



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**



**Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Farmacia**

Tesis:

**Síntesis y prueba de analgesia de la 4-nitrobencilideno-2-
fenilhidrazona**

Para obtener el título de:
Químico Farmacobiólogo

Presenta:
Bernardo de Jesús Bello Vázquez

Matrícula:
201834775

Directora interna:
MES. Teresa Pacheco Álvarez

Director externo:
Dr. Ángel Gabriel Mendoza Martínez

Co directora externa:
Dra. Ailed Verónica Arenas González

Mayo 2025

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi familia por su apoyo incondicional que me brindaron durante mi carrera universitaria. Sin su amor y comprensión, este logro no se habría cumplido.

Mi gratitud se extiende a la Facultad de Ciencias Químicas y el laboratorio de Química Orgánica Básica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma De Puebla que está dirigido por el el Dr. Jorge R. Juárez Posada, así como mis directores de tesis, la MES. Teresa Pacheco Álvarez, Dr. Ángel Gabriel Mendoza Martínez y Dra. Ailed Verónica Arenas. Además, se contó con el apoyo de González y Dra. Jacqueline Jiménez Hernández.

Quiero expresar mi más sincera gratitud a la comisión revisora, cuya perspicacia y dirección crítica han sido fundamentales para la culminación de este estudio. Su compromiso y aportaciones constructivas han sido esenciales para afinar mi investigación.

A mis compañeros de universidad, les agradezco su invaluable apoyo, por compartir su tiempo y conocimiento.

Índice	
Abreviaturas	5
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
ANTECEDENTES	10
Grupo funcional carbonilo	10
Aldehídos	14
Cetonas	15
Hidrazonas	19
Generalidades	19
Importancia biológica de las hidrazonas	22
Dolor	35
Modelos de analgesia	44
METODOLOGÍA	45
Parte I. Síntesis y caracterización	45
Parte II. Prueba de Analgesia	47
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	50
Síntesis y Caracterización	50
Espectroscopía FTIR	50
Resonancia Magnética Nuclear	51
Espectro COSY	54
Espectro RMN ¹³ C, 125 MHz, CD ₃ CN	55
Espectro APT	56
Espectro HSQC	57
Prueba de Analgesia	59
CONCLUSIONES	62
REFERENCIAS	63
GLOSARIO	68
ANEXOS	72
Cálculos	72
Cantidades a pesar de los reactivos	72

Rendimiento de la hidrazona	72
Administración de fármacos e hidrazona (prueba de analgesia).....	72
Estructura de fármacos antiinflamatorios	74

Abreviaturas

Å= Ångstrom.

AcAc: Acetil-CoA carboxilasa.

ACF: Focos de criptas aberrantes.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ADP: Adenosín difosfato.

ARN: Ácido ribonucleico.

ATP: Adenosín trifosfato.

BDH1: Beta-hidroxibutirato deshidrogenasa.

CCR: Cáncer colorrectal.

CoA: Coenzima A.

CO₂: Dióxido de carbono.

COSY: Espectroscopía de correlación.

DMBA: 4,4'-dimetilaminobenzofenona.

DMH: Dimetilhidracina.

DMSO: Dimetilsulfóxido.

FAD: Flavin adenin dinucleótido.

FADH₂: Dinucleótido de flavina y adenina.

FTIR: Infrarroja por transformada de Fourier.

HSQC: Experimento de coherencia cuántica única heteronuclear.

IC₅₀: Concentración inhibitoria media.

IR: Infrarrojo.

NAD⁺: Nicotinamida Adenina Dinucleótido.

NADH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reducido.

MDF: Focos de depleción de mucina.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RMN de ^1H : Resonancia Magnética Nuclear de ^1H .

RMN de ^{13}C : Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C .

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

RESUMEN

Las hidrazonas son compuestos orgánicos derivados de la familia de las bases de Schiff, las cuales se forman mediante la reacción de un aldehído o una cetona con una amina primaria. Los sitios donantes de las hidrazonas hacen que sean más flexibles y versátiles por sus propiedades estructurales y funcionales; lo que permite una síntesis más sencilla, un mayor rendimiento en la obtención del producto, plantear diferentes sustituyentes e incluso realizar complejos con diferentes iones metálicos a futuro. Los átomos de H y C en las hidrazonas tienden a reaccionar con nucleófilos organometálicos. En la actualidad, las hidrazonas han tomado un papel importante dentro de la investigación ya que tienen diversas actividades biológicas como son: anticancerígena, analgésica, antiparasitaria, anticonvulsivante, antiinflamatoria, entre otras.

De modo que, en el presente trabajo se planteó la síntesis de la 4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona en medio ácido y usando etanol como disolvente de reacción, para evaluar su efecto analgésico debido a que, de acuerdo con lo reportado en la literatura, esta hidrazona con el grupo nitro en la posición 2 (*orto*), muestra indicios de efecto analgésico (Gonzalino Hernández, 2024). El producto obtenido se caracterizó mediante técnicas espectroscópicas como fueron Infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de una y dos dimensiones, así mismo se realizó el análisis de Espectrometría de Masas (EM). Finalmente, se evaluó la actividad analgésica mediante la prueba de retirada de cola en ratas de la cepa Long-Evans, a las cuales se les suministró como control positivo el Clorhidrato de tramadol, como control negativo el DMSO y la hidrazona de interés; encontrando así que, la hidrazona no presentó indicios de actividad farmacológica analgésica en la dosis de 30 mg/Kg. Resulta importante mencionar que, la dosis utilizada no causó ningún deceso en los animales empleados.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, los medicamentos son parte importante de la calidad de vida de las personas ya que, mediante su uso se ha logrado que quienes padecen alguna enfermedad logren erradicar la enfermedad, incluso en un menor tiempo y, por lo tanto, se ha contribuido a que el tiempo de vida de las personas sea más prolongado a diferencia de antes, en donde era común que fallecieran incluso por infecciones de vías respiratorias, estomacales, entre otras.

Así mismo, el avance científico ha permitido que ahora existan tratamientos para enfermedades que antes no tenían cura, por ejemplo, como el cáncer. Debido a esto, surge un especial interés en compuestos que erradiquen este tipo de enfermedades u otras más como son las infecciones virales, antimicrobianas, antiparasitarias. Además, el realizar investigación para obtener nuevos compuestos con actividad analgésica, a consecuencia de que en la actualidad se ha generado una tolerancia a los fármacos para el dolor, el presente trabajo tiene por objeto el estudio de compuestos orgánicos tipo hidrazona, ya que, son un abanico de posibilidades para el tratamiento de diferentes padecimientos.

De este modo, el objetivo principal de esta tesis consistió en la síntesis y caracterización de la *4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona*, posteriormente se buscó algún indicio de analgesia en ratas ya que, las hidrazonas, poseen diversas actividades biológicas como son “acción antibacteriana, antituberculosa, antifúngica, anticancerígena, antiinflamatoria, anticonvulsiva, antiviral y anti protozoaria” (Popiolek, 2016).

Para lograr la síntesis del compuesto de interés, de manera inicial se trabajó en encontrar las mejores condiciones de reacción estableciendo el disolvente, la temperatura, el medio de reacción, y el material a ocupar. Una vez que se obtuvo la hidrazona derivada del 4-nitrobencilideno, se caracterizó por diferentes técnicas como IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, y Espectrometría de Masas. Finalmente, se realizó la prueba de analgesia por retirada de cola para observar algún indicio de analgesia en el modelo biológico implementado para la hidrazona sintetizada.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar en un modelo biológico, el efecto analgésico del compuesto imínico a sintetizar *4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona*.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar la *4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona*.
- Caracterizar la *4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona* mediante Espectrometría de masas, IR, RMN de ^1H y ^{13}C .
- Evaluar el efecto analgésico de *4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona* en ratas de la cepa Long-Evans mediante la prueba de retirada de cola.
- Realizar el análisis de los datos obtenidos empleando la prueba estadística T pareada.

ANTECEDENTES

Grupo funcional carbonilo

Un grupo carbonilo consta de un doble enlace ubicado entre un átomo de carbono y un átomo de oxígeno en un compuesto orgánico o inorgánico (figura 1). El átomo de oxígeno del carbonilo comparte dos de sus seis electrones de valencia con el átomo de carbono del carbonilo. Los cuatro electrones de valencia restantes permanecen como dos conjuntos de pares de electrones libres. El átomo de carbono en el carbonilo comparte dos de sus cuatro electrones de valencia con el átomo de oxígeno, y los dos electrones restantes forman dos enlaces simples con dos átomos que forman parte de sus dos radicales respectivos (Ouellette & Rawn, 2015).

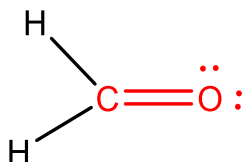
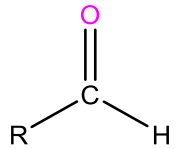
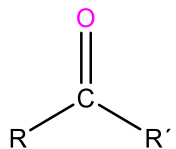
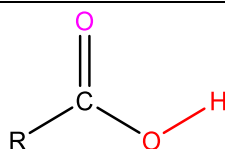
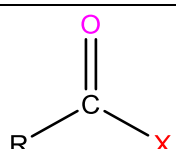
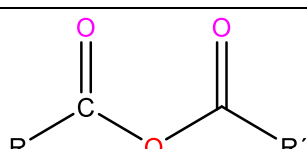
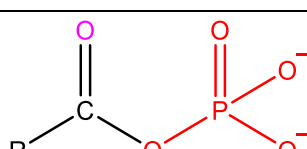
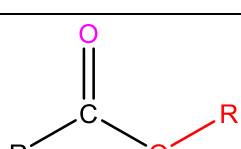
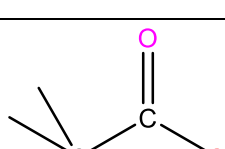
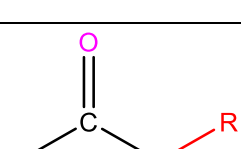


Figura 1. Estructura molecular del formaldehído.

Los compuestos carbonílicos más simples son las cetonas y los aldehídos. Las cetonas tienen dos grupos alquilo o arilo (-R, -Ar) enlazados al átomo de carbono carbonílico. Los aldehídos tienen como sustituyentes un grupo -R o -Ar en una posición y un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de carbono carbonílico (Wade, 2004). Estos compuestos están presentes en múltiples plantas y organismos. La mayor parte de las moléculas biológicas contienen grupos carbonilo, al igual que la mayor parte de los agentes farmacéuticos y muchas de las sustancias químicas sintéticas con las que tratamos todos los días (McMurry, 2012).

Nombre	Fórmula general	Terminación del nombre
Aldehído		<i>-al</i>
Cetona		<i>-ona</i>
Ácido carboxílico		<i>Ácido -oico</i>
Halogenuro ácido		<i>Halogenuro -ilo u oilo</i>
Anhídrido ácido		<i>Anhídrido -oico</i>
Acil fosfato		<i>Fosfato de -ilo</i>
Éster		<i>-oato</i>
Lactona (éster cíclico)		Ninguno
Tioéster		<i>-tioato</i>

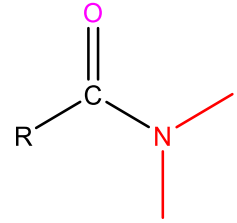
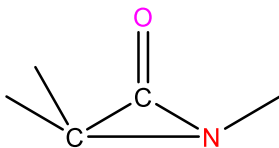
Amida		-amida
Lactama		Ninguno

Tabla 1. Tipos de compuestos carbonílicos (McMurry, 2012).

La reactividad del grupo carbonilo se interpreta en función de sus electrones π y los dos conjuntos de electrones no enlazados. Además de la estructura dipolar que contribuye a la estructura de resonancia del grupo carbonilo. Así mismo, la estructura del enlace carbonilo afecta tanto a la estabilidad de los compuestos carbonilo como a su reactividad (Ouellette & Rawn, 2015).

Teniendo en cuenta esta información y el orden de reactividad de los compuestos carbonílicos, de manera decreciente se encuentran los aldehídos y las cetonas, seguidos de los ésteres, debido a que el sustituyente -OR dona una densidad de electrones significativa por un efecto de resonancia. Los tioésteres son más reactivos que los ésteres, ya que los electrones del par solitario en el azufre se encuentran en orbitales “d” que tienen poca superposición con el enlace π carbonilo y, por lo tanto, proporcionan menos estabilización de resonancia que en un éster (Renslo, 2016).

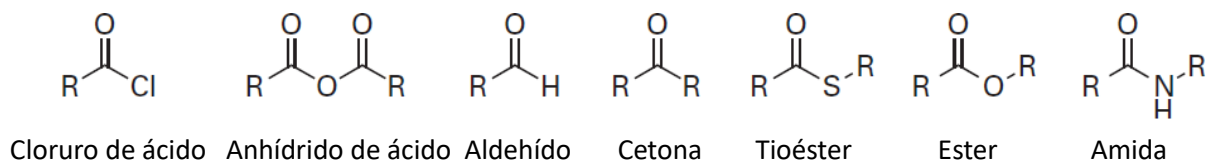


Figura 2. Grupos funcionales carbonilo en orden decreciente de reactividad de izquierda a derecha (Renslo, 2016).

Por otra parte, tanto el átomo de carbono como el de oxígeno presentan hibridación sp^2 por lo que el grupo carbonilo tiene estructura trigonal plana, formando ángulos de enlace de 120° (Miranda & Del Pilar, 2008). La distancia C=O es de aproximadamente 1.24 Å, mientras la longitud del enlace C-O en los alcoholes se aproxima a los 1.43 Å. El carbono del grupo carbonilo presenta una densidad de carga

bastante importante (Figura 3), que puede atribuirse a ambos efectos electrónicos: el mesomérico del grupo carbonilo, que involucra una estructura con separación de cargas, y el efecto inductivo del oxígeno (tienen el mismo sentido, luego se suman).

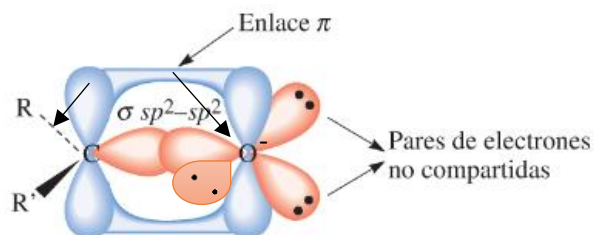


Figura 3. Estructura del Grupo carbonilo (Miranda & Del Pilar, 2008).

Incluso se habla de que, la distribución electrónica del grupo carbonilo es similar a la de un alqueno, sin embargo, hay diferencias significativas entre ambos. En primer lugar, el átomo de oxígeno presenta dos pares de electrones no compartidos y, en segundo lugar, al ser el oxígeno más electronegativo que el carbono, hace que la nube electrónica esté desplazada hacia el primero, originando una polarización del doble enlace con una carga parcial positiva en el carbono e igual cantidad de carga negativa en oxígeno, lo cual hace que el carbono sea electrófilo y el oxígeno nucleófilo (Miranda & Del Pilar, 2008).

Así mismo, la polarización del grupo carbonilo genera atracciones dipolo-dipolo entre las moléculas de las cetonas y de los aldehídos, lo que hace que los puntos de ebullición sean más altos que los de los hidrocarburos y éteres de masas moleculares similares. Por otra parte, las cetonas y los aldehídos no forman puentes de hidrógeno entre sí, pero si pueden formar enlaces puentes de hidrógeno mediante moléculas que contengan hidrógenos electronegativos como son el agua o el alcohol, por lo tanto, sus puntos de ebullición son más bajos que los de los alcoholes de masas moleculares similares (Wade, 2004). A continuación, se observan algunos puntos de ebullición de aldehídos y cetonas:

Tabla 2. Puntos de ebullición de principales aldehídos y cetonas (Miranda & Del Pilar, 2008).

Fórmula	Nombre	Punto de ebullición (°C)
HCOH	Metanal (formaldehído)	-21
CH ₃ CHO	Etanal (acetaldehído)	21
CH ₃ CH ₂ CHO	Propanal (propionaldehído)	49
CH ₃ COCH ₃	Propanona (acetona)	56
CH ₃ (CH ₂) ₂ CHO	Butanal (butiraldehído)	76
CH ₃ CH ₂ COCH ₃	Butanona (etilmetilcetona)	80
CH ₃ (CH ₂) ₃ CHO	Pentanal	102
CH ₃ CO(CH ₂) ₂ CH ₃	2-Pentanona	102
CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₃	3-Pentanona	102

Aldehídos

Los aldehídos se conforman por un grupo alquilo con un radical y un hidrogeno como sustituyentes, es decir, un hidrógeno enlazado al carbono del grupo carbonilo y un radical unido al carbono del grupo carbonilo (figura 4).

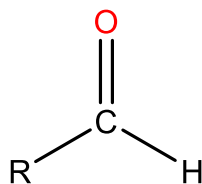


Figura 4. Estructura general de un aldehído (McMurry, 2012).

A pesar de presentar el mismo grupo funcional, existen diferencias de reactividad entre aldehídos y cetonas. Los aldehídos son, en general, más reactivos que las cetonas considerando las reacciones de adición nucleófilo por razones tanto estéricas como electrónicas. La presencia de dos sustituyentes alquilo en las cetonas hace que el ataque de un nucleófilo esté más impedido que en el caso de los aldehídos, donde uno de los sustituyentes es un átomo de hidrógeno (Miranda & Del Pilar, 2008).

Los aldehídos se oxidan con facilidad para formar ácidos carboxílicos, pero en general las cetonas son inertes a la oxidación. La diferencia es una consecuencia de la estructura: los aldehídos tienen un protón -CHO que puede sustraerse durante la oxidación, pero las cetonas no (McMurry, 2012).

El formaldehído y el acetaldehído son los aldehídos más comunes. El formaldehído es un gas a temperatura ambiente, por lo que a menudo se almacena y

se usa como una solución acuosa al 40% llamada formalina. Cuando se necesita formaldehído seco, se puede generar calentando uno de sus derivados sólidos, generalmente trioxano para obtener formaldehído (Wade, 2004).

El reactivo 4-nitrobenzaldehído es un compuesto carbonilo que contiene un grupo acilo ($R-C=O$) con su correspondiente radical sustituyente. La parte R del grupo acilo puede ser prácticamente cualquier estructura orgánica, la cual puede contener carbono, hidrógeno, oxígeno, halógeno, nitrógeno o azufre (McMurry, 2012).

Cetonas

Las cetonas están conformadas por dos grupos alquilo o arilo, los cuales están enlazados al grupo carbonilo (figura 5). Para obtener cetonas se puede hacer mediante oxidación de alcoholes secundarios. (Latscha, et al, 2023).

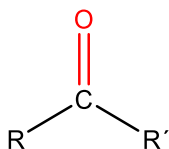


Figura 5. Estructura general de una cetona (Wade, 2004).

Las cetonas se caracterizan por ser menos reactivas que los aldehídos. La cetona más sencilla es la acetona, un líquido de olor agradable que se utiliza principalmente como disolvente de compuestos orgánicos y como removedor de barniz de uñas (Chang & A. Goldsby, 2013).

La mayoría de las cetonas son asimétricas (es decir, tienen dos grupos alquilo diferentes), se pueden formar dos enolatos regioisoméricos (enolato cinético y termodinámico) en la desprotonación, que puede conducir a la mezcla de productos alquilados estructuralmente isoméricos y, por lo tanto, controlar la regioselectividad de la α -alquilación de cetonas asimétricas es un tema de profunda investigación en síntesis de moléculas complejas.

Aplicación de las cetonas en la industria farmacéutica

Las cetonas tienen una amplia aplicación en la industria farmacéutica, una de sus aplicaciones es el desarrollo de antivirales a partir de aceites esenciales, se han desarrollado nuevos fármacos con estas características ya que pocos medicamentos antivirales promueven una terapia efectiva debido a la resistencia adquirida por

algunos virus a los medicamentos y la dificultad en el tratamiento de enfermedades virales. Así, los aceites esenciales se consideran una nueva opción terapéutica debido a sus componentes fitoquímicos, pero los estudios se centran en ensayos *in vitro*. Además, los estudios *in vivo* de compuestos vegetales como el acetaldehído decanoilo, el mirceno, el aldehído láurico, el α -pineno, el D-limoneno y la cetona de metilo *n*-nonil demuestran efectos positivos contra la infección por el VIH al interferir con la envoltura del virus (Neves, 2023). A continuación, se presentan componentes de aceites esenciales con propiedades antivirales con grupo cetona:

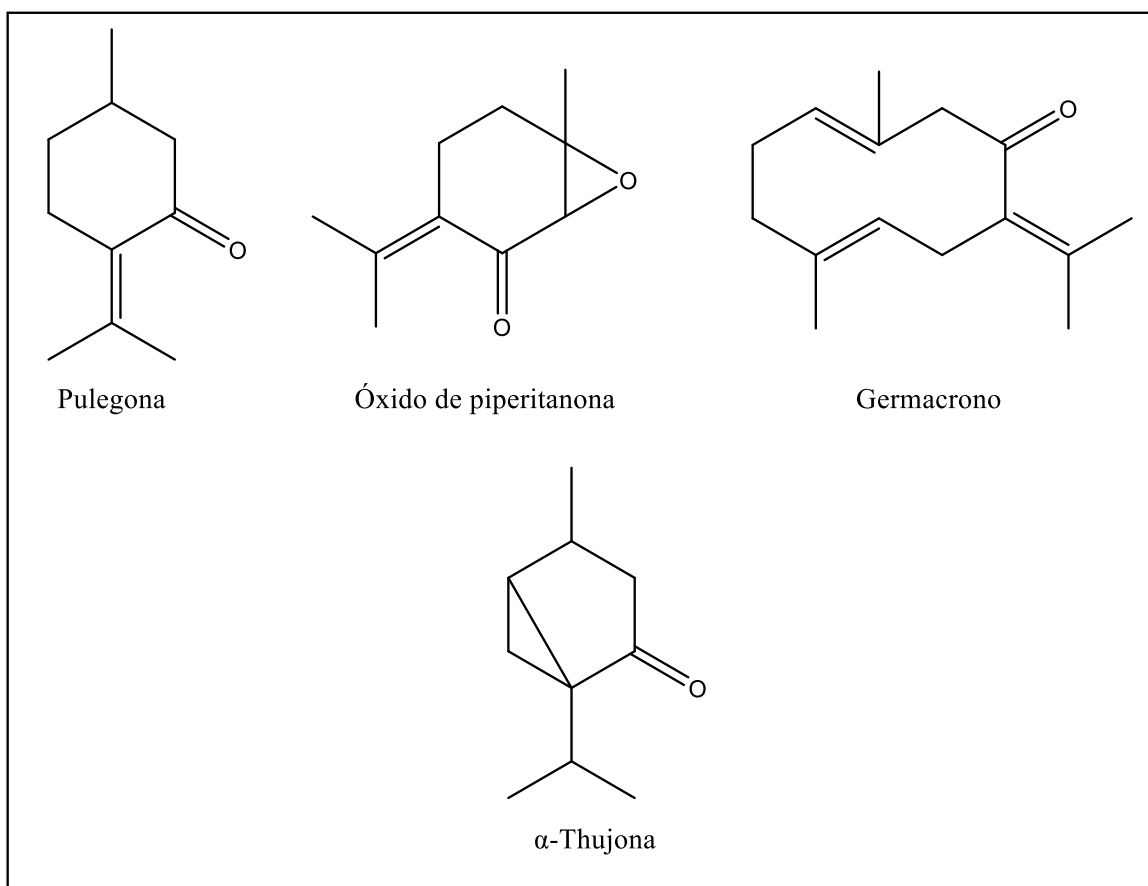


Figura 6. Componentes de aceites esenciales con propiedades antivirales (Neves, 2023).

