

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 292 013

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 1481  
(22) Přihlášeno: 01.11.1995  
(30) Právo přednosti:  
17.11.1994 US 1994/340972  
(40) Zveřejněno: 13.08.1997  
(Věstník č. 8/1997)  
(47) Uděleno: 09.05.2003  
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.07.2003  
(Věstník č. 7/2003)  
(86) PCT číslo: PCT/US95/14086  
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/016072

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:  
C 07 H 19/073

(73) Majitel patentu:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce vynálezu:

Chou Ta-Sen, Indianapolis, IN, US;  
Poteet Laurie Michelle, Zionsville, IN, US;  
Kjell Douglas Patton, West Lafayette, IN, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob čištění a izolace 2'-deoxy-2', 2'-  
difluornukleosidů**

(57) Anotace:

Způsob čištění a izolace 2'-deoxy-2',2'-difluornukleosidu, jako beta-anomerem obohaceného nukleosidu, spočívá v tom, že se (a) vytvoří směs obsahující R" a beta-anomerem obohacený nukleosid obecného vzorce IB, ve kterém každé X je nezávisle vybráno z hydroxyl chránících skupin a R' je nukleobáze vzorce II, kde W je aminoskupinu chránící skupina a R" je nukleobáze obecného vzorce III, ve kterém W' je aminoskupinu chránící skupina nebo vodík, ve vysokovroucím rozpouštědle; (b) směs se zředí organickým rozpouštědlem o teplotě varu vyšší než 70 °C, vybraným ze skupiny zahrnující ethery, estery a nitrily, za teploty od 70 do 110 °C; (c) zředěná reakční směs se přidá do vodné minerální kyseliny; a (d) kyselá směs takto připravená se udržuje při konstantní teplotě od 70 °C do 100 °C až do vysrážení produktu obecného vzorce IB, kde W nyní znamená W'.

CZ 292013 B6

## Způsob čištění a izolace 2'-deoxy-2',2'-difluornukleosidů

### Oblast techniky

5

Vynález se týká oblasti farmaceutické chemie a poskytuje způsob čištění a izolace 2'-deoxy-2',2'-difluornukleosidů.

### Dosavadní stav techniky

10

Soustavný zájem o syntézu 2'-deoxynukleosidů a jejich analogů se odráží v jejich úspěšném použití jako terapeutických činidel ve virových a rakovinových onemocněních. Kritickým stupněm celkové syntézy 2'-deoxynukleosidů je čištění a izolace požadované beta-anomerní formy nukleosidu. Tento stupeň je kritický, protože způsob syntézy 2'-deoxynukleosidů je typicky nestereoselektivní a tvoří směs alfa a beta nukleosidů.

15

Vorbruggen a spol., J. Org. Chem., 41, 2084 (197), M. Hofer, Chem. er., 93, 2777 (1960), Walker a spol., Nucleic Acid Research, 12, 6827 (1984), R. P. Hodge a spol., J. Org. Chem., 56, 1553 (1991), Tann a spol., J. Org. Chem., 50, 3644 (1985), Howell a spol., J. Org. Chem. 53, 85 (1988) a patent US 4 965 374, Chou a spol., všechny uvádějí různé syntézy směsi alfa a beta anomerních deoxynukleosidů.

20

Přes pokrok dosažený v syntéze nukleosidů trvá potřeba způsobu schopného účinného čištění a izolace beta-anomerem obohacených 2'-deoxy-2',2'-difluornukleosidů ve zvýšených výtěžcích, kde by difluornukleosidy byly syntetizovány za nepřítomnosti katalyzátoru.

25

V souladu s tím je objektem předloženého vynálezu poskytnutí způsobu účinného čištění a izolace beta-anomerem obohacených 2'-deoxy-2',2'-difluornukleosidů.

30

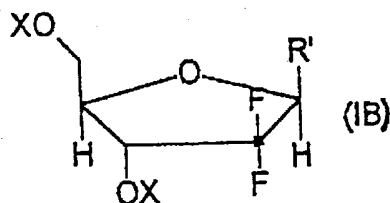
Jiné předměty a výhody předloženého vynálezu budou zřejmé z následujícího popisu provedení.

