

Hidantoína y derivados como estructuras de importancia en la Química medicinal: Avances recientes

L. I. López-López^{1*}, D. A. de Loera-Carrera², E. de Jesús Rivera-Ávalos² y A. Sáenz-Galindo¹

¹Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila. Blvd. Venustiano Carranza e Ing. José Cárdenas, Saltillo 25280, Coahuila, México. ²Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Manuel Nava No.6, San Luis Potosí 78210, S.L.P. México.

Hydantoin and derivatives as framework in medicinal chemistry: Recent approaches

Hidantoïna i derivats com a estructures d'importància en la química medicinal: Avenços recents

RECEIVED: 29 JANUARY 2018; REVISED: 17 MAY 2018; ACCEPTED: 18 MAY 2018

SUMMARY

Hydantoin and its derivatives constitute an important nucleus that has shown important pharmacological activities. In the review, the chemistry and reactivity of the hydantoin nucleus are presented in a general way, to focus the review on recent advances such as antibacterial, antidiabetic, anticancer agents, and others. Mechanisms of action are discussed, to finish with molecules that are found in clinical phase studies and drugs found in the market with the nucleus of interest. We hope that this review will provide interesting information to researchers in the field of medicinal chemistry, as well as a starting point for the synthesis of new molecules with better desired effects and fewer side effects.

Keywords: Hydantoin; antibacterial; anticancer; antidiabetic.

RESUMEN

La hidantoína y sus derivados constituyen un importante núcleo que ha mostrado importantes actividades farmacológicas. En la revisión se presenta de manera general la química y reactividad del núcleo de hidantoína, para centrar la revisión en los avances recientes como agentes antibacterianos, antidiabéticos, anticancerígenos, y otros. Se discuten mecanismos de acción descritos, para finalizar con moléculas que se encuentran en estudios en fase clínica y fármacos encontrados en el mercado con el núcleo de

interés. Esperamos, que esta revisión proporcione información interesante a investigadores en el campo de la química medicinal, así como un punto de partida para la síntesis de nuevas moléculas con mejores efectos deseados y menores efectos secundarios.

Palabras clave: Hidantoína; antibacterianos; anticancerígenos; antidiabéticos.

RESUM

La hidantoïna i els seus derivats constitueixen un important nucli que ha mostrat importants activitats farmacològiques. A la revisió es presenta de manera general la química i reactivitat del nucli de hidantoina, per centrar la revisió en els avenços recents com a agents antibacterians, antidiabètics, anticancerígens, i altres. Es discuteixen mecanismes d'acció descrits, per finalitzar amb molècules que es troben en estudis en fase clínica i fàrmacs trobats en el mercat amb el nucli d'interès. Esperem, que aquesta revisió proporcioni informació interessant a investigadors en el camp de la química medicinal, així com un punt de partida per a la síntesi de noves molècules amb millors efectes desitjats i menors efectes secundaris.

Paraules claus: Hidantoïna; antibacterians; anticancerígens; antidiabètics.

*Corresponding autor: lluvialopez@uadec.edu.mx;
lluviaitzellopez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El núcleo de hidantoína ó imidazolidina-2,4-diona es un anillo de 5 miembros con dos nitrógenos y dos grupos carbonilo, considerándose un centro reactivo de urea, uno de los carbonilos se encuentra entre los dos átomos de nitrógeno. La numeración comienza en uno de los nitrógenos (nitrógeno tipo amida), y todas las posiciones son numeradas, existiendo cuatro puntos de funcionalización, dos en las posiciones 1, 3 y dos en la 5. Cuando uno de los oxígenos en la posición 2 ó 4 es reemplazado por un átomo de azufre, la estructura se conoce como tiohidantoína, la cual puede tener dos isómeros la 2-tiohidantoína y la 4-tiohidantoína¹, **Fig. 1**.

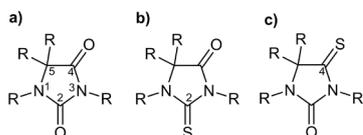


Fig. 1. Núcleo de hidantoína a) y derivados 2-tiohidantoína b) y 4-tiohidantoína c).

Este heterociclo está presente en un amplio rango de compuestos biológicamente activos, tanto naturales como sintéticos. Entre ellos, se encuentran la fenitoína ó 5,5-difenilhidantoína **1**, ampliamente conocida por su uso en el tratamiento de ataques epilépticos, la nilutamida **2** usada después de la cirugía para tratar el cáncer de próstata. Recientemente, la enzalutamida **3**, una tiohidantoína, es un compuesto con propiedades anti-andrógeno usado en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Además, la necrostatina-1 **4** es probada como inhibidor del receptor RIP1, relacionado con la ruta de muerte celular necroptosis no-apoptótica²⁻⁴, **Fig. 2**.

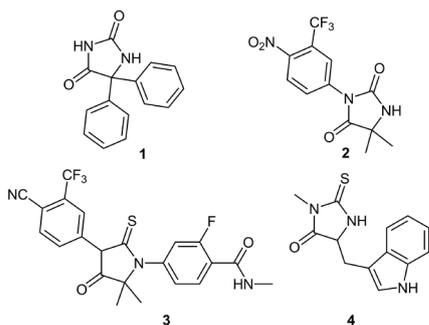


Fig. 2. Hidantoínas y derivados con importancia farmacológica.

Además, derivados hidantoína y tiohidantoína ópticamente puros se usan como auxiliares quirales y ligandos de metales en la catálisis asimétrica. Siendo intermediarios con gran valor en la síntesis de amino ácidos ópticamente puros mediante resolución cinética dinámica⁵.

Existen diversas revisiones en la literatura que nos hablan de las rutas sintéticas en la preparación de hidantoínas y derivados, en las cuales se enfocan en la sustitución del núcleo de la hidantoína y las rutas de síntesis para obtenerlos⁶⁻⁸, en algunos de ellos se

mencionan algunas de las actividades biológicas que muestran sin ser el principal objetivo de la revisión. Debido a ello, y a la importancia biológica que se han descrito para estos compuestos, en la presente revisión se discutirá de manera general la química y reactividad del núcleo para centrar el contenido en los avances recientes como agentes biológicamente activos, sus mecanismos de acción, para finalizar con moléculas que se describen en estudios en fase clínica y fármacos encontrados en el mercado. Esperamos, que esta revisión proporcione información interesante a investigadores en el campo de la química medicinal, así como un punto de partida para la síntesis de nuevas moléculas con mejores efectos deseados y menores efectos secundarios.

PROPIEDADES QUÍMICAS

El núcleo de la hidantoína presenta una alta estabilidad, tanto en condiciones de hidrólisis ácida como básica, sin embargo, fácilmente se descompone en condiciones enzimáticas. Debido a ello, la estructura de hidantoína es ideal en preparaciones farmacéuticas debido a la estabilidad química y una fácil degradación al entrar al organismo.

El anillo de hidantoína es plano y su inclusión en otro compuesto le imparte una buena dosis de rigidez a la estructura. La planaridad en el ciclo puede explicarse mediante las estructuras de resonancia de la molécula, proporcionando un carácter de doble enlace en las posiciones 1-2 y 3-4⁹, **Fig. 3**.

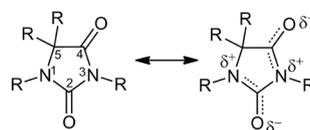


Fig. 3. Resonancia en la hidantoína explicando la planaridad de anillo.

