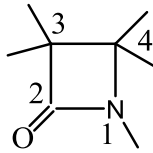


LES ANTIBIOTIQUES

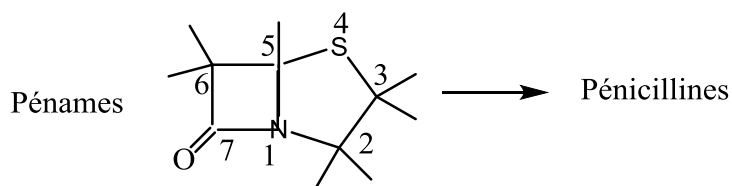
1-Introduction :

Les Antibiotiques à structure β -lactame présentent en commun le cycle tétragonal de l'azetid-2-one : appelé également β -lactame ; amide cyclique à quatre chaînons

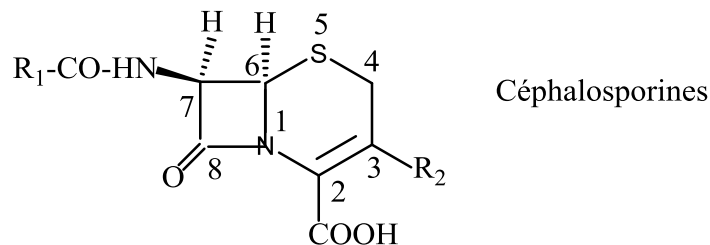
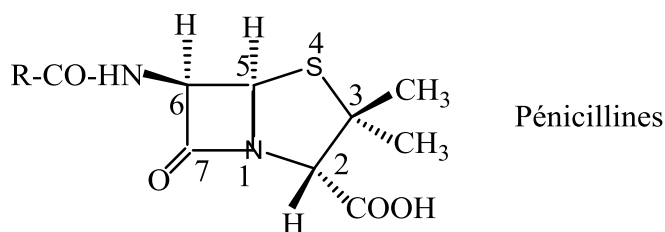
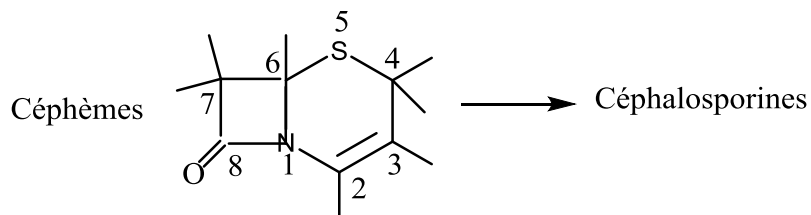


Ce cycle dont l'intégrité est indispensable à l'activité est associé à :

-Un cycle thiazolidine



-Un cycle dihydrothiazine



L'activité antibiotique nécessite en outre :

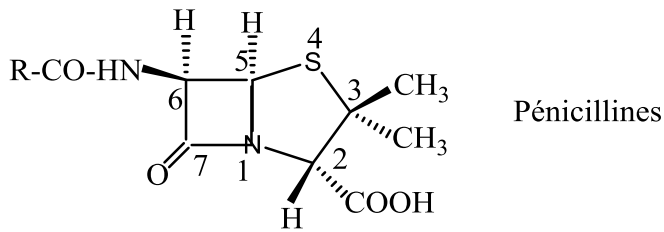
- La présence d'une fonction acide carboxylique le plus souvent sur l'azote ou le carbone 2.
- La présence d'une autre fonction amide dont l'azote est lié au cycle azétidinone
- La configuration exacte de deux ou plusieurs centres de chiralité.

2-Mécanismes d'action des β -lactamines :

Les antibiotiques à structure β -lactame agissent sur la paroi microbienne dont ils empêchent la biosynthèse produisant un effet bactériostatique. Cette action nécessite que ces médicaments atteignent leur cible : Le Peptidoglycane. Si ce dernier est directement exposé aux agents extérieurs chez les germes à Gram +, il n'en est pas de même chez les germes à Gram -, ou une membrane lipidique supplémentaire empêche l'action directe de ces antibiotiques.

LES PENICILLINES

1-Généralités :



Les diverses pénicillines présentent, en dehors de la chaîne latérale R, trois centres de chiralités dont les configurations absolues ci-dessous sont indispensables à l'action antibiotique.

