

## Was Compound BM-1 Worth for Further Research and Development?

Li-Jun YU <sup>1</sup> #, Ming BIAN <sup>1</sup> #, Li GUO <sup>2</sup> & Guo-Hua GONG <sup>1,2,3</sup> \*

<sup>1</sup> Medicinal Chemistry and Pharmacology Institute, Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao, Inner Mongolia Autonomous Region 028002, P.R. China

<sup>2</sup> Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao, Inner Mongolia Autonomous Region, 028042, P.R. China

<sup>3</sup> College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji, Jilin Province 133002, P.R. China

**SUMMARY.** In a previous research, we found a compound named 6-(3-(trifluoromethyl)-benzyloxy)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine (BM-1) much more effective in the maximal electroshock (MES) model for mouse and much safer in the neurotoxicity (NT) screening, which indicated that it may be used as antiepileptic drug. But, those evaluations were too rough. So in this study, we did more work to assess the anticonvulsant activity and the toxicity about BM-1. The peak times of protection of BM-1 after intraperitoneal injection (ip) and oral administration (po) were determined using the MES test, and the anticonvulsant activity of it was compared with the reference drug, carbamazepine, at these peak times. The rotarod test was applied to measure its neurotoxicity. When compared with the reference drug in the maximal electroshock (MES) test at the time to peak effect, it showed that BM-1 was much more effective and safer than reference drug Carbamazepine with ED<sub>50</sub> of 11.2 mg/kg, TD<sub>50</sub> of 72.2 mg/kg and PI of 6.5 after administration of ip, while when administered orally, that values of ED<sub>50</sub>, TD<sub>50</sub> and PI of BM-1-1, BM-1-2 and BM-1-3 were much better than Carbamazepine and BM-1 after po. The compound BM-1 has more effective anticonvulsant activity and lower neurotoxicity administered by both ip and po. So BM-1 could may be used instead of the prescribed antiepileptic drugs (AEDs) in the future.

**RESUMEN.** En una investigación anterior se encontró que el 6-(3-(trifluorometil)-benciloxi)-[1,2,4]triazolo [3,4-a] ftalazina (BM-1) era mucho más eficaz en el electroshock máximo (modelo MES) para el ratón y mucho más seguro en el ensayo de neurotoxicidad (NT), que indicó que puede ser utilizado como fármaco antiepiléptico. Pero esas evaluaciones eran demasiado prematuras, por lo que en este estudio se evaluó la actividad anticonvulsiva y la toxicidad de BM-1. Los tiempos máximos de protección de BM-1 después de la inyección intraperitoneal (ip) y de la administración oral (po) se determinaron utilizando el máximo electroshock (MES), y la actividad anticonvulsiva se comparó con el medicamento de referencia, la carbamazepina, a los mismos tiempos. La prueba de rotarod se aplicó para medir su neurotoxicidad. Cuando se compara con el fármaco de referencia en el ensayo MES en el tiempo del efecto pico, se demostró que BM-1 era mucho más eficaz y más seguro que fármaco de referencia carbamazepina con DE<sub>50</sub> de 11,2 mg/kg, TD<sub>50</sub> de 72,2 mg/kg y PI de 6,5 después de la administración ip, mientras que cuando se administró por vía oral los valores de ED<sub>50</sub>, TD<sub>50</sub> y PI de BM-1-1, BM-1-2 y BM-1-3 eran mucho mejores que los de la carbamazepina y el BM-1 después de po. El compuesto BM-1 tiene actividad anticonvulsiva más eficaz y neurotoxicidad menor administrado tanto por ip como por po, por lo que podría ser usado en el futuro en lugar de los fármacos antiepilépticos (FAE) usualmente prescritos.

**KEY WORDS:** Anticonvulsant activity, Carbamazepine, Neurotoxicity, 6-(3-(Trifluoromethyl)benzyloxy)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine (BM-1).

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: gongguohua0211@163.com

# These authors contribute equal to the work.