En cuanto a la reactividad general del anillo de la hidantoína, las reacciones sobre los carbonilos en las posiciones 2 y 4 no son favorables, se describen algunas reducciones de 5,5-hidantoínas di-sustituidas con hidruros metálicos produciendo 2-imidazolidinonas¹. La acidez del núcleo hidantoína es evidente, cuando las posiciones 1 y 5 se sustituyen, ahora en la estructura se encuentra un N-H de imida que es más ácido que un N-H de amida, los dos carbonilos adyacentes al nitrógeno estabilizan el anión tanto por efectos inductivos como por resonancia que ayudan a la deslocalización de la carga. Si el nitrógeno en la posición 1 está unido a un hidrógeno, este N-H es menos ácido que el N-H en la posición 3 y su pKa es más afectado por sustituyentes en el C-5. Sin embargo, todavía tiende a ser un protón ácido y se puede convertir fácilmente a la sal de sodio por tratamiento con NaH cuando la posición 3 está protegida. El grupo imida es tan resistente a la hidrólisis ácida que hidantoínas se recristalizan de agua en ebullición sin pérdida de rendimiento. Las posiciones 1 y 3 del ani-

llo de hidantoína puede ser sustituido por cloro o bromo dando compuestos estables y de fácil manejo⁹.

El núcleo de hidantoína se puede sintetizar mediante tres vías principales. La primera conocida como la síntesis de Urech/Read se lleva a cabo por reacción entre un amino ácido e isocianato en condiciones ácidas, generando la hidantoína con sustitución en la posición 5, **Fig. 4a**. Urech en 1872 fue el primero en construir el anillo y elucidar correctamente su estructura¹⁰. El segundo método, la reacción de Bucherer-Bergs, es una reacción de multicomponentes entre una cetona, cianuro de potasio o sodio y carbonato de amonio, la cual produce derivados de hidantoína 5,5-disustituidos, utilizando generalmente etanol o mezcla etanol-agua a reflujo¹¹. Los mismos productos se obtienen con una cianohidrina preformada y carbonato de amonio, **Fig. 4b**. El tercer método conocido como la síntesis de Biltz, genera el anillo de hidantoína por reacción entre benzilo y urea bajo condiciones fuertes ácida ó básica, la reacción se puede modificar usando derivados de urea produciendo derivados 5,5-disustituidos¹², **Fig. 4c**. Mediante este método se sintetizó el fármaco anti-epiléptico fenitoína (**1**) por Biltz en 1908, siendo hasta 1938 usado para tal fin.

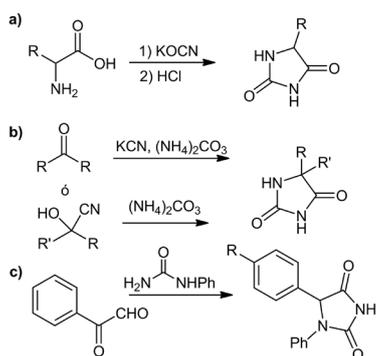


Fig. 4. Síntesis del núcleo de hidantoína por los métodos de a) Urech, b) Bucherer-Bergs y c) Biltz.

HIDANTOÍNAS NATURALES

De manera histórica, la hidantoína fue obtenida de la hidrólisis de la alantoína **5**, durante los estudios de Baeyer con el ácido úrico¹³, **Fig. 5**. La alantoína es producto de la degradación de las purinas y del ácido úrico, se encuentra en la sangre y orina de humanos y animales. Además se encuentra en el metabolismo de plantas, la consuelda (*Symphytum officinale* L.) contiene la mayor concentración en el reino vegetal, otras plantas con alantoína son el castaño de Indias (*Aesculus hippocastanum* L.), la gayuba o uva de oso (*Arctostaphylos uva-ursi* Sprengel), la viborera (*Echium vulgare* L.) y la borraja (*Borago officinalis* L.)¹⁴. La alantoína es ampliamente usada en la industria cosmética debido a sus propiedades queratolíticas, antiinflamatorias y estimulante de la proliferación celular¹⁵.

La hidantocidina **6** es un compuesto con potente actividad herbicida no selectiva, aislado de *Streptomyces*

hygroscopicus SANK 63584¹⁶. La (E)-axinohidantoína **7** y mukanadina B **8** son productos naturales que contienen centros no quirales, como las aplisinopsinas **9**, con un doble enlace exocíclico en la posición 5¹⁷. Las aplisinopsinas son un grupo de alcaloides marinos bromados con una estructura hidantoína o 2-imino-hidantoína y una porción indólica, los cuales han sido aislados de esponjas, corales y anémonas marinas. Diversas aplisinopsinas muestran promisorio actividad como antimicrobianos, antiplasmódicos y agentes anticáncer. Otras, específicamente la metilaplisinopsina, se muestran por modular los receptores de serotonina y se han propuesto como potentes antidepressivos¹⁸ **Fig. 5**.

Otros alcaloides marinos son las parazoantinas A-E **10** y hemimicalinas **11-13** que han sido aislados de la anémona marina *Parazoanthus axinellae*^{19,20} y de la esponja *Hemimycale arabica*¹⁸ respectivamente. Las hemimicalinas A **12** y B **13** representan los primeros ejemplos de hidantoínas naturales N-alquiladas de la esponja, los cuales han mostraron actividad antibacteriana²¹. El compuesto **11** muestra potente actividad in vitro anti-crecimiento y anti-invasivo contra las células de cáncer de próstata PC-3M en ensayos MTT y de disgregación esferoidal²² **Fig. 5**.

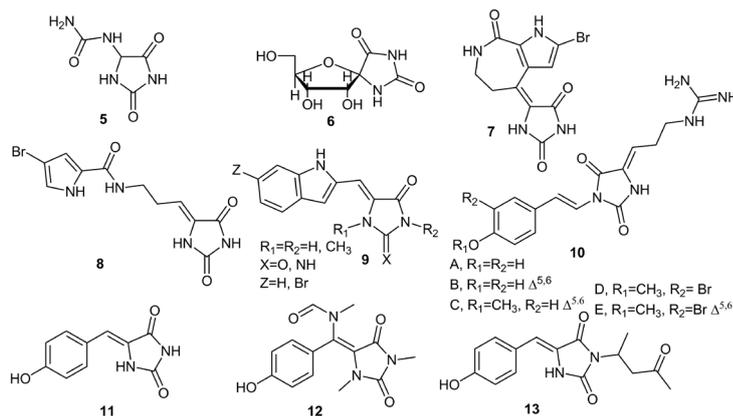


Fig. 5. Hidantoínas naturales.

EFFECTOS BIOLÓGICOS Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE HIDANTOÍNAS

Antibacterianos

La resistencia actual de numerosos microorganismos a los fármacos es una realidad, en especial en pacientes inmunocomprometidos que no responden a los tratamientos disponibles, haciendo necesaria la búsqueda de nuevas moléculas activas sobre las bacterias. La actividad antibacteriana de derivados de hidantoína es conocida, así como la capacidad de liberar halógenos como el cloro en derivados N-halogenados. El compuesto 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína **14** se utiliza como agente de cloración en albercas y como reactivo en la síntesis fina utilizando dicha propiedad, **Fig. 6**. Las hidantoínas se han investigado como agentes antibacterianos frente a microorganismos tanto Gram positivos y Gram negativos, tales como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *B. thuringiensis*, *B. megaterium*, *B. cereus*, *Serratia*

marcescens, *Entrabacter aerogenesis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Las hidantoínas naturales hemimicalinas (**11-13**) se han probado contra *E. coli* y *S. aureus*, mostrando selectividad para *E. coli*²¹. El derivado 3-metil-9'-fluorenspiropirrolidina **15** presenta actividad sobre *B. subtilis*²³. Los derivados **16-19** son activos tanto contra bacterias Gram positivas y negativas²⁴. El compuesto **20** resultó el más activo de una serie de derivados frente a *Mycobacterium tuberculosis* con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 12.5 µg/mL. En este caso su actividad se explica por la inhibición de la enzima mtFabH (β-cetoacil-ACP sintasa III), la cual activa a la sintasa de ácidos grasos (FAS I y II) en *M. tuberculosis*²⁵. Las estructuras de estos derivados como las zonas de inhibición del ensayo antibacteriano se muestran en la Fig. 6 y Tabla 1 respectivamente.

