

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
MÓDULO DE QUÍMICA ORGÁNICA****Diuréticos tiazídicos: DHBTDs (1,1-Dióxido-3,4-
dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazinas)****Autor: Jonatan Calvo Trenado****Tutora: Concepción López García****FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIO-ORGÁNICA****Junio, 2022**

ÍNDICE DE CONTENIDOS

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	iii
LISTADO DE FIGURAS	v
LISTADO DE TABLAS	vi
LISTADO DE ESQUEMAS.....	vii
1. RESUMEN. ABSTRACT	1
• Resumen.....	2
• Abstract.....	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2. 1. Antecedentes: Un breve repaso de la historia del descubrimiento de la presión arterial. Una aplicación directa de la Física de fluidos.....	5
2. 2. Definición y clasificación de la hipertensión arterial (HTA)	7
2. 3. Prevalencia de la hipertensión en el mundo.....	8
2. 4. Diuréticos. Una opción para el tratamiento de la hipertensión arterial.....	9
3. OBJETIVOS	15
4. QUÍMICA DE LAS 1,1-DIÓXIDO-3,4-DIHIDRO-2 <i>H</i> -1,2,4-BENZOTIADIAZINAS	17
4. 1. Relevancia de las 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas en medicina. Estructura química.....	18
4. 2. Obtención de derivados 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamidas.....	20
4. 3. Síntesis sostenible de derivados 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas.....	22
4. 4. Obtención de 1,1-dióxidos-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzotiadiazinas a través de cascada redox-neutral de condensación/transferencia de protón [1,7]/ciclación ..	24
5. POSIBLE MECANISMO Y SITIO DE ACCIÓN DE LAS BENZOTIADIAZINAS DIURÉTICAS	25

6. COMPARACIÓN DE LA FARMACOLOGÍA DE LOS DIURÉTICOS	28
7. RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE BENZOTIADIAZINAS (SAR)	31
7. 1. Actividad biológica y terapéutica de derivados de benzotiadiazinas.	
Clasificación	32
➤ Antimicrobiana: Antibacteriana y antimicobacteriana	32
➤ Antiviral.....	33
➤ Antihipertensivo	34
➤ Antidiabético	35
➤ Anticancerígeno.....	36
➤ Moduladores receptores AMPA	37
➤ Activadores de canales de potasio ATP.....	38
➤ Antioxidante.....	38
7. 2. Relación estructura-actividad.....	39
8. CONCLUSIONES.....	41
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

LISTADO DE ABREVIATURAS

AC	Antagonistas de Calcio
ACC	Colegio Americano de Cardiología
ADV	Virus de la enfermedad aleutiana
AHA	Asociación Americana del Corazón
ALR1	Enzima aldehído reductasa
ALR2	Enzima aldosa reductasa
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
ARA-II	Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II
ATP	Adenosín Trifosfato
BTDs	1,1-Dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas
CV	Riesgo Cardiovascular
DMF	Dimetilformamida
DHBTDs	1,1-Dióxido-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzotiadiazinas
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
EC ₅₀	Máxima concentración efectiva
ESH	Sociedad Europea de Hipertensión
HCTZ	Hidroclorotiazida
HCMV	Citomegalovirus humano
HCV	Virus de la hepatitis C
HHV-6	Herpesvirus Humano 6
HTA	Hipertensión Arterial
HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana
IC ₅₀	Concentración Inhibitoria media
IECA	Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina
ISH	Sociedad Internacional de Hipertensión

IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
NICE	Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica
OMS	Organización mundial de la salud
PA	Presión arterial
PAH	Ácido paraaminohipúrico
PDE7	Fosfodiesterasa 7
SAR	Relación estructura-actividad
SEMERGEN	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SemFyC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
VZV	Virus zoster de varicela

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Esfigmomanómetro de Morey.....	6
Figura 2. Esfigmomanómetro de Riva-Ricci.....	6
Figura 3. Diuréticos organomercuriales.....	9
Figura 4. Inhibidores de la anhidrasa carbónica.....	10
Figura 5. Diuréticos de asa.....	10
Figura 6. Tiazidas.....	11
Figura 7. Diuréticos ahorradores de potasio.....	11
Figura 8. Diuréticos tipo tiazidas.....	12
Figura 9. Diuréticos osmóticos y xantinas.....	12
Figura 10. Mecanismo y sitio de acción de los diuréticos en las nefronas.....	14
Figura 11. Estructura química de compuestos tiazídicos de seis miembros.....	18
Figura 12. Estructura química genérica de A) 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzotiadiazina y B) 1,1-dióxido-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzotiadiazina.....	18
Figura 13. Estructura química de fármacos representativos derivados de DHBTDs.....	19
Figura 14. Farmacomodulación de las sulfonamidas antibacterianas.....	20
Figura 15. Transporte de iones Na y Cl, con presencia de la actuación de los diuréticos tiazídicos.....	26
Figura 16. Estructura química general de una 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazina con enumeración.....	39

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de (A) PA y (B) HTA (presión sistólica y presión diastólica en mmHg) por parte de diversas organizaciones mundiales	7
Tabla 2. Comparación de los diuréticos entre distintos grupos con ejemplos más comunes	30

LISTADO DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de clorotiazida e hidroclorotiazida	21
Esquema 2. Síntesis de meticlotiazida	22
Esquema 3. Síntesis de derivados de 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas catalizado por hierro.....	22
Esquema 4. Síntesis de derivados de 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas catalizado por cobre	23
Esquema 5. Cascada por transferencia de protón [1,7]/ciclación para la síntesis de heterociclos.....	24

1. RESUMEN. ABSTRACT

RESUMEN

La *Química* y en general la *Ciencia* tiene como objetivo satisfacer las necesidades de la sociedad. La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad que afecta, según la OMS, a más de 7,5 millones de personas, siendo esta una de las principales causas de muerte prematuras. Las 1,1-dioxido-1,2,4-benzotiadiazinas (DBTs), principalmente la hidroclorotiazida (HCTZ) es el antihipertensivo y diurético más utilizado desde 1957 para el tratamiento de la HTA.

La característica más llamativa de estos compuestos es que muestran una amplia actividad biológica y medicinal que les permiten poder ser utilizados como agentes efectivos antitumorales, apertura de canales de potasio del ATP y como potenciador del receptor AMPA para tratar las etapas tempranas de la enfermedad del Alzheimer.

Además, se han encontrado que posee actividad antiviral, en concreto contra el virus 6 del herpes humano (HHV-6), citomegalovirus humano (HCMV), el virus zoster de varicela (VZV) y es inhibidor de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C.

Por si fuera poco, se ha identificado como heterociclo inhibidor de la fosfodiesterasa 7 (PDE7) localizada en el cerebro, lo que permite la formación de nuevas neuronas.

Así, considerando el gran valor farmacológico de estos heterociclos, la síntesis de estas moléculas ha tenido un gran interés desde de un punto de vista sintético y de la comunidad farmacéutica, por lo que se han descrito una serie de métodos de síntesis, incluyendo variantes enantioselectivas, muchos de los cuales, con desventajas en sus etapas sintéticas, como condiciones severas, limitaciones estructurales de los productos y la obtención de subproductos perjudiciales para el medioambiente.

Aunque se han descrito posteriormente métodos de síntesis desde un punto de vista medioambiental y con una mayor economía atómica para obtener estos compuestos, en algunos casos sigue habiendo desconocimiento en el mecanismo de acción. Por ejemplo, el mecanismo de acción para la reducción de la presión arterial con las tiazidas diuréticas no está claro a pesar de investigaciones durante más de cinco décadas, por lo que estos compuestos siguen siendo objeto de estudios.

Palabras clave: Hipertensión arterial, hidroclorotiazida, antihipertensivo, agente diurético.

ABSTRACT

Chemistry and Science in general aims at meeting needs of society. Arterial hypertension (HTA) is a disease which affects, according to the WHO, over 7,5 million people, being the main cause of premature death. 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide, namely hydrochlorothiazide (HCTZ) is the antihypertensive most widely prescribed therapeutic agents for treatment of HTA and diuretic since 1957.

The feature most amazing of these compounds is that they show various useful biological and medicinal activity which allow them to be used as ATP-sensitive potassium channel openers and reduce the AMPA receptor desensitization, which is useful in the treatment of early stages of Alzheimer disease.

Furthermore, they have also been shown to possess antiviral activity, against human herpes virus 6 (HHV-6), human cytomegalovirus (H-CMV), Varicellazoster virus (VZV) and hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor.

If that were not enough, it has been also reported as heterocyclic inhibitors of phosphodiesterase 7 (PDE 7), which is in the brain and it allows to set up new neurons.

Thus, considering the great pharmacological value of this heterocyclic scaffold, the synthesis of these molecules have received considerable interest from the viewpoint of synthetic and pharmaceutical community, due to what a number of efficient methods have been described, including enantioselective variant, most of which with drawbacks of tedious synthetic steps, harsh conditions, structural limitation of products and harmful by-products.

Although after it has been described methods of construction of heterocycles from the viewpoint of environmental issues and atom/step economy, sometimes there is still lack of awareness about the mechanism underlying chronic reduction of arterial pressure to thiazide diuretics and is unclear despite investigations over greater than five decades, and for this reason, the search continues in this kind of compounds.

Key words: Arterial hypertension, hydrochlorothiazide, antihypertensive, diuretic agent.

2. INTRODUCCIÓN

2. 1. ANTECEDENTES: UN BREVE REPASO DE LA HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL. UNA APLICACIÓN DIRECTA DE LA FÍSICA DE FLUIDOS.

En 1626, William Harvey describió por primera vez el mecanismo de la circulación sanguínea que, seguido con el descubrimiento de los capilares por Marcelo Malpighi, sirvieron en 1731 al español Francisco Solano de Luque publicar la obra *Lapis Lydos Appollinis* (perfeccionada por uno de sus hijos en 1787 por la que sería su obra póstuma, *Observaciones sobre el pulso*), con la que se ganó el apodo de “el pulsista”. A pesar de que no era un tratado sobre el pulso y que este punto solo ocupa una pequeña parte de las cuatrocientas páginas del libro, tuvo gran difusión e influencia en Europa por su contribución.

Giovanni Alfonso Borrelli estudió la circulación desde un punto de vista hidrodinámico, considerando el corazón como “pistón” de bombeo de la sangre. Sin embargo, fue el clérigo británico Stephen Hales en 1727 quien demostró, al medir experimentalmente la presión sanguínea de una yegua, que la sangre circula a una cierta presión, aportando una técnica que permitiera medirla cuantitativamente. No obstante, para ello se sirvió de los avances en hidrodinámica por Blaise Pascal publicados anteriormente, siendo el más relevante el conocido “Principio de Pascal” el cual afirma que *“un cambio de presión en cualquier parte de un fluido confinado y en reposo, se transmite íntegro a todos los puntos del fluido”*.¹

Por lo tanto, gracias a él se tiene conocimiento objetivo mensurable de que la sangre circula por el interior de las arterias a una cierta presión y por esta razón, junto con los trabajos de Harvey, son descritos como los más importantes dentro de la fisiología de la circulación, siendo considerado a Hales como uno de los fundadores de la hemodinámica.

En 1834, J. Herison diseña un instrumento para medir la amplitud de la onda pulsátil, formado por una semiesfera de metal con una membrana en su parte inferior, dentro de la cual había mercurio que ascendía por un tubo capilar cuando esta membrana se colocaba sobre la arterial radial, captando así las variaciones del pulso y transmitiéndolas al mercurio que ascendía por la columna.

Marey creó un esfigmomanómetro (Figura 1) más sofisticado, cuyo mérito fue el de comprimir una extremidad (y con ella, la arteria) y suponer que la presión necesaria para comprimirla era la presión arterial. Además, relacionó la frecuencia del latido cardíaco y la tensión arterial, donde observó que el ritmo se hace más lento al aumentar la presión, conocido este fenómeno como “ley de Marey”.

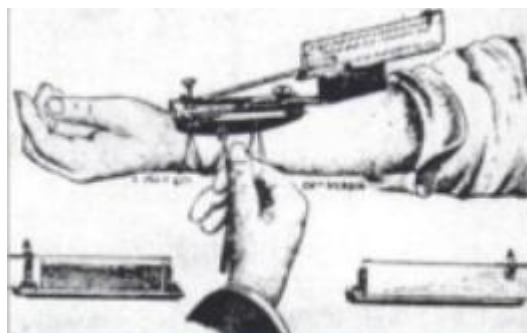


Figura 1. Esfigmomanómetro de Morey.¹

En 1896, el patólogo italiano Scipione Riva-Ricci utilizó el brazalete en el esfigmómetro (Figura 2), lo cual dio un avance en la medida de la presión arterial. Posteriormente, se fueron mejorando estas técnicas hasta llegar a la actualidad.

