



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 646**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03732034 .8**

(86) Fecha de presentación : **21.01.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1465629**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2004**

(54) Título: **Antagonistas del receptor 5-HT3 y procedimientos de utilización.**

(30) Prioridad: **18.01.2002 US 350504 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

(73) Titular/es: **ARYx Therapeutics**
6300 Dumbarton Circle
Fremont, California 94555, US

(72) Inventor/es: **Zhang, Xiaming;**
Pfister, Jurg, R.;
Becker, Cyrus y
Druzgala, Pascal

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor 5-HT₃ y procedimientos de utilización.

5 Referencia cruzada a la solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica los derechos de la solicitud provisional US nº de serie 60/350.504, presentada el 18 de enero de 2002.

10 Antecedentes de la invención

El síndrome del intestino irritable (IBS) es uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes que se cree que resultan de la desregulación de la función motriz intestinal, de la sensibilidad y del SNC. En los Estados Unidos, la extensión estimada es del 15% al 20%, y el 75% de los pacientes son mujeres. A pesar de su prevalencia, el IBS se entiende poco. Es uno de los más de 20 trastornos gastrointestinales (GI) funcionales que no se explican por las anomalías estructurales o bioquímicas identificables. El IBS se caracteriza por síntomas persistentes y recurrentes del dolor abdominal con diarrea y/o estreñimiento. Se cree que el IBS se refiere a las anomalías en la movilidad y/o sensibilidad aferente mediada por el sistema nervioso central. Los pacientes con IBS tienen una calidad de vida reducida y utilizan recursos significativos de atención sanitaria.

El tratamiento para pacientes diagnosticados con IBS ha incluido fármacos antidepresivos, tranquilizantes y laxantes. La intervención farmacológica en el IBS con diarrea predominante se centra en la reducción de la movilidad intestinal, en los espasmos y en los tiempos de tránsito. Los ligandos opioides que actúan en la periferia tales como los congéneres de petidina, difenoxilato y loperamida y la fedotozina agonista k-opioide ralentizan el tránsito intestinal por sus efectos sobre el músculo circular y longitudinal. Aunque estos fármacos presentan algunos efectos sobre la movilidad intestinal, sus efectos sobre el dolor abdominal relacionado con el IBS y el alivio intestinal son generalmente insuficientes.

El alosetrón, un antagonista selectivo del receptor 5-HT₃ estrechamente relacionado con ondansetrón desde el punto de vista químico y farmacológico, es el primer compuesto de este tipo en ser desarrollado para el síndrome del intestino irritable. El alosetrón y sus utilizaciones se describen, por ejemplo, en la patente US nº 6.284.770, que está incorporada a la presente memoria como referencia. Se han dado a conocer numerosos antagonistas del receptor 5-HT₃ diferentes, por ejemplo los del grupo A: indisetrón, Ro-93777, YM-114, granisetrón, talipexol, azasetrón, trisetrón, mirtazapina, ramosetrón, ondansetrón, lerisetrón, alosetrón, N-3389, zacoprida, cilansetrón, E-3620, lintoprida, KAE-393, itasetrón, mosaprida y dolasetrón.

En la patente UK nº 2.209.335 se da a conocer, entre otros, el compuesto 2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]1H-pirido [4,3-b]indol-1-ona, conocido actualmente como alosetrón, y las sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y equivalentes farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular su sal hidrócloruro.

Los antagonistas del receptor 5-HT₃ se conocen por resultar de utilidad en el tratamiento de una variedad de enfermedades que implican mecanismos mediados por el receptor 5-HT₃, incluyendo en particular vómitos.

El ondansetrón inhibe los vómitos bloqueando los receptores 5-HT₃ en las terminales del nervio vago aferentes en la mucosa gastrointestinal y en los terminales en los mismos nervios vagos en el sistema emético localizado en la médula dorsal del tronco encefálico. El alosetrón en varios modelos animales, puede reducir el incremento de la secreción de fluido intestinal y la movilidad desencadenada por la liberación de serotonina. El alosetrón aumenta el umbral sensitivo para la distensión con globo del recto, bien mediante un efecto directo sobre la percepción del dolor aferente, o por un aumento en la distensibilidad rectal. Además, se ha demostrado que los antagonistas del receptor 5-HT₃ permiten el tránsito por el colon en el hombre (ondansetrón y alosetrón). Los datos clínicos durante hasta 3 meses de tratamiento indican que alosetrón estaba biodisponible por vía oral y era significativamente superior tanto al placebo como al relajante del músculo liso, meveberina, en la mejora de la percepción del dolor visceral, espasmos y diarrea en el IBS femenino con diarrea predominante.

