

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 24324

(54) Composés d'acide fluorométhylthioacétique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 149/20.

(22) Date de dépôt 28 décembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 26 décembre 1980, n° 185781.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 26 du 2-7-1982.

(71) Déposant : Société dite : SHIONOGI & CO., LTD., résidant au Japon.

(72) Invention de : Teruji Tsuji, Hisao Sato et Yoshio Hamashima.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Novapat, cabinet Chereau,
107, bd Pereire, 75017 Paris.

1.

La présente invention concerne des composés nouveaux d'acide fluorométhylthioacétique servant d'intermédiaires indispensables pour la fabrication de substances utiles, par exemple de solvants organiques ou de produits chimiques médicaux ou agricoles, y compris les pénicillines et les céphalosporines antibactériennes. Par leur nomenclature chimique, les composés de la présente invention peuvent être définis comme acide monofluorométhylthioacétique ou acide difluorométhylthioacétique, ou dérivés au groupe carboxy, respectivement.

Les composés peuvent être préparés, par exemple par l'action d'un halogénure monofluorométhyle ou d'un halogénure difluorométhyle avec l'ester thioglycolate en présence d'une base.

Les pénicillines ou les céphalosporines ayant la partie acyle des acides carboxyliques sont considérées comme présentant une activité antibactérienne bien supérieure à celle des composés de l'art antérieur.

On connaît l'acide trifluorométhylthioacétique comme source acyle pour la chaîne latérale d'une céphalosporine synthétique, tel que cela est décrit dans le brevet anglais n° 1.393.348, mais le produit final n'a jamais été mis sur le marché jusqu'ici. On a fait la synthèse de cet acide par condensation d'un sel trifluorométhylmercaptop-

2.

de avec l'acide iodoacétique à la température ambiante pendant plusieurs jours.

On sait qu'un acide alkylthioacétique est la source acyle pour la chaîne latérale de certaines cépha-
 5 losporines synthétiques comme cela est décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.297.692. L'acide est préparé par action d'un alcanethiol avec l'acide haloacéti-
 que, de préférence sous forme d'ester.

Les composés nouveaux de la présente invention
 10 sont représentés par la formule :

$\text{FCH}_2\text{SCH}_2\text{COOH}$ ou $\text{F}_2\text{CHSCH}_2\text{COOH}$,
 ou leurs dérivés carboxy.

Les dérivés carboxy représentatifs sont des sels,
 des esters, des amides, des halogénures, des anhydrides ou
 15 analogues.

Des esters préférés sont des sels de métaux légers, par exemple des sels de métaux alcalins ou des sels de métaux alcalino-terreux; des esters alkyliques par exemple, un alcoyle cyclique ou non saturé substitué en op-
 20 tion, ramifié en option en C_1 à C_8 et de préférence en C_1 à C_4 , un ester aralkylique, par exemple un ester aralkylique monocyclique ou dicyclique substitué en option; un ester arylique, par exemple un ester arylique mono- ou dicyclique substitué en option; un thiolester, par exemple un
 25 ester alkylthiol en C_1 à C_4 ou un ester arylthiol monocyclique substitué en option; une amide, par exemple une alkylamide en C_1 à C_8 ou une arylamide monocyclique ou dicyclique substitué en option comprenant un hydrazide, une semicarbazide et une thiosemicarbazide; un halogénure, par
 30 exemple un chlorure ou un bromure; ou un anhydride, par exemple un anhydride symétrique ou mélangé avec un acide alcanœïque en C_1 à C_6 ou un acide alcoxyformique en C_2 à C_6 . Le substituant en option peut être un halogène, un groupe alcoxy en C_1 à C_4 , oxy, oxo, nitro, alkyle en C_1 à
 35 C_4 , un alcanœyle en C_1 à C_4 ou carbalcoxy en C_2 à C_6 . Le groupe aryle peut être un groupe hétérocyclique à cinq ou six membres ayant jusqu'à quatre hétéroatomes choisis par-

mi l'oxygène, l'azote et le soufre.

Parmi ceux-ci, les sels de métaux légers, les esters alkyliques, les esters aralkyliques, les anhydrides et les halogénures sont importants.