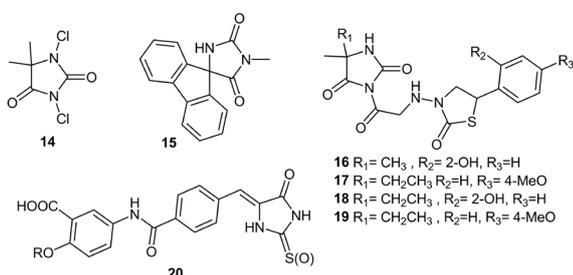


Fig. 6. Hidantoínas como agentes antibacterianos.

Tabla 1. Actividad antibacteriana de hidantoínas^a.

Compuesto	Zona de inhibición (mm)								
	Ec	Sa	Bs	Bt	Bm	Sm	Ea	Pa	Bc
11	18	sa	-	-	-	-	-	-	-
12	10	sa	-	-	-	-	-	-	-
13	20	sa	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	15	-	-	-	-	-	-
16	19	18	23	-	-	-	-	23	-
17	20	17	24	-	-	-	-	24	-
18	18	16	22	-	-	-	-	24	-
19	19	18	25	-	-	-	-	24	-
21	-	-	-	30	25	16	28	-	-
22	19	30	-	-	-	20	-	-	-
23	17	15	-	-	-	20	-	-	17

^aEnsayo halo de inhibición. sa= sin actividad

Ec=Escherichia coli ATCC 25922; Sa=Staphylococcus aureus ATCC 25923;

Bs=Bacillus subtilis; Bt=Bacillus thuringiensis;

Bm=Bacillus megaterium; Sm=Serratia marcescens PTCC 1330;

Ea=Entrabacter aerogenesis; Pa=Pseudomonas aeruginosa;

Bc=Bacillus cereus ATCC 7064.

Sabouncheia y col. han investigado ampliamente la síntesis, caracterización, propiedades y actividad antibacteriana de complejos metálicos de Pd(IV), Pt(IV), Hg(II) y Au(III) con derivados de hidantoínas como ligandos. El compuesto 5-(4-piridil)-5-fenil-2,4-imidazolidindiona complejoado con Au(III) de manera Au₂Cl₆L₂ **21** mostró inhibir tanto bacterias Gram positivas como negativas²⁶ de forma más potente que los antibióticos gentamicina, penicilina, nitroflantoina y neomicina. El complejo **22** con Pd(II) mostró selectividad y potencia antibacteriana frente a *S. aureus* en el ensayo de halo de inhibición, y CMIs de 0.5, 6, and 2 µg/cm³ para *S. aureus*, *E. coli* y *S. marcescens* respectivamente²⁷, más bajas que el cloranfenicol. Además el complejo **23**, muestra inhibición

contra *S. marcescens* y *B. cereus* con una CMI de 16 µg/cm³²⁸. Fig. 7 y Tabla 1.

Como resultado de diversas investigaciones se discute que los complejos de hidantoína son más activos que los ligandos libres en todos los casos. Su mecanismo se ha explicado en términos de la deslocalización de cargas entre el ion metálico y el anillo del ligando que hacen al átomo metálico central tener un carácter más lipofílico, lo cual favorece su permeabilidad a través de la membrana lipídica celular bacteriana.²⁶⁻²⁸

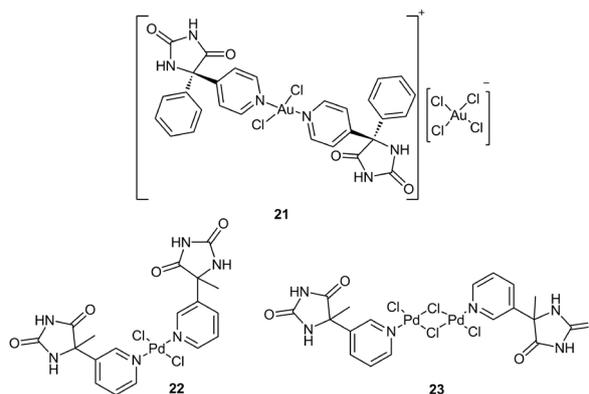


Fig. 7. Complejos antibacterianos de hidantoínas como ligandos.

La propiedad de liberación de halógenos por hidantoínas N-halogenadas, es aprovechado en la generación de materiales poliméricos, nanocompositos con propiedades antibacterianas de última generación. Diversas investigaciones se centran en la generación de este tipo de materiales para diversas aplicaciones de purificación de agua, desinfección de zonas higiénicas, pinturas y textiles antimicrobianos, materiales farmacéuticos e instrumental intrahospitalario. Se describen a las hidantoínas N-halogenadas como ambientalmente benignas, no-tóxicas, durables y halógeno-recargables de manera práctica usando blanqueador doméstico. En el mecanismo de acción de estos sistemas se propone que el halógeno puede transferirse de la porción N-halógeno de la hidantoína directamente a las células, en donde puede destruir enzimas o inhibir procesos metabólicos esenciales²⁹ Fig. 8. Se menciona algunos reportes actuales e interesantes.

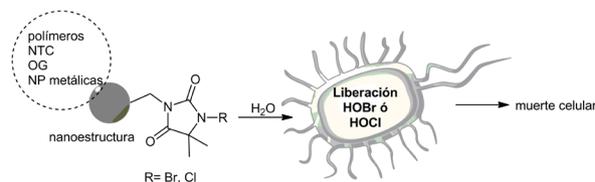


Fig. 8. Esquema acción antibacteriana de compositos con base hidantoína.

La 5,5-dimetilhidantoína es el compuesto más utilizado y modificado para su uso como liberador de halógeno, se ha estudiado que la modificación alquílica en la posición 5 tiene poco efecto sobre el efecto bactericida y su estabilidad. Además, se ha determinado que cadenas cortas alquílicas en la posición 3 mejora la actividad relacionada con su solubilidad en agua. Chan

y col., mostraron que cuando se unen dos 5,5-dimetilhidantoínas por un puente de dos carbonos etilénicos, se inhibe el total del inóculo de *E. coli* en 30 min en una concentración de 500 ppm, conforme aumenta el número de carbonos puente la actividad antibacteriana se presenta pero no se inhibe al 100%³⁰.

Dentro del área de los polímeros antibacterianos se encuentran diversos reportes, un monómero de hidantoína sintetizado a partir de la *L*-tirosina se copolimeriza con metil metacrilato y 2-(hidroxietil)metacrilato para obtener copolímeros de tipo aleatorio. Las películas resultantes se expusieron a *E. coli* y *S. aureus* reduciendo su crecimiento en 30 min³¹. La conjugación de hidantoínas 5,5-disustituidas con clorometil poliestireno en diferentes proporciones exhiben fuerte actividad antibacteriana contra *E. coli* y el bacteriófago MS2, teniendo un uso potencial en la desinfección de agua³².

Se reporta la síntesis de un monómero del tipo metacrilato con la porción *N*-haluro en su estructura por reacción entre la 5,5-dimetilhidantoína y el cloruro de metacrilato. El polímero se probó como revestimiento en algodón mostrando una actividad bactericida arriba del 99%, la cual se mantiene después de 30 ciclos de lavado. Este tipo de polímero es aplicado como revestimiento en una gran variedad de textiles como ropa deportiva, ropa interior, calcetines y textiles médicos³³.