C₂ : S

C₅ : R

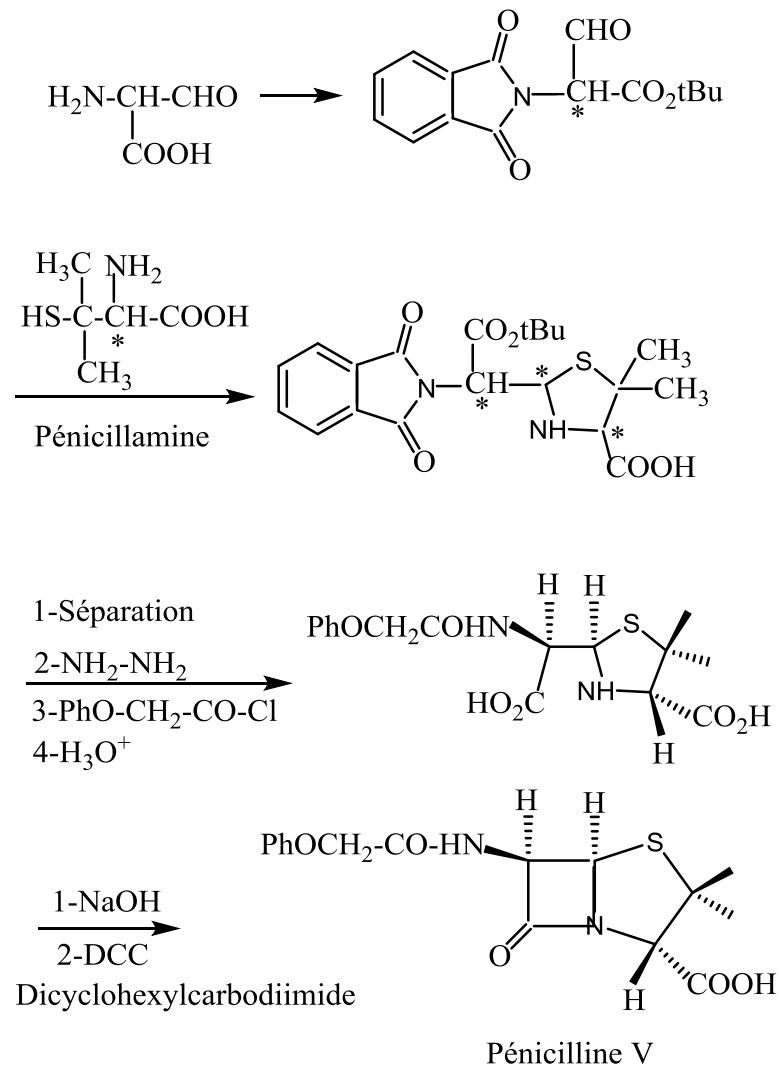
C₆ : R

Dans un but de simplification, on considère aussi les pénicillines comme des amides de l'**acide amino-6-pénicillanique**. Abréviation anglaise 6-APA. La Pénicilline G est alors l'acide phénylacétamido-6-pénicillanique.

R= Ph-CH₂- : Pénicilline G ou benzylpénicilline

R= Ph-O-CH₂- : Pénicilline V ou phénoxyethylpénicilline

2-Synthèse de la Pénicilline V :

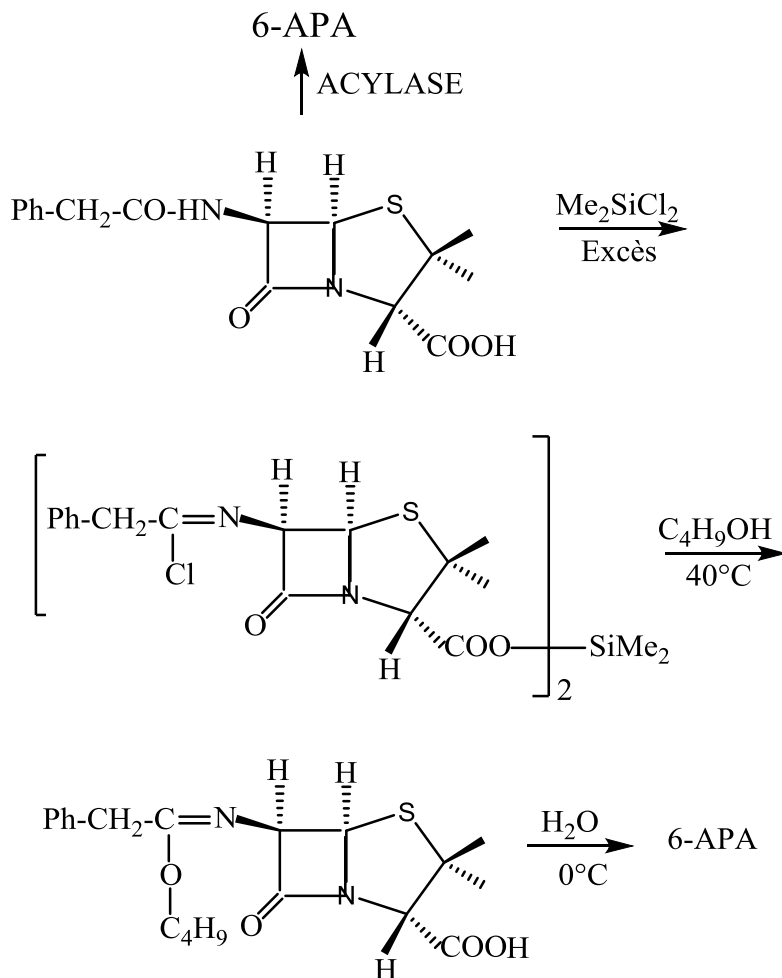


3- Hémissynthèse :

Obtention du 6-APA :

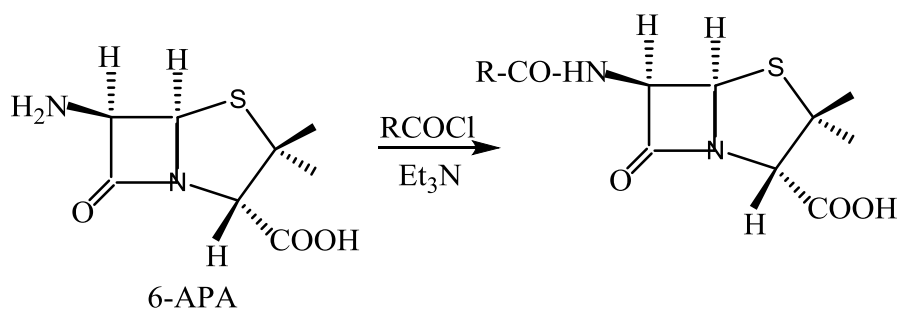
-La Pénicilline G préparée par voie de fermentation, peut à l'aide d'acylases fournies par les germes genre *Escherichia* ou *Alcaligènes*, conduire au 6-APA dans de bonnes conditions. Actuellement, le traitement industriel utilise l'acylase fixée sur colonne de SEPHAROSE

-Des méthodes chimiques douces capables de désacyler le 6-APA sans ouvrir le cycle β-lactame sont également utilisées.



Acylation du 6-APA :

Elle est conduite à l'aide de chlorures d'acides le plus souvent en présence de triéthylamine pour piéger l'acide chlorhydrique formé. Lorsque la chaîne R porte des groupements fonctionnels, il est souvent nécessaire de les piéger.



