kroz krvno–moždanu membranu.

Puper sa saradnicima [43] pružio je značajan doprinos razumevanju antikonvulzivne aktivnosti fenitoina i sukcinimida. Ispitivanjem uloge vodoničnih veza u antikonvulzivnoj aktivnosti, Poupaert je sintetizovao jedinjenja prikazana na slici 14, i poredio njihove efektivne doze ( $ED_{50}$ ) sa efektivnim dozama fenitoina. Jedinjenja koja je proučavao Puper imala su delove molekula koji se nisu menjali, na primer:  $(C_6H_5)_2C_5(C_4=O)N_3$ , dok se varirao ostatak molekula između pozicija C-2 i N-1, a samim tim se varirala i mogućnost stvaranja vodoničnih veza. Dobijene  $ED_{50}$  vrednosti, datih analognih molekula, bile su značajno veće, od vrednosti za molekul fenitoina. Podaci koji su prikazani u tabeli 1 ukazuju da 2,2-difenilsukcinimid (slika 14, jedinjenje **3**) ima četiri puta manju aktivnost, dok *N*-metilovani sukcinimid ima dvanaest puta manju aktivnost od fenitoina (slika 14, jedinjenje **1**). 3-Metil-5,5-difenilhidantoin ima pet puta manju aktivnost, a jedinjenje **6** (oba njegova izomera) je potpuno neaktivno. Progresivno smanjenje mogućnosti uspostavljanja vodoničnih veza prevođenjem karbonilne i NH grupe u metilensku grupu, praćeno je smanjenjem anti-MES aktivnosti kod jedinjenja doksenitoina (**2**) i 2,2-difenilsukcinimida (**3**) u odnosu na referentno jedinjenje. Takođe metilovanje azotovog atoma izaziva smanjenje sposobnosti formiranja vodonične veze, što je ilustrovanao anti-MES aktivnošću kod 3-metil-5,5-difenilhidantoina (slika 14, jedinjenje **4**).

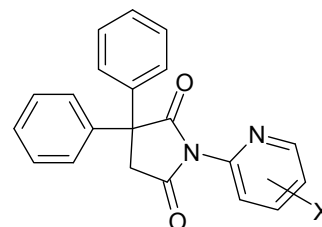


Slika 14. Strukture ispitivanih jedinjenja u Poupaertovom radu.  
Figure 14. Structure of the studied compounds in the work of Poupaert.

Tabela 1.  $ED_{50}$  vrednosti Puperovih jedinjenja  
Table 1.  $ED_{50}$  values of compounds of Poupaert

Jedinjenje na slici 14	$ED_{50}$ / $\mu\text{mol kg}^{-1}$
<b>1</b>	28
<b>2</b>	129
<b>3</b>	107
<b>4</b>	149
<b>5</b>	357
<b>6</b>	3834

Ispitujući kristalnu strukturu i MES aktivnost *N*-(supstituisanih 2-piridil)-2,2-difenilsukcinimida (slika 15) Karolak-Wojciechowska je ustanovila da pomenuta grupa jedinjenja ne poseduju nikakvu anti-MES aktivnost [17]. Na osnovu rezultata koje su izveli, može se zaključiti da supstitucija piridil grupom u *N*-položaju onemogućuje stvaranje vodoničnih veza, a samim tim blokira antikonvulzivne aktivnosti pomenute grupe jedinjenja.



Slika 15. Struktura *N*-(supstituisanih 2-piridil)-2,2-difenilsukcinimida ispitivanih u radu Karolak-Wojciechowska [17].  
Figure 15. Structure of the studied *N*-(substituted 2-pyridyl)-2,2-diphenylsuccinimides in the work of Karolak-Wojciechowska [17].