Se han preparado membranas híbridas formadas por polifluoruro de vinilideno (PVDF), nanotubos de carbono de pared múltiple (NTCPM) y el cloruro de 3-cloro-2-hidroxipropil-(5,5-dimetilhidantoínil-1-ilmetil)-dimetilammonio (CDDAC). La membrana PVDF/NTCPM-g-CDDAC muestra esterilización con proporciones de 92.7% y 95.2% frente a *E. coli* y *S. aureus* respectivamente, lo cual demuestra su actividad tanto en bacterias Gram positivas como Gram negativas³⁴. El óxido de grafeno (OG) se ha modificado de manera covalente con poli[5,5-dimetil-3-(3'-trietoxisililpropil)]hidantoína (PSPH). El material GO-PSPH se clora mostrando efectos biocidas frente a *S. aureus* (ATCC 6538) y *E. coli* O157:H7 (ATCC 43895), inactivando a ambas bacterias a 30 y 10 min de contacto²⁹.

Otro tipo de compositos se han sintetizado a partir de la poli[5,5-dimetil-3-(3'-trietoxisililpropil)]hidantoína] (PSPH) y TiO₂ mediante un proceso de sol-gel. El composito es clorado Cl-PSPH/TiO₂NCs mediante soluciones diluidas de hipoclorito de sodio y evaluada su capacidad biocida frente a *S. aureus* y *E. coli* O157:H7. Las bacterias son inactivadas al 100% en 5 min de contacto con el material que posee 3.2% de Cl⁺³⁵. El tamiz molecular mesoporoso (SBA-15) se ha injertado con el material PSPH, posterior a la exposición con blanqueador doméstico diluido, se prueba su efecto biocida inhibiendo en un 100% a *S. aureus* y *E. coli* O157:H7 en un minuto de contacto³⁶.

Todos los ejemplos anteriores, muestran el potencial uso de las hidantoínas como agentes antibacterianos, tanto en el área farmacéutica como en el área de los materiales de última generación.

Antidiabéticos

La diabetes mellitus es un padecimiento caracterizado por altos niveles de glucosa en sangre como

resultado de la incapacidad del cuerpo para producir y/o usar la insulina correctamente. La OMS declara que actualmente hay 422 millones de personas que la padecen y más del 80% de las muertes por diabetes ocurren en países de ingresos bajos y medios³⁷. Las hidantoínas se han estudiado como posibles fármacos antidiabéticos en donde se proponen diversos blancos terapéuticos como la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3), el co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), la proteína fosfatasa de tirosina 1B (PTB1) y la aldosa reductasa (AR).

Compuestos con estructura fenil metileno hidantoínas **24**, **25** se han diseñado mediante herramientas docking como inhibidores de la GSK-3. Se ha demostrado que se unen a la porción de ATP de la enzima, si la GSK-3 es inhibida, la síntesis de glucógeno permanece activa por acción de la glucosa sintasa. De acuerdo a la estructura-actividad de los derivados, los de mayor actividad poseen cloro en la porción fenilo, un átomo con carácter electroattractor, si se reemplaza por metilo (electrodonador) la actividad disminuye. Su actividad *in vivo* se ha demostrado por disminución de los niveles de glucosa en ratas hiperglucémicas, además de aumentar los niveles de glucógeno en hígado^{38,39}.

El receptor SGLT2 ha llamado la atención como blanco farmacológico en el tratamiento de la diabetes, en donde la hiperglucemia caracterizada de la diabetes es tratada mediante la glucosuria renal sin posibilidad de hipoglucemia, ya que no interviene la insulina en el mecanismo de acción. El compuesto **26** muestra un buen potencial como inhibidor para el receptor SGLT2, además de promisorias propiedades ADME⁴⁰. Se ha descrito que inhibidores específicos de PTP1B pueden mejorar la sensibilidad de la insulina y la leptina, las cuales juegan un papel importante en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. Mediante herramientas computacionales se han diseñado 12 derivados de hidantoínas como inhibidores de PTP1B, resultando el compuesto **27** como el mejor candidato^{41,42}. Además, Borisa y col. describen los derivados **28** y **29**, con inhibiciones de 90.59 y 97.56% para la PTP1B⁴³.

La AR cataliza la conversión de glucosa en sorbitol. En la neuropatía diabética es un factor coadyuvante el acúmulo de sorbitol y disminución de mioinositol en el tejido nervioso. Derivados 2,4-tiazolidinedionas con estructura isostérica de hidantoínas se han mostrado como buenos inhibidores de la AR⁴⁴. Derivados hidantoína con promisorias actividad antidiabética se muestran en la **Figura 9**.

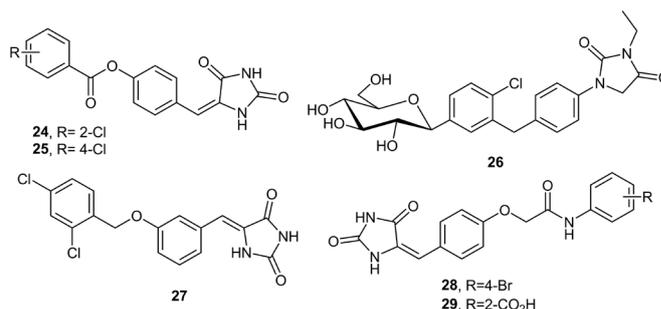


Fig.9. Estructuras de derivados hidantoínas como agentes antidiabéticos.

Anticancerígenos

Debido a la naturaleza y complejidad del cáncer, la necesidad de nuevos fármacos con efectos potenciados y más selectivos es una necesidad urgente. Los estudios se han centrado en la búsqueda de dianas específicas, se mencionan moléculas con gran potencial.

Los productos naturales constituyen una fuente rica de compuestos con promisorias actividades anticancerígenas. Derivados análogos de PMH1 (**11**) se han evaluado *in vitro* contra las líneas celulares de cáncer humanas de mama MDA-MB-231 y próstata PC-3. Todos los derivados fueron no tóxicos contra la línea celular de mama no tumorigénica MCF10A a concentraciones mayores que su concentración inhibitoria 50 (CI_{50}), lo cual sugiere buena selectividad contra las células malignas. Otra serie de compuestos evaluados contra estas líneas celulares, con estructura fenil metileno hidantoína, de los cuales el derivado **30** mostró el mejor perfil antiproliferativo y antimigratorio, se sugiere que el anillo adicional fenilo provee uniones del tipo π - π apilamiento con el receptor blanco⁴⁵. En el caso del compuesto **31** se propone que su acción antitumoral sobre cáncer de hígado (HepG2) es mediante la inhibición de la proteína Bcl-2, la cual se sobreexpresa en casos de formación de tumores y su resistencia a la quimioterapia⁴⁶.

Como resultado de una investigación el compuesto **32** híbridos tetrahidro- β -carbolin-hidantoína fue el más activo contra células de cáncer de próstata, mostrando selectividad, ya que no fue tóxico contra las células epiteliales normales de próstata. En el mecanismo se encontró que el derivado inhibe el ciclo celular en la fase M/G₂. Estudios docking indican uniones efectivas con la proteína motor Eg5⁴⁷.

Zhang y col. reportan una serie de derivados antimitóticos que alteran el equilibrio dinámico del sistema microtúbulos-tubulina (disruptores de microtúbulos). Dentro de todos los derivados destaca el compuesto **33**, el cual muestra una potente citotoxicidad contra diversas líneas celulares de cáncer, inhibe la polimerización de la tubulina, interrumpe la vascularización *in vitro*, y bloquea el ciclo celular en la fase G₂/M, lo cual lo hace un buen candidato anticáncer⁴⁸. Por otro lado, el compuesto **34** fue el más activo sobre el linfoma de células T en ratón, por inhibición de la glicoproteína-P que funciona como bomba de eflujo (P-gp, ABCN1) de tumores multi-resistentes a fármacos (MDR). El compuesto fue 9 veces más potente que el verapamil, de los estudios de estructura actividad mostraron que la porción metilacetato es necesaria para mostrar actividad⁴⁹.