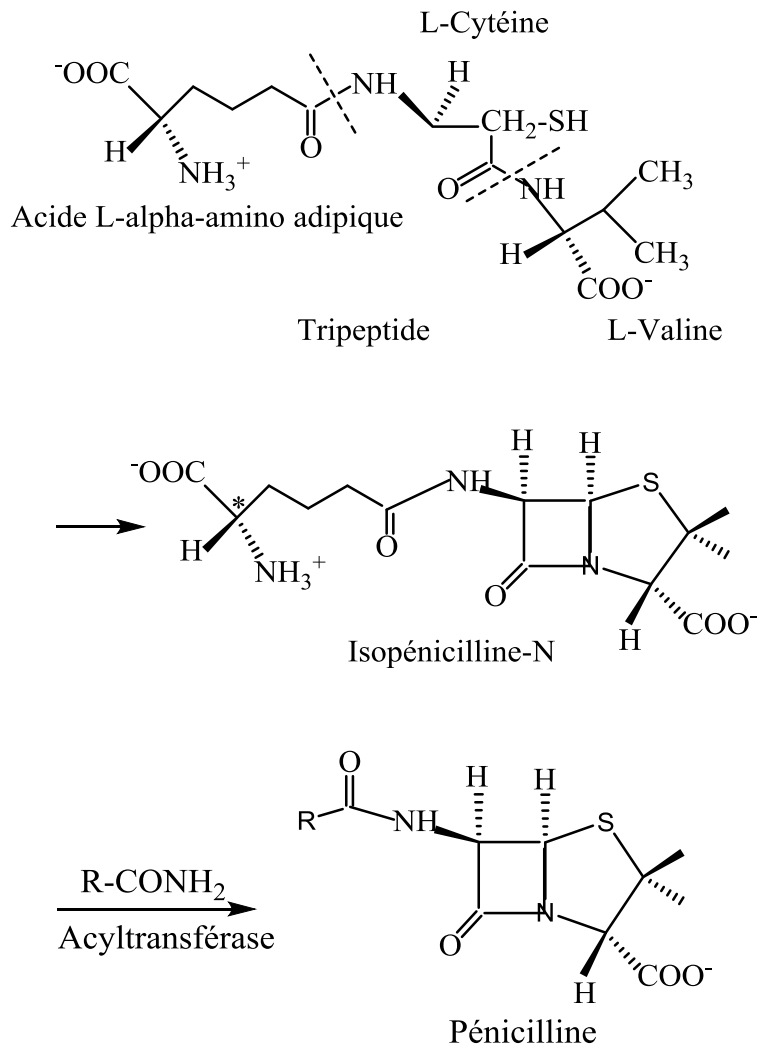
4-Instabilité du cycle β -lactame :

- Dégradation en milieu alcalin
- Dégradation en milieu acide

5-Identification :

Spectrophotométrie IR et comparaison avec un témoin

6-Biosynthèse des Pénicillines par le Pénicillium

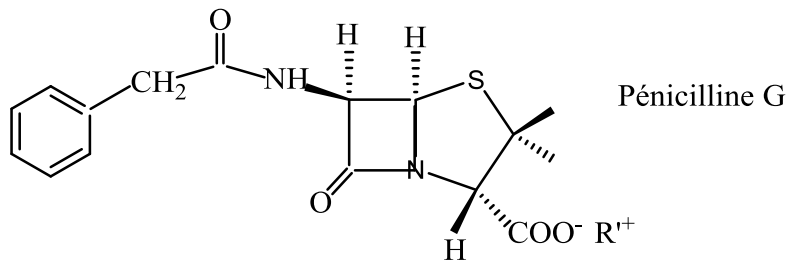


Les Pénicillines du groupe I

1-Pénicilline naturelles :

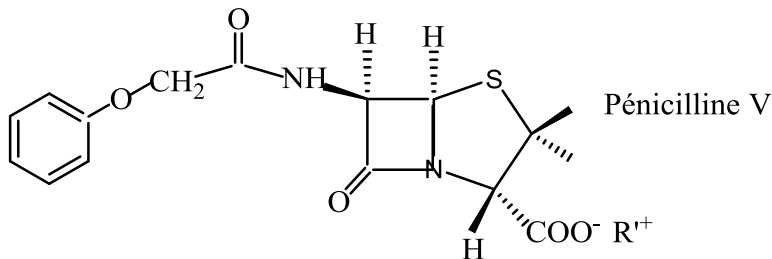
La pénicilline G

Elle est utilisée sous forme de sels de sodium ou de potassium, elle présente alors une élimination urinaire trop rapide nécessitant l'usage d'injection I.V lentes ou surtout d'injections I.M



	R'	DCI	Noms Déposés
Rapides	Na ⁺	Benzylpénicilline sodique	Pénicilline G, Spécilline
//	K ⁺	Benzylpénicilline potassique	//
1 / 2 Retard	Ph ₂ N ⁺ H(CH ₂) ₂ O-CO-Ph-NH ₂	Pénicilline- Procaine	Bi pénicilline
//	Ph-CH ₂ -N ⁺ H ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ph	Bénéthamine-Pénicilline	Biclinocilline
Retard	Ph-CH ₂ -N ⁺ H ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	Benzathine Pénicilline	Extencilline, Penextilline

La Pénicilline V

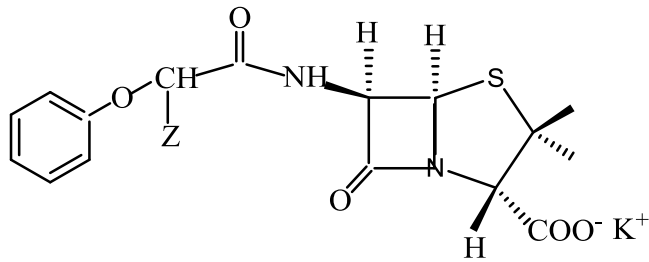


La pénicilline V est utilisable par voie orale, mais présente une biodisponibilité imparfaite.

