

Чистоту полученных соединений **1–4** определяли методом тонкослойной хроматографии, строение — ПМР-спектроскопией. Физико-химические свойства представлены в табл.

#### Свойства синтезированных соединений

Соед.	R	Выход, %	R <sub>f</sub> *	Т. пл., °С
1	H	74	0,67	198-199
2	4-CH <sub>3</sub>	61	0,74	212-213,5
3	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60	0,80	153,5-155
4	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	64	0,78	214-216

\* Элюент — этилацетат.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 4 новых, ранее не описанных в литературе производных 5-фениламиноурацила, содержащих в положении N<sup>1</sup> пиримидинового цикла 4-(фенокс)бензильный фрагмент. Изучены спектральные и физико-химические свойства синтезированных соединений. Соединения данного ряда представляют большой

интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Озеров А. А. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — № 6. — С. 887—892.
2. Balzarini J. // Curr. Top. Med. Chem. — 2004. — Vol.32. — P. 921—944.
3. De Clercq E. // Nat. Rev. Drug Discov. — 2007. — Vol. 6. — P. 1001—1018.
4. De Clercq E. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2009. — Vol. 33. — P. 307 — 320.
5. Global HIV/AIDS Respons. Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. UNICEF (2011).
6. Gottlieb M.S., Schroff R., Schanker H.M., et al. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305, № 24. — P. 1425—1431.
7. Ivetac A., McCammon J.A. // J. Mol. Biol. — 2009. — Vol. 388. — P. 644—658.
8. Martins S., Ramos M. J., Fernandes P. A. // Curr. Med. Chem. — 2008. — Vol. 15. — P. 1083—1095.
9. Regina G., Coluccia A., Silvestri R. // Antivir. Chem. Chemoter. — 2010. — Vol. 20. — P. 213—237.
10. Stellbrink H. J. // Antivir. Chem. Chemoter. — 2009. — Vol. 19. — P. 189 — 200.
11. Sweeney Z.K., Harris S.F., Arora N., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 7449—7458.
12. Tucker T. J., Saggar S., Sisko J. T., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18. — P.2959—2966.

#### А. Н. Гейсман, К. Н. Лысенко, А. А. Озеров, М. С. Новиков

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармацевтической и токсикологической химии,  
Волгоградский научный центр Российской академии медицинских наук,  
лаборатория фармацевтической химии

### СИНТЕЗ 1-[(БЕНЗОИЛОКСИ)БЕНЗИЛ]ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА И ИХ 3-БЕНЗИЛИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

УДК 615.281.8:547.854.4

Осуществлен синтез 1-[(бензоилокси)бензил]урацилов и их N<sup>3</sup>-бензилпроизводных. Выход целевых продуктов составил 58—80 %. Изучены физико-химические и спектральные свойства синтезированных соединений.

*Ключевые слова:* синтез, урацил, бензоилоксибензилпроизводные, противовирусные агенты.

#### A. N. Heisman, K. N. Lysenko, A. A. Ozerov, M. S. Novikov

### SYNTHESIS OF 1-[(BENZOYLOXY)BENZYL]URACIL DERIVATIVES AND THEIR 3-BENZYLATED ANALOGS AS POTENTIAL ANTIVIRAL AGENTS

We performed synthesis of 1-[(benzoyloxy)benzyl]uracils and their N<sup>3</sup>-benzylated derivatives. The yield of target compounds amounted to 58—80 %. The synthesized compounds were studied for their physico-chemical and spectral properties.

*Key words:* synthesis, uracil, benzoyloxybenzyl derivatives, antiviral agents.

Ингибиторы обратной транскриптазы — обширный класс соединений, замедляющих репродукцию ВИЧ. В настоящее время в клинике используются 2 типа ингибиторов: нуклеозидные (НИОТ) и нуклеотидные

(ННИОТ). НИОТ представляют собой модифицированные нуклеозиды. В клинической практике используются следующие представители данной группы: азидотимидин (зидовудин, AZT), залцитабин и диданозин [4].

