

# ÚJ ANXIOLITIKUS HATÁSÚ “ATÍPUSOS” ANTIPSZICHOTIKUMOK

Leveleki Csilla, Kompagne Hajnalka, Gacsályi István, Barkóczy József, Schmidt Éva, Pallagi Katalin, Hársing László Gábor és Lévay György  
EGIS Gyógyszergyár Rt.

## NEW “ATYPICAL” ANTIPSYCHOTIC COMPOUNDS WITH ANXIOLYTIC PROPERTIES

CNS disorders such as schizophrenia or depression are often accompanied by anxiety or aggression, thus, pharmacotherapy of these disorders may utilize drugs displaying certain anxiolytic properties. At EGIS Pharmaceuticals Ltd., a series of benzisoxazol derivatives has been synthesized and tested for in vitro receptor binding and in vivo antipsychotic activity. In this paper we present the results of above mentioned studies performed with three original compounds, EGIS-10148, EGIS-10229 and EGIS-10596.

According to the receptor binding data, the compounds display multi-receptorial binding profile including affinity to D2/D4 dopaminergic, 5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2C</sub>/5-HT<sub>7</sub> serotonergic and alpha<sub>1</sub> adrenergic receptors in the nanomolar concentration range. The in vivo rodent models such as inhibition of the conditioned avoidance response (CAR) in rats and inhibition of apomorphine-induced stereotype and climbing revealed strong antipsychotic potency.

Beside powerful antipsychotic assets, these compounds might well exert good auxiliary anxiolytic properties as well and this anxiolytic/anti-aggressive effect could be a very important part of their therapeutic efficacy. For determining anxiolytic activity, rodent models of anxiety such as elevated plus-maze, light-dark box and Vogel conflict model have been employed. In these models the compounds exerted anxiolytic effects.

The anxiolytic efficacy of the compounds could be explained by the receptor binding profile, mainly the strong affinity to different 5-HT receptors is arisen as a possible explanation of anxiolytic activity.

**KEYWORDS:** anxiety, schizophrenia, atypical antipsychotics

## ÖSSZEFOGLALÁS

A központi idegrendszer kóros működéséhez kapcsolódó megbetegedéseket, mint a szkizofrénia és a depresszió, gyakran kíséri szorongás vagy agresszió, így ezen rendellenességek kezelésében különösen hatékony lehet azoknak a szerkeknek az alkalmazása, melyek szorongásgátló sajátsággal bírnak. Az EGIS Gyógyszergyárban számos benzisoxazol származék szintézise történt meg, melyeket mind in vitro receptorprofil vizsgálatokban, mind antipszichotikumok hatékonyságának vizsgálatára alkalmas állatkísérletes modellekben teszteltünk. Jelen dolgozatban három originális molekula, az EGIS-10148, az EGIS-10229 és az EGIS-10596 vizsgálata során kapott eredményeket mutatjuk be.

A receptorkötési adatok e vegyületek esetében multi-receptorális kötési profilt mutatnak, a D2/D4 dopaminerg, 5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2C</sub>/5-HT<sub>7</sub> szerotonerg és alfa<sub>1</sub> adrenerg receptorok mindegyikén a kötődés nanomólos koncentrációban kimutatható. Az in vivo modellekben, mint a kondicionált elkerülési válasz teszt patkányon (CAR), valamint az apomorfin-indukált sztereotípiák és mászás teszt egéren, erős antipszichotikus hatást tapasztaltunk.

Az erőteljes antipszichotikus hatás mellett, az ebbe a csoportba tartozó vegyületek szorongásgátló sajátsága is jelentős lehet, és ez az anxiolitikus/antiagresszív hatás fontos részét képezheti a terápiás alkalmazás hatékonyságának. Az anxiolitikus hatás meghatározásához különböző szorongásmodelleket használtunk, mint az emelt keresztlabirintus teszt, a két térfél modell és a Vogel-féle ivási konfliktus teszt. A modellekben a receptorprofil alapján feltételezett szorongásgátló tulajdonság jelentkezett, melynek háttérében elsősorban a szerotonin különböző receptoraihoz (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) való erős affinitás merülhet fel lehetséges magyarázatként.

**KULCSSZAVAK:** szorongás, szkizofrénia, atípusos antipszichotikumok

