



السنة الخامسة  
التخليق الدوائي  
نظري



18.10.2012

# Drug Synthesis

## الاصطناع (التخليق) الدوائي

### 1. Introduction: Total and semi-synthesis of Drugs

١- المقدمة: الاصطناع أو التخليق الكلي والنصفي للأدوية

١. د. محمد عمار الحياط

### Drug synthesis- Definition

#### تعريف اصطناع الدواء

.This is the preparation of raw material- drugs by sequence of chemical reactions using suitable starting materials, reagents, solvents and experimental conditions.

. Some reactions are catalyzed by enzymes or specific microorganism.

. Drugs of simple structure are made by one or two step reaction but the more complex structures usually need several reactions (multi-step synthesis).

This study doesn't refer to the preparation of formulated drugs (dosage forms) but only the raw material- drugs.

- هو عبارة عن اصطناع المواد الدوائية الخام من خلال سلسلة من التفاعلات الكيميائية باستخدام مواد بدئية وكواشف كيميائية (متفاعلات) ومذيبات وشروط تجريبية ملائمة.
- بعض من هذه التفاعلات قد تتطلب حفازات إنزيمية أو ميكروبات نوعية.
- يتطلب اصطناع الأدوية ذات البنية البسيطة من خلال مرحلة أو مرحلتين، بينما تحتاج البنى الأكثر تعقيدا تفاعلات عديدة ( اصطناع متعدد المراحل)
- هذه الدراسة لا تعني بالطبع تحضير المستحضرات الدوائية وإنما المواد الدوائية الخام

## Drug production and origin

### إنتاج الدواء ومصدره

. Depending on their production or origin, drugs are divided into four groups:

تقسم الأدوية من حيث إنتاجها أو مصدرها إلى ثلاثة مجموعات

I- Totally synthetic materials (about 33%) أدوية الاصطناع الكلي

II- Semi- synthetic materials ( about 28%) الاصطناع النصفى

III- Natural products (24%) المنتجات الطبيعية

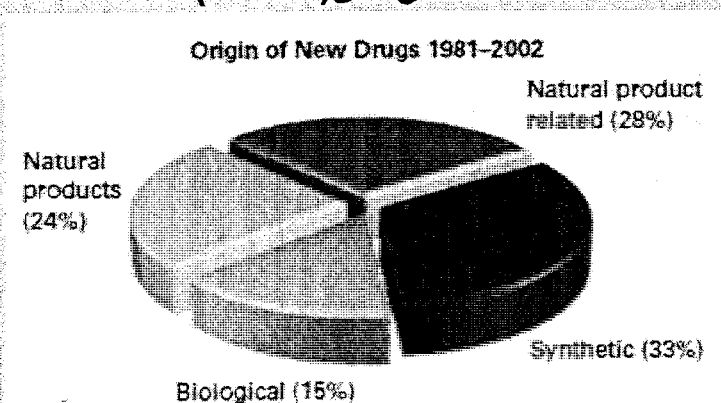
IV- Biological products prepared by genetic engineering (about 15%)

المنتجات البيولوجية المحضرة بالهندسة الوراثية

. We will focus in our study on the preparation of the drugs by semi or total synthesis.

## Production Of Drugs, New molecular entities

### اصطناع بنى (كيانات) جزيئية جديدة



In the US, for the period 1981 to 2008, the money spent ( about **60 billion dollar per year**), resulted in a total of 989 new molecular entities (NMEs)— new biologically active chemical substances approved for sale as drugs by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). That's an average of only **35 new drugs each year**, spread over all diseases and conditions.

جرى في الولايات المتحدة في الفترة ما بين ١٩٨١-٢٠٠٨ إنفاق حوالي ٦٠ بليون دولار سنويا من أجل إنتاج ٩٨٩ كيان جزيئي جديد (NMEs) وهي مواد كيميائية فعالة بيولوجيا مصادق عليها من قبل إدارة الدواء والغذاء (FDA) ويسمح ببيعها كأدوية ، أي حوالي ٣٥ دواء جديدا سنويا تغطي العديد من الأمراض

## Total synthesis of drugs

### الاصطناع الكلي للأدوية

- . About 33% of the drugs are obtained by total synthesis.
- . Several pharmacologically- active natural products which were originally obtained directly from natural sources or by semisynthesis way, are today more economically prepared by total

synthesis such as:

- chloramphenicol
- D-penicillamine
- caffeine,
- epinephrine
- dopamine..

