



C
(45) Julkaisu- ja ilmoitusnro 1711/83

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 487/06
// (C 07 D 487/06, 223:00, 235:00)

SUOMI-FINLAND

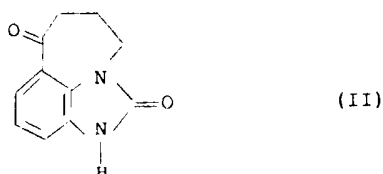
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

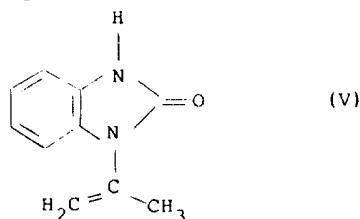
(21) Patentihakemus – Patentansökning 861730
(22) Hakemispäivä – Ansökningsdag 24.04.86
(23) Alkupäivä – Giltighetsdag 11.10.83
(41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig 24.04.86
(44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. –
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.06.88
(86) Kv. hakemus – Int. ansökan
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet 12.10.82
Ranska-Frankrike (FR) 8217054

- (71) Roussel-Uclaf, 35 Boulevard des Invalides, Paris, Ranska-Frankrike (FR)
(72) Daniel Frechet, Paris, Lucien Nedelec, Le Raincy,
Guy Plassard, Savigny S/Orge, Neil Leslie Brown, Paris, Ranska-Frankrike (FR)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä 5,6-dihydroimidatso/4,5,1-j-k//1/bentsatsepiini-2,7(1H,4H)dionin
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 5,6-dihydroimidazo-
/4,5,1-j-k//1/benzazepin-2,7(1H,4H)-dion
(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 833697 - Avdelad från ansökan 833697

(57) Tiivistelmä
Keksintö koskee menetelmää yhdisteen
valmistamiseksi, jonka kaava on (II)

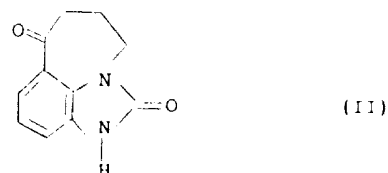


saattamalla yhdiste, jonka kaava on (V)

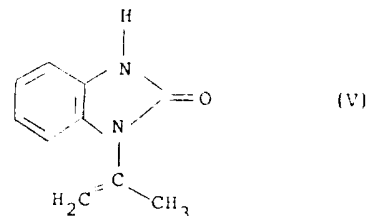


reagoimaan alkyyl-4-halogeenibutyraatin
kanssa, hydrolysoimalla näin saatu yh-
diste happamissa olosuhteissa, sen jäl-
keen saippuoimalla näin saadun yhdisteen
esteriryhmä ja lopuksi syklistoimalla
näin saatu happe.

(57) Sammandrag
Uppfinningen avser ett förfarande för
framställning av en förening med formeln
(II)



genom att omsätta en förening med formeln
(V)



med ett alkyl-4-halogenbutyrat,
hydrolysera den sålunda erhållna
föreningen under sura betingelser,
därefter förtvåla den sålunda erhållna
föreningen och slutligen cyklisera den
sålunda erhållna syran.

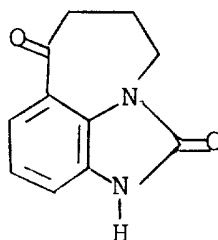
Menetelmä 5,6-dihydroimidatso[4,5,1-j-k][1]bentsatsepiini-2,7(1H,4H)dionin valmistamiseksi

Erotettu jakamalla patenttihakemuksesta 833697

5

Keksintö koskee menetelmää yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on (II)

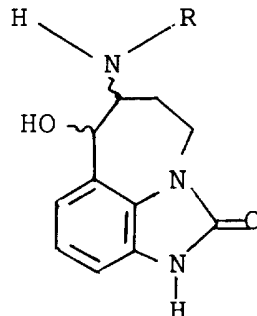
10



(II)

15 ja joka käytetään välituotteena valmistettaessa terapeuttisesti käyttökelpoisia 6-amino-7-hydroksi-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5,1-j-k][1]bentsatsepin-2(1H)onijohdannaisia, joiden kaava on (I)

