

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 913 128**

51 Int. Cl.:

C07D 239/46 (2006.01)

C07D 239/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2019** **PCT/IB2019/051155**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2019** **WO19166901**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2019** **E 19709566 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2022** **EP 3759082**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de 6-clorometiluracilo**

30 Prioridad:

28.02.2018 IT 201800003134

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.05.2022

73 Titular/es:

PROCOS S.P.A. (100.0%)

Via Matteotti 249

28062 Cameri (NO), IT

72 Inventor/es:

MORANA, FABIO;

GOBBATO, STEFANO;

ROLETTO, JACOPO y

PAISSONI, PAOLO

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 913 128 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

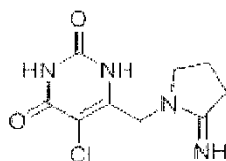
Procedimiento de síntesis de 6-clorometiluracilo

Campo técnico de la invención

- 5 La invención se refiere a un procedimiento de síntesis de 6-clorometiluracilo (6-(clorometil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona) a partir de 4-cloroacetoacetato de etilo y hemisulfato de S-metilisotiourea mediante el aislamiento del nuevo intermedio 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona, y su posterior tratamiento con ácido sulfúrico acuoso.

Antecedentes de la invención

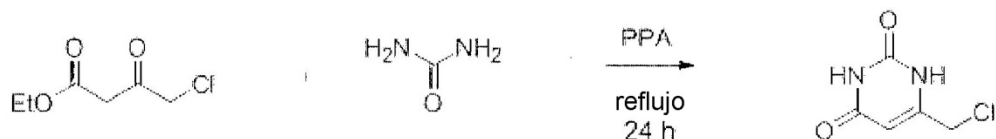
- 10 El 6-clorometiluracilo es un intermediario clave en la síntesis de los inhibidores de la timidina fosforilasa, incluido el tipiracilo. Este último, en combinación con la trifluridina, es un principio activo utilizado en un medicamento propio para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.



TIPIRACIL 5-chloro-6-((2-iminopirrolidin-1-il)metil) pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

En la literatura se han descrito varias preparaciones de 6-clorometiluracilo:

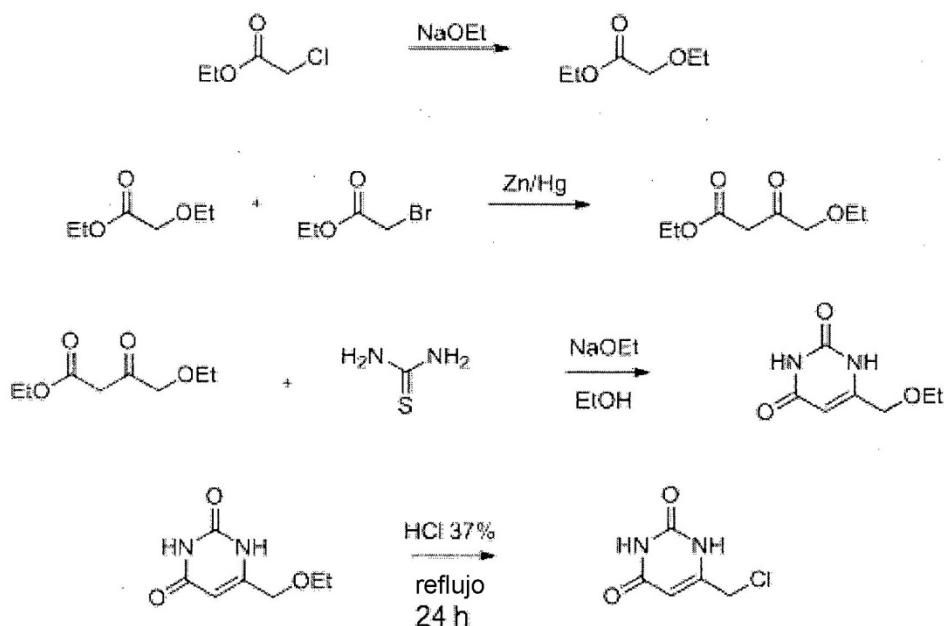
- 15 Heterocycl. Commun. 2013, 19(6), 401-404 informa de la condensación en caliente de 4-cloroacetato de etilo y urea en presencia de ácido polifosfórico (PPA)



- 20 Dada la baja reactividad de uno de los dos reactivos, la urea, dicho procedimiento requiere condiciones extremadamente drásticas (uso de ácidos inorgánicos como disolventes no diluidos, largos tiempos de reacción y temperaturas muy elevadas). Además, los autores se refieren al producto como un "polvo marrón", una descripción que implica su baja pureza ya que, cuando es puro, es un sólido cristalino blanco.