R'	DCI	Noms Déposés
K ⁺	Phénoxy méthylpénicilline, Sel de potassium	Ospen
C ₆ H ₅ -CH ₂ -N ⁺ H ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	Sel de Benzathine	Oxacilline

2-Pénicillines Hémisynthétiques :

-A partir de la pénicilline V

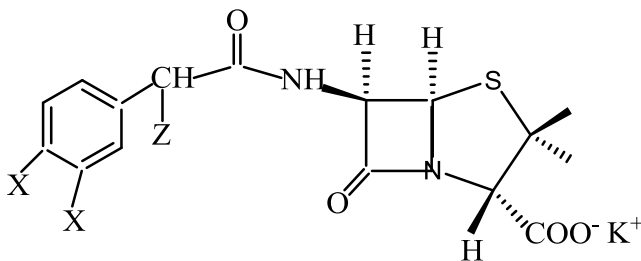


Z= -CH₃ : Phénéticilline

Z= -CH₂-CH₃ : Propicilline

Z= -C₆H₆ : Phenbenicilline

-A partir de la pénicilline G



Z= -N₃ : Azidocilline (X= Cl)

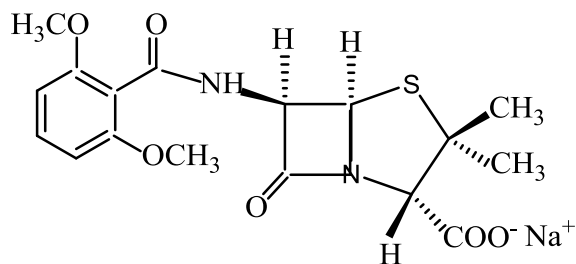
Z = -OCH₃ : Clometocilline (X= Cl)

3-Spectres d'activités in vitro :

Les Pénicillines du groupe I sont dites à spectre étroit. G et V présentent des activités très voisines, supérieures à celles des produits d'hémisynthèse du moins en ce qui concerne les COCCI.

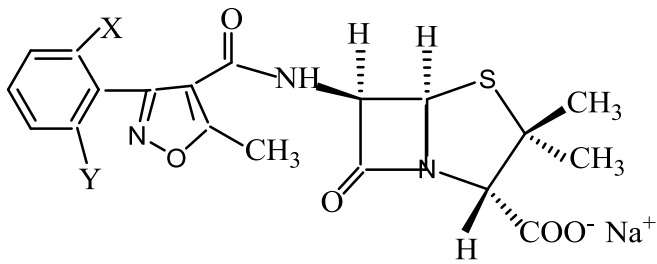
Les Pénicillines du groupe II

Il s'agit de pénicillines toujours à spectre dit étroit mais capables de résister à la pénicillinase sécrétée par certaines souches de staphylocoques dorés et permettent donc le traitement de certaines affections où ces germes sont impliqués.



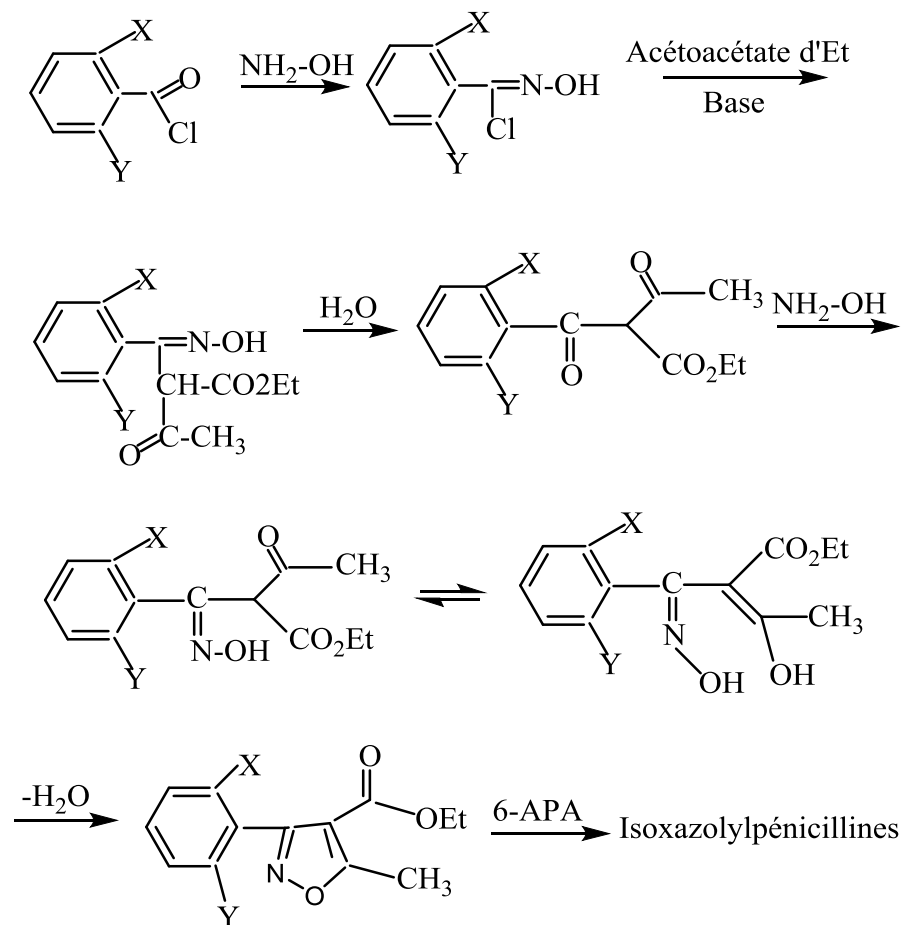
Méticilline

ISOXAZOLYLPENICILLINES :



X	Y	DCI	Noms déposés
H	H	Oxacilline	Bristopen
Cl	H	Cloxacilline	Cloxyphen
Cl	Cl	Dicloxacilline	Diclocil
Cl	F	Fluoxacilline	Floxapen

1-Accès aux pénicillines du groupe II



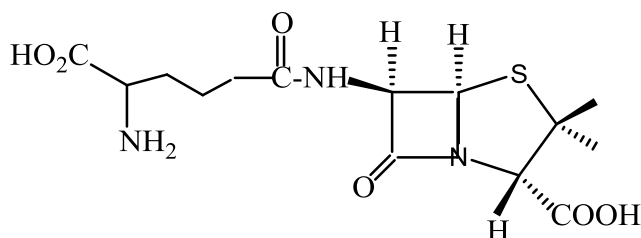
2-Spectre d'activité in vitro

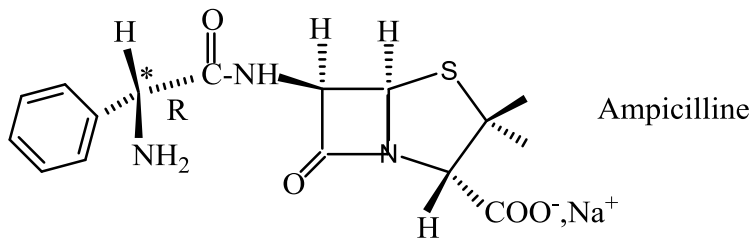
Spectre supérieur à celui des pénicillines du groupe II

Les Pénicillines du groupe III

Il s'agit de pénicillines hémisynthétiques à spectre élargi ou modifié, essentiellement dans le sens d'un déplacement d'activité vers les germes à Gram négatif, sur lesquels les deux premiers groupes sont peu actifs. De même les variations de structure apportées tendent elles à obtenir une stabilité suffisante en milieu acide pour permettre l'usage par voie orale. Ce groupe est subdivisé en quatre sous-ensembles.

