Chimica Farmaceutica e Tossicologica 2

- Tubercolosi:
- *Mycobacterium tuberculosis*;
- Antitubercolari:
  - Derivati/analoghi acido isonicotinico, etambutolo, rifamicine; resistenza MDR/XDR
- Antilebbra.

World Health Organization

Global tuberculosis report 2016

Peste bianca (1600-1700 quasi il 100% della popolazione infetta).
Nel XX secolo la TBC si stima abbia causato la morte di 100 M di persone

OMS produce stime sin dal 1990.

Nel 2014 la TBC ha ucciso 1.5M di persone (1.2M HIV neg e 0.4M HIV pos, 890.000U, 480.000D e 140.000B).

Nel 2014 9,6M di nuovi casi di TBC (5,4U, 3,2D e 1,0B, 12% HIV pos); solo 6M segnalati a WHO!

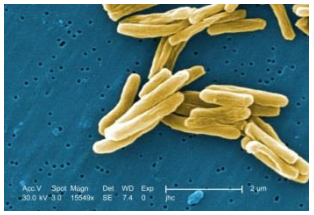
Nel 2014 480,000 nuovi casi di *multidrug-resistant* TB (MDR-TB), solo 123.000 identificati e segnalati.

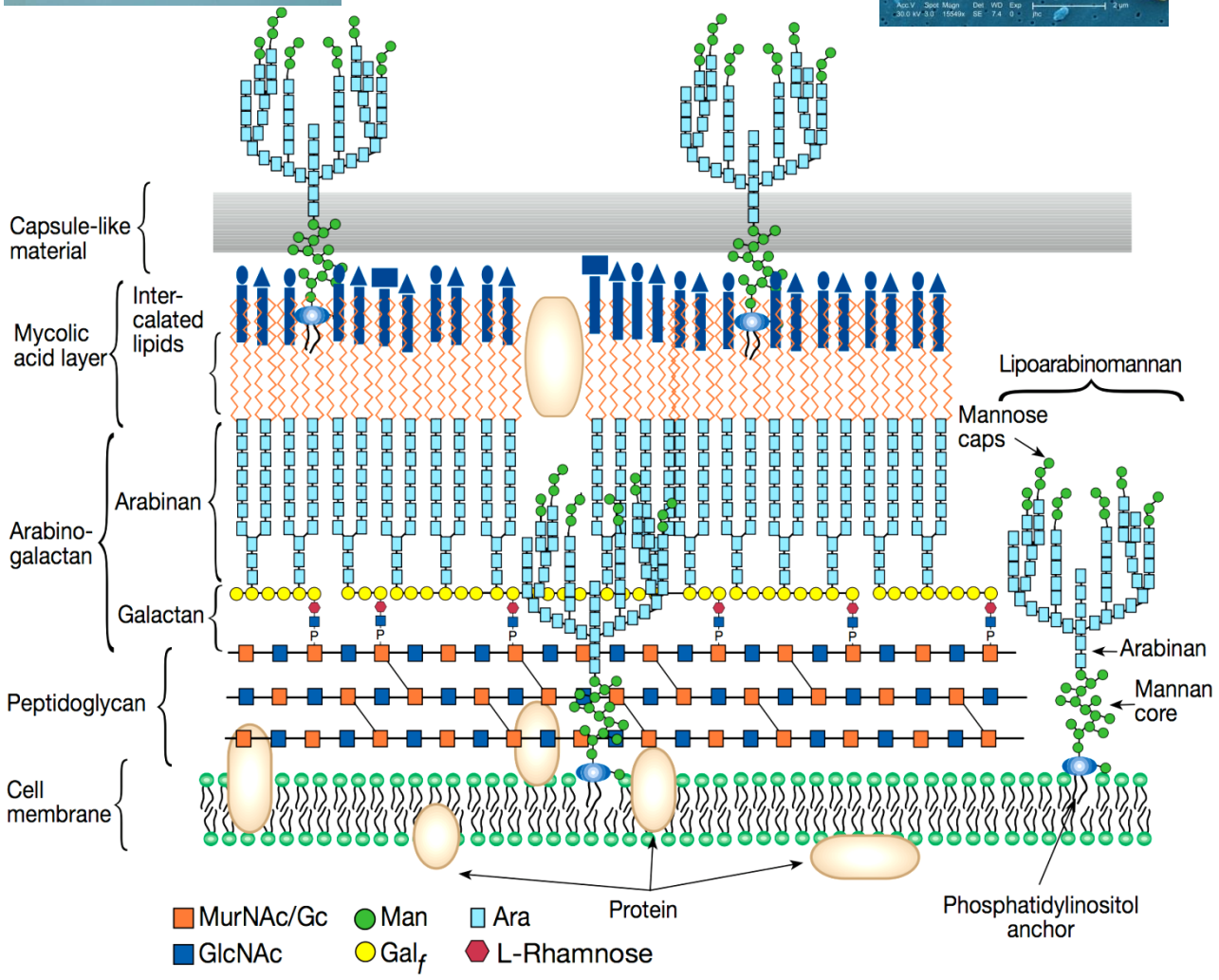
Nuova piattaforma per diagnosi (TB e MTB/RIF) attualmente in sviluppo.

8 antitubercolari (nuovi o riposizionati) sono in avanzata fase di sviluppo clinico e una nuova molecola è, per la prima volta in sei anni, in fase I (TBA-354, nuovo nitroimidazolo).

Molti nuovi protocolli terapeutici sono in fase II e III e almeno due di essi saranno approvati nel 2016. WHO ha pubblicato linee-guida per l'uso di bedalaquina e delamanid

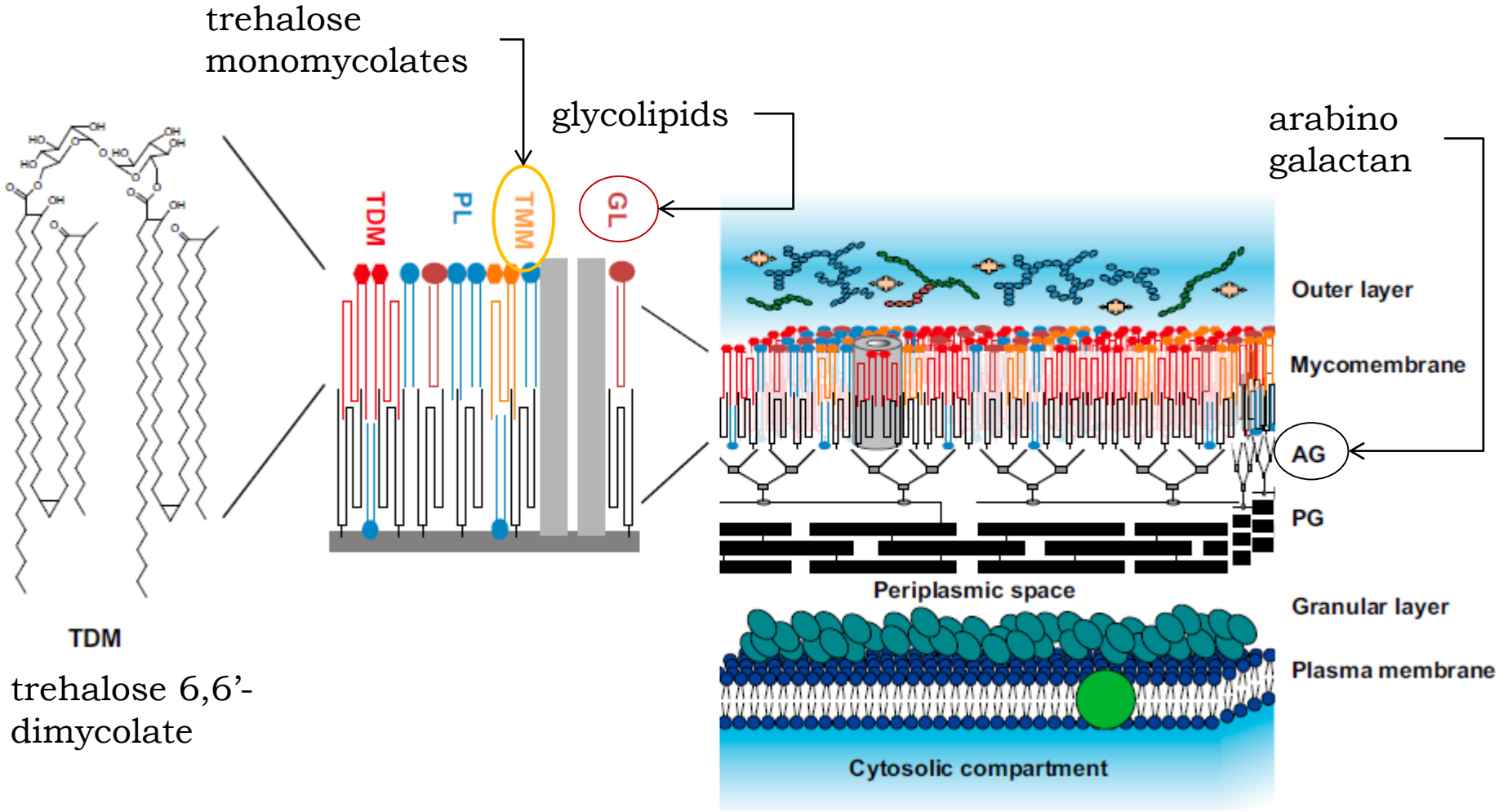
Struttura parete batterica mycobacterium





M.tuberculosis:
batterio aerobio obbligato, parassita facoltativo intracellulare, lenta replicazione (20 hr), no Gram (impermeabile coloranti), colorazione (fucsina basica→ decolorazione acido/alcool)
Non inattivato dai comuni disinfettanti (frazione lipidica parietale), alcool-acido-resistenza

M.tuberculosis; M. bovis (zoonosi, bovini, umani, latte non past. TB ossea; M. avium (AIDS); M. leprae



Chemistry & Biology 21, January 16, 2014

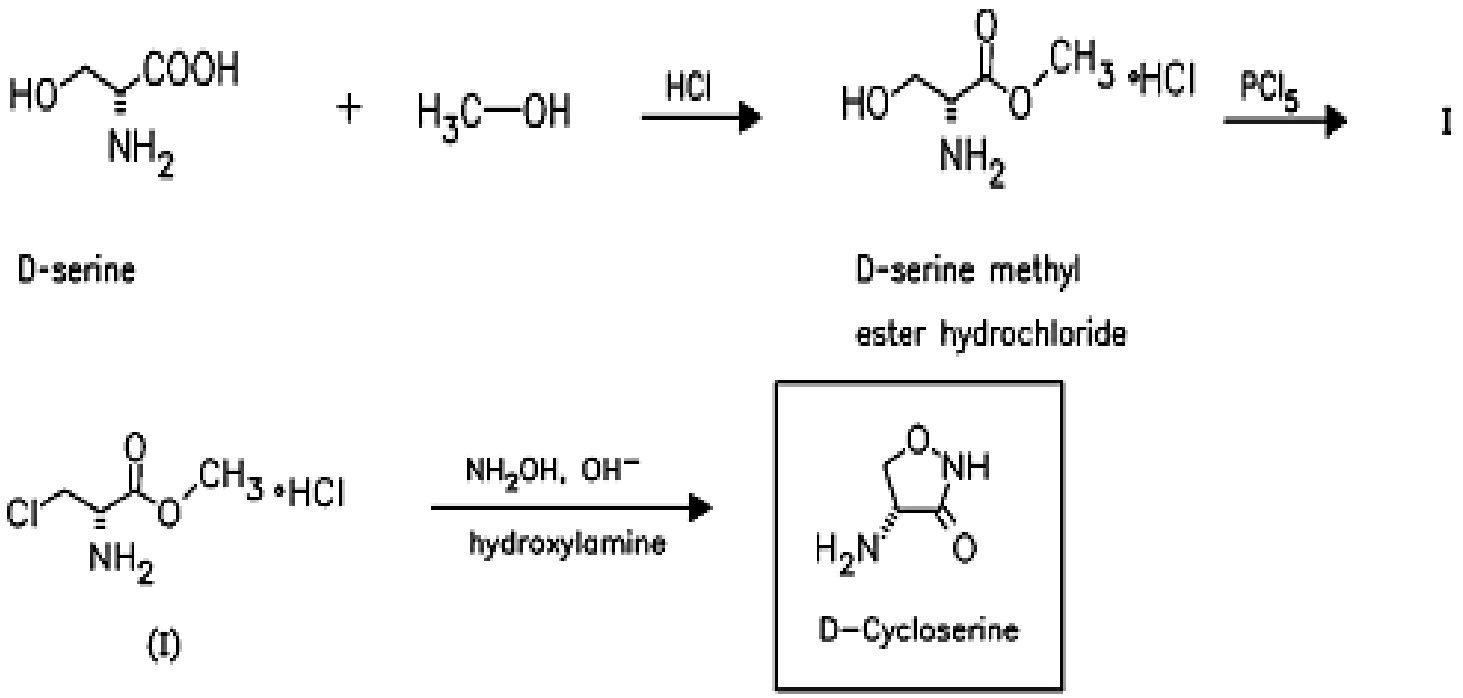
http://www.epicentro.iss.it/problemi/Tubercolosi/faq_ecdc.asp

<table>
<tr><th colspan="2">Farmaci I^ linea</th><th colspan="2">Farmaci II^ linea</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Isoniazide (H)
Rifampicina (R)</td><td colspan="2">Cicloserina (Cs)</td></tr>
<tr><td>Kanamicina (Km)</td><td>PAS</td></tr>
<tr><td>Pirazinamide (Z)</td><td>Streptomicina (S)</td><td>Amikacina (Amk)</td><td>Etionamide (Eto)</td></tr>
<tr><td>Etambutolo (E)</td><td>Bedaquilina;
Delamanid</td><td>Capreomicina (Cm)</td><td>Protionamide (Pto)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Farmaci III^ linea</td><td colspan="2" rowspan="5">Ofloxacina (Ofx)
Levofloxacina(Lfx)
Moxifloxacina (Mfx)
Gatifloxacina (Gfx)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Amoxicillina-acido clavulanico</td></tr>
<tr><td>Linezolid (Lzd)</td><td rowspan="2">Isoniazide
(alte dosi)</td></tr>
<tr><td>Clofazimina (Cfz)</td></tr>
</table>

Mdr-Tb (Tb multiresistente): forma specifica di Tb resistente a H e R (con o senza resistenza a farmaci di II^ linea)

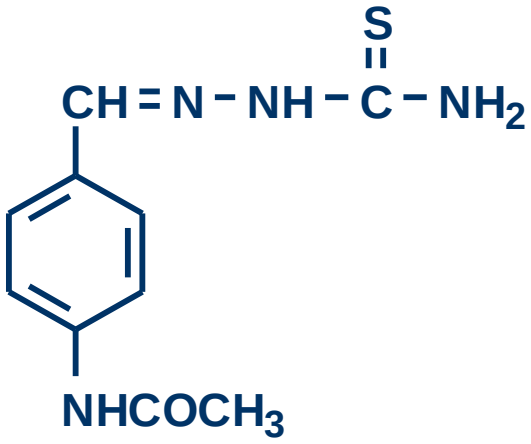
Xdr-Tb (Tb estensivamente resistente): forma Tb resistente a H e R, a ogni chinolone (Ofx, Lfx, Mfx, Gfx) e Cm, Km, Amk.