Reacciones de cetonas

El agua es el solvente por preferencia de muchas reacciones, por sus propiedades químicas y física; por lo tanto, las reacciones del agua, ya sea que actúe como nucleófilo o como ácido o base, son de gran interés. En las discusiones mecanicistas que siguen, será útil recordar dos puntos generales. La primera es que

las reacciones de formación de enlaces C-O, como la adición de agua a un carbonilo, suelen ser procesos mucho más lentos que las reacciones de transferencia de protones (ácido-base). El segundo punto es que las especies químicas (reactivos, intermedios o productos) en las que las cargas opuestas están separadas en el espacio serán generalmente más altas en energía que las especies neutras con una carga distribuida más uniformemente. (Renslo, 2016) Estos pasos se pueden apreciar a continuación:

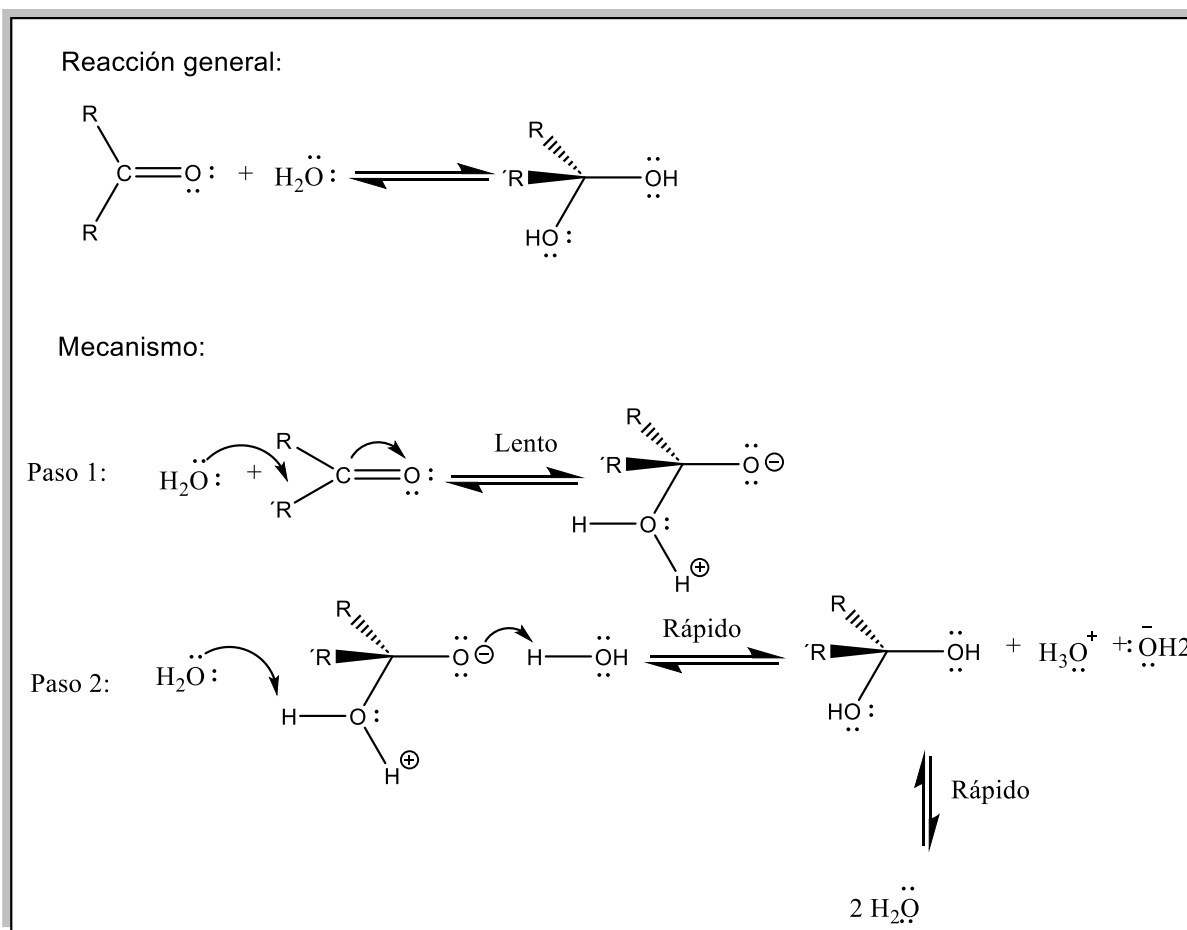


Figura 7. Hidratación de un aldehído o cetona en condiciones neutras pH ~7, (Renslo, 2016).

Dentro de nuestro organismo las cetonas tienen un arduo trabajo en el sistema cardiovascular ya que regulan a este sistema, influyen en el metabolismo energético, también interactúan en la señalización celular, en la inflamación y en las enfermedades cardiovasculares. En el corazón se producen marcadas alteraciones del metabolismo energético ante la presencia de enfermedades cardiovasculares. Esto puede incluir

una producción alterada de ATP mitocondrial, disminuciones en la flexibilidad metabólica y disminuciones en la eficiencia de la producción de ATP. Dependiendo del tipo de enfermedad cardiovascular, la oxidación mitocondrial de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos pueden verse comprometidas, lo que conduce a un "déficit de energía" en el corazón. Las cetonas proporcionan una fuente alternativa potencial de energía para el corazón y la oxidación mitocondrial de las cetonas puede ayudar al corazón a adaptarse al estrés (D. Lopaschuk & R. B. Dyck, 2023). Teniendo esto en cuenta, las cetonas, son una fuente de energía que permite regular el sistema.

Los cuerpos cetónicos se sintetizan en el hígado en gran parte a partir de ácidos grasos libres (no esterificados) circulantes. El acetoacetyl-CoA derivado de la β -oxidación mitocondrial de los hepatocitos (AcAc-CoA) se condensa con acetyl-CoA a través de una reacción catalizada por la enzima mitocondrial 3-HMGCS2 (hidroximetilglutaril-CoA sintasa 2; Figura 8). El producto 3-hidroxiglutaril-CoA (HMG-CoA) es escindido posteriormente por la HMG-CoA liasa (HMGCL) a acetyl-CoA y AcAc. La BDH1 mitocondrial (D- β -hidroxibutirato deshidrogenasa 1) cataliza el equilibrio de AcAc y D- β OHB en una reacción acoplada NAD/NADH. Los órganos extrahepáticos, incluidos el corazón y el riñón, son capaces de cetogénesis, pero en casi todos los contextos solo el hígado contribuye a los cuerpos cetónicos circulantes producidos endógenamente. La primera reacción en el tejido extrahepático, incluido el corazón, es una reversión de la reacción BDH1 en la que el D- β OHB se convierte de nuevo en AcAc a través de BDH1 (Figura 8). La enzima SCOT (succinil-CoA:3-oxoácido-CoA transferasa, codificada por OXCT1) cataliza una conversión de AcAc a AcAc-CoA en una reacción acoplada a succinil-CoA/succinato. Además, AcAc-CoA produce dos moléculas de acetyl-CoA a través de la reacción de tiolasa de AcAc-CoA catalizada en su mayoría por acetyl-CoA acetiltransferasa 1 (p. ej., ACAT1). La oxidación de cetonas se produce debido a la acción masiva y al rápido recambio de acetyl-CoA en el ciclo del TCA a través del citrato sintasa, que sirve como combustible para la producción final de ATP (Mastuura, et al, 2023).

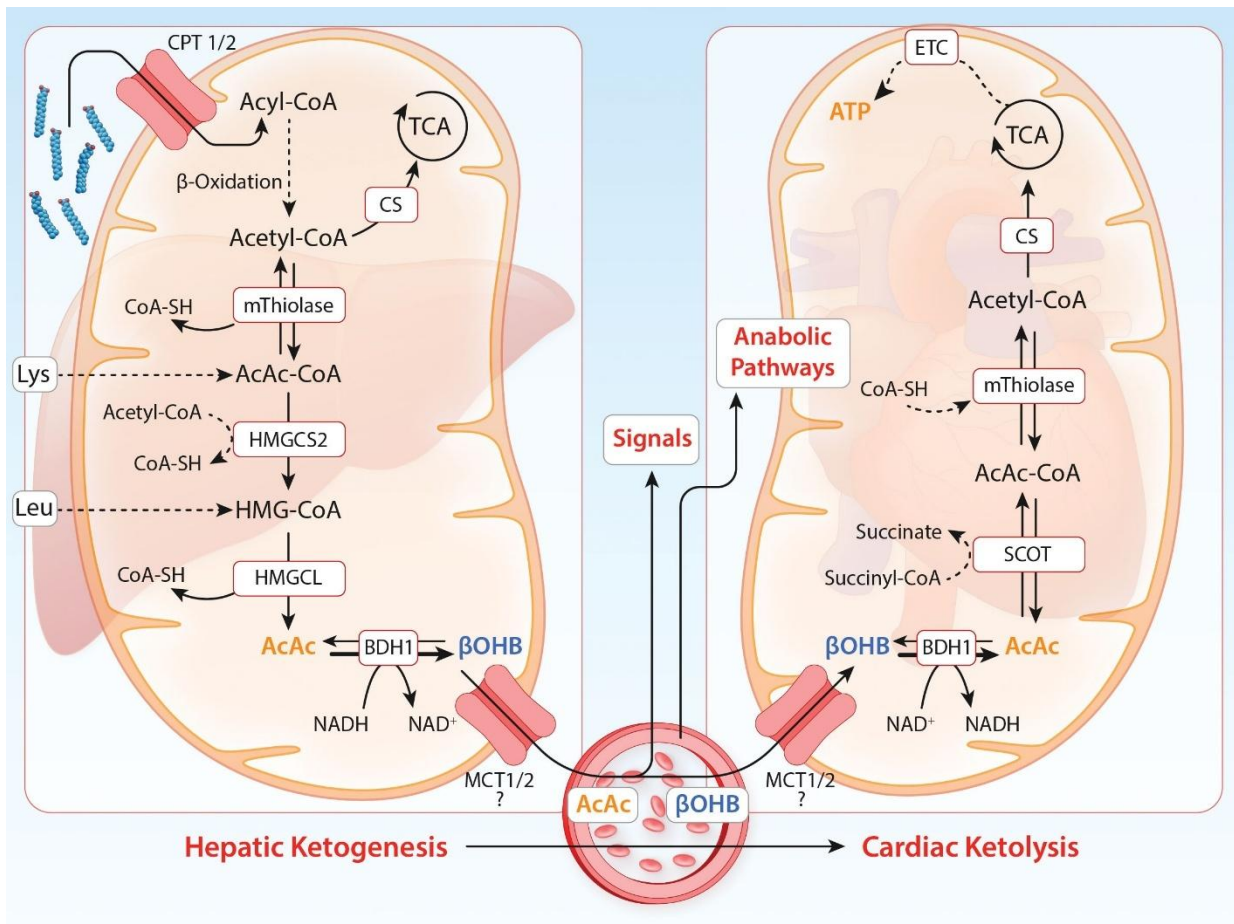


Figura 8. Cetogénesis hepática y cetólisis cardíaca. Vías de cetogénesis mitocondrial hepática y oxidación mitocondrial cardíaca de los cuerpos cetónicos acetoacetato (AcAc) y D- β -hidroxibutirato (β OHB). BDH1 indica D- β -hidroxibutirato deshidrogenasa 1; CoA: coenzima A; CS: citrato sintasa; ETC, cadena de transporte de electrones; HMGCL, 3-hidroximetilglutaril-CoA liasa; HMG-CoA, 3-hidroxiglutaril-CoA; HMGCS2, 3-hidroximetilglutaril-CoA sintasa 2; Leu, leucina; Lys, lisina; NAD, nicotinamida adenina dinucleótido; SCOT, succinil-CoA:3-oxoácido-CoA transferasa; y TCA, ácido tricarbóxico. (Mastuura, et al, 2023).

Hidrazonas

Generalidades

Las hidrazonas poseen un grupo azometina $-\text{NHN}=\text{CH}-$ y constituyen una clase importante de compuestos como estructuras diana para diversas actividades biológicas. Son una clase de compuestos ampliamente utilizados en síntesis orgánica, muy efectivos cuando se utilizan como productos intermediarios y de acoplamiento que se pueden sintetizar utilizando el componente de hidrógeno activo del grupo azometina $-\text{CONHN}=\text{CH}-$. (D. Rajput, et al., 2017).

Las hidrazonas se forman cuando las hidracinas se condensan con aldehídos y cetonas. Por la condensación de aldehídos con fenilhidrazina a un pH de 4-5, y

típicamente son compuestos cristalinos. Las hidrazonas son frecuentemente más eficientes que las oximas en esta reacción, ya que su mayor peso molecular provoca una menor solubilidad en la mayoría de los solventes y, por lo tanto, a menudo pueden aislarse y recristalizarse más fácilmente (Tunc, et al., 2003).

Además, constituyen una clase de moléculas bioactivas que se destacan tanto por sus amplias propiedades biológicas como farmacológicas. Debido a su toxicidad mínima y efectos máximos en el tratamiento de algunas enfermedades, se ha informado que estos compuestos se sintetizan como candidatos a fármacos y se utilizan en actividades biológicas en muchos estudios. Las hidrazonas, que llevan un grupo imina (azometina), se caracterizan por mostrar fuertes actividades antioxidantes en la eliminación de radicales libres (Cinar & Topal, 2022). También, son una clase eficiente de materiales orgánicos para óptica no lineal. Dado que la columna vertebral de la hidrazona es un transmisor asimétrico, aumenta fuertemente la no linealidad molecular para las sustituciones de grupos donantes y salientes de electrones (Nair, et al., 2022).

Actualmente, las hidrazonas han tomado un papel muy relevante en el área de la investigación en temas de salud ya que, poseen diversas propiedades biológicas y farmacológicas, como antimicrobianas, antiinflamatorias, analgésicas, antifúngicas, antituberculosas, antivirales, anticancerígenas, antiplaquetarias, antipalúdicas, anticonvulsivas, cardioprotectores, antihelmínticas, antiprotozoarias y antitripanosómicas (Verma G., et al., 2014). Teniendo esto en cuenta las hidrazonas son compuestos orgánicos que tiene diferentes aplicaciones, las cuales pueden ser de gran utilidad para el área de medicina.

El objetivo de la síntesis es la obtención de productos que puedan resultar muy costosos o escasos, especialmente si éstos se aíslan de fuentes naturales, estos productos pueden ser nuevos productos con aplicaciones comerciales y necesarios en cantidades suficientes (los productos naturales en general se aíslan sólo en pequeñas cantidades). También, los productos sintetizados se utilizan en diversos estudios, por ejemplo, relación estructura - actividad biológica, mejoramiento de ciertas características físicas y químicas, validación de los fundamentos de las reacciones

utilizadas, mecanismos de reacción, etc. (Marcano & Cabrera, 2016). A continuación, se observa el mecanismo general para la obtención de las hidrazonas:

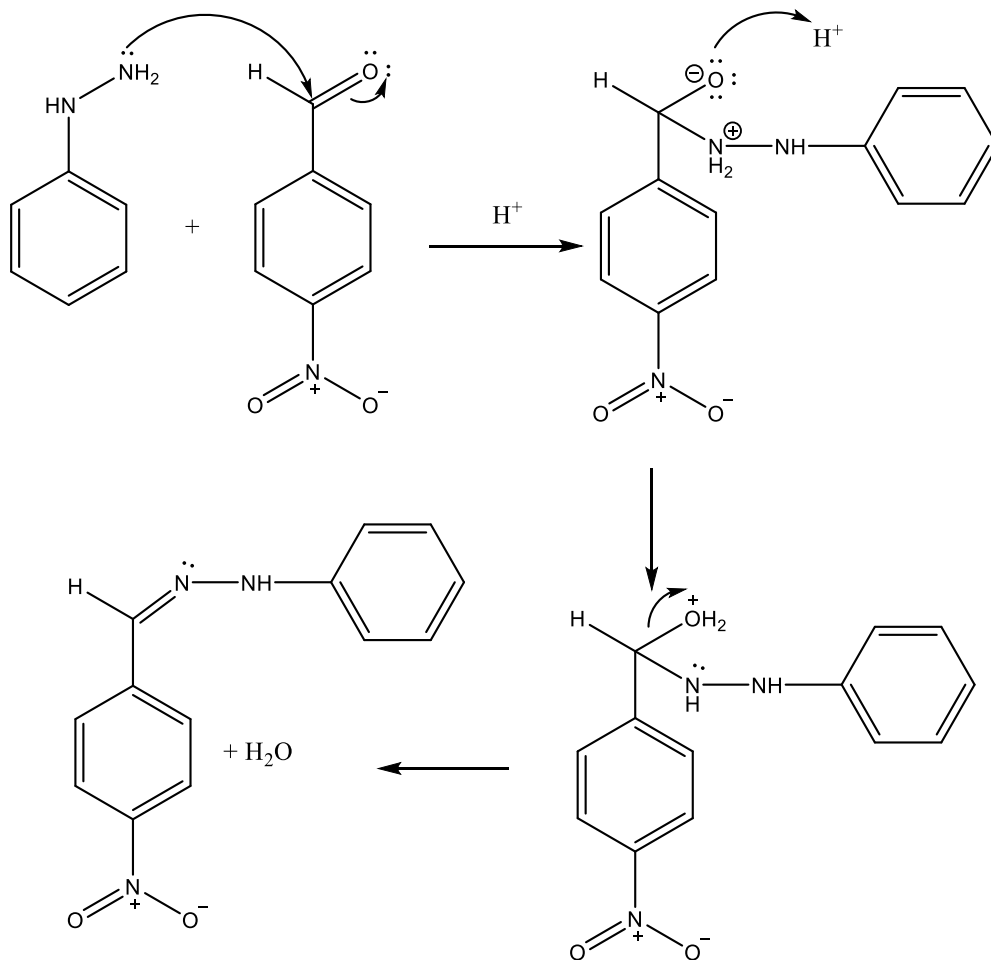


Figura 9. Esquema de reacción

Para la propuesta de mecanismo de acción del compuesto sintetizado, se propone de manera inicial la protonación del carbonilo lo que provoca que comience el ataque nucleofílico en el aldehído por los electrones del par no enlazados de la hidracina, lo cual, conduce al intermediario tetraédrico dipolar. Luego se establece el equilibrio ácido base, lo que conlleva a la eliminación de una molécula de agua como subproducto.

A continuación, se muestra una manera esquemática de cómo sería el probable mecanismo de acción de la hidrazona en el caso de tener efecto analgésico, recordando que incluso la posición de los diferentes sustituyentes puede interferir:

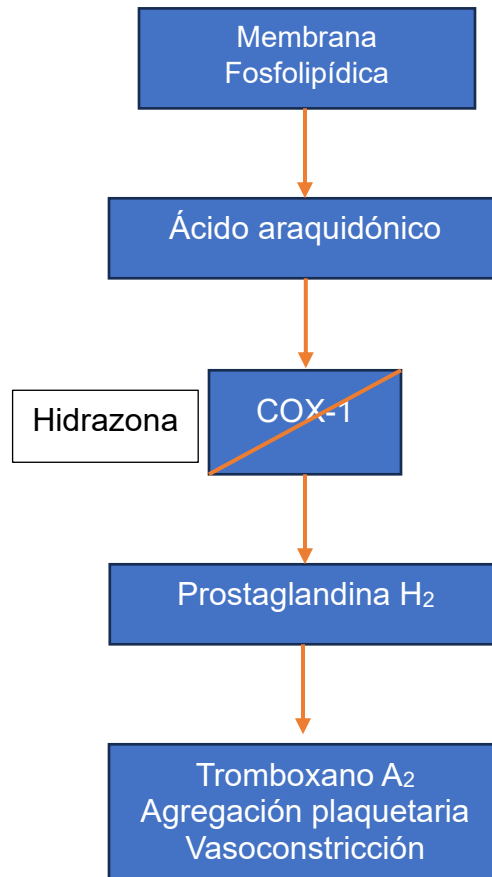


Figura 10. Probable mecanismo de acción de la hidrazona.