5 Les composés de la présente invention sont préparés, par exemple en traitant l'acide thioglycolique correspondant ou ses dérivés au groupe carboxy avec l'halogénure monofluorométhylrique ou l'halogénure difluorométhylrique en présence d'une base.

10 Ledit ester peut de préférence être un ester alkylique en C_1 à C_8 , un ester aralkylique monocyclique, un ester aralkylique dicyclique, un ester arylique ou une alkylamide. Les esters ayant davantage la préférence sont les esters alkyliques en C_1 à C_6 et les esters aralkyliques
15 monocycliques ou dicycliques.

La base peut être de préférence, par exemple un métal alcalin, un hydruure de métal alcalin, un hydroxyde de métal alcalin, un alcoxyde de métal alcalin, un phénoxyde de métal alcalin; une amine tertiaire en C_3 à C_{12} ou qua-
20 ternaire, ou une base analogue.

Un halogénure monofluorométhylrique ou un halogénure difluorométhylrique gazeux peut être introduit dans le mélange de réaction soit en observant le poids du mélange soit en contrôlant le débit de vapeur. Naturellement, le
25 réactif peut être dissous dans un solvant pour avoir une estimation plus précise de la quantité à ajouter. En général, le composé d'acide thioglycolique est traité avec 1 à 5, de préférence avec 1 à 2 équivalents du réactif en halogénure.

30 La réaction est une réaction exothermique qui peut avoir lieu sous refroidissement ou avec chauffage léger. La réaction se poursuit régulièrement par transformation du groupe mercapto de l'acide thioglycolique ou de son dérivé en groupe mercaptide intermédiaire. La présence
35 d'une base est nécessaire à cette fin.

La réaction est de préférence exécutée à une température comprise entre -20°C et 100°C , de préférence en-

tre 0°C et 70°C. Alors, la réaction prend généralement entre environ 0,5 et 30 heures, en général entre 1 et 5 heures.

La réaction est de préférence exécutée dans un solvant inerte de façon à dissoudre le sel et le réactif de départ, par exemple un solvant disponible dans le commerce du type alcool, éther, amide, sulfoxyde, nitrohydrocarbure, nitrile ou un solvant analogue ou leurs mélanges. Un solvant non polaire, par exemple un hydrocarbure ou halohydrocarbure disponible dans le commerce peut être utilisé en même temps de façon à dissoudre le matériau de départ si cela est nécessaire.

Après la réaction, le solvant utilisé, les matériaux de départ n'ayant pas réagi, le réactif et les sous-produits sont enlevés du mélange de réaction par un procédé classique, par exemple par neutralisation, concentration, extraction, distillation, lavage, etc. et le produit brut résultant peut être ensuite purifié de manière classique, par exemple par séchage, distillation, chromatographie, cristallisation à basse température etc.

De préférence, les matériaux de départ sont des esters alkyliques et des esters aralkyliques. Les dérivés instables dans les conditions de réaction, par exemple les hydracides ou les anhydrides ne peuvent guère être utilisés.

Dans des conditions préférables, le thioglycolate est dissous dans un alcool, une amide ou un solvant étheré (de 3 à 8 parties en poids), un métal alcalin, un hydru-
re de métal alcalin ou un alcoxyde de métal alcalin (1 à 1,5 équivalent) est ajouté de façon à former un amercaptide, puis du monofluorochlorométhane ou du difluorochlorométhane est ajouté par passage du réactif gazeux ou mélange d'une solution du réactif dans un solvant à une température de 10 à 40°C pendant une durée de 1 à 10 heures.

Les acides fluorométhylthioacétiques et leurs dérivés ainsi produits peuvent être en outre transformés en d'autres types de dérivés en utilisant un procédé classique dans l'art. Alors, par exemple, l'ester alkylique

peut être hydrolysé avec une base aqueuse, par exemple un alcali aqueux à une température proche de la température ambiante ou avec chauffage de façon à donner un sel de carboxylate; le sel de carboxylate peut être neutralisé
5 avec un acide fort, par exemple avec un acide minéral ou un acide sulfonique de façon à donner l'acide carboxylique correspondant. L'acide carboxylique donne un sel avec une base. Le réactif halogénant, par exemple l'halogénure de thionyle, l'halogénure d'oxalyle, l'oxyhalogénure de phosphore, ou l'halogénure de phosphore en présence d'un fixa-
10 teur acide, par exemple la pyridine, la picoline, la triéthylamine, etc., de préférence sous refroidissement donne un hydracide à partir de l'acide carboxylique. Un alcool ou une amine avec l'hydracide donne un ester ou une
15 amide. Les anhydrides dudit acide carboxylique avec un acide alcanolique, un acide sulfonique ou un acide minéral peuvent également être produits par un procédé classique. Des sels de métaux alcalins ou de métaux alcalino-terreux peuvent être préparés de manière classique par neutralisation
20 de l'acide libre ou par échange de cations.