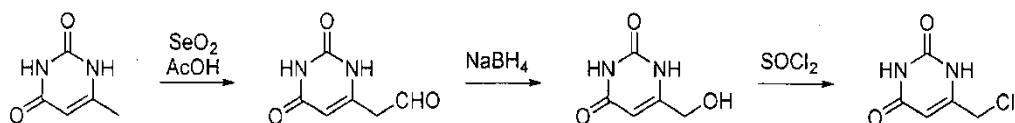
Synthetic Communications 2002, 32(6), 851-855 informa de la misma condensación en ausencia de ácido, promovida por el uso de microondas. Dicho procedimiento tiene el inconveniente de no ser viable industrialmente debido al uso de microondas.

- 25 J. Am. Chem. Soc. 1914, 36 (8), 1742-1747 describe la síntesis en 4 etapas, partiendo de cloroacetato de etilo y etóxido de sodio, dando inicialmente el éster etílico del ácido etoxiacético; este último se condensa con bromoacetato de etilo en presencia de amalgama de zinc para dar 4-etoacetato de etilo que, por reacción con tiourea y posterior hidrólisis en caliente en ácido clorhídrico acuoso, da el producto deseado



La duración de la síntesis y el uso de la amalgama de zinc (que es muy tóxica) hacen que este método sea poco atractivo para el escalado industrial.

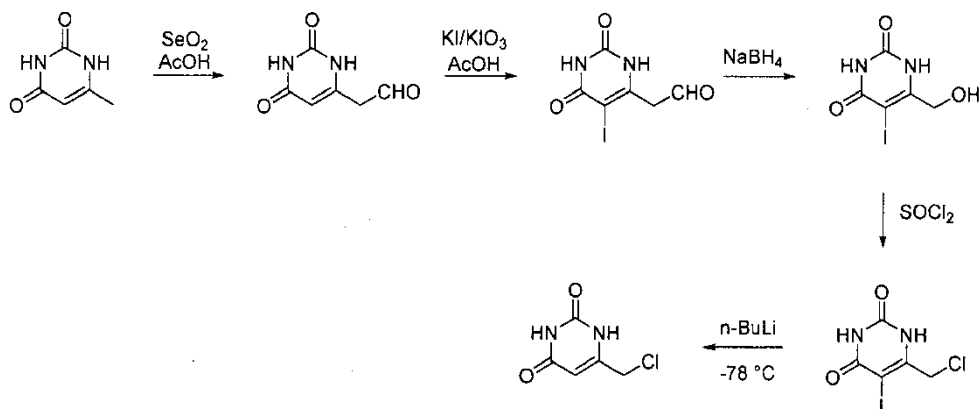
- 5 Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids 2005, 24 (5-7):367-373 y Eur. J. Med. Chem. 2013, 70, 400-410 describe una secuencia que comienza con la oxidación del 6-metiluracilo a uracilo-6-carbaldehído en presencia de dióxido de selenio, seguida de la reducción con borohidruro de sodio y la cloración con cloruro de tionilo



Nuevamente, la duración de la síntesis y el uso de elementos altamente tóxicos, como el selenio, hacen que el procedimiento tenga poco interés industrial.

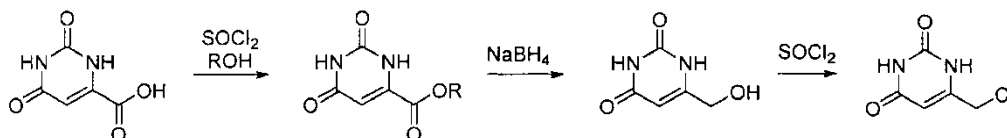
- 10 El documento CN106892902A divulga la misma secuencia, excepto que la primera oxidación a aldehído se efectúa en presencia de óxido de cobre (CuO). La duración de la síntesis y el uso de metales de transición, que pueden contaminar el producto final, hacen que este procedimiento no tenga interés industrial.