20

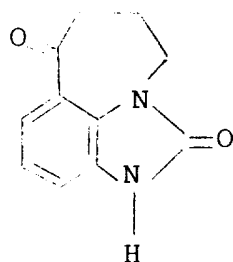


(I)

25

jossa R on vetyatomi, suoraketjuinen tai haarautunut, 1-8 hiiliatomia sisältävä alkyyli-
radikaali, joka voi olla substituoitu hydroksyyli-
radikaalilla, fenyyli-
radikaalilla, tai 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli-
radikaali, joka voi sisältää lisäksi typpi-
atomia, ja joka voi olla substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyli-
radikaalilla, ja aaltoviivat tarkoittavat sitä, että asemassa 7 olevalla hydroksyyli-
radikaalilla ja asemassa 6 olevalla aminoradikaalilla on toisiinsa nähden transkonfiguraatio,
kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että yhdiste, jonka kaava on (II)

5

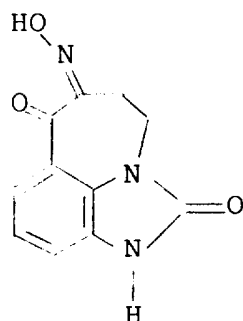


(II)

10

saatetaan reagoimaan alkyylinitriitin kanssa, edullisesti hap-
pon läsnäollessa, yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (III):

15

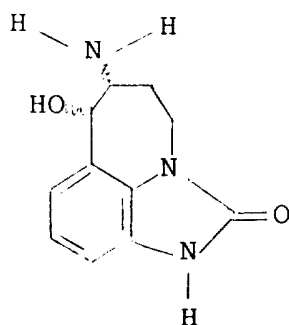


(III)

20

joka pelkistetään yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (I_A):

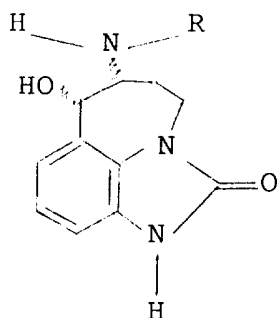
25

(I_A)

30

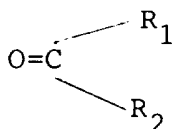
jossa aaltoviivat tarkoittavat samaa kuin edellä, ja että yh-
diste (I_A) sitten erotetaan ja haluttaessa muutetaan suolak-
si, tai alkyloidaan kun ensin on suojattu -NH₂-ryhmä bentsyyli-
johdannaisella, jolloin saadaan suojaryhmän poistamisen jäl-
keen yhdiste, jonka kaava on (I_B):

5

(I_B)

10 jossa aaltoviivat tarkoittavat samaa kuin edellä ja R tarkoittaa samaa kuin edellä, paitsi että se ei voi olla vetyatomi, minkä jälkeen yhdiste erotetaan ja haluttaessa muutetaan suolaksi, tai yhdiste (I_A) saatetaan reagoimaan karbonyylijohtannaisen kanssa, jonka kaava on (IV):

15



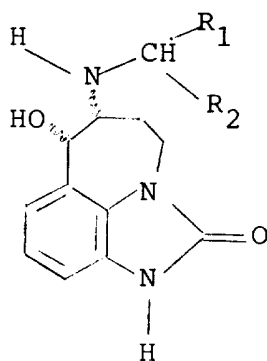
(IV)

20 jossa R₁ ja R₂ ovat sellaiset, että $-\text{CH} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix}$ tarkoittaa

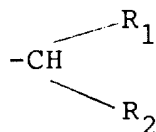
samaa kuin R edellä, paitsi että se ei voi olla vetyatomi eikä metyyliiradikaali, tertiäärin amiinin läsnäollessa ja sen jälkeen pelkistysaineen kanssa, yhdisteen saamiseksi,

25 jonka kaava on (I_C):

30

(I_C)

35 jossa aaltoviivat

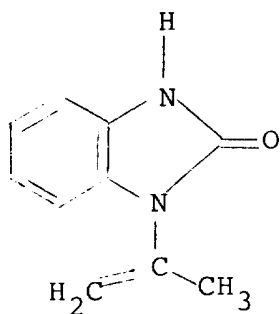


5

tarkoittavat samaa kuin edellä, ja että saatu yhdiste erotetaan.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettu yhdiste (II) on edellä kuvatussa menetelmässä käyttökelpoinen välituotteena.

