

### Neuartige N,N'-substituierte Bis-(4-hydroxyiminoformylpyridinium)- dihalogenide als Reaktivatoren für alkylphosphatgehemmte Cholinesterase

Der Einfluss der Stellung der Oximgruppierung bei den N,N'-Polymethylen-bis-(hydroxyiminoformyl-pyridinium)-dihalogeniden auf die Reaktivierung der alkylphosphatvergifteten Cholinesterase ist bereits mehrfach untersucht worden. Verbindungen mit modifizierter Kette, z. B. durch Einbau von Heteroatomen oder funktionellen Gruppen, sind dagegen bisher chemisch oder pharmakologisch wenig studiert worden.

Zur Untersuchung dieser Zusammenhänge sind in der Chemischen Abteilung unseres Instituts folgende Verbindungen synthetisiert worden: S100 Dimethyläther-bis-(4-hydroxyiminoformylpyridinium)-dibromid, Fp. 200–202°C; feine gelbbraune Nadeln (aus A.) – S101 Aceton-bis-(4-hydroxyiminoformylpyridinium)-dibromid, Fp. 217–219°C; gelbbraune feine Nadeln (aus A.) – S102 Propanon-2-oxim-bis-(4-hydroxyiminoformylpyridinium)-dibromid, Fp. 235–237°C; feine gelbbraune Nadeln (aus A.). Weiterhin wurden uns von Herrn Professor PROFFT freundlicherweise folgende Verbindungen zur Untersuchung überlassen: Pro 40 N ( $\beta,\beta'$ -4-Hydroxyiminoformylpyridinium-diäthylammonium-bromid)-dibromid – Pro 46 Ä Diäthyläther- $\beta,\beta'$ -(4-hydroxyiminoformylpyridinium)-dibromid.

ENGELHARD und ERDMANN<sup>1</sup> haben einen dieser Körper (S100) unlängst unter der Bezeichnung Lü H 6 als einen dem TMB-4 überlegenen Reaktivator für alkylphosphatgehemmte Cholinesterasen beschrieben. Wir haben diesen Stoff seit Jahresbeginn ebenfalls geprüft und können uns dieser Feststellung der genannten Autoren anschließen. Bei der Synthese der Verbindungen entstehen

nach unseren Erfahrungen toxische Nebenprodukte, die nur schwer abzutrennen sind. Untersuchungen über dieses Problem sind noch im Gange.

Wird im Pentamethylenderivat dieser Reihe eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder ein Stickstoffatom ersetzt, so bleibt die reaktivierende Wirkung des Moleküls erhalten. Auch beim Diäthylätherderivat wird offenbar durch die Einführung des Sauerstoffatoms die Antidotwirkung günstig beeinflusst.

Die Ergebnisse weiterer tierexperimenteller und chemischer Untersuchungen werden an anderer Stelle ausführlich beschrieben.

**Summary.** The cholinesterase-reactivating properties of N,N'-substituted bis-(4-hydroxyiminoformyl-pyridinium)-dibromides are described which bear in the carbonic chain between the pyridine moieties a nitrogen or oxygen atom. The introduction of oxygen into this chain increases the antidotal effects in paraoxon and isodemeton poisoning.

F. HAUSCHILD, M. MASCHHOUR,  
R. SCHMIEDEL und W. D. WIEZOREK

*Institut für Pharmakologie und Toxikologie der  
Karl-Marx-Universität, Leipzig (DDR), 11. Juli 1963.*

<sup>1</sup> H. ENGELHARD und W. D. ERDMANN, Klin. Wschr. 41, 525 (1963).

<sup>2</sup> R. AMMON, Pflügers Arch. ges. Physiol. 233, 486 (1934).

<sup>3</sup> K. D. FRIEDBERG und F. SAKAI, Dtsch. Z. gerichtl. Med. 47, 580 (1958).

<sup>4</sup> F. HAUSCHILD, M. MASCHHOUR und W. D. WIEZOREK, Med. exp. 4, 313 (1961).

Reaktivierende Wirkung von TMB-4, S 100, Pro 40 N und Pro 46 A auf die paraoxon- und Tinox-gehemmte Plasmacholinesterase (Pferd). Methodik: Manometrische Bestimmung nach AMMON<sup>2</sup>, modifiziert nach FRIEDBERG und SAKAI<sup>3</sup>. Versuchsanordnung und Auswertung nach HAUSCHILD et al.<sup>4</sup>. Als Reaktivierung wird die Differenz zwischen der Aktivität der alkylphosphatgehemmten Cholinesterase und der Aktivität der gehemmten und mit dem jeweiligen Reaktivator behandelten Probe, bezogen auf die Aktivität des ungehemmten Plasmas, bezeichnet. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte mit ihren mittleren Abweichungen ( $\bar{x} \pm s$ ). Die Zahlen in Klammern bezeichnen die Anzahl der Versuche. Hemmstoffkonzentrationen: Paraoxon  $6 \times 10^{-6}$  g/ml; Tinox  $8 \times 10^{-6}$  g/ml

Verbindung	LD <sub>50</sub> mg/kg <sup>a</sup>	Reaktivierung in % (ungehemmtes Serum = 100%)			
		Alkylphosphat		Tinox	
		Konzentration des Reaktivators in g/ml	Paraoxon 10 <sup>-3</sup> 10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup> 10 <sup>-4</sup>	
TMB-4 <sup>4</sup>	131		37 $\pm$ 9 (5)	23 $\pm$ 3 (5)	46 $\pm$ 16 (5)
S 100	141		58 $\pm$ 16 (5)	28 $\pm$ 10 (5)	57 $\pm$ 9 (7)
Pro 40 N	46		12 $\pm$ 5 (6)	–	22 $\pm$ 3 (9)
Pro 46 Ä	23		47 $\pm$ 10 (7)	25 $\pm$ 3 (5)	36 $\pm$ 4 (6)
					32 $\pm$ 5 (10)
					68 $\pm$ 8 (7)
					15 $\pm$ 3 (7)
					25 $\pm$ 6 (5)

<sup>a</sup> LD<sub>50</sub> errechnet nach KÄRBER (männl. Maus, i.p.).

### A Study on the Antigenicity of a Human Cell Line Propagated in a Heterologous Medium

Whether living cells, growing *in vitro*, can permanently acquire new antigenic properties is a question that does not appear to be settled. The possibility that this does occur has been suggested by several authors<sup>1-3</sup>. This suggestion has been based upon the repeated observation<sup>1-6</sup> that successful and permanent transplantation of homografts has taken place in those cases where the donor

tissue prior to grafting has been cultivated in a media containing serum proteins of the future host. One explanation<sup>1-3</sup> of this observation has postulated that a favourable modification of the cell's antigenic characteristic has occurred during the *in vitro* period. It is further postulated that by assimilating host proteins from the media into its own structural protein the donor cells acquire an antigenic structure similar to the future host. This could favourably diminish the transplantation rejection mechanism. If the foregoing explanation is true then it should