El alosetrón recibió la autorización de la FDA para el tratamiento del IBS en mujeres con diarrea a principios del 2000. Es el primer fármaco que ha demostrado ser eficaz para el IBS. El alosetrón (LotronexTM) se lanzó en los EUA, su primer mercado y se lanzó también en Puerto Rico para el tratamiento de mujeres con síndrome de intestino irritable que presentan diarrea como síntoma predominante. Sin embargo, en noviembre de 2000, Glaxo Wellcome retiró el alosetrón del mercado de EUA, impulsado por publicaciones de colitis isquémica asociada al alosetrón (n = 49, caracterizada por cólicos y dolor) y estreñimiento grave (n = 21). La FDA recibió también 3 informes de muertes que estaban asociadas al alosetrón.

El alosetrón tiene aproximadamente el 60% de biodisponibilidad oral y una vida media de 1,5 horas. Se observó mayor variabilidad en las características farmacocinéticas y en todos los parámetros en hembras en comparación con machos. Las hembras presentaban también un 60% más de exposición al fármaco que los machos, con una concentración pico media en el plasma del 45 al 100% mayor. Esto se atribuye a una eliminación y un volumen inferiores en la población femenina. Se han descrito diferencias específicas de género similares para el ondansetrón. Se detectaron por

lo menos 12 metabolitos en la orina, que fueron eliminados del plasma con vidas medias de aproximadamente 3 horas. El 6-hidroxi-alosetrón, que es el doble de potente que alosetrón no se detectó en el plasma, sin embargo el límite de detección fue 6 veces mayor que la K_i para este metabolito.

5 El modelo de eliminación fecal y urinaria de alosetrón y sus metabolitos parece indicar de la recirculación enterohepática de 6-OH-alosetrón, produciendo exposición de bajo nivel "prolongada". Además, el glucurónido 6-OH-alosetrón y un metabolito de hidroximetilo también tienen potente afinidad de unión al receptor 5-HT₃. Los efectos farmacodinámicos de estos metabolitos son desconocidos. La eliminación fue predominantemente por metabolismo y excreción renal. Los estudios del balance másico con fármaco radiomarcado indican que la concentración de metabo-
10 lito circulante es por lo menos 10 veces mayor que la de alosetrón, incluso, dos tercios de la radioactividad circulante no pueden atribuirse a alosetrón o a sus metabolitos. Esto es debido a la eliminación más lenta y al V_d más pequeño de los metabolitos.

Más de 1200 pacientes con IBS recibieron alosetrón durante por lo menos 12 semanas durante las pruebas clínicas
15 en fases II y III. El estreñimiento fue el fenómeno desfavorable descrito con más frecuencia, produciéndose en el 28% de los que toman alosetrón y en el 3% de los de placebo. Este efecto secundario parece ser dependiente de la dosis y el estreñimiento apareció más frecuentemente en pacientes femeninos.

Por lo tanto, sería particularmente deseable descubrir antagonistas de 5-HT₃ potentes y selectivos que tengan
20 un efecto farmacodinámico comparable al del alosetrón, con metabolismo más previsible y unas características de seguridad mejoradas.

Breve sumario

25 La presente invención proporciona útiles y nuevos antagonistas de 5-HT₃, una composición farmacéutica y una utilización de los antagonistas para la preparación de un medicamento.

La presente invención proporciona, de manera ventajosa, compuestos que son metabolizados fácilmente por los sistemas de desintoxicación de fármacos metabólicos fisiológicos. Específicamente, en una forma de realización pre-
30 ferida, los compuestos terapéuticos de la presente invención contienen un grupo éster, que no desmerece la capacidad de estos compuestos para proporcionar una utilidad terapéutica, sino que hace a estos compuestos más susceptibles a la degradación por las hidrolasas, particularmente esterasas del suero y/o citosólicas.

Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 presenta las estructuras de tres antagonistas de 5-HT₃, alosetrón, ondansetrón y granisetron.

La Figura 2 presenta los puntos en los que puede modificarse el alosetrón según la presente invención para crear análogos (puntos de química fina) que presentan propiedades farmacocinéticas ventajosas como se describe en la
40 presente memoria.

La Figura 3 presenta los análogos específicos de la presente invención así como el metabolito inactivo primario una vez que el compuesto activo se ha expuesto a las enzimas hidrolíticas.

45 La Figura 4 presenta los análogos específicos de la presente invención así como el metabolito inactivo primario una vez que el compuesto activo se ha expuesto a las enzimas hidrolíticas.

La Figura 5 presenta los análogos específicos de la presente invención así como el metabolito inactivo primario una vez que el compuesto activo se ha expuesto a las enzimas hidrolíticas.

50 La Figura 6 presenta un ejemplo de un esquema de síntesis que puede utilizarse para sintetizar determinados análogos específicos de la presente invención.

La Figura 7 presenta un ejemplo de un esquema de síntesis que puede utilizarse para sintetizar determinados
55 análogos específicos de la presente invención.

La Figura 8 presenta un ejemplo de un esquema de síntesis que puede utilizarse para sintetizar determinados análogos específicos de la presente invención.