- يتم الحصول على حوالي ٣٣% من الأدوية من خلال الاصطناع الكلي
- هناك العديد من الأدوية التي يتم الحصول عليها عادة من مصادر طبيعية أو من خلال الاصطناع النصفى ، يتم تحضيرها حاليا بالاصطناع الكلي لأن التكلفة المترتبة عليها أقل

## Synthesis- intermediates and Primary chemicals

### المواد الكيميائية الأولية والمركبات المتوسطة

- . The starting materials used for the preparation of drugs might be quite simple in their structures (primary chemicals) or more complex (Synthesis- intermediates)

يمكن للمواد البدئية المستخدمة في اصطناع الأدوية أن تكون بسيطة التركيب ( مواد أولية) أو أكثر تعقيدا ( مركبات متوسطة)

primary chemicals → intermediates ..... → drugs

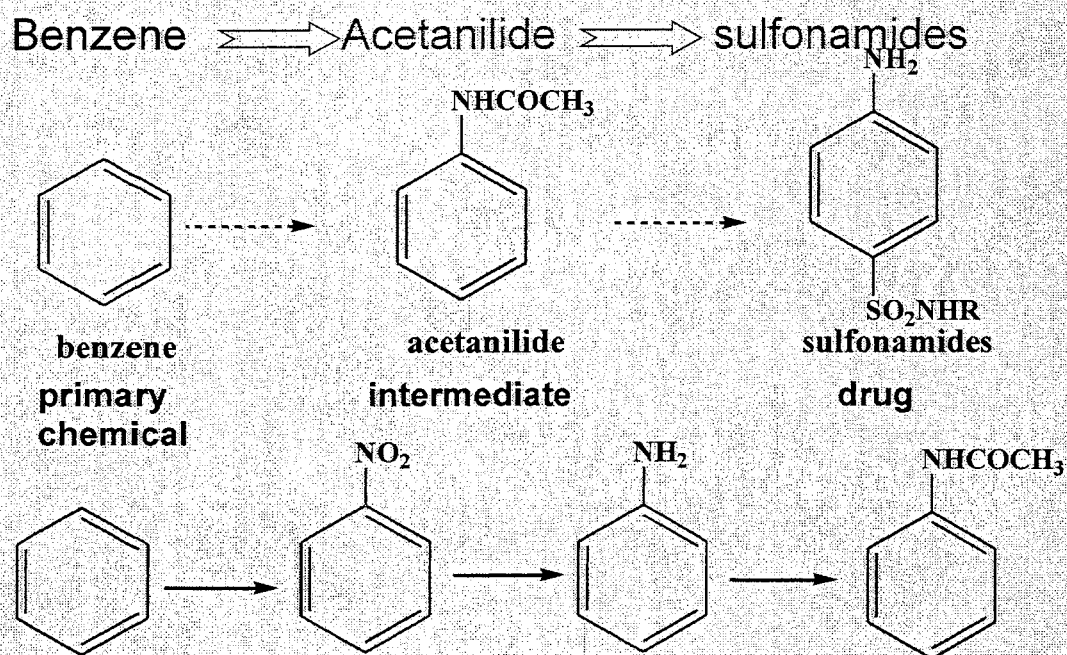
Examples:

1. The synthesis of the antibacterial sulfonamides could be started from the available acetanilide as an intermediate or from the benzene as simple primary chemical :