Polazeći od rezultata ispitivanja Pupera [43] i Vide [45], Uščumlić i saradnici [46,47] pokušali su da kvantifikuju uticaj vodonične veze na antikonvulzivnu aktivnost 3-supstituisanih-5,5-difenilhidantoina i molekula sličnih fenitoinu. UV apsorpcioni maksimumi ispitivanih jedinjenja su određeni u 14 rastvarača različite polarosti u opsegu talasnih dužina 200–400 nm. Efekat polarosti/polarizabilnosti rastvarača i efekat vodonične veze između molekula rastvarača i rastvorene supstance su analizirani primenom linearne korelacije slobodne energije solvatacije (LSER), odnosno Kamlet–Taftovom solvatohromnom jednačinom [47]. Parametri, koji su određeni LSER metodom, su dalje korelisani sa lipo-filnim karakteristikama molekula i tako su postavljeni modeli, koji omogućavaju kvantitativnu procenu fiziološke aktivnosti hidantoina na osnovu njihove strukture.

Perišić-Janjić i saradnici [48] pokušali su da sagledaju povezanost strukture derivata sukcinimida i njihove fiziološke aktivnosti primenom različitih fizičko–hemijskih metoda. Primenom HPTLC i HPLC metoda određene su retencione konstante za 25 novosintetisanih derivata sukcinimida (11 *N*-(4-supstituisanih fenil)-2-fe-

nilsukcinimida i 14 *N*-(4-supstituisanih fenil)-2,2-difenil-sukcinimida). Određene retencione konstante, koje predstavljaju meru lipofilnosti ispitivanih jedinjenja, su korelisane sa prediktorima biološke aktivnosti i farmakokinetičkim parametrima. Cilj ovih istraživanja je uspostavljanje model sistema za ispitivanje novosintetisanih supstansi, kao kandidata za nove lekove. Ispitivanja navedena u ovom radu spadaju u značajna predklinička ispitivanja, koja skraćuju postupak za dobijanje novih lekova. Rezultati su pokazali da se u obe serije proučavanih jedinjenja po svojoj aktivnosti, naročito izdvajaju molekuli supstituisani atomima hlora i broma u fenilnom jezgru vezanom za azot.

## ZAKLJUČAK

Sukcinimidi pripadaju grupi jedinjenja cikličnih imida, koji se koriste kao antikonvulzivi u medicini. Jedinjenja iz grupe sukcinimida mogu se koristiti za lečenje i drugih cerebralnih bolesti kao na primer: tremora, delimičnih tremora udruženih sa Parkinsonovom bolešću, multipli skleroze, a u novije vreme i kao antikancerogene supstance. Etosukcinimid se koristi u tretiranju absansnih napada, pri čemu gotovo da nema uticaja na ostale vrste napada. Veliki broj derivata sukcinimida poseduje antimikrobnu aktivnost. U industriji se derivati sukcinimida prevashodno koriste kao sirovine za proizvodnju sintetskih polimera. Osim toga, nalaze primenu i kao aktivatori i stabilizatori, vulkanizatori, maziva, optička i fotografska sredstva i rastvarači.

Učinjeno je više pokušaja da se postavi opšti farmakološki model molekula antikonvulziva, koji bi obuhvatio strukturno različita jedinjenja slične antikonvulzivne aktivnosti, u koja su uključeni i sukcinimidi, ali nijedan od modela nije dao u potpunosti zadovoljavajuće rezultate.

Zaključeno je da su za farmakološku aktivnost molekula sa antikonvulzivnim svojstvima bitne sledeće činjenice:

– da molekul poseduje određenu lipofilnost, odnosno mogućnost prolaska kroz krvno-moždanu membranu;

– da molekul može da intereaguje sa određenim receptorima, odnosno da uspostavlja različite tipove veza, od kojih su najbitnije vodonične veze.