Importancia biológica de las hidrazonas

Actividad anticancerígena

La 1,2-dimetilhidracina (DMH) es un carcinógeno específico del colon ampliamente utilizado en animales de experimentación para inducir tumores colorrectales. El CCR (cáncer colorrectal) inducido por DMH emana de diversas alteraciones moleculares e histopatológicas en el epitelio colónico, como el desarrollo de focos de criptas aberrantes (ACF) y focos de depleción de mucina (MDF). (Jisha, et al., 2021).

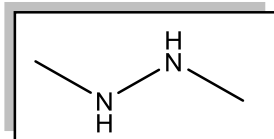


Figura 11. Estructura de 1,2-dimetilhidracina (Jisha, et al., 2021).

El compuesto de la figura 11, mostró la mayor actividad quimioprevención en una prueba de carcinogénesis de piel de ratón en dos etapas. Se examinaron sus efectos sobre la carcinogénesis *in vivo* en dos etapas utilizando piel de ratón inducidas por 9,10-Dimetil-1,2-benzantraceno (DMBA) como iniciador y activador del plasminógeno tisular (TPA) como promotor. Durante la prueba, no se observaron efectos tóxicos significativos, como inflamación y daño lesional (edema, erosión y úlcera), en las áreas de piel de ratón tratadas tópicamente con compuestos de hidrazonas. El tratamiento con el compuesto de la figura 11 (85 nmol) junto con DMBA/TPA redujo el porcentaje de ratones portadores de papiloma al 40-70 % durante las semanas 10-15, y posteriormente al 90 % durante la semana 18 y alcanzó el 100 % en la semana 20 (Gangarapu, et al., 2014).

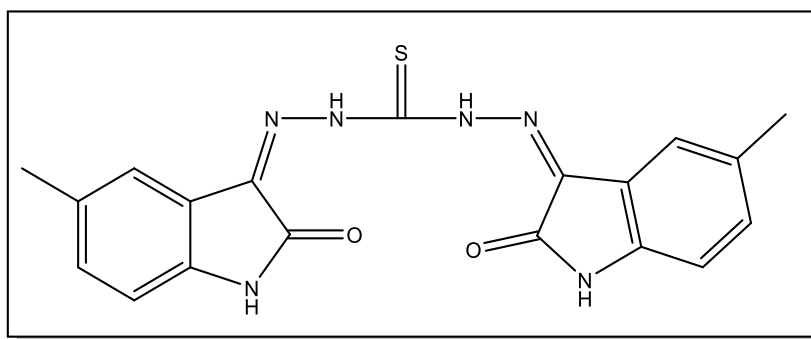


Figura 12. Estructura del compuesto (Gangarapu, et al., 2014).

Para el compuesto anterior se mezcló tiocarbhidrazida o carbhidrazida (0,01 mol) con derivados de isatina sustituidos apropiados (0,02 mol) en etanol-ácido acético (1:1). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se deja enfriar, se mantiene durante la noche, el precipitado formado se separa por filtración. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna y posteriormente por recristalización con etanol. (Gangarapu, et al., 2014).

Actividad antiparasitaria

Las enfermedades que son provocadas por los parásitos afectan a nuestra nación, son un problema grande para la salud de las personas. La leishmaniasis es una clase de enfermedades que son causadas por un grupo heterogéneo de protozoos del género *Leishmania*, los que producen diversas y variadas manifestaciones clínicas, caracterizadas por lesiones cutáneas, mucosas o viscerales y son transmitidas por la picadura de insectos dípteros de la familia Phlebotomidae. Los reservorios por lo general son mamíferos silvestres y/o domésticos y en algunas ocasiones el humano. Las hidrazonas que se sintetizan a partir de los activos cromanos y tiocromanos (figura 12), tienen actividad antiparasitaria debido a sus efectos inhibidores en las proteasas de los parásitos (Upegui, y otros, 2019).

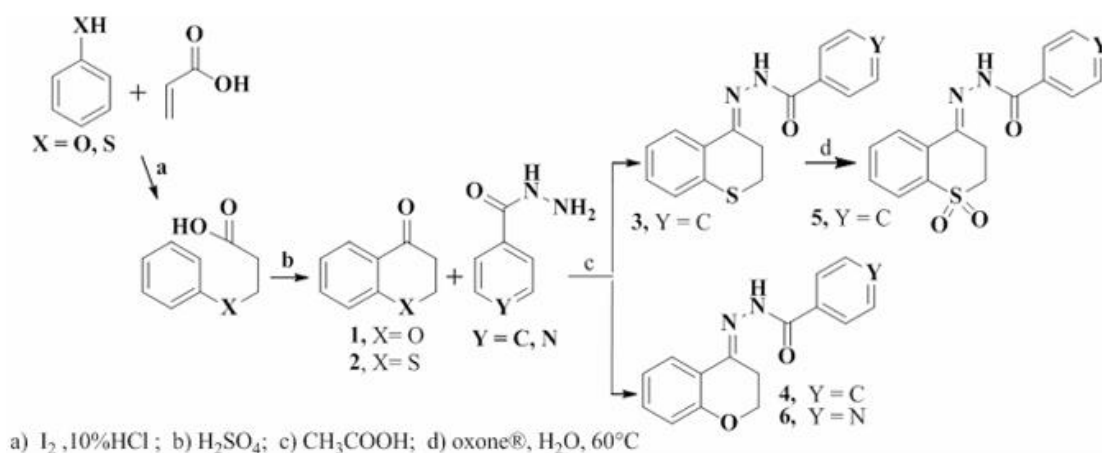


Figura 13. Obtención de hidrazonas croma (Upegui, et al, 2019)

Los compuestos sintetizados que se observan en la figura 12 corresponden al ácido benzoico, 2-(2,3-dihidro-4H-1-benzotiofiran-4-ilideno) hidrazida (3), ácido benzoico, 2-(2,3-dihidro-4H-1-benzopirán-4-ilideno) hidrazida (4), ácido benzoico, 2-(2,3-dihidro-1,1-dióxido 4H-1-benzotiofiran-4-ilideno) hidrazida (5) y ácido 4-piridina carboxílico, 2-(4H-1-benzopirán-4-ilideno) hidrazida (6) respectivamente.

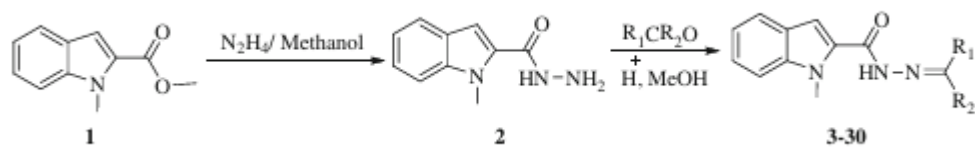


Figura 14. Síntesis de indol 2-hidrazonas 3–30 (Taha, et al, 2014).

En la figura 13, se observa las condiciones en las que se sintetizaron alrededor de 30 indol-2-hidrazonas a partir de indol-2-hidrazida con diferentes aldehídos aromáticos y acetofenonas a reflujo. El compuesto obtenido se recrystalizó a partir de metanol (Taha, et al 2014).

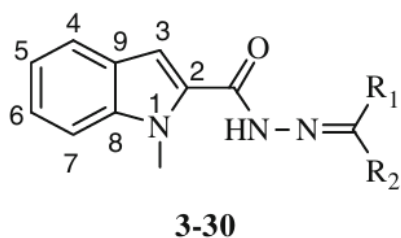


Figura 15. Estructura general de los compuestos 3–30 (Taha, et al, 2014).

Dentro de esta investigación, se realizó una prueba *in vitro* para determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (IC₅₀) de los compuestos 3 al 30 como se muestra en la siguiente tabla:

Comp. No.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM ± SEM)	Comp. No.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM ± SEM)
3		H	5.12 ± 0.34	17		CH ₃	4.89 ± 0.31
4		H	12.12 ± 0.89	18		CH ₃	10.18 ± 0.74
5		H	15.12 ± 0.92	19		CH ₃	13.02 ± 0.82
6		H	6.16 ± 0.38	20		CH ₃	4.89 ± 0.26
7		H	8.18 ± .052	21		CH ₃	6.18 ± .045
8		H	4.01 ± 0.32	22		CH ₃	28.12 ± 1.16
9		H	30.12 ± 1.32	23		CH ₃	3.81 ± 0.29

Tabla 3. Actividad antileishmanial in vitro de los compuestos 3-9,17-23 (Taha, et al, 2014).

Comp. No.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM ± SEM)	Comp. No.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM ± SEM)
10		H	8.86 ± 0.72	24		CH ₃	1.86 ± 0.09
11		H	20.14 ± 1.11	25		CH ₃	12.14 ± 0.94
12		H	2.26 ± 0.16	26		CH ₃	15.68 ± 1.08
13		H	15.14 ± 1.02	27		H	11.14 ± 0.84
14		H	NA ^b	28		H	22.14 ± 1.21
15		H	5.26 ± 0.26	29		H	NA ^b
16		H	22.60 ± 1.16	30		H	16.14 ± 1.09
	Pentamidine*		7.02 ± 0.09				

Tabla 4. Actividad antilishmanial in vitro de los compuestos 10 – 16, 24-30 (Taha, et al, 2014).

Analizando la tabla 4 se puede observar que, el compuesto con una mayor actividad antilishmanial es el número 22 con un valor IC₅₀ de 28.12, gracias a esto, se puede concluir que, las hidrazonas también tienen una aplicación en este tipo de padecimientos causados por cierto tipo de parásitos.

Anticonvulsivante

La epilepsia es el cuarto trastorno neurológico más común, grave y crónico en personas de todas las edades. Un informe de la Organización Mundial de la Salud reveló que, más de 65 millones de personas (el 80% de los países en desarrollo) padecen epilepsia en todo el mundo. De modo que, Singh y Col. en el 2022, prepararon compuestos titulados (5-benzotiazol-2-il-2-metoxi-fenoxi)-ácido acético (1-etilideno-sustituido)-hidrazida (6a-o), mismos que se describe en la figura 15.

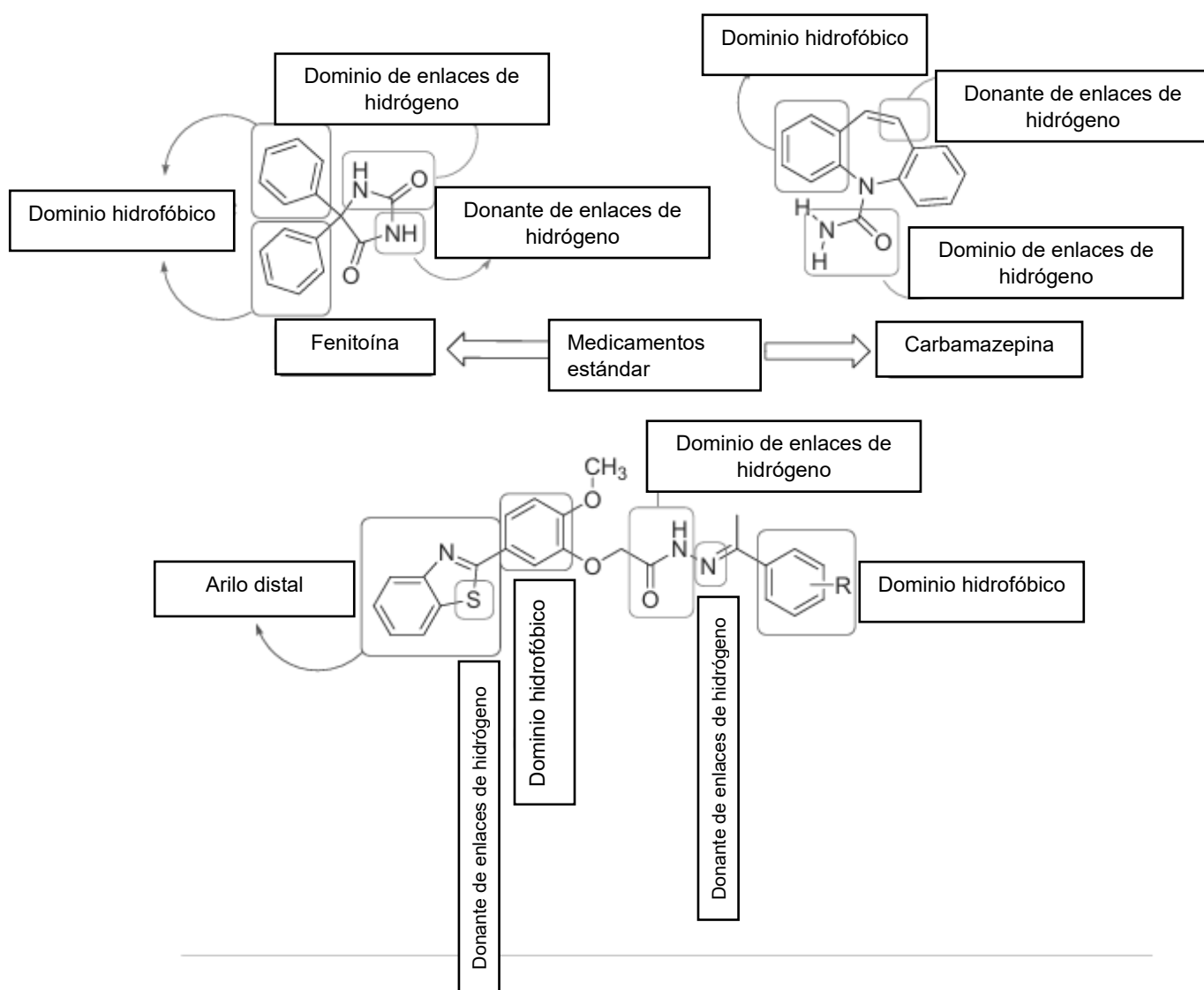


Figura 16. Estructura y dominio farmacológico de los compuestos sintetizados y de los fármacos estándar (Singh, et al., 2022).

La actividad antiepiléptica de los compuestos sintetizados (6a-o) se evaluó utilizando protocolos estándar como el electrochoque máximo (MES) y los modelos de convulsiones inducidas por la prueba de pentilentetrazol subcutáneo (ScPTZ) en ambos ratones albino. Estas pruebas tenían como objetivo identificar los compuestos que proporcionaban protección contra la ausencia generalizada (petimal) y las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Todos los compuestos sintetizados se administraron vía i.p. (intraperitoneal) a los grupos seleccionados en dosis de 30, 100 y 200 mg/kg de peso corporal, y las observaciones se tomaron en dos intervalos de tiempo diferentes (0.5 h y 4 h), en el caso de la actividad anticonvulsivante, se administraron compuestos de ensayo 0,5 h antes del tratamiento con scPTZ y se detectó la protección en términos de ausencia de observación de un episodio de espasmos clónicos durante 5 s de duración. Entre ellos, se encontró que los compuestos 6c, 6g, 6n y 6o (figura 15) tenían el potencial antiepiléptico más activo a la dosis de 30 mg/kg después de 0,5 h, así como a las 4 h en los modelos MES y scPTZ sin neurotoxicidad (Singh, et al., 2022).

Actividad antimicrobiana

Dentro de la actividad antimicrobiana el autor Bisher, menciona los complejos de metales de transición sintetizados de ligandos de hidrazona frente a las actividades antituberculosas y antimicrobianas, con la esperanza de obtener un agente terapéutico significativo. El ligando de hidrazona 1, tuvo un valor de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de 0.0501 y 0.0251 $\mu\text{mol/ml}$ para cepas bacterianas y fúngicas, respectivamente, mientras que el ligando de hidrazona 2 presentó un valor de CMI 0.0255 $\mu\text{mol/mL}$ (Kumar, et al., 2023).

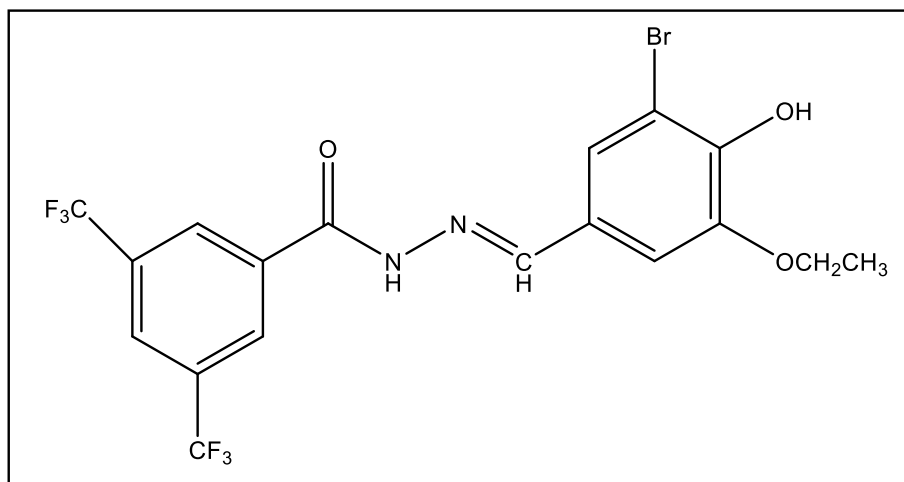


Figura 17. Estructura de ligando de hidrazona 1 (Kumar, et al., 2023).

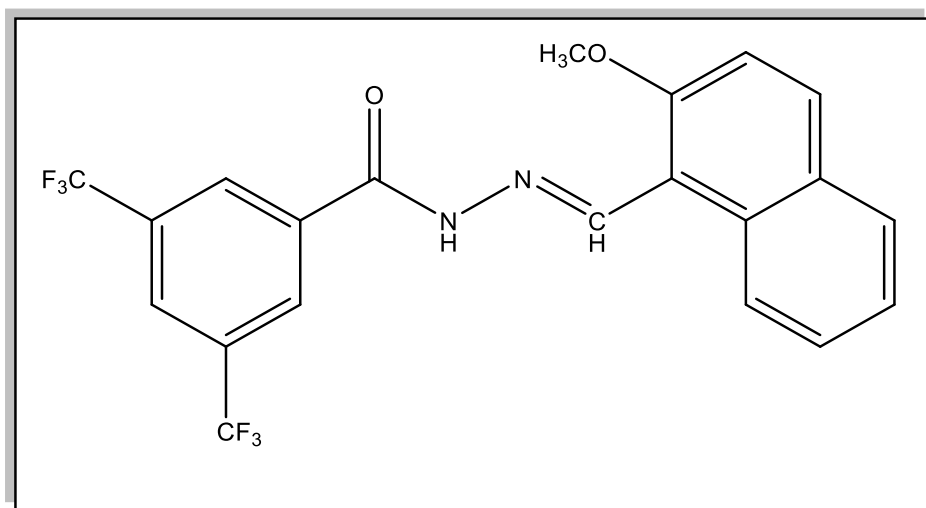


Figura 18. Estructura de ligando de hidrazona 2 (Kumar, et al., 2023).

Otro artículo menciona la obtención del compuesto mononuclear [Co (*N, N*-bis (3,5 diclorosalicilideno) hidrazina₂ (H₂O) que contiene *N, N*-bis (3,5-diclorosalicilideno) hidracina se obtiene a partir de 3,5-diclorosalicilaldehído tiosemicarbazona en condiciones hidrotermales. Dicho compuesto derivado de hidrazona se evaluó frente a diferentes cepas para ver su efecto antimicrobiano. Una fue la *N, N*-bis (3,5-diclorosalicilideno), 3,5-diclorosalicilaldehído tiosemicarbazona. Las tasas bacteriostáticas frente a *E. coli* y MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) alcanza el 89.41 % y el 93.17 % a diferentes concentraciones, indicando que podría ser un agente antibacteriano prometedor (Peng, et al, 2023).

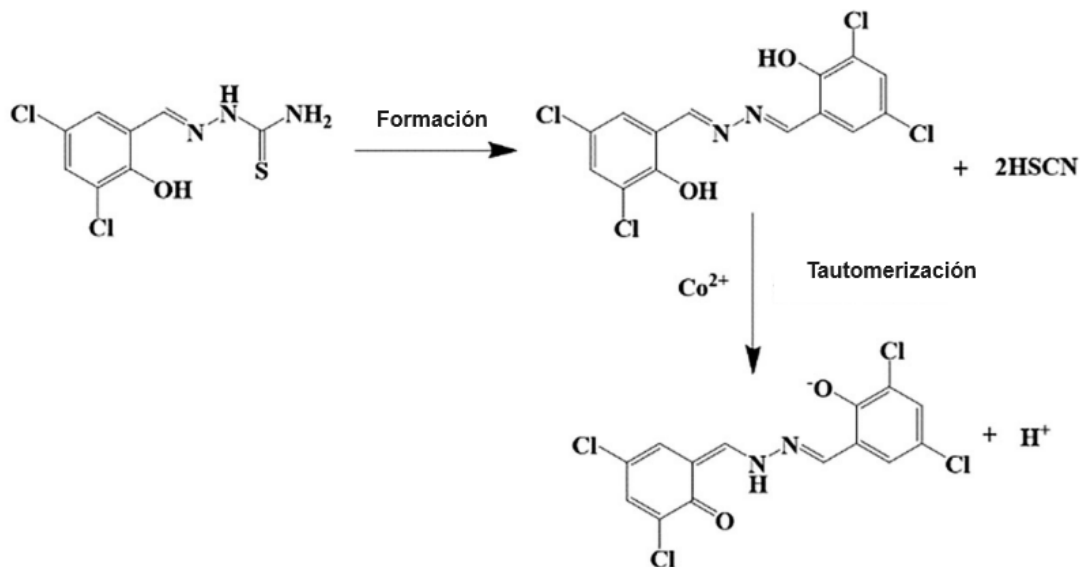


Figura 19. La formación detallada de ligandos *in situ* y el proceso de tautomerismo de ligandos (Peng, et al, 2023).