1-Les aminobenzylpénicillines (Aminopénicillines)

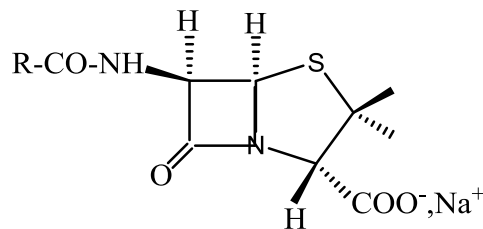




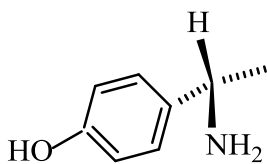
L'ampicilline, malgré sa bonne stabilité en milieu acide, fournit des résultats inconstants lors de l'administration orale à cause de sa médiocre absorption digestive. Ceci a conduit à la réalisation de Pro Drugs et de dérivés de l'ampicilline (Totapen, Ultrapen)

2- Les analogues de l'ampicilline

L'introduction d'un groupement hydroxy en para du noyau benzénique de l'ampicilline conduit à l'amoxicilline dont les paramètres pharmacocinétiques sont nettement améliorés par rapport à ceux de l'ampicilline, notamment en ce qui concerne la biodisponibilité.



R	DCI	Noms déposés
---	-----	--------------



AMOXICILLINE

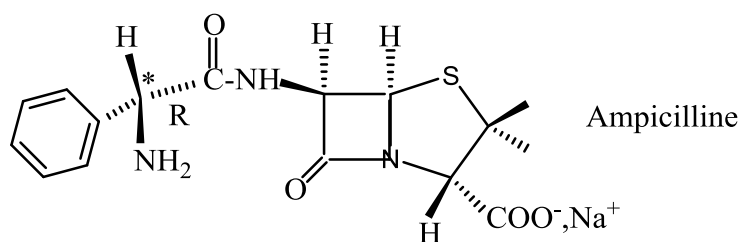
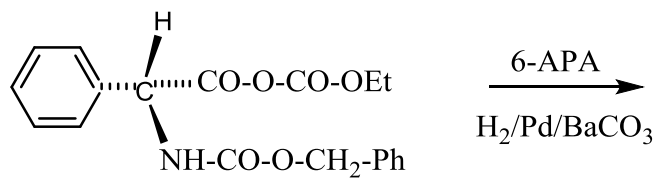
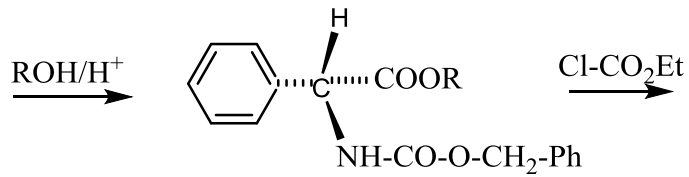
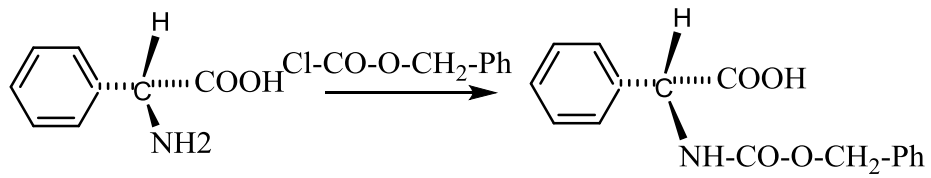
CLAMOXIL, AMODEX

Associé à l'acide

Clavulanique

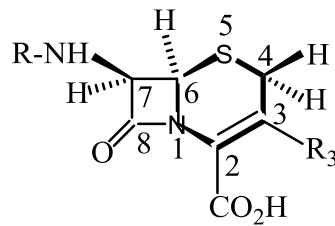
AUGMENTIN

3- Accès à l'ampicilline et ses dérivés :



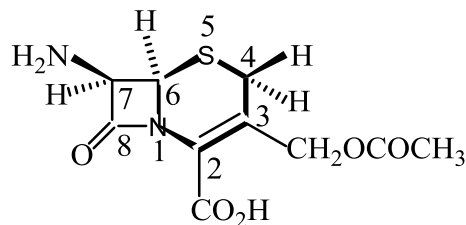
LES CEPHALOSPORINES

I-Structure :



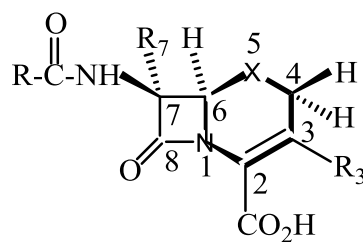
Cette structure bicyclique possède deux carbones asymétriques : Les carbones 6R, 7R sont indispensables à l'activité biologique. Le système bicyclique présente l'aspect de " livre ouvert", l'angle dièdre étant égal à 133°C.

Nomenclature : 5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ène



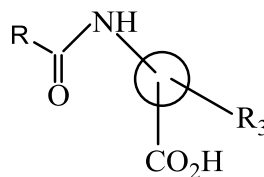
7-Aminocéphalosporanique acid (7-ACA)

Les céphalosporines hémissynthétiques introduites en thérapeutique possèdent des substituants très divers sur le carbone 3 et la chaîne acylamino en 7. La nature des groupements en position 2,4,6 est restée jusqu'à ce jour invariable. Le groupe carbonyle en 2 peut être sous la forme acide, sel ou ester



R et R₃ variables, R₇ = H ou OCH₃, X = S ou O

Cette formule sera éventuellement schématisée dans la suite du texte par la figure suivante.