Les composés de la présente invention peuvent être utilisés comme intermédiaires pour la synthèse de produits utiles, par exemple de produits chimiques médicaux ou agricoles ou comme solvants. Par exemple, lesdits
25 acides et esters peuvent être utilisés comme solvants pour des réactions organiques, car ils peuvent dissoudre divers matériaux de manière stable. En outre, l'hydracide préparé par l'intermédiaire, par exemple d'un ester, d'un sel carboxylique et d'un acide carboxylique libre peut réagir
30 avec l'acide 6-aminopénicillanique ou l'acide 7-amino-céphalosporanique ou son dérivé 3-hétérothio-méthyle ou son analogue 1-oxadéthia avec une base, par exemple la triéthylamine ou la picoline, pour donner un composé antibactérien puissant, c'est-à-dire le composé pénicilline ou
35 céphalosporine correspondant selon une manière classique dans l'art.

De telles pénicillines et céphalosporines peu-

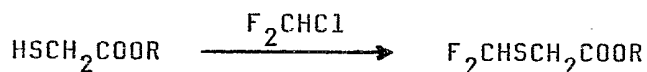
vent être injectées à un patient souffrant d'une infection bactérienne due à une souche sensible de bactéries à une dose journalière de 1 à 2 grammes avec trois injections par jour. En outre, la partie acyle des composés de la présente invention peut également jouer un rôle dans la modification de la structure de diverses substances médicinales, vétérinaires ou autres substances utiles.

EXEMPLES

Les exemples suivants représentent les modes de réalisation de la présente invention. Les quantités en équivalents représentent des équivalents molaires. Pour le séchage des solutions on utilise du sulfate de magnésium et une évaporation sous vide est généralement employée à des fins de concentration.

EXEMPLE 1

(Ester d'acide difluorométhylthioacétique)



a) $\text{R}=\text{CH}_3$

A une solution de sodium (1,1 équivalent) dans du méthanol (3,2 parties en poids) on ajoute du thioglycolate de méthyle, et le mélange est agité à une température de 5 à 30°C pendant 10 à 30 minutes de façon à produire le mercaptide de sodium correspondant. Dans cette solution sont introduits 2 équivalents molaires de difluorochlorométhane. Après 4 heures à 30°C, le mélange est neutralisé avec de l'acide chlorhydrique et concentré sous vide de façon à obtenir du difluorométhylthioacétate de méthyle brut. Celui-ci peut alors être purifié par distillation. Rendement : 51 % . bp₂₉ 78°C.

RMN : δ^{CDCl_3} 7,05t ($J_{\text{HF}}=56\text{Hz}$).
ppm

b) $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$

Une solution de sodium (1,1 équivalent) dans de l'éthanol (5,2 parties en poids) est mélangée avec le thioglycolate d'éthyle, et le mélange est agité à une température de 5 à 30°C pendant 10 à 30 minutes de façon à produi-

7.

re le mercaptide de sodium correspondant. On introduit dans cette solution environ 2 équivalents molaires de difluorochlorométhane gazeux. Après 3 heures à une température de 25 à 50°C, le mélange est neutralisé avec de l'acide chlorhydrique et concentré sous vide de façon à obtenir du difluorométhylthioacétate d'éthyle brut. Celui-ci peut être redistillé pour donner un échantillon pur. Rendement : 66 %. bp₃₅ 88 - 91°C.