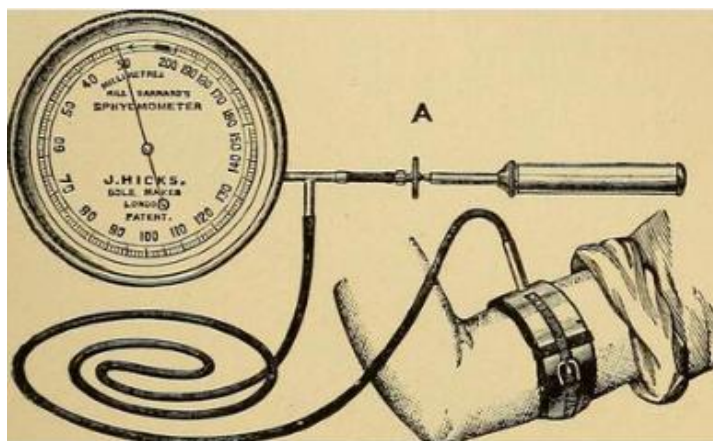


Figura 2. Esfigmomanómetro de Riva-Ricci.

Así, con estas contribuciones y basándose en el principio de Pascal, se puede definir presión arterial (PA) o sanguínea como la ejercida por la sangre al ser propulsada por el corazón, sobre las paredes de los vasos sanguíneos. Esta presión se clasifica en dos tipos: sistólica o diastólica, según si es la presión correspondiente al momento que el corazón se contrae o late o bien si es la presión ejercida sobre los vasos cuando el corazón se relaja entre un latido y otro, respectivamente. Según establece la *Sociedad Europea de Cardiología* (procedente del inglés *European Society of Cardiology (ESC)*) y la *Sociedad Europea de Hipertensión* (procedente del inglés *European Society of Hypertension (ESH)*), el valor óptimo de la presión sistólica es menor de 120 mmHg y el de la presión diastólica 80 mmHg.

2. 2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA).

Para valores superiores de 120/80 mmHg de presión arterial, dependiendo qué valores sean, es presión arterial normal, elevada y para casos superiores, de hipertensión arterial, la cual puede tener distintas clasificaciones. Sin embargo, no existe una clara distribución del rango de los valores para el que corresponde a cada tipo de PA (Tabla 1.A) y HTA (Tabla 1.B) por parte de las principales asociaciones mundiales correspondientes, como son la (ESC)/(ESH), *Sociedad Internacional de Hipertensión (International Society of Hypertension (ISH))*, *Colegio Americano de Cardiología y Asociación Americana del Corazón (American College of Cardiology y American Heart Association (ACC)/(AHA))*, *Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (National Institute for Health and Care Excellence (NICE))*, *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)* y la *Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFyC)*.

Tabla 1. Clasificación de (A) PA y (B) HTA (presión sistólica y presión diastólica en mmHg) por parte de diversas organizaciones mundiales.²

(A)	Óptima	Normal	Alta
ACC/AHA (2017)		<120 y <80	120-129 y <80
ESC/ESH (2018)	<120 y <80	120-129 y 80-84	
ISH (2020)		<130 y <85	

(B)	Alta	Grado 1	Grado 2	Grado 3
ACC/AHA (2017)		130-139 o 80-89	>140 o >90	
ESC/ESH (2018)	130-139 y/o 85-89	140-159 y/o 90-99	160-179 y/o 100-109	>180 y/o >110
NICE (2019)		140-159 y 90-99	160-179 y 100-119	>180 y >120
ISH (2020)	130-139 y/o 85-89	140-159 y/o 90-99	>160 y/o >100	
SEMERGEN (2019)	130-139 o 80-89	>140 o >90		
SemFyC (2019)	130-139 y/o 80-89	140-159 y/o 90-99	160-179 y/o 100-109	>180 y/o >110

2. 3. PREVALENCIA DE LA HIPERTENSIÓN EN EL MUNDO.

La hipertensión arterial constituye en la actualidad un importante problema de salud pública a nivel mundial, debido a su alta prevalencia y al mayor riesgo de otras enfermedades relacionadas con la hipertensión como son cardiovasculares y renales, entre otras.³ Así, la hipertensión arterial tiene influencia en la patología cardiovascular por dos importantes aspectos: la morbilidad y la mortalidad a la que conducen sus consecuencias y complicaciones.

Este trastorno afecta a más de 1000 millones de personas en el mundo (donde casi el 46 % desconocen que padecen esta afección y solo el 42 % la tratan, aunque es el 21 % el que la tiene controlada),⁴ siendo mayor en los países de ingresos bajos y medios, donde se registran dos terceras partes de los casos (África tiene el 27 % mientras que América el 18 %), como consecuencia del aumento de los factores de riesgo en esas poblaciones (malos hábitos de alimentación y consumo de alcohol y tabaco, principalmente).

La importancia de tratar la hipertensión arterial es simplemente porque, tal y como indica la OMS, es una de las causas principales de muerte prematura en el mundo, matando a unos 7,5 millones de personas cada año,⁴ y a pesar de disponer de avances en su estudio, solo se diagnostica y se trata a menos de la mitad de los adultos. El 46 % de los adultos desconocen que tienen esta afección.

En el caso de España, unos 11 millones de personas sufren de hipertensión arterial (36,7 % según la OMS), siendo del 65 % para mayores de 60 años.⁴

Por lo tanto, la sociedad requiere de soluciones que mejoren estas afecciones y es por ello, que surgen los denominados “diuréticos” o “píldoras de agua” como una respuesta a esta necesidad. Al fin y al cabo, la Química y más ampliamente, la Ciencia tiene como objetivo dar soluciones a las necesidades que la sociedad exige a través de la investigación para avanzar y progresar en cualquier aspecto.

Sin embargo, es importante recalcar que, puesto que la HTA en gran parte está propiciada por hábitos de vida no saludables, la mayor solución para este caso es corregir y mantener esos hábitos saludables, como tener una buena alimentación y la realización de ejercicio, dentro de las posibilidades individuales, para evitar estas complicaciones.

2. 4. DIURÉTICOS. UNA OPCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La hipertensión arterial puede ser tratada por una gran variedad de fármacos, como son los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), antagonistas del calcio (AC) y los diuréticos, entre otros, siendo estos últimos los que más se han utilizado. La razón principal de su gran uso es porque, junto a los betabloqueantes, han demostrado disminuir la mortalidad y el riesgo de progresión hacia una insuficiencia cardíaca, en especial en ancianos con HTA, siendo el uso de tiazidas, más concretamente los derivados de 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas, a concentraciones bajas las más eficaces.

Los diuréticos se caracterizan por incrementar el flujo de orina, favoreciendo la eliminación del exceso de agua, sales, productos metabólicos y toxinas del cuerpo. Dicho de otra manera, actúan sobre los riñones favoreciendo la excreción de agua y electrolitos al alterar el transporte iónico a lo largo de la nefrona y serán de un tipo u otro, según en qué zona de la nefrona actúen. En cualquier caso, su misión es fundamentalmente disminuir la reabsorción tubular de sodio, aunque pueden ejercer efectos sobre otros cationes, aniones y el ácido úrico, haciendo que el corazón ejerza menos presión y así, disminuyendo la presión arterial.

Los primeros efectos diuréticos que se conocen desde la antigüedad son los producidos por algunas plantas con propiedades diuréticas, como el melón, uvas o ajo, al contener xantinas.⁵ Estas sustancias incrementan la permeabilidad de la membrana de las células tubulares renales, permitiendo que se filtre más ácido paraaminohipúrico (PAH) y con ello, aumentar el flujo de orina.⁶

Los primeros diuréticos sintetizados en el laboratorio se obtuvieron en el siglo XVI y, fueron introducidos al mercado farmacéutico antes de la II Guerra Mundial, siendo los organomercuriales (Figura 3) como la merallurida **(3.1)**, novasurol **(3.2)** y la salirgan **(3.3)**.

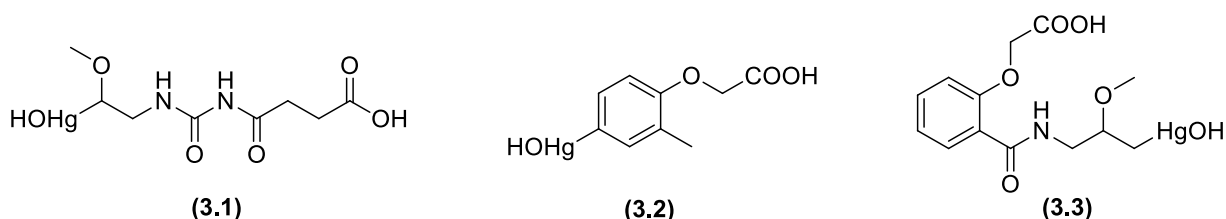


Figura 3. Diuréticos organomercuriales.

Sin embargo, debido a la toxicidad del mercurio, en la década de los 30 se descubrieron los inhibidores de la anhidrasa carbónica (Figura 4) y en la década de los 50 se desarrolló el primer diurético de este tipo, la acetazolamida (**4.1**), junto con la metazolamida (**4.2**) y diclofenamida (**4.3**), los cuales reducían los efectos tóxicos de los precedentes.⁷

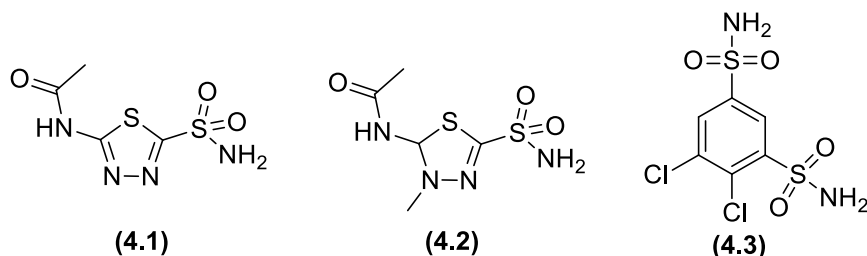


Figura 4. Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Entre los 50 y 60 se sintetizaron una importante variedad de diuréticos, comenzando con los derivados de las 1,2,4-benzotiadiazinas, conocidas posteriormente como *tiazidas diuréticas* porque su estructura principal es de una tiazida.

Al grupo de los diuréticos pertenecen cinco tipos, pero solo tres tienen indicaciones en el tratamiento de la hipertensión arterial porque son capaces de dar una respuesta lo suficientemente significativa, siendo:

- *Diuréticos de asa o de alto techo*. Se denominan así porque actúan en el asa de Henle de la nefrona o por causar la excreción del 20-25% del sodio filtrado por los riñones. Las moléculas más significativas que pertenecen a este grupo (Figura 5) son la furosemida (**5.1**), bumetanida (**5.2**), ácido etacrínico (**5.3**) o torsemida (**5.4**).

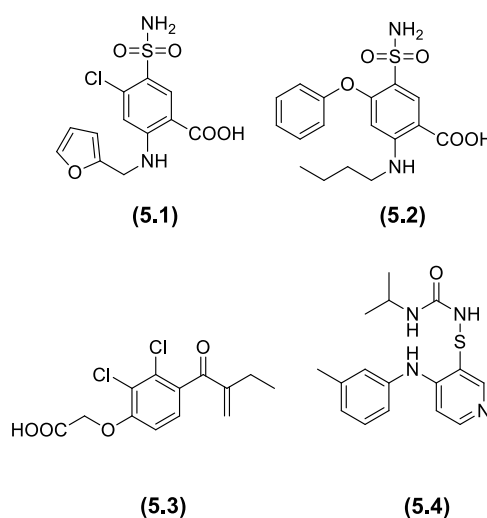


Figura 5. Diuréticos de asa.

- *Tiazidas*. Estas contienen el heterociclo tiazídico y es por ello que se conocen así, como ya se ha dicho anteriormente y más adelante se hablará con más detalle. La benzotiadiza **(6.1)** y la hidroflumetiazida **(6.2)** son dos ejemplos de tiazidas (Figura 6), aunque no los más representativos (siendo la hidroclorotiazida y la clorotiazida que se estudiarán más adelante).

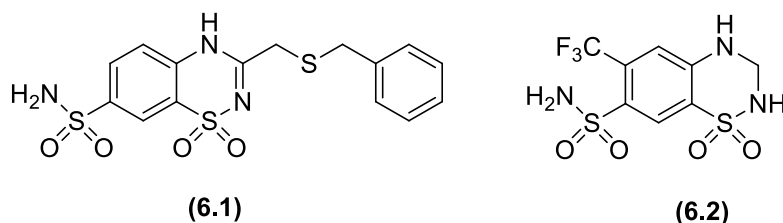


Figura 6. Tiazidas.

- *Diuréticos ahorradores de potasio*. En este tipo de diuréticos, se aumenta la excreción de sodio al inhibir su reabsorción en el túbulo distal y de agua evitando la excreción de potasio y es por ello que se nombran como ahorradores de potasio. Algunos de estos (Figura 7) son el triamtereno **(7.1)** o la espironolactona **(7.2)**.

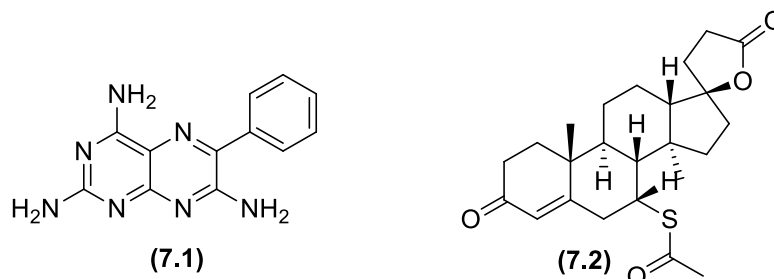


Figura 7. Diuréticos ahorradores de potasio.