El documento CN105906573A divulga un procedimiento que comienza con la oxidación idéntica de 6-metiluracilo a uracilo-6-carbaldehído, seguido de yodación, reducción a alcohol, cloración y eliminación de yodo con butilitio



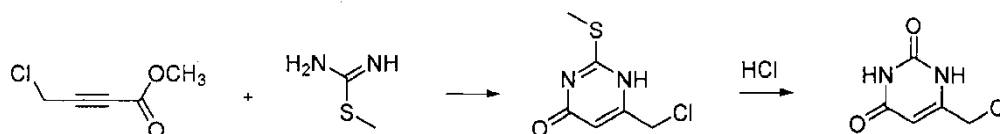
Dicho procedimiento tiene numerosas desventajas evidentes, como el gran número de etapas, el uso de sustancias tóxicas como el selenio, el uso de oxidantes como el yodato de potasio, y las drásticas condiciones de reacción de la etapa final, que se requieren para manejar un reactivo organometálico de forma segura, e incompatible con los procedimientos industriales.

Los documentos CN104725324A y CN106831607 divulgan la esterificación del ácido orótico, seguida de reducción y cloración



- 5 El coste considerable de la materia prima, el número de etapas y el uso de una sustancia tóxica en la etapa que da lugar al producto hacen que este procedimiento sea muy poco atractivo.

Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) 1988, 330(4), 607-16 informa de una síntesis en dos etapas que comienza con 4-clorobut-2-inoato de metilo y S-metilisotiurea, mediante el aislamiento del intermedio 6-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4(1H)-ona



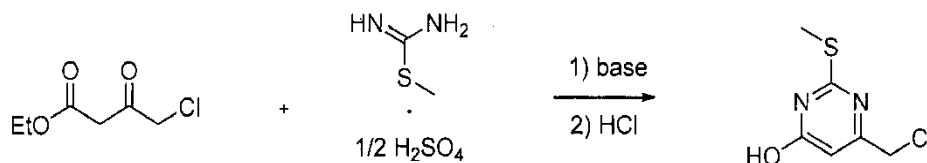
- 10 Dicho procedimiento parece desventajoso debido a la baja disponibilidad comercial del alquino de partida, para cuya síntesis se requerirían etapas adicionales, lo que significa que la calidad y el rendimiento del alquino son desconocidos.

Además, la primera etapa se efectúa haciendo reaccionar las dos materias primas en un medio fuertemente básico a 70 °C. Sin embargo, se sabe que la S-metilisotiurea (y sus sales) ya se degrada a temperatura ambiente en presencia de hidróxido de sodio, liberando metanotiol gaseoso. Dicho procedimiento se utiliza para generar indirectamente metanotiol como reactivo en los procedimientos que requieren su uso, ya que es un gas tóxico, maloliente y extremadamente volátil. Véase, por ejemplo, el artículo "Ex situ Formatio of Methanrthiol: Application in the Gold(I)-Promoted Anti-Markovnikov Hydrothiolation of Olefins" Angew. Chem. Int. Ed., 2018, 57 (42) 13887-13891.

Los problemas de seguridad del operador y del medio ambiente debidos a la liberación incontrolada de metanotiol irían acompañados en este caso de problemas químicos, ya que el gas realiza una sustitución nucleofílica en el átomo de cloro, dando lugar al subproducto 6-((metiltio)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, como se analiza a continuación y se muestra en el Esquema 2.

La formación de dicho subproducto se favorece especialmente en la segunda etapa, ya que se utiliza ácido clorhídrico acuoso para hidrolizar el grupo tiometilo del anillo; la solubilidad del metanotiol en dicho ácido acuoso es muy alta, y el gas retenido en la solución se incorpora totalmente a la molécula, lo que conduce a la formación posterior de 6-((metiltio)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, con una pérdida de rendimiento del producto final 6-clorometiluracilo y una purificación casi imposible mediante métodos fácilmente industrializables, como la cristalización.