El compuesto **35** exhibe una inhibición potente de Top1 (HTop1 en una CI_{50} de 10.08 μ M) humana mediante la estabilización del complejo Top1-DNA y muestra selectiva actividad contra las líneas celulares HeLa y MCF-7⁵⁰. Como resultado de estudios docking, se mostró que los compuestos **36-38** tienen interacciones favorables con la subunidad de la ribonucleótido reductasa, blanco en el diseño de

anticancerígenos y que mostraron potente actividad antiproliferativa contra las líneas celulares L1210, K562 y HEP-2⁵¹.

Derivados de hidantoína complejados han mostrado actividad anticancerígena, en especial con el Pt(II). Los complejos de Pt(II) 9'-(fluoreno)-espiro-5-hidantoína (PtL1) y 9'-(fluoreno)-espiro-5-(2-tiohidantoína) (PtL2) reportados por Marinova y colaboradores, demuestran actividad *in vitro* sobre la línea celular de retinoblastoma WERI-RG-1, lo cual sugiere realizar mayores estudios sobre las posibles aplicaciones y su mecanismo de acción⁵². Otros complejos de Pt(II) que se han estudiado son el 3-etil-5-metil-5-(4-piridil)hidantoína, 3-propil-5-metil-5-(4-piridil)hidantoína y 3-benzil-5-metil-5-(4-piridil)hidantoína expresados por la fórmula general de *cis*-[Pt(L)₂Cl₂], *cis*-[Pt(NH₃)LCl₂] y *trans*-[Pt(NH₃)LCl₂]. La citotoxicidad de los complejos se relacionó fuertemente con su lipofilia. El complejo más lipofílico **39** con estructura 3-benzil-5-metil-5-(4-piridil) hidantoína como ligando fue el más activo de las series sintetizadas con una potencia similar al cisplatino (CI_{50} =11.4 μ M), mostrando una CI_{50} = 9.2 μ M en la línea celular SKW-3 (leucemia de células T)^{53,54}. Otros complejos de Pd(II) and Pd(IV) de 5-methyl-5-(4-piridil)hidantoína también han sido estudiados y probados contra las líneas celulares MC-7 (adenocarcinoma de pecho) y A-549 (carcinoma de pulmón) con promisorias actividad como agentes anticancerígenos⁵⁵.

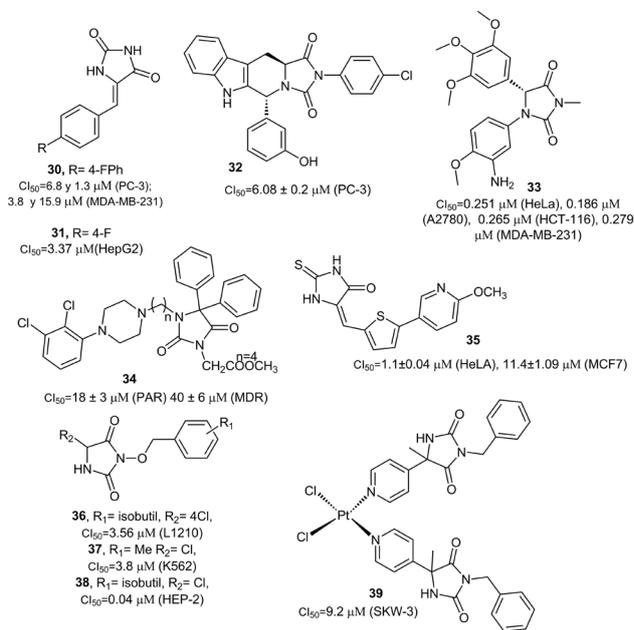


Fig. 10. Hidantoínas con potencial uso como fármacos anticáncer.

Actividad anticonvulsiva

La epilepsia es una enfermedad ampliamente caracterizada que afecta el Sistema Nervioso Central, donde se presentan episodios de ataques convulsivos. Históricamente, las hidantoínas y derivados se han utilizado como antiépilépticos, la fenitoína (**1**) es un anticonvulsivo de elección, sin embargo, siempre

surge la necesidad de tener fármacos con una potencia mayor y con menos efectos tóxicos. Nuevos compuestos con estructura *N*-1' y *N*-3'-disustituídos de spirohidantoínas se han diseñado como potentes anticonvulsivos, mostrando inclusive mayor potencia que la fenitoína, los estudios estructura-actividad muestran que los grupos alquilo como etilo, propilo o ciclopropilo en *N*-3' y el grupo fenilo 4-sustituído en *N*-1' son deseables para mostrar la actividad anticonvulsiva. La serie de compuestos **40-49** fueron los más efectivos por su acción anticonvulsiva superior a la fenitoína, además que la sustitución por fenilo en el *N*-1' muestra efectos sedantes, lo cual también puede ser de interés en el estudio de otros desórdenes del SNC.⁵⁶ Otro reporte muestra al compuesto **50** con el mejor efecto anticonvulsivo de una serie de derivados Bases de Mannich de hidantoínas⁵⁷.

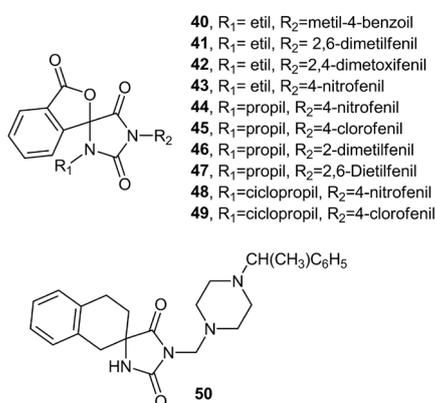


Fig.11. Estructuras con actividad anticonvulsiva.

Antiarrítmicos

Después de una serie de investigaciones en el diseño de Bases de Mannich de hidantoína con porción amida de β-tetralinohidantoína muestra promissora actividad antiarrítmica usando un modelo de arritmia inducido con cloruro de bario con una dosis efectiva 50 (DE₅₀) de 16.3 mg/kg, sin modificar los componentes del electrocardiograma o presión sanguínea en ratas normotensivas⁵⁷. Además se han descrito efectos cardioprotectores de agonistas del α₁-adrenoreceptor (α₁-AR), por lo cual, se han estudiado moléculas con tal actividad, el derivado **52**, muestra alta afinidad sobre el receptor con DE₅₀ de 0.1 mg/kg, este derivado en su estructura muestra un fragmento 2-metoxifenilpiperazina unido por el N-3 de la metilhidantoína⁵⁸ **Fig. 12**.

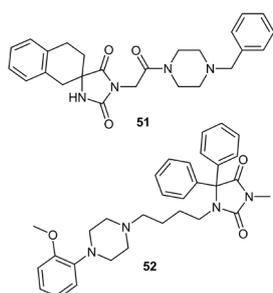


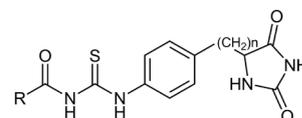
Fig. 12 Antiarrítmicos.

Antivirales

En particular el compuesto 5-(3,4-diclorofenil)metilhidantoína se ha descrito por su actividad in vitro frente al poliovirus coxsackievirus-A21 (CVA21), el virus responsable de la hepatitis canina y moquillo. El efecto antiviral se ha estudiado con mayor detalle, encontrando dos mecanismos de acción dependiendo de la dosis. A concentraciones altas se ha demostrado la inhibición de la síntesis del ARN y a concentraciones bajas afecta la morfogénesis viral inhibiendo su ensamblaje⁵⁹.

