

Computational and Pharmacological Evaluation of Novel Hydrazide Derivatives for Anticonvulsant and Analgesic Effects

Qurratul-aen RAZA¹, Arif-ullah KHAN^{1,*} & Humaira NADEEM²

¹ Department of Pharmacology & ² Department of Pharmaceutical Chemistry, Riphah Institute of Pharmaceutical Sciences, Riphah International University, Islamabad, Pakistan

SUMMARY. This study describes molecular docking, anticonvulsant and analgesic activities of newly synthesized hydrazide derivatives: N-(2-phenylbenzylidene)-2-[2-naphthoxy] acetatohydrazide (1) and N-(2-hydroxybenzylidene)-2-[2-naphthoxy] acetatohydrazide (2). Both derivatives were docked against two targets gamma-aminobutyric acid (GABA) and cyclooxygenase-2 (COX-2) and post docking analysis indicates their binding with respective targets. 1 and 2 (300-1000 µg/kg) delayed onset time of pentylenetetrazole-induced myoclonic jerks and tonic-clonic seizures, while decreased duration of tonic-clonic seizures ($P < 0.001$ vs. saline group) in mice. 1 and 2 at 700 and 1000 µg reduced animals mortality to 60% and 0%, respectively. In mice, 1 and 2 reduced numbers of acetic acid evoked writhes and prolonged latency period, measured at different time intervals of 30-120 min ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$ vs. saline group) in hot plate assay. Thus, hydrazide novel derivatives 1 and 2 showed good binding interaction with GABA and COX-2 as well as anticonvulsant and analgesic potential.

RESUMEN. Este estudio describe el acoplamiento molecular y las actividades anticonvulsivas y analgésicas de dos derivados de hidrazida sintetizados recientemente: N-(2-fenilbencilideno)-2-[2-naftoxi] acetatohidrazida (1) y N-(2-hidroxibencilideno)-2-[2-naftoxi] acetatohidrazida (2). Ambos derivados se acoplaron a ácido gamma-aminobutírico (GABA) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el análisis post-acoplamiento indica su unión con los respectivos blancos. Tanto 1 como 2 (300-1000 µg/kg) redujeron el tiempo de inicio de los ataques mioclónicos inducidos por pentilentetrazol y las convulsiones tónico-clónicas, así como disminuyeron la duración de las convulsiones tónico-clónicas ($P < 0,001$ vs. el grupo salino) en ratones. Tanto 1 como 2 a 700 y 1000 µg redujeron la mortalidad de los animales al 60% y 0%, respectivamente. En ratones, 1 y 2 redujeron el número de contorsiones provocadas por el ácido acético y prolongaron el período de latencia, medido a diferentes intervalos dentro de los 30-120 min ($P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$ frente al grupo salino) en el ensayo de placa caliente. Por lo tanto, los nuevos derivados de hidrazida 1 y 2 mostraron una buena interacción de unión con GABA y COX-2, así como una potencial acción anticonvulsivante y analgésica.

KEY WORDS: analgesic, anticonvulsant, computational analysis, hydrazide derivative.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: arif.ullah@riphah.edu.pk, arifullahkhan979@hotmail.com