CICLOSERINA



- **Prodotta da** *Streptomyces lavendulae, garyphalus, orchidaceus)*
- **Meccanismo di azione: inibisce la Ala racemasi e la D-Ala-DAla sintasi**
- **Attiva su alcuni Gram +, diversi Gram- e su micobatteri (mdr-tTbc, xdr-Tbc)**

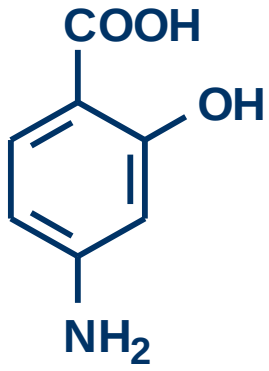
Blumberg, P. M., and Strominger, J. L. (1974) Bacteriol Reu. 38



Tiacetazone

(farmaco orfano)

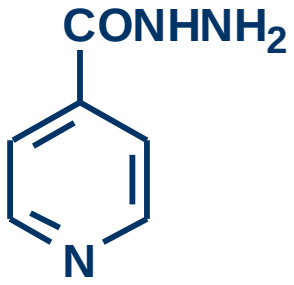
Chelante



Ac. p-amminosalicilico

(PAS)

Antagonista PAB

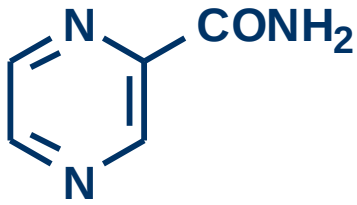


Isoniazide

(INI, INH)

Inib. sintesi ac. micolici

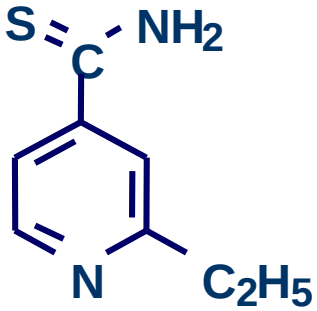
(Inib. piridossal fosfato, effetto tossico)



Pirazinamide

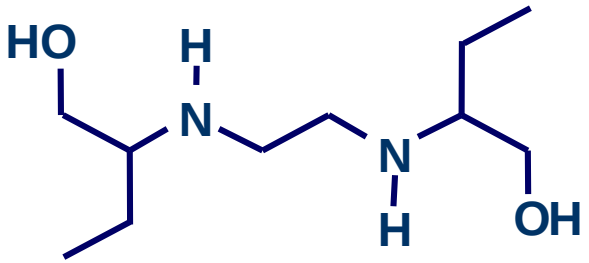
(Piraldina)

Antag. niacinammide



Etionammide

Antag. niacinammide



Etambutolo *(Etapiam)*

Interferenza sintesi acido micolico; interaz. con RNA e chelante

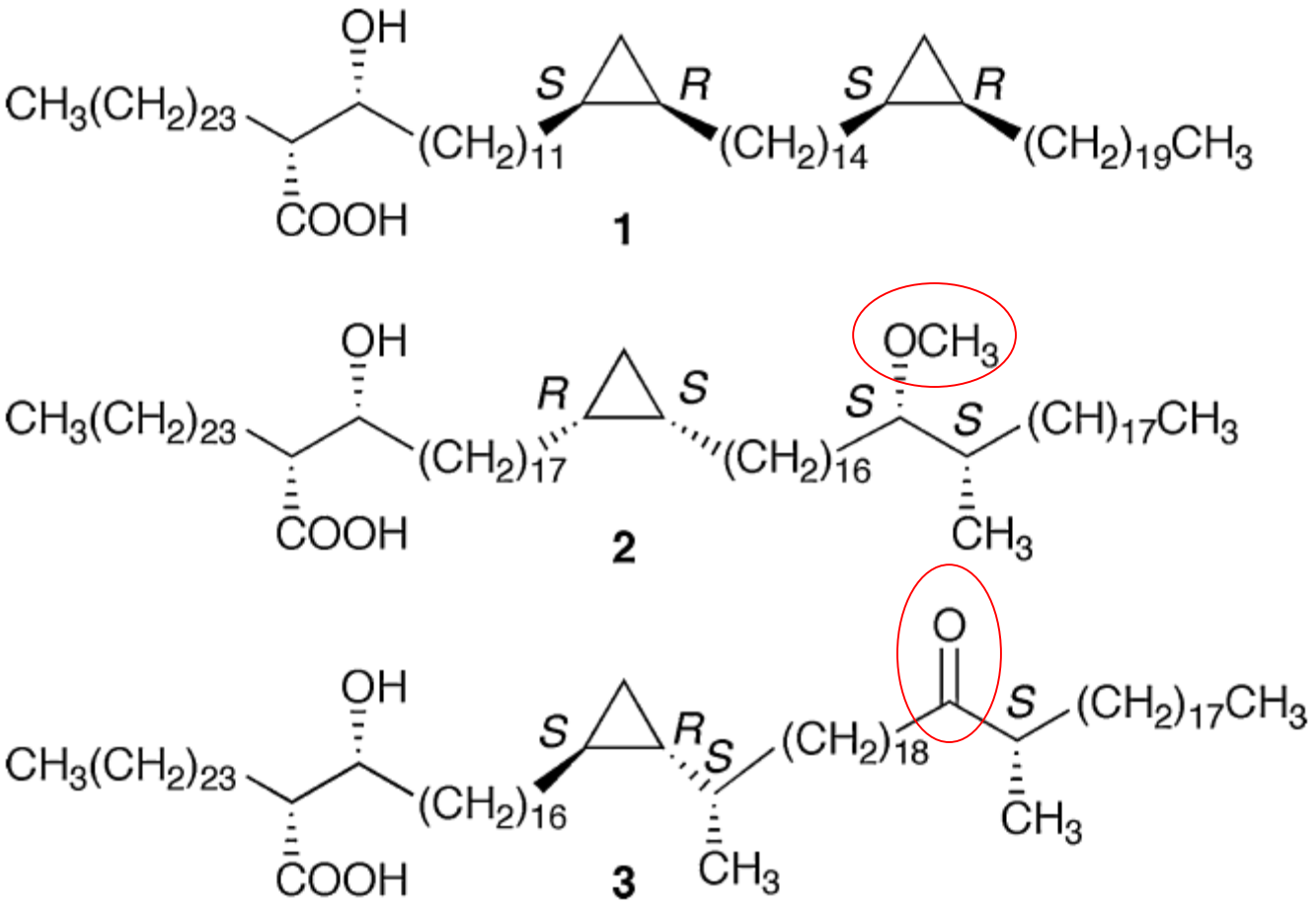
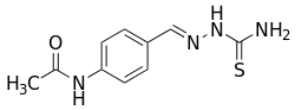
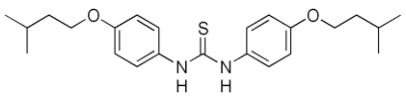


Fig. 1. Structures of the main components of the MAs from *M. tuberculosis*, α-MA **1**, methoxy-MA **2** and keto-MA **3**.

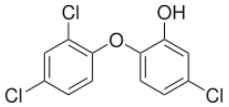
TAC thiacetazone

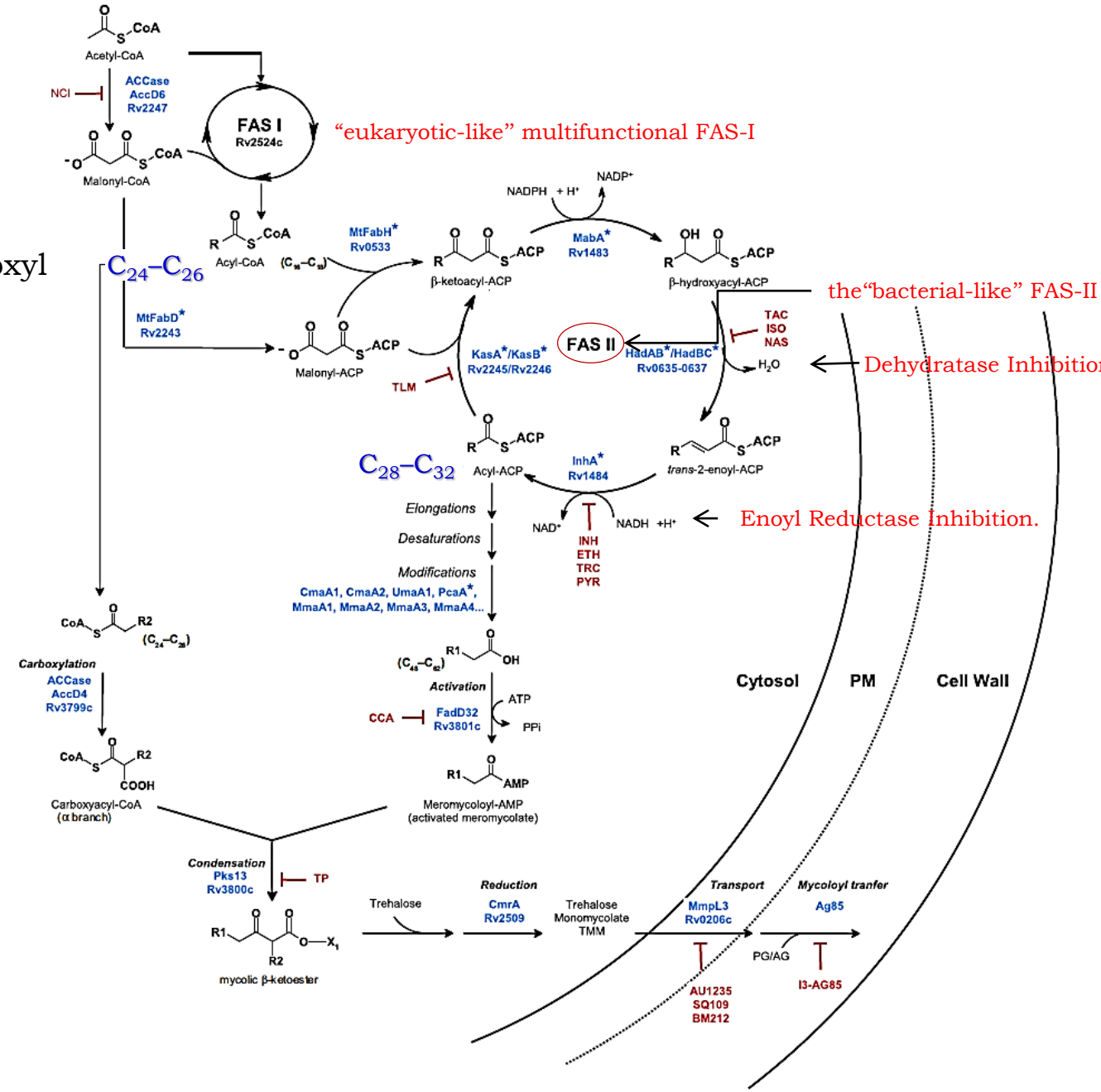


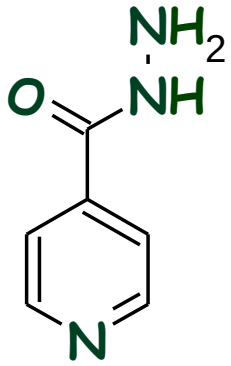
ISO thiocarlide or isoxyl



TRC triclosan





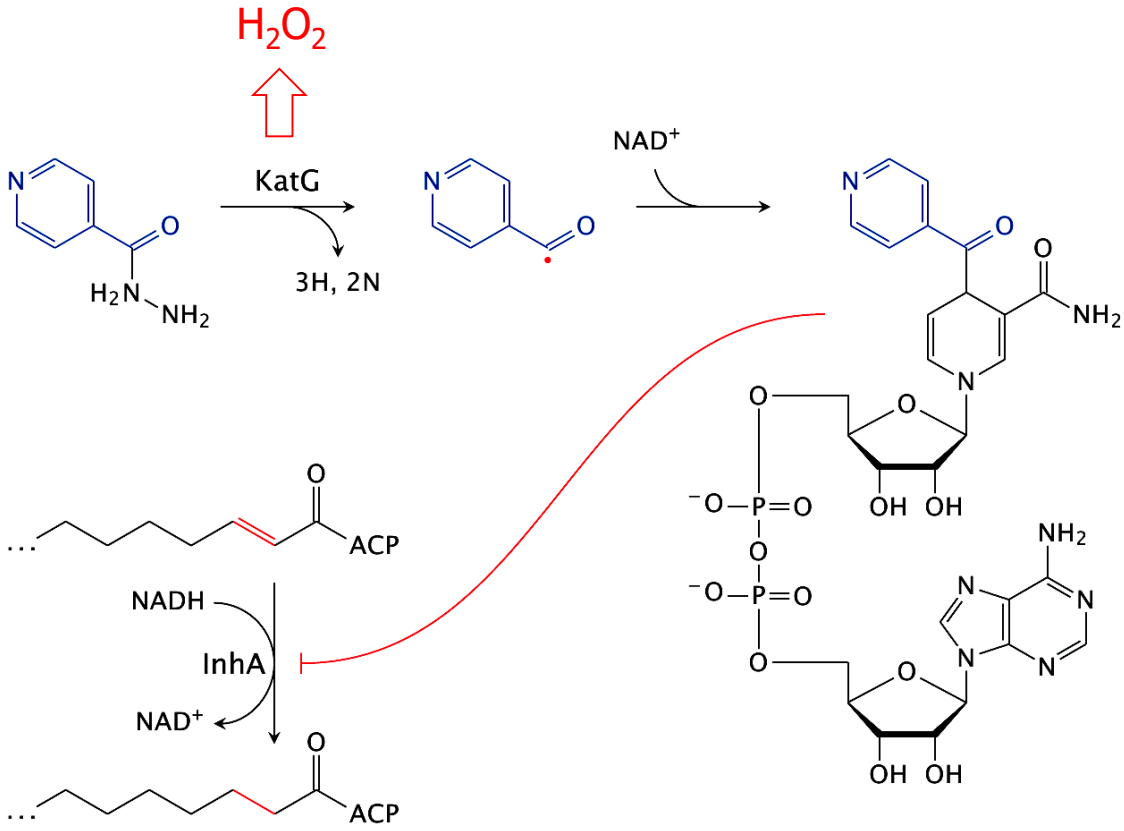


ISONIAZIDE (isonicotinoilidrazide) *Nicozid; Etanicozid b6* (Etambutolo+piridossina (piridossale, vit B6)); *Rifater* (pirazinamide+rifampicina); *Rifinah*, *Rimactazid* (Rifampicina); Rimstar (Rifampicina+pirazinamide +etambutolo);

Battericida specifico contro *M. tuberculosis*, *M. bovis* e *M. kansasii*, in rapida proliferazione, batteriostatico se in fase di crescita lenta.

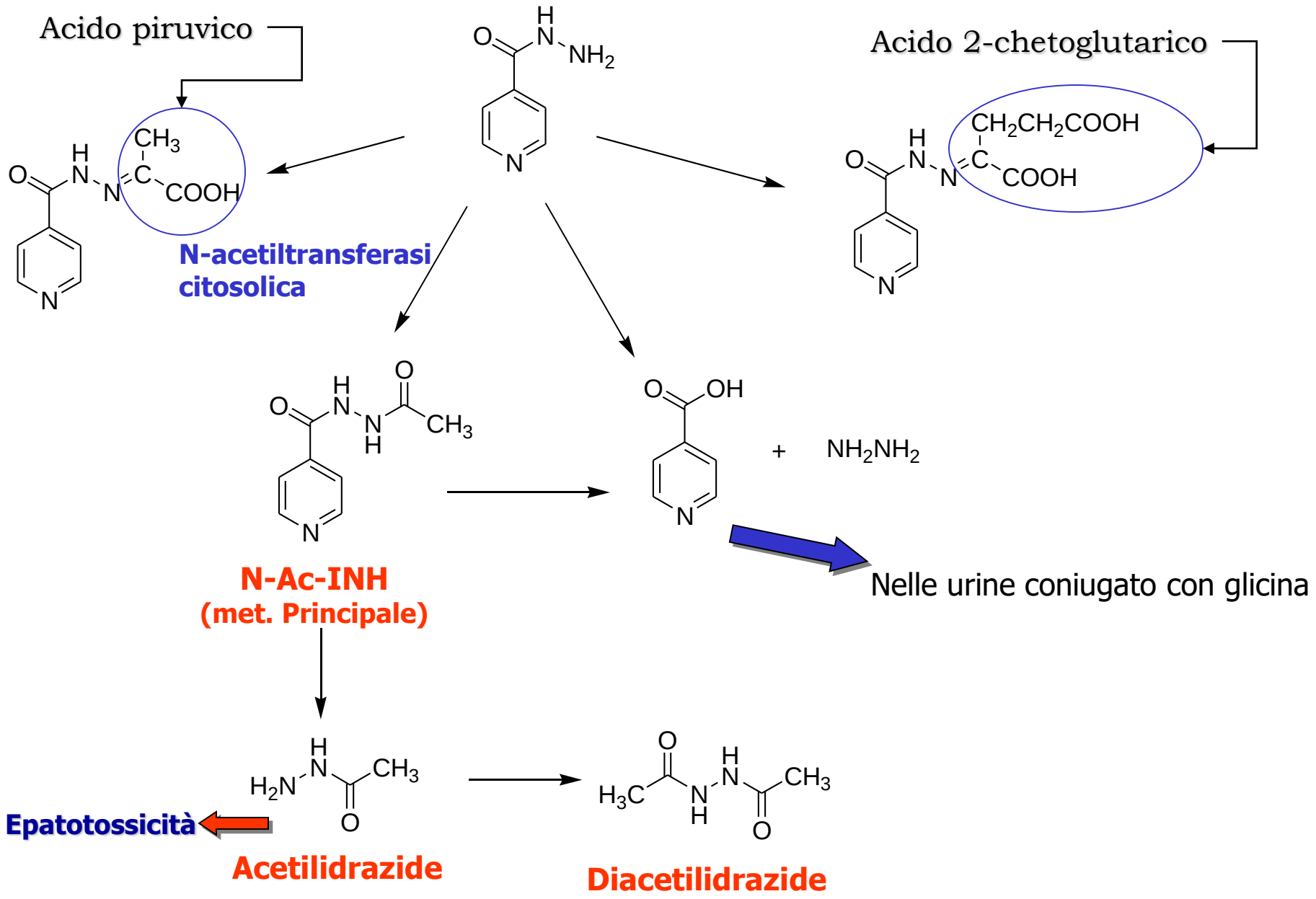
Diffusione passiva (< tossicità batt.) profarmaco attivato, da catalasi batterica citosolica KatG