Estos compuestos no solo difieren entre sí en su estructura química, sino también en sus propiedades específicas farmacológicas e indicaciones clínicas, además de actuar en distintas zonas de los túbulos renales para producir el efecto diurético.

No obstante, al grupo de tiazidas pertenece una subcategoría, denominada como *diuréticos tipo tiazidas* o *tiazidas afines*, aunque no tienen una estructura de tiazida (heterociclo formado con un átomo de azufre y otro de nitrógeno), a diferencia de las moléculas del grupo al que pertenecen. Esto se debe a las modificaciones que se realizaron en la estructura química de las tiazidas ya existentes para obtener otros diuréticos. Sin embargo, estas moléculas, al proceder de las tiazidas, comparten la otra parte de la estructura, la bencenosulfonamida y sus características son semejantes. Algunas de estas

moléculas (Figura 8) son la clofenamida **(8.1)**, mefrusida **(8.2)** y clorexolona **(8.3)**, entre otras.

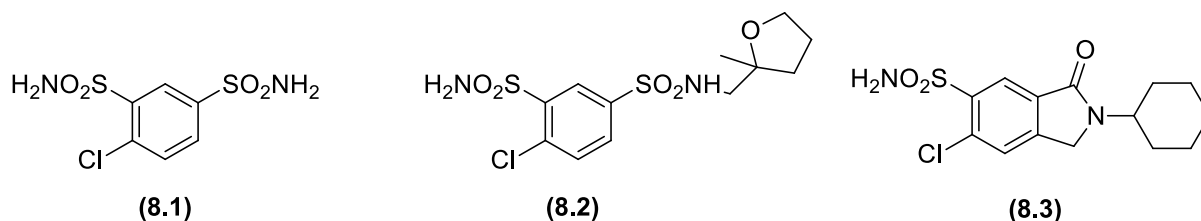


Figura 8. Diuréticos tipo tiazidas.

No es posible considerar que un tipo de diurético es mejor que otro, sino que dependiendo de la potencia diurética que se necesite o según el mecanismo y sitio de acción específico que se requiera por las condiciones del paciente, se toma uno u otro. De esta forma, se pueden clasificar en dos grupos, según la potencia y el sitio de acción:

Los diuréticos según la potencia se clasifican en tres grupos. Los que tienen una mayor potencia son los inhibidores del cotransporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, que son los diuréticos de asa, siendo la furosemida, bumetanida, ácido etacrínico o torsemida. Una potencia moderada es la de los diuréticos tiazídicos como la clorotiazida, hidroclorotiazida, benzatiadiza o hidroflumetiazida, entre otros. Por último, los que tienen una potencia más baja, son los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida o metazolamida), los diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno o espironolactona), los diuréticos osmóticos (Figura 9) manitol **(9.1)** o isosorbida **(9.2)** y las xantinas teofilina **(9.3)** y cafeína **(9.4)**.

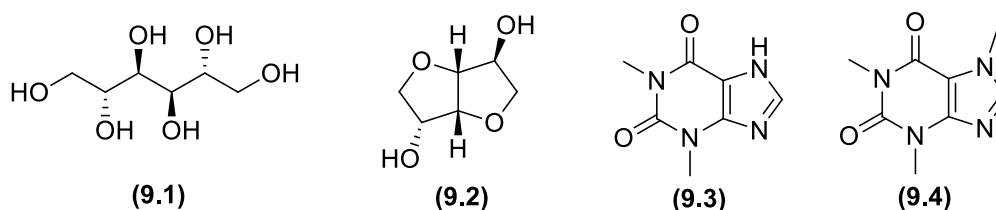


Figura 9. Diuréticos osmóticos y xantinas.

Según el mecanismo y el sitio de acción, los diuréticos se clasifican en cinco grupos (Figura 10):

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica: Actúan en los túbulos contorneados proximales e inhiben la acción de la anhidrasa carbónica, la cual cataliza la reacción de disociación del ácido carbónico a agua y dióxido de carbono. El inconveniente de estos fármacos es que actúan en todos los lugares donde está esta enzima, como ojo, páncreas, pulmón, mucosa gástrica, riñones y esto le aporta poca especificidad.

- Diuréticos de asa: Actúan en el asa de Henle de la nefrona, sobre el cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ inhibiendo la reabsorción de sodio y cloro, por unión competitiva sobre los sitios de unión del Cl^- .
- Tiazidas diuréticas y afines (sulfonamidas): Se encuentran a nivel distal del túbulo renal y aumentan la excreción de sodio al inhibir su reabsorción y de agua evitando la excreción de potasio.
- Diuréticos ahorradores de potasio: Su proceso lo realizan en el túbulo colector y se distinguen a su vez, tres tipos:
 - Bloqueadores epiteliales de canales de sodio, como la amilorida y triamtereno.
 - Antagonistas competitivas de la aldosterona, como la espironolactona, canrenona y eplerenona.
 - Antagonistas no peptídicos de la vasopresina o “vaptanes”, como el tolvaptán, conivaptan y la demeclociclina.
- Diuréticos osmóticos: Se encuentran en los túbulos contorneados proximales, limitando la reabsorción de agua, aunque su efecto es tan limitado que no suele ser el tipo de diurético al que se recurre.

Por lo tanto, los diuréticos son los compuestos más utilizados para tratar problemas de HTA, pudiendo elegir entre varios grupos distintos, según las especificaciones del adulto.

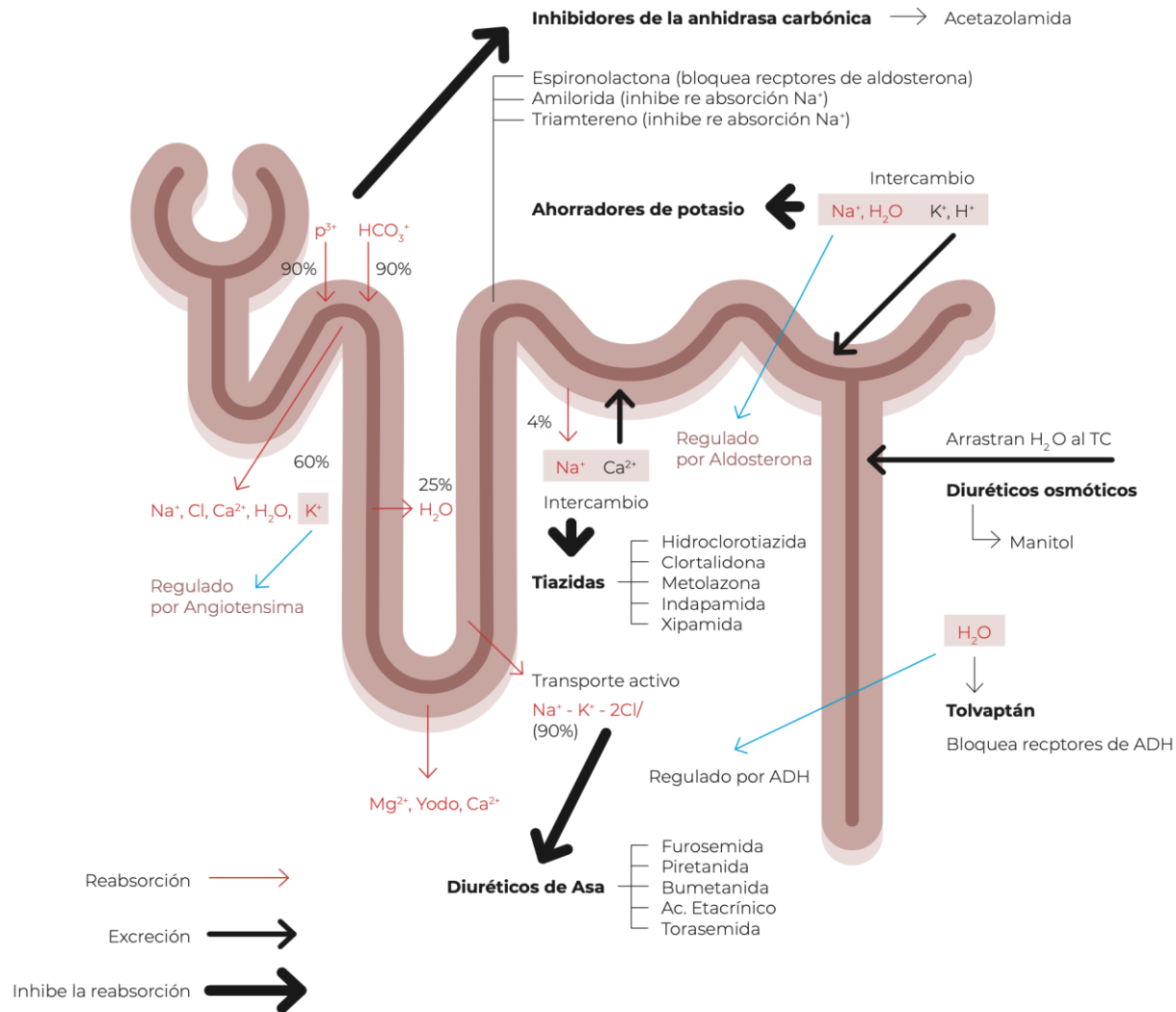


Figura 10. Mecanismo y sitio de acción de los diuréticos en las nefronas.⁸

3. OBJETIVOS

Las 1,1-dióxido-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazinas (DHBTDs) o simplemente denominadas como diuréticos tiazídicos, son conocidas principalmente por su actividad diurética para el tratamiento de la hipertensión arterial desde sus inicios.

Las posteriores investigaciones han demostrado que sus derivados poseen diversa actividad, con propiedades biológicas distintas al realizar modificaciones en sus sustituyentes.

Aunque se ha comprobado que tienen una considerable actividad biológica como agentes antivirales, antihipertensivos, diuréticos, anticáncer, activadores de los canales de potasio de ATP y receptores modulares AMPA, entre otros, paradójicamente más de 50 años después de los primeros hallazgos y de su utilización, todavía sigue siendo un desconcierto para la ciencia el mecanismo de acción en algunos casos, como sucede con los diuréticos tiazídicos.

Por lo tanto, debido a la repercusión en la sociedad de los derivados de estas moléculas orgánicas procedentes de las benzotiadiazinas gracias a su gran versatilidad por sus distintos usos terapéuticos al realizar pequeños cambios estructurales en sus sustituyentes, el objetivo básico de este trabajo es realizar una ordenación del progreso en el estudio de la Química Orgánica y Bio-Orgánica de la actividad biológica y farmacológica de los principales derivados de los compuestos 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas, incluyendo con más detalle los métodos de síntesis y su posible mecanismo de acción y comparación con otros diuréticos.

Además, se intentará profundizar en los avances más recientes sobre las actuales investigaciones llevadas a cabo por los laboratorios.

De esta forma, tras realizar un pequeño repaso de las necesidades que requiere la sociedad, en lo que respecta a nivel farmacológico, se comenzará a hablar de la estructura química de las tiazidas diuréticas, siguiendo con las rutas sintéticas más importantes descritas, no solo a nivel de síntesis, sino también desde un punto de vista medio ambiental gracias a la química sostenible, para que así, se pueda comprender la amplia gama de actividad biológica de estas moléculas al relacionarla con su estructura química, ya que como cabe de esperar, solo a través de la química encontraremos las explicaciones a la respuesta que estamos buscando.

Adicionalmente, se realizará una clasificación de las propiedades farmacológicas más importantes comparando las tiazidas diuréticas más destacadas con el resto de diuréticos, con la finalidad de destacar las semejanzas y diferencias entre cada uno de ellos.

4. QUÍMICA DE LAS 1,1-DIÓXIDO-3,4-DIHIDRO-2H-1,2,4-BENZOTIAZINAS

4. 1. RELEVANCIA DE LAS 1,1-DIÓXIDO-3,4-DIHI-DRO-2H-1,2,4-BENZOTIADIAZINAS EN MEDICINA. ESTRUCTURA QUÍMICA.

En Química, se denomina *tiazida* a aquellos compuestos heterocíclicos formados por un átomo de azufre y otro de nitrógeno, ya que *tia-* hace alusión al átomo de azufre y *-azo* al de nitrógeno. Desde un punto de vista químico, las más sencillas son aquellas cuyo heterociclo está compuesto por seis átomos, por lo que según la nomenclatura de Hantzsch-Widman, reciben el nombre de *tiazinano*, cuando todos los átomos están saturados o de *tiazina* si existe insaturación (Figura 11).

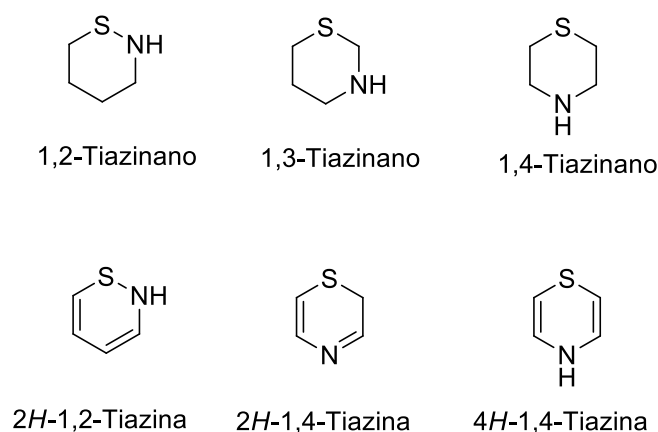


Figura 11. Estructura química de compuestos tiazídicos de seis miembros.