La síntesis de 6-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4(1H)-ona también se describe en los documentos WO2007080382A1, WO2008023180A1, WO2009007749A2, WO2004063156, CN103980253A, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 4163-4168 y Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1925-1931 que informan del aislamiento del compuesto a partir de 4-cloroacetoacetato de etilo y hemisulfato de S-metilisotiurea. En estos casos, el producto se presenta a veces en su forma tautomérica 6-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4-ol, como se muestra en el siguiente Esquema



En tales procedimientos, la molécula se aísla por filtración después de que la reacción se haya efectuado a 25°C. También se recomienda expresamente que el licor madre de la filtración se acidifique para obtener otro precipitado y aumentar el rendimiento del producto deseado. En Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1925-1931 el producto se aísla neutralizando la mezcla de reacción con ácido clorhídrico, seguido de extracción y cromatografía en columna.

En la práctica, estas operaciones implican desventajas obvias.

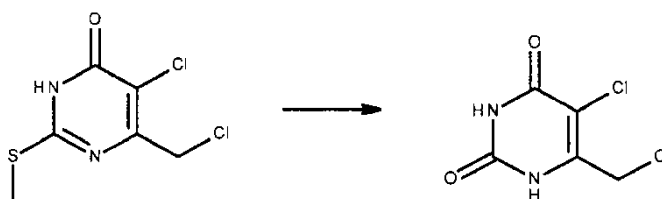
La realización de la reacción a 25°C acelera la degradación parcial de uno de los dos reactivos, el 4-cloroacetoacetato de etilo, que es inestable a valores de pH básicos debido a la presencia de bases inorgánicas como los carbonatos o como el hidróxido de calcio utilizado en Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1925-19. Dicha degradación compite con la reactividad de la molécula para dar el producto deseado, por lo que afecta negativamente a su rendimiento y pureza.

A temperatura ambiente, la presencia de numerosas especies salinas inorgánicas, liberadas por uno de los dos reactivos, presentes en forma de hemisulfato, y por la base inorgánica utilizada, favorece la liberación incontrolada de metilmercaptano gaseoso del producto deseado, que por tanto evoluciona parcialmente a 6-clorometiluracilo.

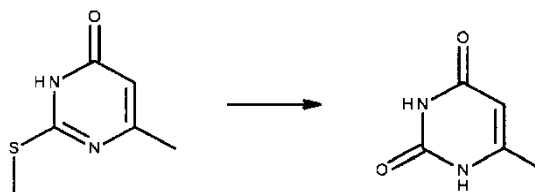
Este desarrollo incontrolado de gas se acelera añadiendo HCl al licor madre de filtración. El precipitado resultante suele ser una mezcla de tres productos: el producto deseado, el 6-clorometiluracilo, y la 6-((metiltio)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, ya que el ácido clorhídrico no sólo favorece la liberación del metilmercaptano, sino también su permanencia en solución para sustituir el átomo de cloro terminal por sustitución nucleofílica, como se muestra en el Esquema 2, dado a continuación.

Demostrando la multiplicidad de subproductos generados por este procedimiento, Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1925-1931 indica expresamente (p. 1930) que el producto fue "purificado" por cromatografía en columna, sin especificar el grado de pureza del producto obtenido. Además, la necesidad de purificación cromatográfica impide que este procedimiento sea escalable industrialmente.

El documento CN103980253A divulga la hidrólisis de 5-cloro-6-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4(1H)-ona a 5-cloro-6-clorometilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona con una solución de ácido clorhídrico 6M o ácido sulfúrico 2M



Yakugaku Zasshi, 1950, 70, 134-137 describe la hidrólisis en caliente de 6-metil-2-metiltiopirimidin-4(1H)-ona a 6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona con ácido sulfúrico



Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de 6-clorometiluracilo que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar el 4-cloroacetato de etilo y el hemisulfato de S-metilisotiourea para dar el intermedio aislado 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona;

b) hacer reaccionar dicha 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona con ácido sulfúrico acuoso para dar 6-clorometiluracilo.

El intermediario 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona es novedoso, y es otro objeto de la invención.

