

Anticonvulsant and Neurotoxicity Evaluation of Synthesized 2-Aryl-6-(phenylamino)-pyridazin-3(2H)-one Derivatives

Mazen ALMEHMADI¹, Ahad Amer ALSAIARI¹,
Mamdouh ALLAHYANI¹, Abdulaziz ALSHARIF¹ & Mohammad ASIF^{2*}

¹ Department of Clinical Laboratory Sciences, College of Applied Medical Sciences,
Taif University, P.O. Box 11099, Taif 21944, Saudi Arabia

² Department of Pharmaceutical Chemistry, Era College of Pharmacy,
Era University, Lucknow, 226003, Uttar Pradesh, India

SUMMARY: A series of 2-aryl-6-(phenylamino)pyridazin-3(2H)-one derivatives (2a-h) were synthesized by the reaction of aniline with maleic anhydride to give 4-oxo-4-(phenylamino)but-2-enoic acid (**1**), which further reacted with appropriate aryl hydrazine to yield title compounds. By using mass spectral data, elemental analysis, IR, ¹HNMR, and other methods, the synthesized compounds were identified. The title compounds (50 mg/kg) were evaluated as anticonvulsant agents by using subcutaneously pentylenetetrazole (scPTZ) and maximum electroshock (MES) induced seizure models in male Swiss albino mice and compared with the reference drug phenytoin sodium (25 mg/kg) and sodium valproate (50 mg/kg). These substances were also tested for their neurotoxic potential, and up to a dose level of 200 mg/kg, they exhibited no neurotoxic effects. When compared to reference medicines, all of the compounds (**2a-g**) demonstrated considerable anticonvulsant effects against MES and scPTZ-induced convulsions. These compounds exhibited promising anticonvulsant activities and could be considered leads for further drug design studies.

RESUMEN: Se sintetizó una serie de derivados de 2-aril-6-(fenilamino)piridazin-3(2H)-ona (2a-h) mediante la reacción de anilina con anhídrido maleico para dar 4-oxo-4-(fenilamino)pero ácido -2-enoico (**1**), que además reaccionó con la arilhidrazina apropiada para producir los compuestos del título. Mediante el uso de datos de espectro de masas, análisis elemental, IR, ¹HNMR y otros métodos, se identificaron los compuestos sintetizados. Los compuestos del título (50 mg/kg) se evaluaron como agentes anticonvulsivos mediante el uso subcutáneo de pentilentetrazol (scPTZ) y modelos de convulsiones inducidas por electrochoque máximo (MES) en ratones albinos suizos machos y se compararon con el fármaco de referencia fenitoína sódica (25 mg/kg) y valproato de sodio (50 mg/kg). Estas sustancias también fueron probadas por su potencial neurotóxico, y hasta un nivel de dosis de 200 mg/kg, no exhibieron efectos neurotóxicos. En comparación con los medicamentos de referencia, todos los compuestos (**2a-g**) demostraron efectos anticonvulsivos considerables contra las convulsiones inducidas por MES y scPTZ. Estos compuestos exhibieron actividades anticonvulsivas prometedoras y podrían considerarse pistas para futuros estudios de diseño de fármacos.

KEY WORDS: anticonvulsant, characterization, heterocyclic, pyridazinones, neurotoxicity, synthesis.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: aasif321@gmail.com