مثال ١ – اصطناع السلفوناميدات المضادة للجراثيم

## Synthesis of the antibacterial sulfonamides,

اصطناع السلفوناميدات المضادة للجراثيم

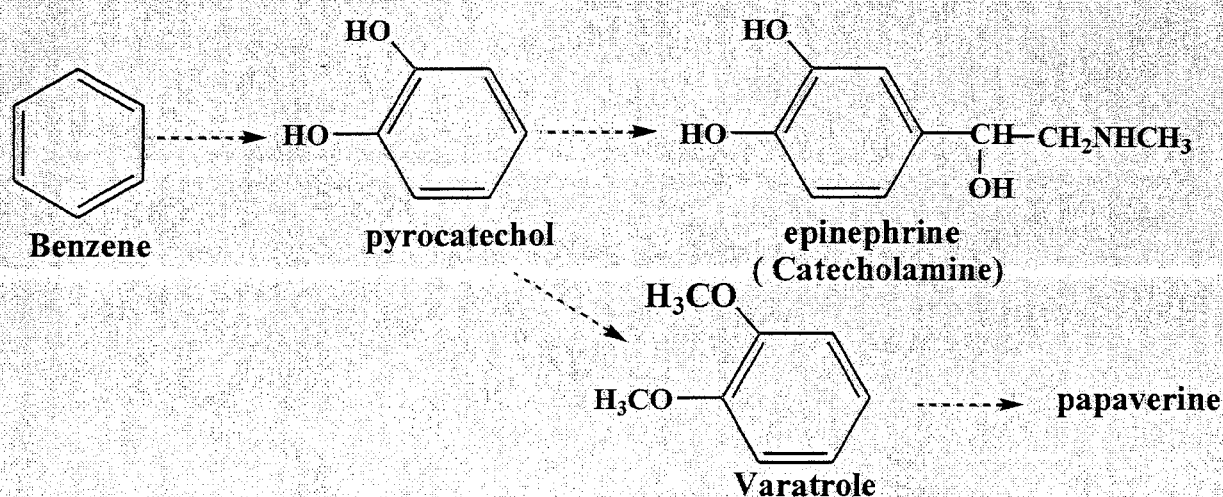


## Synthesis of the adrenergic agonist

اصطناع الناهضات الأدرينية

2. The synthesis of adrenergic agonists such as epinephrine and norepinephrine ( catecholamines) starts usually from pyrocatechol.

. Pyrocatechol itself could be prepared from simplest structure: benzene as primary chemicals



## Semi- synthetic drugs

### الاصطناع النصفى للأدوية

. About 25% of drugs are prepared from compounds obtained from natural products: plants, microorganisms cultures.....

. These drugs are said to be drugs prepared by semi-synthetic methods ( semi-synthetic drugs).

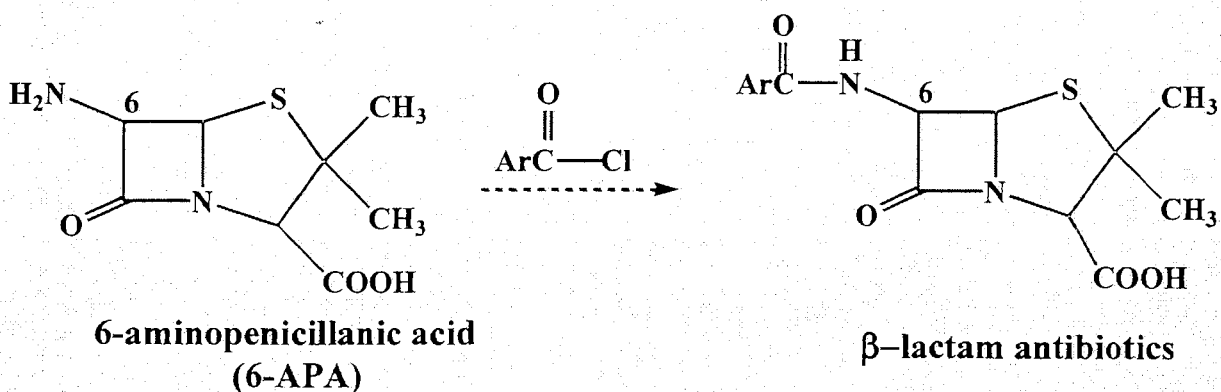
يتم تحضير حوالي من الأدوية ابتداء من مركبات تم الحصول عليها من منتجات طبيعية: نباتات، خلاصات ميكروبية وهذا ما يطلق عليه الاصطناع النصفى مثل اصطناع الصادات الحيوية بيتا لاكتام واصطناع الهرمونات الستيروئيدية

Examples:

- The synthesis of  $\beta$ - lactam antibiotics.
- The synthesis of steroids.