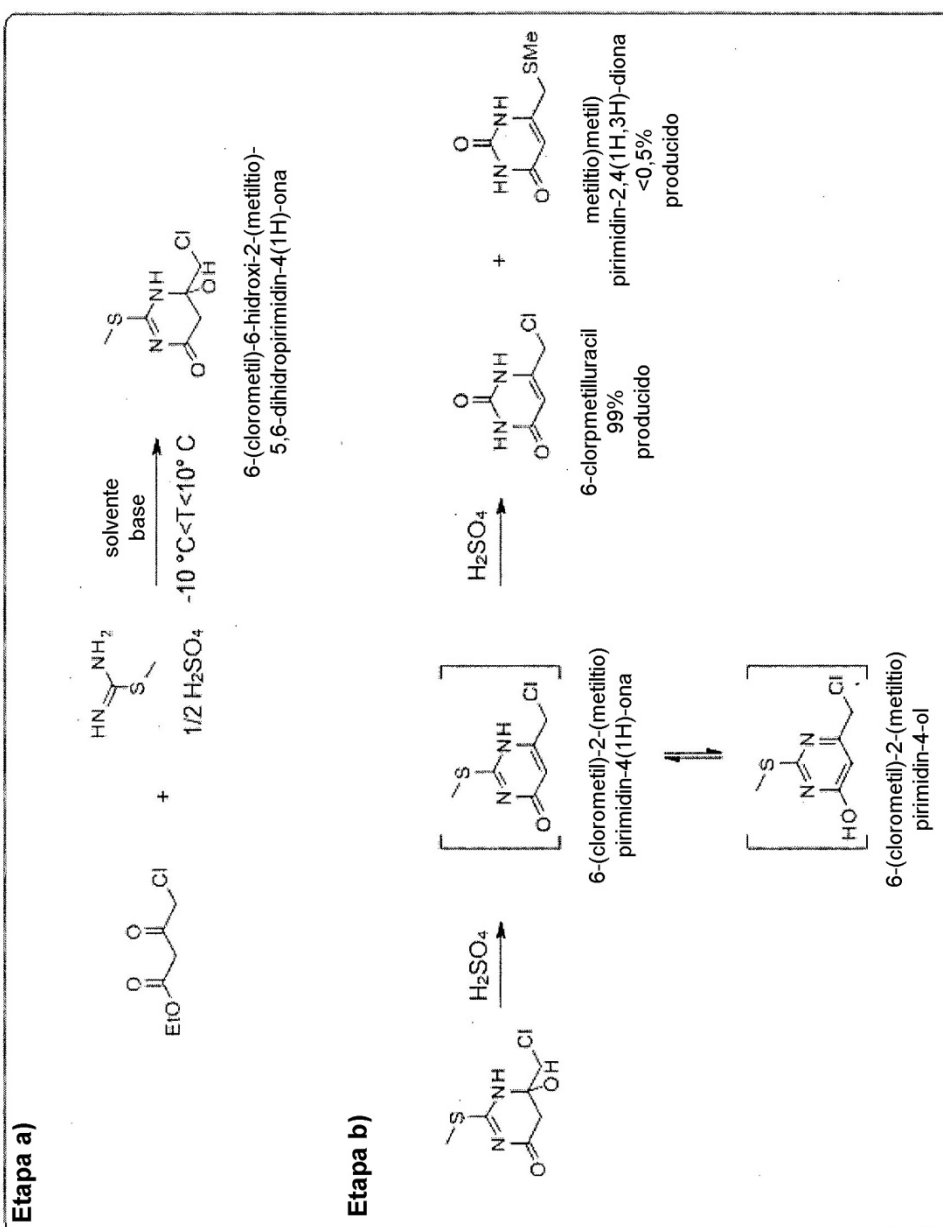
Por lo tanto, el procedimiento según la invención consiste en dos etapas (Esquema 1), que implican:

a) Obtención y aislamiento de la nueva sustancia intermedia 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona a partir de 4-cloroacetoacetato de etilo y hemisulfato de S-metilisotirea, preferentemente a bajas temperaturas. El aislamiento del intermediario permite la eliminación de numerosas especies salinas inorgánicas, que hacen que la etapa de hidrólisis posterior, para formar el esqueleto de uracilo, sea particularmente susceptible de variabilidad en la tasa de hidrólisis, con liberación de metil mercaptano (un gas tóxico), y el consiguiente poco control del desarrollo del gas. Dichos problemas son los que se suelen encontrar en el aislamiento a temperatura ambiente de la 6-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4(1H)-ona partiendo de las mismas materias primas, el 4-cloroacetoacetato de etilo y la S-metilisotiourea, como se ilustra en los antecedentes de la invención y en el Esquema 2.