Sin embargo, estos compuestos pueden contener más átomos de nitrógeno, denominándose *tiadiazinas* y, además, pueden estar fusionados formando bicí-clos con otros anillos, como sucede con las *benzotiadiazinas*. Una de las moléculas pertenecientes a las benzotiadiazinas (Figura 12 A) son las 1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazinas (Figura 12 B), con un especial interés debido a que se ha comprobado su importante actividad farmacológica.

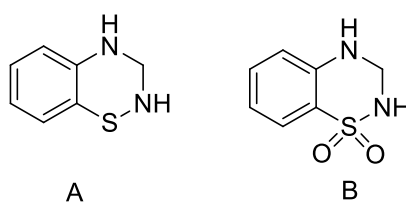


Figura 12. Estructura química genérica de A) 3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina y B) 1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina.

Así pues, unos de los usos más conocidos de los derivados de las 1,1-dióxido-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazinas son como agentes diuréticos, que se utilizan como antihipertensivos para disminuir la HTA,^{9,10} por lo que también se conocen como las “píldoras de agua” de forma genérica a sus derivados. Además, también se denominan a las 1,2,4-benzotiadiazinas (BDTs), como “tiazidas diuréticas”. Un ejemplo de ellas es la tiabutazida (**13.1**).

Además, se ha encontrado que el ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) es un compuesto específico agonista para el receptor AMPA, el cual es el responsable de la mayor parte de transmisión sináptica excitatoria rápida en todo el sistema nervioso central y juega un papel importante en la plasticidad de la transmisión excitatoria que se expresa en el cerebro, por lo que está involucrado con el Alzheimer. Se ha determinado que las DHBTDs son utilizadas como potenciadores de AMPAR^{11,12,13} y mejorar la transmisión sináptica y además, pueden ser posiblemente los compuestos químicos más investigados de moduladores alostéricos positivos de AMPARs por ser los más potentes para mejorar la transmisión sináptica, como son la ciclotiazida (**13.2**), IDRA-21 (**13.3**) y S18986 (**13.4**).¹⁴

Adicionalmente, las DHBTDs son utilizadas como agentes antitumorales (**13.5**),¹⁵ antivíricos^{16,17, 18} y como potentes agentes para aperturas de canales K_{ATP} (**13.6**).^{19,20}

Por lo tanto, las benzotiadiazinas tienen una considerable importancia en aplicaciones farmacológicas ya que, con variaciones de los sustituyentes en su estructura, se pueden obtener compuestos con propiedades farmacológicas distintas (Figura 13), siendo estudiado más adelante.

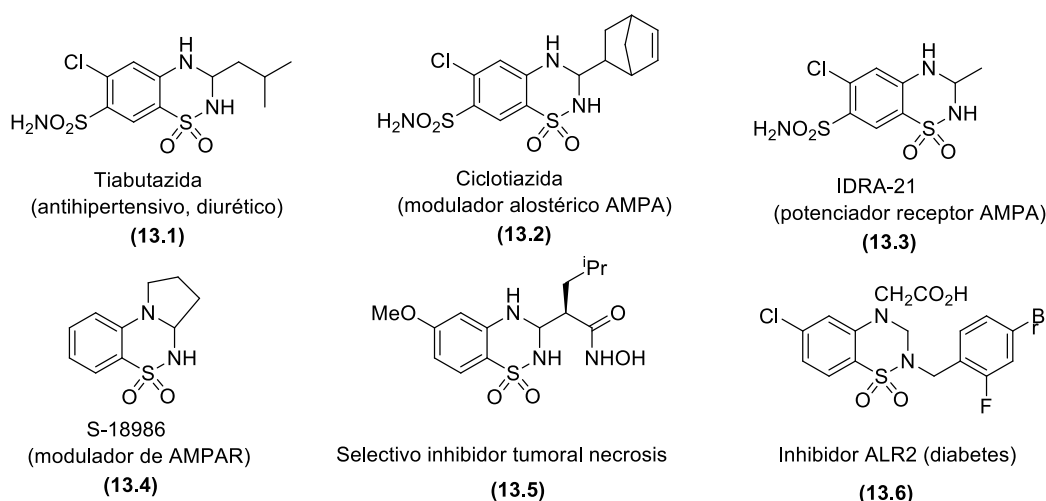


Figura 13. Estructura química de fármacos representativos derivados de DHBTDs.

4. 2. OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE 1,1-DIÓXIDO-1,2,4-BENZOTIADIAZINA-7-SULFONAMIDAS.

Las sulfonamidas antibacterianas (**14.1**) son un grupo de compuestos que han permitido transformarse en otros grupos de fármacos a través de la farmacomodulación al estudiar sus efectos secundarios (Figura 14), con propiedades farmacológicas distintas. En un estudio se observó que los pacientes tratados con ciertas sulfonamidas presentaban hipoglucemia como efecto secundario, como consecuencia del estímulo de la liberación de insulina, lo que desarrolló nuevas familias de fármacos antidiabéticos activos por vía oral (**14.2**), resultantes de la farmacomodulación de (**14.1**).

Hay estudios que han encontrado que el uso de estas sulfonamidas aumenta la excreción de ácido úrico, al formar una serie de compuestos uricosúricos (**14.3**).²¹

Sin embargo, posiblemente la conclusión más destacada es que las sulfonamidas producen acidosis metabólica y alcalinización de la orina, puesto que este efecto se debe a la inhibición de la enzima anhidrasa carbónica, dando lugar a un grupo de diuréticos que actúan de este modo (**4.1**), los cuales a su vez, conducirían a otros dos grupos de diuréticos, estando uno de ellos relacionado estructuralmente con las sulfonamidas (**14.4**) aunque ambos, (**14.4**) y (**5.1**) actúan con un modo de acción diferente al inhibir la reabsorción de iones sodio, ya que (**14.4**) es un diurético tiazídico y (**5.1**) es un diurético del asa o de alto techo, como ya se vio.

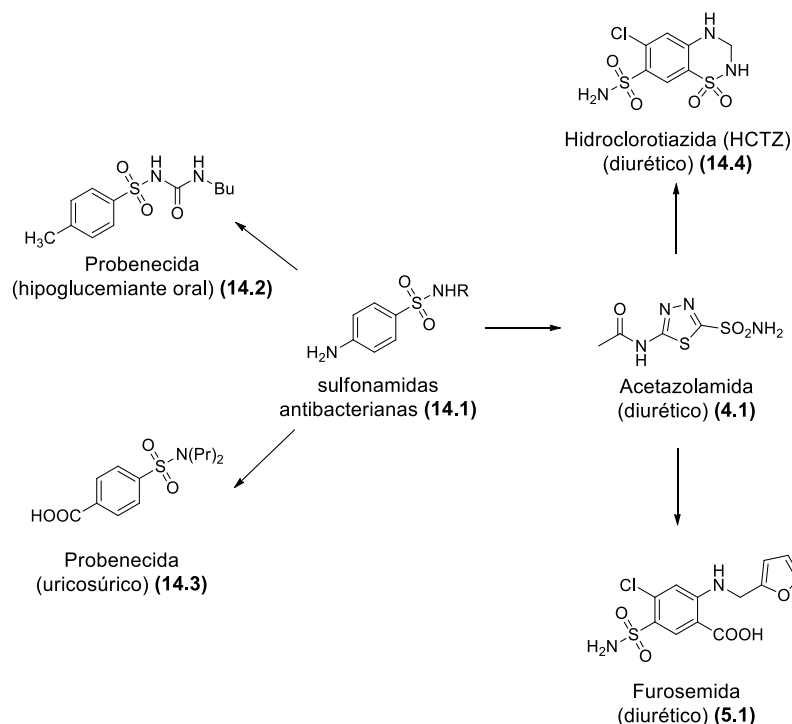
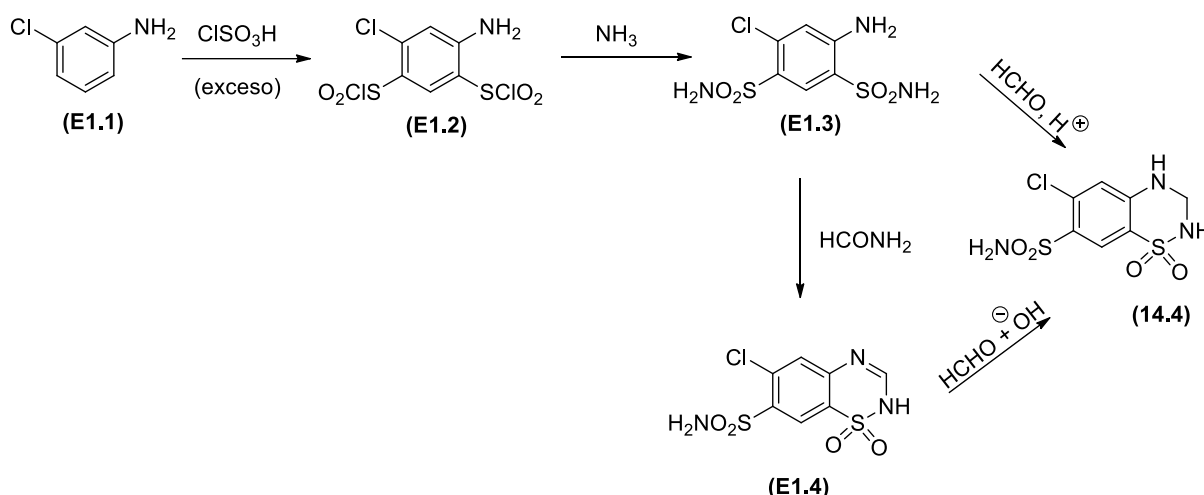


Figura 14. Farmacomodulación de las sulfonamidas antibacterianas.

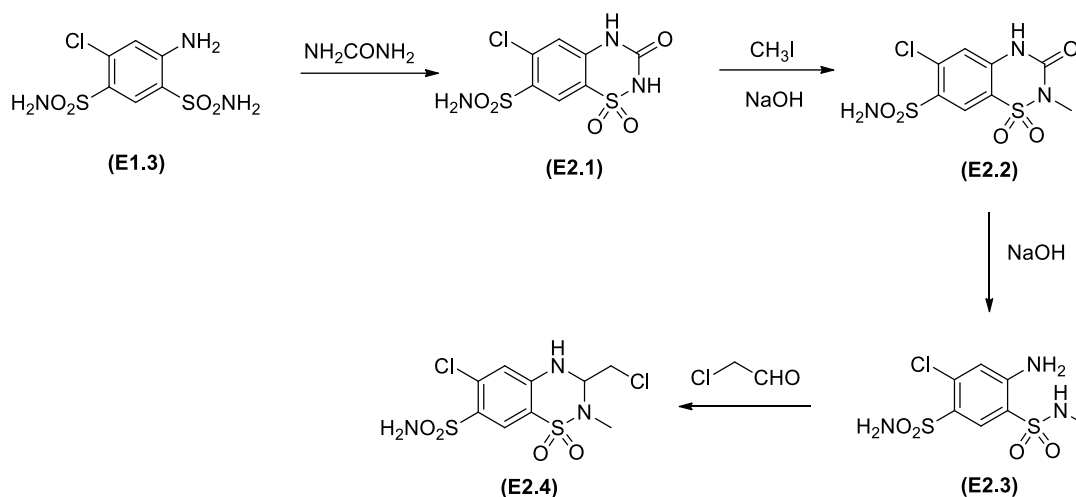
La molécula **(14.4)** corresponde a la hidroclorotiazida (HCTZ), la cual pertenece a las benzotiadiazinas, ya que la nomenclatura IUPAC correspondería a 1,1-dióxido-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida, lo que indica que se trata de una *tiazida*, con cadena principal de 1,2,4-benzotiadiazina y, siendo más precisos, de una DHBTDS y por lo tanto, es uno de los compuestos en los que se fundamentan este trabajo y se estudiarán con más detalle.

Una síntesis²² de **(14.4)** (Esquema 1) consiste en la doble clorosulfonación de la molécula *m*-cloroanilina **(E1.1)**, seguido **(E1.2)** de reacción con amoníaco para dar la sulfonamida correspondiente **(E1.3)** y reacción posterior con formamida para dar la clorotiazida **(E1.4)**, seguido por reducción con formaldehído en medio alcalino. Sin embargo, también es posible obtener **(14.4)** a partir de la condensación con formaldehído en medio ácido por la reacción de Mannich con la sulfonamida.



Esquema 1. Síntesis de clorotiazida e hidroclorotiazida.