KatG svolge un ruolo protettivo (perossidi fagocitari) ma selezione di mutanti INH-resistenti (gene *katG*)



KatG (perossidasi) attiva INH→ perossidazione (+perossidi)→specie reattive (ROS)

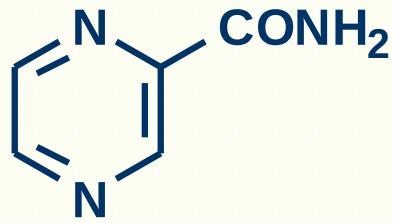
Metabolismo INH



ANALOGHI DELLA VITAMINA PP

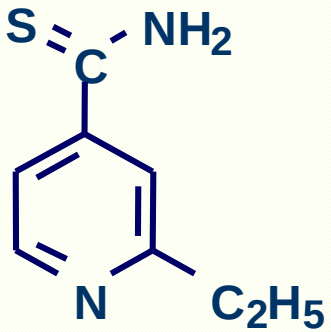
Nicotinamide (vit. PP)

Lieve attività anti -TBC

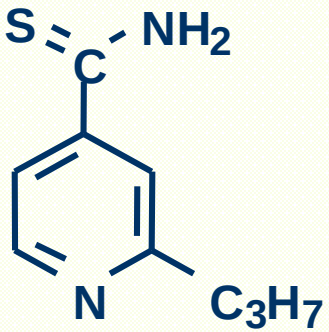


Pirazinamide

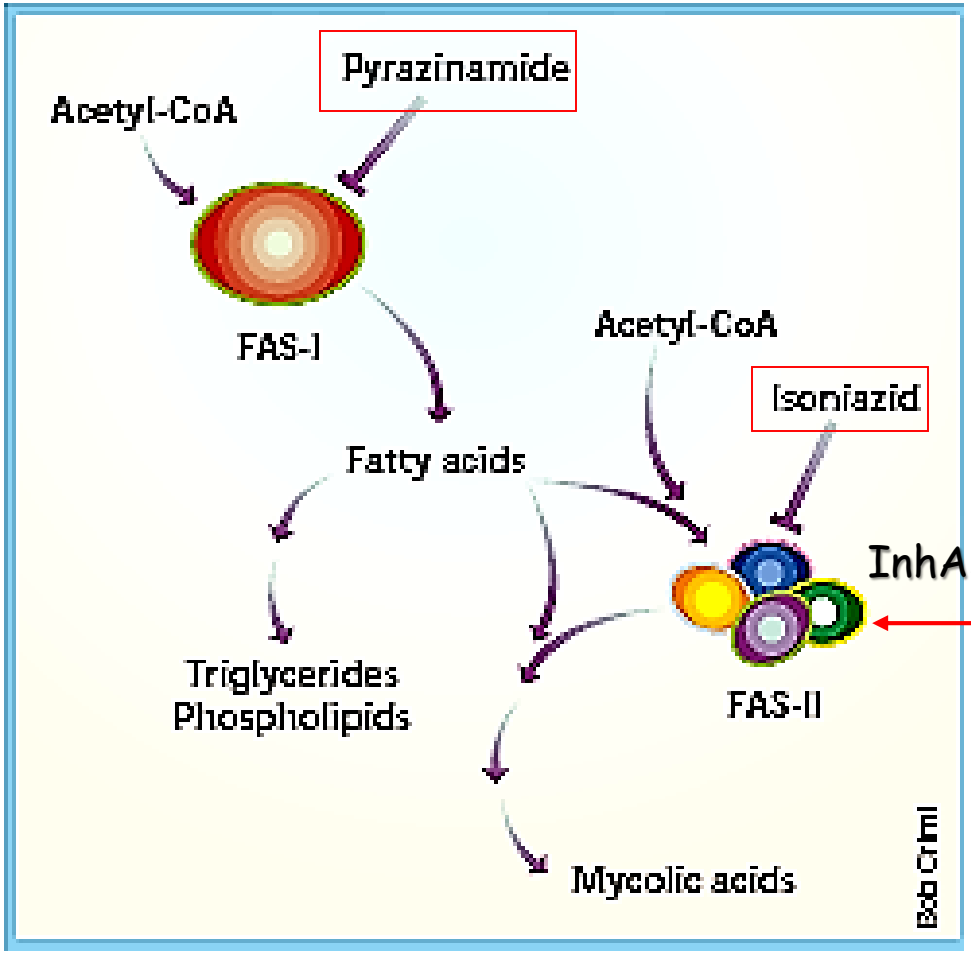
(Piraldina)

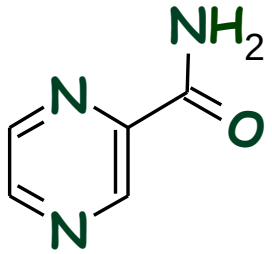


Etionamide



Protionamide

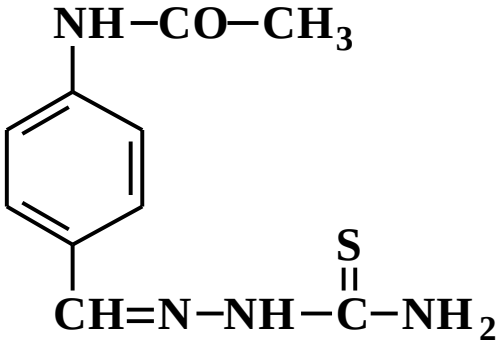




(piraldina)

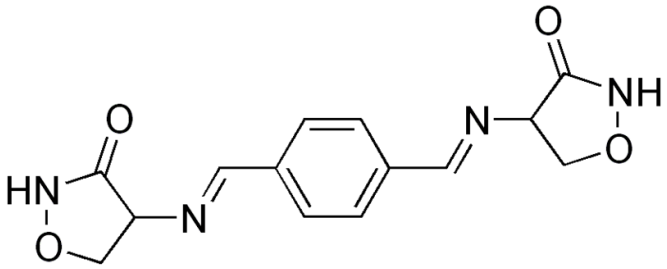
Pirazinamide inibisce la fatty acid synthetase I (FAS-I), enzima multifunzionale attivo nella biosintesi e metabolismo dei lipidi, particolarmente importante nei Mycobatteri, dove governa la trasformazione di acidi grassi in acidi micolici. FAS-I è una grande proteina con domini che catalizzano specifici stadi nella sintesi di acidi grassi da precursori a 2C, mentre FAS-II è un complesso noncovalente di subunità con funzione simili alla FAS-I.

Zimhony, O., Cox, J.S., Welch, J.T., Vilchèze C. & Jacobs, W.R., Jr. **Pyrazinamide inhibits the eukaryotic like fatty acid synthetase I (FASI) of Mycobacterium tuberculosis.**
Nature Med. 6, 1043–1047 (2000).



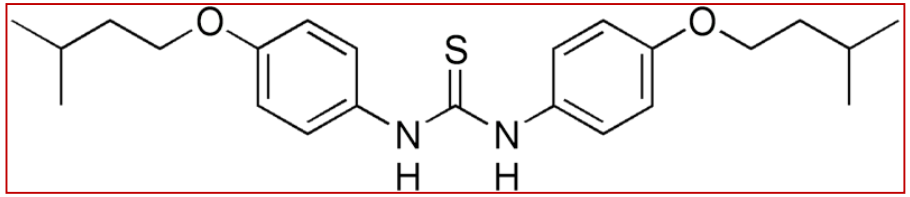
Tioacetazone

N-{4-[(etantioamidoimmino)metil]fenil}acetammide
utilizzato nei paesi in via di sviluppo in virtù del basso costo; discreta attività antitubercolare di tipo batteriostatico con una certa azione anche nei confronti di *Mycobacterium leprae*; non mostra resistenza crociata con isoniazide e streptomicina; emivita ~12h



Terizidone

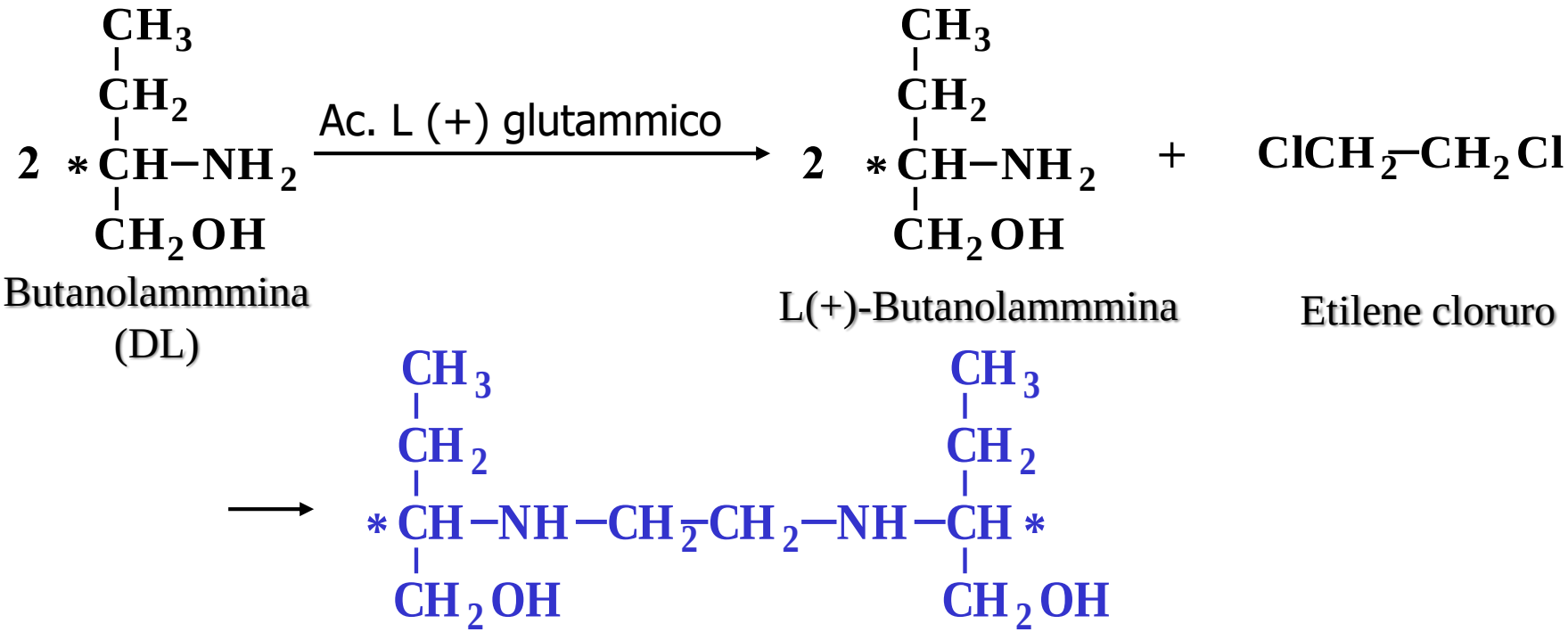
4,4'-{1,4fenilenebis[(E)metililidenenitrile]}
diisoxazolidin-3-one
Classificato in gruppo IV-seconda linea (WHO) Trattamento tuberculosi polmonare ed extra polmonare. Solo in caso di inefficacia di farmaci di prima linea o intolleranti cicloserina.



Tiocarlide

Derivato tioureidico inibitore della biosintesi di acido oleico e tubercolostearico

ETAMBUTOLO (*Etapiam, Miambutol*)



Etambutolo (2 centri chirali)
(+)-2,2'-(ethylenediimino)di-1-butanol

Forma	Conf. ass.	mic
D (-)	RR	0.5
L (+)	SS	100 -
MESO	RS	8 -

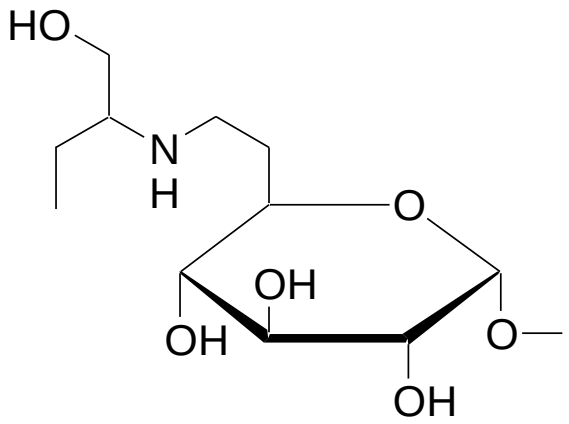
200-500 volte più attiva la forma D (-)

Meccanismo/i d'azione

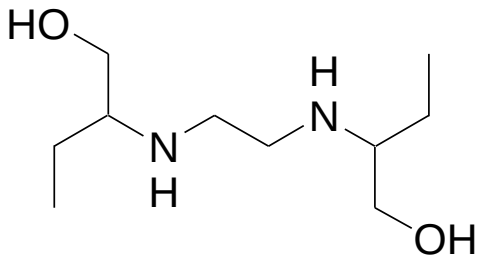
Non ancora completamente chiarito

- Interferisce con la costruzione della parete cellulare inibendo l'enzima arabinosil transferasi che polimerizza l'arabinosio in arabinano e quindi arabinolattano.

Analogia con MICOLATO della parete cellulare



Tetralosio monomicolato



Etambutolo

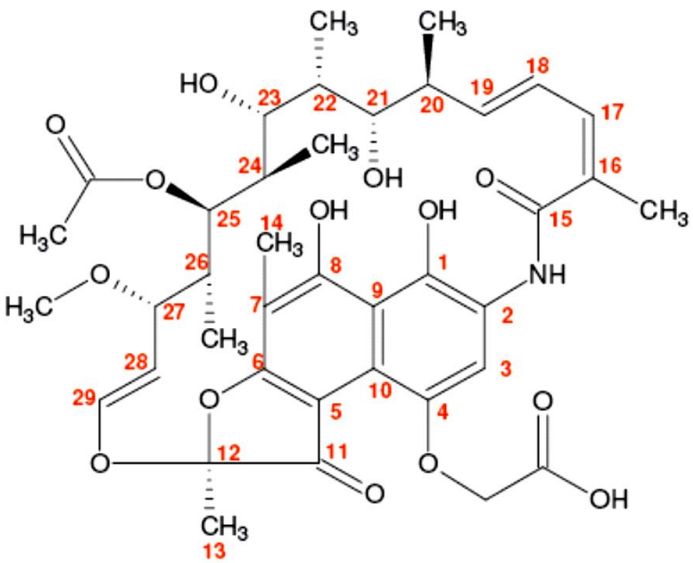
Ansamicine

Nocardia mediterranea, Amycolatopsis mediterranea

RIFAMICINE (A, B, C, D, E)

Antibiotici prodotti da *Streptomices mediterranei*

Rifamicina B (Sensi, 1959)



Sostanza di natura **acida**, **colorata** (spettro UV-Vis caratteristico). In soluzione si **altera all'aria con aumento dell'attività**.

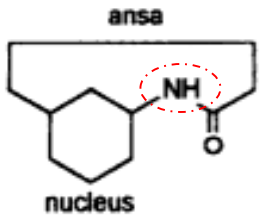
Stereochimica: 9 C* + 3 centri di stereoisomeria geometrica

Rififi (*Du rififi chez les hommes*) è un film del 1955 diretto da Jules Dassin, tratto dall'omonimo romanzo di Auguste Le Breton. Il film fu presentato in concorso all'8° Festival di Cannes e valse a Dassin il premio per il miglior regista.

