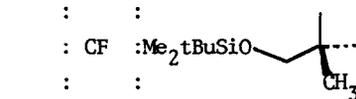
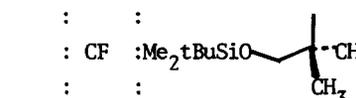


Au cours de nos travaux sur la synthèse de nouveaux analogues du type 1A et 1B, nous avons été amenés à rechercher une méthode de cyclisation mettant en oeuvre des conditions opératoires plus douces. L'utilisation du fluorure de tétrabutylammonium anhydre en solution dans le tétrahydrofurane permet d'effectuer la cyclisation de 2 $\xrightarrow{(4)}$ 4 et 2 \rightarrow 5 ou de 3 \rightarrow 4 avec des rendements satisfaisants et à des températures comprises entre 25° et 75°C ⁽⁵⁾.

L'utilisation du fluorure de tétrabutylammonium est particulièrement intéressante dans le cas de la synthèse de l'isomère (S) de l'ofloxacin 1B ($R_4 = \text{CH}_3$, $R_5 = \text{H}$) ^(6,7) et de son homologue diméthylé 1B ($R_4 = R_5 = \text{CH}_3$) ⁽²⁾, les intermédiaires 4d et 4e étant obtenus en une seule étape à partir de 2. Cette nouvelle synthèse de la (S) Ofloxacin est réalisée via une double cyclisation effectuée en une seule étape contrairement aux méthodes précédemment décrites qui nécessitent une séparation d'énantiomères ⁽³⁾.

Au cours de la rédaction de notre manuscrit une nouvelle méthode de préparation de la (S)-Ofloxacin a été publiée ⁽⁷⁾. Elle nécessite encore l'emploi de NaH dans le DMSO, puis de la potasse aqueuse dans le tétrahydrofurane à 70°C et n'est pas généralisable contrairement à notre nouvelle méthode utilisant le fluorure de tétrabutylammonium, méthode qui a pu être étendue à la préparation de nouveaux dérivés d'acide pyridone-4-carboxylique-3 d'activité comparable ou supérieure à celle des meilleurs composés de cette classe d'antibiotiques.

Composés intermédiaires:	X	R ¹	R ²	R ³	Rendement* %
2a	N	Cyclopropyl	Cl	Cl	5a (87)
2b	CH	Cyclopropyl	Cl	Cl	5b (45)
2c	CH	4-Fluorophenyl	Cl	Cl	5c (75)
2d	CF		F	F	4d (60) (R' = Et)
3e	CF		F	F	4e (70) (R' = Et)

(*) Rendements après purification.

Nous remercions Monsieur M. MASSOUDI pour sa collaboration technique.

REFERENCES ET NOTES

- 1.a. D.T.W. CHU, P.B. FERNANDES, R.E. MALECZKA Jr, D.W. NORDEEN et A.G. PERNET. J. Med. Chem. (1987) 30 504.
- b. D.T.W. CHU, P.B. FERNANDES, A.K. CLAIBORN, E. PIHULEAC, C.W. NORDEEN et R.E. MALECZKA Jr, et A.G. PERNET, J. Med. Chem. (1985) 28, 1558.
- c. D.T.W. CHU, P.B. FERNANDES, A.K. CLAIBORN, E.H. GRACEY et A.G. PERNET, J. Med. Chem. (1986) 29, 2363.
- d. H. EGAWA, T. MIYAMOTO et J. MATSUMOTO, Chem. Pharm. Bull. (1986) 34, 4098
2. Brevet Bayer D.E. 3522405 A1 2.1.1987
3. Brevet DAIICHI SEIYAKU Co. Ltd E.P. 0206 283 A2 20.08.1986
4. Les composés 2 sont obtenus selon la méthode décrite dans la référence 1
5. Les cyclisations 2→4, 2→5 et 3→4 sont effectuées par addition d'une solution normale de fluorure de tétrabutylammonium (en excès par rapport au produit silylé) dans le dioxane sur 2 ou 3. Dans le cas où 2 (X = CH), le produit silylé est dissout dans le tétrahydrofurane avant l'addition du réactif puis porté à reflux. A la fin de la réaction, suivie en CCM, dans la plupart des cas les produits cristallisent dans le milieu réactionnel. Dans le cas contraire on évapore le solvant, le résidu est repris à l'eau et purifié par recristallisation.
6. 4d : F = 257-9°C $[\alpha]_D^{25} = -66,5^\circ$ (AcOH, c = 0,25) ; Lit⁽³⁾ $[\alpha]_D^{25} = -68,1^\circ$ (AcOH, c = 0,25)
7. L.A. MITSCHER, P.N. SHARMA, D.T.W. CHU, L.L. SHEN et A.G. PERNET J. Med. Chem. (1987) 30 2283.

(Received in France 20 February 1988)