Najnovija istraživanja su pokazala da su ovo neophodni, ali ne i dovoljni zahtevi, koje neki molekul treba da ispuni da bi bio efikasan antikonvulzivni lek. U današnje vreme se vrše pokušaji u dva smera, da se pronađe farmakološki model koji bi objasnio dejstvo različitih vrsta molekula na određene receptore, i da se pronađu takva jedinjenja koja bi delovala na uzrok, a ne na simptome bolesti. U tom smislu se vrše brojna predklinička ispitivanja primenom QSAR i QSPR tehnika, kako bi se dobili novi modeli za predviđanje aktivnosti novosintetisanih jedinjenja, u koja su uključeni i sukcinimidi,

kao kandidata za nove lekove. Za razliku od hidantoina koji utiču na ekscitabilnost ćelijske membrane putem delovanja na voltažno zavisne natrijumske kanale, koji unose ulaznu membransku struju potrebnu za nastanak akcionog potencijala, sukcinimidi deluju prevashodno na kalcijumske kanale i post-tetaničku potencijaciju, kao i na intracelularnu fosforilaciju kalmodulin-aktivirajućih kinaza.

## Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije na finansijskoj pomoći tokom izrade ovog rada (Projekat 172013).

## LITERATURA

- [1] E.H. Miller, Succinimid, *J. Am. Chem. Soc.* **16** (1894) 433–642.
- [2] H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, P.T. Moore, *Farmakologija*, peto izdanje, Data status, Beograd, 2005, str. 550–560.
- [3] M.K. Hargreaves, J.G. Pritchard, H.R. Dave, Cyclic carboxylic monoamides, *Chem. Rev.* **70** (1970) 439–469.
- [4] M. Sharir, Succinimide derivatives as ocular hypotensive agents, (M. Sharir [IL]), WO 2007057889 (2007).
- [5] D.A. Prince, Treatment of tremor using compounds that depress calcium currents in thalamic and other central nervous system neurons, (Univ Leland Stanford Junior [US]), U.S. Patent 4,981,867, 1991.
- [6] A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, 4<sup>th</sup> ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001, p. 1834.
- [7] K. Takahashi, N. Hashimoto, C. Nakama, K. Kamata, K. Sasaki, R. Yoshimoto, S. Ohyama, H. Hosaka, H. Maruki, Y. Nagata, J.-I. Eiki, T. Nishimura, The design and optimization of a series of 2-(pyridin-2-yl)-1H-benzimidazole compounds as allosteric glucokinase activators, *Bioorg. Med. Chem.* **17** (2009) 7042–7051.
- [8] M.L. Curtin, R.B. Garland, H.R. Heyman, R.R. Frey, M.R. Michaelides, J. Li, L.J. Pease, K.B. Glaser, P.A. Marcotte, S.K. Davidsen, Succinimide hydroxamic acids as potent inhibitors of histone deacetylase (HDAC), *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12** (2002) 2919–2923.
- [9] Y.I. Hubsy, O.V. Velchynska, Synthesis and biological activity studies of new *N*-substituted [(phosphinothiazolyl)amino]succinimides, *Med. Khim.* **10** (2008) 5–11.
- [10] M. Ahmedzade, A. Cukurovali, M. Koparir, Synthesis and antimicrobial activity of some of new 1,1,3-trisubstituted cyclobutane-containing thiazoles, succinimide and phthalimide derivatives, *J. Chem. Soc. Pakistan* **25** (2003) 51–55.
- [11] N.P. Shetgiri, B.K. Nayak, Synthesis and antimicrobial activity of some succinimides, *Indian J. Chem. B* **44B** (2005) 1933–1936.
- [12] T.N. Bansode, J.V. Shelke, V.G. Dongre, Synthesis and antimicrobial activity of some new *N*-acyl substituted phenothiazines, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 5094–5098.