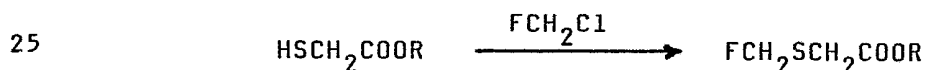
10 RMN : δ^{CDCl_3} 7,05t (J_{HF}=56Hz).
ppm

Le même ester peut être préparé en utilisant 1,2 équivalent molaire d'éthylate de sodium dans 5,0 parties en poids de N,N-diméthylformamide à 13°C pendant 5 heures, suivi d'une nuit à la température ambiante pour donner le même produit après distillation. Rendement : 57 %. bp₃ 47 - 49°C.

Le même ester peut également être fait en utilisant 1,2 équivalent molaire d'éthylate de sodium dans 6,3 parties en poids de diméthoxyéthane pendant 4 heures à une température de 10°C de façon à donner le difluorométhylthioacétate d'éthyle. Rendement : 67 %. bp₃ 42 - 47°C.

EXEMPLE 2

(Acide monofluorométhylthioacétique)



a) R=C₂H₅

A une solution d'éthylate de sodium (1 équivalent molaire) dans la N,N-diméthylformamide (4,9 parties en poids) on ajoute du thioglycolate d'éthyle, et le mélange est agité à une température de 5 à 30°C pendant une durée de 10 à 30 minutes pour produire le mercaptide de sodium correspondant. A cette solution on introduit 2 équivalents molaires de fluorochlorométhane. En laissant ainsi pendant 1 heure à une température de 20 à 37°C, le mélange de réaction est neutralisé à l'acide chlorhydrique et concentré sous vide. Le fluorométhylthioacétate d'éthyle brut obtenu est purifié par distillation.

Rendement : 49 %. bp_{19} 86°C .

RMN : $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 5,58d ($J_{\text{HF}}=52\text{Hz}$).

b) $R=-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$

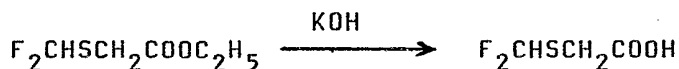
5 A une solution d'hydruure de sodium (1 équivalent molaire) dans de la diméthylformamide (4,7 parties en poids) on ajoute du thioglycolate de diphénylméthyle, et le mélange est agité à une température de 5 à 30°C pendant une durée de 10 à 30 minutes pour donner le mercaptide de so-

10 dium correspondant. A cette solution on ajoute 2 équivalents molaires de fluorochlorométhane. Après 1 heure à 20°C, le mélange est neutralisé avec l'acide chlorhydrique et concentré sous vide de façon à obtenir le monofluorométhylthioacétate de diphénylméthyle. Rendement : 87 %.

15 RMN : $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 5,48d ($J_{\text{HF}}=51\text{Hz}$).

EXEMPLE 3

(Acide libre)



20 Une solution de difluorométhylthioacétate d'éthyle dans l'hydrate de potassium aqueux à 25 % (1,12 équivalent) est agitée pendant 2 à 3 heures à la température ambiante. Le mélange de réaction contenant le sel de potassium correspondant comme solution aqueuse est recouvert d'éther,

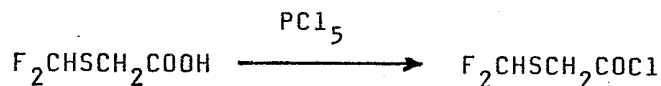
25 ajusté avec de l'acide chlorhydrique concentré pour obtenir un pH de 1 à 2, et saturé avec le chlorure de sodium. La couche d'éther séparée est lavée avec une solution saline, séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée. Le produit est maintenu sous pression réduite de façon à purger

30 les matériaux volatils donnant l'acide difluorométhylthioacétique. Rendement : 97 %.

RMN : $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 6,95t($J_{\text{HF}}=56\text{Hz}$)1H, 3,6s2H, 10,55s1H.

EXEMPLE 4

(Hydracide)

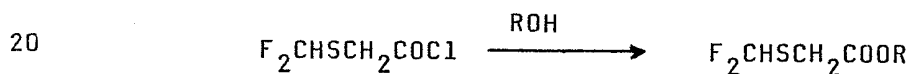


5 A une solution d'acide difluorométhylthioacétique dans de l'éther (15 parties en poids) on ajoute du pentachlorure de phosphore (1 équivalent) sous refroidissement par de la glace et le mélange est agité à une température de 5 à 15°C pendant 2 heures. Le mélange est alors concen-
 10 tré jusqu'à siccité, dissous dans le tétrachlorure de carbone (9 parties en poids) et concentré sous vide pour enlever l'oxychlorure de phosphore. Le liquide restant est distillé sous pression réduite pour donner le chlorure de difluorométhylthioacétyle. Rendement: 93,2 %; bp₁₃ 42 - 50°C.
 15 Huile incolore.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1800 cm⁻¹.

