

Mefexamid (INN)

=====

C₁₅H₂₄N₂O₃ Mol.-Gew. = 280

Psychopharmakon, Stimulans

Hersteller: H. Mack Nachf., Illertissen

Extraktion aus saurer und alkal. Lösung mit Chloroform; Neutralstoff

GC RI -

UV Me-OH 285 nm (Max.)

IR 3315 (NH), 2830 (O-CH₃), 1685 (Amid I), 1535, 1505 (Amid II), 1230 (-NH-C-) u. 830 cm⁻¹ (Aromat, p-subst.)

GC/MS EI:CI; Quadrupol; 70 eV

DC LM + DET s. Tab.

Pharmakologie

Literatur Gielsdorf, Z.Rechtsmed. 87,117-127(1961)

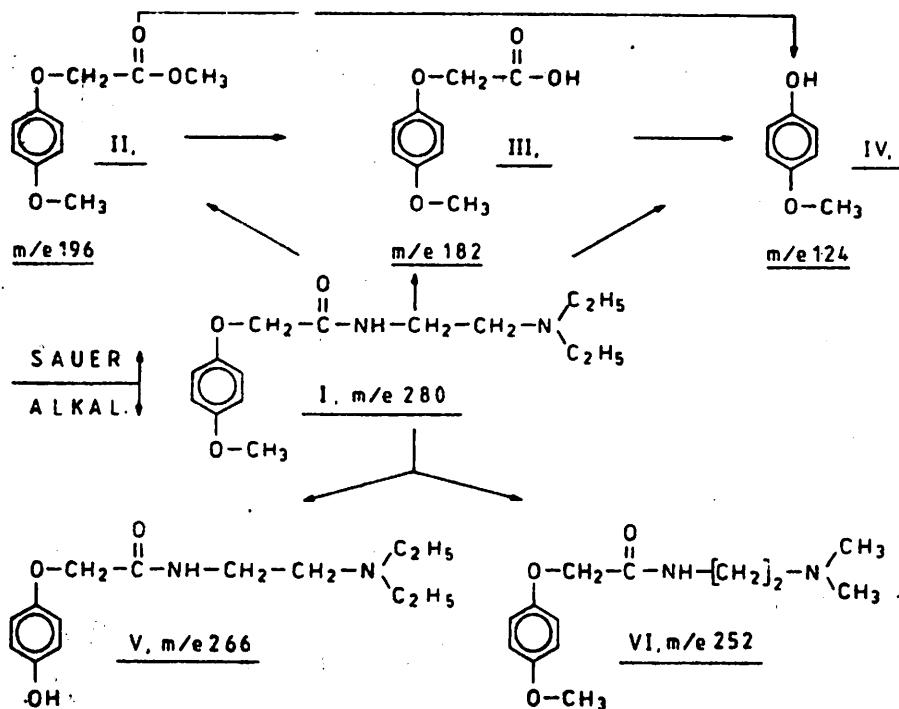


Abb. 5. Biotransformations-Schema von Mefexamid beim Menschen

Tab. 3. Extraktionsverhalten der nachgewiesenen Verbindungen

Extrakt	Verbindung	alkalisch sauer
Vor Hydrolyse	I, II, III	
Nach Hydrolyse	II, III, IV	
Vor Hydrolyse	I, V, VI	
Nach Hydrolyse	VII	

Mefexamid

Schmelzpunkt

117°C

¹H-NMR

Die in CDCl₃ aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren zeigen bei $\delta = 6,8$ ppm ein Singulett für die Aromatenprotonen, ein weiteres Singulett bei $\delta = 4,45$ für die —O—CH₂—CO-Gruppe, ein Quartett bei $\delta = 3,4$ für die der Amidgruppe benachbarte CH₂-Gruppe, ein Multiplett bei $\delta = 2,6$ für die drei N—CH₂-Gruppen, ein Triplet bei $\delta = 1,0$ für die zwei Methylgruppen sowie ein breites Signal bei $\delta = 7,25$ für das NH (Signal verschwindet nach D₂O-Zugabe).