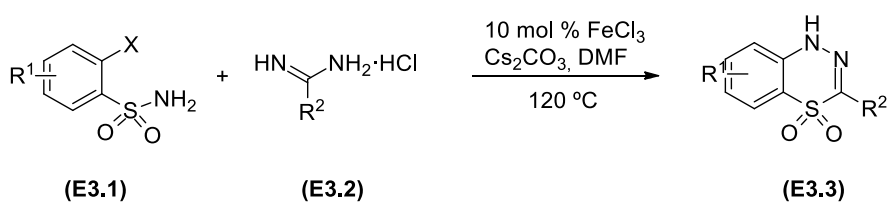
La clave para obtener otras tiazidas diuréticas es la reacción de **(E1.3)** con el aldehído, por lo que es posible sintetizar nuevas moléculas al reemplazar el formaldehído por otros aldehídos. Por ejemplo, es posible obtener otro diurético como la meticloctiazida **(E2.4)**, si se hace reaccionar **(E1.3)** con urea, seguido de una secuencia sencilla de reacciones orgánicas (Esquema 2).²²



Esquema 2. Síntesis de metictiazida.

4. 3. SÍNTESIS SOSTENIBLE DE DERIVADOS 1,1-DIÓXIDO-1,2,4-BENZOTIADIAZINAS.

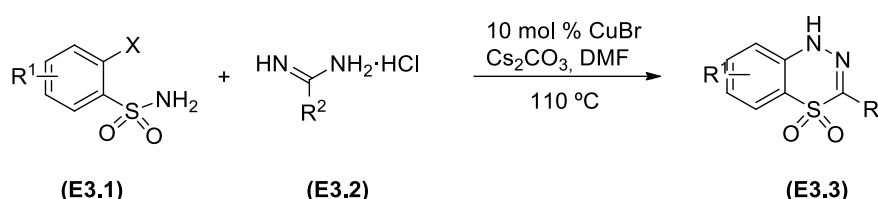
Es importante mencionar que la *Química Orgánica* no tiene como único objetivo la síntesis de moléculas, sino que además debe diseñar rutas que sean sostenibles con el medioambiente, en otras palabras, se debe trabajar con una *Química Sostenible* en el laboratorio. De esta forma, se han desarrollado una serie de síntesis en cascada catalizadas por hierro²³ para la obtención de derivados de 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas de forma sostenible (Esquema 3), donde no se utilizan ligandos o aditivos y que, junto con las 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas-7-sulfonamidas anteriores, también tienen aplicación farmacológica, puesto que esta característica se debe a la reactividad del biciclo de la 1,2,4-benzotiadiazina.



Esquema 3. Síntesis de derivados de 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas catalizado por hierro.

Las condiciones óptimas de las reacciones de copulación para los derivados de **(E3.1)** y **(E3.2)** con excelentes rendimientos de productos obtenidos,²³ se consiguen con cloruro férrico como catalizador, utilizando como base carbonato césico en dimetilformamida (DMF) como solvente, al hacer reaccionar la 2-bromobencenosulfonamida con hidrocloreuro de propionimidamida.

Sin embargo, se han descrito rutas similares, pero modificando el catalizador por CuBr, obteniendo buenos rendimientos²⁴ siendo, por lo tanto, una opción más para la obtención de derivados de estos biciclos (Esquema 4), a través del acoplamiento de Ullmann.



Esquema 4. Síntesis de derivados de 1,1-dióxido-1,2,4-benzotriazinas catalizado por cobre.

De esta forma, con este otro procedimiento económico y sostenible con el medioambiente es posible obtener derivados de 1,1-dióxido-1,2,4-benzotriazinas con buenos rendimientos.

Además, hay que recalcar que la actividad farmacológica de **(E3.3)** es mayor para su derivado con la saturación del anillo heterociclo, por lo que, aunque hay métodos para reducir selectivamente esa insaturación, la forma más rápida es por ciclación directa con formaldehído como se ha indicado en el Esquema 1.

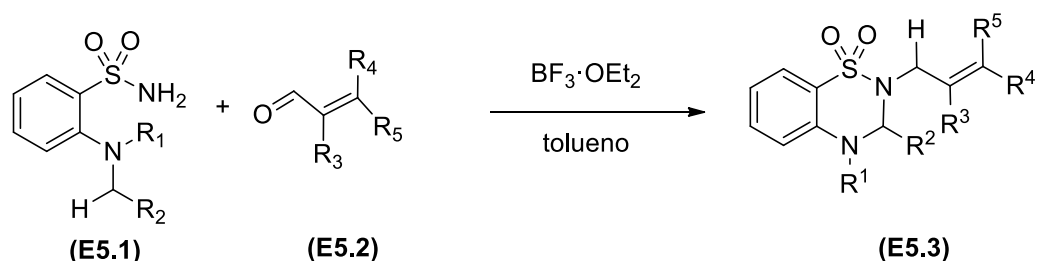
4. 4. OBTENCIÓN DE 1,1-DIÓXIDOS-3,4-DIHI-DRO-2H-1,2,4-BENZOTIADIAZINAS A TRAVÉS DE CASCADA REDOX-NEUTRAL DE CONDENSACIÓN/TRANSFERENCIA DE PROTÓN [1,7]/CICLACIÓN.

En los últimos años, se ha conseguido describir una cascada de transferencia de protón [1,n]/ciclación por funcionalización directa del carbono sp^3 adyacente al átomo de nitrógeno, el cual es el causante de la neutralidad redox y de una elevada economía atómica, haciéndolo estratégico para la formación de heterociclos desde el punto de vista medioambiental y de economía atómica.

La transferencia de protón [1,5], debido a la disposición de la molécula y la facilidad con la que puede desplazarse el protón, esta es la forma mejor en la mayoría de los casos.

Para el caso de la transferencia de protón [1,7], solo tres casos habían sido descritos,^{25,26,27} hasta que Mori y col. desarrollaron una secuencia de desplazamientos de protones [1,5] y [1,7]/ciclación para la formación de anillos de ocho miembros, fusionados con piperidinas con buenas diastereoselectividades.²⁸

En el interés en desarrollar una cascada de reacciones redox-neutral para la rápida construcción de la estructura del heterociclo,²⁹ se desarrolló un protocolo para la síntesis de DHBTDS vía catálisis por ácido de Lewis de cascada de condensación/transferencia de protón [1,7]/ciclación desde aldehídos y 2-aminobenzosulfanmidas (**E5.1**) a través de reacción de sustitución nucleofílica aromática (Esquema 5).



Esquema 5. Cascada por transferencia de protón [1,7]/ciclación para la síntesis de heterociclos.

Comparando este método con los convencionales, se encuentran ventajas como la estructura del sustrato, la transferencia de protón [1,7], el no utilizar metales para el proceso y obtener como único subproducto agua, además de la sencilla introducción de grupos arilos, alilos, etc.

5. POSIBLE MECANISMO Y SITIO DE ACCIÓN DE LAS BENZOTIADIAZINAS DIURÉTICAS

Las *tiazidas* y *afines*, como la hidroclorotiazida, son fármacos que son segregados por transporte activo de aniones orgánicos sobre la superficie luminal de la célula epitelial en el inicio del túbulo contorneado distal del riñón.

En esta zona de la nefrona, se introducen iones sodio y cloruros en la célula desde la luz tubular, en relación 5-10% del cloruro sódico filtrado, gracias al cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ de carácter electroneutro, para fijarse las tiazidas de forma selectiva e inhibir así, la corriente iónica de estos iones (Figura 15).

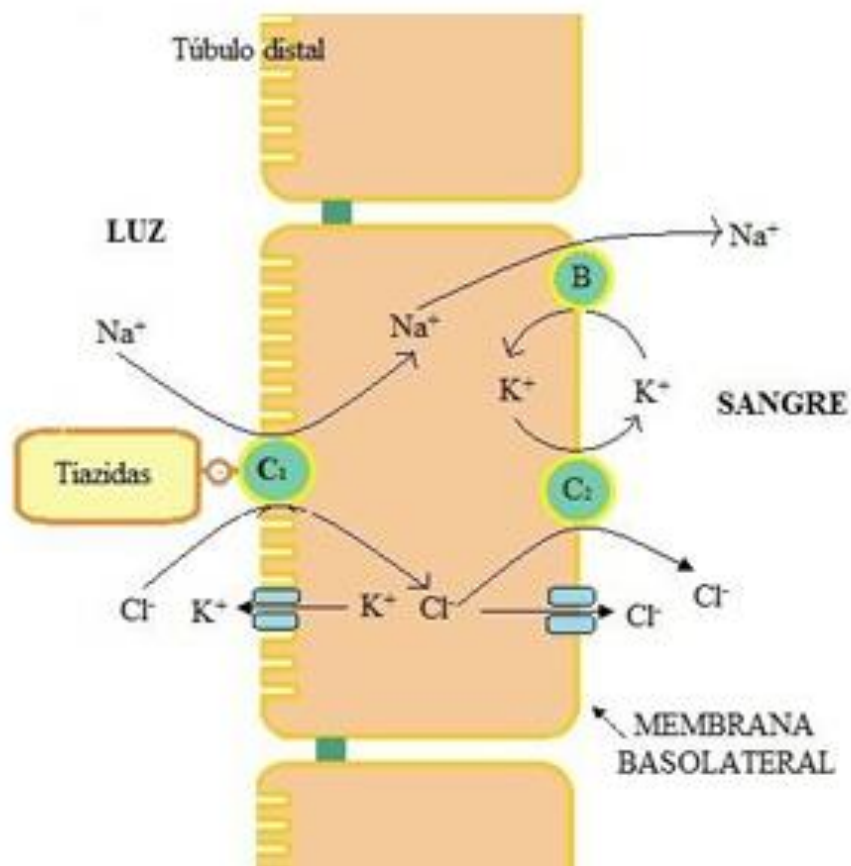


Figura 15. Transporte de iones Na y Cl, con presencia de la actuación de los diuréticos tiazídicos.³⁰

En esta figura anterior, se comprueba que los iones sodio y cloruro entran por medio de un sistema de cotransporte electroneutro (C_1) en el túbulo distal y posteriormente, el cloruro es expulsado al exterior de la célula por un sistema de contranporte de iones potasio/cloruro (C_2) y por los canales de cloruro. Los iones potasio salen al exterior de la célula por el cotransportador (C_2) a la vez que otra porción regresa a la luz del túbulo por los canales de potasio. Las tiazidas inhiben la proteína cotransportadora de iones sodio y cloro (C_1) de la membrana luminal.

Debido a que las tiazidas actúan en el segmento diluyente cortical, la inhibición que produce la reabsorción de sal a ese nivel disminuirá la capacidad del riñón para eliminar orina diluida durante la diuresis acuosa, aunque puesto que ese segmento no influye en la producción de ambiente hipertónico del intersticio, se llega a la conclusión de que las tiazidas no van a modificar la capacidad del riñón para concentrar la orina en condiciones de hidropenia. Dicho de otro modo, las tiazidas no modifican el gradiente osmótico medulocortical.³⁰

Por lo tanto, aumentan la eliminación de iones sodio, cloro y agua. Además, aumentan notablemente la eliminación de iones potasio porque al elevar la carga de sodio en el túbulo distal, aumenta la posibilidad de intercambio con los iones potasio. En consecuencia, se reduce el volumen de sangre, disminuyendo su retorno al corazón y de esta forma, el gasto cardíaco.³¹

Hay que tener en cuenta que las tiazidas son menos efectivas que otros diuréticos, como son los de asa, pero a pesar de ello, son preferidas para el tratamiento de la HTA porque se toleran mejor y además, reducen los riesgos de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio asociados a la hipertensión.

Sin embargo, la acción de las tiazidas puede incrementarse con aplicación simultánea de un diurético de asa, ya que se produce un efecto sinérgico porque estimula la llegada de una fracción mayor cantidad filtrada de iones sodio al sitio de acción en el túbulo distal.

Por ello, los diuréticos tiazídicos producen una acción vasodilatadora y es por esta razón de su empleo para el tratamiento de la hipertensión arterial porque la disminución de la presión arterial es originada inicialmente por la disminución de la volemia producida por la diuresis y después, puede completarse con una vasodilatación.

Por otra parte, es importante destacar que no toda la comunidad científica está de acuerdo con que el proceso correcto sea como el descrito, ya que hay investigaciones que se basan en la reducción de la concentración de agentes presores o antihipertensivos circulantes como vía para conseguir la reducción arterial.³²

Lo que sí se ha confirmado es que estos diuréticos benzotiadiazínicos antagonizan las contracciones intestinales y aórticas *in vitro* y por ello existe la posibilidad de que estos agentes afecten directamente a la capacidad de respuesta del músculo liso vascular. Por tanto, es importante disociar las acciones antihipertensivas y diuréticas de estos compuestos para intensificar la primera, minimizando la segunda.

6. COMPARACIÓN DE LA FARMACOLOGÍA DE LOS DIURÉTICOS

Las tiazidas son los diuréticos más utilizados y en los que se basa este trabajo. No obstante, a lo largo de este trabajo se han ido definiendo los distintos tipos de diuréticos utilizados en la HTA, puesto que es importante conocer la existencia de todos los tipos que se pueden encontrar.

