

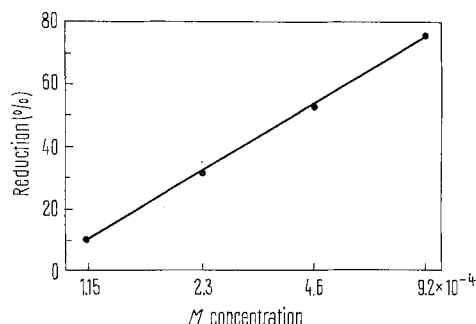
Action of Hydroxychloroquine on the Skeletal Muscle in vitro

GREWAL and SHARMA¹ showed that chloroquine, mepacrine, quinine and quinidine caused the depression of the contracture of the rectus abdominis produced by acetylcholine as well as the depression of the twitch tension and tetanus in the gastrocnemius sciatic preparations. We have studied the action of 4-aminoquinoline anti-malarial hydroxychloroquine (HCQ) on the isolated frog rectus abdominis stimulated by acetylcholine.

The frog rectus abdominis was suspended in a 10 ml bath containing frog Ringer solution. The effect of acetylcholine was observed by exposing the muscle to $5.5 \times 10^{-6} M$ acetylcholine in Ringer solution for 1.5 min. The acetylcholine solution was then replaced by Ringer solution and after 5 min the same procedure was repeated till 3 consecutive acetylcholine responses were equal. Then the bath was filled with the appropriate concentra-

tions of the drug in Ringer solution and left in contact with the muscle for 1 min. After this the acetylcholine was added and the effect was observed for 1.5 min. The addition of the fresh Ringer solution with acetylcholine was repeated every 5 min until the contraction returned to their original height. 5 experiments were made using 4 different molar concentrations of HCQ: 1.15×10^{-4} ; 2.3×10^{-4} ; 4.6×10^{-4} and 9.2×10^{-4} .

The effect of HCQ on the contracture produced by the frog rectus abdominis in response to acetylcholine administration is shown in the Figure. According to our results HCQ proved to have a dose-related inhibitory effect on the contraction of the frog rectus abdominis caused by acetylcholine. This effect is in agreement with the previously described influence of chloroquine¹ but differs from the influence of the further 4-aminoquinoline anti-malarial-amodiaquine which increases the tonus of isolated m. rectus abdominis of the frog and potentiates the effect of the later added acetylcholine².



The dose response curve of the average results of hydroxychloroquine on the frog rectus abdominis.

Zusammenfassung. Hydroxychloroquine vermindert die Acetylcholinwirkung am M. rectus abdominis des Frosches.

M. GRUNDMANN and MARTA HERBEROVÁ

Department of Pharmacology,
Palacký University, Olomouc (Czechoslovakia),
27 April 1970.

¹ R. S. GREWAL and M. L. SHARMA, Ind. J. med. Res. 48, 169 (1960).

² M. N. JINDAL and V. R. DESHPANDE, Arch. int. Pharmacodyn. 125, 448 (1960).

Das L-Isomere als teratogenes Prinzip der N-Phthalyl-DL-glutaminsäure

In unserer vorigen Mitteilung wurde gezeigt, dass N-Phthalyl-DL-glutaminsäure eine starke embryotoxische Wirkung bei der Maus (SWS) aufweist¹. Durch die vorliegende Untersuchung soll geklärt werden, ob die bei der racemischen N-Phthalyl-glutaminsäure festgestellte biologische Aktivität nur einem der optischen Isomere zukommt oder ob beide optisch aktiven Formen embryotoxisch sind. Die teratologische Prüfung erfolgt wieder an der SWS-Maus nach i.p. Injektion in Kombination mit Tween 20.

Zur Herstellung der optisch aktiven N-Phthalyl-glutaminsäuren bewährte sich die Phthalylierung mit N-Äthoxycarbonyl-phthalimid nach NEFKENS^{2,3}. Dieses einfache Verfahren ist den älteren Darstellungsmethoden⁴⁻⁷ vorzuziehen, da seine schonenden Bedingungen die Gefahr einer Racemisierung ausschliessen. Die spezifische Drehung der N-Phthalyl-glutaminsäuren sollte in Zukunft einheitlich in Dioxan bestimmt werden; wegen der Alkaliempfindlichkeit dieser Substanzen raten auch wir dringend davon ab, die polarimetrische Messung in wässriger Sodalösung vorzunehmen^{8,9}.

N-Phthalyl-L-glutaminsäure: Aus L-Glutaminsäure und N-Äthoxycarbonyl-phthalimid erhielt man in 64%iger Ausbeute ein Rohprodukt vom Smp. 154–156°, das noch zweimal aus Wasser umkristallisiert wurde: Smp. 160–161°; $[\alpha]_D^{25} = -48.3^\circ$ (c = 3.04; Dioxan).

N-Phthalyl-D-glutaminsäure: D-Glutaminsäure wurde unter den gleichen Bedingungen wie ihr L-Isomeres

phthalyliert (Smp. 155–156°; 65% d.Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser waren die physikalischen Daten konstant. Die über P_2O_5 getrockneten farblosen Kristalle (taflig, mit quadratischem bis rechteckigem Umriss) schmolzen bei 160–161°. $[\alpha]_D^{25} = +48.1^\circ$ (c = 2.97; Dioxan). – Beide Isomere stimmten im chromatographischen Verhalten sowie im NMR- und UV-Spektrum mit authentischer N-Phthalyl-DL-glutaminsäure überein.

Einzelheiten über Tierhaltung, künstliche Besamung sowie die Methode der Schnittentbindung und Untersuchung auf embryotoxische Wirkung finden sich unter l.c.¹. Alle Verabreichungen erfolgten zwischen dem 7. bis

¹ F. KÖHLER und H. OCKENFELS, Experientia, im Druck (1970).

² G. H. L. NEFKENS, Nature 185, 309 (1960).

³ G. H. L. NEFKENS, G. I. TESSER und R. J. F. NIVARD, Recl Trav. chim. Pays-Bas Belg. 79, 688 (1960).

⁴ F. E. KING und D. A. A. KIDD, J. chem. Soc. 1949, 3315.

⁵ J. W. CLARK-LEWIS und J. S. FRUTON, J. biol. Chem. 207, 477 (1954).

⁶ H. HANSON und R. ILLHARDT, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 298, 210 (1954).

⁷ E. D. SCHILLING und F. M. STRONG, J. Am. chem. Soc. 77, 2843 (1955).

⁸ R. ST. TIPSON, J. org. Chemistry 21, 1353 (1956).

⁹ F. E. KING, J. W. CLARK-LEWIS und R. WADE, J. chem. Soc. 1957, 886.