



En búsqueda de nuevos fármacos: las hidantoínas

Dra. Aidé Sáenz Galindo*

M.C. Laura Ramos Peralta*

Dra. Lluvia Itzel López*

Patricia Monreal**

M.C. Ernesto Rivera Ávalos**

Dra. Denisse de Loera Carrera**

*Facultad de Ciencias Químicas UAdeC

**Facultad de Ciencias Químicas UASLP

Resumen

La resistencia de los microorganismos a los antibióticos disponibles es un tema los tratamientos farmacológicos debido a una inmunodeficiencia, ya sea adquirida o inducida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera como una prioridad el dictar directrices en el uso correcto de los antibióticos y el que organizaciones tanto de los sectores académico, farmacéutico y de salud pública conjunen esfuerzos en la búsqueda de nuevos fármacos que puedan mitigar el problema de multi-resistencia. Así, en el campo de la investigación, surgen nuevas moléculas bioactivas, siendo las estructuras heterocíclicas sujeto de múltiples investigaciones dentro de las cuales se encuentran las hidantoínas y derivados.

La hidantoína es un compuesto de interés ya que ha mostrado diversas actividades farmacológicas importantes, tales como antibacteriano, antifúngico, anticáncer, entre otras. El nombre IUPAC de la hidantoína es imidazolidina-2,4-diona, la cual posee un anillo de cinco miembros con dos nitrógenos y dos grupos carbonilo entre los dos nitrógenos. Es posible que el carbono en la posición cinco actúe como centro quiral cuando está unido a dos grupos funcionales diferentes. Si el oxígeno en la posición dos o cuatro se reemplaza por azufre, la estructura se conoce como 2-tiohidantoína ó 4-tiohidantoína respectivamente^{1,2} Figura 1.

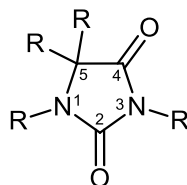


Figura 1. Núcleo de la hidantoína.

Descubrimiento y propiedades químicas

La hidantoína fue descubierta en 1861 por Baeyer, quién la aisló como uno de los productos de la alantoína durante el curso de su investigación con el ácido úrico. El nuevo compuesto se llamó "hidantoína" ya que se había obtenido a través de la reducción o hidrogenación de alantoína. En 1872 Urech demostró que el compuesto de alantoína hidrogenada de Baeyer, conocido como "hidantoína", tenía propiedades químicas similares a un compuesto que se producía al tratar el sulfato de alanina con cianato de potasio y ácido clorhídrico, un producto que hoy se sabe que es la 5-metilhidantoína. Este método se conoce hoy como la síntesis de hidantoínas de Urech y es transferido a otros aminoácidos para dar hidantoínas sustituidas en la posición cinco. Otros métodos en la preparación de hidantoínas son la reacción de Bucherer-Bergs, la cual, mediante la reacción de una cetona, cianuro de potasio o sodio y carbonato de amonio, produce derivados 5,5-disustituídos³; otro método es el conocido como síntesis de Biltz donde el benzilo y urea reacciona bajo condiciones fuertes ácidas o

básicas, también se pueden usar diferentes derivados de la urea⁴.

Dentro de sus propiedades químicas el anillo de hidantoína es difícil de romper y se ha descrito que compuestos con esta estructura son resistentes a una hidrólisis básica o ácida. Esta resistencia se debe a la resonancia de la molécula, que hace que en las posiciones 1-2 y 3-4 se comporten con carácter de doble enlace, lo que da planaridad a la estructura proporcionando rigidez a la molécula de la cual forma parte^{1,2}. A pesar de que el anillo de hidantoína es resistente a condiciones químicas severas, resulta fácil su hidrólisis en sistemas biológicos con enzimas hidantoínas metabólicas, y es debido a esto que los compuestos hidantoína son muy adecuados para su uso como productos farmacéuticos, donde es deseable una larga vida útil pero una fácil descomposición en el cuerpo. El enlace N-H que presenta la imida en el anillo de hidantoína le da la característica de formar puentes de hidrógeno, por esto las hidantoínas son polares, propiedad que se ha usado en la formulación de medicamentos.