### Podstata vynálezu

35

Předmětem tohoto vynálezu je způsob čištění a izolace 2'-deoxy-2',2'-difluornukleosidu, jako beta-anomerem obohaceného nukleosidu, který spočívá v tom, že

a) vytvoří se směs obsahující R'' a beta-anomerem obohacený nukleosid obecného vzorce IB

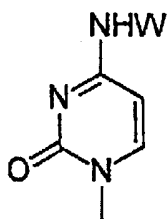


40

ve kterém

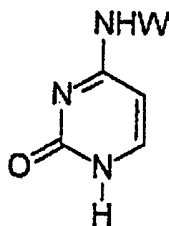
každé X je nezávisle vybráno z hydroxyl chránících skupin a

R' je nukleobáze vzorce



kde W je aminoskupinu chránící skupina a

5 R'' je nukleobáze obecného vzorce



ve kterém

10 W' je aminoskupinu chránící skupina nebo vodík,

ve vysokovroucím rozpouštědle;

- 15 b) směs se zředí organickým rozpouštědlem o teplotě varu vyšší než 70 °C, vybraným ze skupiny zahrnující ethery, estery a nitrily, za teploty od 70 do 110 °C;
- c) zředěná reakční směs se přidá do vodné minerální kyseliny;
- a
- 20 d) kyselá směs takto připravená se udržuje při konstantní teplotě od 70 °C do 100 °C až do vysrážení produktu obecného vzorce IB, kde W nyní znamená W'.

Dále se uvádí podrobnější popis přítomného vynálezu.

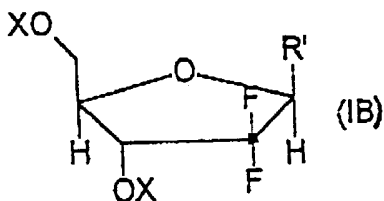
- 25 V tomto dokumentu jsou všechny teploty uvedeny ve stupních celsia, procenta a podobné údaje jsou uvedeny hmotnostně a jednotky a všechny směsi jsou v objemových jednotkách, pokud není uvedeno jinak. Anomerní směsi jsou vyjádřeny jako poměr hmotnost/hmotnost nebo jako procenta.
- 30 Výraz „anomerem obohacený“, samotný nebo v kombinaci označuje anomerní směs, kde poměr anomeru je větší než 1:1 a zahrnuje v podstatě čistý anomer.

35 Hydroxyl chránící skupiny (X) se týkají hydroxyl chránících skupin známých v oboru, jak je popsáno v kapitole 3 Protective Groups in Organic Chemistry, McOmie Ed., Plenum Press, New York (1973) a kapitole 2 Protective Groups in Organic Chemistry, Green John, J. Wiley and Sons, New York (1981). Preferované hydroxyl chránící skupiny jsou ester tvořící skupiny jako je formyl, acetyl, substituovaný acetyl, propionyl, butinyl, pivaloyl, 2-chloracetyl, benzoyl, substituovaný benzoyl, fenoxycarbonyl, methoxyacetyl; karbonátové deriváty, jako je fenoxycarbonyl,

ethoxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl, vinyloxykarbonyl, 2.2,2-trichlorethoxykarbonyl a benzyloxykarbonyl; alkylether tvořící skupiny jako je benzyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, terc-butyl, methoxymethyl, tetrahydropyranyl, allyl, tetrahydrothienyl. 2-methoxyethoxymethyl; karbamáty, jako je N-fenylkarbamát a N-imidazolylkarbamát; více jsou preferovány benzoyl, monosubstituovaný benzoyl, disubstituovaný benzoyl, acetyl, pivaloyl, trifenylmethylethery a nejvíce je preferován benzoyl.

Aminokyselinu chránící skupiny (W, W') jsou vybrány ze skupiny zahrnující silylamin tvořící skupiny, jako je trialkylsilyl včetně trimethylsilylu; isopropylalkylsilyl, alkyldiisopropylsilyl, triisopropylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxanyl, terc-butyldialkylsilyl a terc-butyldiarylsilyl; karbamáty jako je terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl a 4-nitrobenzyloxykarbonyl; formyl, acetyl, benzoyl a pivalamid skupina; ether tvořící skupiny, jako je methoxymethyl, terc-butyl, benzyl, allyl a tetrahydropyranyl; přičemž preferovanou aminoskupinu chránící skupinou je trimethylsilyl.