## Semi- synthesis of $\beta$ - lactam antibiotics from 6-APA

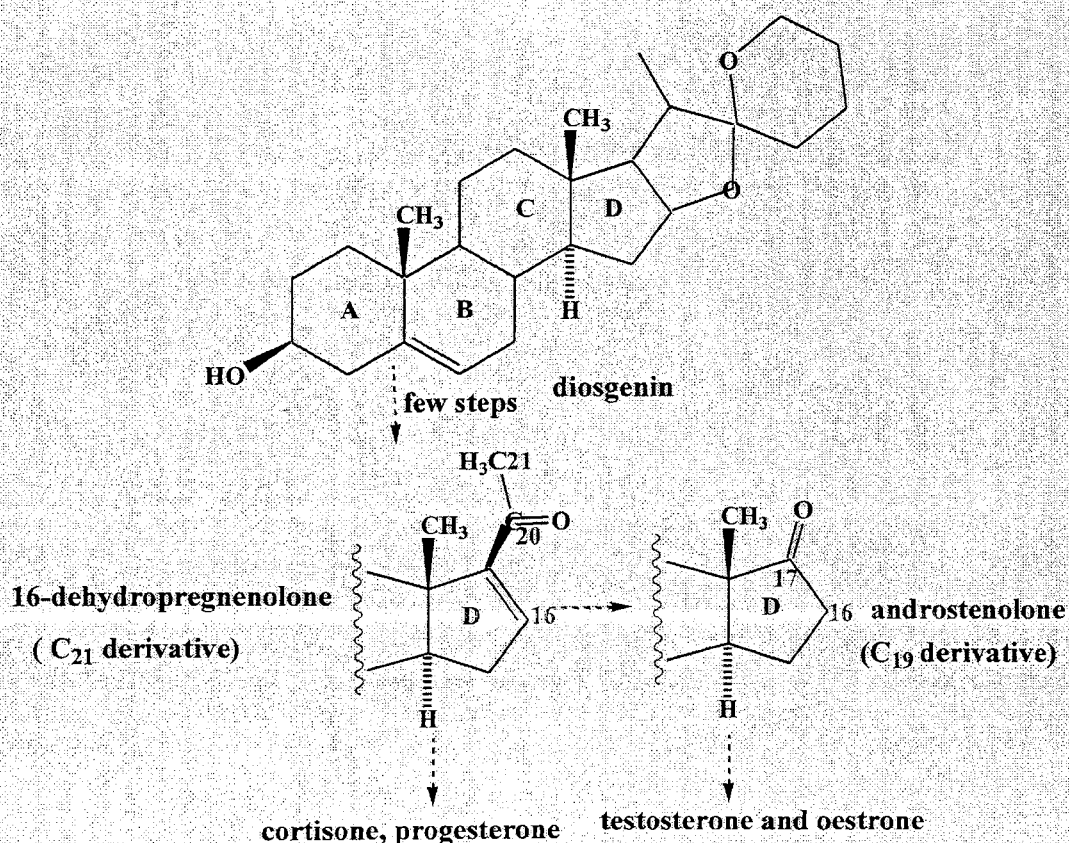
- 6- aminopenicillanic acid (6-APA) is isolated from the *Penicillium chrysogenum* (fungus) culture.
- 6-APA is used as starting material for the synthesis of some  $\beta$ - lactam penicillins antibiotics (cloxacillin, ampicillin, amoxycillin.. )



## Semi- synthesis of steroids from diosgenin

- Diosgenin is a natural steroid obtained from the roots of Mexican plant.
- This is used as starting material for the synthesis of steroids: Corticoids, male and female hormones:
- Few steps of reactions can convert diosgenin into:
  - a simpler methyl ketone (16- dehydropregnenolone) derived from pregnane  $C_{21}$ , which serve for the synthesis of glucocorticoids (cortisone, prednisolone) and progestins (progesterone, norgestrel).
  - More simpler ketone derived from androstane  $C_{19}$ , called androstenolone having carbonyl group on  $C_{17}$ , which can serve to synthesize male (testosterone) and female hormones (estrogens).