60 Exposición detallada

La presente invención proporciona nuevos antagonistas del receptor 5-HT₃. En una forma de realización preferida, los antagonistas de 5-HT₃ de la presente invención pueden desactivarse hasta un metabolito inactivo primario por
enzimas hidrolíticas.

65 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse ventajosamente para tratar pacientes necesitados de tratamiento con un antagonista del receptor 5-HT₃. En una forma de realización preferida, los compuestos de la presente invención se utilizan para tratar pacientes que padecen trastornos gastrointestinales ejemplificados por el

síndrome del intestino irritable. Los compuestos de la presente invención son particularmente ventajosos debido a su farmacocinética previsible.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “individuo(s)” se refiere a un mamífero al que se administra un compuesto o composición de la presente invención. El mamífero puede ser, por ejemplo un ratón, rata, cerdo, caballo, conejo cabra, vaca, gato, perro o ser humano. En una forma de realización preferida, el individuo es un ser humano.

10 El genisetron y el ondansetron son potentes antagonistas de 5-HT₃ ampliamente utilizados para tratar vómitos producidos por quimioterapia (Figura 1). Aunque el ondansetron fue el primero en demostrar la actividad del antagonismo de 5-HT₃ en el colon, reduciendo de este modo la sensación de dolor y el tránsito del contenido a través del colon, el alosetron fue el primer compuesto de este tipo en desarrollar el síndrome del intestino irritable.

15 En una forma de realización específica, la presente invención proporciona nuevos análogos de alosetron que son metabolizados preferentemente por enzimas hidrolíticas endógenas. Los nuevos compuestos son moléculas bioactivas con actividad en el tubo digestivo y que experimentan desactivación a metabolitos inactivos primarios por enzimas hidrolíticas.

20 En la Figura 2 se presentan los puntos en los que el alosetron puede modificarse según la presente invención. En las Figuras 3 a 5 se presentan análogos específicos de la presente invención, así como los metabolitos primarios.

25 Las interacciones fármaco-fármaco (DDI) desfavorables, la elevación de los valores de la prueba de la función hepática (LFT) y la prolongación de QT que conduce a taquicardia ventricular en entorchado (TDP) son tres razones principales por las que los fármacos experimentales no pueden obtener la autorización de la FDA. Todas estas causas se basan, en alguna medida, en el metabolismo. Un fármaco que presenta dos series de reacciones metabólicas, una oxidativa y otra no oxidativa, construidas en su estructura es muy deseable en la industria farmacéutica. Una serie de reacciones metabólicas, no oxidativa alternativa, proporciona el asunto tratado con una serie de reacciones de desintoxicación farmacéutica alternativa (una vía de escape) cuando una de las series de reacciones metabólicas alternativas se vuelve saturada o no operativa. Aunque una serie de reacciones metabólicas doble es necesaria a fin de proporcionar una vía metabólica de escape, se necesitan otras características para obtener fármacos que sean seguros con respecto a las elevaciones de DDI, TDP y LFT.

30 Además de tener dos series de reacciones metabólicas, el fármaco debería tener una eliminación metabólica rápida (vida media metabólica breve) de manera que las concentraciones de fármaco no ligado en sangre no den lugar a concentraciones peligrosas en casos de DDI a nivel proteico. Asimismo, si la vida media metabólica del fármaco es demasiado prolongada, entonces el sistema CYP450 llega a ser de nuevo la principal serie de reacciones de eliminación, superando de este modo el objetivo original del diseño. A fin de impedir concentraciones pico elevadas y disminuir rápidamente las concentraciones en sangre cuando se administra, dicho fármaco debería administrarse también utilizando un sistema de administración que produzca concentraciones en la sangre constantes y controlables a lo largo del tiempo.

Los compuestos de la presente invención presentan una o más de entre las características o propiedades siguientes:

45 1. Los compuestos de la invención son metabolizados tanto por CYP450 como por una enzima o sistema enzimático metabólico no oxidativo;

2. Los compuestos de la invención tienen una vida media metabólica no oxidativa breve (hasta cuatro (4) horas);

50 3. La biocompatibilidad oral de los compuestos es coherente con la administración oral que utiliza formulaciones orales farmacéuticas habituales; sin embargo, pueden administrarse también compuestos, y las composiciones de los mismos utilizando cualquier sistema de administración que produzca concentraciones en la sangre constantes y controlables a lo largo del tiempo;

55 4. Los compuestos según la invención contienen un enlace hidrolizable que puede ser escindido de forma no oxidativa por enzimas no hidrolíticas;

5. Los compuestos de la invención pueden prepararse utilizando técnicas normalizadas de síntesis química a pequeña escala o a gran escala;

60 6. Los metabolitos primarios de los compuestos de la presente invención proceden del metabolismo no oxidativo de los compuestos;

7. Los metabolitos primarios, independientemente de las propiedades de solubilidad del fármaco precursor, es, o son, solubles en agua a pH fisiológico y tienen, en comparación con el compuesto precursor, una actividad farmacológica significativamente reducida;