Puesto que este trabajo hace alusión a la actividad diurética, no sería adecuado acabar sin antes considerar las diferencias que existe entre las características de los distintos tipos de diuréticos, en lo que se refiere a aspectos farmacológicos, como son la biodisponibilidad, tiempo de vida medio y de duración de sus efectos y, además, el nombre comercial con el que se encuentra en el mercado.

De esta forma, en la Tabla 2 se hace una recopilación de estos valores para así poder apreciar mejor los aspectos más destacados, no solo entre los principales tres tipos de diuréticos que se utilizan en la HTA, sino además entre los tres diuréticos más comunes de cada grupo.

Tabla 2. Comparación de los diuréticos entre distintos grupos y ejemplos más comunes.³³

Grupo farmacológico (sitio de acción)	Efectos farmacodinámicos	Principio activo (nombre comercial)	Dosis inicial/máxima (dosis/día) (mg)	Tiempo de vida medio/duración efecto/eliminación	Biodisponibilidad oral (%)
Diuréticos de asa (asa ascendente de Henle)	Aumenta la excreción de Na ⁺ , K ⁺ , H ⁺ , Ca ²⁺ y Mg ²⁺	Furosemida (Lasix)	20/40 (2-3)	1,5-3 h/3-6 h/1,5-2 h	10-100
		Ácido etacrínico (Edecrin)	50/100 (1-2)	2-4 h/2 h/<1h	100
		Bumetanida (genérico)	0,25/10 (2-3)	1-1,5 h/6 h/1h	80-100
Tiazidas y relacionados (túbulo distal)	Incrementan la eliminación de Na ⁺ , K ⁺ y Mg ²⁺ . Disminuye la excreción de Ca ²⁺	Hidroclorotiazida (Esidrex)	12,5-25/50 (1)	6-15 h/6-8 h/2,5 h	65-75
		Clortalidona (Thalitone)	12,5-25/50 (1)	45-60h/6-12h/40-60h	65
		Metolazona (Zaroxolyn)	1,25-2,5/1,25-5 (1)	6-20 h/2-4 h/8-14 h	>80
Ahorradores de potasio (túbulo colector)	Elevan la excreción de Na ⁺ y decrece la eliminación de K ⁺ , H ⁺ , Ca ²⁺ y Mg ²⁺	Triamtereno (Uren)	25/100 (1-2)	1,5-2 h/7-9 h/2-5 h	30-70
		Amilorida (Moduretic)	5/5-10 (1-2)	6/2-4 h/17-26 h	30-90
		Espironolactona (Aldactacina)	12,5-25/12,5-100 (1-2)	1,4/ 4 h/1,5 h	Desconocido

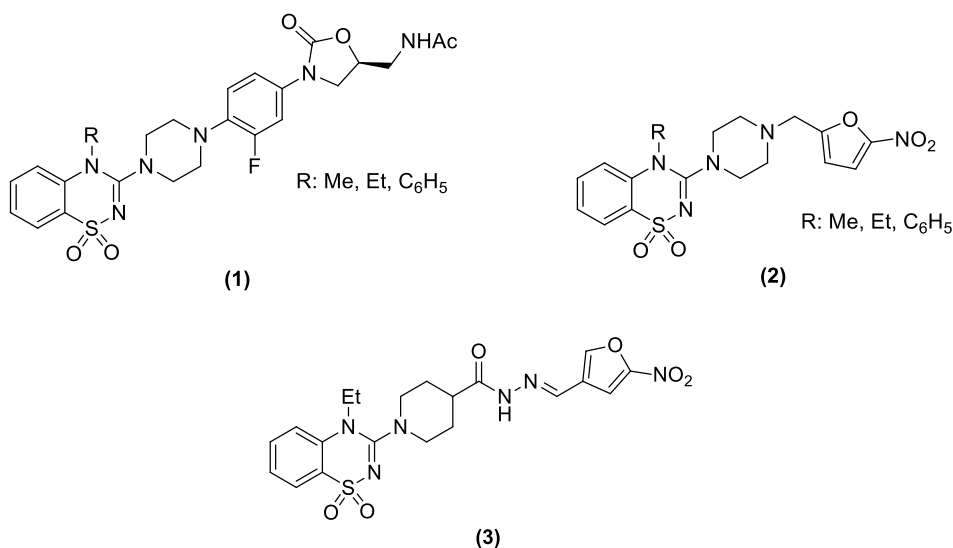
7. RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE DERIVADOS DE BENZOTIADIAZINAS

7. 1. ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y TERAPÉUTICA DE DERIVADOS DE BENZOTIADIAZINAS. CLASIFICACIÓN.

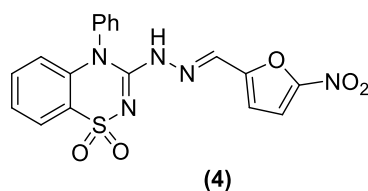
Se ha determinado que las BTDs pueden tener otra actividad biológica y terapéutica diferente a la de diurética.³⁴ Por ello, estos compuestos tienen un gran interés para los investigadores, ya que es posible sintetizar distintos fármacos a partir de una molécula en común.

ANTIMICROBIANA: ANTIBACTERIANA Y ANTIMICOBACTERIANA.

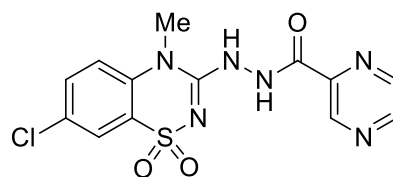
Gracias a las investigaciones de Kamal y col. entre 2007 y 2011, se sabe que hay derivados de las BTDs que pueden tener actividad antimicrobiana, antibacteriana y antimicobacteriana, como sucede con una serie de sulfonamidas arílicas conjugadas con oxazolidinonas **(1)**³⁵ y otros derivados **(2)** y **(3)**³⁶ que sintetizaron que tienen actividad antituberculosa contra la cepa de *Mycobacterium tuberculosis*.



Sin embargo, una serie de nitro heterociclos obtenidos, como nitrofurano, nitrofenol y arilfurano acoplados con 1,1-dioxido-benzotiadiazina dieron propiedades antimicobacterianas **(4)** y antibacterianas.³⁷

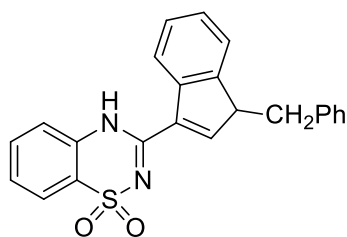


Otros derivados de 1,1-dióxido-benzotiadiazinas registraron una potente actividad antituberculosa³⁸ in vitro contra *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracelular*, como es el compuesto **(5)**.

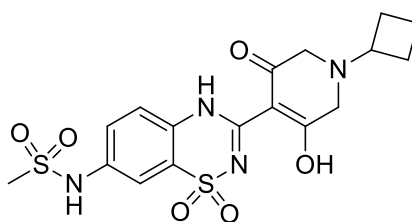
**(5)**

ANTIVIRAL

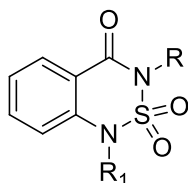
Fueron varios investigadores los que obtuvieron derivados de benzotiadiazinas con actividad antiviral. Por ejemplo, Ismail y col. descubrieron una serie de benzotiadiazinas inhibidoras de polimerasa NS5B de diferentes genotipos del virus de la hepatitis C (HCV), siendo **(6)** la más activa³⁹ ($EC_{50}=1,86 \mu M$).

**(6)**

Ellis y col. desarrollaron las 5,5'- y 6,6'-dialquil-5,6-dihidro-1H-piridin-2-onas **(7)** cuyos derivados también tienen actividad inhibidora de la polimerasa NS5B del RNA del virus de la hepatitis C y contra la polimerasa HCV.⁴⁰

**(7)**

Sin embargo, no solo se han desarrollado derivados de las BTDs inhibidores de la polimerasa HCV. Además, se han sintetizado derivados de 1,2,3- y 1,2,4-benzotiadiazinas contra el virus de la enfermedad aleutiana (ADV), herpesvirus 6 humano, virus coxsackie B (B5) y el citomegalovirus humano, como indican Tait y col, muchos de ellos, potentes con niveles micromolares, como **(7)** que tiene una actividad significativa.⁴¹

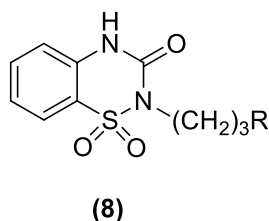
**(7)**

- a) R: C₆H₅; R₁: 4-piridilmetil
 b) R: 2-Clorobencil; R₁: 4-NO₂-benzil

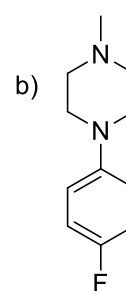
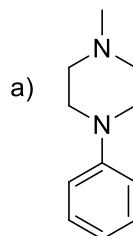
ANTIHIPERTENSIVO

Los diuréticos tiazídicos son los únicos diuréticos que también tienen un efecto antihipertensivo, debido a que dilatan los vasos sanguíneos, como sucede con la hidroclorotiazida.

Sin embargo, en 1968, Hayao y col. afirmaron que los derivados de las 1,1-dióxido-2-sustituidos-2*H*-1,2,4-benzotiadiazina-3(4*H*)-onas tienen actividad para la hipotensión, sedación y antiadrenérgica, al bloquear la actividad de las catecolaminas, principalmente la neropinefrina, ensanchando los vasos sanguíneos, como sucede con **(8a)** que tiene una mayor actividad antiadrenérgica e hipotensiva, a diferencia de **(8b)**, que es un mayor sedante.⁴²

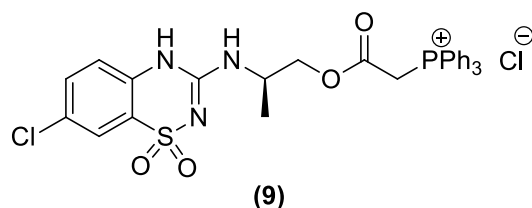


R:

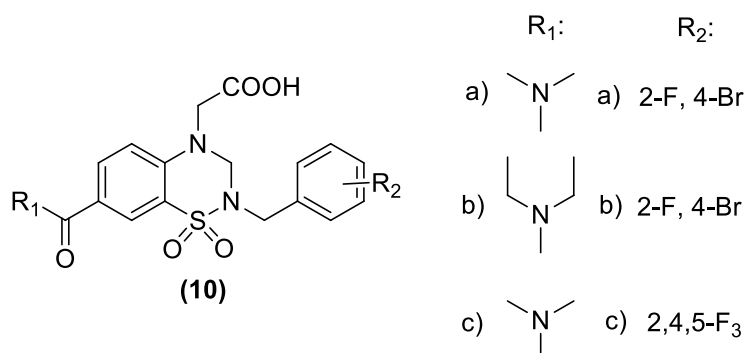


ANTIDIABÉTICO

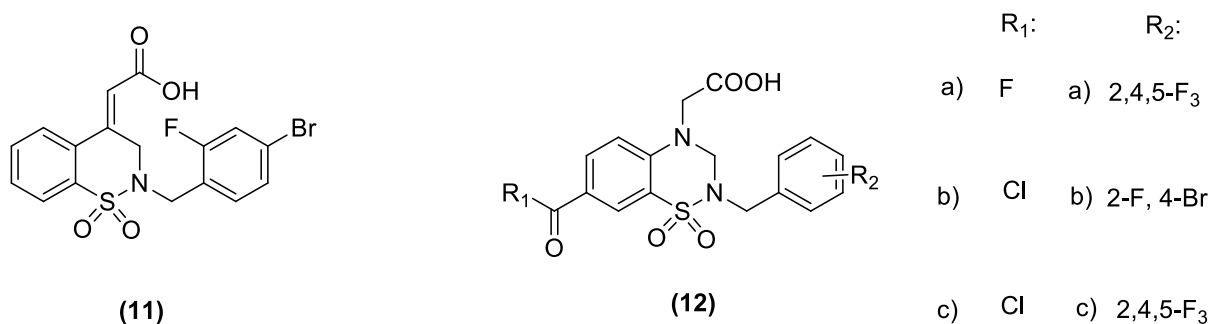
Fueron varias investigaciones que descubrieron derivados que influían en la diabetes. Un caso fue el de Constant.Urban y col. que sintetizaron sales de trifenilfosnio de BTDs, las cuales actúan en los canales mitocondriales de potasio para el ATP y comprobaron que **(9)** es el compuesto más activo (inhibición de la liberación de la insulina) para llegar a la mitocondria.⁴³



Otros derivados descritos por Zhang y col. demostraron actividad inhibitoria de la aldosa reductasa (ALR2), como **(10)** que es un potente inhibidor selectivo frente a la aldehído reductasa (ALR1).⁴⁴

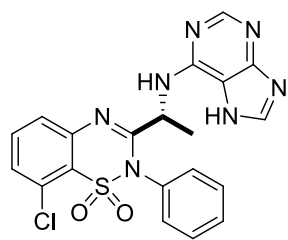
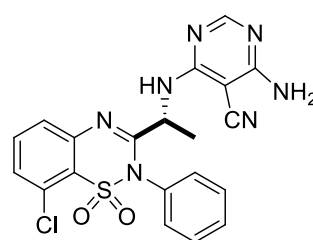
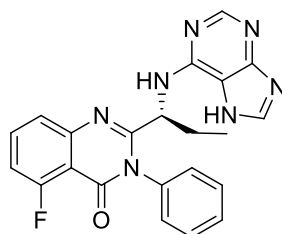