Esillä olevalle keksinnölle on tunnusomaista, että yhdiste, jonka kaava on (V)

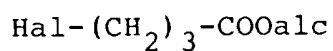


(V)

15

20

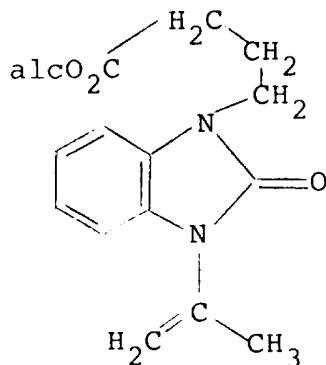
saatetaan reagoimaan alkyyli-4-halogeenibutyyraatin kanssa, jonka kaava on (VI)



(VI)

25

jossa Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi ja alc on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, minkä jälkeen näin saatu yhdiste, jonka kaava on (VII)

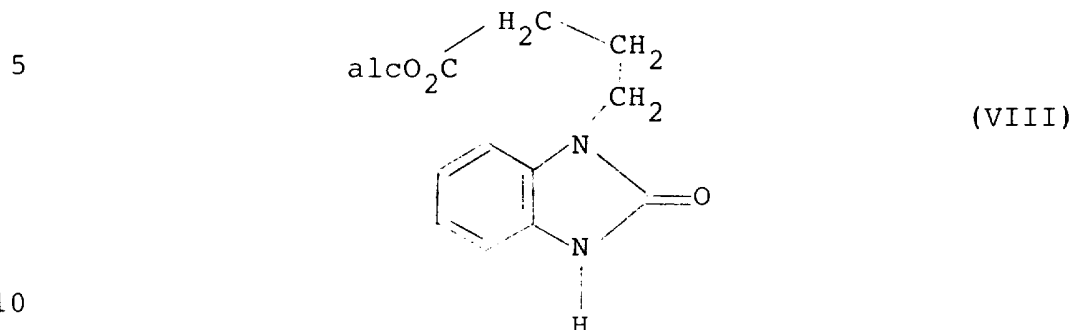


(VII)

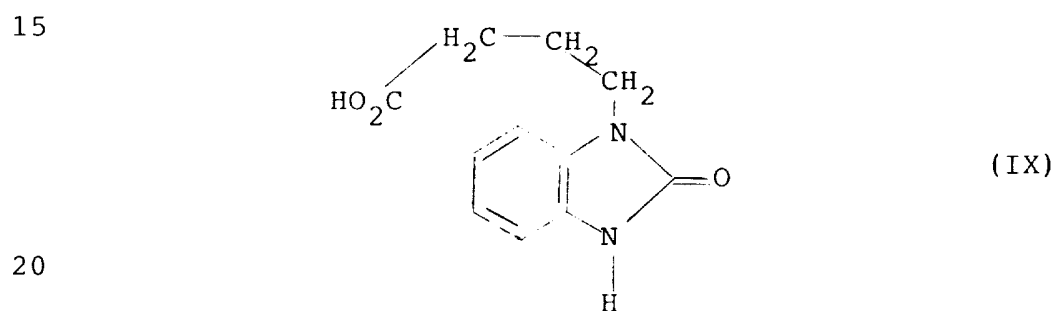
30

35

hydrolysoidaan happamissa olosuhteissa yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VIII)



ja jonka esteriryhmä saippuoidaan hapon saamiseksi, jonka kaava on (IX)



ja jonka sivuketju syklisoidaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

25 Keksinnön mukaisen menetelmän suositeltavan suoritusmuodon mukaisesti:

- alkyylihalogeenibutyraatti on edullisesti metyyli- tai etyylibromibutyraatti ja kondensointi suoritetaan emäksen kuten alkalimetallihydridin läsnäollessa;
- 30 - kaavan (VII) mukaisen yhdisteen hydrolyysi suoritetaan hapon kuten rikkihapon läsnäollessa käyttämällä reaktiossa liuottimena alkoholia kuten etanolia;
- kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen saippuointi suoritetaan emäksen kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin avulla
- 35 alkoholissa kuten metanolissa tai etanolissa;
- kaavan (IX) mukaisen yhdisteen sivuketjun syklisointi suoritetaan joko valmistamalla happokloridi esimerkiksi reaktiolla

tionyylikloridin kanssa, jota sitten käsitellään Lewis-hapolla esimerkiksi alumiinikloridilla orgaanisessa liuottimessa kuten metyleenikloridissa tai dikloorietaanissa, tai sitten vettä poistavan aineen kuten polyfosforihapon avulla.