8. Los metabolitos primarios, independientemente de las propiedades electrofisiológicas del fármaco precursor, tiene, o tienen, actividad inhibidora insignificante en el canal I_{K_R} (HERG) a concentración terapéutica normal del

fármaco precursor en el plasma (p. ej., la concentración del metabolito debe ser por lo menos cinco veces mayor que la concentración terapéutica normal del compuesto precursor antes de que se observe la actividad en el canal IK_R);

9. Los compuestos de la invención, así como sus metabolitos, no producen DDI metabólica cuando se administran conjuntamente con otros fármacos;

10. Los compuestos de la invención, así como sus metabolitos, no elevan los valores de LFT cuando se administran solos.

10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuestos que presentan alguna de las dos características o propiedades identificadas anteriormente. Otras formas de realización proporcionan compuestos que presentan alguna de las tres características o propiedades identificadas anteriormente. En otra forma de realización, los compuestos, y sus composiciones, presentan cualquier combinación de por lo menos cuatro de las características o propiedades identificadas anteriormente. Otra forma de realización proporciona compuestos que presentan cualquier combinación de cinco a diez de las características o propiedades identificadas anteriormente. En una forma de realización preferida, todos los compuestos de la invención presentan diez características o propiedades.

En varias formas de realización, los metabolitos primarios de los compuestos de la invención, independientemente de las propiedades electrofisiológicas del fármaco precursor, presenta o presentan actividad inhibidora insignificante en el canal IK_R (HERG) a concentraciones terapéuticas normales de fármaco en el plasma. Preferentemente, la concentración de metabolito debe ser por lo menos cinco veces mayor que la concentración terapéutica normal del compuesto precursor antes de que se observe actividad en el canal IK_R . Preferentemente, la concentración de metabolito debe ser por lo menos diez veces mayor que la concentración terapéutica normal del compuesto precursor antes de que se observe actividad en el canal IK_R .

Los compuestos según la invención son, principalmente, metabolizados por enzimas hidrolíticas endógenas mediante enlaces hidrolizables modificados genéticamente en sus estructuras. Los metabolitos primarios que proceden de esta serie de reacciones metabólicas son solubles en agua y no presentan, o presentan una incidencia reducida de, DDI cuando se administran con otras medicaciones (fármacos). Ejemplos no limitativos de enlaces no hidrolizables que pueden incorporarse a los compuestos según la invención incluyen enlaces amida, éster, carbonato, fosfato, sulfato, urea, uretano, glucósido y y otros enlaces que pueden escindirse por hidrolasas.

Las sales de los compuestos ejemplificados están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Las figuras adjuntas presentan determinados compuestos específicos que incluyen los sustituidos con alquilo (C_{1-4}). Pudieron prepararse otros sustituyentes con el fin de conseguir otros compuestos con actividad biológica provechosa (antagonista del receptor 5-HT₃) y propiedades farmacocinéticas. La presente invención se refiere además a compuestos enantioméricamente aislados, y a composiciones que comprenden los compuestos para el antagonismo 5-HT₃. Las formas enantioméricas aisladas de los compuestos de la invención están sustancialmente exentas una de otra (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, las formas "R" de los compuestos están sustancialmente exentas de las formas "S" de los compuestos y están, por lo tanto, en exceso enantiomérico de las formas "S". Al contrario, las formas "S" de los compuestos están sustancialmente exentas de las formas "R" de los compuestos y están, por lo tanto, en exceso enantiomérico de las formas "R". En una forma de realización de la invención, los compuestos enantioméricamente aislados están por lo menos aproximadamente en el 80% de exceso enantiomérico. En una forma de realización preferida, los compuestos están por lo menos aproximadamente en el 90% de exceso enantiomérico. En una forma de realización más preferida, los compuestos están por lo menos aproximadamente en el 95% de exceso enantiomérico. En una forma de realización aún más preferida, los compuestos están por lo menos aproximadamente en el 97,5% de exceso enantiomérico. En la forma de realización más preferida, los compuestos están por lo menos en el 99% de exceso enantiomérico.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades terapéuticas similares a las de los compuestos precursores no modificados. Por consiguiente, los ritmos de dosificación y vías de administración de los compuestos dados a conocer son similares a los ya utilizados en la técnica y conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, *Physicians' Desk Reference* 54^o Ed., Medicals Economics Company, Montvale, NJ, 2000).

Los compuestos de la presente invención pueden formularse según métodos conocidos para la preparación de la composición farmacéuticamente útil. Las formulaciones están descritas con detalle en numerosas fuentes, que son bien conocidas y están fácilmente disponibles para los expertos en la materia. Por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Science* por E.W. Martin describe la formulación, que puede utilizarse junto con la presente invención. En general, las composiciones de la presente invención se formulan tal como una cantidad eficaz de la composición de compuesto(s) bioactivo(s).