Chen y col. estudiaron los derivados del ácido 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazina acético en su papel de actividad inhibitoria de la ALR2, encontrando que la mayoría de ellos tienen actividad con IC₅₀ entre 0,11 a 10,42 μM, siendo los más potentes **(11)** y **(12)**.⁴⁵

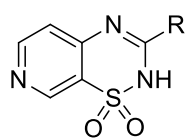
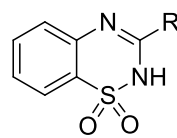
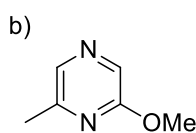
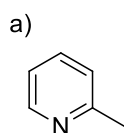


ANTICANCERÍGENO

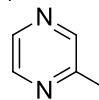
Recientemente, gracias a Ma y col. fueron sintetizados S-63 (**13**) y S-71 (**14**), con $IC_{50} = 4,6$ nM y IC_{50} menor de 0,32 nM, respectivamente como inhibidores selectivos de PI3K δ (linfoma), incluso con una mayor actividad que el fármaco de referencia, idelalisib (**15**), $IC_{50} = 65$ nM.⁴⁶

**(13)****(14)****(15)**

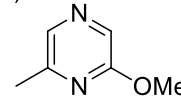
En 2013, Gobis y col. descubrieron otros derivados con actividad anticancerígena contra las células cancerígenas del riñón y del pulmón, capaces (**16**) y (**17**) de disminuir el crecimiento de estas células.⁴⁷

**(16)****(17)**

a)



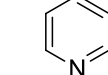
b)



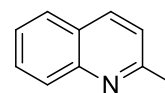
c)



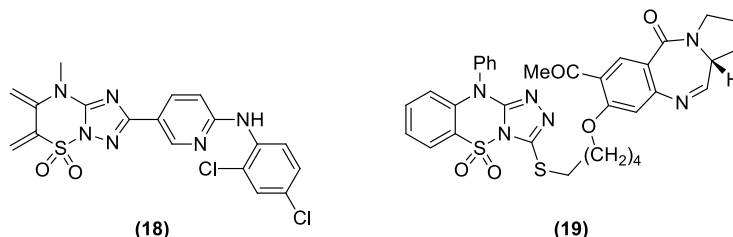
d)



e)

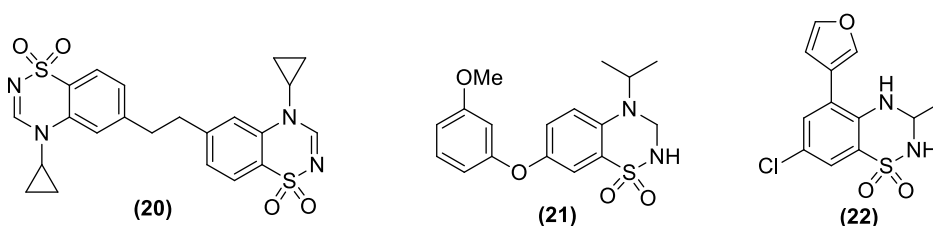


Kamal y col. desarrollaron una nueva serie de *N*-(2-anilino-piridil) unidos a 2-aminobenzotiazolas y [1,2,4]triazolo[1,5-*b*]benzotiadiazinas conjugadas con actividad antiproliferativa, donde **(18)** fue descubierto muy potente contra las líneas celulares HL-60 de leucemia con IC_{50} entre 0,08 y 0,70 μ M.⁴⁸ Una serie de compuestos de triazolo[1,2,4]benzotiadiazinas unidas a pirrol[2,1-*c*][1,4]benzodipirina se encontraron con actividad contra muchas líneas celulares, de **(19)** destaca valores de GI_{50} de 1,83 a 2,38 μ M para siete líneas de células con actividad potencial.⁴⁹

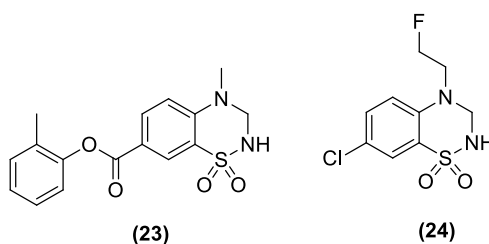


MODULADORES RECEPTORES AMPA

En 2018, Drapier y col. desarrollaron que los derivados diméricos 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas tienen acción como moduladores positivos alostéricos de los receptores AMPA, como se comentó anteriormente, el cual actúa en la enfermedad del Alzheimer, siendo **(20)** el más activo,¹⁴ apareciendo además otras moléculas como **(21)** o **(22)**, sintetizadas por Goffin y col. que es el compuesto más significativo⁵⁰ y Citti y col.,⁵¹ respectivamente.

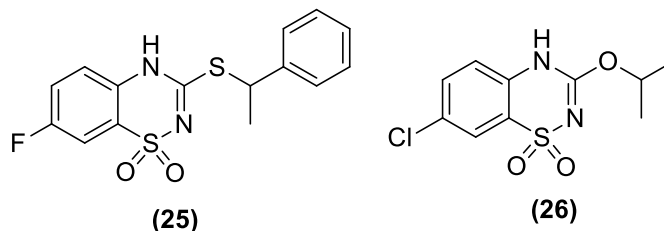


Dintilhac y col. y Francotte y col. desarrollaron nuevos aril éteres sustituidos y aril amidas de BHTDs, **(23)** y **(24)** es el de mayor actividad de receptor AMPA determinado.^{52,53}

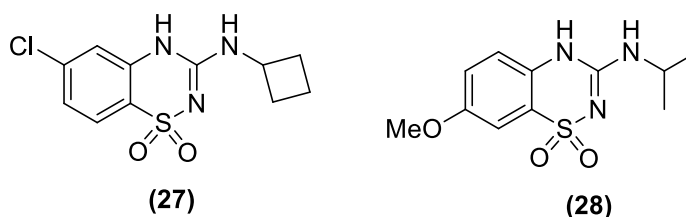


ACTIVADORES DE CANALES DE POTASIO ATP

Pirotte y col. sintetizaron compuestos que activaban los canales de potasio ATP **(25)** era el más potente⁵⁴ y desarrollaron una síntesis de 1,1-dióxidos-3-sustituidos-4*H*-1,2,4-benzotiadiazinas, donde **(26)** era el más potente.⁵⁵

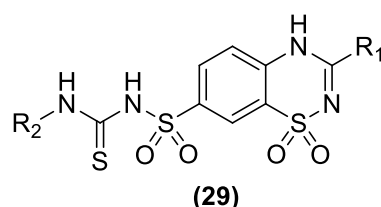


Pirotte y col. determinaron que los 5-cloro-, 6-cloro- y 8-cloro sustituidos en 1,1-dióxidos-3alquilamino/cicloalquilamino-4*H*-1,2,4-benzotiadiazina son activadores de los canales de potasio ATP, donde **(27)** era el más potente,⁵⁶ gracias a los estudios de Sharma et al. que sintetizaron 1,1-dióxidos-3-alquilamino-4*H*-1,2,4-benzotiadiazinas y afirmaron esta propiedad, puesto que **(28)** era el más activo.⁵⁷



ANTIOXIDANTE

No hay muchos ejemplos con actividad antioxidante en este tipo de moléculas. Un ejemplo fue en 2019 por Harrouche y col. que describieron una nueva serie de compuestos por combinación de 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas con sulfoniltiourea **(29)** con actividad antioxidante, justificándose principalmente por la presencia de la tiourea en la estructura.⁵⁸



7. 2. RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

El intercambio de los sustituyentes en las 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas (BTDs) dan lugar a distintas aplicaciones terapéuticas. Así, la relación entre la estructura de estas sustancias con su actividad biológica (SAR),³⁴ considerando la estructura general de la Figura 16 de referencia:

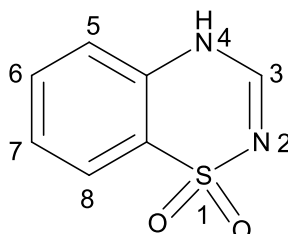


Figura 16. Estructura química general de una 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazina con enumeración.

- ✓ El grupo triazol en la posición 2; carbohidrazida, piridina y piperazina en la posición 3; metil, etil y fenil en la posición 4 y cloro en la posición 6, 7 y 8 son responsables de la actividad antimicrobiana.
- ✓ El radical bencil, haloarilo, alquil en la posición 2; ceto, piridin-2-ona, pirrolidin-2-ona y quinolinona en la posición 3 y etil, bencil, piridilmetil y nitrobencil en la posición 4 y oxiacetamida y metilsulfonamida en la posición 6, 7 y 8 del anillo, son los causantes de la actividad antiviral.
- ✓ Cuando hay un radical alquil, bencil, haloaril en la posición 2; ceto, alquil en la posición 3 y bencil en la posición 4, se consigue la actividad antihipertensiva. La actividad del grupo amino saturado es unas 10 veces superior a la del insaturado.
- ✓ Los sustituyentes bencil y alquil en la posición 2; ceto y alquilamino en la posición 3; ácido acético en la posición 4 y cloro, fluoro, amida y nitro en la posición 6, 7 y 8 del anillo, se aprecia actividad antidiabética.
- ✓ El triazol y fenil en la posición 2; piperazina *N*-sustituida, etil amina *N*-sustituida, piridina, piperidina y fenil sustituido en la posición 3; alquil en la posición 4 y cloro en la posición 6, 7 y 8 del anillo, la actividad es anticancerígena.
- ✓ El grupo hidroxil y metil en la posición 2; ceto y metil en la posición y; alquil, haluro de alquilo y cicloalquil en la posición 4 y cloro, fluoro, fenoxi sustituido, formilpirrorlil, furanil y arilester en la posición 6, 7 y 8 del anillo, actúa como modulador receptor AMPA.

- ✓ El alquilamino, cicloalquilamino, isopropoxi y arilamino en la posición 3 y metoxi, metil, alquil, CF_3 , cloro y fluoro en la posición 6, 7 y 8, son activadores de canales potasio ATP.
- ✓ El isopropil y fenil en la posición 3 y cloro y tiourea en la posición 6, 7 y 8 del anillo, aporta la actividad antioxidante.

Por lo tanto, según el grupo que se encuentre y en la posición donde esté, la actividad del derivado BTDS será una u otra, encontrando una gran variedad de aplicaciones biológicas.

8. CONCLUSIONES

Como se comentó en el apartado de los objetivos de este trabajo, la finalidad que se pretendía era la de hacer una revisión bibliográfica para mostrar la importancia de las 1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazinas en medicina, ya que muestran una gran versatilidad en lo que se refiere a sus aplicaciones terapéuticas, al modificar los sustituyentes y/o la posición que ocupen en el bicyclo.

Así, según la SAR de cada actividad, se puede concluir que los grupos alquil, haloaril y bencil en la posición 2, alquilamino y ceto en la posición 3, alquil y bencil en la posición 4 y cloro, fluoro y metoxi en la posición 7 y 8 del anillo, les aportan la actividad a estos compuestos.

Además, se concluye que los derivados de DHBTB son unas 10 veces más efectivo que los derivados BTBs, como sucede con la hidroclorotiazida (**14.4**) que es más potente que el análogo compuesto insaturado, clorotiazida (**E1.4**).

Una característica de los diuréticos tiazídicos, en comparación con el resto de diuréticos, es que son la única clase de diuréticos que dilatan los vasos sanguíneos, lo cual también contribuye a reducir la presión arterial. Además, la posología no exige modificación de la dosis tras la instauración del tratamiento y se ajustan a una única administración diaria.

Ello concluye que la importancia de las BTBs es muy significativa y su uso como molécula principal para varios usos terapéuticos las hacen interesantes a los investigadores para desarrollar nuevos fármacos.

Consecuentemente, pueden ser aplicados para tratar distintas enfermedades de origen bacteriano y fúngico como un antibiótico o infecciones virales como VIH, enfermedades como el cáncer, diabetes, hipertensión, Alzheimer, Parkinson, etc.

Además, aunque algunas de sus aplicaciones sean conocidas desde hace 50 años, haciendo a estas moléculas las más utilizadas en determinados usos, como para tratar la hipertensión, no todo se sabe y hay discrepancia por el mecanismo de acción de las tiazidas diuréticas, lo que hace que se estudien para saber cómo actúan.

Finalmente, no es de extrañar que estas moléculas sigan siendo trabajo de interés para encontrar más posibles aplicaciones en el campo de la medicina.