Наиболее эффективные стандартные схемы терапии ВИЧ-инфекции, как правило, включают сочетание двух НИОТ в комбинации с ингибитором протеазы (ИП) или ННИОТ. Преимуществом ННИОТ является высокая специфичность в отношении вирусной обратной транскриптазы и относительно низкая токсичность. ННИОТ, связываясь с аллостерическим центром фермента, находящимся в  $10 \text{ \AA}$  от каталитического, изменяют его конформацию, тем самым подавляя его ферментативную активность. В настоящее время лицензированы пять препаратов этой группы: эфавиренц, невирапин, делавирдин, этравирин и рилпивирин.

Основным недостатком ННИОТ является индуцирование ими мутаций, приводящих к изменению аминокислотного окружения в аллостерическом центре. Гибкость структуры позволяет ингибиторам последних поколений быть активными и в отношении мутантных изолятов вируса [8].

Литературные данные свидетельствуют о наличии мощной вирусингибиторной активности у таких ароматических соединений, как замещенные бензофеноны и диарилловые эфиры, которые проявили активность в отношении диких и мутантных форм

ВИЧ-1 в наномолярных концентрациях. Среди феноксибензильных производных гетероциклических систем наиболее выраженной активностью обладали N<sup>1</sup>-замещенные аналоги урацила (рис. 1) [9, 11].

Среди 1,3-дизамещенных производных урацила также были найдены соединения, обладающие анти-ВИЧ-1-активностью в клеточных культурах в субмикромольных концентрациях (рис. 2) [5].

На основании литературных данных нами предложены два подхода к молекулярному конструированию противовирусных агентов.

Первое направление поиска активных структур предусматривало увеличение расстояния между ароматическими фрагментами диарильного радикала вышеописанных веществ за счет замены кислородного мостика на сложноэфирную группу (рис. 3).

Вторая линия модификации противовирусных агентов предполагала введение бензильной группы в атом азота третьего положения диоксопиримидинового цикла полученных бензоилбензильных производных урацила. Синтезированные таким образом вещества имели черты структурного сходства с вышеописанными 1,3-дизамещенными производными урацила (рис. 4).

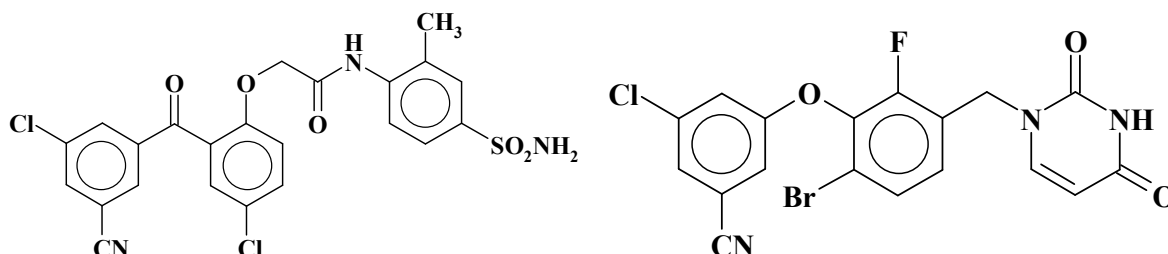


Рис. 1. Производные бензофенона и диарилового эфира, обладающие антивирусной активностью