Verbindung I zeigt bei $\delta = 3,75$ ein weiteres Singulett für die Methoxi-Funktion, Verbindung V ein zusätzliches Signal bei $\delta = 5,35$ (Signal verschwindet bei D₂O-Zugabe) für das phenolische OH.

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von 400 mg Mefexamidhydrochlorid wurden für die Ausscheidung von Mefexamid(I) und dessen Hauptmetaboliten Desmethyl-Mefexamid(II) im menschlichen Harn die folgenden pharmakokinetischen Parameter bestimmt:

1. Die Eliminierung von I und II erfolgt nach einer Kinetik 1. Ordnung.
2. Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ beträgt für I 4-6; für II 4.5-6.5 Stunden.
3. Die Eliminationskonstante k_2 liegt für I und II zwischen 0.10 und 0.20 h⁻¹.
4. 5-10% der eingenommenen Dosis werden unverändert, 10-16% als Desmethyl-Mefexamid innerhalb 72 Stunden nach Applikation ausgeschieden.
5. Der dünnschichtchromatographische und gaschromatographisch/massenspektrometrische Nachweis der Verbindungen gelingt mit den angegebenen Methoden problemlos bis mindestens 72 Stunden nach Einnahme.
6. Verbindung II wird zu etwa gleichen Teilen frei und konjugiert ausgeschieden.

Tabelle 1. Die massenspektrometrischen Kenndaten (EI/CI) der nachgewiesenen Verbindungen

Verbindung	Mol.-Gew.; Summenformel	EI (m/e; % rel. Int.)		CI	
		Molekülion	Starke Ionen	Reaktand- gas	MH ⁺ ; starke Ionen (m/e; % rel. Int.)
II	196 C ₁₀ H ₁₂ O ₄	196 (54)	181 (1); 137 (8); 123 (100); 107 (6); 95 (37); 92 (18); 77 (25); 64 (32)		197 (100); 165 (2); 137 (5)
III	182 C ₉ H ₁₀ O ₄	182 (38)	167 (1); 137 (4); 123 (100); 109 (18); 95 (38); 77 (16); 64 (28); 45 (52)	Iso-Butan	183 (100); 165 (4); 137 (45); 123 (5);
IV	124 C ₇ H ₈ O ₂	124 (100)	109 (62); 81 (54); 53 (42); 40 (28)	↑	125 (100); 124 (25)
VI	252 C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂	252 (7)	234 (8); 205 (10); 181 (34); 137 (25); 124 (29); 109 (4); 71 (23); 58 (100)	Ammoniak	253 (100); 206 (2); 164 (1); 114 (3)
VII	116 C ₆ H ₁₂ N ₂	117 (29)	129 (8); 100 (14); 86 (100); 72 (3); 58 (18); 44/42 (10)		117 (100); 100 (6); 86 (5)

Tabelle 2. Die dünn-schichtchromatographischen Daten der im Harn nachgewiesenen Verbindungen

Rf-Wert im Fließ- mittel	Verbindung						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	0.78	—	—	—	0.60	0.50	0.12
2	0.50	—	—	—	0.38	0.24	0.08
3	0.85	—	—	—	0.66	0.45	—
4	0.71	—	—	—	0.69	0.54	0.11
5	—	0.81	0.49	0.76	—	—	—
Detektion							
A	orange	—	—	—	←	orange	→
B	hell- braun	—	—	—	rot- braun	dunkel- braun	türkis
C	—	←	braun	→	—	—	—

1. Chloroform/Methanol/Ammoniak 80 + 20 + 1
2. Toluol/Ethanol/Ammoniak 80 + 20 + 1
3. Essigsäureethylester/Methanol/Ammoniak 85 + 10 + 5
4. Methanol/Ammoniak 100 + 1,5
5. Benzol/Aceton/Ameisensäure 70 + 29 + 1

Zur Detektion [9] gelangten folgende Sprühreagentien zur Anwendung:

- A. Dragendorff-Reagenz (mod. nach Thies u. Reuther) mit Nachbesprühen einer 5%igen wäßrigen Eisen(III)-chlorid-Lösung
- B. Kaliumjodplatinat
- C. Eisen(III)-chlorid/Schwefelsäure (10 ml einer 5%igen Eisen(III)-chlorid-Lösung mit 1 ml konz. Schwefelsäure)