Según la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos y uno o más excipientes o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichos excipientes para su utilización en la invención incluyen etanol, sulfóxido de dimetilo, glicerol, sílice, alúmina, almidón y excipientes y diluyentes equivalentes. Además, los excipientes aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, saquitos, supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede ser una o más sustancias, que

ES 2 281 646 T3

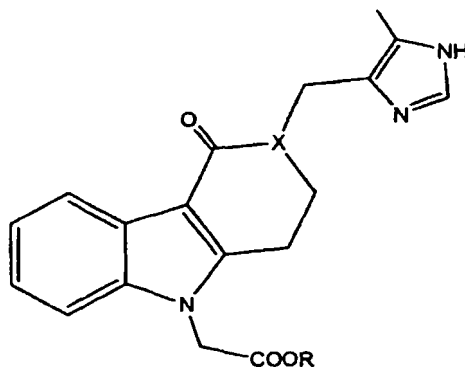
pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos o materiales de encapsulación.

Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer pueden subdividirse en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica apropiada puede ser una preparación envasada, tales como comprimidos, cápsulas y polvos en recipientes de papel o de plástico o en viales o ampollas. Asimismo, la dosis unitaria puede ser una preparación a base de líquido o formulada para ser incorporada a productos alimenticios sólidos, chicles o pastillas.

La presente invención proporciona además procedimientos para la síntesis de los únicos y ventajosos compuestos terapéuticos de la presente invención. Particularmente, se dan a conocer procedimientos para la producción de agentes terapéuticos menos tóxicos que comprenden la introducción de grupos éster en agentes terapéuticos. El enlace éster puede introducirse en el compuesto en un punto que sea conveniente para el proceso de preparación para los compuestos de la invención. En las Figuras 6 a 8 se describen varias vías de síntesis a título de ejemplo para la preparación de los compuestos de la presente invención. Además, la sensibilidad del enlace éster puede manipularse mediante la adición de grupos laterales que impiden o favorecen la actividad hidrolítica de las hidrolasas o esterasas responsable de la escisión del fármaco en el locus del éster. Los procedimientos de adición de dichos grupos laterales, así como los propios grupos laterales, son bien conocidos por el experto en la materia y pueden realizarse fácilmente utilizando las directrices proporcionadas en la presente memoria.

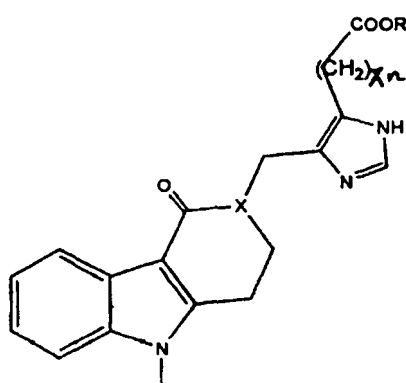
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la estructura:



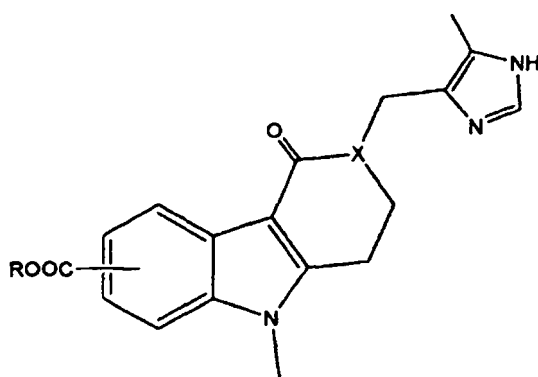
en la que X es N o CH; y R es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH o NH_2 ; o una sal del mismo.

2. Compuesto que presenta la estructura:



en la que X y R son como se han definido en la reivindicación 1; y n es 0 ó 1; o una sal del mismo.

3. Compuesto que presenta la estructura:



en la que X y R son como se han definido en la reivindicación 1; o una sal del mismo.

ES 2 281 646 T3

4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un excipiente farmacéutico.

5. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento destinado a bloquear la actividad de 5-HT₃ en un paciente.

6. Utilización según la reivindicación 5, en la que el medicamento está destinado al tratamiento del síndrome del intestino irritable.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