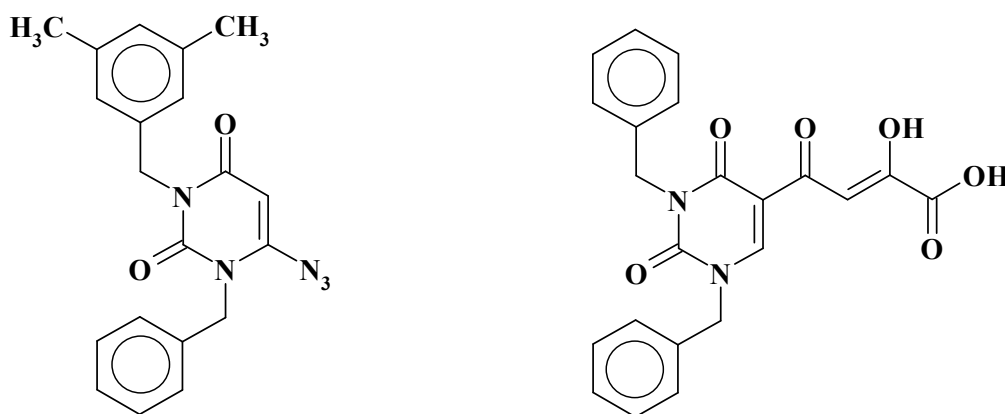


Рис. 2. 1,3-Дизамещенные производные урацила, обладающие противовирусной активностью

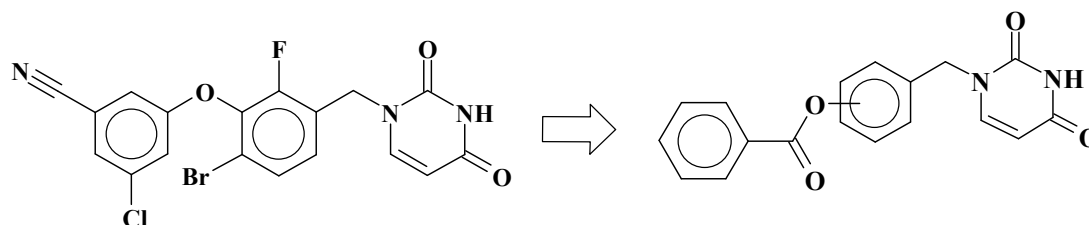


Рис. 3. Новые 1-[(бензоилокси)бензил]производные урацила

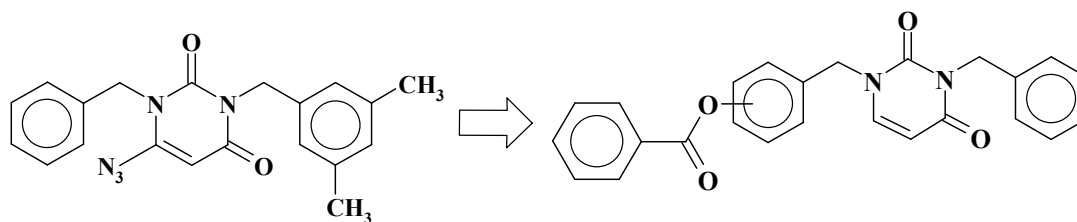


Рис. 4. Новые 1,3-дизамещенные производные урацила

Конформационная гибкость и возможная многовариантность связывания полученных моно- и дизамещенных производных урацила с обратной транскриптазой ВИЧ-1 делает данные вещества перспективными кандидатами в высокоактивные ННИОТ.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Синтез новых потенциальных противовирусных агентов — производных урацила, содержащих в положении 1 пиридинового цикла бензоилоксибензильный фрагмент, а также их N<sup>3</sup>-бензилзамещенных аналогов.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для <sup>1</sup>H и 100 МГц для <sup>13</sup>C) в ДМСО-D6 и CD3CN, внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках «Сорбфил», проявление в парах йода. В качестве элюента использовали этилацетат (А) и смеси этилацетат-гексан 7 : 3 (В) и 1 : 1 (С). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Синтез N<sup>1</sup>-[(бензоилокси)бензил]производных урацила был проведен в 3-й стадии. На первой