Otro ejemplo de un compuesto sintetizado para ver su actividad antimicrobiana es el (*E*)-4-(5-(2-(4-hidroxibenciliden) hidrazona)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benceno-1,2,3-triol con complejos metálicos donde se mostró que los complejos de metales de transición mejoraron la actividad antimicrobiana que la del ligando libre. La actividad de los metales de transición se puede exponer sobre la base del concepto de Overton y la teoría de la quelación (Essam, et al., 2023).

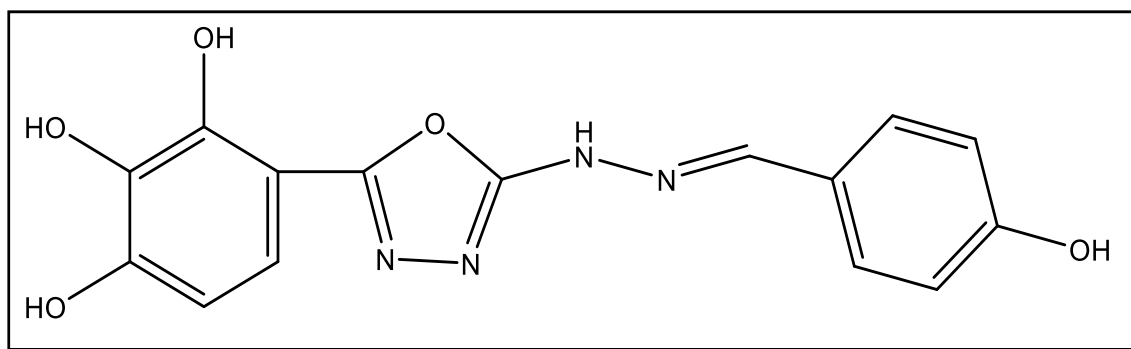


Figura 20. Estructura de (*E*)-4-(5-(2-(4-hidroxibenciliden) hidrazona)-1,3,4-oxadiazol-2-il) benceno-1,2,3-triol (Peng, et al, 2023).

El autor Zhi Xu diseño, sintetizó y evaluó una serie de nuevos híbridos que contienen 8-OMe CPFX por su actividad antimicobacteriana y antibacteriana *in vitro*. Los resultados muestran que todos los híbridos 8-OMe CPFX-hidrazonas (excepto 7) tienen una actividad potente contra la cepa TMC 102 [H37Rv] de *Mycobacterium*

tuberculosis (MTB H37Rv) (MIC: $<0,5 \mu\text{M}$), que es mejor que el fármaco original CPFX (MIC: $1,30 \mu\text{M}$), algunas de las cepas Grampositivas probadas (MIC: $0,06\text{-}4 \mu\text{g/mL}$) y la mayoría de las cepas gram-negativas (MIC: $\leq 0,03\text{-}4 \mu\text{g/mL}$). Sin embargo, los resultados sugieren que la liofilia no parece ser un parámetro importante que afecte tanto a la actividad anti-MTB como a la antibacteriana (Xu, et al, 2017).

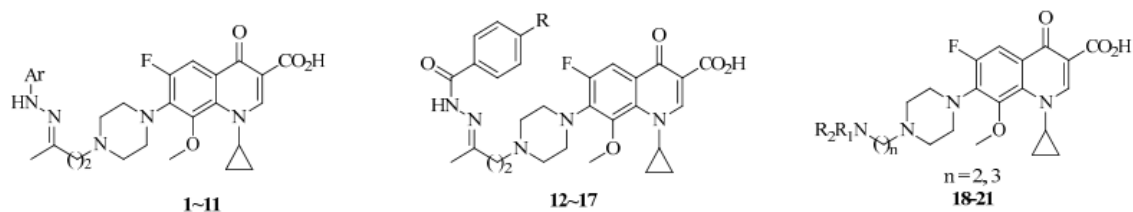


Figura 21. Estructuras 1-21 frente a MTB H₃₇Rv (Xu, et al, 2017).

Tabla 5. Actividad de los compuestos 1-11 frente a MTB H₃₇Rv (Xu, et al, 2017).

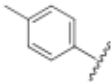
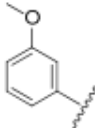
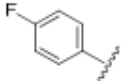
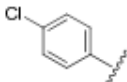
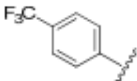
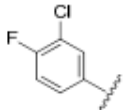


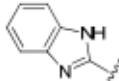
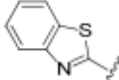
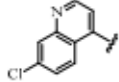
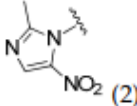
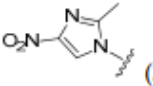
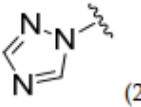

Compound.	Ar, R or R ₁ R ₂ N (n)	Clog P ^a	MIC (μM)
1		2.45	0.398
2		2.04	0.434
3		2.26	0.215
4		2.82	0.433
5		3.12	0.394
6		3.03	0.396
7		0.99	1.78
8		0.99	0.372
9		1.91	0.434
10		2.47	0.313
11		3.15	0.266

Tabla 6. Actividad de los compuestos 12-21 frente a MTB H₃₇Rv (Xu, et al, 2017).

Compound.	Ar, R or R ₁ R ₂ N (n)	Clog P ^a	MIC (μM)
12	-H	0.99	0.226
13	-OCH ₃	1.27	0.214
14	-OH	0.66	0.210
15	-F	1.34	0.266
16	-Cl	1.90	0.272
17	-NO ₂	1.16	0.294
18	 (2)	-0.13	1.72
19	 (3)	-0.01	60.3
20	 (2)	-1.16	4.10
21	 (2)	0.88	14.2

El científico Wang sintetizó derivados de hidrazona con significativa actividad antibacteriana. Por otro lado, Babahan sintetizó y evaluó la actividad antimicrobiana de derivados de hidrazona que contienen complejos de metales de transición. Además, Ozkay sintetizó nuevos derivados de bencimidazol que contienen un grupo hidrazona, mostrando actividad antibacteriana contra diversas cepas bacterianas. (Verma G, et al., 2014)

Analgésica y antiinflamatoria

Se han desarrollado diversos derivados de hidrazona para superar los trastornos y la toxicidad gastrointestinal que originan los analgésicos comunes. Por ejemplo, Mohamed Eissa ha desarrollado derivados del ácido antranílico y menciona que estos tienen una importante actividad antiinflamatoria. Además, las hidrazonas que contienen 5-metil-2-benzoxazolinonas, desarrolladas por Salgin-Gökşen, exhiben una buena actividad analgésica y antiinflamatoria. Khan, por otra parte, ha descrito la actividad antiinflamatoria de las hidrazonas, derivados de la

quinoxalinona. Así mismo, Rajitha ha evidenciado una buena actividad antiinflamatoria de los derivados de arilhidrazona. Bhandari por su parte, ha sintetizado bencilidenedrazidas con destacada actividad analgésica y antiinflamatoria (Verma G, et al., 2014).

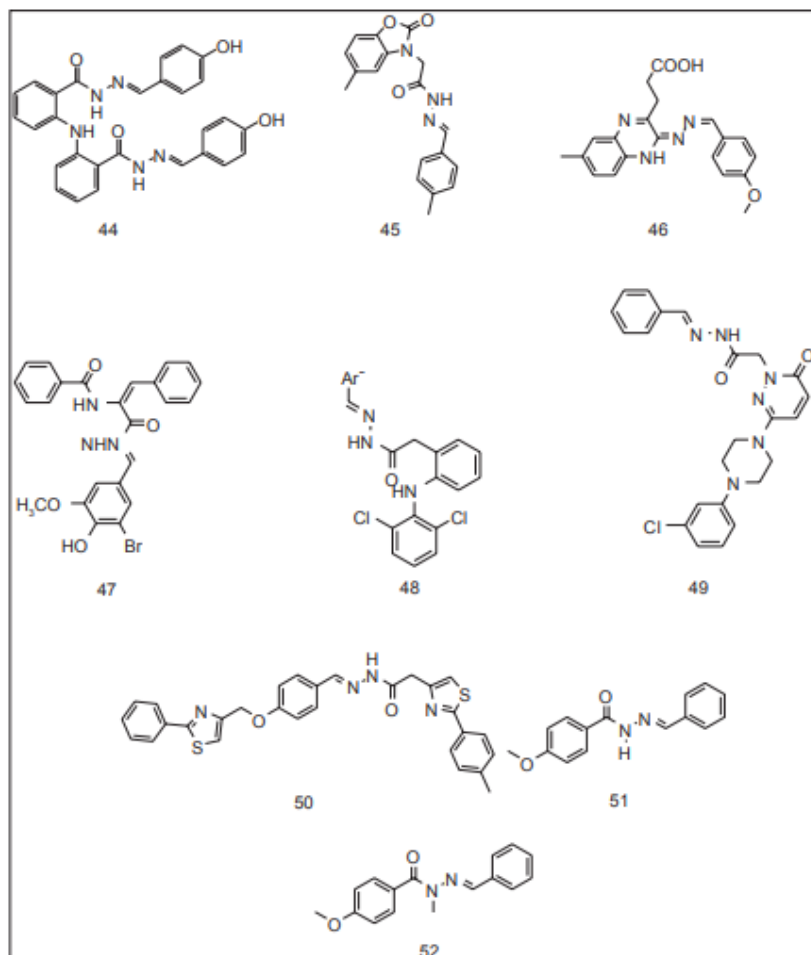


Figura 22. Estructura de las hidrazonas reportadas como agentes analgésicos y antiinflamatorios (Verma G, et al., 2014).

Dolor

Definición

Para poder entender que son los analgésicos y antiinflamatorios, primero debemos entender que es el dolor y como afecta la salud de los pacientes. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”. Esto implica que el grado de

dolor experimentado por el paciente puede no estar relacionado con la extensión del daño tisular subyacente, y que la angustia emocional o espiritual puede aumentar la experiencia de dolor del paciente (Lee & Abrahams, 2012).

Tipos de dolor

Hay diferentes tipos de dolor que pueden presentar las personas, los cuales se clasifican en función de diversos criterios:

Según su duración

- Dolor agudo: es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos por una noxa. Tiene función de protección biológica (alarma a nivel del tejido lesionado). Los síntomas psicológicos son escasos y limitados a una ansiedad leve (Ferrandiz, 2021)
- Dolor crónico: Tiene una duración de más de 3 o 6 meses, se prolonga más allá de la curación de la lesión que lo originó o se asocia a una afección crónica. Tanto la intensidad como la etiología y el patrón de evolución son muy variables (Del Arco, 2015).

Según su origen

- Dolor nociceptivo: Los estímulos nociceptivos son detectados por terminaciones nerviosas libres de neuronas periféricas que sinaptan con neuronas aferentes secundarias de la médula espinal. Luego estas fibras se cruzan para formar las vías nociceptivas ascendentes. Una vez alcanzadas las estructuras subcorticales, se activan las neuronas del tálamo, quienes envían el estímulo hacia la corteza somatosensorial, desencadenando la percepción consciente del dolor y activando el sistema inhibitorio descendente (Wen, y otros, 2020).
- Dolor neuropático: Se origina por un estímulo directo del Sistema Nervioso Central (SNC) o una lesión de los nervios periféricos. No se relaciona, por tanto, con la estimulación de las terminales sensitivas y suele acompañarse de disestesias y parestesias (Del Arco, 2015).

- Dolor psicógeno: Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo. Es típico la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia (Puebla Díaz, 2005).

Según su localización

- Dolor somático: Es un dolor que procede de estímulos somáticos superficiales o profundos que resulta de activación de nociceptores y es transmitido por los nervios somáticos (López, 1996).
- Dolor visceral: El dolor visceral engloba una miríada de condiciones clínicas agudas y crónicas, que pueden llegar a comprometer la vida, o bien, resultar en espectros que condicionan la calidad de vida de los pacientes (Rivero, 2021).

Teniendo en cuenta toda esta información, daremos paso al mecanismo del dolor, mismo que se puede apreciar en la figura 22. Los estímulos dolorosos, como el calor intenso, activan las terminales periféricas de los nociceptores. Los potenciales de acción se transmiten a lo largo de los axones aferentes a la médula espinal. Los terminales centrales de los nociceptores no mielinizados IB4 negativos hacen sinapsis en la lámina I y la lámina II externa, mientras que los nociceptores no mielinizados positivos para IB4 terminan en la lámina II interna. Por medio de la transmisión química, los nociceptores activan las neuronas espinales que envían axones a través de la médula espinal y suben por los tractos de fibras y terminan en la médula, el mesencéfalo y el tálamo. Las neuronas talámicas se proyectan a regiones de la corteza, incluida la corteza somatosensorial (L. Stucky, et al., 2001).

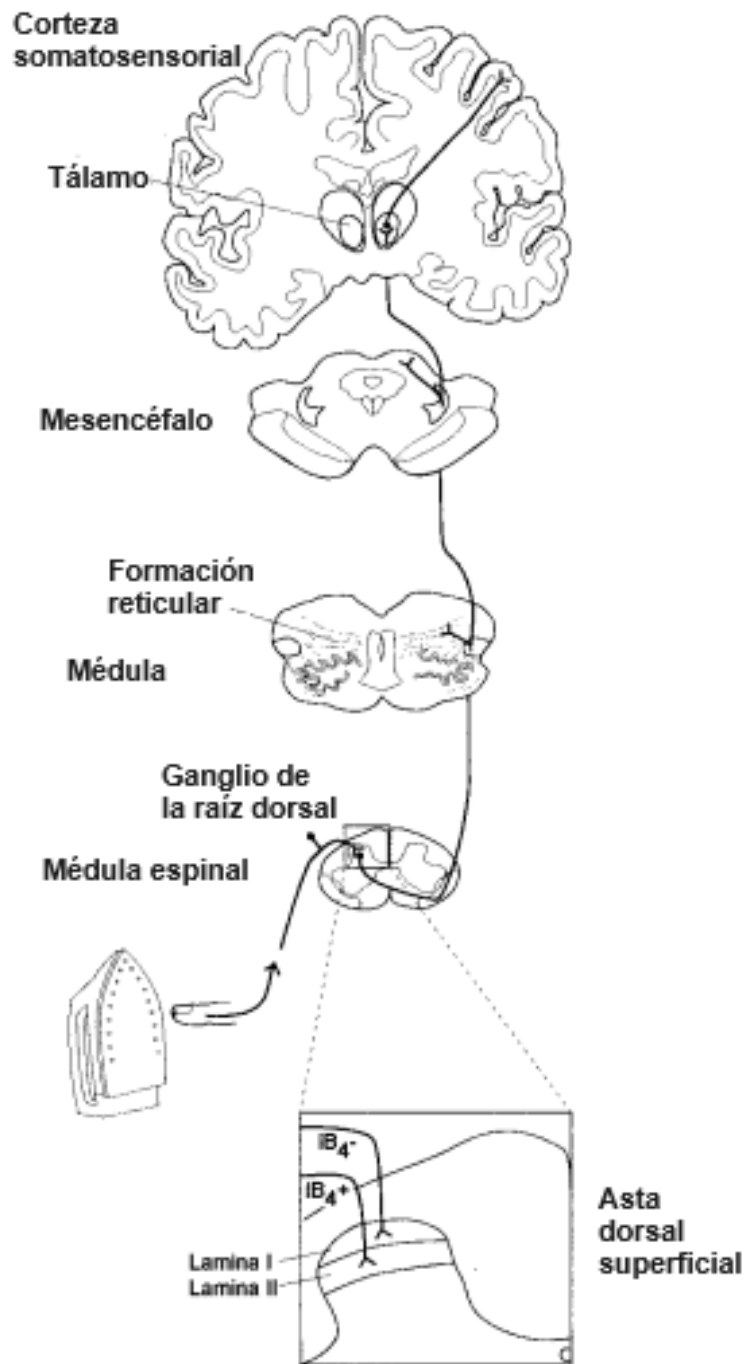
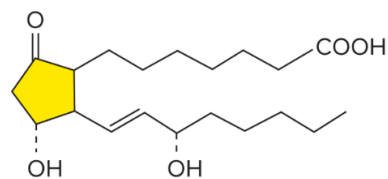


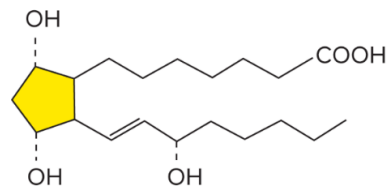
Figura 23. Mecanismo del dolor (L. Stucky, et al., 2001).

Prostaglandinas

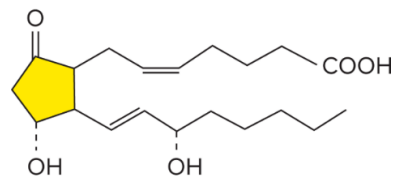
Para profundizar un poco más, se menciona las prostaglandinas, las cuales tiene un papel importante en procesos inflamatorios, intervienen en la contracción muscular lisa y regulan la temperatura corporal. Las prostaglandinas son un tipo de ácidos grasos con un grupo hidrocarburo cíclico. Su nombre se deriva de su descubrimiento original en el semen como una secreción de la próstata. Sin embargo, ahora sabemos que son producidas en casi todos los órganos donde desempeñan diversas funciones regulatorias. De manera que, las prostaglandinas participan en la regulación del diámetro de los vasos sanguíneos, la ovulación, la contracción uterina durante el trabajo de parto, las reacciones de inflamación, la coagulación de la sangre y muchas otras funciones. La figura 23 muestra las fórmulas estructurales de diferentes tipos de prostaglandinas (Fox, 2023).



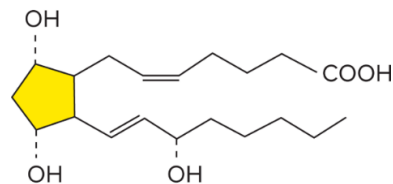
Prostaglandina E₁



Prostaglandinas F₁



Prostaglandina E₂



Prostaglandinas F₂

Source: Adapted from Fox, Prostaglandin Synthesis, 2023.
Copyright © Wolters Kluwer Health | Wolters Kluwer

Figura 24. Fórmulas estructurales de diversas prostaglandinas (Fox, 2023).

La importancia de las prostaglandinas en la producción del dolor es el uso de corticoesteroides en procesos inflamatorios, ya que estos medicamentos inhiben a la fosfolipasa A₂, enzima responsable de la conversión del fosfolípido de la membrana en ácido araquidónico, metabolito esencial en la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. La capacidad de las prostaglandinas para sensibilizar a los receptores del dolor a estímulos mecánicos y químicos es consecuencia de una reducción del umbral de los nociceptores polimodales de las fibras nerviosas C. (Amancio, 2002)

En el libro de Williams *Obstetricia* menciona que la principal vía sintética que interviene en la biosíntesis de prostaglandina se muestra en la figura 24. Las prostaglandinas se producen a partir de ácido araquidónico derivado de la membrana plasmática, que por lo general se libera por la acción de las fosfolipasas A₂ o C. Las enzimas prostaglandinas H sintasa tipos 1 y 2 (PGHS-1 y -2), también conocidas como ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y -2), convierten el ácido araquidónico en prostaglandina H₂ (PGH₂). Estas enzimas son el blanco de muchos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) (Cunningham, et al., 2021).

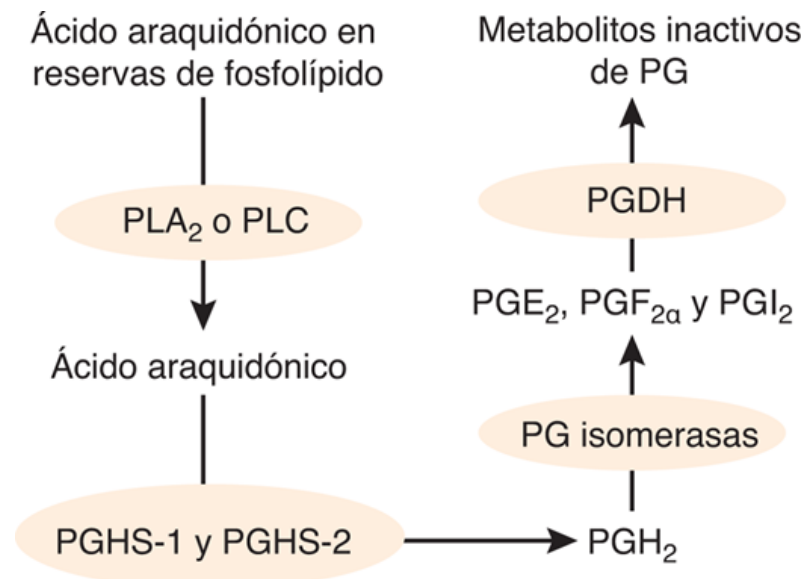


Figura 25. Generalidades de la vía biosintética de la prostaglandina. PG, prostaglandina; PGDH, prostaglandina deshidrogenasa; PGE₂, prostaglandina E₂; PGF_{2α}, prostaglandina F_{2α}; PGH₂, prostaglandina H₂; PGHS, prostaglandina H sintasa; PGI₂, prostaglandina I₂; PLA₂, fosfolipasa A₂; PLC, fosfolipasa C.

Ciclooxigenasas (COX)

Dentro de esta investigación encontramos una pista fundamental que son las ciclooxigenasas las cuales son enzimas claves en la síntesis de las prostaglandinas, a través de la oxidación del ácido araquidónico. Cabe mencionar que, las prostaglandinas realizan tanto funciones relacionadas con la homeostasis de diversos órganos como con el dolor, la inflamación y el desarrollo de neoplasias. Hoy se sabe que la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides interfieren con la acción de la COX1. Los estudios iniciales demostraron que la actividad de la COX se puede incrementar en células activadas, y que esta actividad no es inhibida totalmente por los corticosteroides (García & Gómez, 1999).

Uno de los beneficios de las ciclooxigenasas es que son enzimas esenciales para la conversión del ácido araquidónico (AA) en eicosanoides, y sus actividades están implicadas en la causa de la inflamación o en la resolución de la inflamación de la mucosa gástrica. La enzima COX existe en dos isoformas, ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2), que comparten más del 60% de identidad de secuencia. Ambos catalizan la misma reacción: la conversión del ácido araquidónico primero en el intermediario de prostaglandinas, la prostaglandina H₂ (PGH₂), y luego en prostaglandinas (PGG₂) y tromboxano, que son importantes reguladores de la función vascular (Metuge, et al., 2024).