## Semi- synthesis of steroids from diosgenine

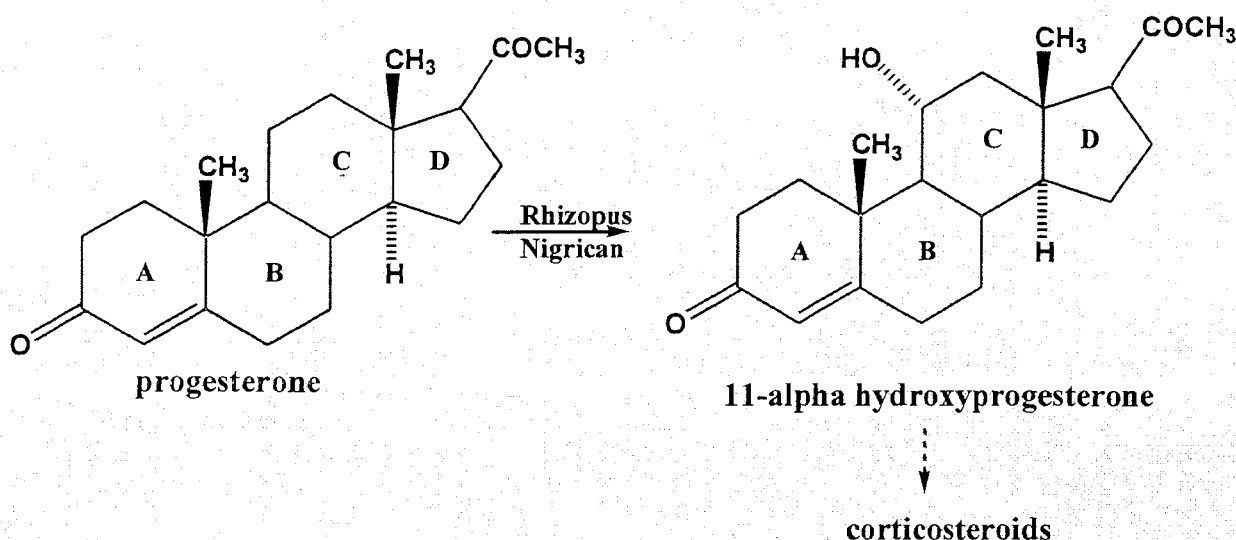




## Microbiological reactions in the synthesis of corticoids

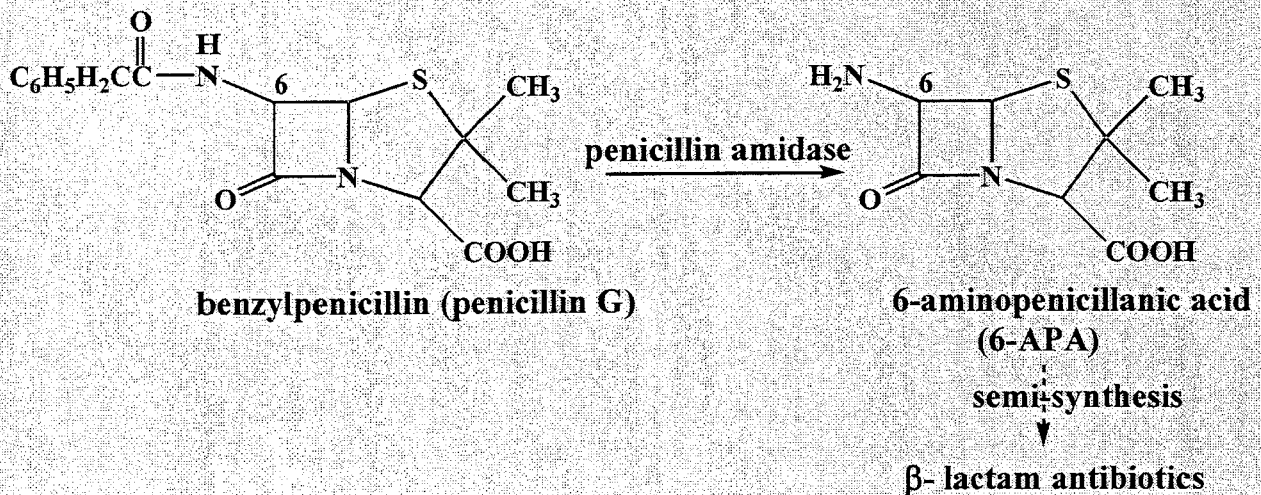
- Microbiological reactions, catalyzed by particular enzymatic system, usually perform specific reactions with high purity, yield, regioselectivity and stereospecificity .
- Progesterone, by means the microorganisms *Rhizopus Nigricans*, undergoes regioselective and stereospecific hydroxylation at carbon 11 giving 11- $\alpha$ - hydroxyprogesterone . This compound is the key-product for the synthesis of corticosteroids such as cortisone.