Pour X=S, on distingue selon la nature de R₇

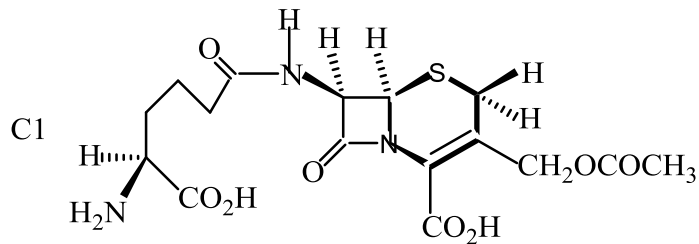
-Les Céphalosporines proprement dites (R₇= H) ; Céphèmes

-Les Céphamycines ($R_7 = \text{OCH}_3$) ou méthoxy-7 α céphèmes

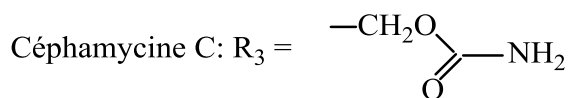
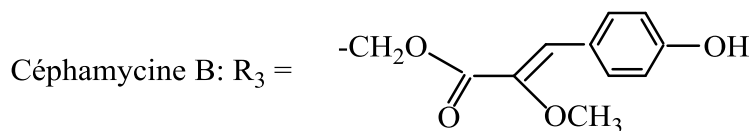
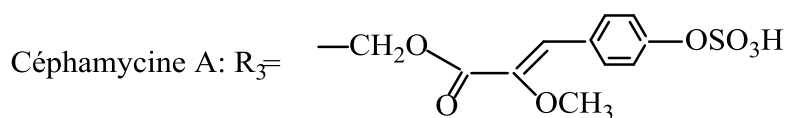
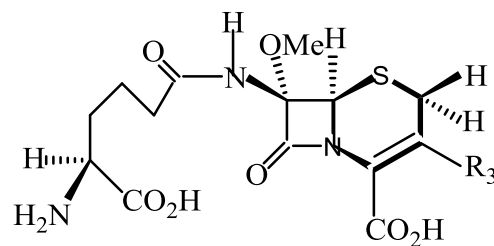
-Les Oxacéphèmes ($X=\text{O}$) et les Carbacéphèmes ($X= \text{CH}_2$) sont des analogues structuraux des Céphalosporines.

II- Molécules naturelles :

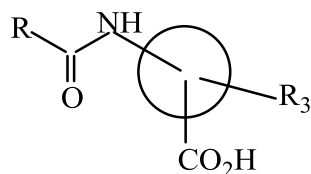
La Céphalosporine C1 est la seule molécule naturelle de la famille des céphalosporines proprement dites.



En revanche, les céphamycines comptent plusieurs représentants naturels. A la différence de la céphalosporine C produite par un champignon, les céphamycines, découvertes sont produites par des Actinomycètes (Streptomyces).



III-Relations Structure-Activité :



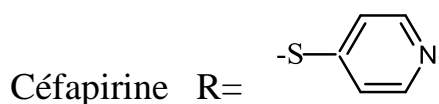
- 1- Les substituents R modifient les propriétés antibactériennes (spectre d'activité) et la stabilité de la molécule.
- 2- La résistance aux bêta-lactamases peut être obtenue en choisissant judicieusement R₁, R₇ et X.
- 3- Les substituents R₃ modifient les propriétés pharmacocinétiques de la molécule.

IV- Les Céphalosporines utilisées en Thérapeutique :

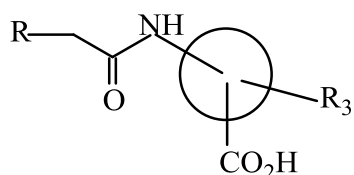
- 1- 7-Acétamido-3-Céphèmes :

Céfacétrile R= -CN

R₃= -CH₂OCOCH₃



R₃= -CH₂OCOCH₃



- 2- 7-(2-Aryl ou Hétéroaryl Acétamido) Céphèmes :

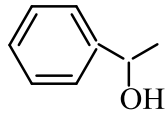


R₃= -CH₂OCOCH₃

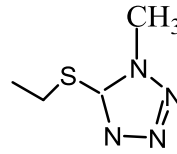


R₃= -CH₃

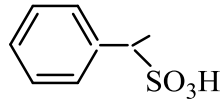
Céfamandole



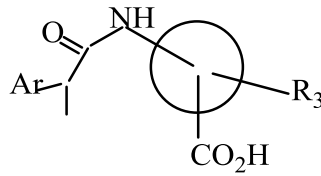
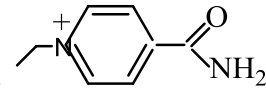
R₃=



Cefsulodine



R₃=



V-Accès aux Céphalosporines :

Hemysynthèse :