Los inhibidores de ciclooxigenasa se dividen en no selectivos, selectivos parciales o selectivos en cuanto a su inhibición de las isoformas de la enzima COX. Casi todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) inhiben de manera no selectiva la COX-1 y la COX-2. La inhibición de la primera ciclooxigenasa es la explicación de gran parte de los efectos adversos de los AINEs en el tubo digestivo. Fármacos como el etodolaco y el meloxicam se sintetizaron para la inhibición preferente de COX-2 y, en teoría, disminuirían la aparición de los efectos adversos en el tubo digestivo. Por desgracia, los compuestos con selectividad por COX-2 al parecer no son mediadores más eficaces de la inflamación o la analgesia, y aún se acompañan de efectos adversos en el aparato digestivo, además de que casi siempre son más costosos (Rella & Carter, 2018).

Dentro de la medicina las COX han tomado un papel de suma importancia en la regulación de procesos inflamatorios y dolorosos; el investigador Héctor David Meza y, otros investigadores, llevaron a cabo el estudio donde menciona que las COX-2 reducen la intensidad de la cefalea en el período postoperatorio y podrían disminuir los requerimientos de opioides, especialmente en el contexto de la craneotomía. Los esfuerzos de investigación futuros deben estar dirigidos a diseñar y realizar estudios prospectivos, preferiblemente una prueba controlada aleatorizada, que evalúen la seguridad y la eficacia de los COX-2 para el tratamiento de la cefalea en otras formas de lesiones cerebrales traumáticas, como la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia intracerebral, el traumatismo craneoencefálico, el accidente cerebrovascular isquémico y las enfermedades neuroinfecciosas, con una adjudicación cuidadosa de los eventos adversos y minimizando el efecto de los posibles factores de confusión, como la administración concomitante de otros analgésicos (Meza, et al., 2024).

Principales fármacos para el dolor

Los efectos analgésicos son de gran importancia en la medicina, ya que ayudan a los pacientes a disminuir el dolor o a calmarlo, por lo tanto, un analgésico se define como un fármaco que alivia el dolor. Los analgésicos se clasifican en opioides y no opioides (por ejemplo, AINEs). Los co-analgésicos o adyuvantes son fármacos que tienen una indicación principal distinta al dolor pero que son analgésicos en algunas afecciones. Por ejemplo, los antidepresivos y anticonvulsivos también actúan para reducir la transmisión nociceptiva en el dolor neuropático (Lee & Abrahams, 2012).

Por otra parte, los anestésicos locales, son medicamentos que a concentraciones suficientes evitan temporalmente la sensibilidad en el lugar del cuerpo donde se aplicó. Su efecto impide de forma transitoria y perceptible la conducción del impulso eléctrico por las membranas de los nervios y los músculos (Ríos Vásquez , 2019).

A continuación, se muestran diferentes fármacos que son utilizados para mitigar el dolor:

Tabla 7. Fármacos empleados para el dolor (Kafaja, et al., 2024).

Nombre del fármaco	Mecanismo de acción
Ácido acetilsalicílico	Interfiere con la síntesis de prostaglandinas inhibiendo de forma irreversible la COX, una de las dos enzimas que actúan sobre el ácido araquidónico
Celecoxib	Es una bencenosulfonamida, es un inhibidor selectivo de la COX-2, entre 10 y 20 veces más selectivo para la COX-2 que para la COX-1.
Diclofenaco	Es un derivado del ácido fenilacético que es un inhibidor de la COX relativamente no selectivo.
Diflunisal	Derivado del difluorofenilo del ácido salicílico y es un inhibidor no selectivo de la COX.
Etodolaco	Es un derivado del ácido acético racémico, cuyo mecanismo de acción se ha descrito como relativamente selectivo para la COX-2.
Flurbiprofeno	Es un derivado del ácido propiónico cuyo enantiómero (S)(+) inhibe la COX de forma no selectiva.
Ketorolaco	El ketorolaco es un AINEs analgésico que disminuye la inflamación al inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX); a diferencia de los AINEs antes comentados, su uso casi exclusivo es como analgésico.
Ibuprofeno	Es un derivado simple del ácido fenilpropiónico y un inhibidor no selectivo de la COX.
Indometacina	Es un potente inhibidor no selectivo de la COX que también puede inhibir las fosfolipasas A y C, reducir la migración de neutrófilos y disminuir la proliferación de células T y B.
Meloxicam	Es una enolcarboxamida relacionada con piroxicam y es un inhibidor relativamente selectivo de la COX-2, en particular a dosis de 7.5 mg/día.
Nabumetona	Es el único AINEs no ácido que se utiliza hoy en día y se asemeja al naproxeno en su estructura. Es un inhibidor no selectivo de la COX.
Naproxeno	Es un derivado del ácido naftilpropiónico y es un inhibidor no selectivo de la COX.
Oxaprozina	Es un AINEs derivado del ácido propiónico, es un inhibidor no selectivo de la COX.
Piroxicam	Es un inhibidor no selectivo de la COX que, en concentraciones altas, también inhibe la migración de leucocitos polimorfonucleares, disminuye la producción de radicales de oxígeno e inhibe la función de los linfocitos.
Sulindaco	Es un profármaco no selectivo de sulfóxido cuyo metabolito activo es un inhibidor no selectivo de la COX.
Tramadol	Es un analgésico sintético de acción central con una débil afinidad por los receptores opioides μ . También actúa sobre los receptores de serotonina (5-HT) y noradrenalina mediante la inhibición de la recaptación.
Tolmetina	Es un inhibidor no selectivo de la COX.

Modelos de analgesia

Los modelos analgésicos son de gran ayuda para evaluar nuevos compuestos con potencial actividad analgésica, de modo que, cuando se ha elegido un modelo animal de nocicepción o dolor, muchos factores afectan el resultado de las mediciones. Los resultados contradictorios en varios estudios pueden explicarse por diferencias en el modelo nociceptivo o en el diseño del estudio que no son necesariamente obvias. Debido a esto, se debe tener en cuenta que el modelo animal utilizado debe caracterizarse lo mejor posible, y los resultados deben evaluarse críticamente con respecto a las condiciones exactas en las que se han realizado las pruebas (Tjolsen & Hole, 1997).

Dentro de la investigación los animales de laboratorio han sido y son esenciales para la investigación, permitiendo grandes avances científicos, especialmente en la investigación biomédica. Los modelos animales han permitido una mejor comprensión de la biología, lo que ha llevado a mejoras en los métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento. Estos modelos han permitido a los investigadores llevar a cabo estudios que habrían sido imposibles de realizar en humanos teniendo en cuenta las prohibiciones éticas. Además, los modelos animales tienen una enorme importancia en el desarrollo de fármacos, dispositivos médicos, ingeniería de tejidos, regeneración de tejidos y, por supuesto, han sido fundamentales en el entrenamiento quirúrgico (Akelina & Ballestin, 2024).

El modelo de analgesia utilizado en el presente trabajo fue la *prueba de retirada de cola*, se trata de una prueba que evalúa la sensibilidad al dolor de manera que, se calienta la cola del animal por inmersión en agua caliente a una temperatura constante y se mide el tiempo que tarda el animal en mover la cola, esto en respuesta a un estímulo de dolor térmico, dicho modelo se emplea en ratas y ratones. Además, existen otros modelos de analgesia como son presión en la pata, placa caliente, prueba de formalina, entre otros.

METODOLOGÍA

Parte I. Síntesis y caracterización

En este proyecto se realizó la síntesis de la 4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona partiendo de los reactivos fenilhidrazina y 4-nitrobenzaldehído tal como se observa a continuación:

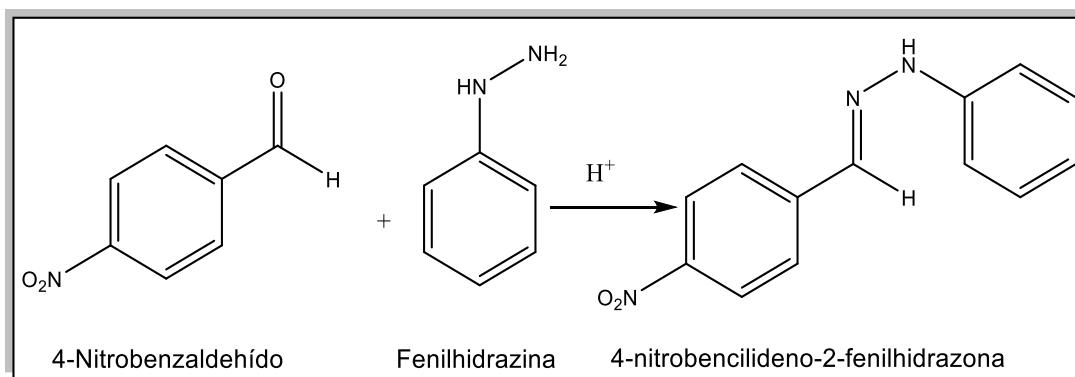


Figura 26. Reacción para la obtención de 4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona.

En un matraz de bola se pesó la fenilhidrazina (0.1880 g), se añadieron 20 ml de etanol como disolvente de reacción, se agregaron dos gotas de HCl y se puso en agitación magnética hasta disolver. Posteriormente, en un vaso de precipitados se colocó el 4-nitrobenzaldehído (0.124 g) y se le agregaron 20 ml de etanol. Una vez disuelto el aldehído, se agregó gota a gota a la fenilhidrazina y el matraz de reacción se puso a reflujo por 24 horas con agitación constante. El monitoreo de la reacción se llevó a cabo por Cromatografía en Capa Fina (TLC).

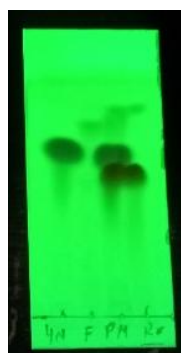


Figura 27. Cromatografía en Capa Fina de las materias primas y el probable producto.

Transcurrido el tiempo de reacción, se filtró el producto, se dejó secar en el papel filtro y se pesó, obteniendo así un rendimiento del 77%. A continuación, se observa la estructura del producto obtenido y sus características principales:

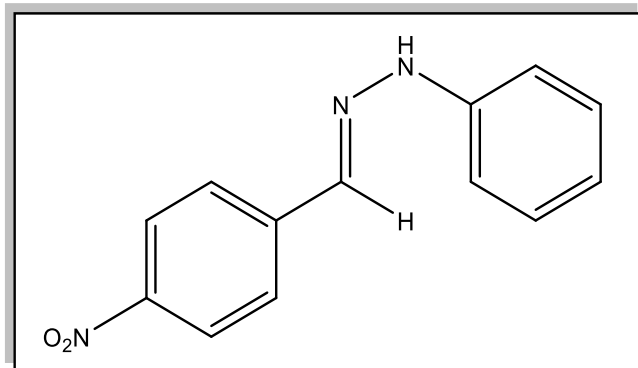


Figura 28. Estructura 4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona.

Tabla 8. Resultados del 4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona

Aspecto físico	Sólido de color naranja intenso
Rendimiento (%)	77 %
M.S.-E.I. (m/z)	241 M ⁺
Punto de fusión (°C)	150 °C
IR (KBr) (cm ⁻¹):	3296 (N-H); 3103-3005, 904-692 (aromático-CH); 1602 (C=N), 1541, 1477 (aromático, C=C); 1257 (C-N), 1535, 1359 (NO ₂)
RMN	<p>¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm: 2.20 (sa, 1 H), 6.89 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.2, 2H), 7.29 (dd, J= 7.7, 7.7 Hz. 2 H), 7.81 (d, J= 8.7, 2 H), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 9.11 (s, 1 H).</p> <p>¹³C NMR (125 MHz, CD₃CN) δ ppm: 113.2 (CAr), 121.0 (CAr), 124.5 (CAr), 126.6 (CAr), 129.8 (CAr), 134.1 (Cq-C=N), 143.1 (C-NO₂), 145.0 (C-NH), 147.3 (C=N).</p>

Parte II. Prueba de Analgesia

Se realizó la prueba de analgesia por *retirada de cola* con el propósito de observar el comportamiento de la hidrazona de interés, para saber si la 4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona (4NbFhdzn) mostraba indicios de analgesia. También se empleó un control positivo como fue el Clorhidrato de tramadol.

Para ello, se emplearon cinco ratas macho de la cepa Long-Evans con un peso de 260-306 g que fueron proporcionados por el Bioterio "Claude Bernard" de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla los cuales, estuvieron previamente en un ciclo luz/oscuridad 12/12 h, agua y alimento ad libitum. Además, todos los procedimientos experimentales, así como los protocolos para el cuidado y uso de animales para experimentación fueron cumplidos de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999).

Para pesar las ratas se utilizaron balanzas granatarias de canastilla para animales, en cuanto a la aplicación de los fármacos se utilizó un inmovilizador cilíndrico para roedores y jeringas tipo insulina, además de un cronómetro para medir los tiempos de respuesta. El agua se calentó en un vaso de precipitado de un litro con ayuda de una parrilla y un termómetro para revisar que la temperatura estuviera siempre constante a 58 °C. Como fármaco analgésico de referencia se utilizó Clorhidrato de Tramadol, como blanco se usó DMSO (dimetilsulfóxido) debido a que, este disolvente se empleó para solubilizar a la hidrazona 4NbFhdzn.

Se marcaron cada una de las ratas y se pesaron para administrar las cantidades adecuadas de compuesto de acuerdo con su peso.

Tabla 9. Pesos de las ratas empleadas en el estudio

Marca	Fármaco o compuesto	Peso (g)
T	Clorhidrato de Tramadol	306
DS	DMSO	272
1	Rata 1 para 4NbFhdzn	274
2	Rata 2 para 4NbFhdzn	260
3	Rata 3 para 4NbFhdzn	303

Para preparar las concentraciones del Clorhidrato de Tramadol y de la 4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona se realizaron los cálculos correspondientes (ver Anexo). Cabe mencionar que, el tramadol se administró a una dosis de 20 mg/Kg y la hidrazona una dosis de 30 mg/Kg, ambos se disolvieron en 0.3 mL de DMSO.

Por otra parte, se llenó con agua un vaso de precipitado y se calentó a 58 °C, esta temperatura debe ser lo más exacta posible, por lo cual se monitoreó todo el tiempo con ayuda de un termómetro para mantenerla constante.

Se colocó a la rata en una cámara cilíndrica para limitar su movimiento, dejando su cola expuesta. Luego, su cola fue sumergida en un recipiente con el agua a 58°C, y se inició un cronómetro para medir cuánto tiempo tardaba la rata en sacudir la cola o realizar otros movimientos corporales en respuesta al dolor. Después de dos minutos, el proceso de sumergir la cola de la rata en agua a 58°C se repitió dos veces más para obtener un total de tres mediciones basales. Esto permite obtener una base de referencia más sólida para evaluar la respuesta de la rata al dolor.

Después, se calculó el volumen a administrar, luego se suministró por vía intraperitoneal, posteriormente se esperó un período de 60 minutos para permitir que el fármaco hiciera efecto. A continuación, se realizaron tres mediciones adicionales, con intervalos de tres minutos entre cada una, manteniendo en todo momento la temperatura del agua a 58°C. Estas mediciones adicionales se llevaron a cabo para evaluar si el Clorhidrato de Tramadol y la hidrazona tenía algún efecto en la respuesta de la rata al dolor, comparando las mediciones realizadas antes y después de la administración de los compuestos.

Este procedimiento se llevó a cabo con cada una de las ratas, administrándoles el compuesto correspondiente. A continuación, se observan los resultados:

Tabla 10. Tiempo en segundos en que la rata sintió dolor en la prueba de analgesia.

Rata Tramadol Control (+)	Basales. Sin fármaco (Tiempo en segundos)	60 min después de la administración. (Tiempo en segundos)
1° medición	0.83	2.30
2° medición	2.11	3.42
3° medición	2.56	3.31
Rata Blanco Control (-) Solo se administró DMSO*		
1° medición	2.28	1.47
2° medición	1.21	1.04
3° medición	1.28	1.33

Rata 1 Con la hidrazona	Basales. Sin fármaco (Tiempo en segundos)	60 min después de la administración. (Tiempo en segundos)
1° medición	2.56	2.4
2° medición	2.73	2.46
3° medición	3.93	1.78
Rata 2 Con la hidrazona	Basales. Sin fármaco (Tiempo en segundos)	60 min después de la administración. (Tiempo en segundos)
1° medición	3.08	1.99
2° medición	2.95	2.31
3° medición	2.86	2.56
Rata 3 Con la hidrazona	Basales. Sin fármaco (Tiempo en segundos)	60 min después de la administración. (Tiempo en segundos)
1° medición	1.28	1.95
2° medición	2.58	2.58
3° medición	1.98	2.27

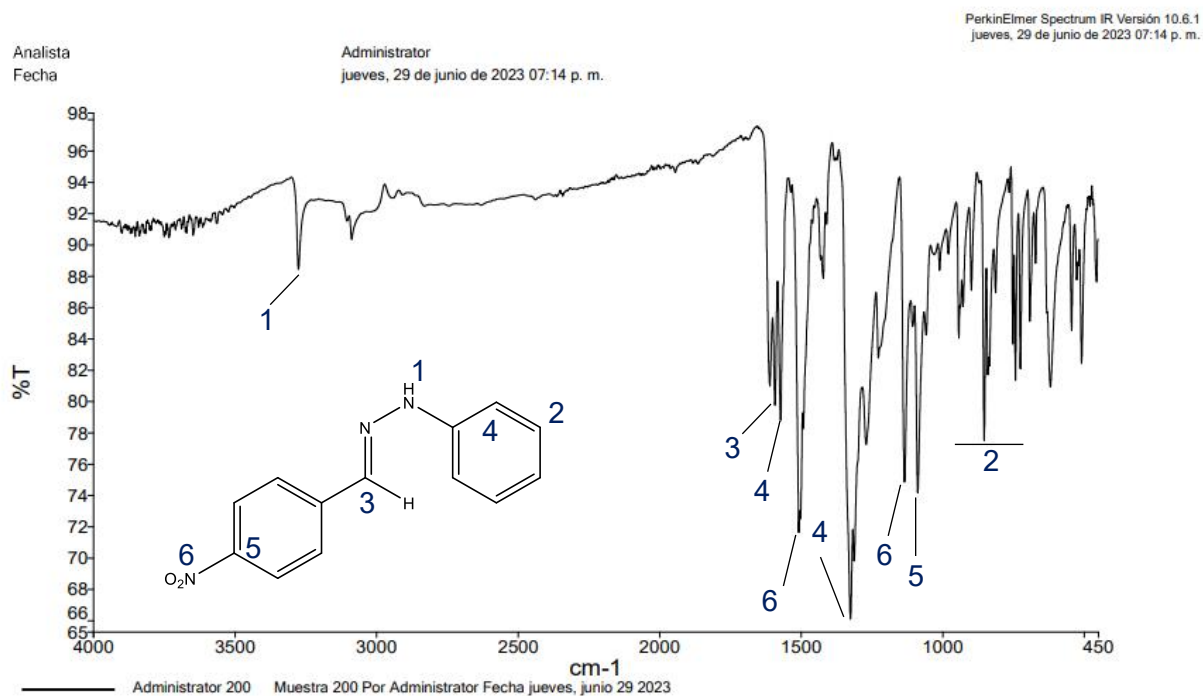
Posteriormente los datos obtenidos se procesaron en el programa GraphPad Prism 8, que es un programa de procesamiento de datos y gráficos, para su análisis estadístico (Graph Pad, 2017).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Síntesis y Caracterización

Espectroscopía FTIR

El producto obtenido de la síntesis que se analizó con la técnica de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) en el cual se obtuvo el siguiente espectro, donde se pueden observar una banda de la tensión del enlace N-H alrededor de la señal 3296 cm^{-1} , otras señales que corresponde a la lectura del enlace C-H que pertenecen al anillo aromático y se encuentra entre $904\text{-}692\text{ cm}^{-1}$, posteriormente se distingue la lectura de la banda del enlace C=N en la lectura de 1602 cm^{-1} , luego se observa otras señales que corresponde a C=C del anillo aromático a 1541 cm^{-1} y 1477 cm^{-1} ; el enlace C-N se encuentra en 1257 cm^{-1} y finalmente los últimos fragmentos se localizan 1535 y 1339 cm^{-1} del enlace NO_2 .



Espectro 1. Infrarrojo de 4-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona

Tabla 11. Señales de infrarrojo del 4-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona

Número	Número de onda (cm ⁻¹)	Enlace
1	3296	N-H
2	904-692	C-H aromático
3	1602	C=N
4	1541 1477	C=C aromático
5	1257	C-N
6	1535 1339	NO ₂

Resonancia Magnética Nuclear

Otra de las herramientas utilizadas para la caracterización de la hidrazona sintetizada se encuentra la técnica de Resonancia Magnética Nuclear, la cual, se basa en la absorción de radiación de radiofrecuencia por núcleos atómicos en presencia de un campo magnético externo. Un equipo recopila los datos obtenidos que son la intensidad respecto al tiempo, los cuales se convierten en intensidad respecto a frecuencia. En este tipo de técnica también se puede encontrar información sobre el número de protones que se localizan en cada tipo de molécula.

