

Table des matières

Avant-propos	1
Chapitre 1. Histoire des pénicillines	5
1.1. Des micro-organismes à une action antibactérienne	5
1.2. Du <i>Penicillium</i> à la pénicilline	5
Chapitre 2. Généralités sur les pénicillines	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 β -lactame	21
2.7.3. Spectrométries IR et RMN des bêta-lactames	23
2.7.4. Hydrolyse chimique du cycle β -lactame	23
2.8. Mécanisme d'action des β -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 β -lactames	33
2.9.1. Modification de la perméabilité membranaire	33
2.9.2. Modification des PFP	33
2.9.3. Biosynthèse de β -lactamases	33
2.10. <i>Pharmacopée européenne</i> : tests physicochimiques généraux des bêta-lactames	36
2.11. Hypersensibilité aux β -lactames	37
2.11.1. Hypersensibilité allergique.	37
2.11.2. Mécanisme chimique	38
2.11.3. Problèmes des tests cutanés	39
Chapitre 3. Pénicilline G et analogues	41
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
Chapitre 4. Pénicilline V et analogues.	63
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
Chapitre 5. Pénicilline M et analogues	69
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
Chapitre 6. Carboxybenzylpénicillines	79
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

Chapitre 7. Aminobenzylpénicillines, pénicillines A	91
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
Chapitre 8. Uréidopénicillines	107
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
Chapitre 9. Amidinopénicillines	115
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
Chapitre 10. Carbapénèmes	123
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
Chapitre 11. Monobactames	143
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
Chapitre 12. Inhibiteurs de pénicillinasés	159
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 β -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
Chapitre 13. Généralités sur les céphalosporines.	171
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
Chapitre 14. Céphalosporines de première génération	183
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
Chapitre 15. Céphalosporines de deuxième génération.	193
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
Chapitre 16. Céphalosporines de troisième génération	209
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
Chapitre 17. Céphalosporines de quatrième et cinquième générations	219
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
Chapitre 18. Céphamycines	225
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
Chapitre 19. Nouveautés thérapeutiques	231
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
Annexe 1. Quelques problèmes de réflexion	241
Annexe 2. Les plus grands chimistes	253
Bibliographie	259
Index	271