

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</u>	<u>1</u>
1.1	Bedeutung von Metamizol in der modernen Schmerztherapie	3
1.2	Wirkmechanismus der NSAR	6
1.2.1	Hemmung der Prostaglandinsynthese	6
1.2.2	Aktueller Erkenntnisstand zum Wirkmechanismus der NSAR	9
1.3	Wirkungsmechanismus von Metamizol (1)	10
1.3.1	Hemmung der Cyclooxygenase	10
1.3.2	Zentral vermittelte Wirkungsmechanismen von Metamizol (1)	12
1.3.3	Mechanismen der spasmolytischen Wirkung von (1)	13
1.3.4	Beeinflussung oxidativer Vorgänge im Schmerz- und Entzündungsgeschehen	15
1.4	Biotransformation von Metamizol (1)	16
1.4.1	Literaturbefunde	16
1.4.2	Potentielle oxidative Ringöffnung bei der Biotransformation von Metamizol (1)	18
1.5	Zielsetzung der Arbeit	21
<u>2</u>	<u>ANALYTIK DER METHYLOXAMIDSÄURE (9)</u>	<u>23</u>
2.1	Synthese der Methyloxamidsäure (9)	25
2.1.1	Synthese aus Metamizol (1)	25
2.1.2	Synthese aus Oxalsäurediethylester	26
2.2	Derivatisierung der Methyloxamidsäure (9)	27
2.2.1	Darstellung von Phenacylestern durch Umsetzung mit Phenacylbromiden	27
2.2.2	Darstellung von Carbonsäurebenzylestern unter Verwendung von DCC	29
2.2.2.1	Spektrale Daten von 19	31
2.2.2.2	Reaktionsmechanismus zur Bildung von 19	34
2.2.2.3	Einfluss der Molekülstruktur von 9 , 14 und 15 auf die Reaktion mit DCC	36
2.2.3	Darstellung von Carbonsäurebenzylestern unter Verwendung von CDI	37
2.2.4	Darstellung von Carbonsäuremethylestern unter Verwendung von Diazomethan	40
2.3	Quantitative Extraktion der Methyloxamidsäure (9) aus biologischem Probenmaterial mit Hilfe der Ionenaustauschchromatographie	42
2.3.1	Einfluss der Acidität von 9 auf die Extrahierbarkeit aus wässriger Lösung	42
2.3.2	Anwendung der Ionenaustauschchromatographie in der Harnanalytik	43
2.3.2.1	Entstehung von 15 im Humanstoffwechsel	45
2.3.3	Entwicklung einer optimierten Methode zur Isolierung von 9 aus biologischem Probenmaterial mit Hilfe der Ionenaustauschchromatographie	47
2.3.3.1	Modellversuch zur Verwendung von Trifluoressigsäure als Elutionsmittel	47

2.3.3.2	Modellversuch zur Abtrennung von Aminosäuren durch Verwendung eines Kationenaustauschers	49
2.3.4	Kombinierte Ionenaustauschchromatographie zur Isolierung von 9 aus biologischem Material	50
2.4	Gaschromatographische Auftrennung der Säureextrakte	51
2.4.1	Trifluoressigsäureextrakt einer Urinprobe	51
2.4.1.1	Analytik des Oxalsäuredimethylesters (24)	53
2.4.2	Trifluoressigsäureextrakt einer Blindprobe nach Zumischen von Methyloxamidsäure (9)	53
3	<u>METABOLISIERUNG DER METHYLOXAMIDSÄURE (9) IN DER RATTE</u>	57
3.1	Bisheriger Erkenntnisstand zur Biotransformation der Methyloxamidsäure (9) ...	59
3.2	Aufbau und Durchführung der Metabolisierungsstudie an der Ratte.....	60
3.2.1	Qualitative Analytik des Rattenurins	60
3.2.2	Quantitative Analytik des Rattenurins.....	61
3.2.2.1	Erstellung einer Eichgeraden von 22	62
3.2.2.2	Ermittlung der Konzentration von 22 im Rattenurin.....	63
3.3	Interpretation des Rattenexperiments für die Analytik von 9 im Humanurin.....	65
4	<u>METABOLISIERUNG VON METAMIZOL (1) IM BEBRÜTETEN HÜHNEREI</u>	67
4.1	Das bebrütete Hühnerei als Modell zur Untersuchung von Stoffwechselreaktionen	69
4.1.1	Biotransformation im Hühnerembryo.....	69
4.2	Literaturbefund zum Metabolismus von Metamizol (1) im bebrüteten Hühnerei... ..	72
4.3	Eigene Untersuchungen zum Metabolismus von 1 am bebrüteten Hühnerei.....	74
4.3.1	Zielsetzung	74
4.3.2	Versuchsdurchführung.....	75
4.3.2.1	Inokulationsbedingungen und Bebrütung der Hühnereier.....	75
4.3.2.2	Aufarbeitung der Allantoisflüssigkeit.....	78
4.3.2.3	Gaschromatographische Untersuchung der Extrakte	78
4.3.3	Ergebnisse	79
4.3.3.1	Einfluss von 1 , 7 und 9 auf die Entwicklung der Hühnerembryonen	79
4.3.3.2	Analytik der Methyloxamidsäure (9)	80
4.3.3.3	Analytik der lipophilen Metaboliten durch Flüssig-flüssig-Extraktion.....	84
4.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	89