- 5 Lähtöaineena käytetty kaavan V mukainen yhdiste on tunnettu ja kuvattu esimerkiksi julkaisussa J.Chem.Soc.Perkin I (1982) - 261.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

- 10 (6RS,trans)-6-amino-7-hydroksi-4,5,6,7-tetrahydroimidatso[4,5,1-j-k]/[1]/bentsatsepin-2-(1H)-onin hydrokloridi

Vaihe A:

- 15 1,3-dihydro-2-okso-3-fenyyylimetyyli-1H-bentsimidatsoli-1-butanolin etyyliesteri

- Sekoitettiin 29,6 g 1,3-dihydro-1-fenyyylimetyyli-2H-bentsimidatsoli-2-onia (kuvattu julkaisussa Helv. (44) 1961 p 1278) 296 cm³:iin dimetyyliformamidia, lisättiin 30 minuutin aikana 7,6 g natriumhydridiä 50-prosenttisena öljyseoksena, sekoitettiin vielä 30 minuuttia, reaktioseos jäähdytettiin +5 °C:seen, lisättiin tipoitain 33,9 g etyyli-4-bromibutyraattia 15 minuutin aikana ja sekoitusta jatkettiin vielä 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuos kaadettiin 900 cm³:iin jäävettä, uutettiin eetterillä, uutteen pestiin 25 vedellä, kuivatettiin, haihdutettiin kuiviin ja näin saatu öljy liuotettiin 50 cm³:iin isopropyylieetteriä, jätettiin kiteytymään 16 tunniksi, kiteet erotettiin linkoamalla ja saatiin näin 22,6 g haluttua yhdistettä (sp ≈ 50 °C), (sp ≈ 52 °C kiteytettynä uudelleen sykloheksaanista).

- 30 Analyysi C₂₀H₂₂N₂O₃ = 338,39

Laskettu: C % 70,98, H % 6,55, N % 8,28

Saatu: 70,8 6,6 8,2

Vaihe B:

- 35 1,3-dihydro-2-okso-3-fenyyylimetyyli-1H-bentsimidatsoli-1-voihappo

Keitettiin palautusjäähdyttären 3 tunnin ajan typpikaasukenässä seosta, joka sisälsi 40,6 g edellä saatua tuotetta

ja 400 cm³ natriumhydroksidin 1N metanoliliuosta, seos konsentroitiin puoleen tilavuuteensa, se kaadettiin 1 litraan jäävettä, lisättiin konsentroitua kloorivetyhappoa kunnes seoksen pH oli 2, tuote erotettiin linkoamalla, pestiin, kuivatettiin ja näin saatiin 35,2 g haluttua tuotetta, $sp \approx 166^{\circ}\text{C}$ (168 °C uudelleen kiteytettynä etyyliasetaatista).

Analyysi: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 = 310,33$

Laskettu: C % 69,66, H % 5,84, N % 9,02

Saatu: 69,4 5,9 8,9

10 Vaihe C:

5,6-dihydro-1-fenyylimetyyli-imidatso[4,5,1-j-k]/1/-bentsatsepiini-2,7-(1H,4H)-dioni

Suspensioitiin 21,5 g edellä saatua yhdistettä 430 cm³:iin kloroformia, lisättiin 21,5 g tionyylikloridia, reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttären 1 tuntia ja 15 minuuttia ja se haihdutettiin sitten kuiviin alennetussa paineessa.