EXEMPLE 5

(Ester)



a) R=t-C₄H₉

A une solution agitée et refroidie dans de la glace de t-butanol (1,2 équivalent) et de pyridine (1,3 équivalent) dans le dichlorométhane (5 parties en poids) on ajoute
 25 goutte à goutte du chlorure difluorométhylthioacétyle et le mélange est agité pendant 4 heures. Le mélange est lavé à l'eau, séché et concentré sous vide. Le liquide résiduel est distillé pour donner du difluorométhylthioacétate de t-
 30 butyle comme huile. Rendement : 48,6 %.

RMN : $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 6,93 t (J_{HF}=54HZ).

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1730 cm⁻¹

b) R=p-méthoxybenzyle

35 A une solution agitée et refroidie sous de la glace d'alcool p-méthoxybenzylique (1,2 équivalent) dans du dichlorométhane (5 parties en poids) on ajoute goutte à

goutte du chlorure de difluorométhylthioacétyle, et le mélange est agité pendant 4 heures. Le mélange est lavé à l'eau, séché et concentré. Le liquide résiduel est distillé pour donner du difluorométhylthioacétate de p-méthoxybenzyle huileux. Rendement : 80,4 %.

RMN : $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 6,85t ($J_{\text{HF}}=56\text{Hz}$).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1738 cm^{-1}

c) R = $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_4$

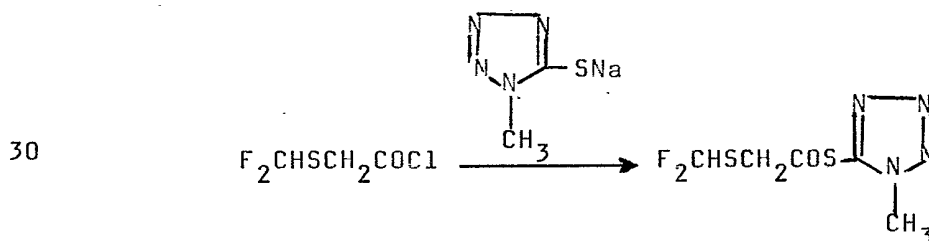
A une solution agitée et refroidie par de la glace de 2-éthoxyéthanol (1,2 équivalent) et de pyridine (1,3 équivalent) dans du dichlorométhane (5 parties en poids) on ajoute goutte à goutte du chlorure de difluorométhylthioacétyle. Après agitation pendant 4 heures, le mélange est lavé avec une solution saline, séché et concentré. Le liquide résiduel est distillé de façon à donner du difluorométhylthioacétate de 2-éthoxyéthyle huileux. Rendement : 60 %.

RMN : $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 7,0t ($J_{\text{HF}}=56\text{ Hz}$).

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1738 cm^{-1}

EXEMPLE 6 (Thiolester)

25



A une solution agitée et refroidie par de la glace de 1-méthyl-5-tétrazolylmercaptide de sodium dans l'eau (10 parties en poids) on ajoute goutte à goutte du chlorure de difluorométhylthioacétyle (0,83 équivalent). Après 3 heures, le mélange est extrait avec du dichlorométhane. La solution extraite est lavée avec une solution saline, séchée et concentrée. Le résidu est chromatographié sur du gel de silice pour

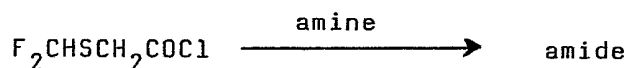
donner du 5-difluorométhylthioacétylthio-1-méthyltétrazole. Rendement : 70 %.

RMN : $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 6,95 t ($J_{\text{HF}}=55\text{Hz}$).