стадии изомерные толилбензоаты 1—3, полученные по известной методике [2], обработкой бромом в кипящем тетрачлорметане превращали в соответствующие бензоилоксибензилбромиды 4—6, которые затем конденсировали с эквимольным количеством 2,4-бис(триметилсилилокси)пиридинонов 7—9, полученных из соответствующих урацилов [10], в кипящем безводном 1,2-дихлорэтане в соответствии с ранее описанной методикой [7]. Целевые N<sup>1</sup>-замещенные производные урацила 10—14 были получены с выходами 71—80 %. В отличие от условий, предложенных Аоуата и соавт. [3], при конденсации 3-бензоилоксибензилбромида с 2,4-бис(триметилсилилокси)тиминоном целевой продукт 13 был получен с более высоким выходом (75 %). Согласно данным ТСХ, образовывались исключительно N<sup>1</sup>-замещенные продукты.

Обработка полученных изомерных продуктов 10, 11 и 14 25%-м мольным избытком бензилхлорида 15 в среде ДМФА в присутствии 12%-го мольного избытка карбоната калия [1] привела к образованию 3-бензилпроизводных 16—18 с выходами 58—65 % (рис. 5).

Физико-химические свойства производных урацила 10—18 представлены в табл.

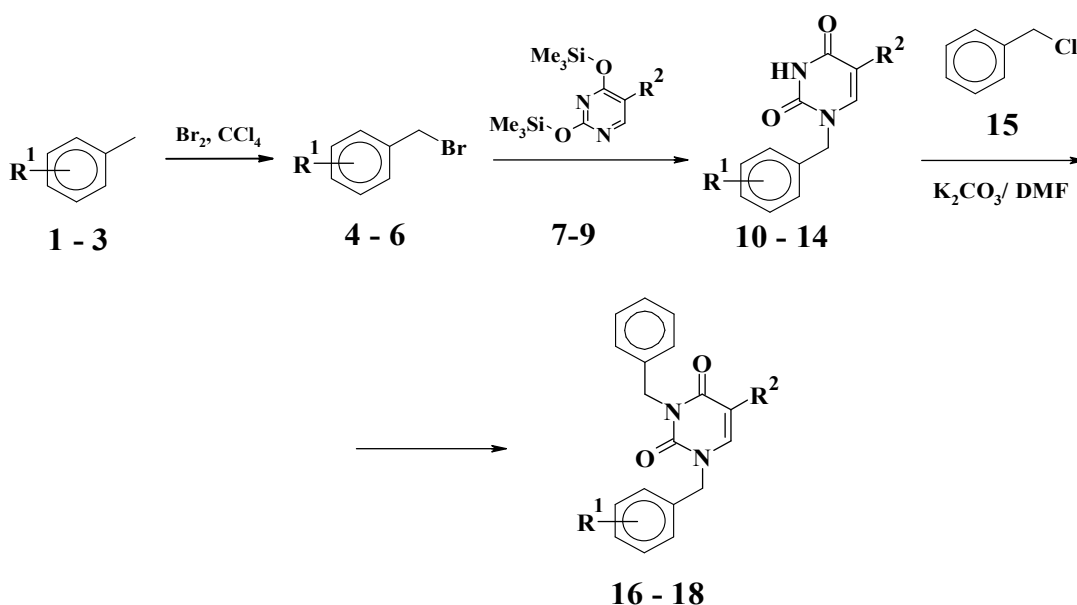


Рис. 5. Схема синтеза N<sup>1</sup>- монозамещенных и N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-дизамещенных производных урацила. R<sup>1</sup> = 2-BzO (1, 4, 10, 16), 3-BzO (2, 5, 11-13, 17), 4-BzO (3, 6, 14, 18); R<sup>2</sup> = H (7, 10, 11, 14-18), Br (8, 12), CH<sub>3</sub> (9, 13)