Otras actividades

Además de las propiedades biológicas mencionadas en las secciones anteriores, el núcleo de hidantoína y tiohidantoína tiene importancia en la industria de agroquímicos, específicamente en la síntesis de agentes fungicidas y herbicidas. Compuestos aciltoireas con heterociclos hidantoínas y tiohidantoínas muestran acción contra *Brasica campestris*, con porcentajes de inhibición de 91%, 94% y 87% para los compuestos **57**, **58** y **59**, y una inhibición de 100%, 100% y 95% para los mismos en un ensayo de invernadero. Además, los derivados **53**, **54**, **55** y **56** muestran inhibiciones de 74%, 79%, 79% y 71% respectivamente contra *Fusarium oxysporum*⁶⁰, **Fig. 13**.



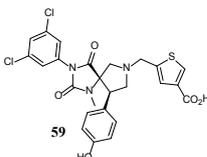
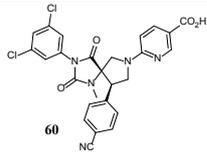
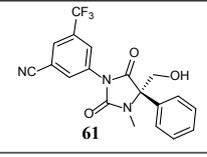
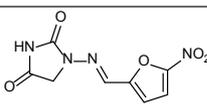
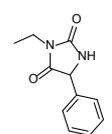
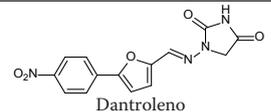
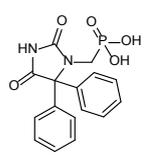
- 53**, R= C₆H₅; n=0
54, R=p-F-C₆H₄n=0
55, R= p-Cl-C₆H₄n=0
56, R=p-CH₃-C₆H₄n=0
57, R=2,4-Cl₂-C₆H₃OCH₂, n=0
58, R=2,4-Cl₂-C₆H₃OCH₂, n=1
59, R=4-Cl-C₆H₄OCH₂n=1

Fig. 13. Hidantoínas como herbicidas.

CANDIDATOS CLÍNICOS Y MOLÉCULAS EN EL MERCADO FARMACEÚTICO

Compuestos con el fragmento estructural de hidantoína y tiohidantoína han mostrado diversas e importantes propiedades biológicas, las cuales se han descrito en los apartados anteriores; algunas de ellas selectivas y potentes, por lo que han sido sujeto de investigaciones clínicas. Los compuestos **59-61** resaltan como candidatos de fármacos que han estado en fases clínicas de investigación con estructura espirocíclica con potencial uso en la psoriasis. El derivado **61** se ha probado con buenos resultados en cuanto a seguridad, tolerabilidad y farmacocinética, haciéndolo un buen candidato, en especial para la distrofia muscular^{61,62}, **Tabla 2**. En la misma tabla se muestran de manera resumida, fármacos que se encuentran en el mercado con diferentes usos en la farmacología, estos ejemplos nos muestran la versatilidad de las hidantoínas y porqué su estudio constante.

Tabla 2. Candidatos clínicos y fármacos con estructura hidantoína.

Compuesto	Efecto biológico	Potencial uso		Laboratorio
 <p>59</p>	Antagonista antígeno-1 (función leucocitaria-LFA-1)	Tratamiento de psoriasis	Fase II	Bristol-Myers Squibb
 <p>60</p>	Segunda generación inhibidor, LFA-1	Tratamiento de psoriasis	--	Bristol-Myers Squibb
 <p>61</p>	Modulador selectivo del receptor de andrógeno(SARM)	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, SIDA, Distrofia muscular	Fase I	Galapagos
Fenitoina (1)	Anticonvulsivo	Epilepsia		Pfizer 1951
 <p>Nitrofurantoina</p>	Antibacteriano	Antibiótico	--	Shionogi 1953
 <p>Etotoina</p>	Anticonvulsivo	Tratamiento epilepsia	--	Recordati 1957
 <p>Dantroleno</p>	Relajante muscular	Esclerosis múltiple, parálisis cerebral	--	Norwich Eaton 1979
Nilutamida 2	Anti-andrógeno	Cáncer de próstata	--	Sanofi-Aventis 1996
Enzalutamida 3	Anti-andrógeno	Cáncer de próstata	--	Astellas 2012
 <p>Fosfenitoina</p>	Anticonvulsivo	Tratamiento epilepsia	--	Pfizer 2013

CONCLUSIONES

La investigación sobre la obtención de nuevas moléculas ya sean de origen natural u obtenidas sintéticamente siempre es de importancia, debido a la alta incidencia a nivel mundial de la mayoría de las enfermedades. Diversos factores influyen, entre ellos el sedentarismo y una mayor exposición a los factores de riesgo para el caso de la diabetes mellitus, la hipertensión y el cáncer; y en el caso de las infecciones bacterianas debido a la multiresistencia adquirida por los microorganismos y otros procesos como la generación de biopelículas. En este sentido es de gran importancia presentar a la hidantoína y sus análogos

estructurales como heterociclos muy relevantes, ya que han permitido sintetizar moléculas con diversas actividades y aplicaciones que van desde pesticidas hasta moléculas que actúan a nivel de sistema nervioso central (algunos casos superando la acción de los fármacos en el mercado) y/o antivirales, antibacterianos e incluso anticancerígeno. De manera general se han atribuido estas actividades biológicas de los derivados de hidantoína a sus propiedades estructurales que le otorgan un fácil reconocimiento por parte de los sistemas biológicos.

Pese a que existen algunos derivados de este heterociclo distribuidos en la naturaleza, la mayoría de ellos son de origen marino, siendo extraídos de organismos

complejos como anemonas, esponjas y corales que en ciertos países se encuentran protegidos por sus leyes, lo que complica su uso y explotación, y por su parte, la alantoína es el principal producto extraído de origen terrestre. Por lo que la síntesis de derivados de estas moléculas cobra una mayor relevancia.

Una de las aplicaciones más relevantes de los derivados de la hidantoína y sus análogos es en el campo de la bacteriología, ya que muchos de ellos han mostrado buena actividad inhibitoria tanto en bacterias Gram positivas como Gram negativas al estar fusionados a otros heterociclos e incluso halógenos. Cabe señalar que en este ámbito diversos materiales desarrollados que contienen este heterociclo en su estructura también han demostrado esta actividad antibacteriana, lo cual, puede significar una herramienta muy prometedora en la búsqueda de biomateriales o materiales que puedan tener la capacidad de evitar la agregación bacteriana y la formación de biopelículas (una de las principales causas de muerte nosocomial a nivel mundial), permitiéndoles ser usados como recubrimientos de materiales quirúrgicos y/o médicos (en el caso de los polímeros mencionados y/o en combinación con los compuestos sintetizados).

AGRADECIMIENTOS

LILL agradece al CONACyT por la beca No. 472536, a la UAdeC por el permiso de Año Sabático y a la UASLP por el apoyo en el proyecto de investigación. EJRS cuenta con el apoyo de Beca doctoral por el CONACyT No. 304251. Y se agradece al proyecto CB-2013-01-220844.