### Microbiological 11- $\alpha$ - hydroxylation of progesterone, synthesis of corticoids



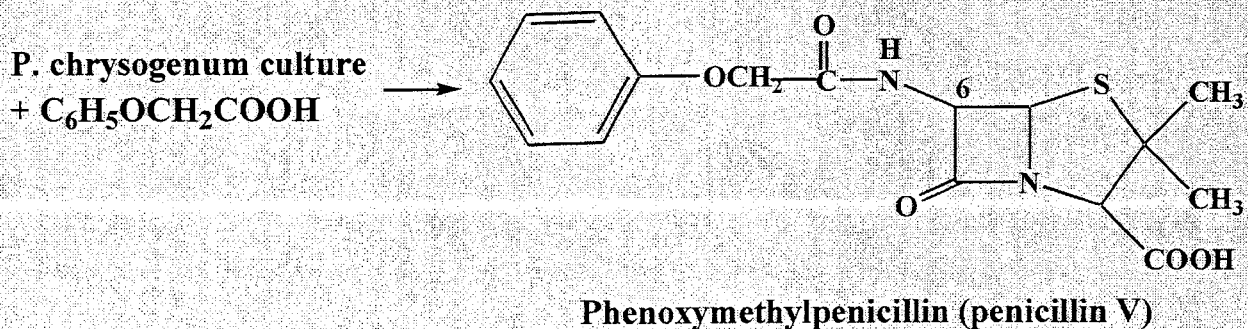
## Enzymatic synthesis of 6-APA from Penicillin G

- Benzylpenicillin, by means of penicillin amidase undergoes enzymatic hydrolysis of the amide function giving 6-aminopenicillanic acid which is an important intermediate for the semi-synthesis of  $\beta$ -lactam antibiotics



## Production of Penicillin V

- Certain types of fungus such as *P. chrysogenum* produce phenoxymethylpenicillin (penicillin V) by adding phenoxyacetic acid  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{COOH}$ , as a precursor to the culture.



## The experimental conditions of the chemical reactions

- In addition to the reagents and the starting materials the synthesis of drugs in general also need solvents as reaction medium and for the purification of the products via recrystallization.
  - Inorganic acids and bases, organic bases, catalysts and other auxiliary chemicals might be needed

### Total Synthesis of Drugs, Primary chemicals and Intermediates الاصطناع الكلي للأدوية ( المواد الأولية والمركبات المتوسطة)

- The following figures illustrate a trees of especially **important intermediates** (figures 1 to 3) derived from **acetic acid** حمض الأسيتيك, **hydrogen cyanide** هيدروجين سيانيد and **ethylene oxide** أوكسيد الإثيلين.

These intermediates are the key of compounds used in synthetic processes leading to an enormous number of drugs

- Also the figure 4 to 6 show the trees of intermediates based on the industrial **aromatic** compounds **toluene** تولوين, **phenol** فينول, and **chlorobenzene** كلوروبنزن.
- Further key compounds are shown in table 4