## Свойства синтезированных соединений

Соед.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %	R <sub>f</sub> (система)	Т.пл., °С
10	2-BzO	H	H	73	0,71 (A)	152— 154
11	3-BzO	H	H	80	0,62 (A)	161— 163
12	3-BzO	H	Br	72	0,75 (A)	222— 224
13	3-BzO	H	CH <sub>3</sub>	75	0,84 (A) 0,65 (B)	187— 188
14	4-BzO	H	H	71	0,73 (A)	269— 271
16	2-BzO	Bn	H	65	0,69 (C)	103— 105
17	3-BzO	Bn	H	60	0,68 (C)	112— 114
18	4-BzO	Bn	H	58	0,70 (C)	110— 112

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 4 новых, не описанных в литературе бензоилоксибензильных производных урацила, а также 3 их бензилированных аналога. Изучены спектральные и физико-химические свойства синтезированных соединений. Вещества данного ряда представляют интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Общий метод получения бензоилоксибензилбромидов (4—6).** В колбу объемом 100 мл, снабженную каплевой воронкой, помещали раствор 2,97 г (14,00 ммоль) соответствующего толилбензоата (1—3) в 35 мл безводного тетрахлорметана. К кипящему раствору при облучении светом прибавили по каплям раствор 0,72 мл (14,00 ммоль) брома в 15 мл тетрахлорметана. После обесцвечивания раствора и прекращения выделения бромоводорода тетрахлорметан упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход бромидов составил 58—72 %.

**1-[2-(Бензоилокси)бензил]урацил (10).** К раствору 2,31 г (9,00 ммоль) 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (7) в 25 мл безводного 1,2-дихлорэтана прибавляли раствор 2,62 г (9,00 ммоль) 2-бензоилоксибензилбромида (4) в 25 мл 1,2-дихлорэтана и полученную смесь кипятили в течение 35 ч. Затем реакционную массу охладили, осадок отфильтровали, фильтрат обработали 2-пропанолом и вновь отфильтровали. Полученный фильтрат упарили при пониженном давлении досуха, остаток перекристаллизовывали из этанола. Получили 2,12 г (выход 73 %) продукта в виде желтоватых игольчатых кристаллов.  $T_{\text{пл}} = 152—154$  °С. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д., J (Гц): 4,93 с (2H, CH<sub>2</sub>); 5,63 дд (1H, J = 7,8 и 2,2, H-5); 7,23—7,26 м (3H, ароматические H); 7,45—7,48 м (1H, ароматический H); 7,59 т (2H, J = 7,6, H-3', H-5''); 7,73 тд (1H, J = 7,6 и 0,8, H-4''); 7,79 д (1H, J = 7,8, H-6); 8,12 д (2H, J = 7,6, H-2'', H-6''); 11,38 с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д.:

53,4; 104,9; 124,2; 124,7; 128,4; 132,2; 132,3; 133,2; 133,2; 137,4; 142,1; 148,9; 154,2; 154,4; 167,1; 167,9.

Соединения 11—14 были получены аналогично.

**1-[3-(Бензоилокси)бензил]урацил (11).** Выход 80 %.  $T_{\text{пл}} = 161—163$  °С. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д., J (Гц): 4,91 с (2H, CH<sub>2</sub>); 5,53 дд (1H, J = 7,9 и 2,2, H-5); 7,31—7,34 м (3H, ароматические H); 7,42—7,45 м (1H, ароматический H); 7,58—7,63 м (3H, H-6, ароматические H); 7,74—7,77 м (1H, ароматический H); 8,16 д (2H, J = 7,1, H-2'', H-6''); 11,30 с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д.: 49,2; 104,7; 126,4; 129,8; 132,1; 132,1; 132,3; 132,5; 132,6; 133,3; 137,5; 148,8; 151,9; 154,2; 167,0; 167,7.

**1-[3-(Бензоилокси)бензил]-5-бромурацил (12).** Выход 72 %.  $T_{\text{пл}} = 222—224$  °С. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д., J (Гц): 4,94 с (2H, CH<sub>2</sub>); 7,24—7,30 м (3H, ароматические H); 7,46—7,48 м (1H, ароматический H); 7,59-7,62 м (2H, ароматические H); 7,74—7,77 м (1H, ароматический H); 8,14 д (2H, J = 7,3, H-2'', H-6''); 8,39 с (1H, H-6) 11,88 с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д.: 50,5; 95,4; 121,00; 121,5; 125,2; 128,9; 129,00; 129,8; 134,1; 138,4; 145,2; 150,5; 150,81; 159,7; 164,6.