Piero Sensi, Ermes Pagani, Maria Teresa Timbal
(Lepetit, 1959)

Ansa-macrolidi

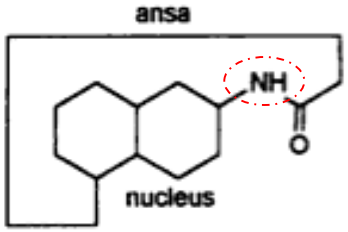
Benzen-ansamicine



Geldanamicina
(inibitore angiogenesi tumorale, Breast triplo neg)

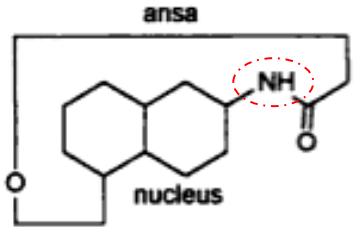
Maitansina
(antimitotico)

Naftalen-ansamicine



Streptovaricine

Rifamicina W



Rifamicine

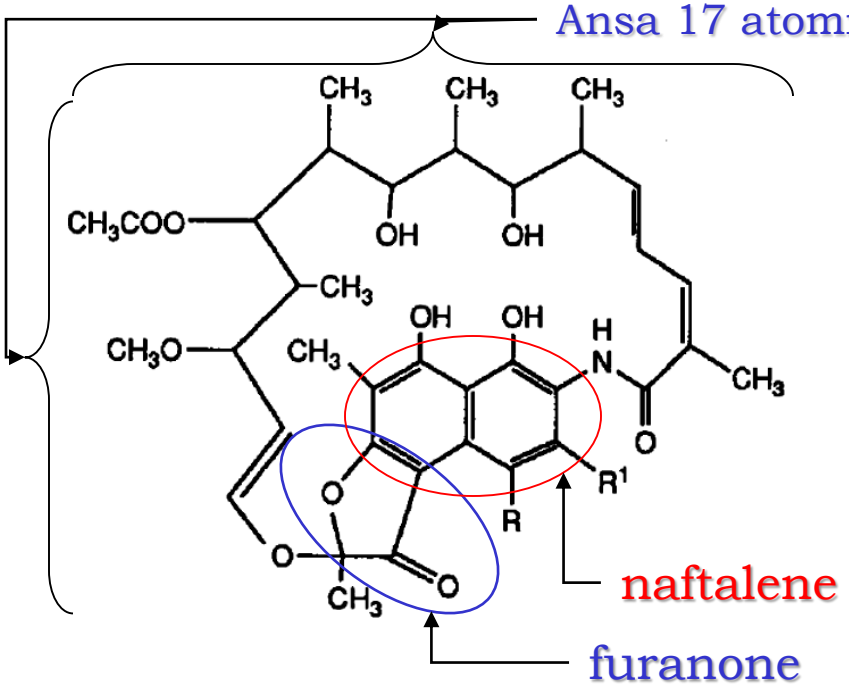
Tolipomicine

Alomicine

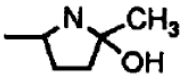
Ansamicine: strutture cicliche con un nucleo aromatico ed una catena alifatica definita "ansa". A differenza dei macrolidi, la struttura ciclica è chiusa da un legame ammidico (lattami vs lattoni).

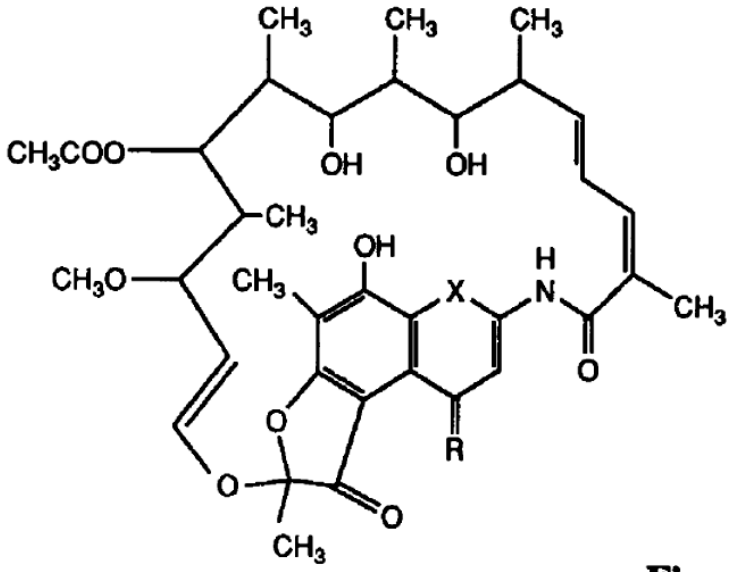
benzen-ansamicine ed antracen-ansamicine.

Naftalen-ansamicine: classificate sulla base delle dimensioni dell'ansa: 23 o 17 atomi; specifici inibitori della RNA-polimerasi ed, in funzione del microorganismo produttore e caratteristiche strutturali, distinte tra streptovaricine e rifamicine, tolipomicine, alomicine.



nafto[2,1-b]furan-1-one

Name	R	R^1
Rifamycin SV	OH	H
Rifamycin B	OCH_2COOH	H
Rifamycin L	$OCOCH_2OH$	H
3-Methyl thiorifamycin SV	OH	SCH_3
Halomycin B		H



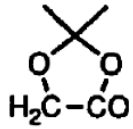
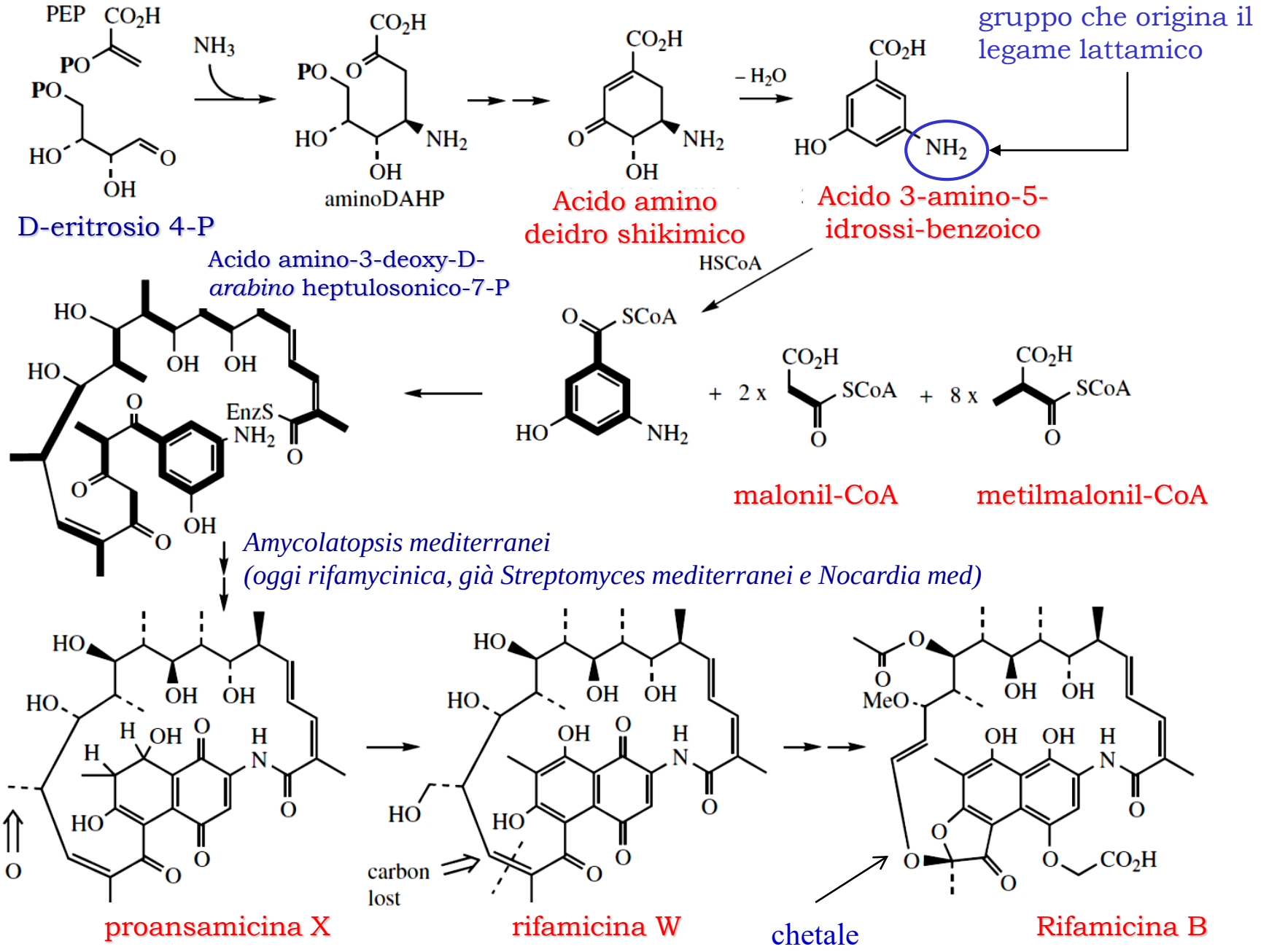
Name	R	X
Rifamycin S	=O	C=O
Rifamycin O		C=O
Rifamycin G	O	O

Figure 1. The structure of natural rifamycins.


PEP
CO_2H
PO
PO
HO
O
OH
NH_3
aminoDAHP
D-eritrosio 4-P
$-H_2O$
Acido amino deidro shikimico
gruppo che origina il legame lattamico
Acido 3-amino-5-idrossi-benzoico
Acido amino-3-deoxy-D-*arabino* heptulosonico-7-P
HSCoA
SCoA
EnzS
NH_2
+ 2 x
+ 8 x
malonil-CoA
metilmalonil-CoA
Amycolatopsis mediterranei
(oggi rifamycinica, già Streptomyces mediterranei e Nocardia med)
proansamicina X
carbon lost
rifamicina W
chetale
MeO
Rifamicina B

RIFAMICINE

Spettro AB

Ampio: Gram+ e Gram-, micobatteri (> INH verso TBC) e alcuni virus (es. adenovirus)

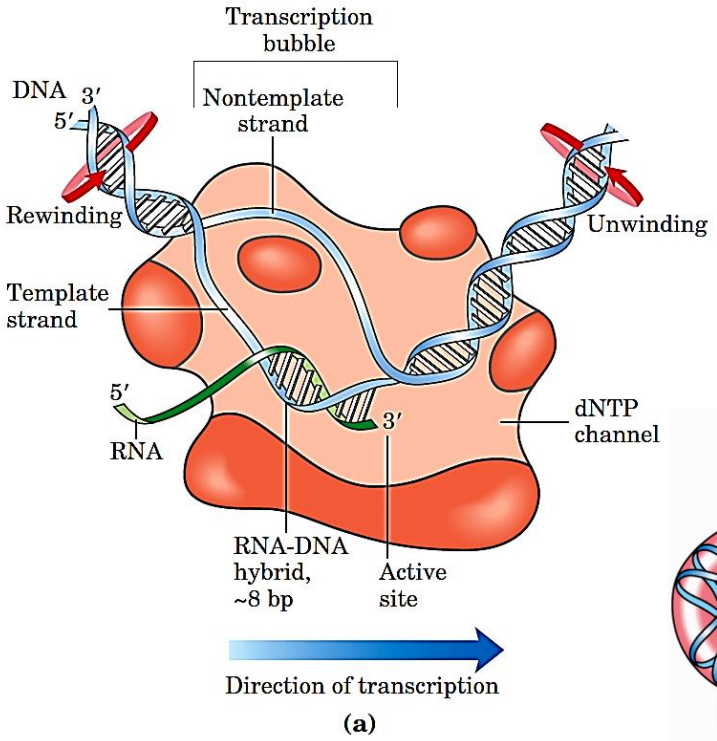
Meccanismo d'azione

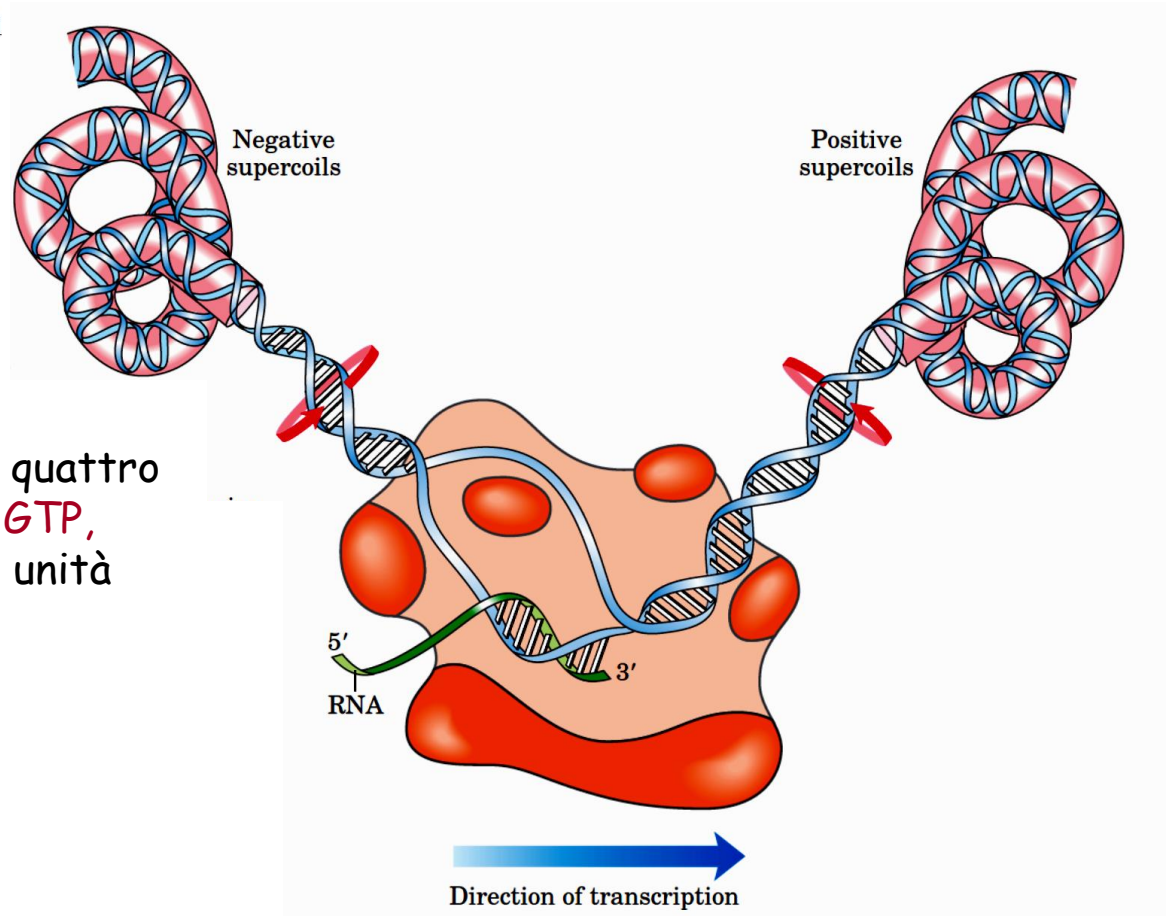
Inibizione di RNA-nucleotidiltransferasi (RNA-polimerasi DNA-dipendente), formando con l'enzima complessi 1:1 molto stabili

Tossicità

Bassa, scarsamente assorbite per via orale. Eliminate prevalentemente per via biliare.

Sintesi RNA: RNA-polimerasi DNA-dipendente



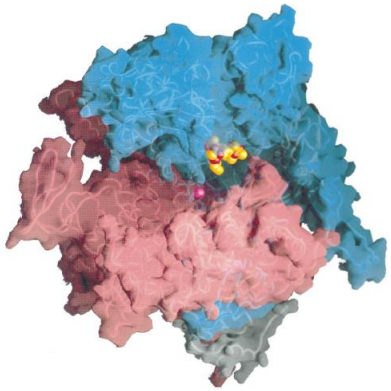


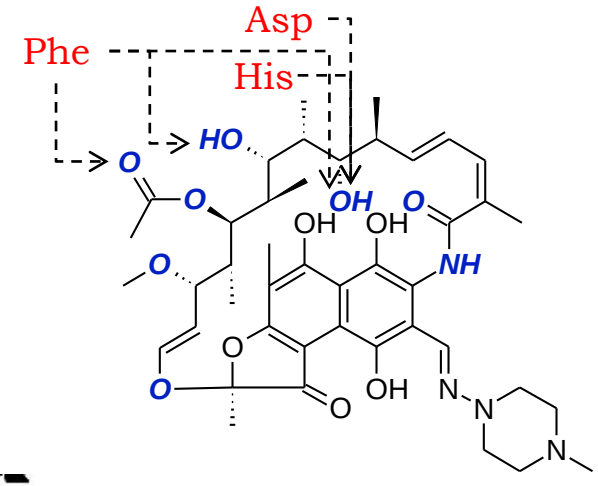
RNA polimerasi DNA-dipendente richiede, oltre al DNA templato, i quattro ribonucleosidi 5-trifosfato (ATP, GTP, UTP, e CTP) quali precursori delle unità nucleotidiche e Mg^{++} e Zn^{++}