Mefexamid

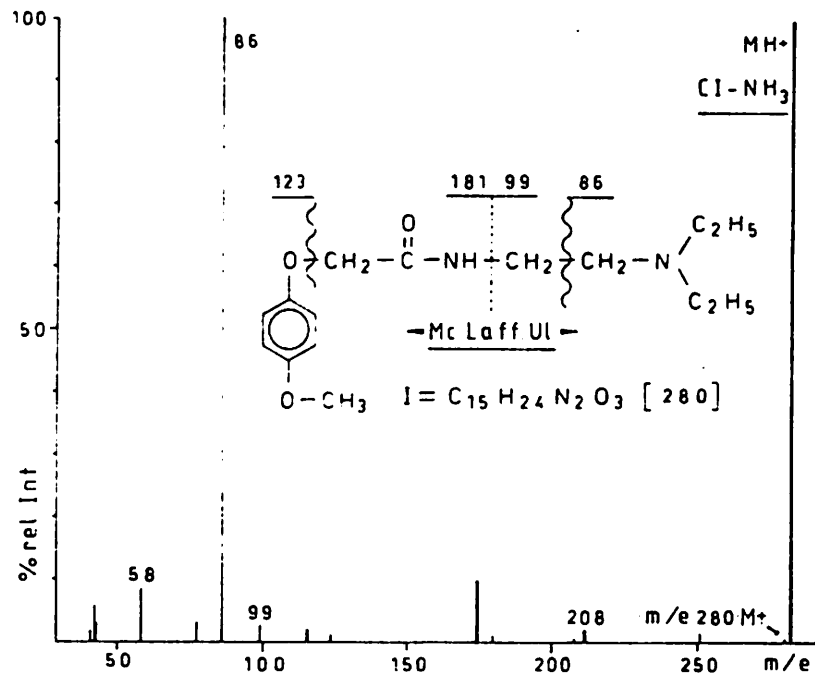


Abb. 1. EI/CI-NH₃-Massenspektrum des Mefexamid (I)