**1-[3-(Бензоилокси)бензил]тимин (13).** Выход 75 %.  $T_{\text{пл}} = 187—188$  °С. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д., J (Гц): 1,76 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4,89 с (2H, CH<sub>2</sub>); 7,23—7,25 м (3H, ароматические H); 7,45—7,47 м (1H, ароматический H); 7,58—7,60 м (2H, ароматические H); 7,65 с (1H, H-6); 7,72—7,75 м (1H, ароматический H); 8,12 д (2H, J = 7,2, H-2'', H-6''); 11,35 с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д.: 15,3; 53,2; 112,6; 124,2; 124,7; 128,4; 132,2; 132,3; 133,2; 133,2; 137,4; 142,3; 144,6; 154,2; 154,4; 167,7; 167,9.

**1-[4-(Бензоилокси)бензил]урацил (14).** К раствору 2,31 г (9,00 ммоль) 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (7) в 25 мл безводного 1,2-дихлорэтана прибавляли раствор 2,62 г (9,00 ммоль) 4-бензоилоксибензилбромида (6) в 25 мл 1,2-дихлорэтана и полученную смесь кипятили в течение 35 ч. Выпадающий осадок целевого продукта отделили фильтрованием, обработали 2-пропанолом, вновь отфильтровали, остаток перекристаллизовывали из ДМФА. Получили 2,06 г (выход 71 %) продукта в виде белого мелкокристаллического вещества.  $T_{\text{пл}} = 269—270$  °С. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д., J (Гц): 4,91 с (2H, CH<sub>2</sub>); 5,63 дд (1H, J = 7,8 и 2,2, H-5); 7,29 д (2H, J = 8,5, H-2', H-6'); 7,39 д (2H, J = 8,5, H-3', H-5''); 7,59-7,62 м (2H, ароматические H); 7,75 тд (1H, J = 7,5 и 1,1, H-4''); 7,8 д (1H, J = 7,8, H-6); 8,12 д (2H, J = 8,1, H-2'', H-6''); 11,34 с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д.: 53,2; 104,8; 125,5; 132,1; 132,2; 132,4; 133,2; 137,5; 138,0; 149,00; 153,5; 154,4; 167,1; 168,00.

**1-[2-(Бензоилокси)бензил]-3-бензилурацил (16).** В плоскодонную колбу объемом 100 мл помещали 1,45 г (4,50 ммоль) 1-[2-(бензоилокси)бензил]урацила (10), 0,78 г (5,60 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия и 20 мл безводного ДМФА. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа

при 80 °С, после чего добавили 0,58 мл (5,10 ммоль) бензилхлорида (**15**) и перемешивали при 80 °С в течение 15 часов. Смесь профильтровали, осадок на фильтре промыли ДМФА, фильтрат упарили в вакууме. Полученный маслообразный остаток растерли с 30 мл гексана и оставили в холодильнике на ночь. Затвердевший продукт отфильтровали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из смеси этилацетат-гексан (1:1). Получили 1,86 г (выход 65 %) в виде бесцветного кристаллического вещества.  $T_{\text{пл}} = 103\text{--}105\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $D_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц): 4,83 с (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{N}^1\text{-CH}_2$ ); 4,99 с (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{N}^3\text{-CH}_2$ ); 5,71 д (1H,  $J = 7,9$ , H-5); 7,19-7,47 м (9H, ароматические H); 7,59-7,78 м (4H, ароматические H, H-6); 8,14 д (2H,  $J = 7,3$ , H-2", H-6").  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ , м.д.: 43,4; 47,3; 100,6; 123,2; 126,4; 127,1; 127,5; 128,3; 128,5; 128,7; 128,96; 129,3; 129,4; 130,0; 134,2; 137,0; 144,2; 148,7; 151,1; 162,3; 164,4.