REFERENCIAS

- Bateman, J.H., Geigy, C. Hydantoin and derivatives (CIBA-GEIGY Corp). <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/docs/mxly0046>, p607-608 (acceso 15-01-2018).
- Ray, J. G.; Langman, L. J.; Mamdani, M.M.; Cole, D. E. Absence of effect of folic acid flour fortification on anticonvulsant drug levels. *Am. J. Med.* **2005**, *118*, 444-445.
- Bianchini, D.; Lorente, D.; Rodriguez-Vida, A.; Omlin, A.; Pezaro, C.; Ferraldeschi, R.; Zivi, A.; Attard, G.; Chowdhury, S.; de Bono, J.S. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur. J. Cancer.* **2014**, *50*, 78-84.
- Moriwaki, K.; Chan, F. K. Necrosis-dependent and independent signaling of the RIP kinases in inflammation. *Cytokine Growth F.R.* **2014**, *25*, 167-174.
- Chen Y.; Sub, L.; Yang, X.; Pan, W.; Fang, H. Enantioselective synthesis of 3,5-disubstituted thiohydantoin and hydantoin. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 9234-9239.
- de Oliveira, S.M; Paraiso da Silva, J.B; Hernandez, M.Z; Alves de Lima, M.C; Galdino, S.L; Pitta, I.R. Structure, reactivity and biological properties of hydantoin. *Quim. Nova.* **2008**, *31*, 614-622.
- Metwally, M.A.; Abdel-Latif, E. Thiohydantoin: synthetic strategies and chemical reactions. *J. Sulphur. Chem.* **2012**, *33*, 229-257.
- Konnert, L; Lamaty, F; Martinez, J; Colacino, E. Recent advances in the synthesis of hydantoin: state of the art of a valuable scaffold. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13757-13809.
- Matthew, L. A novel hydantoin synthesis and exploration of related reactions. PhD thesis, School of Applied Sciences College of Science Engineering and Health. RMIT University. **2015**.
- Read, W.T. Researches on hydantoin. Synthesis of the soporific, 4,4-phenylethyl-hydantoin (nirvanol). *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1746-1755.
- Bucherer, H.T.; Lieb, V.A. Syntheses of hydantoin. II. Formation of substituted hydantoin from aldehydes and ketones. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *141*, 5-43.
- Biltz, H. Constitution of the products of the interaction of substituted carbamides on benzil and certain new methods for the preparation of 5,5-diphenylhydantoin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 1379-1393.
- Biltz, H.; Slotta, K. Über die herstellung von hydantoinen (English: 'On the preparation of hydantoin'). *J. Prakt. Chem.* **1926**, *113*.
- <https://www.botanical-online.com/alantoína.htm> (acceso 15-dic-2017).
- <http://www.etatpur.es/index.php/alantoína-ficha-produce> (acceso 15-dic-2017).
- Nakajima, M.; Itoi, K.; Takamatsu, Y.; Kinoshita, T.; Okazaki, T.; Kawakubo, K.; Shindo, M.; Honma, T.; Tohjigamori, M.; Haneishi, T. Hydantoin: a new compound with herbicidal activity from *Streptomyces hygroscopicus*. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1991**, *44*, 293-300.
- Meusel M.; Gütschow, M. Recent developments in hydantoin chemistry. A review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 391-443.
- Bialonska, D.; Zjawiony, J.K. Aplysins - Marine indole alkaloids: chemistry, bioactivity and ecological significance. *Mar. Drugs*, **2009**, *7*, 166-183.
- Cachet, N.; Genta-Jouve, G.; Regalado, E.L.; Mokri, R.; Amade, P.; Culioli, G.; Thomas, O.P. Parazoanthines A-E, hydantoin alkaloids from the Mediterranean Sea anemone *Parazoanthus axinellae*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1612-1615.
- Tinto, F.; Pagano, D.; Manzo E. Synthesis of parazoanthine B and analogs. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 4379-4384.
- Youssef, D.T.A.; Shaala, L.A.; Alshali, K.Z. Bioactive hydantoin alkaloids from the Red Sea marine sponge *Hemimycale Arabica*. *Mar. Drugs*. **2015**, *13*, 6609-6619.
- Mudit, M.; Khanfar, M.; Muralidharan, A.; Thomas, S.; Shah, G. V.; van Soest, R.W.M.; El

- Sayed, K.A. Discovery, design, and synthesis of anti-metastatic lead phenylmethylen hydantoin inspired by marine natural products. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1731-1738.
23. Marinova, P.; Marinov, M.; Kazakova, M.; Fedorova, Y.; Slavchev, A.; Blazheva, D.; Georgiev, D.; Penchev, P.; Sarafian, V.; Stoyanov, N. Study on the synthesis, characterization and bioactivities of 3-methyl-9'-fluorenespiro-5-hydantoin. *Acta Chim. Slov.* **2016**, *63*, 26-32.
 24. Desai, V.A.; Sudani, B.R. Synthesis and study of antibacterial and antifungal activity of some thiazolidinone and hydantoin merged heterocyclic compounds. *WRPR.* **2016**, *5*, 838-845.
 25. Liu, Y.; Zhong, W.; Li, S. Syntheses and studies of hydantoin derivatives as potential anti-tuberculosis inhibitors. *Chinese Chem. Lett.* **2012**, *23*, 133-136.
 26. Sabouncheia, S.J.; Shahriarya, P.; Mahdiana, M.; Karamian, R. Synthesis, spectroscopic analysis, and antibacterial studies of Pt(IV), Pt(II), Hg(II), and Au(III) complexes with 5-(4-pyridyl)-5-phenyl-2,4-imidazolidinedione. *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharma. Sci.* **2015**, *2*, 51-58.
 27. Sabounchei, S.J.; Shahriary, P.; Salehzadeh, S.; Gholiee, Y.; Nematollahi, D.; Chehregani, A.; Amani, A.; Afsartala, Z. Pd(II) and Pd(IV) complexes with 5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin: synthesis, physicochemical, theoretical, and pharmacological investigation. *Spectrochim. Acta A.* **2015**, *135*, 1019-1031.
 28. Sabounchei, S.J.; Shahriary, P.; Salehzadeh, S.; Gholiee, Y.; Chehregani, A. Spectroscopic, theoretical, and antibacterial approach in the characterization of 5-methyl-5-(3-pyridyl)-2,4-imidazolidinedione ligand and of its platinum and palladium complexes. *C.R. Chim.* **2015**, *18*, 564-572.
 29. Pan, N.; Liu, Y.; Fan, X.; Jiang, Z.; Ren, X.; Liang, J. Preparation and characterization of antibacterial graphene oxide functionalized with polymeric N-halamine. *J. Mater. Sci.* **2017**, *52*, 1996-2006.
 30. Chang, J.; Yang, X.; Ma, Y.; Shao, J.; Yang, X.; Chen, Z. Alkyl substituted hydantoin-based N-halamine: preparation, characterization, and structure-antibacterial efficacy relationship. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, *55*, 9344-9351.
 31. Ravichandran, V.; Rai, R.K.; Kesavan, V.; Jayakrishnan, A. Tyrosine-derived novel antimicrobial hydantoin polymers: synthesis and evaluation of anti-bacterial activities. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2017**, *28*, 2131-2142.
 32. Farah, S.; Aviv, O.; Daif, M.; Kunduru, K.R.; Laout, N.; Ratner, S.; Beyth, N.; Domb, A.J. N-Bromohydantoin Grafted Polystyrene Beads: Synthesis and nano-micro beads characteristics for achieving controlled release of active oxidative bromine and extended microbial inactivation efficiency. *J. Polym. Sci. A1.* **2016**, *54*, 596-610.
 33. Luo, G.; Xi, G.; Wang, X.; Qin, D.; Zhang, Y.; Fu, F.; Liu, X. Antibacterial N-halamine coating on cotton fabric fabricated using mist polymerization. *J. Appl. Polym. Sci.* **2017**, *134*. Doi:10.1002/app.44897.
 34. Kang, B.; Li, Y.D.; Liang, J.; Yan, X.; Chen, J.; Lang, W.Z. Novel PVDF hollow fiber ultrafiltration membranes with antibacterial and antifouling properties by embedding N-halamine functionalized multiwalled carbon nanotubes (MWNTs). *RSC Adv.* **2016**, *6*, 1710-1721.
 35. Ma, W.; Li, J.; Liu, Y.; Ren, X.; Gu, Z.G.; Xie, Z.; Liang, J. Preparation and characterization of excellent antibacterial TiO₂/N-halamines nanoparticles. *Colloid Surface A.* **2016**, *506*, 284-290.
 36. Wang, Y.; Li, L.; Liua, Y.; Ren, X.; Liang, J. Antibacterial mesoporous molecular sieves modified with polymeric N-halamine. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2016**, *69*, 1075-1080.
 37. <http://www.who.int/diabetes/es/> (acceso 14-dic-2017).
 38. Keerti, J.; Sapna, M.; Arun Kumar G.; Anil, K. Design, synthesis and biological evaluation of glycogen synthase kinase-3 β inhibitors as anti-diabetic agents. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2014**, *5*, 5025-5041.
 39. Prachand, S.; Gupta, A.K. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Glycogen Synthase Kinase-3 β Inhibitors as Antidiabetic Agent. *Int. J. Pharm. Life Sci.*, **2015**, *6*, 4775-4779.
 40. Guo, C.; Hu, M.; DeOrazio, R.J.; Usyatinsky, A.; Fitzpatrick, K.; Zhang, Z.; Maeng, J.H.; Kitchen, D.B.; Tom, S.; Luche, M.; Khmelniisky, Y.; Mhyre, A.J.; Guzzo, P.R.; Liu, S. The design and synthesis of novel SGLT2 inhibitors: C-glycosides with benzyltriazolopyridinone and phenylhydantoin as the aglycone moieties. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3414-3422.
 41. Ma, Y.; Sun, S.X.; Cheng, X.C.; Wang, S.Q.; Dong, W.L.; Wang, R.L.; Xu, W.R. Design and synthesis of imidazolidine-2,4-dione derivatives as selective inhibitors by targeting protein tyrosine phosphatase-1B over T-cell protein tyrosine phosphatase. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *82*, 595-602.
 42. Ma, Y.; Jin, Y.Y.; Wang, Y.L.; Wang, R.L.; Lu, X.H.; Kong, D.X.; Xu, W.R. The discovery of a novel and selective inhibitor of PTP1B over TCPTP: 3D QSAR pharmacophore modeling, virtual screening, synthesis, and biological evaluation. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *83*, 697-709.
 43. Borisa, A.C.; Bhatt, H.G.; Thakkar, D.; Trivedi, S. Iso-steric replacement of thiazolidinedione to imidazolidinedione (hydantoin) as a novel scaffold: synthesis and pharmacological evaluation of PTP1B inhibitors. *WJPP.* **2015**, *4*, 928-941.
 44. Kumar, Gautam M.; Thareja S. Molecular Docking Studies of Novel Arylidene-2, 4-Thiazolidinediones as Potential Aldose Reductase Inhibitors. *Lett. Drug Des. Discov.* **2013**, *10*, 604-612.
 45. Sallam, A.A.; Mohyeldin, M.M.; Foudah, A.I.; Akl, M.R.; Nazzal, S.; Meyer, S.A.; Liua, Y.Y.; El Sayed, K.A. Marine natural products-inspired phenylmethylen hydantoin with potent *in vitro*