A continuación, se observan los resultados obtenidos mediante esta técnica:

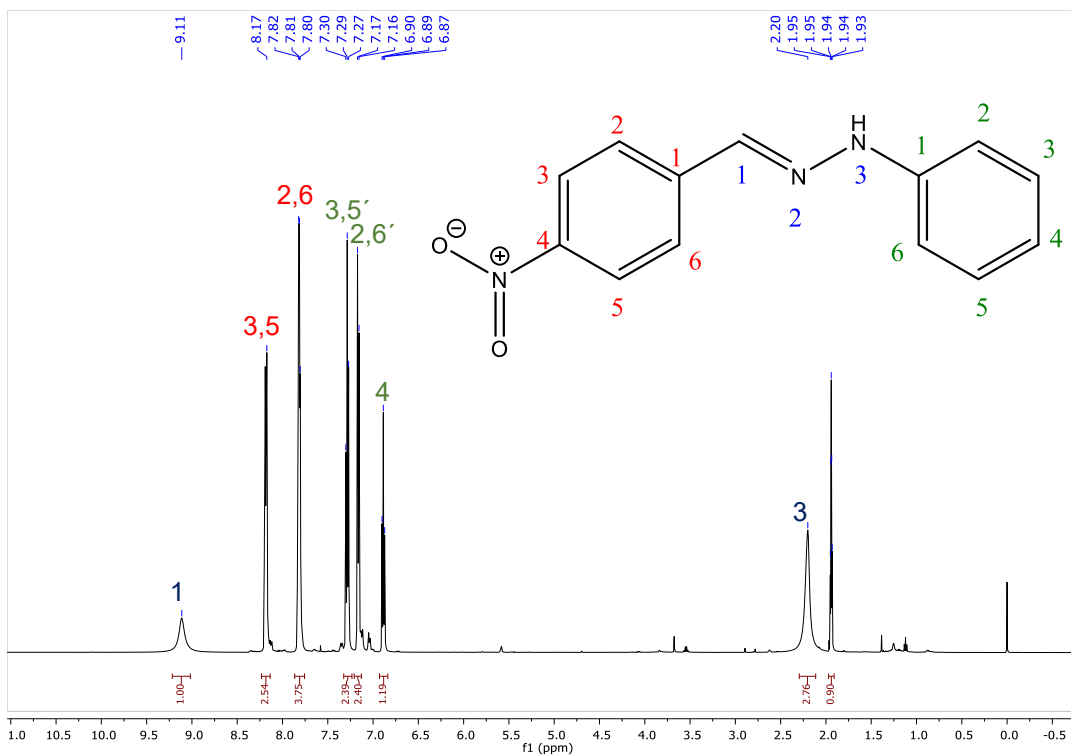
Tabla 12. Principales señales de RMN de ¹H y de ¹³C de la 4-nitrobenzilideno-2- fenilhidrazona

Position	δ _H	δ _C , type	COSY
1''	9.11, s, 1H	147.3	
1	-	134.1	
4	-	143.1	
3, 5	8.18, d, (8.8 Hz), 2H	124.5, CH	H-2, H-6
2, 6	7.81, d, (8.7 Hz), 2H	126.6, CH	H-3, H-5
1	-	145.0	
3, 5'	7.29, dd, (7.7, 7.7 Hz), 2H	129.8, CH	H-2, H-4, H-6
2, 6'	7.16, d, (8.2 Hz), 2H	113.2, CH	H-3, H-5
4'	6.89, dd, (7.2, 7.2 Hz), 1H	121.0, CH	H-3, H-5
3''	2.20, sa, 1H		

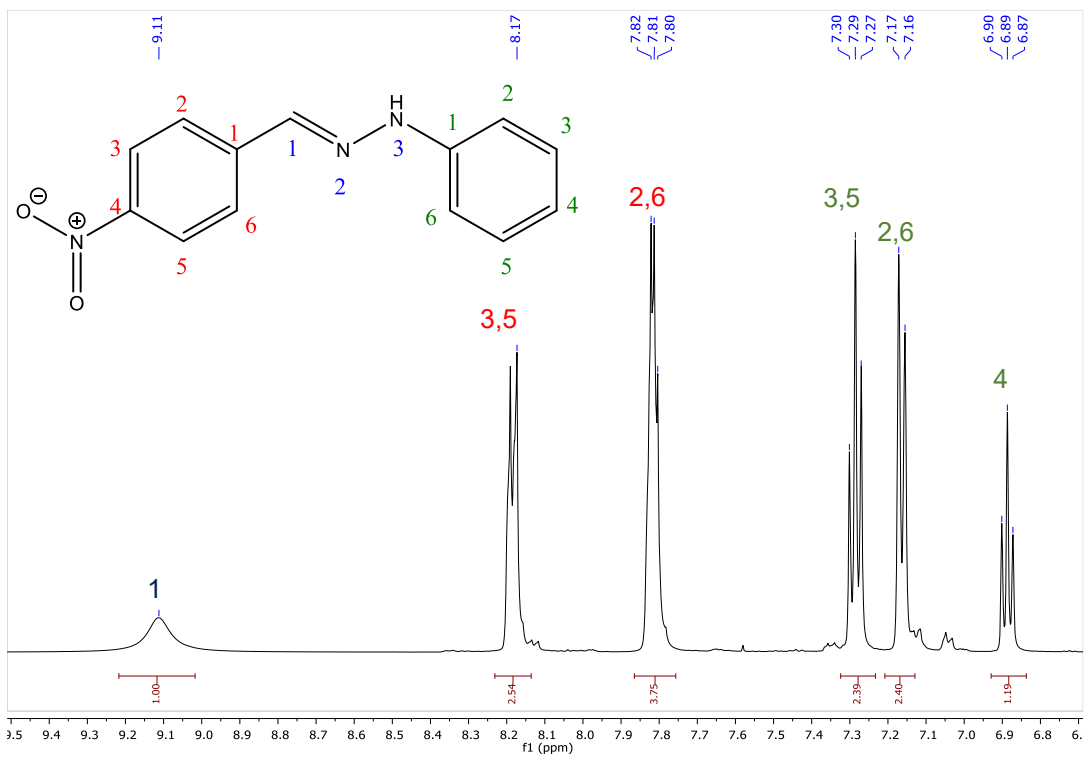
Espectro RMN ¹H, 500 MH, CD₃CN

En el espectro de RMN del ¹H se visualiza una señal en 2.20 ppm, con una señal ancha que integra para un H correspondiente al H 3'' del grupo amino. En 6.89 ppm,

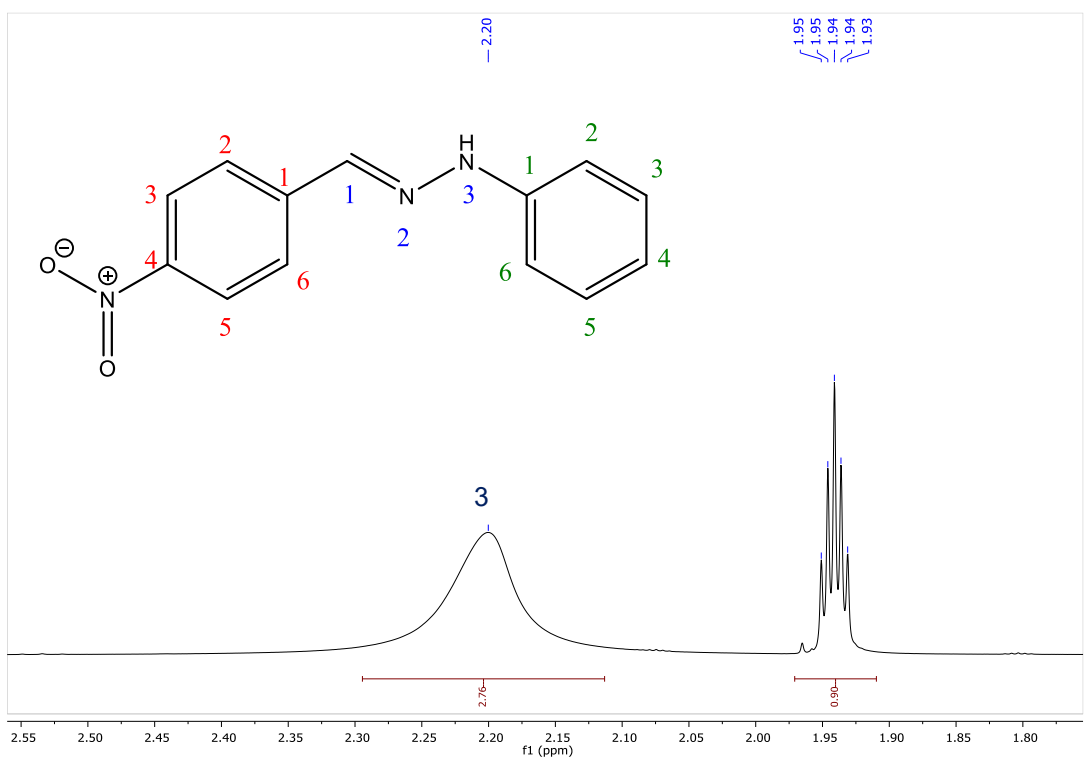
se observa una señal doble de dobles con una $J=7.2$, que integran para el 1H del anillo aromático correspondiente del H 4'. En 7.16 ppm, hay una señal doble con una $J= 8.2$, que integra para dos H que corresponde a los dos H del anillo aromático 2, 6'. En 7.29 ppm, se ve una señal doble de dobles con una $J=7.7$ que integran para dos H que pertenecen a los H del aromático 3,5'. En 7.81 ppm, se encuentra una señal doble con un desplazamiento de $J= 8.7$ que integran cada una para dos H que corresponden a los H aromáticos 2,6. Por otra parte en 8.18, se observa una señal doble con un desplazamiento de $J= 8.8$ que integra para dos H que pertenecen a los H aromáticos 3,5. Por último en 9.11 ppm, se encuentra una señal simple que integra para un H que corresponde al H 1".



Espectro 2 RMN ^1H , 500 MHz, CD_3CN

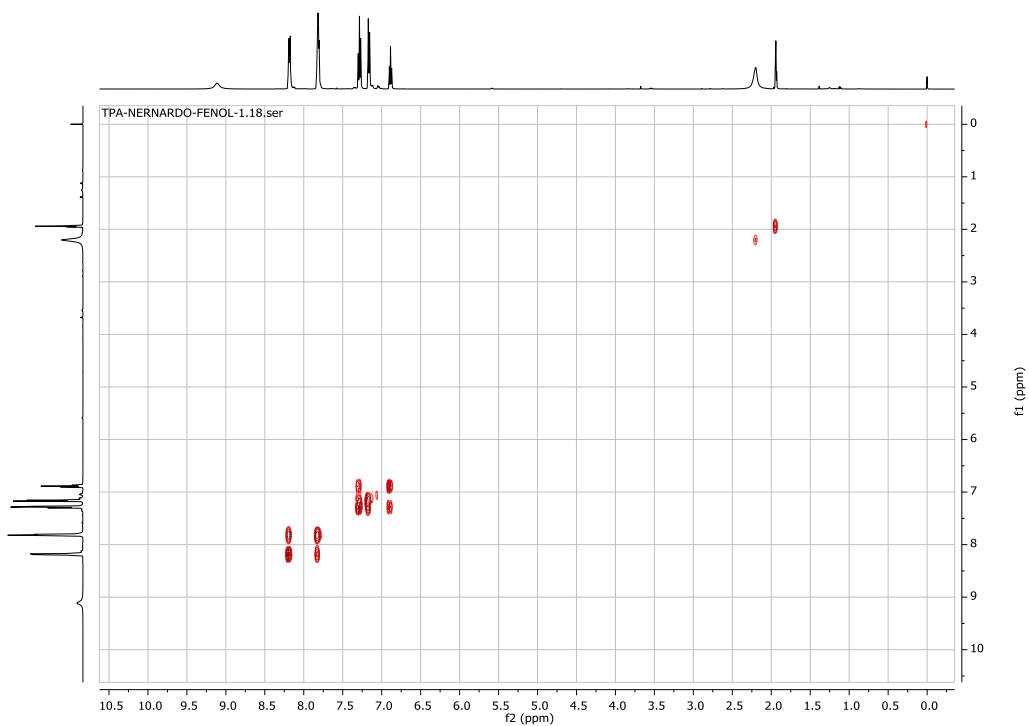


Espectro 3 RMN ¹H, 500 MHz, CD₃CN (expandido)

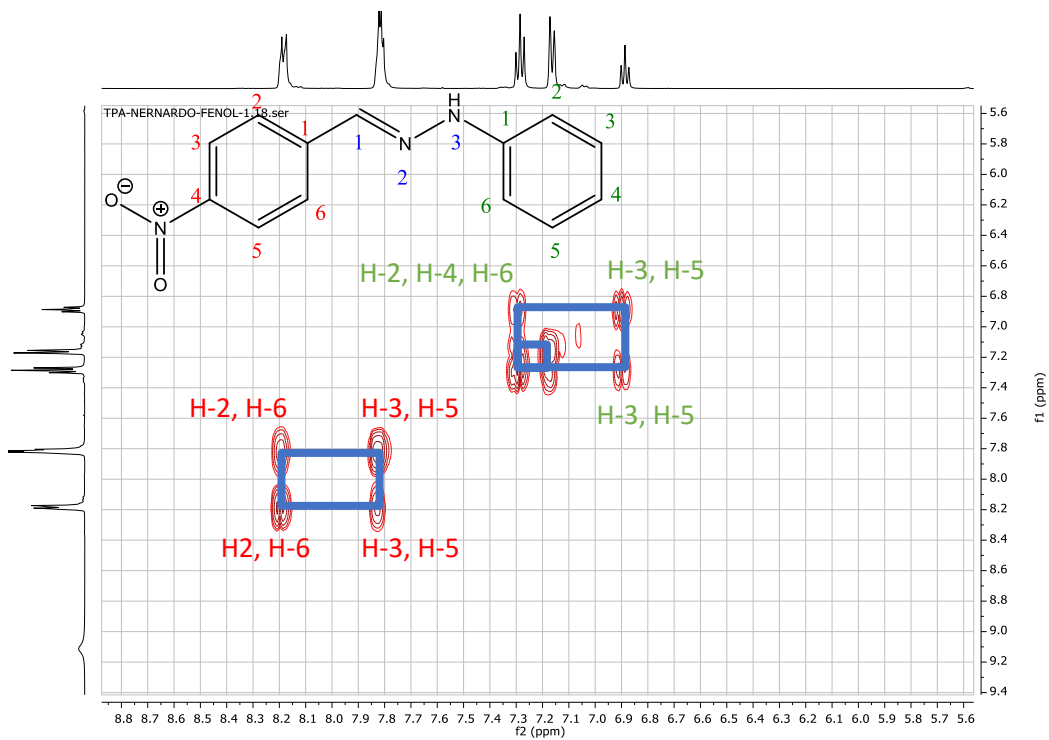


Espectro 4 RMN ¹H, 500 MHz, CD₃CN (expandido)

Espectro COSY



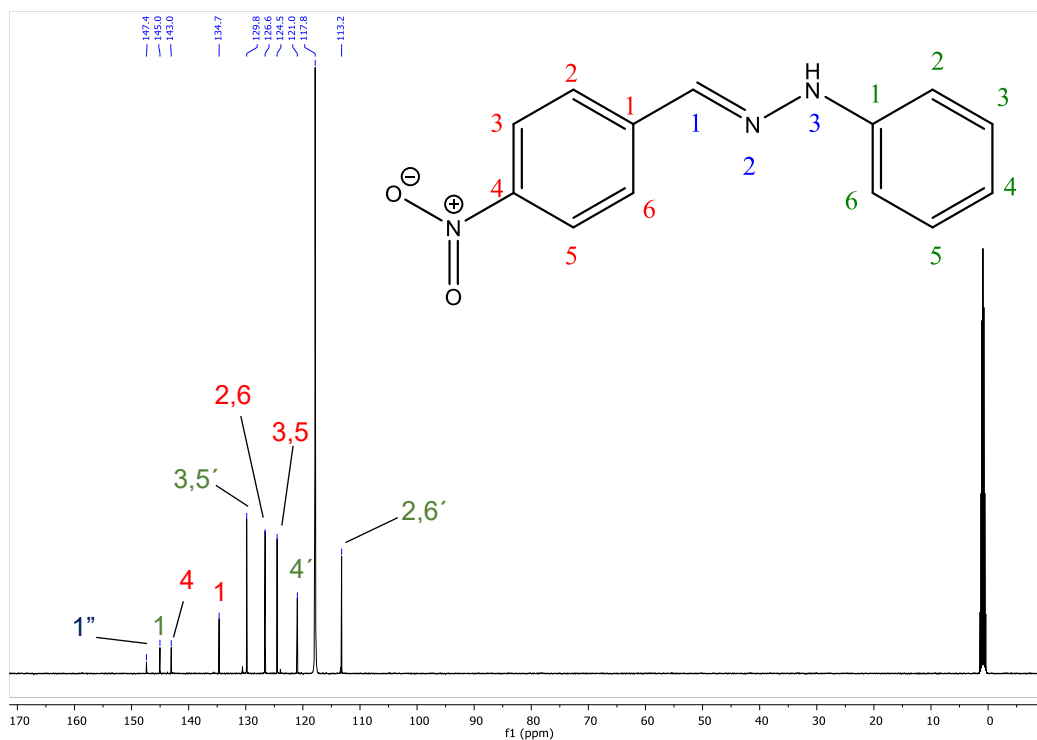
Espectro 5 COSY



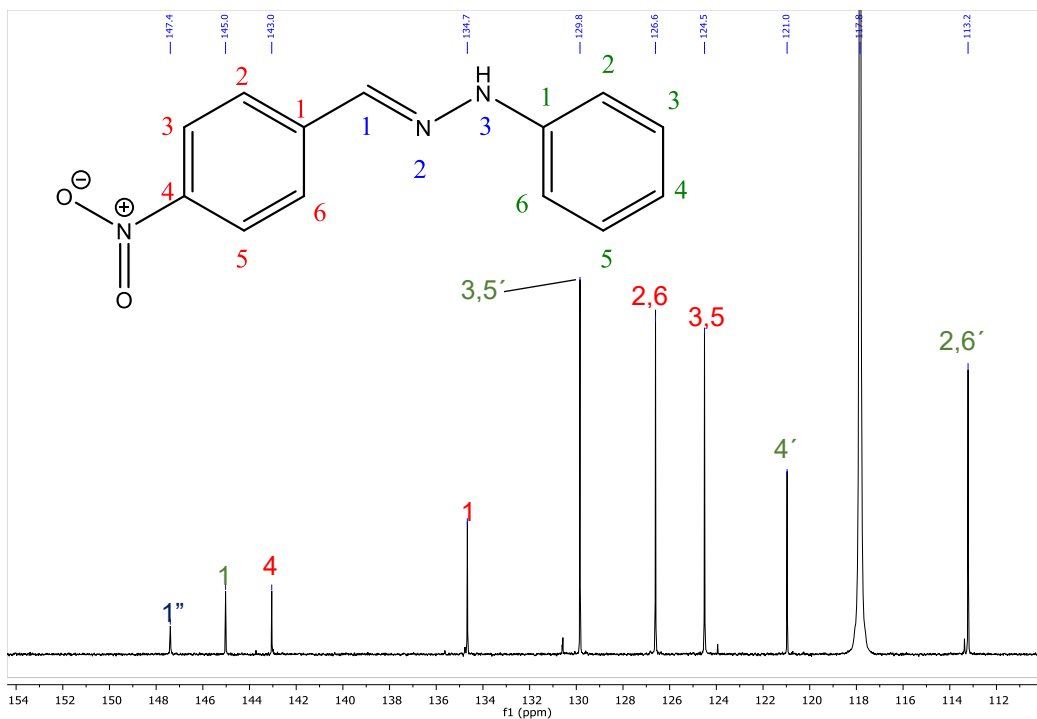
Espectro 6 COSY (expandido)

Espectro RMN ^{13}C , 125 MHz, CD_3CN

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal a 113.2 ppm de los carbonos aromáticos que corresponde a los carbonos 2,6'. En 121.0 ppm se visualiza una señal para el carbono aromático que pertenece al carbono 4'. Para la señal 124.5 ppm están los carbonos aromáticos que pertenecen a los carbonos 3,5. En 126.6 ppm se observan los carbonos aromáticos 2,6. Posteriormente en 129.8 ppm se encuentra una señal de los carbonos aromáticos 3,5'. Luego en 134.1 ppm la señal pertenece a al carbono cuaternario 1 (Cq-C=N). En 143.1 ppm se observa una señal del carbono aromático 4 (C-NO₂). Se muestra una señal en 145.0 ppm la cual pertenece al carbono 1 (C-NH). Finalmente, en 147.3 ppm se aprecia la señal del carbono 1'' (C=N).