- [13] R. Mason, The magnetic anisotropy and electron distribution in succinimide, *Acta Cryst.* **14** (1961) 720–724.
- [14] R. Mason, The crystal and molecular structure of succinimide  $C_4H_5O_2N$ , *Acta Cryst.* **9** (1956) 405–410.
- [15] N. Vogt, L.S. Khaikin, O.E. Grikina, N.M. Karasev, J. Vogt, L.V. Vilkov, Flexibility of the saturated five-membered ring in 2,5-pyrrolidinedione (succinimide): electron diffraction and quantum-chemical studies with use of vibrational spectroscopy data, *J. Phys. Chem. A* **113** (2009) 931–937.
- [16] C. Glidewell, J.N. Low, J.M.S. Skakle, J.L. Wardell, Three isomeric *N*-(nitrophenyl)succinimides: isolated molecules, hydrogen-bonded sheets and a hydrogen-bonded three-dimensional framework, *Acta Cryst. C* **61** (2005), 216–220.
- [17] J. Karolak-Wojciechowska, M. Blaszczyk, W. Kwiatkowsky, J. Obniska, A. Zejc, Electronic conditions for anticonvulsant activity of diphenylsuccinimides: crystal and molecular structure of 1,1-diphenyl-*N*-(2-pyridyl)-succinimide, *J. Chem. Cryst.* **27** (1997) 297–301.
- [18] Calculated using Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V8.14 for Solaris (1994–2009 ACD/Labs).
- [19] K.P.C. Vollhardt, N.E. Schore, *Organska hemija: struktura i funkcija*, četvrto izdanje, Data status, Beograd, 2003, str. 574.
- [20] [20] A.R. Katritzky, S.K. Nair, R.M. Witek, S.M. Hutchins, Synthesis of 3,3-diarylpyrrolidines from diaryl ketones, *ARKIVOC V* (2003) 9–18.
- [21] S. Brunton, K. Jones, The synthesis and reactions of some *N*-acyl-*N*-aryliminium ions, *ARKIVOC III* (2000) 292–303.
- [22] Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5<sup>th</sup> ed., A9, Wiley-VCH, Weinheim, 1987, p. 167.
- [23] A.C. Cope, C.M. Hoffman, C. Wyckoff, E. Hardenbergh, Condensation reactions. II. Alkylidene cyanoacetic and malonic esters, *J. Am. Chem. Soc.* **63** (1941) 3452–3456.
- [24] S. Sahay, G. Sircar, The influence of groups and associated rings on the stability of certain heterocyclic systems. Part II. The substituted succinimides, *J. Chem. Soc.* (1927) 1252–1256.
- [25] C.A. Miller, L.M. Long, Anticonvulsants. I. An investigation of *N*-R- $\alpha$ -R<sub>1</sub>- $\alpha$ -phenylsuccinimides, *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 4895–4898.
- [26] C.A. Miller, L.M. Long, Anticonvulsants. III. A study of *N*, $\alpha$ , $\beta$ -alkylsuccinimides, *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 373–375.
- [27] P. N. Patsalos, Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies, *Epilepsia* **46** (2005) 140–148.
- [28] D. Abraham, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 6<sup>th</sup> ed., Volume 6, Nervous System Agents, Wiley-Interscience, 2003, pp. 283–289.
- [29] AHFS Drug Information, G.K. McEvoy (Ed.), Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists, 2003, pp. 2115–2117.
- [30] <http://drugbank.ca/drugs/DB00593>
- [31] T.L. Lemke, D.A. Williams, V.F. Roche, S.W. Zito, Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2008, pp. 542–543.
- [32] National Library of Medicine, <http://chem.sis.nlm.nih.gov>
- [33] A. Camerman, N. Camerman, Diphenylhydantoin and diazepam: molecular structure similarities and steric basis of anticonvulsant activity, *Science* **168** (1970) 1457–1458.
- [34] A. Camerman, N. Camerman, The stereochemical basis of anticonvulsant drug action. I. The crystal and molecular structure of diphenylhydantoin, a noncentrosymmetric structure solved by centric symbolic addition, *Acta Cryst. Sect. B* **27** (1971) 2205–2211.
- [35] A. Camerman, N. Camerman, Stereochemical basis of anticonvulsant drug action. II. Molecular structure of diazepam, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 268–272.
- [36] G.H. Glaser, J.K. Penry, D.M. Woodbury, *Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action*, Raven Press, New York, 1980, pp. 223–231.
- [37] W.J. Brouillette, G.B. Brown, T.M. DeLorey, G. Liang, Sodium channel binding and anticonvulsant activities of hydantoins containing conformationally constrained 5-phenyl substituents, *J. Pharm. Sci.* **79** (1990) 871–874.
- [38] W.J. Brouillette, G.B. Brown, T.M. DeLorey, S.S. Shirali, G.L. Grunewald, Anticonvulsant activities of phenyl-substituted bicyclic 2,4-oxazolidinediones and monocyclic models. Comparison with binding to the neuronal voltage-dependent sodium channel, *J. Med. Chem.* **31** (1988) 2218–2221.
- [39] W.J. Brouillette, V.P. Jestkov, M.L. Brown, M.S. Akhar, T.M. DeLorey, G.B. Brown, Bicyclic hydantoins with a bridgehead nitrogen. Comparison of anticonvulsant activities with binding to the neuronal voltage-dependent sodium channel, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 3289–3293.
- [40] M.G. Wong, J.A. Defina, P.R. Andrews, Conformational analysis of clinically active anticonvulsant drugs, *J. Med. Chem.* **29** (1986) 562–572.
- [41] L.H. Sternbach, F.D. Sancilio, J.F. Blount, Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 64. Comparison of the stereochemistry of diazepam with that of close analogs with marginal biological activity, *J. Med. Chem.* **17** (1974) 374–377.
- [42] R.L. Hudkins, D.L. DeHaven-Hudkins, P. Doukas, Design of dual acting anticonvulsant-antimuscarinic succinimide and hydantoin derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7** (1997) 979–984.
- [43] J.H. Poupaert, D. Vandervorst, P. Guiot, M.M.M. Moustafa, P. Dumont, Structure-activity relationships of phenytoin-like anticonvulsant drugs, *J. Med. Chem.* **27** (1984) 76–78.
- [44] J.A. Vida, M.H. O`Dea, C.M. Samour, J.F. Reinhard, Anticonvulsants. 5. Derivatives of 5-ethyl-5-phenylhydantoin and 5,5-diphenylhydantoin, *J. Med. Chem.* **18** (1975) 383–385.
- [45] N. Banjac, G. Ušćumlić, N. Valentić, D. Mijin, Solvent effects on the structure-activity relationship of pharmacological active 3-substituted-5,5-diphenylhydantoins, *J. Solution Chem.* **36** (2007) 869–878.

