

# Table des matières

<b>Avant-propos</b> . . . . .	1
<b>Chapitre 1. Histoire des pénicillines</b> . . . . .	5
1.1. Des micro-organismes à une action antibactérienne . . . . .	5
1.2. Du <i>Penicillium</i> à la pénicilline . . . . .	5
<b>Chapitre 2. Généralités sur les pénicillines</b> . . . . .	9
2.1. Structures générales . . . . .	9
2.2. Nomenclature . . . . .	10
2.2.1. Nomenclature IUPAC . . . . .	10
2.2.2. Nomenclature utilisant le nom « péname » . . . . .	11
2.2.3. Utilisation de noms dérivés de l'acide 6-aminopénicillanique. . . . .	11
2.3. Carbones asymétriques . . . . .	11
2.4. Structure en livre ouvert . . . . .	12
2.4.1. Nécessités structurales . . . . .	13
2.5. Synthèse. . . . .	14
2.6. Biosynthèse par les champignons . . . . .	18
2.7. Propriétés physicochimiques générales . . . . .	21
2.7.1. Acides. . . . .	21
2.7.2. Instabilité du cycle $\beta$ -lactame . . . . .	21
2.7.3. Spectrométries IR et RMN des bêta-lactames . . . . .	23
2.7.4. Hydrolyse chimique du cycle $\beta$ -lactame . . . . .	23
2.8. Mécanisme d'action des $\beta$ -lactames . . . . .	26
2.8.1. Rôle des PFP. . . . .	26
2.8.2. Membrane bactérienne. . . . .	27

2.8.3. Mécanisme d'action des pénicillines. . . . .	31
2.8.4. Passage de membrane . . . . .	32
2.9. Résistance aux $\beta$ -lactames . . . . .	33
2.9.1. Modification de la perméabilité membranaire . . . . .	33
2.9.2. Modification des PFP . . . . .	33
2.9.3. Biosynthèse de $\beta$ -lactamases . . . . .	33
2.10. <i>Pharmacopée européenne</i> : tests physicochimiques généraux des bêta-lactames . . . . .	36
2.11. Hypersensibilité aux $\beta$ -lactames . . . . .	37
2.11.1. Hypersensibilité allergique. . . . .	37
2.11.2. Mécanisme chimique . . . . .	38
2.11.3. Problèmes des tests cutanés . . . . .	39
<b>Chapitre 3. Pénicilline G et analogues . . . . .</b>	<b>41</b>
3.1. Biosynthèse par les champignons . . . . .	41
3.2. Point de vue du chimiste . . . . .	41
3.2.1. Structure . . . . .	41
3.2.2. Nomenclature chimique . . . . .	42
3.2.3. Obtention et synthèse. . . . .	43
3.2.4. Propriétés physicochimiques . . . . .	46
3.3. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	46
3.3.1. Modifications structurales de la pénicilline G . . . . .	46
3.3.2. Formation de sels . . . . .	47
3.3.3. Synthèse d'esters . . . . .	50
3.3.4. Modification de la chaîne : fixation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. . . . .	50
3.3.5. Analogues structuraux de type oxapénème . . . . .	51
3.4. Point de vue de l'industriel. . . . .	57
3.4.1. Intérêt de la pénicilline. . . . .	57
3.4.2. Composés inscrits à la <i>Pharmacopée européenne</i> . . . . .	58
3.5. Point de vue de l'officiel . . . . .	60
3.5.1. Sel de sodium de pénicilline. . . . .	60
3.5.2. Sels de pénicilline de procaïne et de bënëthamine. . . . .	61
3.5.3. Pënëthacilline . . . . .	62
<b>Chapitre 4. Pénicilline V et analogues. . . . .</b>	<b>63</b>
4.1. Point de vue du chimiste . . . . .	63
4.1.1. Nomenclature . . . . .	63
4.1.2. Propriétés physicochimiques . . . . .	64

---

4.1.3. Synthèse . . . . .	65
4.2. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	66
4.3. Point de vue de l'industriel. . . . .	66
4.3.1. Composés à la <i>Pharmacopée</i> . . . . .	66
4.3.2. Impuretés potentielles . . . . .	67
4.4. Point de vue de l'officinal . . . . .	67
<b>Chapitre 5. Pénicilline M et analogues . . . . .</b>	<b>69</b>
5.1. Point de vue du chimiste . . . . .	69
5.1.1. Les différents composés . . . . .	69
5.1.2. Nomenclature . . . . .	70
5.1.3. Propriétés physicochimiques . . . . .	71
5.1.4. Obtention . . . . .	71
5.2. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	72
5.2.1. Analogues N-phtaliques . . . . .	72
5.2.2. Dérivés de type naphthyle. . . . .	73
5.2.3. Dérivés de type biphényle . . . . .	74
5.2.4. Clométocilline . . . . .	75
5.2.5. Furylpénicillines . . . . .	75
5.3. Point de vue de l'industriel. . . . .	76
5.3.1. Les différents produits sur le marché . . . . .	76
5.3.2. Impuretés potentielles . . . . .	76
5.4. Point de vue de l'officinal . . . . .	77
<b>Chapitre 6. Carboxybenzylpénicillines . . . . .</b>	<b>79</b>
6.1. Point de vue du chimiste . . . . .	79
6.1.1. Structure . . . . .	79
6.1.2. Nomenclature . . . . .	81
6.1.3. Obtentions . . . . .	81
6.1.4. Propriétés physicochimiques . . . . .	86
6.2. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	86
6.2.1. Analogues de type ester . . . . .	87
6.2.2. Sulbénicilline . . . . .	88
6.3. Point de vue de l'industriel. . . . .	88
6.4. Point de vue de l'officinal . . . . .	89
6.4.1. Carbénicilline . . . . .	89
6.4.2. Ticarcilline . . . . .	89
6.4.3. Témocilline . . . . .	89