Näin saatu tuote liuotettiin 860 cm³:iin dikloorietaania inertissä kaasukehässä, jäähdytettiin +15 °C:seen, lisättiin 18,67 g alumiinikloridia, sekoitettiin 4 tunnin ajan 20 °C:ssa, reaktioseos kaadettiin 1 litraan jäävettä, lisättiin 43 cm³ konsentroitua kloorivetyhappoa, sekoitettiin 10 minuuttia ja suodatettiin. Orgaaninen faasi erotettiin dekantoimalla, vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla, orgaaniset faasit yhdistettiin, ne pestiin kaliumkarbonaatin 10-prosenttisella vesiliuoksella, kunnes pesuveden pH oli 6, kuivatettiin, haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, tuote kiteytettiin etyyliasetaatista ja saatiin kuivaksi linkoamalla 8,7 g haluttua yhdistettä ($sp = 135^{\circ}\text{C}$).

30 Analyysi: (uudelleen kiteytettynä isopropanolista)

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 = 292,32$

Laskettu: C % 73,95, H % 5,51, N % 9,58

Saatu: 73,9 5,5 9,4

Vaihe D:

35 5,6-dihydro-imidatso-[4,5,1-j-k]-/1/-bentsatsepiini-2,7-(1H,4H)-dioni

Kuumennettiin inertissä kaasukehässä 150 °C:seen seos,

joka sisälsi 29,2 g edellä saatua yhdistettä, 292 g o-fosforihappoa ja 14,1 g fenolia ja seos jäädytettiin kahden tunnin kuluttua noin +35 °C:seen, seos kaadettiin samalla sekoittaen 1200 cm³:iin jäävettä, lisättiin 2 litraa metyleenikloridia, seos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla, liukenematon aineosa suodatettiin ja pestiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Saatiin 9,7 g haluttua yhdistettä (sp = 235 °C) kiteyttämällä edellä saatu jäännös uudelleen ja puhdistamalla se sitten kromatografisesti paineella (eluentti: etyyliasetaattia - metanoli - trietyyliamiini 90-2-2).

Analyysi: C₁₁H₁₀N₂O₂ = 202,20

Laskettu: C % 65,33, H % 4,98, N % 13,85

Saatu: 65,0 4,9 13,7

15 Vaihe E:

4,5-dihydro-imidatso-[4,5,1-j-k]-[17]-bentsatsepiini-2,6,7-(1H)-trionin oksiimi

Suspendoitiin inertissä kaasukehässä 15,5 g edellä saatua yhdistettä 620 cm³:iin tetrahydrofuraania, seos jäädytettiin +5 °C:seen, lisättiin 42,5 cm³ kloorivetyhapon 1,8N etanoliliuosta ja 10,5 cm³ tert-butyylim-nitriittiä, sekoitettiin 3 tuntia +5 °C:ssa, tuote erotettiin linkoamalla, pestiin tetrahydrofuraanilla ja sen jälkeen kloroformin ja metanolin seoksella (1:1) ja näin saatiin 16,5 g haluttua tuotetta (sp > 280 °C).

25 Vaihe F:

(6RS-trans)-6-amino-7-hydroksi-4,5,6,7-tetrahydro-imidatso-[4,5,1-j-k]-[17]-bentsatsepiini-2(1H)-onin hydrokloridi

30 Suspendoitiin 4 g edellä saatua yhdistettä ja 2 g palladiumia 10-prosenttisena hiiliseoksena 150 cm³:iin metanolia, sekoitettiin vetykaasun läsnäollessa 2 tuntia ja 30 minuuttia, suodatettiin, suodos jäädytettiin jäähauteella ja lisättiin hitaasti samalla kevyesti sekoittaen 0,66 g natriumboorihydridiä, sekoitettiin vielä 1 tunti ja 30 minuuttia +5 °C:ssa ja seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa +30 °C:ssa. Saatu jäännös liuotettiin 15 cm³:iin

metanolia, lisättiin kloorivetyä sisältävää etyyliasetaattia, kunnes seoksen pH oli 1 - 2, tuote erotettiin linkoamalla ja näin saatiin 3,6 g haluttua hydrokloridia. ($Sp > 260^{\circ}C$).

Yhdiste kiteytettiin uudelleen metanolista ja sen jälkeen
5 etanolista ($sp > 260^{\circ}C$).