- [46] N. Trišović, N. Valentić, N. Banjac, G. Ušćumlić, Solvent effects on the structure-activity relationship of phenytoin-like anticonvulsant drugs, *J. Solution. Chem.* **38** (2009) 199–208.
- [47] M.J. Kamlet, J.L.M. Abboud, R.W. Taft, An examination of linear solvation energy relationships, *Prog. Phys. Org. Chem.* **13** (1981) 485–630.
- [48] N. Perišić-Janjić, R. Kaliszan, P. Wiczling, N. Milošević, G. Ušćumlić, N. Banjac, Reversed-phase TLC and HPLC retention data in correlation studies with in silico molecular descriptors and druglikeness properties of newly synthesized anticonvulsant succinimide derivatives, *Mol. Pharmaceutics* **8** (2011) 555–563.

## SUMMARY

### SUCCINIMIDES: SYNTHESIS, PROPERTIES AND ANTICONVULSANT ACTIVITY

Nebojša Banjac<sup>1</sup>, Nemanja Trišović<sup>2</sup>, Nataša Valentić<sup>2</sup>, Gordana Ušćumlić<sup>2</sup>, Slobodan Petrović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Agriculture, University of Belgrade, Belgrade, Serbia*

<sup>2</sup>*Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia*

(Professional paper)

Succinimide is a cyclic imide of succinic acid that is present in numerous biologically active compounds including anticonvulsants, antitremor, anti-Parkinson's agents. This paper describes different ways of synthesis of succinimide derivatives, their physical properties and reactivity. Also, the most widely used succinimide anticonvulsants and the analysis of structure-activity relationships of anticonvulsant drugs in terms of lipophilicity and hydrogen bonding are presented here.

*Keywords:* Succinimide • Reactivity • Zarrontin • Celontin • Milontin • Anticonvulsant activity • Pharmacofor model • Lipophilicity • Hydrogen bonding