Соединения **17** и **18** получали аналогично.

**1-[3-(Бензоилокси)бензил]-3-бензилурацил (17)**. Выход 60 %.  $T_{\text{пл}} = 112\text{--}114\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $D_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц): 5,00 с (4H,  $\text{N}^1\text{-CH}_2$ ,  $\text{N}^3\text{-CH}_2$ ); 5,83 д (1H,  $J = 7,8$ , H-5); 7,18—7,28 м (8H, ароматические H); 7,46—7,48 м (1H, ароматический H); 7,59-7,63 м (2H, ароматические H); 7,73—7,77 м (1H, ароматический H); 7,9 д (1H,  $J = 7,8$ , H-6); 8,14 д (2H,  $J = 7,3$ , H-2", H-6").  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ , м.д.: 43,5; 51,3; 100,8; 120,8; 121,4; 125,1; 127,1; 127,5; 128,3; 128,8; 129,0; 129,8; 129,9; 134,1; 137,1; 138,5; 144,4; 150,9; 151,3; 162,4; 164,6.

**1-[4-(Бензоилокси)бензил]-3-бензилурацил (18)**. Выход 58 %.  $T_{\text{пл}} = 110\text{--}112\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $D_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц): 4,99 с (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{N}^1\text{-CH}_2$ ); 5,02 с (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{N}^3\text{-CH}_2$ ); 5,83 д (1H,  $J = 7,9$ , H-5); 7,23—7,31 м (7H, ароматические H); 7,43 д (2H,  $J = 8,4$ , ароматические H); 7,59 т (2H,  $J = 7,8$ , ароматические H); 7,73 т (1H,  $J = 7,4$ , ароматический H); 7,90 д (1H, H-6); 8,13 д (2H,  $J = 7,3$ , H-2", H-6").  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр (ДМСО- $D_6$ )  $\delta$ , м.д.: 46,9; 54,5; 104,1; 125,5; 130,5; 130,9; 131,7; 132,2; 132,3; 133,2; 137,4; 137,8; 140,5; 147,7; 153,6; 154,7; 165,7; 167,9.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Орлова Ю. А., Озеров А. А. и др. // Бюлл. Волгоградского научного центра РАМН. — 2005. — Вып. 2. — С. 27—32.
2. Тутце Л., А́йхер Т. — Препаративная органическая химия. — М.: Мир, 1999. — 704 с.
3. Aoyama Y., Onishi H., Tanaka Y. // Tetrahedron Lett. — 1990. — Vol. 31 (8). — P. 1177—1180.
4. Cihlar T., Ray A. S. // Antiviral Res. — 2010. — Vol. 85 (1). — P. 39—58.
5. Isono Y., Sakakibara N., Ordonez P., et al. // Antivir Chem Chemother. — 2011. — Vol. 22 (2). — P. 57—65.
6. Nair V., Chi G., Ptak R., et al. // J. Med. Chem. — 2006. — Vol. 49 (2). — P. 445—447.
7. Malik V., Singh P., Kumar S. // Tetrahedron. — 2005. — Vol. 61 (16). — P. 4009—4014.
8. Menendez-Arias L., Betancor G., Matamoros T. // Antiviral Res. — 2011. — Vol. 92 (2). — P. 139—149.
9. Romines K.R., Freeman G.A., Schaller L.T., et al. // J. Med. Chem. — 2006. — Vol. 49 (2). — P. 727—739.
10. Su T. L., Watanabe K. A., Schinazi R. F., et al. // J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 29 (1). — P. 151—154.
11. Sweeney Z. K., Kennedy-Smith J. J., Wu J., et al. // ChemMedChem. — 2009. — Vol. 4 (1). — P. 88—99.