



## Synthesis and Evaluation of the Anticonvulsant Activity of 9-alkyl-2,9-dihydro-3H-1,2,4-triazolo[4,3-a]benzimidazole-3-one Derivatives

Hui LI<sup>a</sup>, Dong-Zhou KANG<sup>a\*</sup>, Shi-Ben WANG<sup>a</sup>, Guo-Hua GONG<sup>b</sup> & Zhe-Shan QUAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup> College of Pharmacy, Yanbian University, No. 977, Park road, Yanji, Jilin, 133002, China.

<sup>b</sup> Medicinal Chemistry and Pharmacology Institute, Inner Mongolia University for the Nationalities, No. 22 Huolin He Street, Tongliao City, Inner Mongolia, 028000, P.R. China.

**SUMMARY.** A series of novel benzimidazole derivatives were synthesized and screened for their anticonvulsant activities. Their structures were characterized using IR, <sup>1</sup>H-NMR, MS, and elemental analysis techniques. The final compounds were screened for their *in vivo* anticonvulsant activity and neurotoxicity (NT) by maximal electroshock test (MES) and a rotarod test, respectively. Among the synthesized compounds, 9-(2,6-dichlorobenzyl)-2,9-dihydro-3H-1,2,4-triazolo[4,3-a]benzimidazole-3-one (**4p**) was the most active compound with a median effective dose (ED<sub>50</sub>) of 31.69 mg/kg, a median toxicity dose (TD<sub>50</sub>) > 350 mg/kg, and the protective index (PI) > 11.04 by intraperitoneal administration in the mice. Meanwhile, compound **4p** exhibited ED<sub>50</sub> values of 44.01 mg/kg and the PI values of 31.6 by oral administration. For explanation of the putative mechanism of action, compound **4p** was tested in chemical (pentylentetrazole, 3-mercaptopropionic acid and bicuculline) induced models.

**RESUMEN.** Se sintetizó una serie de nuevos derivados de bencimidazol y se evaluaron sus actividades anticonvulsivas. Sus estructuras se caracterizaron utilizando IR, <sup>1</sup>H-RMN, MS y técnicas de análisis elemental. Los compuestos finales fueron seleccionados por su actividad anticonvulsiva *in vivo* y la neurotoxicidad (NT) por la prueba de electroshock (MES) y de rotarod, respectivamente. Entre los compuestos sintetizados, el 9-(2,6-dicloro-bencil)-2,9-dihidro-3H-1,2,4-triazolo[4,3-a]bencimidazol-3-ona (**4p**) fue el compuesto más activo, con una dosis media efectiva (ED<sub>50</sub>) de 31.69 mg/kg, una dosis media de toxicidad (TD<sub>50</sub>) > 350 mg/kg y un índice de protección (PI) > 11.04 por administración intraperitoneal en ratones. El compuesto **4p** exhibió valores de ED<sub>50</sub> de 44.01 mg/kg y valores de PI de 31.6 por administración oral. Para la explicación del mecanismo putativo de acción, el compuesto **4p** se ensayó en modelos químicos inducidos (pentilentetrazol, ácido 3-mercaptopropiónico y bicuculina).

**KEY WORDS:** Anticonvulsant, Chemical induced models, Maximal electroshock, Synthesis, triazolone.

\* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: zsquan@ybu.edu.cn