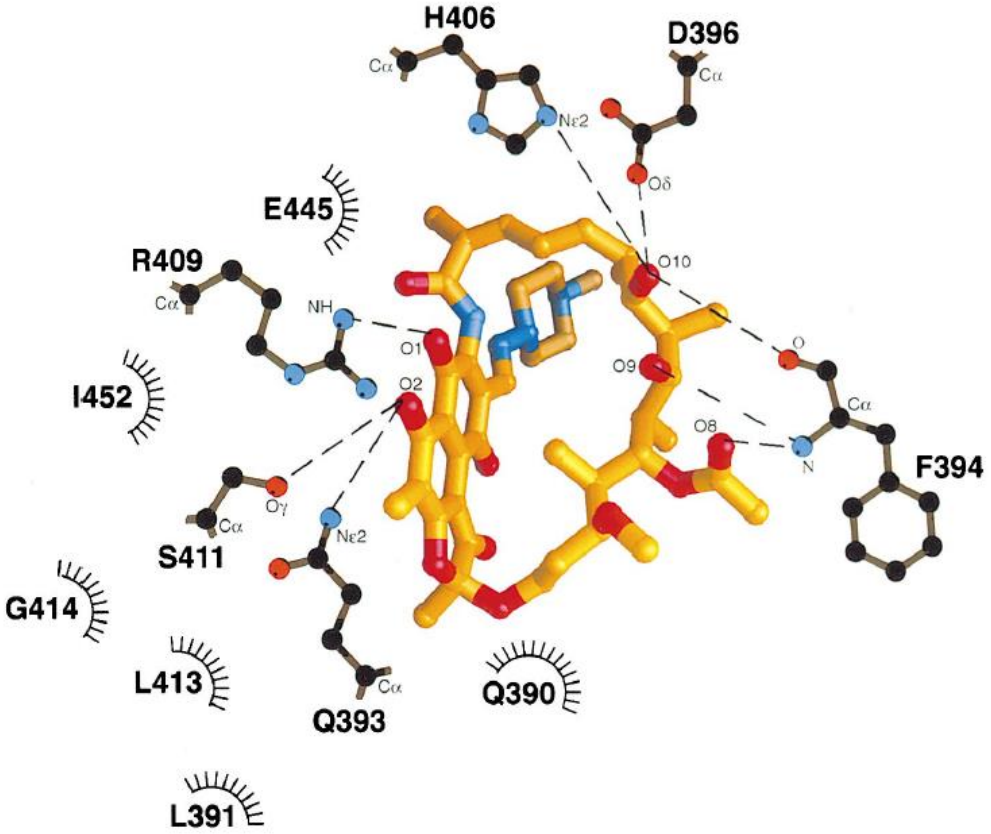
Struttura cristallografica a raggi X di un complesso RNA-polimerasi:Rifampicina

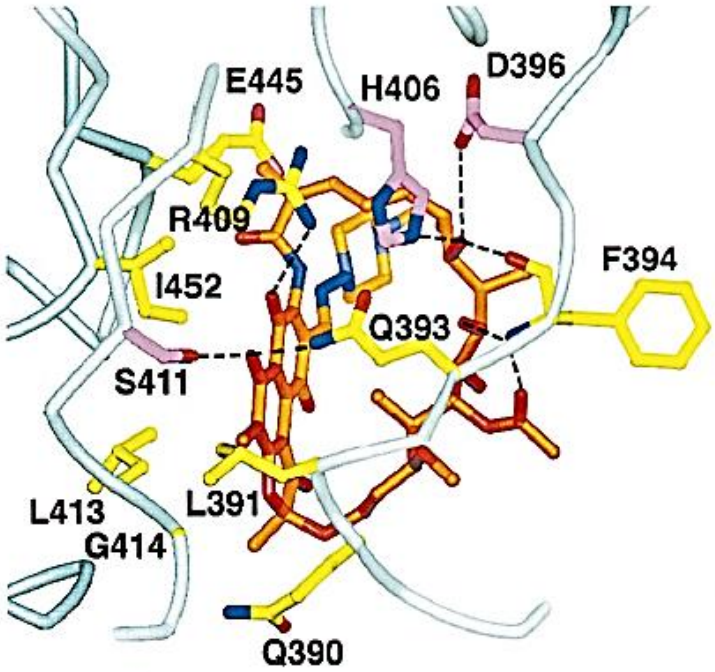
La sub-unità δ governa un sito promotore della trascrizione dal quale sucessivamente si dissocia lasciando le sub-unità α, β, β' legate al DNA templato. La sub-unità β comprende il sito catalitico per la formazione del legame internucleotidico.

rifampicina









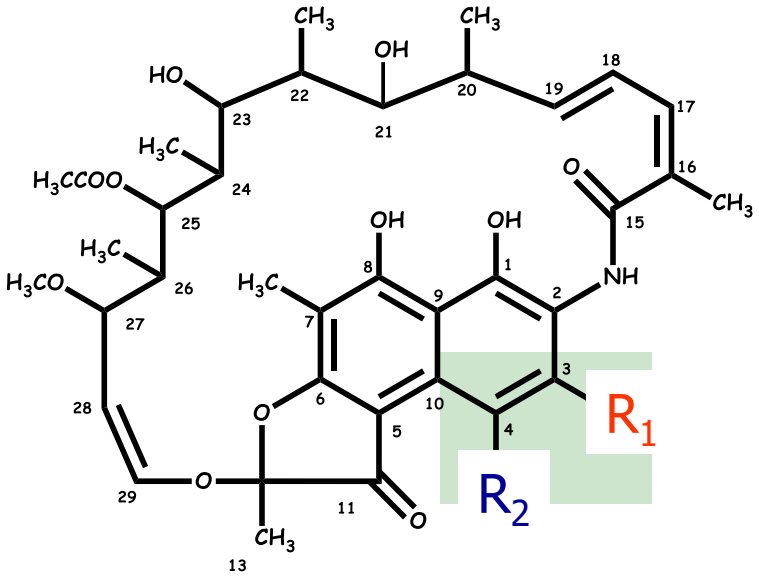
Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. Cell, Vol. 104, 901–912, March 23, 2001

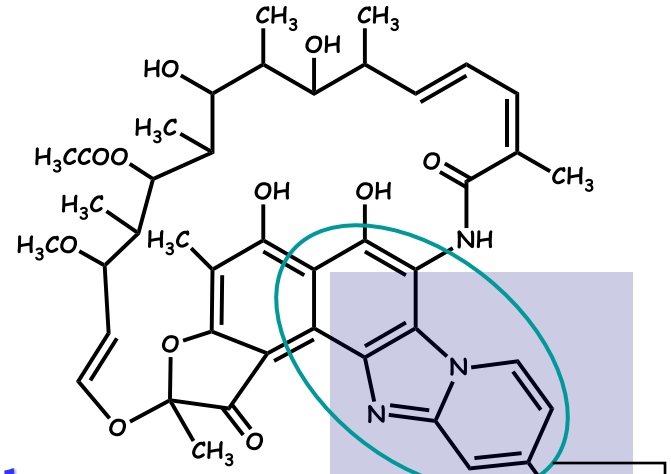
RELAZIONI STRUTTURA-ATTIVITA'

Le posizioni modificabili sono 3 e 4.

- R_1 può essere: -OR, -SR, -NHR, -NRR, $-CH_2R$ e -CHO derivati dell'ossima, semicarbazoni, idrazoni, etc.
- R_2 può essere: -OR, NR_2, CH_2OH, $CONR_2$, CO_2NR_2, etc.

- L'attività è mantenuta anche quando si ha una fusione tra R_1 ed R_2 via idrazine, semicarbazoni, ossime (gruppo aldeidico o chetonico in posizione 3).



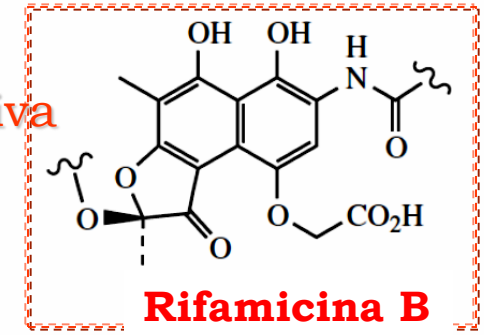


La rifaximina (*Normix®*) è un antibiotico ad ampio spettro, non assorbibile (assorbimento < 1%), indicato per infezioni intestinali acute e croniche.

Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina

Produzione da *Amycolatopsis* → dietil barbiturato → rifamicina B (priva di attività antibiotica)