---

<b>Chapitre 7. Aminobenzylpénicillines, pénicillines A . . . . .</b>	<b>91</b>
7.1. Point de vue du chimiste . . . . .	91
7.1.1. Structures . . . . .	91
7.1.2. Nomenclature de l'ampicilline . . . . .	92
7.1.3. Synthèse . . . . .	92
7.1.4. Propriétés physicochimiques . . . . .	94
7.2. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	95
7.2.1. Modification de la fonction acide en position 2 : formation d'esters . . . . .	95
7.2.2. Modification de l'amine de la chaîne latérale . . . . .	97
7.2.3. Modification du noyau aromatique. . . . .	98
7.2.4. Adduit ampicilline-sulbactam : sultamicilline . . . . .	100
7.2.5. Azidocilline . . . . .	100
7.2.6. Dérivés substitués par la tétrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione . .	101
7.3. Point de vue de l'industriel. . . . .	102
7.4. Point de vue de l'officinal . . . . .	104
7.4.1. Conséquences de l'utilisation immodérée de l'ampicilline. . . . .	104
7.4.2. Ampicilline et amoxicilline : médicaments essentiels de l'OMS . .	104
7.4.3. Un grand nombre de spécialités . . . . .	104
7.4.4. Spectres antibactériens . . . . .	105
<b>Chapitre 8. Uréidopénicillines . . . . .</b>	<b>107</b>
8.1. Point de vue du chimiste . . . . .	108
8.1.1. Synthèse de la pipéracilline (T1220). . . . .	109
8.1.2. Synthèse de l'azlocilline . . . . .	110
8.2. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	110
8.3. Point de vue de l'industriel. . . . .	112
8.4. Point de vue de l'officinal . . . . .	113
<b>Chapitre 9. Amidinopénicillines . . . . .</b>	<b>115</b>
9.1. Point de vue du chimiste . . . . .	115
9.1.1. Structures . . . . .	115
9.1.2. Nomenclature . . . . .	116
9.1.3. Synthèses . . . . .	116
9.1.4. Propriétés physicochimiques . . . . .	118
9.2. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	119
9.2.1. Synthèse du mécillinam tritié . . . . .	119
9.2.2. Utilisation du mécillinam tritié . . . . .	120

---

9.3. Point de vue de l'industriel. . . . .	121
9.4. Point de vue de l'officinal . . . . .	122
<b>Chapitre 10. Carbapénèmes . . . . .</b>	<b>123</b>
10.1. Point de vue du chimiste . . . . .	123
10.1.1. Modification de la thiénamycine . . . . .	123
10.1.2. Nomenclature . . . . .	125
10.1.3. Synthèse de l'imipénème. . . . .	125
10.1.4. Propriétés physicochimiques . . . . .	129
10.2. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	130
10.2.1. Relations structure-activité. . . . .	131
10.2.2. Dérivé de l'imipénème : panipénème . . . . .	131
10.2.3. Composés méthylés en 4. . . . .	132
10.2.4. Composés tricycliques . . . . .	136
10.2.5. Alcènes en position 6. . . . .	136
10.2.6. Pénames. . . . .	137
10.2.7. Pluracidomycine. . . . .	138
10.3. Point de vue de l'industriel. . . . .	139
10.4. Point de vue de l'officinal . . . . .	140
<b>Chapitre 11. Monobactames . . . . .</b>	<b>143</b>
11.1. Point de vue du chimiste . . . . .	143
11.1.1. Nomenclature . . . . .	144
11.1.2. Synthèse. . . . .	145
11.1.3. Propriétés physicochimiques . . . . .	149
11.2. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	150
11.2.1. Relations structure-activité. . . . .	150
11.2.2. Stratégie sidérophore . . . . .	150
11.2.3. Stratégie par formation d'adduits céphème-monobactame . . . . .	154
11.3. Point de vue de l'industriel. . . . .	155
11.3.1. Nouvelles formes . . . . .	155
11.3.2. Impuretés potentielles. . . . .	156
11.4. Point de vue de l'officinal . . . . .	157
<b>Chapitre 12. Inhibiteurs de pénicillinasés . . . . .</b>	<b>159</b>
12.1. Point de vue du chimiste . . . . .	159
12.1.1. Structure générale et principe d'action. . . . .	159