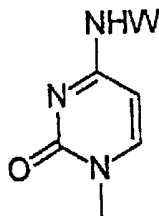
První krok ve způsobu podle předloženého vynálezu spočívá ve vytvoření směsi obsahující R' a beta-anomerem obohacený nukleosid obecného vzorce IB



ve kterém

každé X je nezávisle vybráno z hydroxyl chránících skupin a

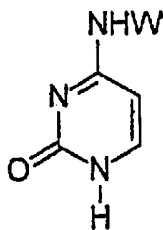
R' je nukleobáze obecného vzorce



ve kterém

W je aminoskupinu chránící skupina a

R'' je nukleobáze obecného vzorce



30

ve kterém

W' je aminoskupinu chránící skupina nebo vodík;

5 ve vysokovroucím rozpouštědle.

Takovou směs je možno vytvořit jakýmkoliv vhodným způsobem. Způsoby syntézy takové směsi jsou popsány a nárokovány v evropském patentu 0 577 303 vydaném dne 1. října 1997. Podle určitých způsobů (bez použití katalyzátoru; za použití přebytku R'' nukleobáze, za použití vysokovroucího rozpouštědla, jak uvádí evropský patent 0 577 303), jak jsou popsány v evropském patentu 0 577 303, je možné připravit beta-anomerem obohacené nukleosidy v poměru alfa k beta-anomeru větším než 1:1 a menším nebo rovném 1:9. Pro dosažení těchto poměrů musí být použit velký přebytek R''. Přebytek R'' se oddělí od požadovaného produktu způsobem podle předloženého vynálezu.

15 Vysokovroucí rozpouštědlo je rozpouštědlo, které má teplotu varu nad 70 °C. Vysokovroucí rozpouštědlo je mírně polární, stabilní vůči kyselině a nenukleofilní. Typická vysokovroucí rozpouštědla jsou halogenalkyly, alkoxy- a halogenem substituovaná aromatická rozpouštědla a jejich směsi. Preferovaná vysokovroucí rozpouštědla jsou 1,2-dichlorethan, 1,1,2-chlorethan, glym, diglym, toluen, xyleny, anisol, dichlorbrommethan, chlorbenzen, dibromchlormethan, tribrommethan, dibrommethan, acetonitril, propionitril, dioxan a jejich směsi, nejvíce se preferuje anisol.

25 Jakmile se získá směs, obsahující R'' a popsaný beta-anomerem obohacený nukleosid, pokračuje způsobem podle vynálezu následovně. Nejprve se reakční směs zředí organickým rozpouštědlem s teplotou varu vyšší než 60 °C. Přijatelná rozpouštědla jsou ze tříd esterů, esterů a nitrilů; preferovanými příklady jsou acetonitril, ethylacetát a tetrahydrofuran. Ředění se provádí při zvýšené teplotě, což může být reakční teplota. Organické rozpouštědlo by mělo být rovněž zahrnuto na zvýšenou teplotu a teplota jak reakční směsi, tak rozpouštědla by měla být v rozmezí od 70 do 110 °C. Nejpreferovanějším rozpouštědlem je acetonitril.

30 Množství přidaného organického rozpouštědla je v rozmezí od 1 ml do 5 ml na 1 gram R'' (chráněného nebo nechráněného použitého cytosinu). Po zředění reakční směsi není vyžadována žádná doba stání; zředěná směs může být ihned zpracována v následujícím stupni. Zředěná reakční směs se přidává ve velkém množství vodné kyseliny při zvýšené teplotě. Účel vodné kyseliny je v rozpouštění přebytku R'' (chráněného nebo nechráněného cytosinu), který byl použit ve glykosylační reakci popsané v evropském patentu 0 577 303. Proto množství a stupeň acidity vodné kyseliny závisí na přebytku množství R'' (chráněného nebo nechráněného cytosinu) použitého v samotné reakci. Dále množství vodné kyseliny také závisí na volbě kyselé složky použité při přípravě vodné kyseliny.

45 Nejpreferovanější kyselinou je kyselina chlorovodíková použitá v 1N až 6N koncentraci, nejvýhodněji 4N. Jestliže se tato kyselina použije a množství přebytku R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin) je v rozmezí do 5- do 20-násobku, je množství vodné kyseliny od 3 ml do 5 ml na 1 g použitého R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin).