Analyysi: $C_{11}H_{14}N_3ClO_2 = 255,7$

Laskettu: C % 51,66, H % 5,51, N % 16,43, Cl % 13,86

Saatu: 51,5 5,6 16,7 14,2

Esimerkki 2

10 4,5-dihydro-imidatso[4,5,1-j-k][1]bentsatsepiini-2,7-(1H,6H)-dioni

Vaihe A:

2,3-dihydro-3-(1-metyleenietenylyli)-2-okso-1H-bentsimidatsoli-1-voihapon etyyliesteri

15 Sekoitettiin 5,75 g natriumhydridiä 50-prosenttisena öljyseoksena 10 cm³:iin dimetyyliformamidia, lisättiin 45 minuutin aikana pitäen lämpötila samalla $20^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$:ssa 19 g 1,3-dihydro-1-(1-metyylietenyyli)-2H-bentsimidatsoli-2-onia (kuvattu julkaisussa J.Chem.Soc.perkin (1982) 261)

20 150 cm³:ssä dimetyyliformamidia ja sekoitusta jatkettiin vielä puoli tuntia. Lisättiin 15 minuutin aikana 23,4 g etyyli-4-bromibutyaattia ja sekoitettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin 800 cm³:iin jäävettä, uutettiin eetterillä, pestiin vedellä, kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin 33 g haluttua yhdistettä.

Vaihe B:

2,3-dihydro-2-okso-1H-bentsimidatsoli-1-voihapon etyyliesteri

30 Sekoitettiin 15,5 cm³ rikkihappoa 155 cm³:iin etanolia, seos jäähdytettiin 0 - +5 $^{\circ}C$:seen, lisättiin 31,4 g edellä saatua yhdistettä ja sekoitettiin 5 tuntia 0 - +5 $^{\circ}C$:ssa. Reaktioseos neutraloitiin natriumhydroksidiliuoksella ja se kaadettiin 1,5 litraan jäävettä ja sekoitettiin 5 minuuttia. Muodostunut saostuma erotettiin linkoamalla, pestiin vedellä
35 ja näin saatiin 22 g haluttua yhdistettä. $Sp = 88^{\circ}C$.

Vaihe C:

2,3-dihydro-2-okso-1H-bentsimidatsoli-1-voihappo

Liutettiin 22 g vaiheessa B saatua yhdistettä 22 cm³:iin natriumhydroksidiliuosta ja 200 cm³:iin metanolia. Keitettiin palautusjäähdyttään tunnin ajan, metanoli haihdutettiin pois ja jäännös otettiin talteen 1,5 litraan jäävet-

5 tä. Reaktioseos tehtiin happamaksi lisäämällä konsentroitua kloorivetyhappoa, muodostunut saostuma erotettiin linkoamalla, pestiin vedellä ja näin saatiin 18,1 g tuotetta. Sp = 180 °C. Tuote kiteytettiin uudelleen isopropanolista ja saatiin 15,2 g haluttua yhdistettä. Sp = 185 °C.

10

Vaihe D:

4,5-dihydro-imidatso[4,5,1-j-k7[1]bentsatsepiini-2,7-(1H,6H)-dioni

Keitettiin palautusjäähdyttään puolentoista tunnin ajan seosta, joka sisälsi 300 cm³ kloroformia, 15,2 cm³

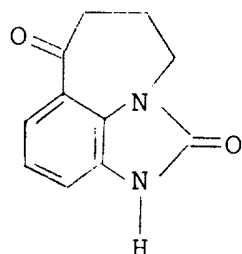
15 tionyylikloridia ja 15,2 g edellisessä vaiheessa saatua happoa. Reaktioseos jäähdytettiin +15 °C:seen ja lisättiin kerralla 18,4 g alumiinikloridia. Sekoitettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa ja reaktioseos kaadettiin 600 cm³:iin jäävettä, joka sisälsi 15 cm³ konsentroitua kloorivetyhappoa, sekoit-