## Intermediates derived from acetic acid

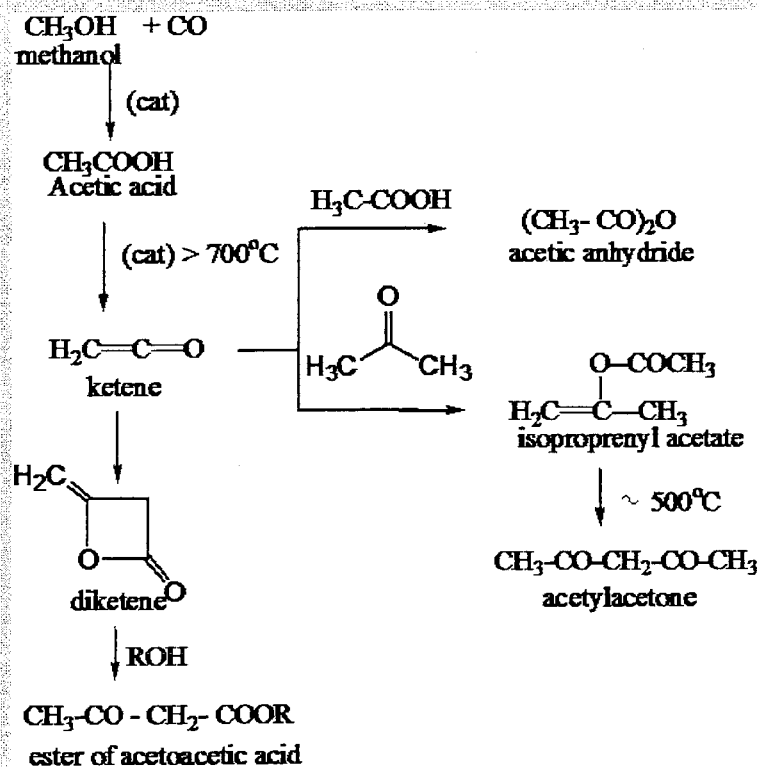


Fig. -1 Intermediates from acetic acid

## Intermediates derived from hydrogen cyanide

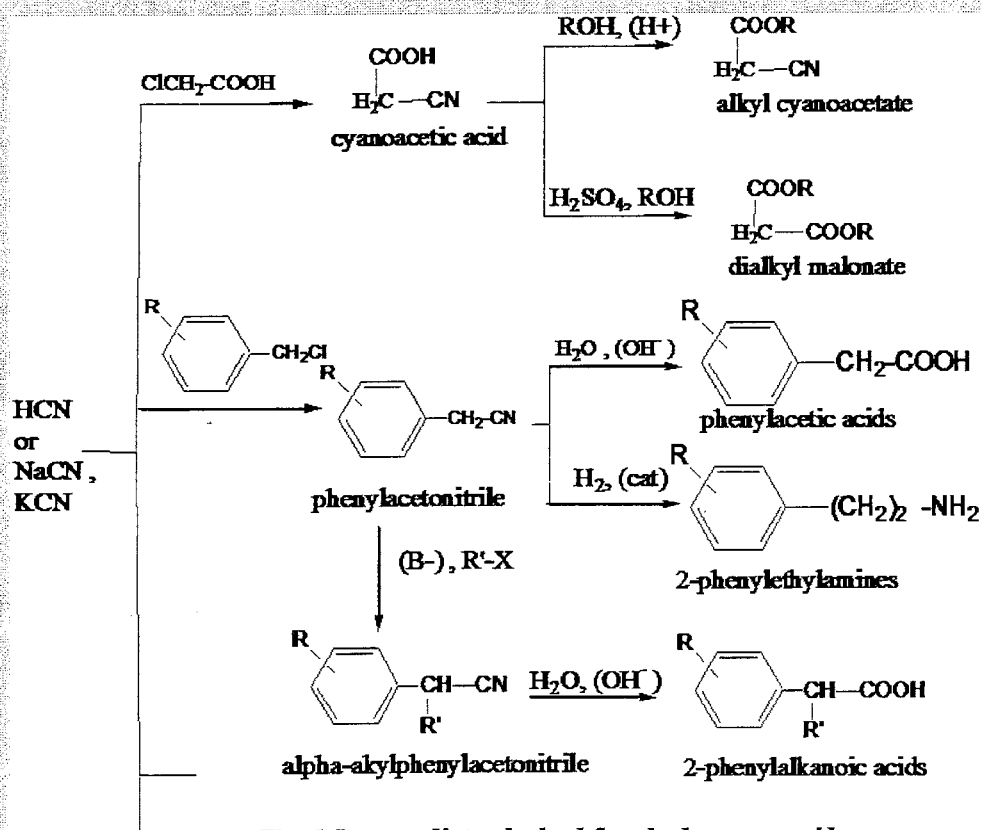


Fig. -2 Intermediates derived from hydrogen cyanide