5	<u>METABOLISIERUNG VON METAMIZOL (1) IM HUMANSTOFFWECHSEL</u>	91
5.1	Zielsetzung.....	93
5.2	Versuchsdurchführung.....	93
5.2.1	Applikation von 1 , Gewinnung des Probenmaterials.....	93
5.2.2	Aufarbeitung der Urinproben.....	94
5.3	Ergebnisse.....	94
5.3.1	Analytik der lipophilen Metaboliten durch Flüssig-flüssig-Extraktion.....	94
5.3.2	Analytik der Methyloxamidsäure (9).....	97
5.3.3	Untersuchung der Gaschromatogramme auf weitere potentielle Ringöffnungsprodukte des Metamizols (1).....	97
5.3.3.1	Synthese von 25 aus 1 , bzw. 6	100
5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	102
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</u>	105
6.1	Zusammenfassung.....	107
6.1.1	Zielsetzung.....	108
6.1.2	Entwicklung eines Nachweisverfahrens für 9	108
6.1.3	Untersuchungen zum Metabolismus von Metamizol (1).....	109
6.1.4	Fazit.....	110
6.2	Ausblick.....	111
7	<u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	113
7.1	Verwendete Geräte.....	115
7.2	Verzeichnis der Abkürzungen.....	117
7.3	Chemikalien/Materialien.....	120
7.3.1	Gaschromatographie.....	120
7.3.2	Säulenchromatographie.....	120
7.3.3	Ionenaustauschchromatographie.....	120
7.3.4	Dünnschichtchromatographie.....	121
7.3.5	Verwendete Chemikalien.....	122
7.3.6	Puffer.....	123
7.3.7	Enzyme.....	123
7.4	Versuchsdurchführung.....	124
7.4.1	Ionenaustauschchromatographie.....	124
7.4.1.1	Modellversuch zur Verwendung von Trifluoressigsäure als Elutionsmittel.....	124

7.4.1.2 Modellversuch zur Abtrennung von Aminosäuren durch Verwendung eines Kationenaustauschers	125
7.4.2.1 Versuchstiere	126
7.4.2.2 Durchführung	126
7.4.2.3 Aufarbeitung des Probenmaterials	127
7.4.2.4 Gaschromatographische Untersuchung	127
7.4.3 Metabolisierung von Metamizol (1) im bebrüteten Hühnerei	130
7.4.3.1 Bruteier	130
7.4.3.2 Applizierte Substanzen	130
7.4.3.3 Applikation der Substanzen, Inkubation und Extraktion der AF	130
7.4.3.4 Extraktion	131
7.4.3.5 HCl-Konjugatspaltung	131
7.4.3.6 Gaschromatographische Untersuchung	131
7.4.4 Metabolisierung von Metamizol (1) im Humanstoffwechsel	133
7.4.4.1 Versuchsdurchführung	133
7.4.4.2 Extraktion	133
7.4.4.3 Konjugatspaltung	133
7.4.4.4 Gaschromatographische Untersuchungen	134
7.5 Allgemeine Arbeitsvorschriften	136
7.6 Charakterisierung der Substanzen	138
8 LITERATURVERZEICHNIS	165