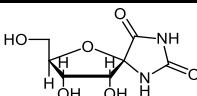
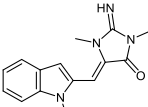
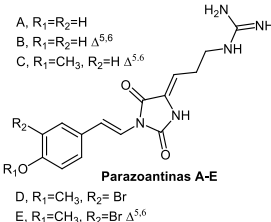
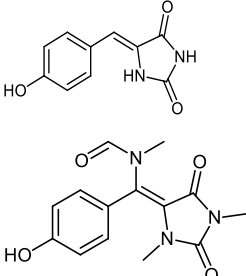
Distribución en la naturaleza

Las hidantoínas y algunos de sus derivados son unidades estructurales encontradas con frecuencia en compuestos de origen natural, en su mayoría de organismos marinos, pero también se han aislado de bacterias y vegetales. La alantoína se ha aislado de

diversas fuentes como la consuelda (*Symphytum officinale* L.), 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.)⁵. La alantoína tiene excelentes propiedades queratolíticas, antiin-

flamatorias y estimula la proliferación celular, por lo que se utiliza en la industria cosmética⁶. En la tabla 1 se muestran algunas moléculas naturales con estructura de hidantoínas como la hidantocidina, metilaplisinopsina⁷ parazoantinas A-E⁸⁻⁹ y hemimicalinas¹⁰, su fuente de aislamiento y la actividad reportada.

Tabla 1. Hidantoínas naturales con propiedades biológicas.

Estructura	Fuente	Actividad
 <p>Hidantocidina</p>	Hongo, <i>Streptomyces hygroscopicus</i> SANK 63584	Herbicida
 <p>Metilaplisinopsina</p>	Esponja marina Japonesa	Antidepresivo
 <p>Parazoantinas A-E</p> <p>A, R₁=R₂=H B, R₁=R₂=H Δ^{5,6} C, R₁=CH₃, R₂=H Δ^{5,6} D, R₁=CH₃, R₂=Br E, R₁=CH₃, R₂=Br Δ^{5,6}</p>	Anémoma marina <i>Parazoanthus axinellae</i>	Antimicrobiano
 <p>Hemimicalinas</p>	Esponja marina <i>Hemimycale arabica</i>	Antimicrobiano

Hidantoínas como fármacos en el mercado

Debido a las propiedades biológicas que han mostrado las moléculas con estructura de hidantoína, y que su investigación ha continuado en sus diferentes fases, hoy día se conocen varias estructuras de fármacos con la porción de hidantoína, tales como la fenitoína, etotoína y fosfenitoína, que se usan en el tratamiento de la epilepsia; la nitrofurantoína es uno de los antibióticos de elección en infecciones del tracto urinario; el dantroleno se usa en tratamientos de enfermedades como la esclerosis múltiple debido a su efecto de relajante muscular; la nilutamida y enzalutamida son compuestos con propiedades como anti-andrógenos y por lo tanto se usan en el tratamiento contra el cáncer de próstata, Figura 2.

Con lo expuesto anteriormente se puede concluir que la hidantoína y sus derivados son un sistema en investigación muy relevante debido a sus buenas propiedades farmacocinéticas, y que debido a su estructura y capacidad de formar diversas interacciones muestran propiedades biológicas importantes. Por lo que el esfuerzo de investigación de nuevas moléculas con potencial uso en el sector farmacéutico es de suma importancia.

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.

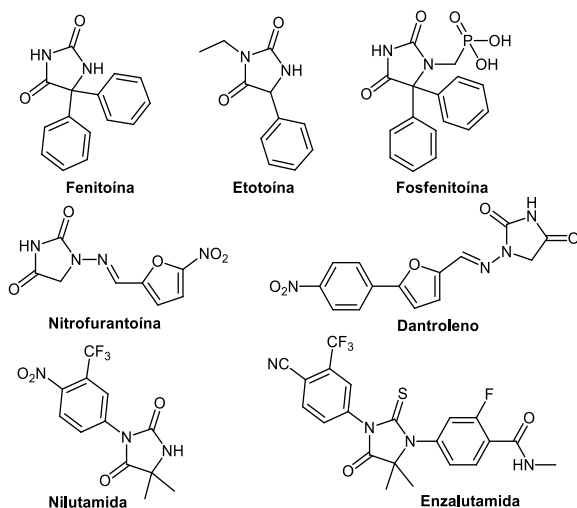


Figura 2. Fármacos disponibles con estructura hidantoína y derivados.



Referencias

1. 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).
2. 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**.
3. Bucherer, H.T.; Lieb, V.A. Syntheses of hydantoins. II. Formation of substituted hydantoins from aldehydes and ketones. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *141*, 5-43.
4. 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.
5. <https://www.botanical-online.com/alantoina.htm> (acceso 15-dic-2017).
6. <http://www.etatpur.es/index.php/alantoina-ficha-produce> (acceso 15-dic-2017).
7. Bialonska, D.; Zjawiony, J.K. Aplysinopsins - Marine indole alkaloids: chemistry, bioactivity and ecological significance. *Mar. Drugs*, **2009**, *7*, 166-183.
8. Cachet, N.; Genta-Jouve, G.; Regalado, E.L.; Mokrini, 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.
9. Tinto, F.; Pagano, D.; Manzo E. Synthesis of parazoanthine B and analogs. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 4379-4384
10. 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.