12.1.2. Composés actuellement commercialisés en France . . . . .	159
12.1.3. Synthèses . . . . .	160
12.2. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	163
12.2.1. Dérivés de 6-méthylidène pénèmes. . . . .	163
12.2.2. Dérivés du tazobactam . . . . .	164
12.2.3. Dérivé de l'imipénème : pluracidomycine. . . . .	166
12.2.4. Composés non $\beta$ -lactames . . . . .	166
12.3. Point de vue de l'industriel . . . . .	168
12.3.1. Impuretés potentielles des produits inscrits à la <i>Pharmacopée</i> . . . . .	168
12.3.2. Spécialités nouvelles sur le marché. . . . .	169
12.4. Point de vue de l'officiel . . . . .	170
<b>Chapitre 13. Généralités sur les céphalosporines. . . . .</b>	<b>171</b>
13.1. Historique . . . . .	171
13.2. Point de vue du chimiste . . . . .	172
13.2.1. Structure . . . . .	172
13.2.2. Nomenclature . . . . .	172
13.2.3. Propriétés physicochimiques . . . . .	175
13.2.4. Synthèse. . . . .	177
13.2.5. Biosynthèse. . . . .	180
13.2.6. Classement des céphalosporines . . . . .	180
13.3. Point de vue du pharmacochimiste . . . . .	181
13.4. Point de vue de l'industriel . . . . .	182
13.5. Point de vue de l'officiel : céphalosporines et <i>Vidal</i> . . . . .	182
<b>Chapitre 14. Céphalosporines de première génération . . . . .</b>	<b>183</b>
14.1. Point de vue du chimiste . . . . .	183
14.1.1. Classement et obtention . . . . .	183
14.1.2. Propriétés physicochimiques . . . . .	189
14.2. Point de vue de l'industriel . . . . .	189
14.3. Point de vue de l'officiel . . . . .	191
<b>Chapitre 15. Céphalosporines de deuxième génération. . . . .</b>	<b>193</b>
15.1. Point de vue du chimiste . . . . .	193
15.1.1. Groupe tétrazole en 3 : céfamandole, céfonicide, céforanide. . . . .	194
15.1.2. Oxime : céfuroxime. . . . .	195

---

15.1.3. Substitution 3-allyl : cefprozil . . . . .	195
15.1.4. Carbacéphème : loracarbef. . . . .	196
15.2. Point de vue de l'industriel . . . . .	204
15.2.1. Impuretés potentielles de la céfuroxime . . . . .	204
15.2.2. Impuretés potentielles du nafate de céfamandole . . . . .	205
15.2.3. Impuretés potentielles du cefprozil . . . . .	205
15.3. Point de vue de l'officinal . . . . .	206
<b>Chapitre 16. Céphalosporines de troisième génération . . . . .</b>	<b>209</b>
16.1. Point de vue du chimiste . . . . .	209
16.1.1. Groupe des oximes et aminothiazole en position 7 . . . . .	210
16.1.2. Groupe des hétérocycles en 3 . . . . .	214
16.2. Point de vue de l'industriel . . . . .	215
16.3. Point de vue de l'officinal . . . . .	216
<b>Chapitre 17. Céphalosporines de quatrième et cinquième générations . . . . .</b>	<b>219</b>
17.1. Point de vue du chimiste . . . . .	219
17.1.1. Céphalosporines de quatrième génération. . . . .	219
17.1.2. Céphalosporines de cinquième génération . . . . .	220
17.2. Point de vue de l'industriel . . . . .	224
17.3. Point de vue de l'officinal . . . . .	224
17.3.1. Composés de quatrième génération. . . . .	224
17.3.2. Composés de cinquième génération . . . . .	224
<b>Chapitre 18. Céphamycines . . . . .</b>	<b>225</b>
18.1. Point de vue du chimiste . . . . .	226
18.1.1. Synthèse du céfotétan. . . . .	226
18.1.2. Synthèse du latamoxef . . . . .	227
18.1.3. Synthèse de la céfoxitine et de la cefmézazole . . . . .	229
18.2. Point de vue de l'officinal . . . . .	229
<b>Chapitre 19. Nouveautés thérapeutiques . . . . .</b>	<b>231</b>
19.1. Complexes d'or. . . . .	231
19.2. Nouveaux carbalactames : travaux de Schultz . . . . .	234
19.3. Molécules hybrides aminoquinoléine-pénicilline. . . . .	235

19.4. Nouvelle céphalosporine : ceftibuten . . . . .	236
19.5. Nouveau carbapénème : tebipénème pivoxil . . . . .	237
19.6. Nouveau pénème : sulopénème (etzadroxil). . . . .	237
19.7. Nouvel inhibiteur de lactamases : enmetazobactam . . . . .	238
19.8. Céphalosporine-sidérophore : céfidérocol . . . . .	238
<b>Annexe 1. Quelques problèmes de réflexion . . . . .</b>	<b>241</b>
<b>Annexe 2. Les plus grands chimistes . . . . .</b>	<b>253</b>
<b>Bibliographie . . . . .</b>	<b>259</b>
<b>Index . . . . .</b>	<b>271</b>