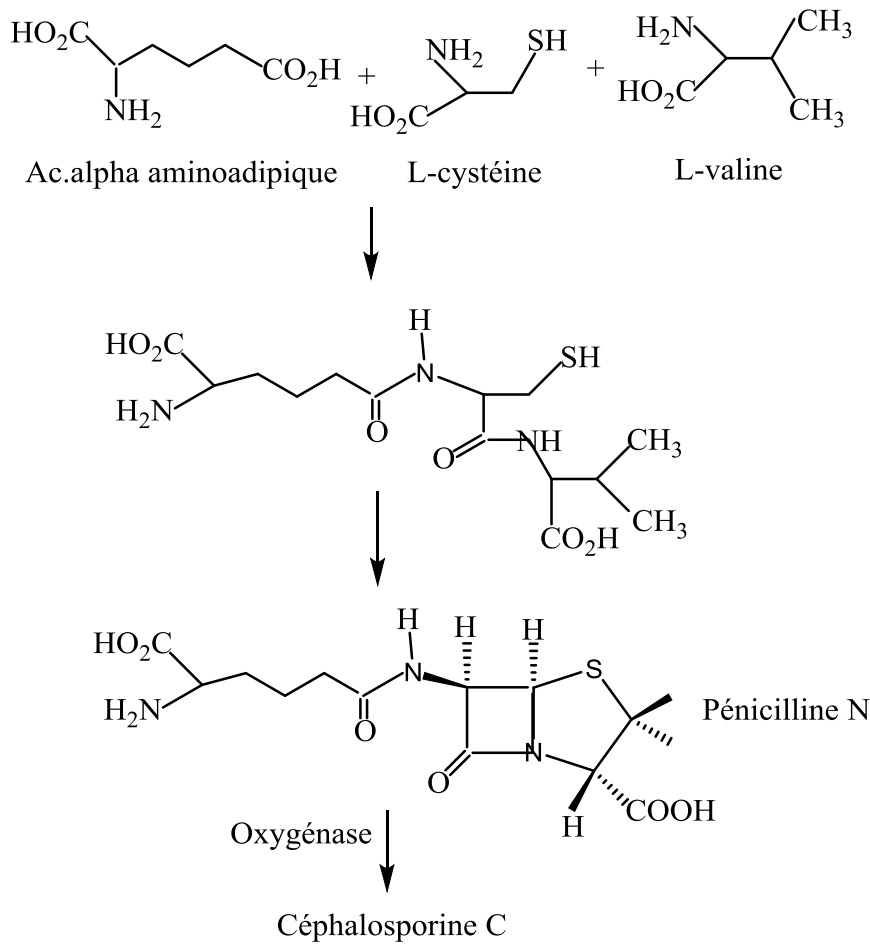
La Céphalosporine C, obtenue par voie de fermentation, est hydrolysée en 7-ACA qui, dans un second temps est modifié au niveau de R₃ puis acylé par le chlorure d'acide approprié.

Trois aminoacides sont indispensables au champignon pour biosynthétiser la céphalosporine C.

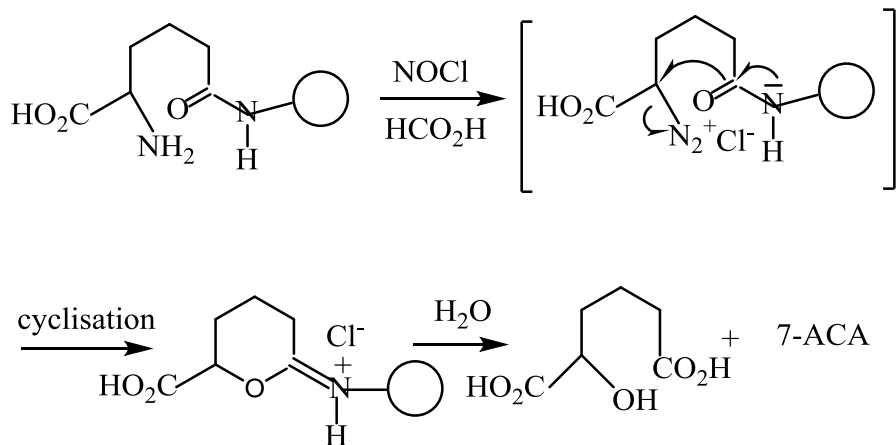
-L'acide α -aminoadipique

-La L-cystéine

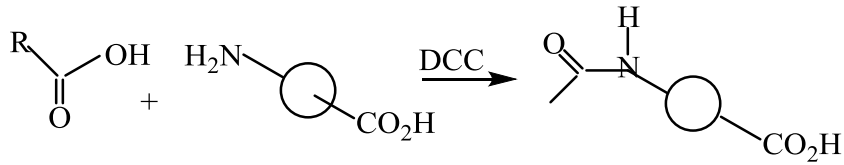
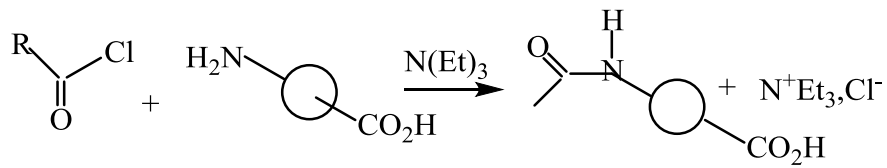
-La L-valine



VI- Obtention du 7-ACA :



Acylation du 7-ACA :