Las benzotiadiazinas son un claro ejemplo de cómo la Química Orgánica gracias a través de la investigación y aplicando más Química Sostenible, da respuesta a las necesidades que la sociedad exige a la ciencia y es posible a partir de un tipo de molécula, obtener una diversa variedad de derivados con diversas aplicaciones en medicina.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hergueta García G. Guía de Hipertensión Arterial, 2ª ed.; Norma-Capitel, 2002; pp 6
2. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME. Tratamiento de la hipertensión arterial: nuevas guías. *Bol. Cer. ANDAL.*, **2020**; 35 (4)
3. Organización Mundial de la Salud. https://www.who.int/es/health-topics/hypertension#tab=tab_1 (acceso 10 Enero 2022)
4. Organización Mundial de la Salud <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (acceso 10 Enero 2022)
5. Fundación del corazón. <https://fundaciondelcorazon.com/prensa/notas-de-prensa/2567-hipertension-mata-cada-ano-a-75-millones-de-personas-en-el-mundo.html> (acceso 10 Enero 2022)
6. Huang, K. C.; King N. B.; Genazzani E. Effects of Xanthine Diuretics on Renal Tubular Transport of PAH and Glycine Conjugation of PABA. *American physiological society*. **1958**, 192, 373-378
7. Vardanyan R.; Hruby V. Chapter 21-Diuretics. *Synthesis of Best-Seller Drugs. Academic Press*. **2016**, 317-327
8. Cal Ramírez M.A.; Ceballos M.; Fernández-Cañadas JM.; Muñoz NM. Alteraciones de los electrolitos en urgencias. ISBN-13: 978-84-697-0595-0
9. Freis, E. D.; Wanko, A.; Wilson, I. M.; Parrish, A. E. Chlorothiazide in hypertensive and normotensive patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, 71, 450.
10. Hollander, W.; Chobanian, A. V.; Wilkins R. W. Relationship between diuretic and antihypertensive effects of clorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation*. **1959**, 19, 827.
11. Hu Y.; Yamada K. A.; Chalmers D. K.; Annavajjula D. P. Enantioselective Synthesis of Cyclothiazide Analogues: Novel Porbes of the Stereospecific Actions of Benzothiadiazines at AMPA-Type Glutamate Receptors. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4550-4559.
12. Citti C.; Battisti U. M.; Cannazza G.; Jozwiak K.; Stasiak N. 7-Chloro-5-(furan-3-yl)-3-methyl-4*H*-benzo[e][1,2,4]thiadiazine 1,1-Dioxide as Positive Allosteric Modulator of α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid (AMPA) Receptor. The Endo of the Unsaturated-Inactive Paradigm. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, 7, 149.
13. Larsen A. P.; Francotte P.; Frydenvang K.M Tapken D. Synthesis and Pharmacology of Mono-, Di-, and Trialkyl- Substituted 7-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-Dioxides Combined with X-ray Structure Analysis to Understand the Unexpected Structure-Activity Relationship at AMPA Receptors. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 251-264.
14. Drapier T.; Geubelle P.; Bouckaert C.; Nielsen L.; Laulumaa S.; Goffin E.; Dilly S.; Francotte P.; Hanson J.; Pochet L.M.; Pirotte B. Enhancing Action of Positive Allosteric Modulators through the Design of Dimeric Compounds. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 5279-5291.

- 15.
16. Martínez A.; Gil C.; Castro A.; Bruno A.M.; Pérez C.; Prieto C.; Otero J. Benzothiadiazine dioxide dibenzyl derivatives as potent human cytomegalovirus inhibitors: synthesis and comparative molecular field analysis. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3218-3225.
17. Tedesco R.; Chai D.; Darcy M. G.; Dhanak D.; Fitch D. M.; Gates A.M Johnston V. K.; Keenan R. M.; Lin-Goerke J.; Sarisky R. T.; Shaw A. N.; Valko K. L.; Wiggall K. J.; Zimmerman M. N. Synthesis and biological activity of heteroaryl 3-(1,1-dióxido-2*H*-(1,2,4-benzothiazin-3-yl)-4-hydroxy-2(1*H*)-quinolinone derivatives as hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. *Elsevier*, **2009**, *19*, 4354-4358.
18. Shaw A. An; Tedesco R.; Concha N.O.; Darcy M. G.; Wiggall K. J.; Zimmerman M. N. Substituted benzothiadiazine inhibitors of Hepatitis C virus polymerase. *Elsevier*, **2009**, *19*, 4350-4353.
19. Pirotte B.; Tullio P.; Boverie S.; Michaux C.; Lebrun P. Impact of the Nature of the Substituent at the 3-Position of 4*H*-1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides on Their Opening Activity toward ATP-Sensitive Potassium Channels. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3188-3199.
20. Tullio P.; Servais A.; Fillet M.; Gillotin F.; Somers F.; Chiap P.; Lebrun P.; Pirotte B. Hydroxylated Analogues of ATP-Sensitive Potassium Channel Openers Belonging to the Group of 6- and/or 7-Substituted 3-Isopropylamino-4*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-Dioxides: Toward an Improvement in Sulfonylurea Receptor 1 Selectivity and Metabolism Stability. *Molecular pharmacology*. **2011**, *54*, 8353-8361.
21. Delgado C. A.; Minguillón Llombart C.; Joglar T. J. Introducción a la química terapéutica, 2ª ed.; Diaz De Santos, 2004; pp 471-476.
22. Lednicer, D. Strategies for Organic Drug Synthesis and Design, 2ª ed.; Wiley, 2009; pp 489-490.
23. Daoshan Y.; Hua F.; Liming H.; Yuyang J.; Yufen Z. Environmentally Friendly Iron-Catalyzed Cascade Synthesis of 1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxide and Quinazolinone Derivatives. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 653-657
24. Yang D.M; Liu H.; Yang H.; Fu H.; Hu L.; Jiang Y. Zhao Y. Copper-Catalyzed Synthesis of 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-Dioxide Derivatives by Coupling of 2-Halobenzenesulfonamides with Amidines. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1999-2004.
25. Tamura R.; Kitamura E.; Tsutsumi R.; Yamanaka M. Akiyama T. Diastereoselective Synthesis of CF₃-Substituted Spiroisochromans by [1,5]-Hydride shift/Cyclization/Intramolecular Friedel-Crafts Reaction Sequence. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 23283-2387.
26. Bottino P.; Dunkel P.; Shlich M.; Galavotti L. Study on the scope of *tert*-amino effect: New extensions of type 2 reactions to bridged biaryls. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 1033-1041.
27. Zhou R.; Paradies J. Borane Catalyzed Redox Isomerization of 2-AminoChalcones: Hydride Abstraction or Hydride Migration? *Synlett*, **2008**, *2008*, 2846.

28. Otawa Y.; Mori K. Construction of seven- and eight-membered carbocycles by Lewis acid catalyzed C(sp³)-H bond functionalization. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13856
29. Xing Y.; Dong F.; Yin X.; Wang L. Facile Construction of 3,4-dihydro-2H-1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides via Redox-Neutral Cascade Condensation/[1,7]-Hydride Transfer/Cyclation. *Asian Journal of Organic Chemistry.* **2020**, *9*, 1787-1792.
30. Rang HP; Ritter JM; Flower RJ; Henderson G. Farmacología, 8ª ed.; Elsevier, 2016.
31. Cordero S. I.; Díaz G. M.J.; García O. Y.; Gardeazabal A. Y.; Martínez de Luco G. E.; Martínez de Luco G. M. Curso básico sobre hipertensión. Tema 3. Diuréticos. *Farmacia profesional*, **2017**, *31*, 23-29.
32. Bartorelli C.; Gargano N.; Leonetti G.; Zanchetti A. Hypotensive and Renal Effects of Diazoxide, a Sodium-Retaining Benzothiadiazine Compound. *Circulation.* **1963**, *27*, 895-903.
33. Mullens W.; Damman K.; Harjola V-P. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure.*, **2019**, *21*, 137-155
34. Chhabra S.; Shah K. The novel scaffold 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide: a review. *Medicinal Chemistry Research.* **2021**, 3015-3030
35. Kamal A.; Shetty RVCRCNC.; Azeeza S.; Swapna P.; MNA K.; Khan IA. Anti-tubercular agents. Part 6: synthesis and antimycobacterial activity of novel arylsulfonamido conjugated oxazolidinones. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 893-900.
36. Kamal A.; Shetty RVCRCNC.; Azeeza S.; Ahmed SK. Anti-tubercular agents. Part 5: synthesis and biological evaluation of benzothiadiazine 1,1-dioxide based congeners. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4545-53.
37. Kamal A.; Ahmed SK.; Reddy KS.; Khan MNA. Anti-tubular agents. Part IV: synthesis and antimycobacterial evaluation of nitroheterocyclic-based 1,2,4-benzothiadiazines. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 5419-22.
38. Kamal A.; Reddy KS.; Ahmed SK.; Naseer M.; Khan A. Anti-tubercular agents. Part 3. Benzothiadiazine as a novel scaffold for anti-*Mycobacterium* activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 650-8.
39. Ismail MAH.; Ella DA. AE.; Abouzid KAM. Integrated structure based activity prediction model of benzothiadiazines on various genotypes of HCV NS5B polymerase (1^a, 1b and 4) and its application in the Discovery of new derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2455-78.
40. Ellis DA.; Ruebsam F.; Murphy DE. 5,5'- and 6,6'-dialkyl-5,6-dihydro-1H-pyridin-2-ones as potent inhibitors of HCV NS5B polymerase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6047-52.
41. Tait A.; Luppi A.; Cemelli C. Synthesis and antiviral activity of new benzothiadiazine dioxide derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 747-53.

42. Hayao S.; Strycker WG. Sedative, antiadrenergic, and hypotensive 2-substituted 2H-1,2,4-benzothiadiazin-3(4H)-one 1,1-dioxides. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1246-1248.
43. Constant-Urban C.; Charif M.; Goffin E. Triphenylphosphonium salts of 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides related to diazoxide targeting mitochondrial ATP-sensitive potassium channels. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5878-5881.
44. Zhang L.; Cheng J.; Ning M. Effect of C7 modifications on benzothiadiazine-1,1-dioxide derivatives on their inhibitory activity and selectivity toward aldose reductase. *Med. Chem.* **2013**, *8*, 603-613.
45. Cheng X.; Zhang S. 1,2-Benzothiazine 1,1-dioxide carboxylate derivatives as novel potent inhibitors of aldose reductase. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7262-9.
46. Ma X.; Wei J.; Wang C. Design, synthesis and biological evaluation of novel benzothiadiazine derivatives as potent PI3K δ -selective inhibitors for treating B-cell-mediated malignancies. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *170*, 112-25.
47. Gobis K.; Foks H.; Slawinski J. Synthesis and biological activity of novel 3-heteroaryl-2Hpyrido[4,3-e][1,2,4]thiadiazine and 3-heteroaryl-2Hbenzo[e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxides. *Mon. Chem.* **2013**, *144*, 1197-203.
48. Kamal A.; Srikanth YVV. 2-Anilinicotinyl linked 2-aminobenzothiazoles and [1,2,4]triazolo[1,5-b][1,2,4]benzothiadiazine conjugates as potential mitochondrial apoptotic inducers. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 7136-50.
49. Kamal A.; Naseer M.; Khan A. Synthesis, DNA-binding ability and evaluation of antitumour activity of triazolo[1,2,4]benzothiadiazine linked pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine conjugates. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7804-10.
50. Goffin E.; Drapier T.; Larsen AP.; Geubelle P.; Ptak CP.; 7-Phenoxy-substituted 3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides as positive allosteric modulators of α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors with nanomolar potency. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 251-64.
51. Citti C.; Battisti UM.; Cannazza G.; Jozwiak K. 7-Chloro-5-(furan-3-yl)-3-methyl-4H-benzo[e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxide as positive allosteric modulator of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor. The end of the unsaturated-inactive paradigm? *ACS. Chem. Neurosci.* **2016**, *7*, 150-60.
52. Dintilhac G.; Arslan D.; Dilly S. New substituted aryl esters and aryl amides of 3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides as positive allosteric modulators of AMPA receptors. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 509-23.
53. Francotte P.; Goffin E.; Fraikin P.; Lestage P. New fluorinated 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides: Discovery of a orally active cognitive enhancer acting through potentiation of the 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionic acid receptors. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1700-11.

54. Pirotte B.; Tullio P.; Florence X.; Goffin E. 1,4,2-Benzo/pyridodithiazine 1,1-dioxides structurally related to the ATP-sensitive potassium channel openers 1,2,4-benzo/pyridothiadiazine 1,1-dioxides exert a myorelaxant activity linked to a distinct mechanism of action. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3247-56.
55. Pirotte B.; Tullio P.; Boviére S. Impact of the nature of the substituent at the 3-position of 4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides on their opening activity toward ATP-sensitive potassium channels. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3188-99.
56. Pirotte B.; Tullio P.; Fraikin P. Chloro-substituted 3-alkylamino-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides as ATP-sensitive potassium channel activators: impact of the position of the chlorine atom on the aromatic ring on activity and tissue selectivity. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 147-54.
57. Sharma BK.; Sharma SK. Sing P. Quantitative structure-activity relationship study of ATP-sensitive potassium channel openers: Derivatives of 3-alkylamino-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide. *J. Enz. In. Med. Chem.* **2008**, *23*, 1-6.
58. Harrouche K.; Lahouel A.; Mebrouk B.; Pirotte B. Synthesis, characterization and investigation of the antioxidant activity of some 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides bearing sulfonylthioureas moieties. *Can. J. Chem.* **2019**, *97*, 824-32.