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1718, 1750 cm^{-1}

EXEMPLE 7
(Amide)

5



a) amine = morpholine

A une solution de morpholine (2,5 équivalents) dans du dichlorométhane (5 parties en poids) on ajoute goutte à goutte du chlorure de difluorométhylthioacétyle avec refroidissement par de la glace, et le mélange est maintenu en l'état pendant 3 heures, lavé avec une solution saline, séché et concentré sous vide. L'huile résiduelle est la 4-(difluorométhylthioacétyl)morpholine. Rendement : 39,5 %.

RMN : $\delta_{\text{max}}^{\text{CDCl}_3}$ 6,93t ($J_{\text{HF}}=56\text{ Hz}$).

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1640 cm^{-1}

20 b) amine = aniline

A une solution agitée d'aniline (2,5 équivalents) dans du dichlorométhane (5 parties en poids) on ajoute goutte à goutte du chlorure de difluorométhylthioacétyle avec refroidissement par de la glace, et le mélange est maintenu en l'état pendant 3 heures. Le mélange est lavé avec de l'eau, séché et concentré. L'huile résiduelle est du difluorométhylthioacétoanilide. Rendement : 38,8 %. p.f. 58 - 61°C.

30 RMN : $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 6,88t ($J_{\text{HF}}=56\text{ Hz}$).

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1688 cm^{-1}

c) amine = 6-APA

A une solution agitée et refroidie par de la glace d'acide 6-aminopénicillanique (1,1 équivalent) dans une solution de carbonate acide de sodium aqueux (3,5 équivalents) on ajoute goutte à goutte une solution de chlorure de difluorométhylthioacétyle dans l'éther (5 parties en poids), et le mélange est agité pendant 40 minutes. Le mé-

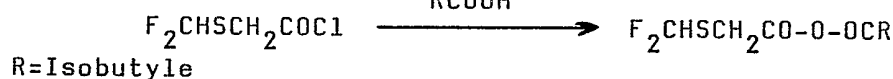
lange de réaction est lavé avec de l'acétate d'éthyle, acidifié avec de l'acide chlorhydrique jusqu'à un pH de 2, et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La solution extraite est lavée avec une solution saline, séchée et concentrée pour donner de l'acide 6-(difluorométhylthioacétamido)pénicillanique. Rendement : 66 %.

RMN : $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CD}_3\text{COCD}_3}$ 7,03t ($J_{\text{HF}}=57\text{Hz}$), 5,32q($J=7,2;4\text{Hz}$), 5,27d ($J=4\text{Hz}$)2H, 4,37s1H, 3,68s2H, 1,58s3H, 1,65s3H.

EXEMPLE 8

10

(Anhydride)
RCOOH



A une solution agitée de triéthylamine (1,4 équivalent) et d'acide isovalérique (1,3 équivalent) dans du tétrahydrofurane (5 parties en poids) on ajoute goutte à goutte du chlorure de difluorométhylthioacétyle à une température de -30°C et le mélange est laissé tel quel pendant une heure. Après enlèvement des cristaux séparés par filtration, le mélange de réaction est concentré sous vide pour laisser de l'anhydride isovalérique difluorométhylthioacétique. Rendement : 83,6 %.

RMN : $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 6,92 t ($J_{\text{HF}}=56\text{ Hz}$).

25 IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1820, 1750 cm^{-1}

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de modifications et de variantes qui apparaîtront à l'homme de l'art.

REVENDICATIONS

1 - Composé, caractérisé en ce qu'il est un acide monofluorométhylthioacétique et un acide difluorométhylthioacétique, et leurs dérivés sur le groupe carboxy.

5 2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est un sel, un ester, une amide, un halogénure ou un anhydride.

3 - Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend le traitement de l'acide thioglycolique correspondant ou de ses dérivés sur le groupe carboxy avec un halogénure monofluorométhyl-
10 rométhyl- ou un halogénure difluorométhyl- en présence d'une base.

4 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé
15 en ce que le dérivé sur le groupe carboxy est un ester.

5 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'halogénure est un chlorure ou un bromure.

6 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la base est la soude, la potasse ou l'hydrure,
20 l'hydroxyde, le carbonate, l'alkylate ou le phénylate de celles-ci.

7 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction est exécutée dans un solvant à une température comprise entre -20°C et 100°C.

25 8 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est suivi par une modification de structure classique du produit pour obtenir l'acide carboxylique, le sel, l'ester, l'amide, l'halogénure ou l'anhydride correspondant.