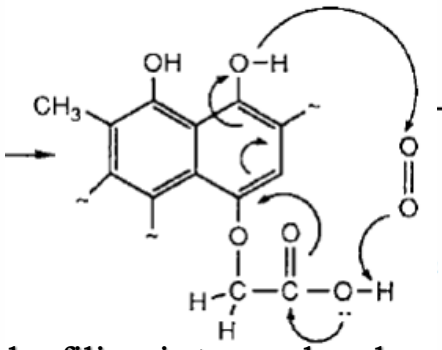
inattiva



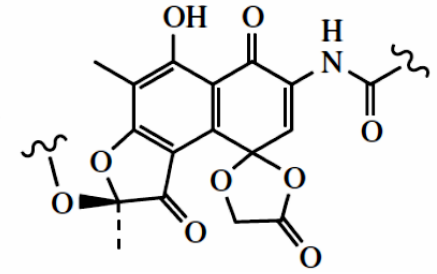
Rifamicina B

O_2
HONO
or
electrochemical
oxidation

OX



addizione nucleofilica intramolecolare

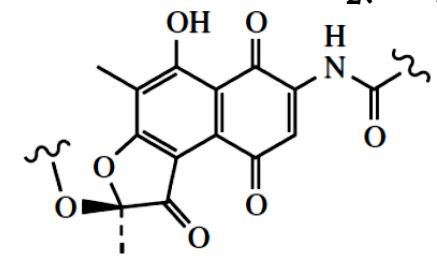


Rifamicina O

Idrolisi di chetale

$H^{\oplus}$

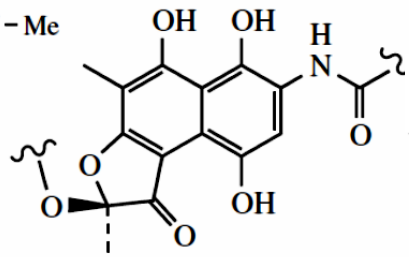
$- CH_2(OH)COOH$



Rifamicina S **attiva**

red

ascorbic acid

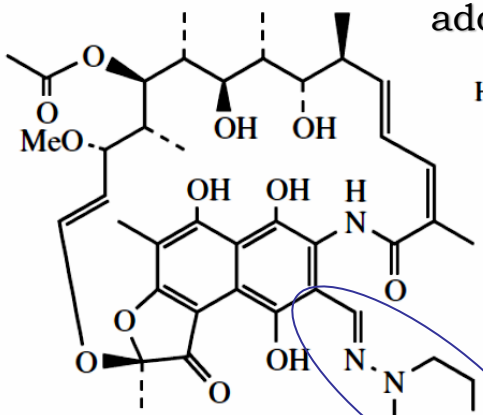


Rifamicina SV **attiva**

$H_2N-N\langle\rangle N-Me$

HCHO

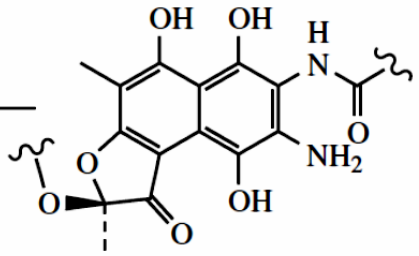
Mannich reaction



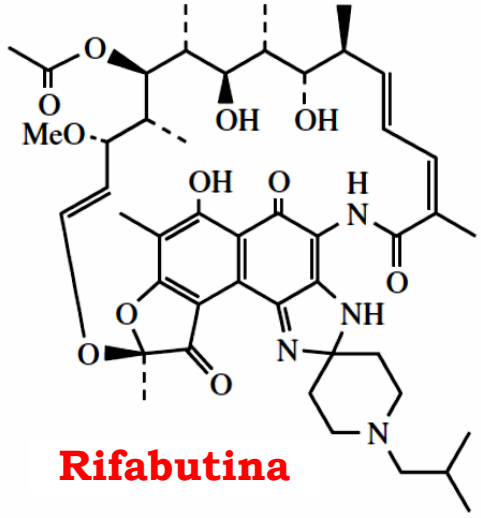
Rifampicina

conjugate addition on to quinone

NH_3



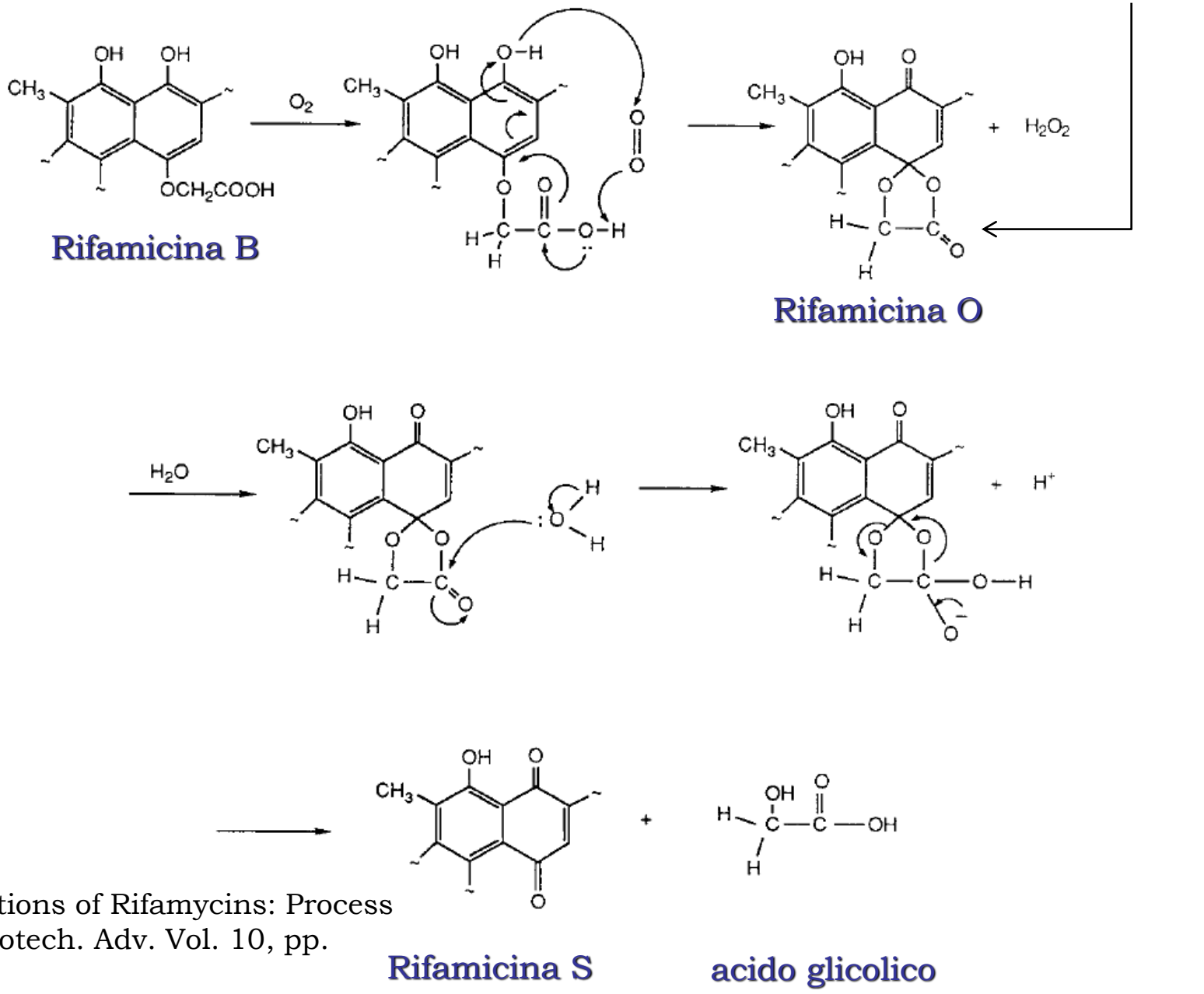
3-amino-rifamicina SV



Rifabutina

Benzilidene-(4-metil-piperazin-1-yl)-amina

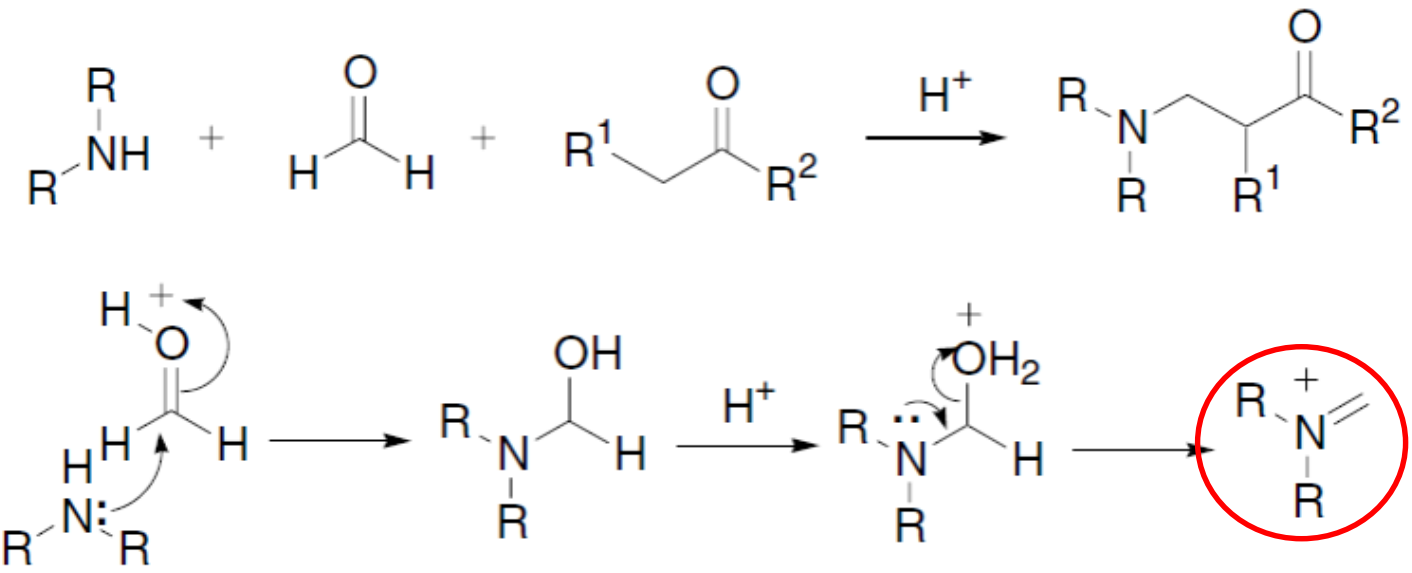
1,3-dioxolano-4-one



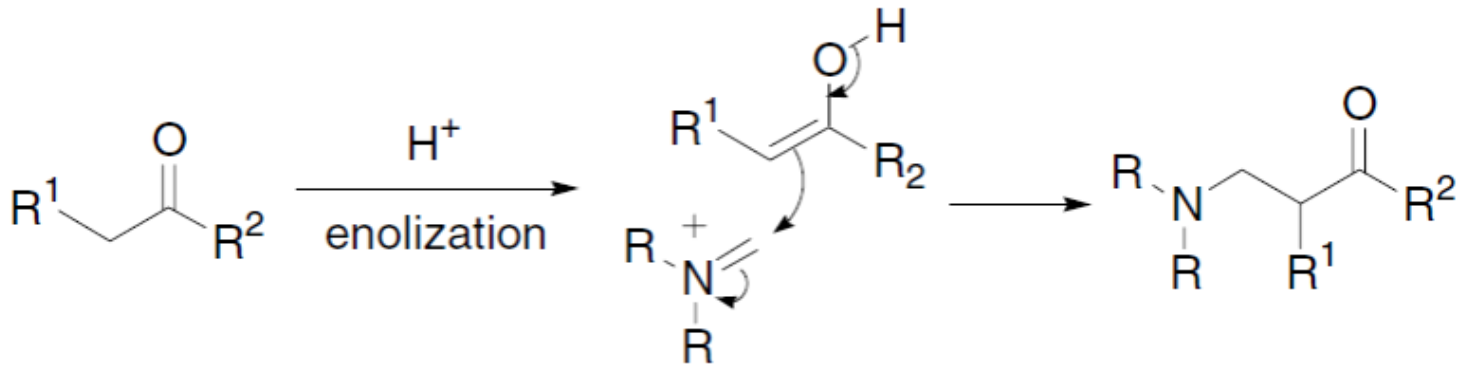
Biotransformations of Rifamycins: Process Possibilities Biotech. Adv. Vol. 10, pp. 577-595,1992

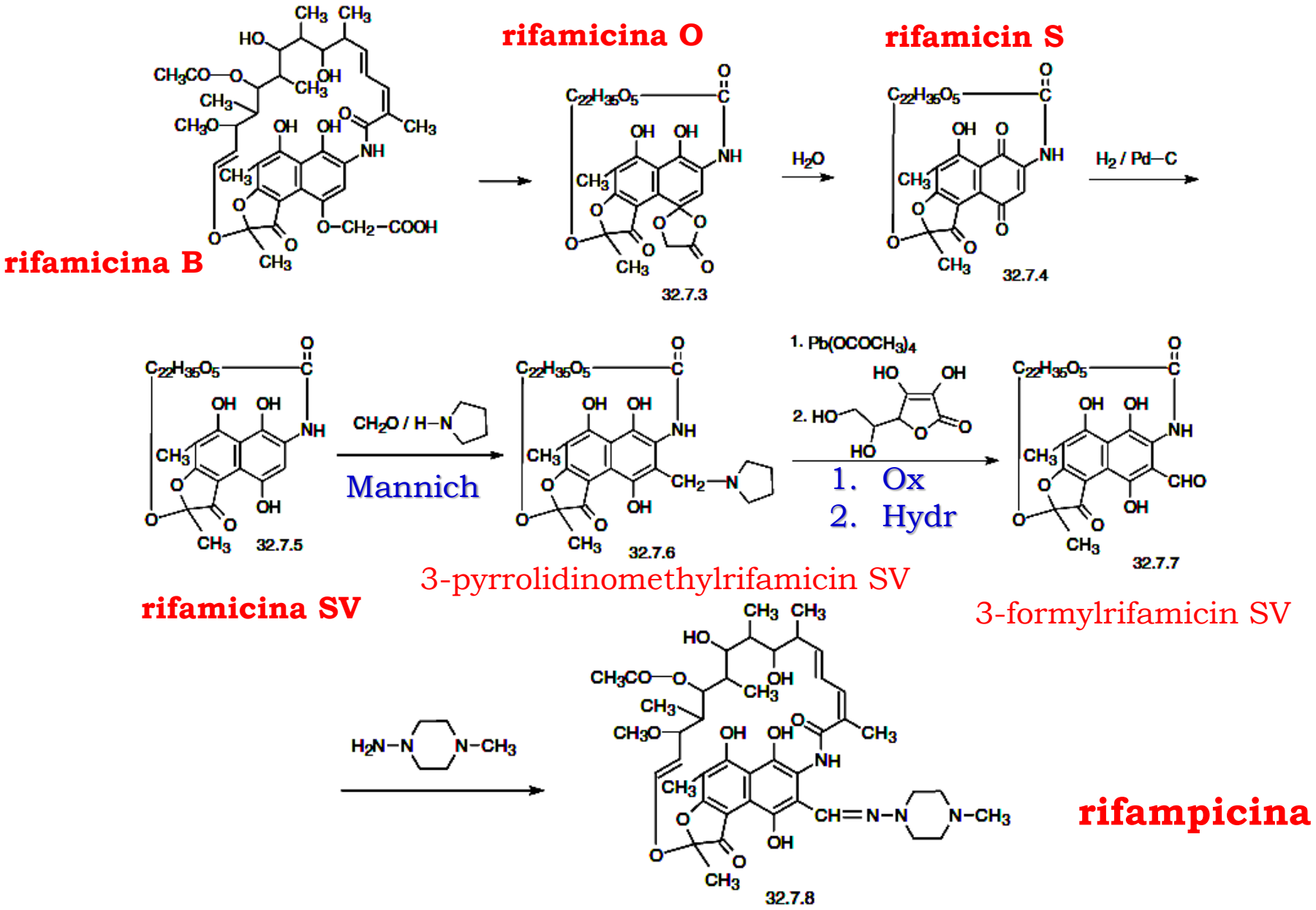
Mannich reaction

Three-component aminomethylation from amine, formaldehyde and a compound with an acidic methylene moiety.



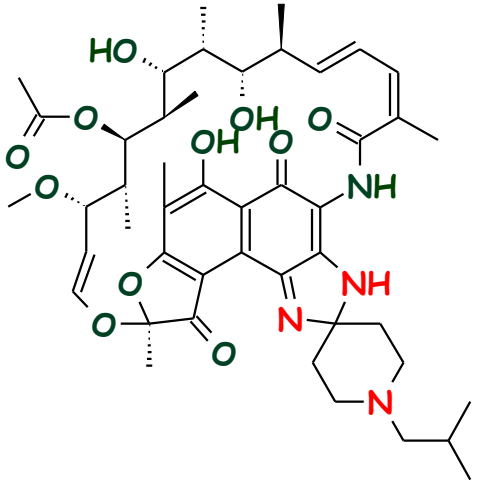
When R = H, the $^{+}Me_2N{=}CH_2$ salt is known as **Eschenmoser's salt**



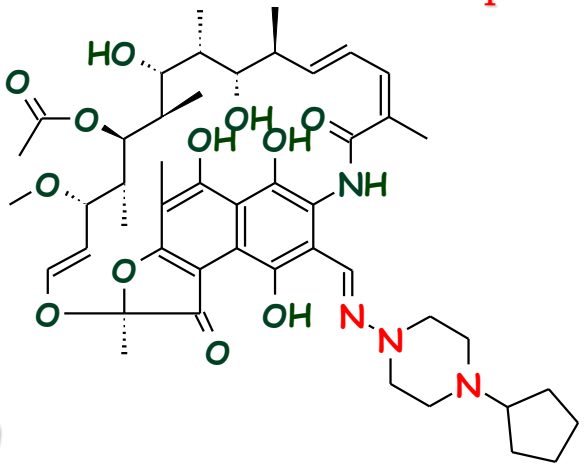


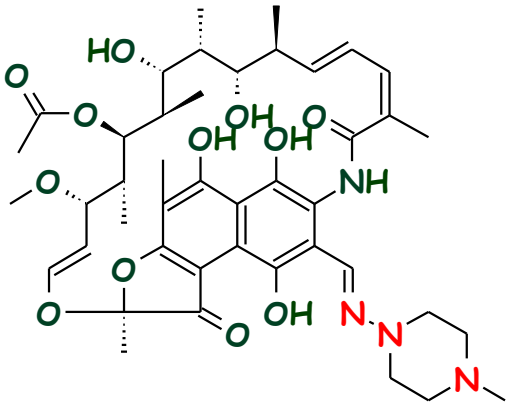
Synthesis of Essential Drugs. R.S. Vardanyan and V.J. Hruby. Elsevier, 2006

Rifabutina (*Mycobutin*)



Rifapentina

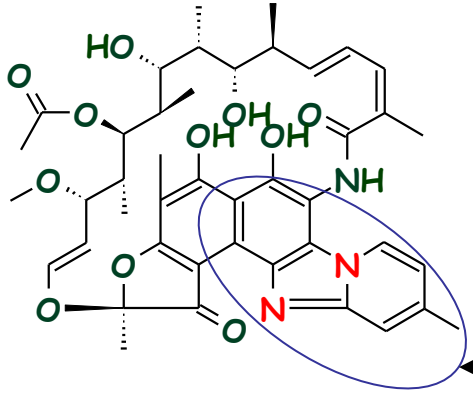


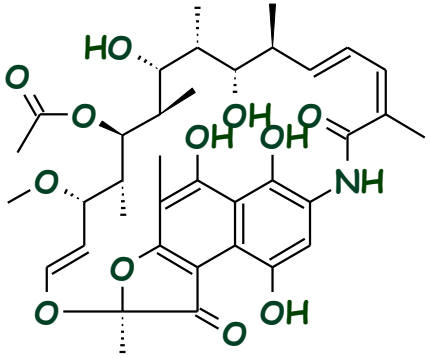


Rifampicina *(Rifadin, Rifafour)*

(Rifampicin 150 mg+Isoniazid 75 mg+

Pyrazinamide 400 mg+Ethambutol 275 mg))



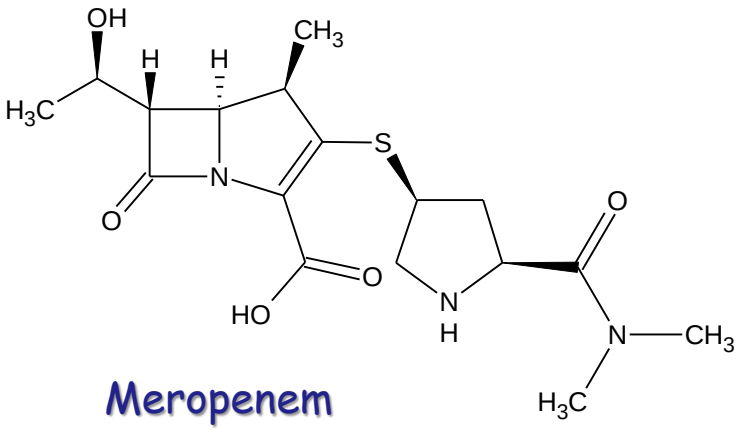


Rifamicina SV *(Rifocin)*

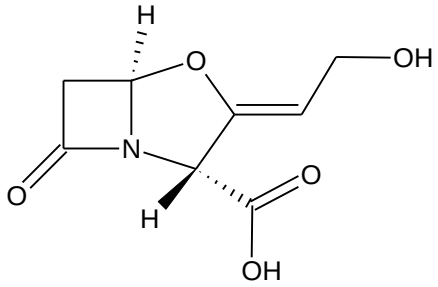
Rifaximina (*Normix, Rifacol)*

Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina

altre associazioni con attività antitubercolare

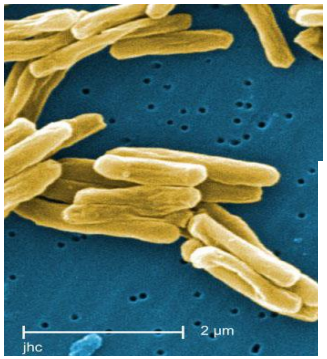


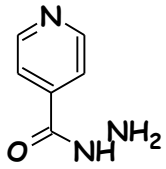
Meropenem



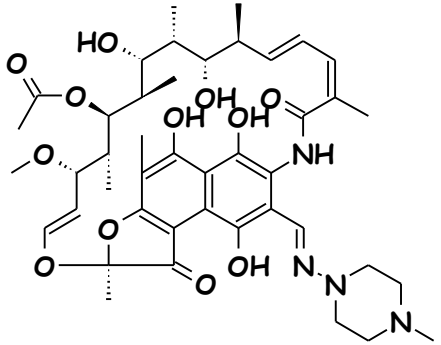
Acido Clavulanico

Hugonnet, J.- E. *et al.* Meropenem–clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* **323**, 1215–1218 (2009)

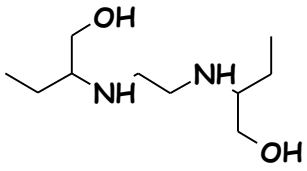




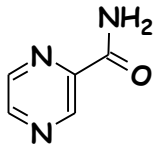
Isoniazide
InhA (enoil-CoA reduttasi acidi micolici)



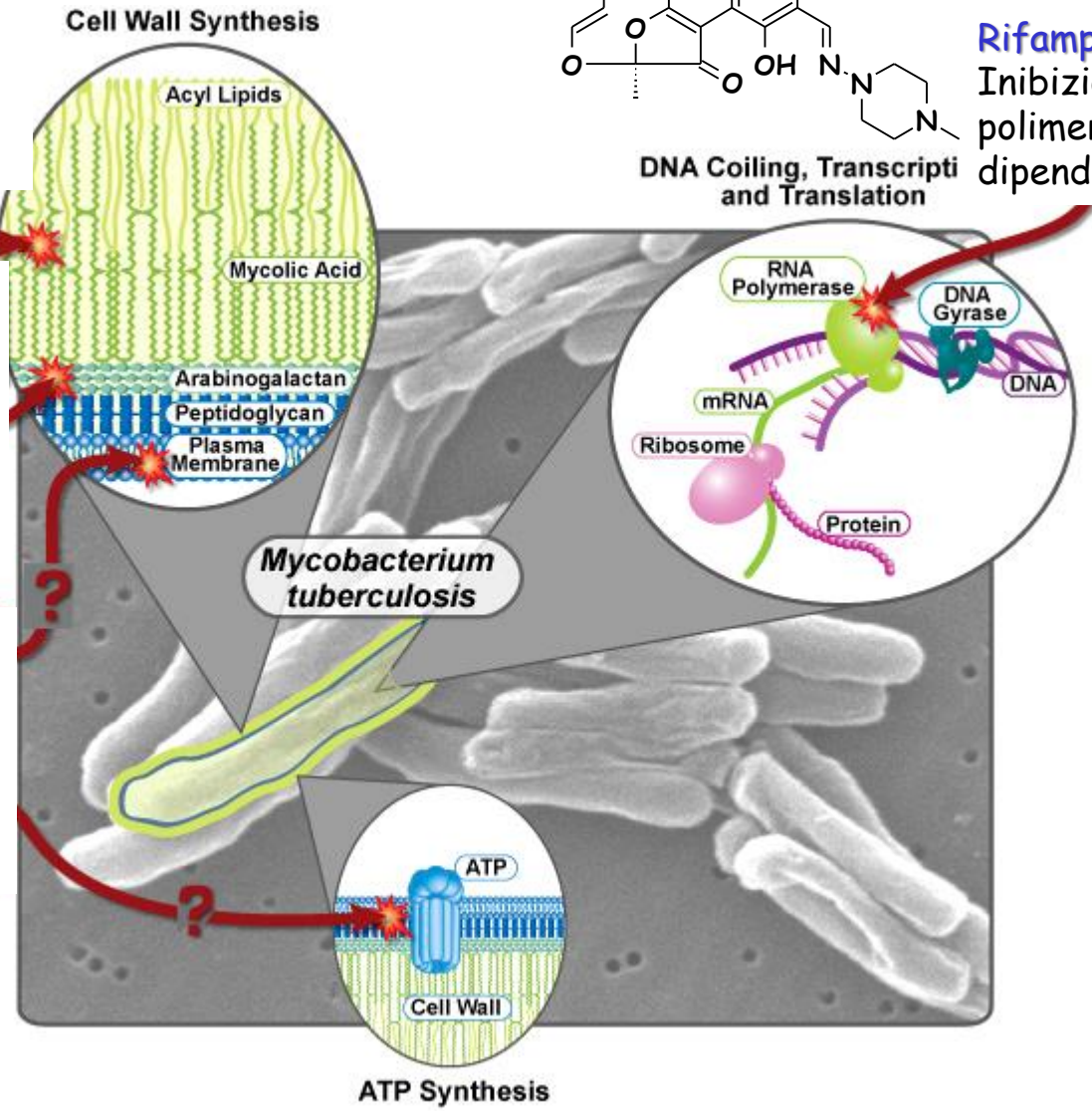
Rifampicina
Inibizione RNA polimerasi DNA-dipendente