20 tiin 5 minuuttia ja muodostunut saostuma erotettiin linkoamalla ja näin saatiin 9,9 g haluttua yhdistettä raakatuotteena. Emäliuoksesta saatiin vielä talteen 2,5 g. Saadut tuote-erät yhdistettiin ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista. Saatiin 8,5 g haluttua yhdistettä. Sp = 238 °C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 5,6-dihydroimidatso[4,5,1-j-k][1]bentsat-
sepiini-2,7(1H,4H)dionin valmistamiseksi, jonka kaava on (II)

5

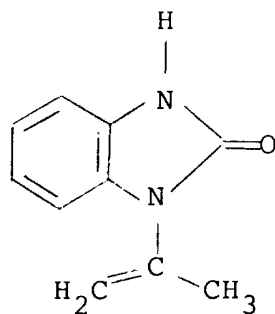


(II)

10

t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on (V)

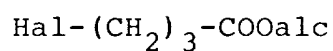
15



(V)

20

saatetaan reagoimaan alkyyli-4-halogeenibutyyraatin kanssa,
jonka kaava on (VI)

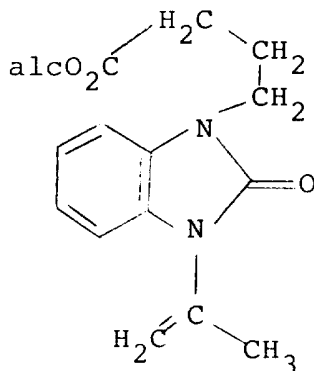


(VI)

25

jossa Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi ja alc on 1 - 4
hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, minkä jälkeen näin saatu
yhdiste, jonka kaava on (VII)

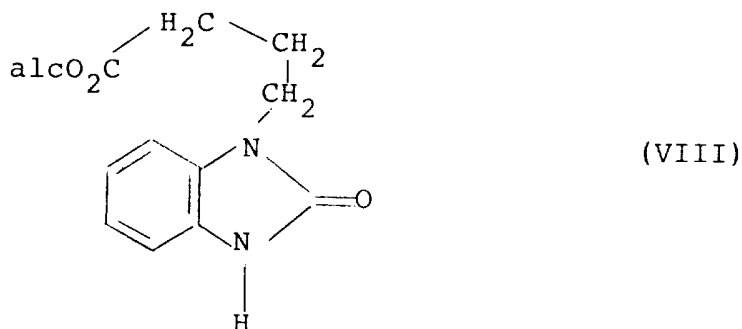
30



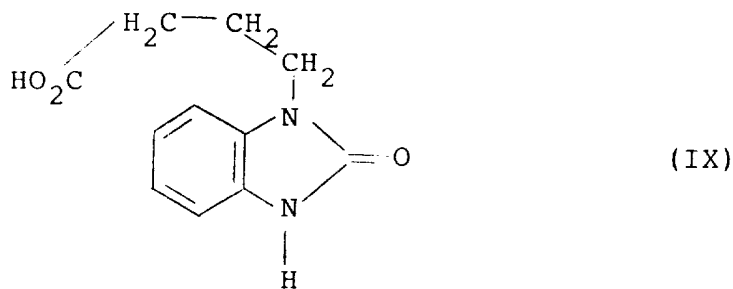
(VII)

35

hydrolysoidaan happamissa olosuhteissa yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VIII)



ja jonka esteriryhmä saippuoidaan hapon saamiseksi, jonka kaava on (IX)



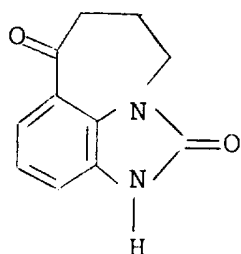
ja jonka sivuketju syklisoidaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että

- 25 - alkyyli-4-halogeenibutyraatti on metyyli- tai etyyli-4-butyraatti ja kondensointi suoritetaan emäksen kuten alkali-metallihydridin läsnäollessa;
- kaavan (VII) mukainen yhdiste hydrolysoidaan hapon kuten rikkihapon läsnäollessa alkoholissa kuten etanolissa;
- 30 - kaavan (VIII) mukainen yhdiste saippuoidaan emäksellä kuten natrium- tai kaliumhydroksidilla alkoholissa kuten metanolissa tai etanolissa;
- kaavan (IX) mukaisen yhdisteen syklisointi suoritetaan joko valmistamalla happokloridi, jota käsitellään Lewis-hapolla
- 35 kuten alumiinikloridilla orgaanisessa liuottimessa kuten metyleenikloridissa tai dikloorietaanissa, tai dehydratointi-aineen kuten polyfosforihapon vaikutuksesta.