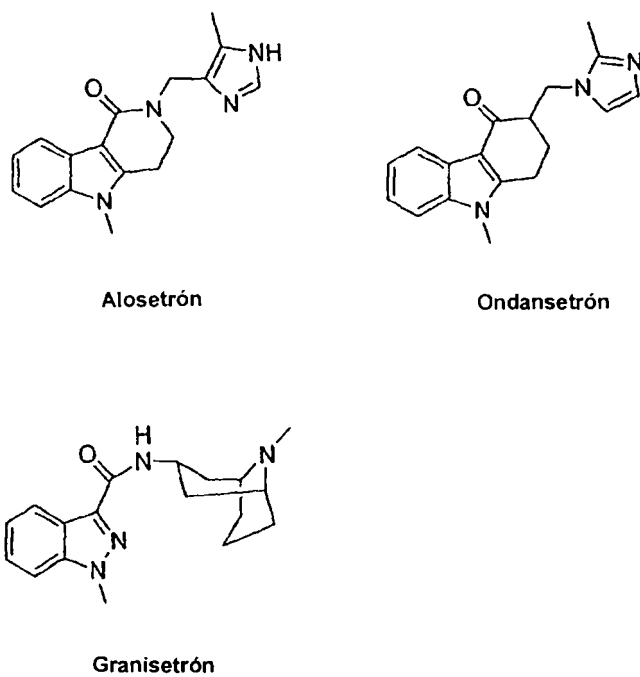


FIG. 1

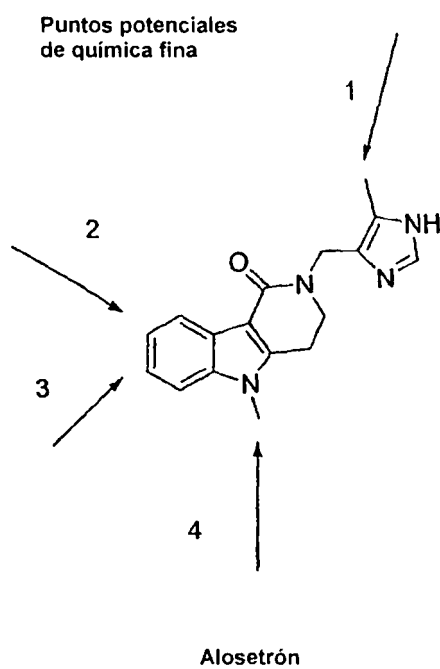
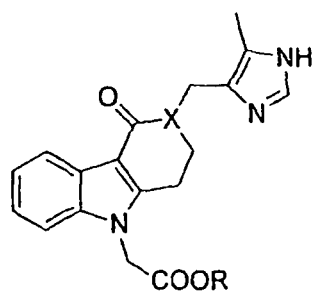


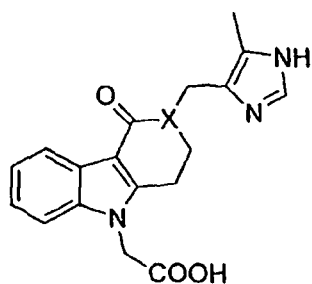
FIG. 2



X=N ó CH
R= alquilo inferior opcionalmente
sustituido con OH o NH_2

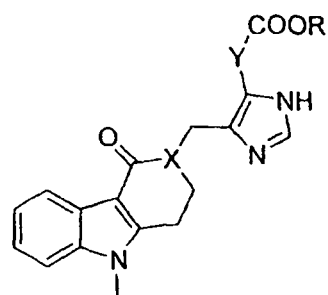


Enzimas hidrolíticas



Metabolito inactivo primario

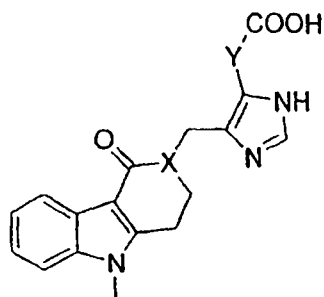
FIG. 3



X=N ó CH
Y= $(\text{CH}_2)_n$
R= alquilo inferior opcionalmente
sustituido con OH o NH_2