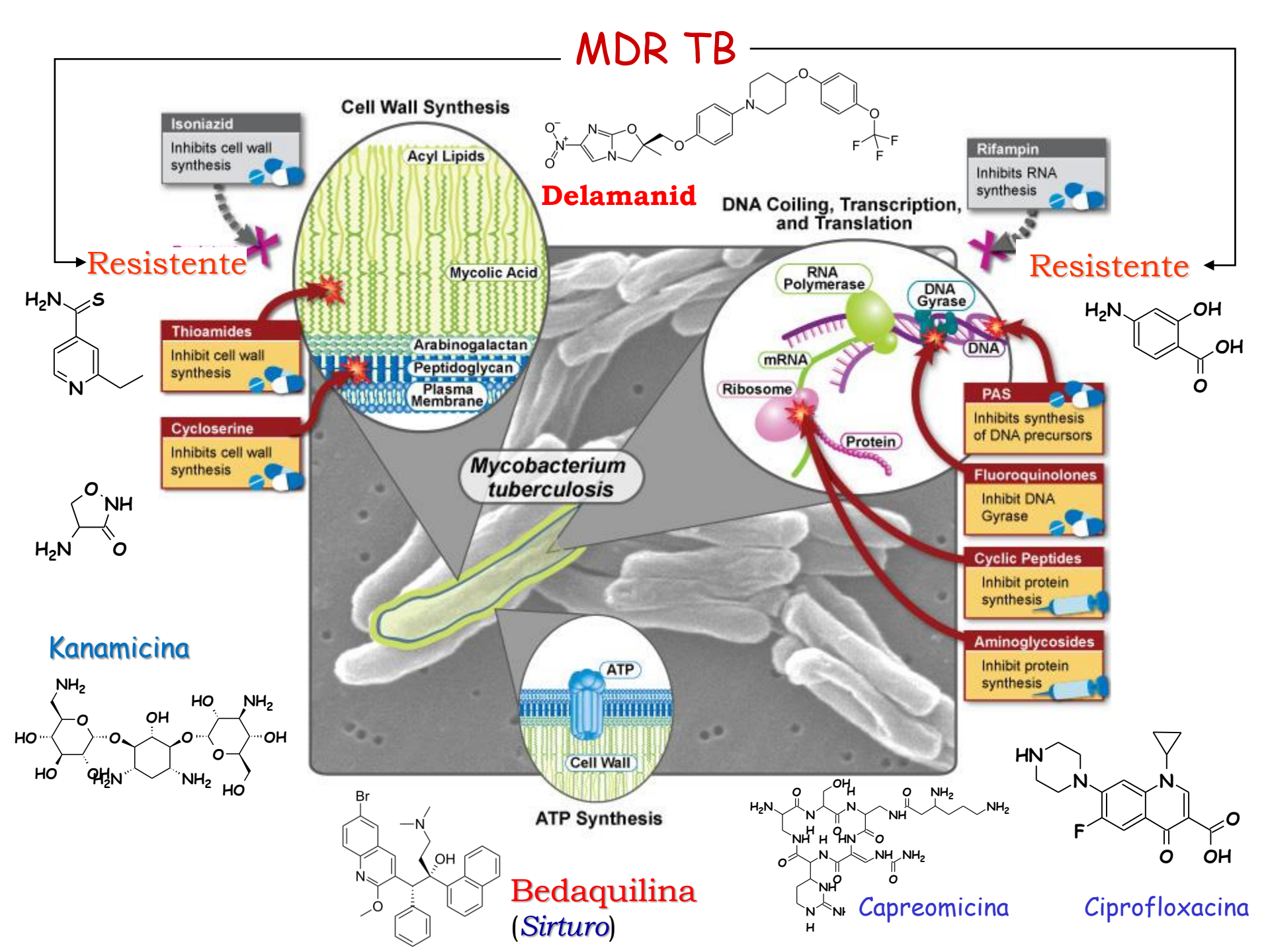
Etambutolo
Inibizione Arabinosil-transferasi



Pirazinamide
Inibizione FAS-I micobatterio



MDR TB



Resistente

Resistente

Delamanid

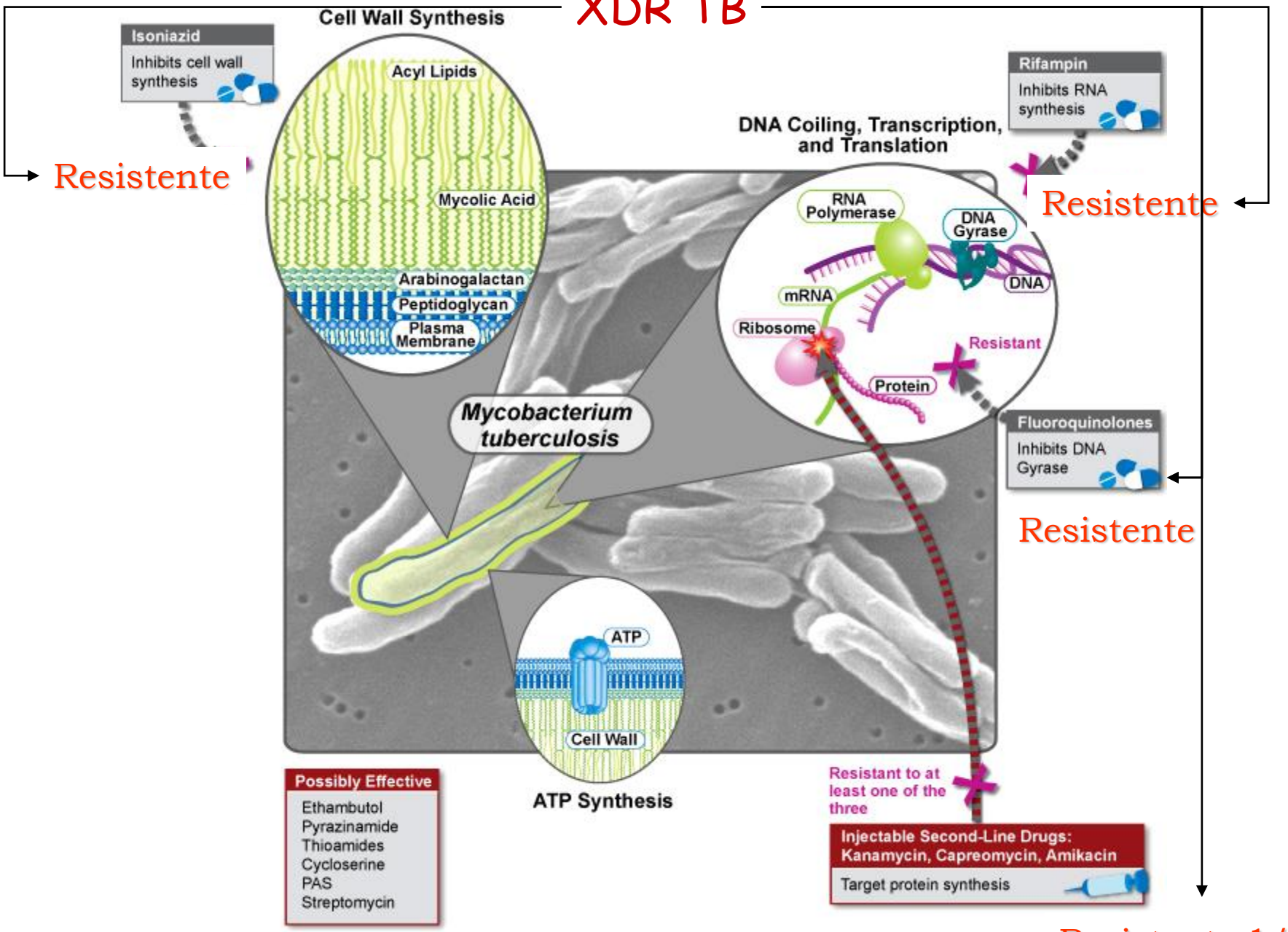
Kanamicina

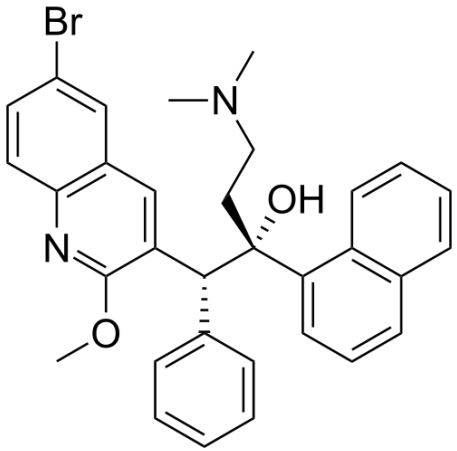
Bedaquilina
(*Sirturo*)

Capreomicina

Ciprofloxacina

XDR TB

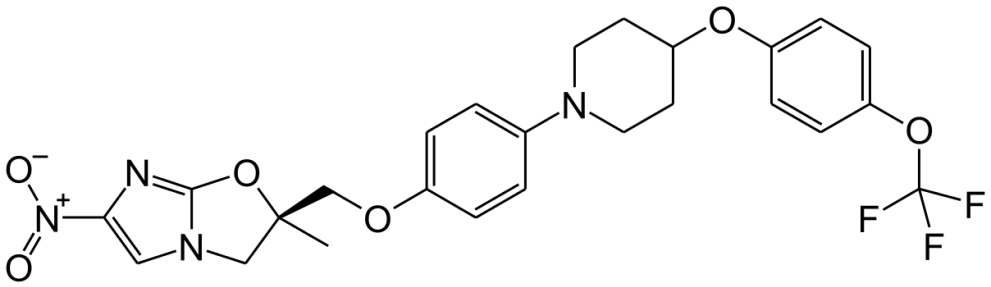

Cell Wall Synthesis
Isoniazid
Inhibits cell wall synthesis
Acyl Lipids
Mycolic Acid
Arabinogalactan
Peptidoglycan
Plasma Membrane
Resistente
DNA Coiling, Transcription, and Translation
Rifampin
Inhibits RNA synthesis
Resistente
RNA Polymerase
DNA Gyrase
DNA
mRNA
Ribosome
Resistant
Protein
Mycobacterium tuberculosis
Fluoroquinolones
Inhibits DNA Gyrase
Resistente
ATP
Cell Wall
ATP Synthesis
Possibly Effective
Ethambutol
Pyrazinamide
Thioamides
Cycloserine
PAS
Streptomycin
Resistant to at least one of the three
Injectable Second-Line Drugs:
Kanamycin, Capreomycin, Amikacin
Target protein synthesis
Resistente 1/3



Bedaquilina (*Sirturo*)

(1R,2S)-1-(6-Bromo-2-methoxy-3-quinolyl)-4-dimethylamino-2-(1-naphthyl)-1-phenylbutan-2-ol

Scoperta da Koen Andries (Janssen Pharmaceutica). Approvata (FDA) nel dicembre 2012, primo nuovo farmaco antitubercolare (MDR) dopo quarant'anni, presente nella lista dei farmaci essenziali WHO.



Delamanid (USAN, INN, *Deltyba*)

farmaco sperimentale (TB-MDR). Blocco della sintesi di acidi micolici (inibitore *deazaflavin dinucleotide reduttasi*).

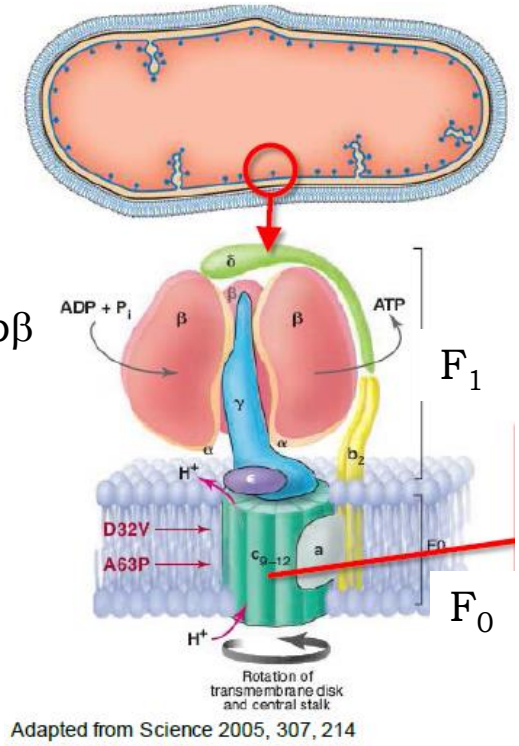
Presente nella lista dei farmaci essenziali WHO.

ATP-sintasi

$ATP + H_2O + H^+interno = ADP + fosfato + H^+esterno$

3subα+3subβ

membrana mitocondriale interna



Adapted from Science 2005, 307, 214

1subα+2subβ + 14subc

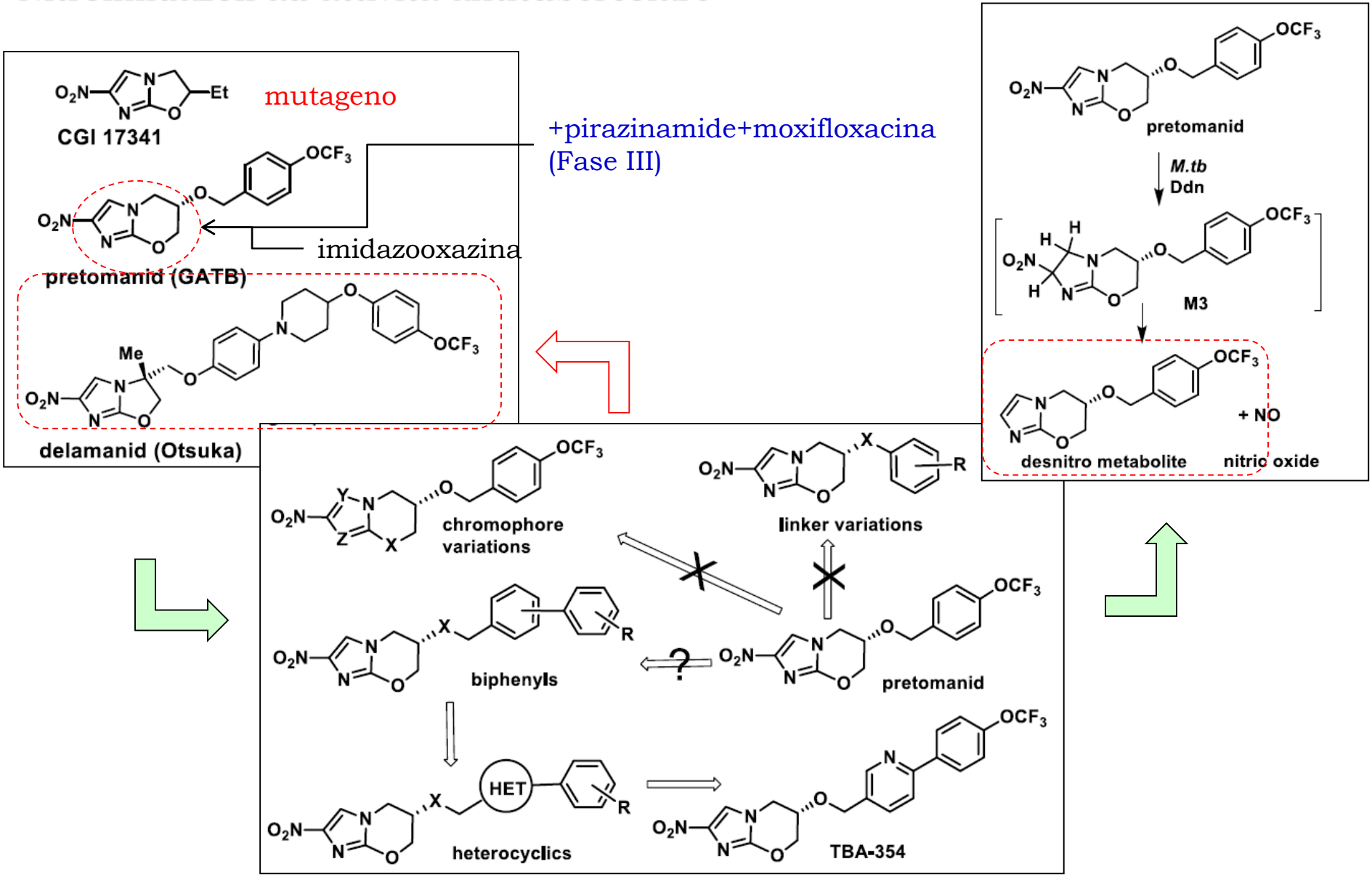
bedaquilina si lega al residuo aminoacidico 61 della subunità C causando una ridotta capacità riproduttiva del micobatterio e poi la sua morte. La concentrazione inibitoria 50% per la ATP sintetasi micobatterica è 20.000 volte inferiore a quella per l' ATP sintasi umana. La selettività della bedaquilina è probabilmente dovuta ad una singola differenza aminoacidica al sito di legame della subunità C (alanina in posizione 63 per i micobatteri e metionina nell'uomo)

$ATP + H_2O + H^+int. \leftrightarrows ADP + fosfato + H^+est.$

catalisi rotazionale

modifica conformazionale cooperativa in cui il sito β-ATP viene convertito in β-vuoto rilasciando ATP; quindi il sito β-vuoto passa in conformazione β-ADP che lega debolmente ADP e gruppo fosfato dal solvente e per ultimo il sito β-ADP viene convertito nella conformazione β-ATP a promuovere la condensazione di ADP e Pi. Ciò che provoca il rilascio di ATP è il contatto tra la subunità γ e la β-ATP trasformandola in β-vuoto.