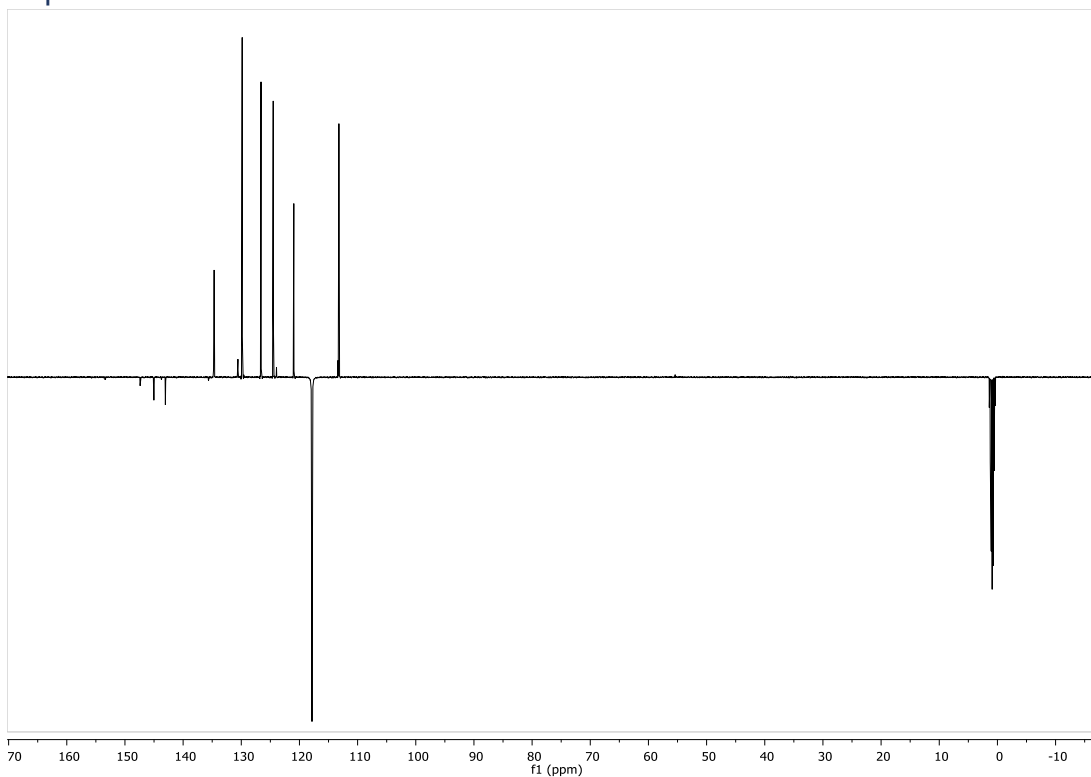


Espectro 7 RMN ^{13}C , 125 MHz, CD_3CN

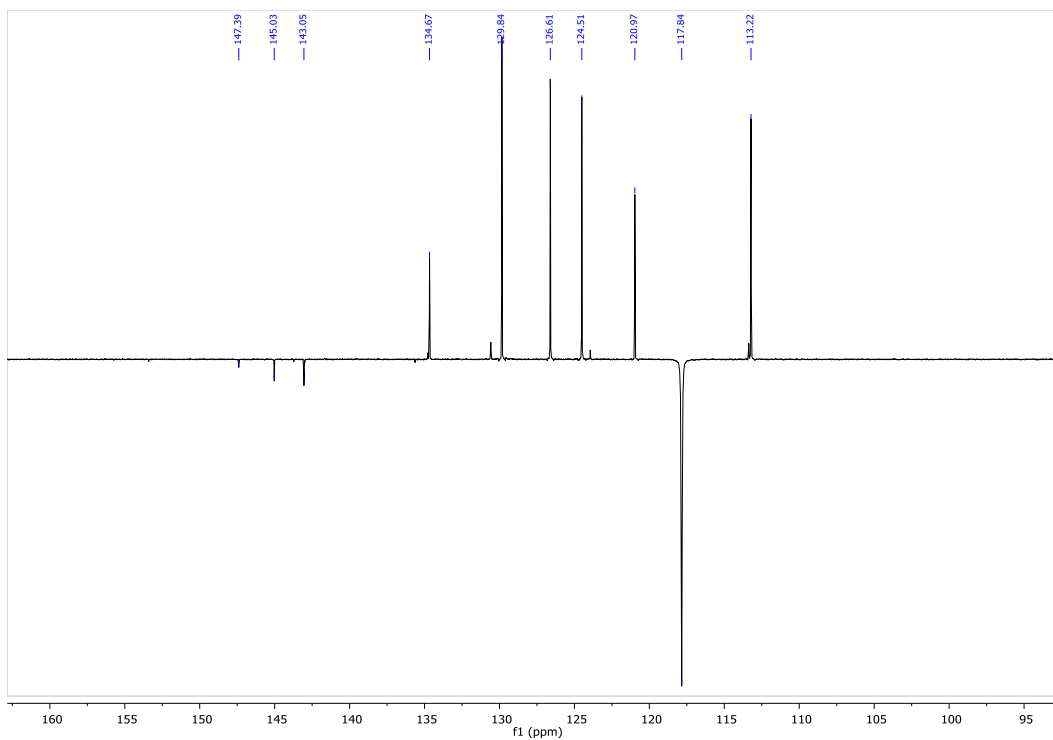


Espectro 8 RMN ¹³C, 125 MHz, CD₃CN

Espectro APT

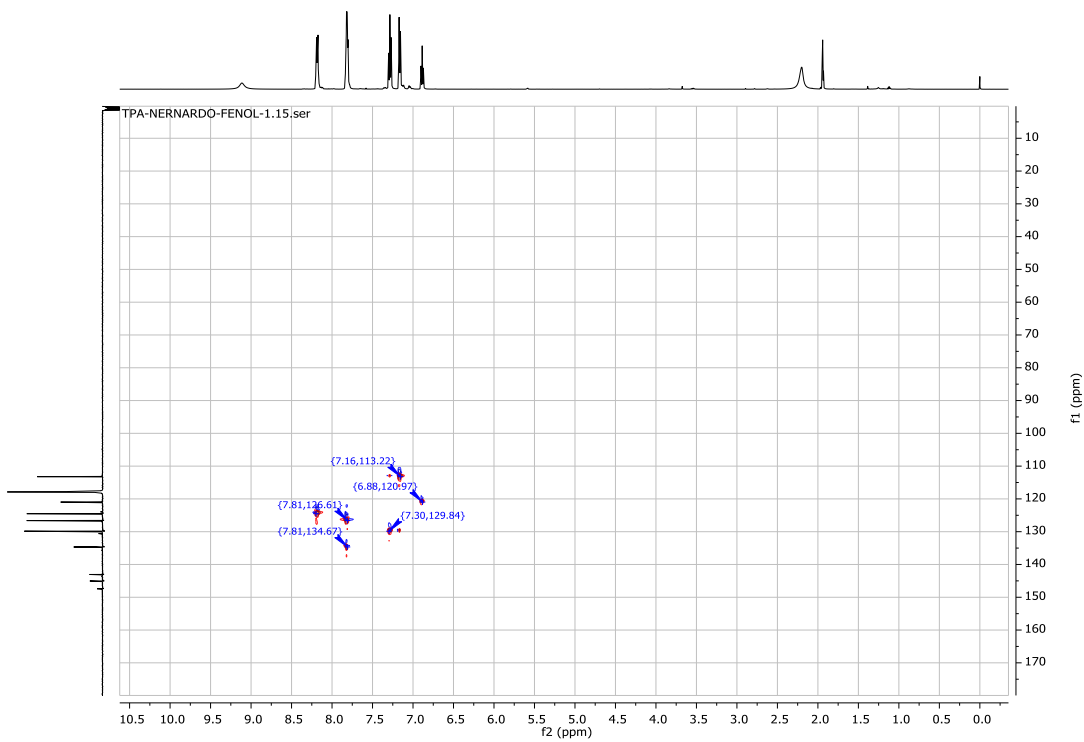


Espectro 9 APT

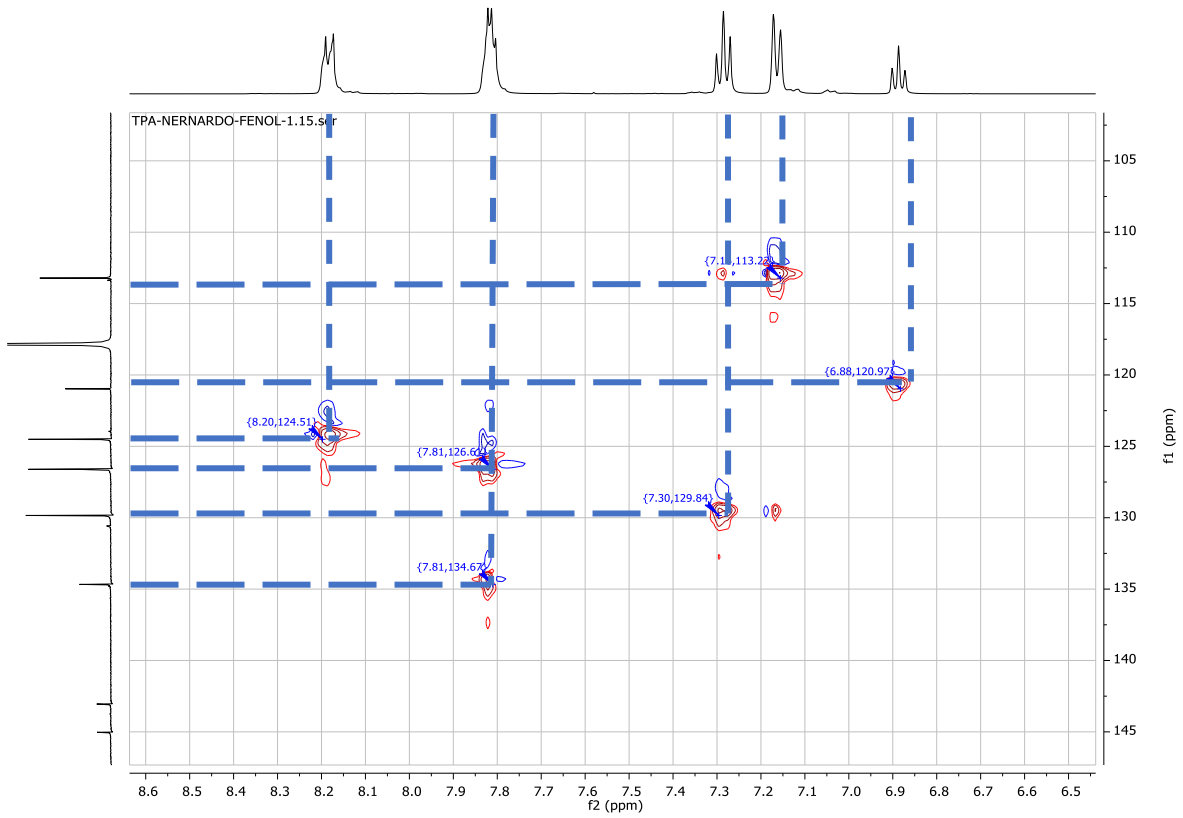


Espectro 10 APT (expansión)

Espectro HSQC



Espectro 11 HSQC



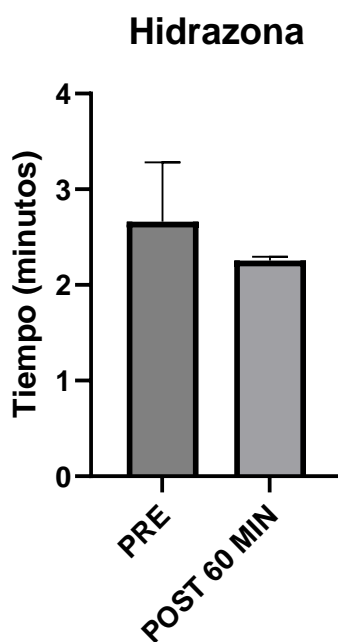
Espectro 12 HSQC (expansión)

Prueba de Analgesia

Para las pruebas de analgesia se realizó la *prueba t pareada* la cual va a comparar las medias de dos muestras dependientes para posteriormente ver si hay una diferencia significativa del antes y después de cada muestra, lo que ayudó para identificar si la hidrazona tenía un efecto analgésico. Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

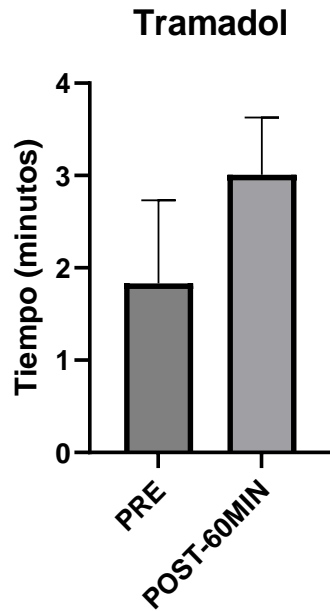
Tabla 13. Diferencia significativa.

	¿Existe diferencia significativa de $P < 0.05$?
Hidrazona	No
Tramadol	Si
DMSO	No



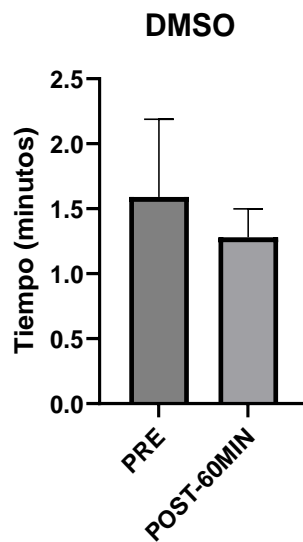
Gráfica 1. Comparación de medias de tiempo entre la Pre y Post administración de la hidrazona de interés.

En la gráfica 1 se observa que, no existe una diferencia entre los tiempos de respuesta al estímulo del dolor antes (2.66 segundos) y después de la administración de la hidrazona (2.25 segundos) de modo que, no se aprecia un efecto analgésico y por lo tanto no existe una diferencia significativa.



Gráfica 2. Comparación de medias de tiempo entre la Pre y Post administración del Tramadol.

En la gráfica 2 se observa una clara diferencia entre los tiempos de respuesta al estímulo del dolor antes (1.83 segundos) y después de haber administrado el opiáceo Clorhidrato de Tramadol (3.01 segundos), lo que nos indica que después de la administración del fármaco se presenta un efecto analgésico para la rata, lo cual reduce la percepción de dolor en la cola del roedor.



Gráfica 3. Comparación de medias de tiempo entre la Pre y Post administración del DMSO.

Finalmente, en la gráfica 3 no se observa una diferencia notable antes de administrar el DMSO (1.59 segundos) y después de administrarlo a la rata (1.28 segundos), lo que indica que, el DMSO no afecta el experimento ya que, no genera ningún efecto en el animal de estudio.

CONCLUSIONES

Como resultado de uno de los objetivos planteados en este trabajo de tesis, se logró sintetizar con éxito la hidrazona 4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona (4NbFhdzn), la cual se obtuvo al hacer reaccionar 4-nitrobenzaldehído y fenilhidrazina en un medio ácido, empleando etanol como disolvente de reacción. De manera que, se obtuvo un rendimiento del 77%.

Así mismo, se realizó la caracterización del producto mediante técnicas espectroscópicas como IR, RMN de H¹ y C¹³ en una y dos dimensiones. Además del análisis por EM. De acuerdo con lo anterior, se puede concluir que se obtuvo exitosamente el compuesto 4-nitrobencilideno-2-fenilhidrazona.

Por otra parte, se realizó la evaluación analgésica de la molécula sintetizada en ratas Long-Evans a una dosis de 30 mg/Kg, donde no se encontró el efecto deseado, la hidrazona no presentó indicios de algún efecto analgésico. Se cree que el grupo nitro en la posición “*para*” puede influir en que el efecto analgésico se presente o no, además, no se descarta que, la dosis a la cual se encuentre este efecto analgésico sea mayor al que se empleó en esta tesis, lo cual abre la puerta a futuros estudios de analgesia con dosis mayores. Por otra parte, cabe mencionar que, no ocurrieron decesos durante y después de la administración del compuesto. Finalmente, se puede considerar evaluar otros efectos biológicos como aquellos que se mencionaron en los antecedentes.

REFERENCIAS

- Akelina, Y., & Ballestin, A. (2024). Anestesia, analgesia y preparación quirúrgica de la rata. En *Microcirugía 101*. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-031-62365-3_5
- Amancio, C. (2002). Prostaglandinas. *Dolor, clínica y terapia*, 21-21.
- Ariza, J., Flores, Z., Cabrera, B., Aguirre, C., Meléndez, L., & Ramírez, J. (2018). Caracterización espectroscópica de una hidrazona. *Revista Tendencias en Docencia e Investigación en Química 2018*, 265-270.
- Chang, R., & A. Goldsby, K. (2013). *Química*. McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V. Obtenido de 1046
- Cinar, E., & Topal, G. (2022). Syntheses of some hydrazones derived from 2-(aryloyloxy) benzaldehydes and 2,4-dinitrophenylhydrazine and evaluation of their anticholinesterase and antioxidant activities. *Organic communications*, 324-332. doi:10.25135/acg.oc.137.2209.2570
- Cuenta, L. (2013). *Parasitología humana*. McGraw-Hill Education. Recuperado el 03 de Septiembre de 2024
- Cunningham , F., Leveno , K., Dashe , J., Hoffman , B., Spong , C., & Casey , B. (2021). Fisiología del trabajo de parto. En *Williams Obstetricia* (26e ed.). McGraw-Hill Education.
- D. Lopaschuk, G., & R. B. Dyck , J. (2023). Ketones and the cardiovascular system. *Nature cardiovascular research*, 425-437. doi:10.1038/s44161-023-00259-1
- D. Rajput, J., D. Bagul, S., & S. Bendre, R. (2017). Synthesis, biological activities and molecular docking. *Springer*, 6601-6616. doi:10.1007/s11164-017-3007-3
- Del Arco, J. (2015). Curso básico sobre dolor. *Farmacia profesional*, XXIII(1), 36-43.
- Essam, N., Rasha, N., & M.K., S. (2023). (E)-4-(5-(2-(4-hidroxibenciliden)hidra(E)-4-(5-(2-(4-hidroxibenciliden)hidrazineil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benceno-1,2,3-triol y sus complejos: Síntesis, Caracterización, Cuántica Cálculos químicos y actividadada biológica. *HIV Nursing*, 606-611. doi:10.31838/hiv23.01.101
- Ferrandiz, M. (2021). *FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR*. Barcelona: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
- Fox, S. (2023). Composición química del cuerpo. En *Fisiología humana*. McGraw Hill Education.
- Gangarapu, K., Manda, S., Jallapally, A., Thota, S., S. Karki, S., Balzarini, J., . . . Tokuda, H. (2014). Synthesis of thiocarbohydrazide and carbohydrazide

- derivatives as possible biologically active agents. *Medicinal chemistry research*, 1046–1056. doi:10.1007/s00044-013-0684-3
- García , J., & Gómez, J. (1999). Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Revista Española de Reumatología*, 33-35. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fisiopatologia-ciclooxigenasa-1-ciclooxigenasa-2-8546>
- Graph Pad. (2017). Prism 8 [Software].
- Jisha, N., Vysakh, A., Vijeesh, A., Anand, P., & Latha, M. (2021). Methanolic Extract of *Muntingia Calabura* L. Mitigates 1,2-Dimethyl. *Hydrazine Induced Colon Carcinogenesis in Wistar Rats*, 2363-2375. doi:10.1080/01635581.2020.1823438
- Kafaja , T., Anwar , S., & Furst, D. (2024). Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opioides y fármacos usados en la gota. En *Farmacología básica y clínica* (16e ed.). McGraw Hill Education.
- Kumar, B., Devi, J., Dubey, A., Tufail, A., & Taxak, B. (2023). Investigation of antituberculosis, antimicrobial, anti-inflammatory efcacies of newly synthesized transition metal(II) complexes of hydrazone ligands: structural elucidation and theoretical studies. *Scientific reports*, 1-19. doi:10.1038/s41598-023-42180-4
- L. Stucky, C., S. Gold, M., & Zhang, X. (2001). Mecanismos del dolor. *From the Academy*, 11845–11846. doi:10.1073ypnas.211373398
- Latscha, H., Kazmaier, U., & Klein, H. (2023). *Aldehído, cetona y chinona*. Berlín: Organische Chemie. Springer Spektrum. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-662-67010-1_16
- Lee, M., & Abrahams, M. (2012). *Clinical Pharmacology* (11 ed.). Churchill Livingstone. doi:10.1016/B978-0-7020-4084-9.00057-4.
- López, F. (1996). Definición y Clasificación del dolor. *ChalcasUrológicas de la Complutense*, 49-55.
- Marcano , D., & Cabrera, G. (2016). Principios de Síntesis Orgánicos. Caracas, Venezuela.
- Mastuura, T., Puchalska, P., Crawford, P., & Kelly, D. (2023). Las cetonas y el corazón: principios metabólicos e implicaciones terapéuticas. *Investigación sobre la circulación*, 132(7), 882-898. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321872
- McMurry, J. (2012). *Química orgánica* (8a. edición ed.). México: Cengage Learning Editores, S.A. de C.V. Recuperado el 23 de Enero de 2024

- Metuge, J., Betow, J., Bekono, B., Mbenga, M., & Fidele, R. (2024). Effects of some anti-ulcer and anti-inflammatory natural products on cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes: insights from in silico analysis. *In Silico Pharmacology*, 1-21. doi:10.1007/s40203-024-00269-2
- Meza, H., Khaliq, A., Martins, L., Pomar, D., Ahmad, B., Marnet, E., . . . Maciel, C. (2024). Cyclooxygenase 2 Inhibitors for Headache After Elective Cranial Neurosurgery: Results from a Systematic Review of Efficacy of Cyclooxygenase 2 Inhibitors for Headache After Acute Brain Injury. *Neurocrit Care*. doi:10.1007/s12028-024-02114-y
- Miranda, C., & Del Pilar, M. (2008). *Química orgánica*. UNED - Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- Mohamed Eissa AA, Soliman GA, Khataibeh MH. Design, synthesis and anti-inflammatory activity of structurally simple anthranilic acid congeners devoid of ulcerogenic side effects. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2012;60:1290-300.
- Nair, V., Kaniyarakkal, S., Edappadikkunnummal, S., John, J., Palengara, S., Narendran, S., & Puthiyaveetil, T. (2022). Reverse Saturable Absorption in Substituted Hydrazones and Its Structure-Property Relationship for Photonic Applications. *Cambridge University Press, 2022*. doi:10.1155/2022/3382780
- Neves, J. (2023). *Drug Discovery and Design Using Natural Products*. Belém, Pará, Brazil: Springer.
- Ouellette, R., & Rawn, J. (2015). *Organic Chemistry Study Guide*. Elsevier. doi:10.1016/C2013-0-19078-2
- Peng, Y., Chang, Y., Zhang, X., Jia, J., Yue, X., Li, W., . . . Ting, T. (2023). An antibacterial Co(II) mononuclear compound containing N,N-bis(3,5-dichlorosalicylidene)hydrazine obtained from 3,5-dichlorosalicylaldehyde thiosemicarbazone in hydrothermal conditions. *JOURNAL OF COORDINATION CHEMISTRY*, 1173-1188. doi:10.1080/00958972.2023.2233669
- Popiołek, Ł. (2016). Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents. *MedChemRes*, 287-301. doi:10.1007/s00044-016-1756-y
- Puebla Díaz, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología*, 139-143.
- Rajitha G, Saideepa N, Praneetha P. Synthesis and evaluation of N-(α -benzamidocinnamoyl) aryl hydrazone derivative for anti-inflammatory and antioxidant activities. *Indian J Chem* 2011;50B: 729-33.