50 Je však možno použít jiné minerální kyseliny a podmínky a mohou být za určitých okolností preferovány. Například mohou být použity minerální kyseliny jako je kyselina sírová, kyselina siřičitá, kyselina fosforečná, kyselina dusičná a kyselina fosforitá, je-li to vyžadováno výrobcem. Koncentrace kyseliny se může měnit v širokém rozsahu, přibližně nepřímo úměrně k přijatelnému objemu celkového izolačního kroku. Obecně mohou být použity koncentrace vodné kyseliny od 1N do 10 %. Objem vodné kyseliny musí být optimalizován pokusně pro jednotlivou kyselinu a množství reakční směsi. Potřebné pokusy jsou velmi jednoduché, od pracovníka vyžadují pouze

postupné úpravy koncentrace kyseliny a objemu použité specifické reakční směsi, pozorování rozpustnosti R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin) v každém případě.

5 Vodná kyselina nemusí být při kombinování s reakční směsí horká. Vodná kyselina může mít teplotu místnosti, pokud je kompletní směs zahřáta na teplotu v rozmezí do 70 °C do 100 °C. Teplota reakce může být dostačující k uvedení směsi na tuto teplotu nebo v některých případech bude třeba vnější zahřívání. V některých případech je teplota reakce vyšší než 100 °C, takže reakční směs musí být chlazená, aby se udržela na teplotě pod 100 °C. Je také důležité, aby se teplota vodné kyseliny nezvýšila tak, aby se předčasně neodstranily jakékoliv z chránících skupin  
10 v tomto stupni procesu. Jestliže se použije acetonitril jako organické rozpouštědlo je nejvíce preferována teplota od 70 °C do 80 °C.

15 Kyselá směs vzniklá z přídavku zředěné reakční směsi k vodné kyselině se udržuje, výhodně za mírného míchání, po určitou dobu. Fyzikální změny, které se objevují během této periody udržování jsou rozpouštění R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin) ve vodné kyselé vrstvě a srážení požadovaného beta-nukleosidu. Srážení je selektivní a nežádoucí alfa-nukleosid zůstává z velké části rozpouštěn v organické vrstvě. Kyselá reakční směs tak musí být udržována při konstantní teplotě, dokud tyto dvě fyzikální změny probíhají. Obecně je odpovídající perioda od 10 minut do  
20 1 hodiny.

Po dostatečné dlouhé periodě udržování se vysrážený beta-nukleosid oddělí od dvou kapalných fází filtrací nebo odstředěním a promyje se další vodnou kyselinou. Filtrace nebo odstředování by měly být prováděny při přibližně konstantní teplotě pro zabránění tomu, aby se R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin) vysrážel z roztoku. Beta-nukleosid izolovaný a čištěný tímto způsobem může ještě mít přítomnou aminoskupinu chránící skupinu (W), nebo aminoskupinu chránící skupinu (W) (může být odštěpena a nahrazena atomem vodíku). Beta-nukleosid izolovaný a čištěný výše uvedeným způsobem má vynikající čistotu pokud jde o alfa-nukleosid, R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin) a jiné nečistoty a bylo také zjištěno, že se požadovaný produkt připraví ve vynikajícím výtěžku.  
25

30 Jestliže se kyselá směs filtruje nebo odstřeďuje pro odstranění pevného produktu, oddělí se organická a anorganická vrstva z filtrátu. Přebytek R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin) je ve vodné vrstvě a může být odstraněn z této vrstvy a recyklován zpět do procesoru. R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin) může být získán jednoduše ochlazením vodné vrstvy a filtrací  
35 vysráženého R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin) nebo alkalizací vodné vrstvy, ochlazením alkalického roztoku a filtrací pro oddělení vysráženého R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin). Získaný cytosin z výše uvedeného procesu se rutinně recykluje do procesu výroby směsi jak je popsáno v EP č. 93304817.5. Způsob podle předloženého vynálezu tak vyskytuje ekonomickou recyklaci R'' (chráněný nebo nechráněný cytosin), což je přínosem tohoto způsobu.  
40

Konečnou fází procesu je odstranění chránících skupin X a jakéhokoliv zbývajících W z blokováného, pevného nukleosidu vzorce Ib. Stejný anomerní poměr nechráněného nukleosidu se získá odstraněním chránících skupin.