Nitroimidazoli ad attività antitubercolare

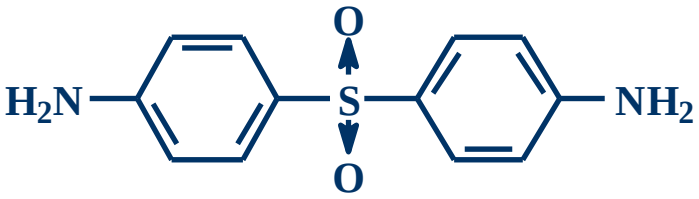


Lebbra; Fact sheet; Updated October 2017

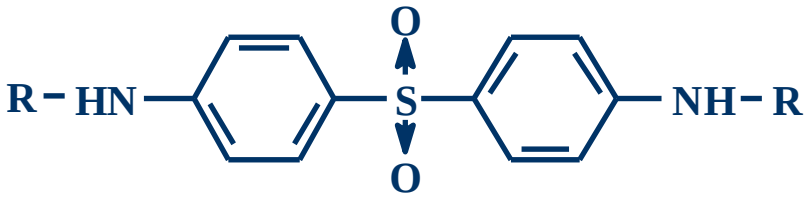
World Health Organization

Leprosy is a chronic disease caused by a bacillus, *Mycobacterium leprae*.
M. leprae multiplies slowly and the incubation period of the disease, on average, is 5 years. In some cases, symptoms may occur within 1 year but can also take as long as 20 years to occur.
The disease mainly affects the skin, the peripheral nerves, mucosa of the upper respiratory tract, and also the eyes.
Leprosy is curable with multidrug therapy (MDT) (dapsone, rifampicin, clofazimine)
Leprosy is transmitted via droplets, from the nose and mouth, during close and frequent contacts with untreated cases.
Untreated, leprosy can cause progressive and permanent damage to the skin, nerves, limbs, and eyes.
Official figures from 145 countries from 6 WHO regions show the global registered leprosy cases at 216108.
Based on 173358 cases at the end of 2016, case detection rate corresponds to 2.9%

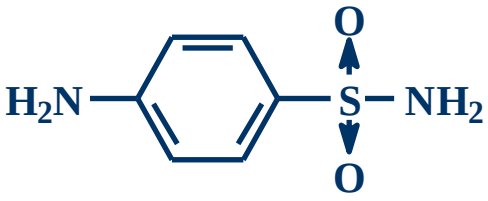
SOLFONI (diarilsolfoni)



Dapsone (DDS)
p.p.-Diamminodifenilsolfone



Relazione di fenilogia con la sulfanilammide (Regola di Angeli).
Maggiore attività, ma anche maggiore tossicità. Attività su micobatteri (TBC, lebbra).
Simile meccanismo d'azione: **antagonismo con PABA**.



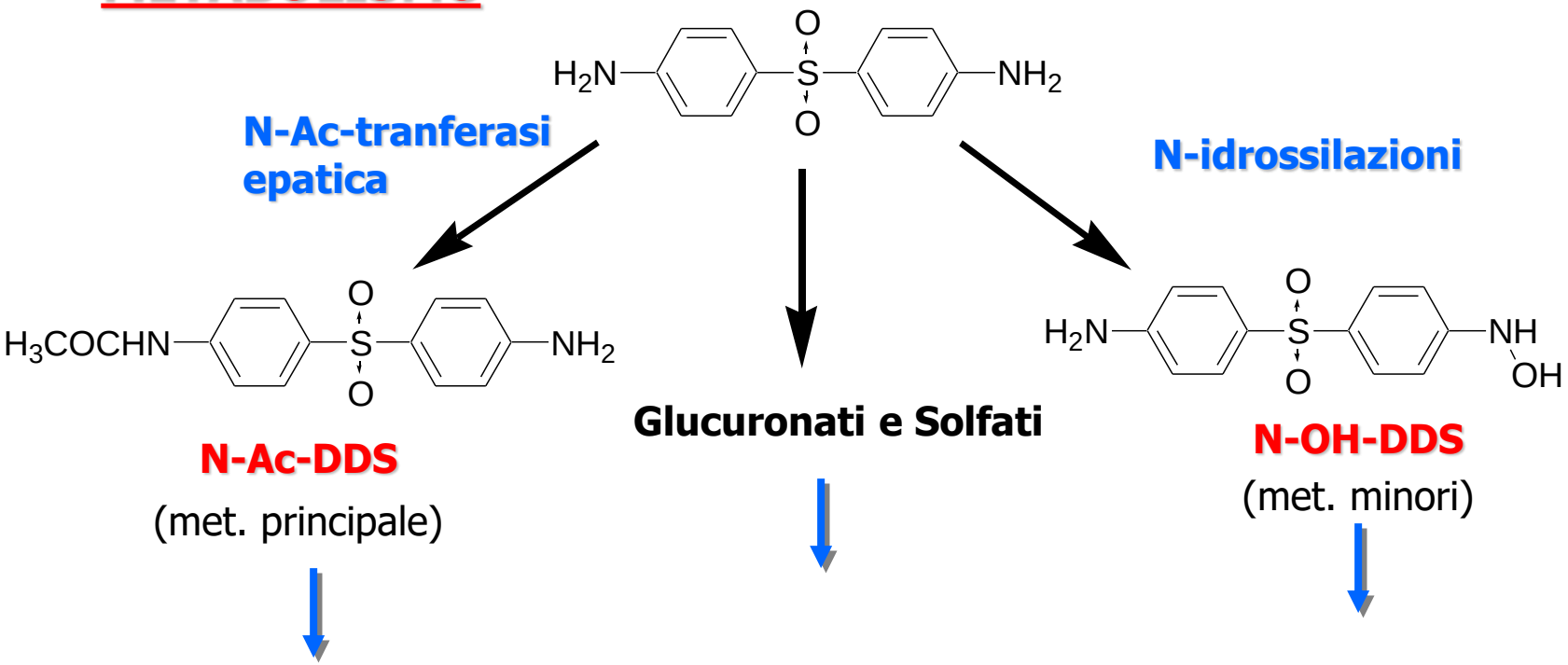
Sulfanilammide

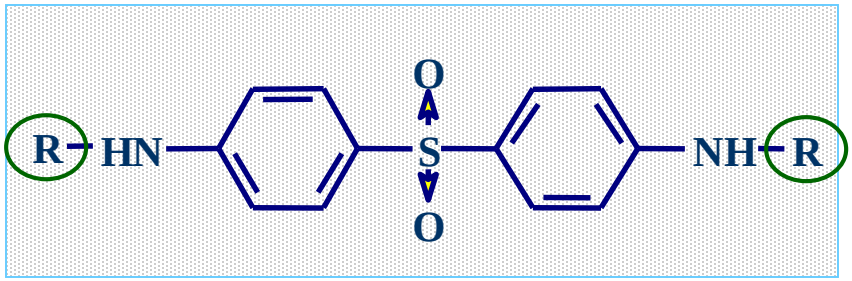
DAPSONE

- ✓ Base debole, quasi insolubile in acqua
- ✓ LP ca. 70%

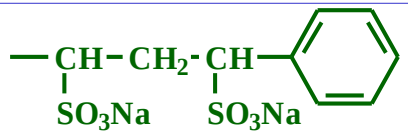
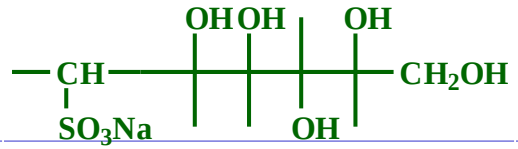
La scarsa solubilità è responsabile dell'irritazione GI, dal quale tuttavia è ben assorbito

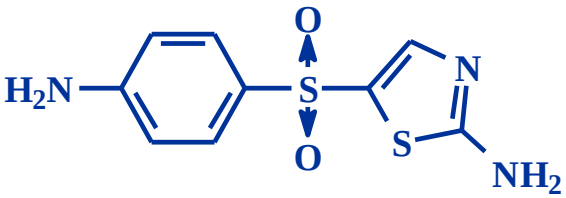
METABOLISMO





Sviluppati per migliorare la solubilità e la tolleranza gastrica

Nome	*R*	*Note*
Acedapsone	-CO-CH_3	**Poco sol. (az. ritardo), meno attivo e meno tossico di DDS, antimalarico**
Acediasolfone	H, $-CH_2-COOH$	**Sale Na solubile in H_2O**
Solfossone sodico	$-CH_2-SO_2Na$	**Solubile in H_2O**
Solasolfone sodico		**Molto solubile in H_2O**
Glucosolfone sodico		**Molto solubile in H_2O (uso i. v.)**



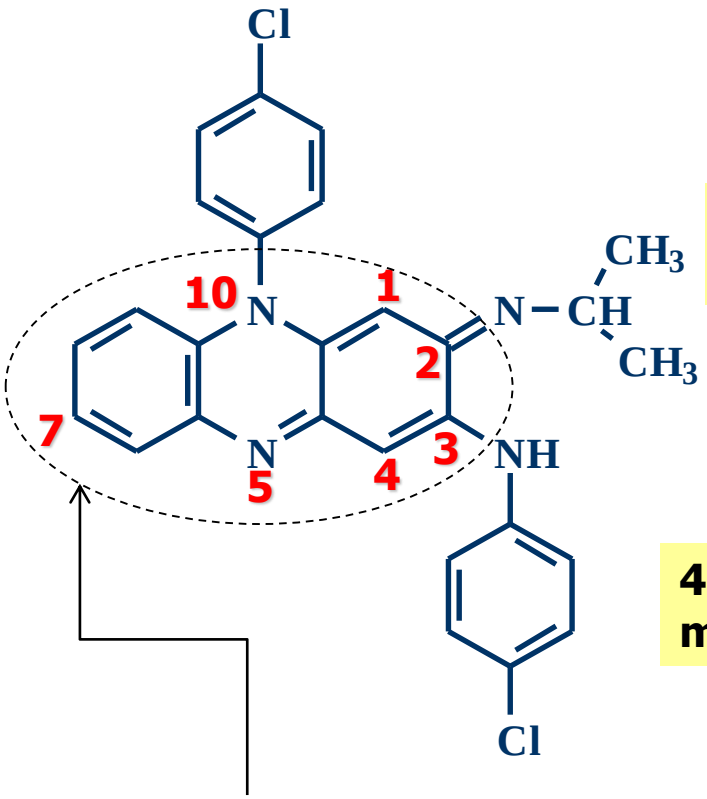
Tiazolsolfone

(isostere)

Diverse modificazioni, ma nessuna ha dato risultati migliori del DDS

CLOFAZIMINA

Sostanza di colore rosso intenso, estremamente lipofila, basica, cationica a pH fisiologico.
Presente nella lista dei farmaci essenziali WHO.



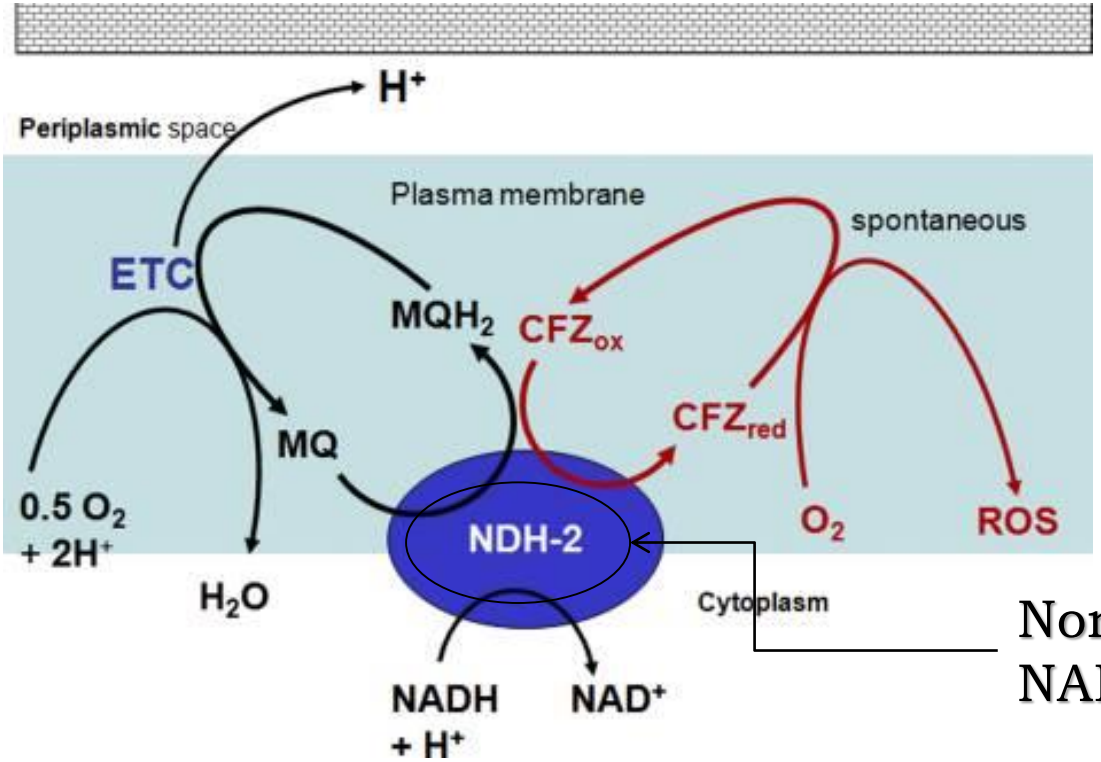
2,10-diidrofenazina

Gruppo imminico in pos. 2 essenziale; l'attività aumenta se N reca un alchile o un cicloalchile

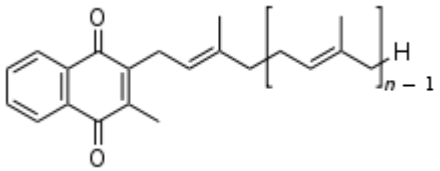
4-Cl sui fenili in C-3 e N-10 aumentano l'attività, ma non appaiono essenziali/indispensabili

(pKa ~ 8.35)

La forma redox attiva protonata e si concentra nelle membrane. L'aggiunta di clofazimina (CFZ) a membrane inibite da cianuro, ripristina gran parte dell'attività NADH ossidasi via riduzione catalizzata da NDH-2, ossidoreduttasi respiratoria che trasferisce elettroni da NADH a CFZ che diventa instabile nella forma ridotta e reagisce spontaneamente con O_2 con formazione di ROS, tossici per i *micobatteri*.



La somministrazione di CFZ in pazienti affetti da lebbra ed altre simili patologie, non produce importanti effetti collaterali salvo una decolorazione dell'epidermide



Menaquinone (MQ)

Non-proton pumping type II NADH dehydrogenase (NDH-2)

Yano, Takahiro et al. "Reduction of Clofazimine by Mycobacterial Type 2 NADH: Quinone Oxidoreductase: A PATHWAY FOR THE GENERATION OF BACTERICIDAL LEVELS OF REACTIVE OXYGEN SPECIES." The Journal of Biological Chemistry 286.12 (2011): 10276–10287. PMC. Web. 5 May 2015.

Metabolismo

Lenta eliminazione. Data l'elevata lipofilia, si accumula nei tessuti adiposi, dove permane a lungo (EV = 9-69 gg). Identificati numerosi metaboliti (nel complesso, però, non più dell'1% della dose somministrata):

1)Deamminazione idrolitica
2)Idratazione
3)Dealogenazione idrolitica