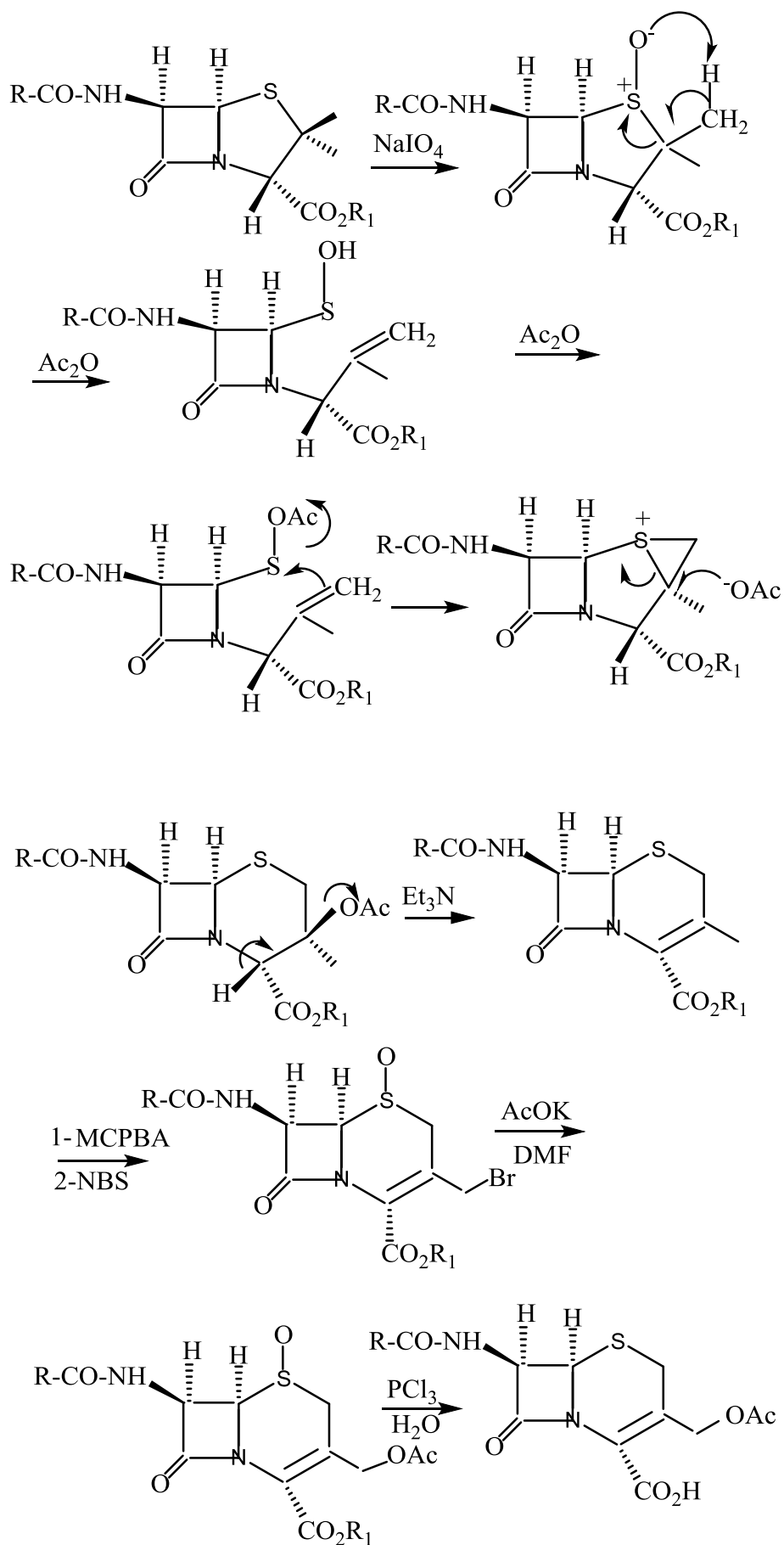


VII- Hémissynthèse à partir des pénicillines :

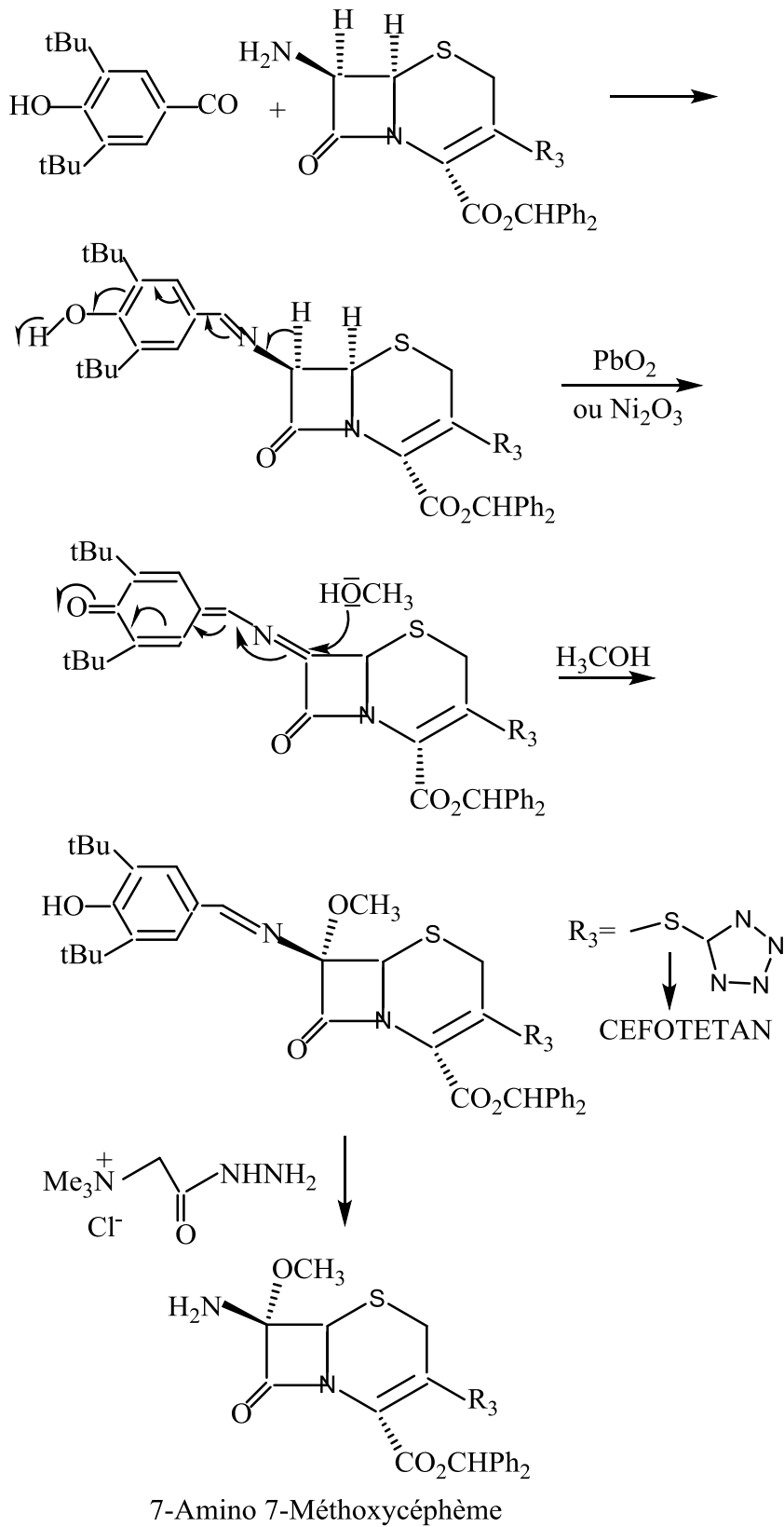
Son principe consiste à agrandir le cycle Thiazolidinyle des pénicillines par incorporation d'un méthyle en 2.

Le cycle péname estérifié est dans un premier temps ouvert et transformé en céphème, qui est dans un deuxième temps fonctionnalisé.

Réaction de PUMMERER en milieu anhydride acétique :



VIII-Hémisynthèse à partir du 7-ACA :



IX-Hémisynthèse à partir de la Céphamycine C

La Céphamycine C est extraite des bouillons de culture de Streptomyces