- and *in vivo* antitumor activities via suppression of Brk and FAK signaling. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 5295-5303.
46. Wang, H.; Han, K.; Liu, J.; Yan, Z.; Hao, T.; Shen, D.; Liu, H.; Sheng, K.; Teng, Y.; Yu, P. Design, synthesis and biological evaluation of hydantoin derivatives. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, *6*, 424-427.
 47. Shankaraiah, N.; Nekkanti, S.; Chudasama, K.J.; Senwar, K.R.; Sharma, P.; Jeengar, M.K.; Naidu, V.G.M.; Srinivasulu, V.; Srinivasulu, G.; Kamal, A. Design, synthesis and anticancer evaluation of tetrahydro- β -carboline-hydantoin hybrids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5413-5417.
 48. Zhang, M.; Liang, Y.R.; Li, H.; Liu, M.M.; Wang, Y. Design, synthesis, and biological evaluation of hydantoin bridged analogues of combretastatin A-4 as potential anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6623-6634.
 49. Zesławska, E.; Kincses, A.; Spengler, G.; Nitek, W.; Wyrzuc, K.; Kiec-Kononowicz, K.; Handzlik, J. The 5-aromatic hydantoin-3-acetate derivatives as inhibitors of the tumour multidrug resistance efflux pump P-glycoprotein (ABCB1): synthesis, crystallographic and biological studies. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2815-2822.
 50. Majumdar, P.; Bathula, Ch.; Basu, S.M.; Das, S.K.; Agarwal, R.; Hati, S.; Singh, A.; Sen, S.; Das, B.B. Design, synthesis and evaluation of thiohydantoin derivatives as potent topoisomerase I (Top1) inhibitors with anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 540-551.
 51. 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-benzoyloxyhydantoin derivatives. *Med. Chem.* **2016**, *12*, 37-47.
 52. Marinova, P.; Marinov, M.; Kazakova, M.; Fedorova, Y.; Penchev, P.; Sarafian, V.; Stoyanov N. Synthesis and *in vitro* activity of platinum(II) complexes of two fluorenylspirohydantoin complexes against a human tumour cell line. *Biotechnol. Biotec. Eq.* **2014**, *28*, 316-321.
 53. Bakalova, A.; Buyukliev, R.; Momekov, G. Palladium Complexes with 3-Substituted Derivatives of 5-Methyl-5-(4-pyridyl)hydantoins. Synthesis, study and *in vitro* cytotoxicity. *Croat. Chem. Acta.* **2014**, *87*, 195-199.
 54. Bakalova, A.; Buyukliev, R.; Varbanov, H.; Momekov, G. Design, synthesis and comparative cytotoxic investigation of platinum(II) complexes with some derivatives of 5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin. *Inorg. Chim. Acta.* **2014**, *42*, 346-51.
 55. Sabounchei, S.J.; Shahriary, P.; Salehzadeh, S.; Gholiee, Y.; Nematollahi, D.; Chehregani, A.; Amani, A.; Afsartala, Z. Pd(II) and Pd(IV) complexes with 5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin: synthesis, physicochemical, theoretical, and pharmacological investigation. *Spectrochim. Acta A.* **2015**, *135*, 1019-103.
 56. Yang, C.; Schanne, F.A.X.; Yoganathan, S.; Stephani, R.A. Synthesis of N-1', N-3'-disubstituted spirohydantoins and their anticonvulsant activities in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2912-2914.
 57. 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. Rep.* **2016**, *68*, 886-893.
 58. Handzlik, J.; Bajda, M.; Zygmunt, M.; Macia, D.; Dybała, M.; Bednarski, M.; Filipek, B.; Malawska, B.; Kiec-Kononowicz, K. Antiarrhythmic properties of phenylpiperazine derivatives of phenytoin with α 1-adrenoceptor affinities. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2290-2303.
 59. Tijsma, A.; Thibaut, H.J.; Franco, D.; Dallmeier, K.; Neyts, J. Hydantoin: the mechanism of its *in vitro* anti-enterovirus activity revisited. *Antivir. Res.* **2016**, *133*, 106-109.
 60. Han, J.; Dong, H.; Xu, Z.; Wang, J.; Wang, M. Synthesis and activity of novel acylthiourea with hydantoin. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 19526-19539.
 61. Watterson, S.H.; Xiao, Z.; Dodd, D.S.; Tortolani, D.R.; Vaccaro, W.; Potin, D.; Launay, M.; Stetsko, D.K.; Skala, S.; Davis, P.M. Small molecule antagonist of leukocyte function associated antigen-1 (LFA-1): structure-activity relationships leading to the identification of 6-((5S,9R)-9-(4-cyanophenyl)-3-(3,5-dichlorophenyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,3,7-triazaspiro[4.4]nonan-7-yl)nicotinic acid (BMS- 688521). *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3814-3830.
 62. Nique, F.; Hebbe, S.; Triballeau, N.; Peixoto, C.; Lefrancois, J.-M.; Jary, H.; Alvey, L.; Manioc, M.; Housseman, C.; Klaassen, H. Identification of a 4-(hydroxymethyl)diarylhydantoin as a selective androgen receptor modulator. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8236-8247.