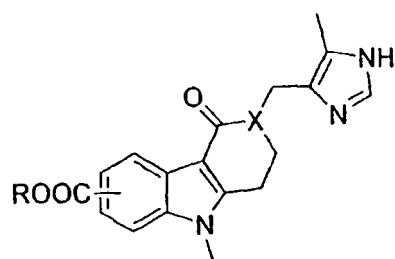
Enzimas hidrolíticas



X=CH, ó N
Y= $(\text{CH}_2)_n$

Metabolito inactivo primario

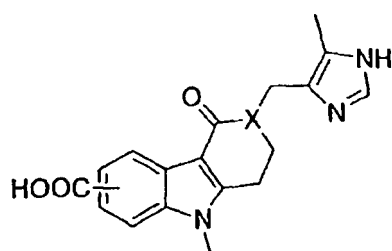
FIG. 4



X=N ó CH
R= alquilo inferior opcionalmente
sustituido con OH o NH₂



Enzimas hidrolíticas



X=CH, ó N

Metabolito inactivo primario

FIG. 5

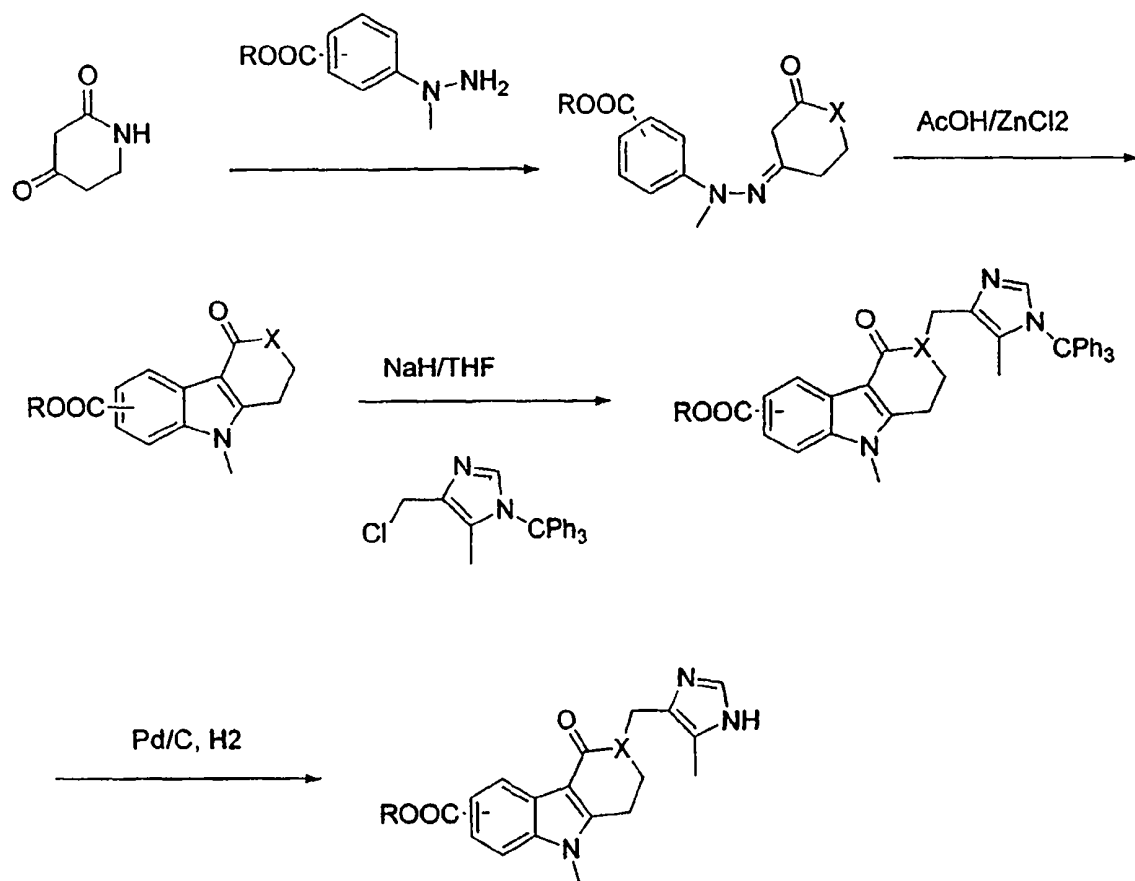


FIG. 6

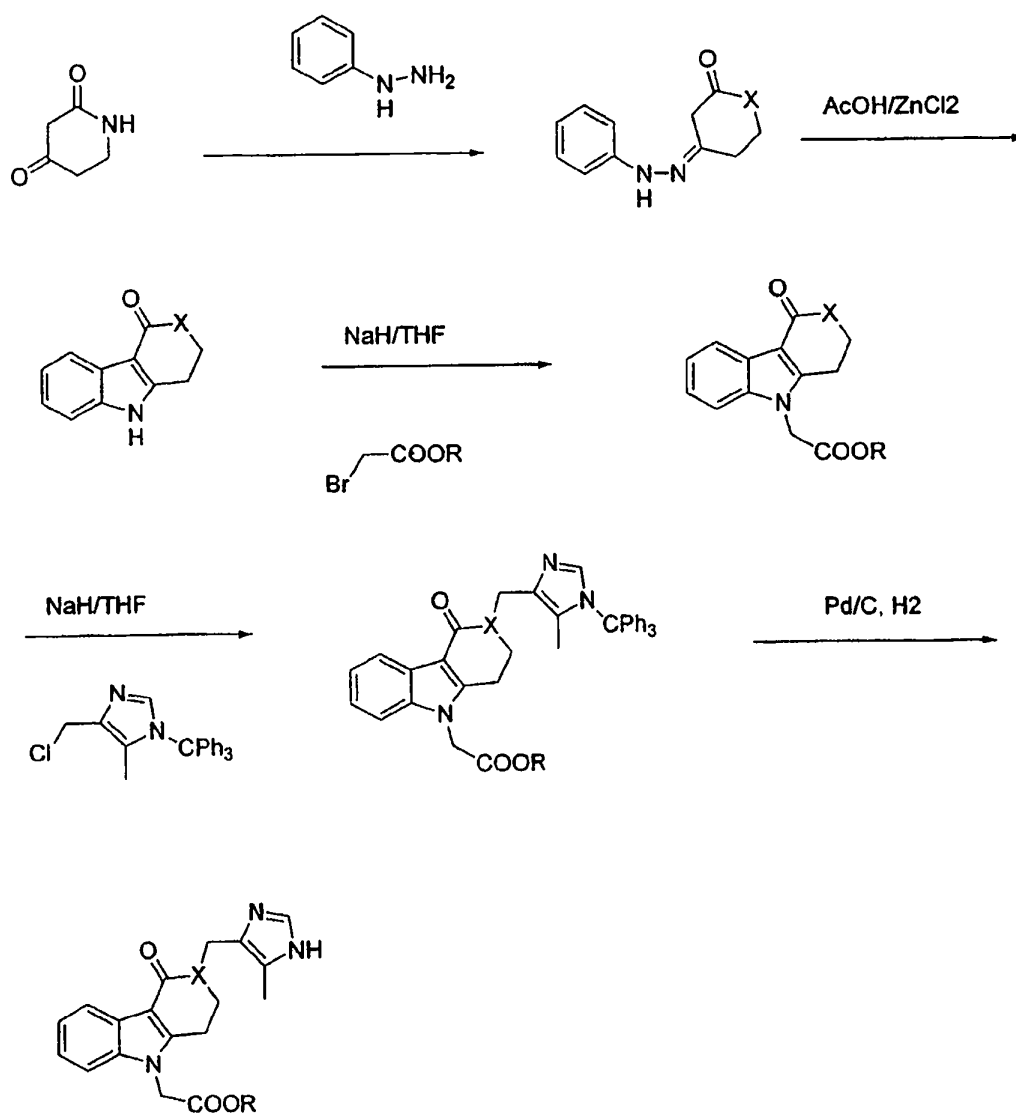


FIG. 7

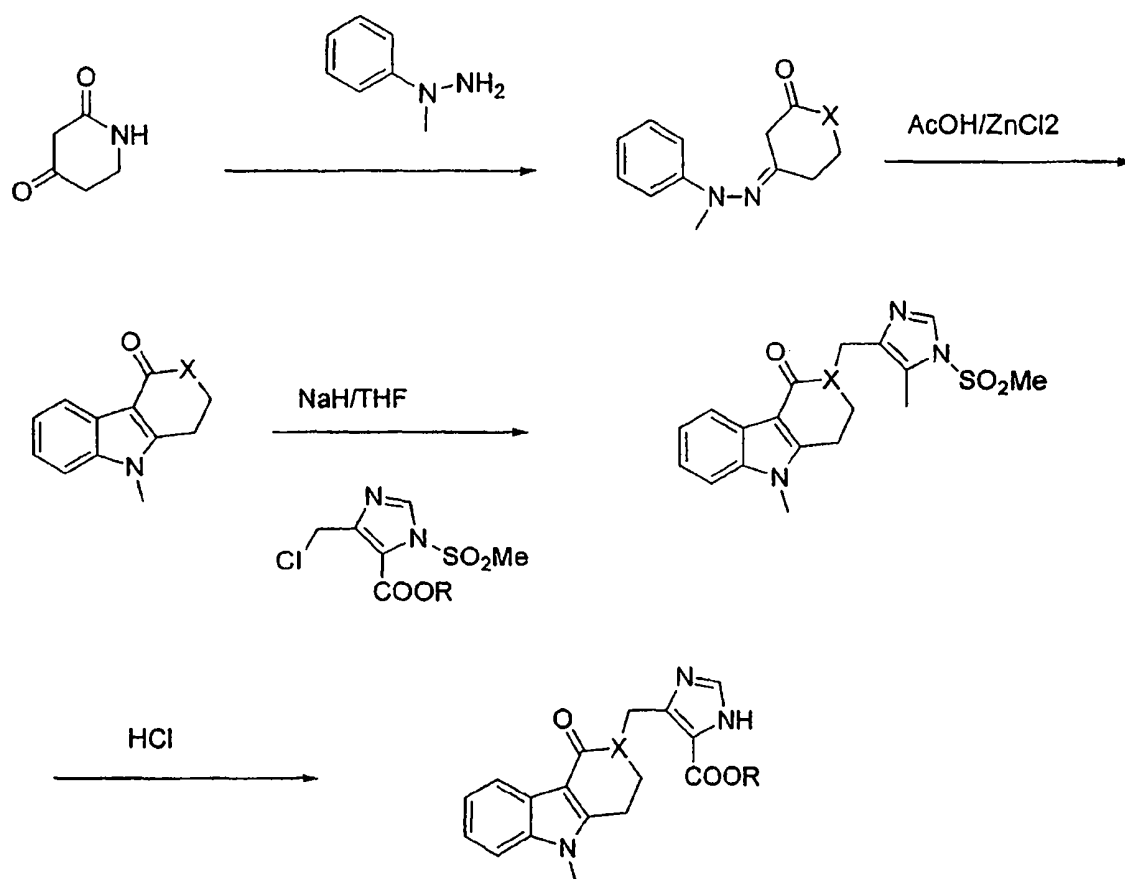


FIG. 8