- Rella, J., & Carter, W. (2018). Fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En T. J.E., S. J, M. O, Y. D.M., M. G.D, & C. D.M., *Medicina de urgencias*. McGraw-Hill Education.
- Renslo, A. (2016). Reactions of Carbonyl Species. En *The Organic Chemistry of Medicinal Agents*. McGraw-Hill Education.
- Ríos Vásquez , L. A. (2019). *La química orgánica aplicada a nuestra diario vivir*. UNIVERSIDAD DE CALDAS.
- Rivero, P. (2021). FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR VISCERAL. *Universidad Anáhuac Querétaro*, 13-19.
- Salgin-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi N, Göktaş O, Köysal Y, Kiliç E, Işık S, et al. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5 (4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2- benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem* 2007;15:5738-51
- Singh, H., Kumar, R., Mazumder, A., Salahuddin, Kumar, R., Chauhan, B., . . . Mustaqeem, M. (2022). Design, synthesis, in vivo and in silico evaluation of novel. *Medical chemistry research*, 1431–1447. doi:10.1007/s00044-022-02923-w
- Taha , M., Hadiani, N., Ali, M., M. khan, K., Jamil, W., Kashif, M., & Asraf, M. (2014). Synthesis of indole-2-hydrazones in search of potential leishmanicidal agents. *Medical chemistry research*, 5282–5293. doi:10.1007/s00044-014-1082-1
- Tjolsen, A., & Hole, A. (1997). *Animal Models of Analgesia*. A. Dickenson et al.
- Tjølsen, A., & Hole, K. (1997). Animal Models of Analgesia. En *The Pharmacology of Pain* (págs. 1-20). Board.
- Tunc, T., Tezcan, H., Sari, M., Büyükgüngör, O., & Yagbasana, R. (2003). N-(4-Nitrobenzylidene)-N'-phenyl-hydrazin. *Acta Crystallographica Section C*, 528-529. doi:10.1107/S0108270103016019
- Upegui, Y., Rios, K., Quiñones, W., Echeverri, F., Archbold3, R., D. Murillo, J., . . . M. Robledo, S. (2019). Derivados de Chroman-4-ona hydrazones: síntesis, caracterización y efectos antileishmaniales in vitro e in vivo. *Investigación en Química Médica*, 2184–2199. doi:10.1007/s00044-019-02446-x
- Verma, G., Marella, A., Shaquiquzzaman, M., Akhtar, M., Rahmat Ali, M., & Mumtaz Alam, M. (2014). A review exploring biological activities of. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 6(2), 69-80. doi:10.4103/0975-7406.129170

- Wade, L. (2004). *Química Orgánica* (5.º ed.). Madrid: PEARSON EDUCACIÓN, S. A.
- Wen, S., Muñoz, J., Mancilla, M., Bornhardt, T., Riveros, A., & Iturriaga, V. (2020). Mecanismos de Modulación Central del Dolor: Revisión de la Literatura. *International Journal of Morphology*, 1803-1809.
- Xu, Z., Zhang, S., Shun Feng, L., Ning Li, X., Cheng Huang, G., Chai, Y., . . . Liang Liu, M. (2017). Síntesis y actividad antimicobacteriana y antibacteriana in vitro de híbridos 8-OMe ciprofloxacino-hidrozona/azol. *Molecules*, 1-14. doi:10.3390/molecules22071171

GLOSARIO

Acidez: Capacidad de una sustancia para donar protones (iones de hidrógeno, H^+) o aceptar pares de electrones.

Actividad biológica: Efectos benéficos o adversos de una droga sobre la materia viva.

Analgésico: Medicamento que calma el dolor.

Anticancerígeno: Relacionado con la prevención o el retraso de la aparición del cáncer.

Anticonvulsivante: Fármaco utilizado para el tratamiento de las crisis epilépticas.

Antifúngicas: Que combate los hongos o evita su aparición.

Antihelmínticas: Que actúa contra los gusanos parásitos.

Antiinflamatoria: Que combate la inflamación.

Antipalúdicas: Que sirve para combatir el paludismo.

Antiplaquetarias: son medicamentos que evitan la formación de coágulos sanguíneos.

Antiparasitaria: Que combate los parásitos o evita su aparición.

Antituberculosas: Pertenece o relativo a los procedimientos e instituciones para combatir la tuberculosis.

Antivirales: Dicho de un medicamento, de una sustancia, de un procedimiento, que se utilizan para combatir los virus.

Bases de Schiff: Producto formado por la reacción entre una amina primaria y un aldehído o cetona, los cuales también son conocidos como iminas *N*-sustituidas.

Compuestos asimétricos: Compuesto químico cuenta con dos o más carbonos asimétricos, se induce la presencia de quiralidad en la estructura total.

Compuestos orgánicos: Son aquellos que proceden de los seres vivos, es decir, son compuestos de origen biológico, los cuales se caracterizan por tener carbono como elemento principal.

Concentración mínima inhibitoria: Cantidad necesaria de una sustancia para detener o inhibir un proceso biológico.

Disolvente: Líquido que propicia la separación de las moléculas o las partículas de un gas, un sólido u otro fluido.

Dosis: Toma de medicina que se da al enfermo cada vez.

Efecto estérico: Se refiere al hecho de que los átomos que componen las moléculas ocupan cierto grado de espacio, y cuando los átomos se acercan demasiado, la energía de la molécula aumenta debido a que los átomos se ven obligados a ocupar el mismo espacio físico.

Efecto farmacoterapéutico: Resultado de un proceso riguroso que abarca desde su penetración en el paciente hasta su efecto farmacológico y terapéutico.

Electrones de valencia: Son aquellos electrones que se encuentran ubicados en la capa más externa de un átomo y son los encargados de realizar la interacción de cada elemento con otros para poder formar enlaces, y de la estabilidad y fuerza de estos.

Espectrometría de masa: Mide la masa de una molécula, después de convertirla en un ion en fase gaseosa.

Fitoquímicos: Son compuestos bioactivos presentes en plantas que no son esenciales para la vida, pero tienen beneficios potenciales para la salud humana.

Hidrazonas: Es una clase de compuesto orgánico con la estructura $R_2C=N-NR_2$.

Infrarrojo: Dicho de la radiación del espectro electromagnético: De mayor longitud de onda que el rojo y de alto poder calorífico.

Medicamento: Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta.

Moléculas bioactivas: Componentes de los alimentos que influyen en las actividades celulares y fisiológicas obteniendo, tras su ingesta, un efecto beneficioso para la salud.

Nocicepción: Percepción consciente del dolor.

NSAID: Siglas en inglés de non-steroidal anti-inflammatory drug (fármaco antiinflamatorio no esteroideo).

Nucleófilo: es una especie que reacciona cediendo un par de electrones libres a otra especie (el electrófilo), combinándose y enlazándose covalentemente con ella.

Organometálicos: Son aquellos que se caracterizan por poseer un enlace carbono-metal, es decir en estos compuestos existen átomos de carbono pertenecientes a moléculas orgánicas directamente unidos a ligandos o átomos metálicos.

Polarización: Es una propiedad molecular caracterizada por la presencia de una marcada distribución heterogénea de las cargas eléctricas en una molécula.

Quimioprevención: Hace referencia a administrar un medicamento a una persona sana con la intención de reducir la incidencia de una enfermedad.

Reactividad: Se refiere a la tendencia de una sustancia a participar en reacciones químicas con otras sustancias. Esta propiedad está relacionada con la facilidad con la que una sustancia puede perder, ganar o compartir electrones en una reacción.

Resonancia: Es un fenómeno que describe la deslocalización de electrones dentro de ciertas moléculas o iones poliatómicos mediante la combinación de diferentes estructuras contribuyentes en un híbrido de resonancia en la teoría del enlace de valencia.

Resonancia magnética nuclear (RMN): Es una técnica analítica que permite determinar la estructura molecular, la composición química y la pureza. La RMN detecta la energía absorbida debido a estados de espín nuclear en presencia de un fuerte campo magnético.

Síntesis: Se basa en un procedimiento llevado a cabo para obtener un compuesto a partir de otras sustancias más simples. Su objetivo es producir nuevas sustancias a partir de otras ya conocidas.

Técnicas espectroscópicas: Es el estudio de la interacción de las ondas electromagnéticas y la materia.

Temperatura: Magnitud física que expresa el grado de frío o calor de los cuerpos o del ambiente, y cuya unidad en el sistema internacional es el kelvin (K).

Terapia: Tratamiento de una enfermedad o de cualquier otra disfunción.

Toxicidad: Grado de efectividad de una sustancia tóxica.

Virus: Organismo de estructura muy sencilla, compuesto de proteínas y ácidos nucleicos, y capaz de reproducirse solo en el seno de células vivas específicas, utilizando su metabolismo.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana causante del sida.

ANEXOS

Cálculos

Cantidades a pesar de los reactivos

Antes de realizar la síntesis se realizaron una serie de cálculos para saber exactamente cuánto pesar, a continuación, se muestran los cálculos realizados:

Peso molecular de 4-Nitrobenzaldehído= 151.12 g/mol

Peso molecular de fenilhidrazina= 144.60 g/mol

$$n_{\text{moles de fenilhidrazina}} = \frac{0.1 \text{ g}}{144.6 \text{ g/mol}} = 6.9156 \times 10^{-4} \text{ moles}$$

$$n_{\text{moles de 4-nitrobenzaldehído}} = (6.9156 \times 10^{-4} \text{ moles})(1 \text{ eq}) = 6.9156 \times 10^{-4} \text{ moles}$$

Para la obtención de los gramos de 4-nitrobenzaldehído se multiplica el número de moles por el peso molecular de la hidrazona.

$$\text{Gramos de 4-nitrobenzaldehído} = (6.9156 \times 10^{-4} \text{ moles}) \left(151.12 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \right) = 0.104 \text{ g}$$

	4-Nitrobenzaldehído	Fenilhidrazina
Teórico	0.104 g	0.1 g
Real	0.102 g	0.092 g
Producto obtenido	0.151 g	

Rendimiento de la hidrazona

$$\text{Rendimiento} = \frac{\text{Peso de producto obtenido}}{\text{Peso real}} * 100$$

$$\text{Rendimiento} = \frac{0.151 \text{ g}}{0.194 \text{ g}} * 100 = \% 77.83$$

Administración de fármacos e hidrazona (prueba de analgesia)

Para preparar las concentraciones de hidrazonas se realizó los siguientes cálculos:

Rata 1 Cepa Evans

Peso: 274 g

30 mg ----- 1000 g

X = ? -----274 g

X = 8.22 mg que se disolvieron en 0.3 ml de DMSO

Rata 2 Cepa Evans

Peso: 260 g

30 mg ----- 1000 g

X = ? -----260 g

X = 7.8 mg que se disolvieron en 0.3 ml de DMSO

Rata 3 Ceba Evans

Peso: 260 g

30 mg ----- 1000 g

X = ? -----303 g

X = 9.09 mg que se disolvieron en 0.3 ml de DMS

Clorhidrato de Tramadol (era un sólido)

Peso Rata: 306 g

20 mg ----- 1000 g

X = ? -----306 g

X = 6.12 mg que se disolvieron en 0.3 ml de DMSO

Diclofenaco (era en ampolleta)

Peso Rata: 306 g

10 mg ----- 1000 g

X = ? -----237 g X = 2.37 mg

75 mg ----- 3 ml

2.37 mg -----X = ?

diclofenaco de ampolleta

X = 0.0948 ml, por lo que se administraron 0.1 ml del

Estructura de fármacos antiinflamatorios

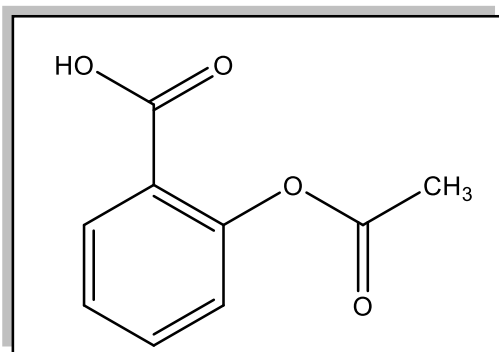


Figura 29. Ácido acetilsalicílico

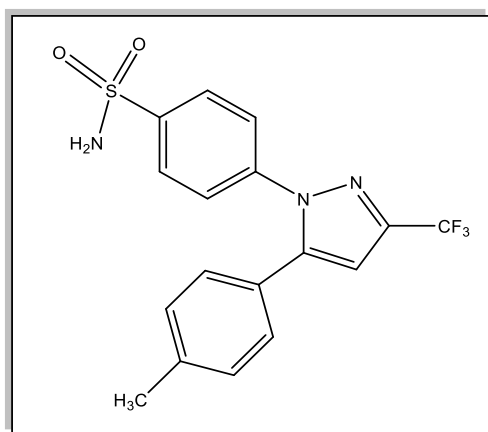


Figura 30. Celecoxib

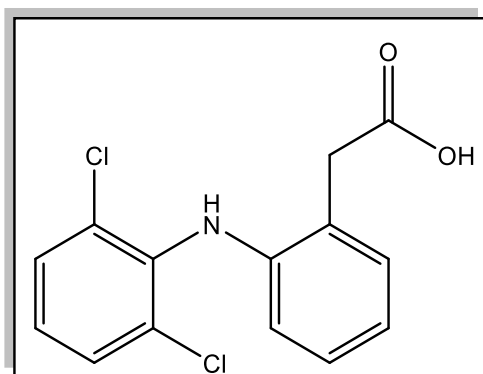


Figura 31. Diclofenaco

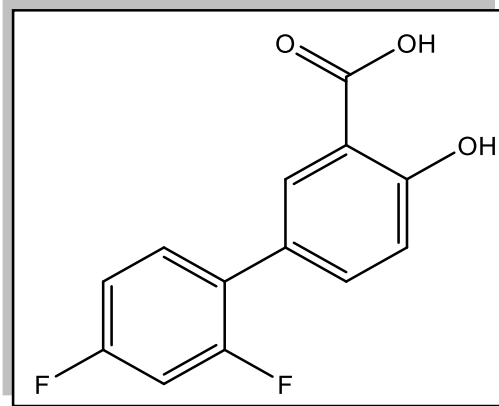


Figura 32. Diflunisal

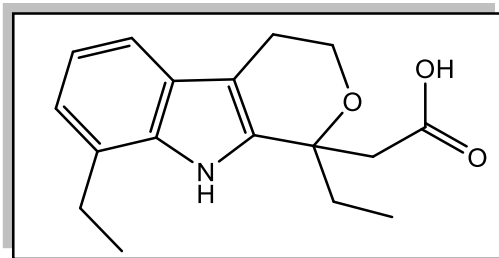


Figura 33. Etodolaco

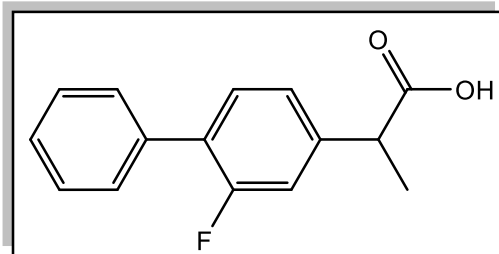


Figura 34. Flurbiprofeno

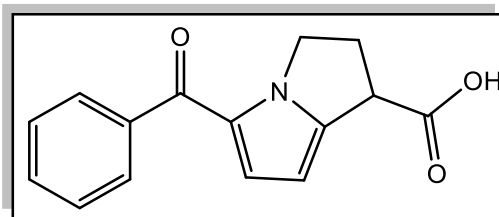


Figura 35. Ketorolaco

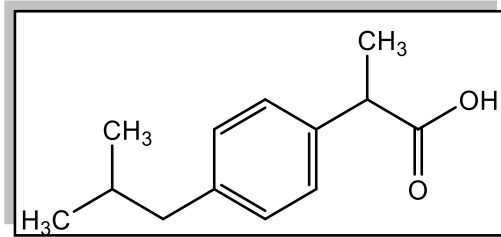


Figura 36. Ibuprofeno

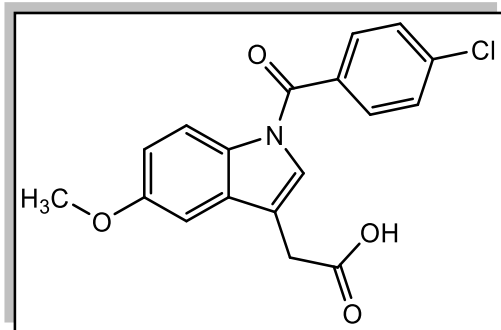


Figura 37. Indometacina

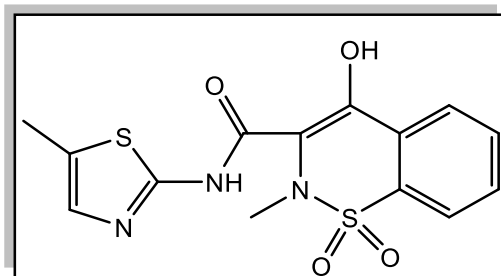


Figura 38. Meloxicam

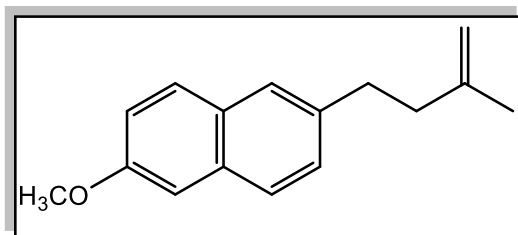


Figura 39. Nabumetona

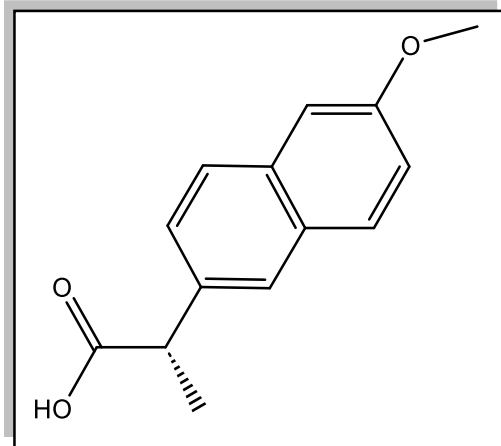


Figura 40. Naproxeno

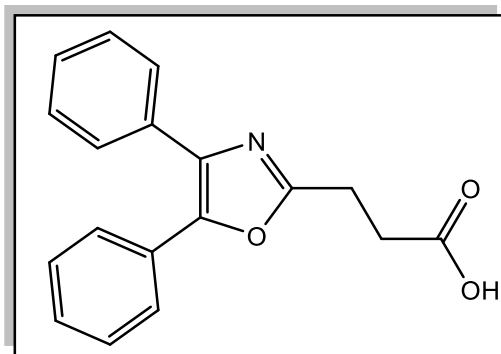


Figura 41. Oxaprozina

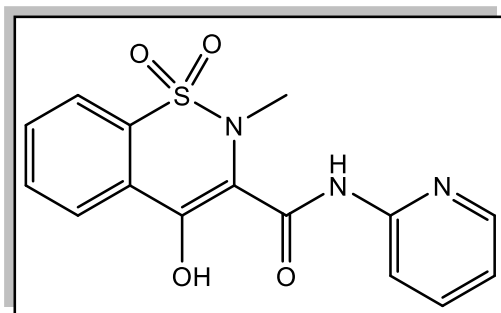


Figura 42. Piroxicam

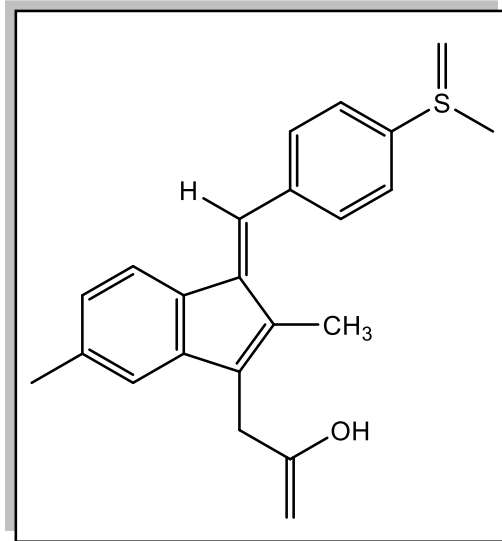


Figura 43. Sulindaco

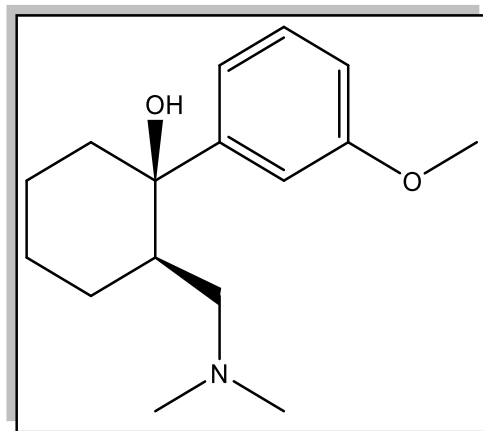


Figura 44. Tramadol

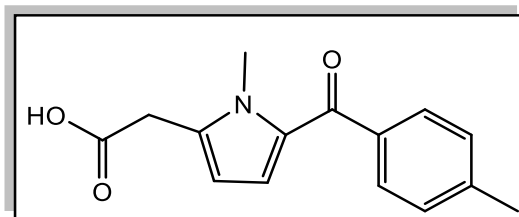


Figura 45. Tolmetina