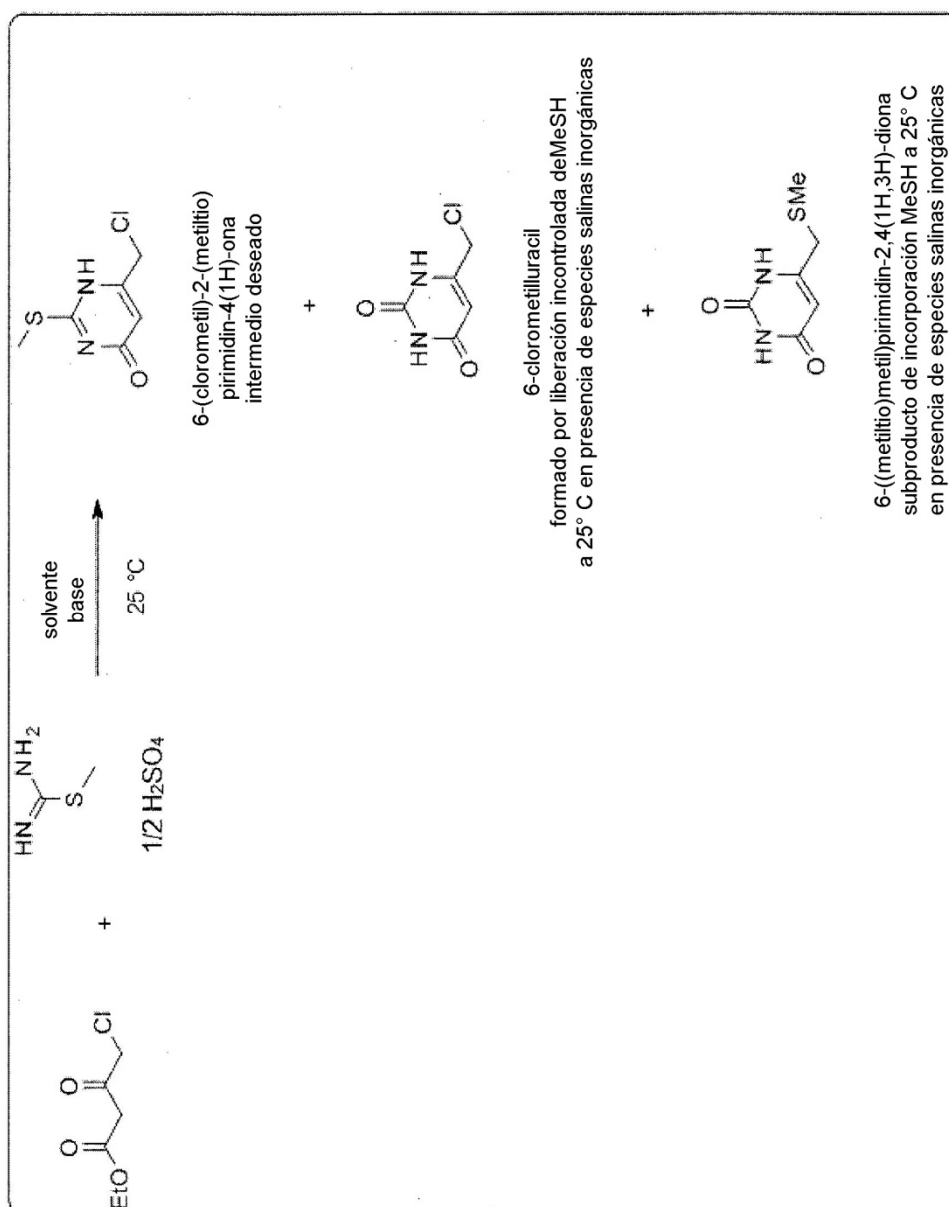
b) Tratamiento del intermedio aislado 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona con ácido sulfúrico acuoso para dar 6-clorometiluracilo mediante la generación *in situ* del intermedio 6-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4(1H)-ona. Dicho tratamiento presenta una multiplicidad de ventajas sorprendentes sobre el uso ya conocido del ácido clorhídrico para convertir la 6-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4(1H)-ona aislada en 6-clorometiluracilo. El uso de ácido sulfúrico reduce la cantidad del subproducto 6-((metiltio)metil)pirimidin-

2,4(1H,3H)-diona a menos del 0,5%, con un impacto muy favorable en el rendimiento y la calidad del producto final. Por lo tanto, no es necesario someter el 6-clorometiluracilo resultante a otras etapas de purificación. Además, el uso de ácido sulfúrico conduce a la conversión total de la reacción en tiempos mucho más cortos.