45 Většina silyl-amino-chránících skupin je snadno odštěpitelná použitím protického rozpouštědla jako je voda nebo alkohol. Většina silyl-amino-chránících skupin je citlivých na štěpení během styku s minerální kyselinou. Acylové chránící skupiny jako je benzoyl a acyl-amino-chránící skupiny jsou odstranitelné hydrolyzou silnou bází při teplotě od 0 °C do 100 °C. Silné nebo mírné báze vhodné pro použití v této reakci jsou báze, které mají pK<sub>a</sub> (při 25 °C) 8,5 až 20,0.  
50 Takové báze zahrnují hydroxidy alkalických kovů jako je hydroxid sodný nebo draselný; alkoxidy alkalických kovů jako je methoxid sodný nebo terc.butoxid draselný; amidy alkalických kovů; aminy jako je diethylamin, hydroxylamin, amoniak a podobně; a jiné běžné báze jako je hydrazin a podobně. Alespoň jeden ekvivalent báze je potřebný pro každou chránící skupinu.

5 Acylové chránicí skupiny mohou být také odstraněny kyselými katalyzátory jako je kyselina methansulfonová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová nebo kyselými iontovýmennými pryskyřicemi. Výhodné je provádět takovou hydrolyzu při relativně vysoké teplotě jako je teplota refluxu směsi, ale je možno při použití zvláště silných kyselin použít teplotu tak nízkou jako je teplota okolí. Je třeba věnovat pozornost ochraně těchto acylových chránicích skupin proto, aby nebyly předčasně odštěpeny během předchozích stupňů způsobu podle vynálezu.

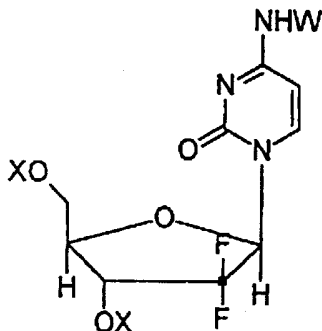
10 Odstranění etherových chránicích skupin se provádí známými metodami ethanthiolem a chlorkem hliníovým.

Terc.butyl-dimethylsilylová chránicí skupina vyžaduje kyselé podmínky jako je styk s plynným chlorovodíkem, pro své odstranění.

15 Odstranění chránicích skupin může být běžně prováděno v alkoholických rozpouštědlech, zejména v vodných alkanolech jako je methanol. Nicméně odblokovácí reakce může být také provedena v jakémkoliv vhodném rozpouštědle jako je polyoly, zahrnující ethylenglykol, ethery jako je tetrahydrofuran, ketony jako je aceton a methylethylketon nebo dimethylsulfoxid.

20 V preferovaném provedení deblokační reakce využívá amoniak pro odstranění benzoylové hydroxyl chránicí skupiny při teplotě 10 °C. Je však výhodné použít přebytek báze v této reakci, i když množství přebytku báze není podstatné.

Výsledný beta-obohacený nukleosid



25

nebo jeho adiční sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou, může být extrahován z reakční směsi postupem popsaným v patentu US 4 965 374.

30 Následující příklad ilustruje specifické aspekty předloženého vynálezu a není míněn jako omezující jakýmkoliv způsobem jeho rozsah a neměl by tak být vysvětlován.

#### Příklady provedení vynálezu

35

##### Příklad 1

40 Příprava, čištění a izolace beta-anomerem obohaceného 1-(2'-deoxy-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoyl-D-ribofuranosyl)-4-aminopyrimidin-2-onu se 22,5 ekvivalenty bis-trimethylsilylcytosinu.

Do 250ml tříhrdlé baňky se přidá 30g cytosinu, 25 mg síranu amonného a 150 ml hexamethyldisilazanu a směs se zahřívá na 125 °C a udržuje 30 minut po disoluci všech pevných látek. Potom se teplota zvýší na 145 °C, udržuje se do ukončení varu a pak se udržuje na 120 °C za

vakua až do počátku tvoření pevných látek nad hladinou kapaliny. Potom se směs ochladí na 105 °C a přidá se 25 ml anisolu.