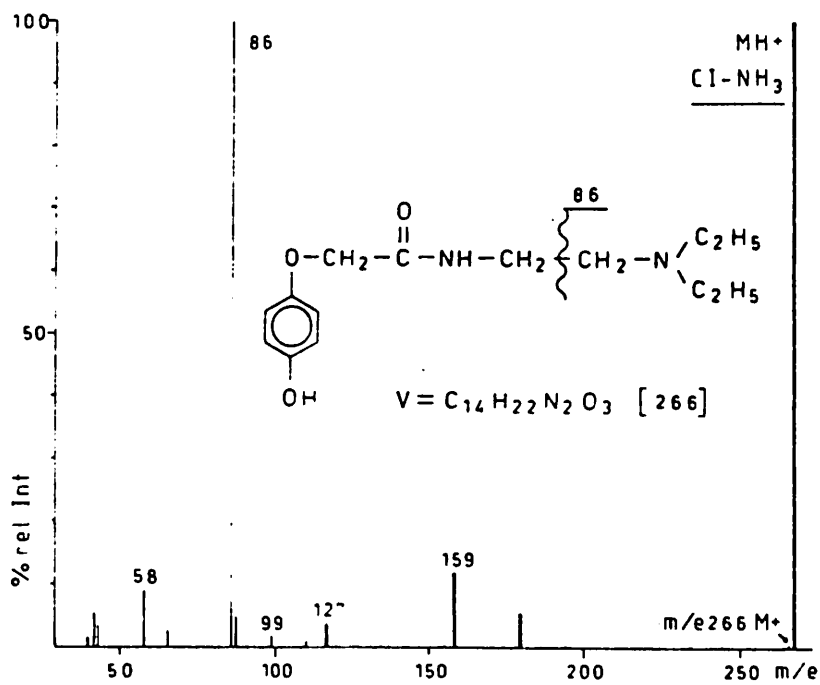
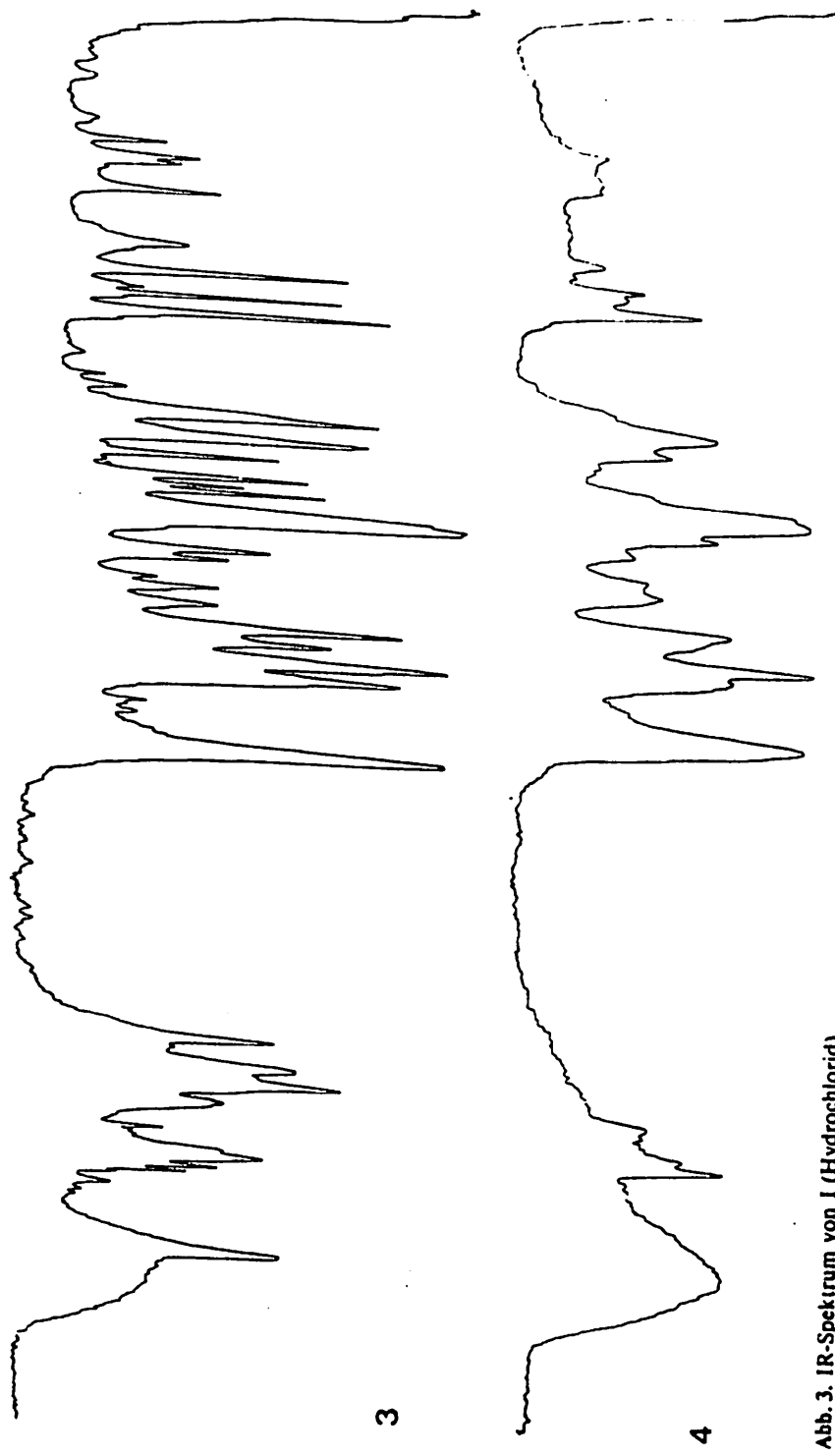


Abb. 2. EI/CI-NH₃-Massenspektrum des Hauptmetaboliten (V) („p-Hydroxi-Verbindung“)



3

4

Abb. 3. IR-Spektrum von I (Hydrochlorid)

Abb. 4. IR-Spektrum von V (freie Base)