Todos estos argumentos ofrecen ventajas evidentes para optimizar la ocupación de las instalaciones industriales



Esquema 1



Esquema 2

Descripción detallada de la invención

El orden de adición de los disolventes, de las materias primas, de los ácidos o de las bases puede diferir del indicado a continuación.

5 En una realización de la invención, el procedimiento se efectúa como sigue:

Etapa a): se hace reaccionar 1 equivalente molar de 4-cloroacetato de etilo con 1-2 equivalentes molares de hemisulfato de S-metilisotiurea, preferentemente 1,1-1,5 equivalentes molares, en presencia de 1-2 equivalentes molares de una base inorgánica, preferentemente 1,1-1,5 equivalentes molares, seleccionados entre carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, preferentemente carbonato de sodio, en 3-30 volúmenes, preferentemente 5-10 volúmenes, de agua o un disolvente orgánico seleccionado entre agua, metanol, acetonitrilo, etanol, acetona, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida, preferentemente agua, a una temperatura comprendida entre -10 y $+10^\circ\text{C}$, preferentemente entre -5 y $+5^\circ\text{C}$. El progreso de la reacción se monitoriza mediante análisis UPLC/MS utilizando una columna ACQUITY UPLC® BEH, C18, $17\ \mu\text{m}$, $2,1 \times 50\ \text{mm}$, y agua/acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico como fase eluyente. Una vez completada la reacción, la suspensión resultante se filtra y el sólido se seca al vacío a una temperatura de 30 - 90°C , preferiblemente 40 - 60°C , presentando una pureza superior al 99%.

Etapa b): se suspende un equivalente molar de la 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metilitio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona obtenida en la etapa a) en ácido sulfúrico acuoso al 0,1-20% en peso, preferentemente al 1-10%

en peso, de 2-30 volúmenes, preferentemente de 4-8 volúmenes, a una temperatura de 40-120°C, preferentemente de 70-100°C. El progreso de la reacción se controla mediante análisis UPLC/MS utilizando una columna ACQUITY UPLC® BEH, C18, 17 µm, 2,1x50 mm, y agua/acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico como fase eluyente. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfría a -3-30°C, preferiblemente a 0-10°C, y se filtra la suspensión resultante. El sólido se seca al vacío a una temperatura de 30-90°C, preferiblemente 40-60°C, presentando una pureza superior al 99%.

En una realización particular de la etapa b), se efectúa inicialmente a una temperatura de 0-40°C, preferentemente 25°C, en cuyas condiciones la 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona se convierte *in situ* en el intermedio 6-clorometil-2-(metiltio)pirimidin-4(1H)-ona, o su forma tautomérica 6-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4-ol (Esquema 1), que se convierten posteriormente en 6-clorometiluracilo por calentamiento a 40-120°C.

La invención se ilustra en detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

El hemisulfato de S-metilisotiourea (1,20 equivalentes, 20,3 g, 145,8 mmol) se disuelve en 120 mL de agua, y la solución se agita durante 10 minutos a 20°C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añade a la solución carbonato sódico (1,15 equivalentes, 14,8 g, 139,7 mmol) y se agita la mezcla a 20°C durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfría a -5°C, y se añade a la mezcla de reacción 4-cloroacetato de etilo (1,0 equivalentes, 20 g, 121,5 mmol) en 1 h. Cuando se completa la adición, la mezcla se agita durante 1 h a -5°C, y luego se filtra. El sólido blanco resultante se seca al vacío a 50°C durante 20 h. Se obtiene el intermedio 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona con un rendimiento del 60% (15,2 g) y una pureza >99%

$$[M+H]^+ 209 \text{ m/z}$$

$$[M-H]^- 207 \text{ m/z}$$

¹H-NMR(*d*₆-DMSO, los desplazamientos químicos expresados en ppm se refieren a la señal TMS):

2,33 (3H, s), 2,47 (1HCH₂ diastereotópico, d, J = 16,8 Hz), 2,67 (1HCH₂ diastereotópico, d, J = 16,8 Hz), 3,61 (2H, s), 6,05 (1H, OH), 10,89 (1H, NH).