5 V další 125ml baňce se spojí 10 ml anisolu a 5,75 g 2-deoxy-2,2-difluor-3,5-dibenzoyl-D-ribofuranosyl-1- $\alpha$ -methansulfonátu a směs se zahřívá do vytvoření homogenní kapaliny. Tato kapalina se při konstantní teplotě přidá k cytosinové směsi a spojená směs se udržuje na 100 °C 24 hodin.

10 Do 500 ml baňky se vloží 133 ml podíl 4N kyseliny chlorovodíkové. K reakční směsi se přidá 31,3 ml podíl acetonitrilu a zředěná reakční směs se pak nalije na kyselinu za konstantního míchání za aplikace chladicí lázně na 500 ml baňku. Spojená směs se pak míchá při 70 °C 10 minut a pak se filtruje při konstantní teplotě. Vlhký koláč se pak rozmíchává 10 minut při 70 °C se 25 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a opět se zfiltruje. Tento filtrační koláč se rozmíchává 10 minut při 70 °C se 25 ml deionizované vody, filtruje se a vlhký koláč se opět rozmíchává 15 při 70 °C s 50 ml deionizované vody. pH vodné suspenze se zvýší na 7 hydrogenuhličitanem sodným a směs se míchá 10 minut při 50 °C nebo výše a opět se zfiltruje. Tento filtrační koláč se ještě jednou rozmíchá s 50 ml deionizované vody při 70 °C 10 minut, filtruje a filtrační koláč se suší a analyzuje. Váží 3,98 g, což představuje výtěžek 61 procent a obsahuje méně než 1 procento nežádoucího alfa-anomeru.

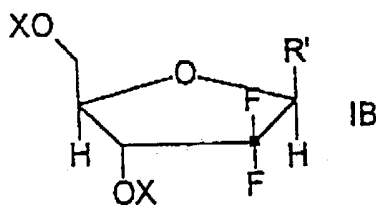
20 Předložený vynález byl popsán podrobně včetně jeho výhodných provedení. Nicméně se však předpokládá, že odborník v oboru po seznámení se s předloženým popisem, může provést různé modifikace a/nebo zlepšení tohoto vynálezu, která spadají do rozsahu a myšlenky vynálezu jak je 25 dán následujícími nároky.

### PATENTOVÉ NÁROKY

30

1. Způsob čištění a izolace 2'-deoxy-2',2'-difluornukleosidu, jako beta-anomerem obohaceného nukleosidu, vyznačující se tím, že

35 a) se vytvoří směs obsahující R'' a beta-anomer obohacený nukleosid obecného vzorce IB



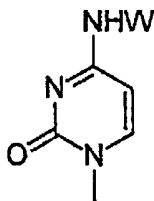
ve kterém

každé X je nezávisle vybráno z hydroxyl chránících skupin a

40

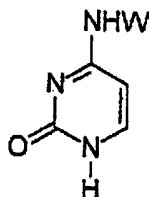
R' je nukleobáze vzorce





kde W je aminoskupinu chránicí skupina a

R'' je nukleobáze obecného vzorce



5

ve kterém

W' je aminoskupinu chránicí skupina nebo vodík,

10 ve vysokovroucím rozpouštědle;

b) směs se zředí organickým rozpouštědlem o teplotě varu vyšší než 70 °C, vybraným ze skupiny zahrnující ethery, estery a nitrily, za teploty od 70 do 110 °C;

15 c) zředěná reakční směs se přidá do vodné minerální kyseliny;

a

20 d) takto připravená kyselé směs se udržuje při konstantní teplotě od 70 °C do 100 °C až do vysrážení produktu obecného vzorce IB, kde W nyní znamená W'.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakční směs zředí acetonitrilem, ethylacetátem nebo tetrahydrofuranem.

25 3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakční směs zředí acetonitrilem.

4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vodnou kyselinou je 1N až 6N kyselina chlorovodíková.

30

5. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se kyselé směs míchá při srážení produktu.

35 6. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje odblokování čištěného produktu obecného vzorce IB za vzniku nukleosidu, kterým je 1-(2'-deoxy-2',2'-difluor-D-ribofuranosyl-4-aminopyrimidin-2-on.

---

Konec dokumentu

---

40