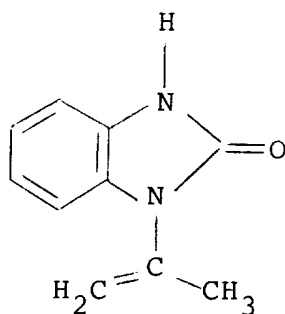
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 5,6-dihydroimidazo-
[4,5-j-k][1,7]bensazepin-2,7(1H,4H)dion med formeln (II)



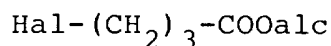
(II)

k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln
(V)



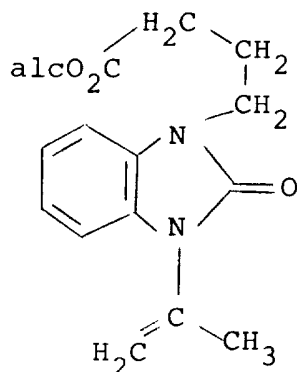
(V)

omsätts med ett alkyl-4-halogenbutyrat med formeln (VI)



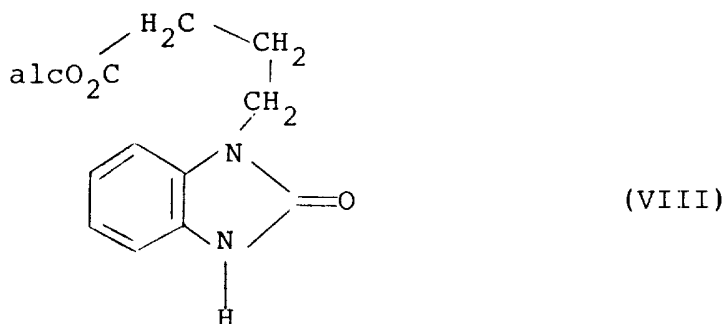
(VI)

vari Hal är en klor-, brom- eller jodatomb och alc är en
alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, varefter den sålunda erhållna
föreningen med formeln (VII)

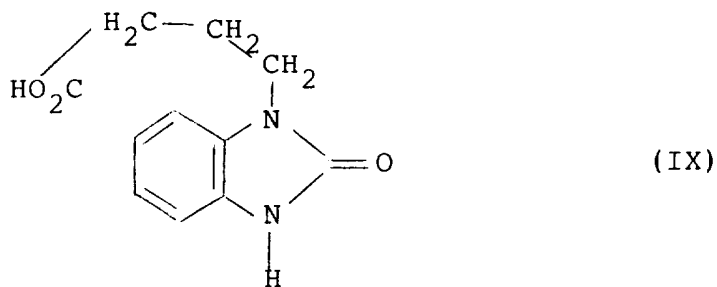


(VII)

hydrolyseras under sura betingelser för erhållande av en förening med formeln (VIII)



10 i vilken estergruppen förtvålas för erhållande av en förening med formeln (IX)



20 i vilken sidokedjan cykliseras för erhållande av en förening med formeln (II).

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att

- 25 - alkyl-4-halogenbutyratet utgörs av metyl- eller etyl-4-butyrat och kondenseringen utförs i närvaro av en bas såsom en alkalimetallhydrid;
- föreningen med formeln (VII) hydrolyseras i närvaro av en syra såsom svavelsyra i en alkohol såsom metanol;
- 30 - föreningen med formeln (VIII) förtvålas med en bas såsom natrium- eller kaliumhydroxid i en alkohol såsom metanol eller etanol;
- cykliseringen av föreningen med formeln (IX) utförs antingen genom att framställa en syraklorid, vilken behandlas
- 35 med en Lewis-syra såsom aluminiumklorid i ett organiskt lösningsmedel såsom metylenklorid eller diklorethan, eller genom inverkan av ett dehydratiseringsmedel såsom polyfosforsyra.