¹³C-NMR(*d*₆-DMSO): 13,3, 39,7, 52,7, 84,8, 156,2, 169,2.

Ejemplo 2

6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona (15 g, 71,9 mmol) se suspende en 75 mL de una solución acuosa de ácido sulfúrico acuoso al 5% en peso, y la mezcla se calienta a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfría a 5°C y se agita a dicha temperatura durante 1 h antes de la filtración. El sólido blanco resultante se seca al vacío a 50°C durante 20 h. Se obtiene el producto final 6-clorometiluracilo con un rendimiento del 90% (10,4 g) y una pureza >99%. La cantidad del subproducto 6-((metiltio)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (producto derivado de la sustitución nucleofílica del metil mercaptano liberado de la reacción en el átomo de cloro) presente en el cristal del producto deseado es del 0,42%

$$[M-H]^- 159 \text{ m/z}$$

¹H-NMR(*d*₆-DMSO, los desplazamientos químicos expresados en ppm se refieren a la señal TMS):

4,38 (2H, s), 5,67 (1H, s), 11,11 (2H, NH).

¹³C-NMR(*d*₆-DMSO): 41,5, 101,1, 151,8, 152,3, 164,8.

Ejemplo 3

6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona (20 g, 95,9 mmol) se suspende en 100 mL de una solución acuosa de ácido sulfúrico acuoso al 5% en peso, y la mezcla se agita a 25°C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h para obtener una conversión completa a 6-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4(1H)-ona (a partir del análisis por UPLC-MS y HPLC). A continuación, la mezcla se calienta a 80°C durante 30 minutos. Cuando la reacción ha terminado, la mezcla se enfría a 5°C y se agita a dicha temperatura durante 1 h antes de filtrarla. El sólido blanco resultante se seca al vacío a 50°C durante 20 h. Se obtiene el producto final 6-clorometiluracilo con un rendimiento del 88% (13,6 g) y una pureza >99%. La cantidad del subproducto 6-((metiltio)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (producto derivado de la sustitución nucleofílica del metil mercaptano liberado de la reacción en el átomo de cloro) presente en el cristal del producto deseado es del 0,45%.

Los datos de análisis del producto son idénticos a los expuestos en el Ejemplo 2.

Ejemplo comparativo 1

- 5 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona (15 g, 71,9 mmol) se suspende en 75 mL de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6N, y la mezcla se calienta a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Cuando la reacción ha terminado, la mezcla se enfría a 5°C y se agita a dicha temperatura durante 1 h antes de filtrarla. El sólido blanco/amarillo pálido resultante se seca al vacío a 50°C durante 20 h. El producto final 6-clorometiluracilo se obtiene con un rendimiento del 60% (10,4 g) y una pureza del 85%. La cantidad del subproducto 6-((metiltio)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (producto derivado de la sustitución nucleofílica del metil mercaptano liberado de la reacción en el átomo de cloro) presente en el cristal del producto deseado es del 8,5%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de 6-clorometiluracilo que comprende las siguientes etapas:
 - a) hacer reaccionar 4-cloroacetato de etilo y hemisulfato de S-metilisotiourea para obtener el intermedio aislado 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona;
 - b) hacer reaccionar dicha 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona con ácido sulfúrico acuoso para producir 6-clorometiluracilo.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa a) se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica a una temperatura comprendida entre -10°C y 10°C.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que la base inorgánica se selecciona entre carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que la base inorgánica es carbonato de sodio.
5. El procedimiento según las reivindicaciones 1-4, en el que la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura de 40-120°C.
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa b) implica la conversión *in situ* de 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona al intermedio 6-clorometil-2-(metiltio)pirimidin-4(1H)-ona o su forma tautomérica 6-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-4-ol, que se convierten en 6-clorometiluracilo.
7. El compuesto 6-(clorometil)-6-hidroxi-2-(metiltio)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona.