

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 140**

51 Int. Cl.:
C07D 409/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04804455 .6**
96 Fecha de presentación: **31.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1720866**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN.**

30 Prioridad:
15.01.2004 DE 102004002044

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.11.2011

73 Titular/es:
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:
**BERWE, Mathias;
THOMAS, Christian;
REHSE, Joachim y
GROTJOHANN, Dirk**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 140 T3

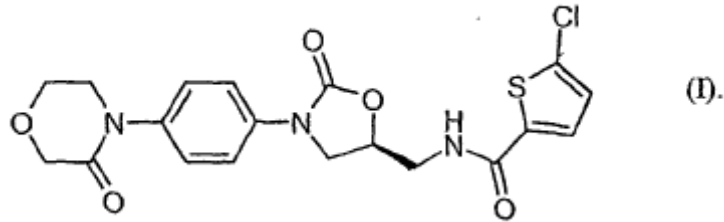
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 preparación

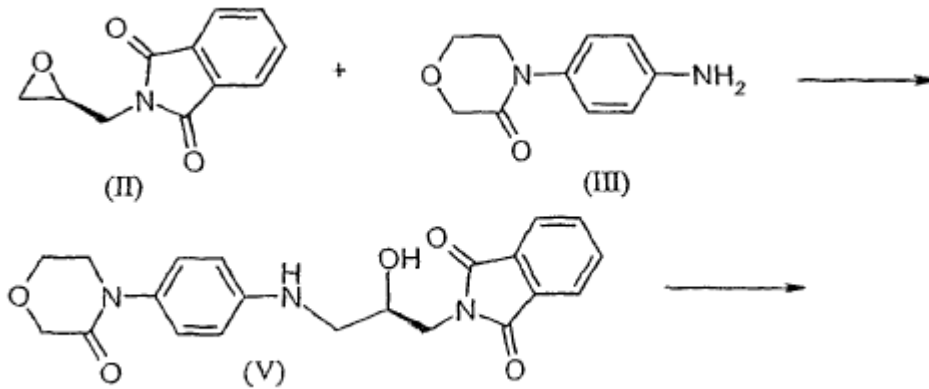
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida a partir de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isindol-1,3(2H)-diona, 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona y cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo.

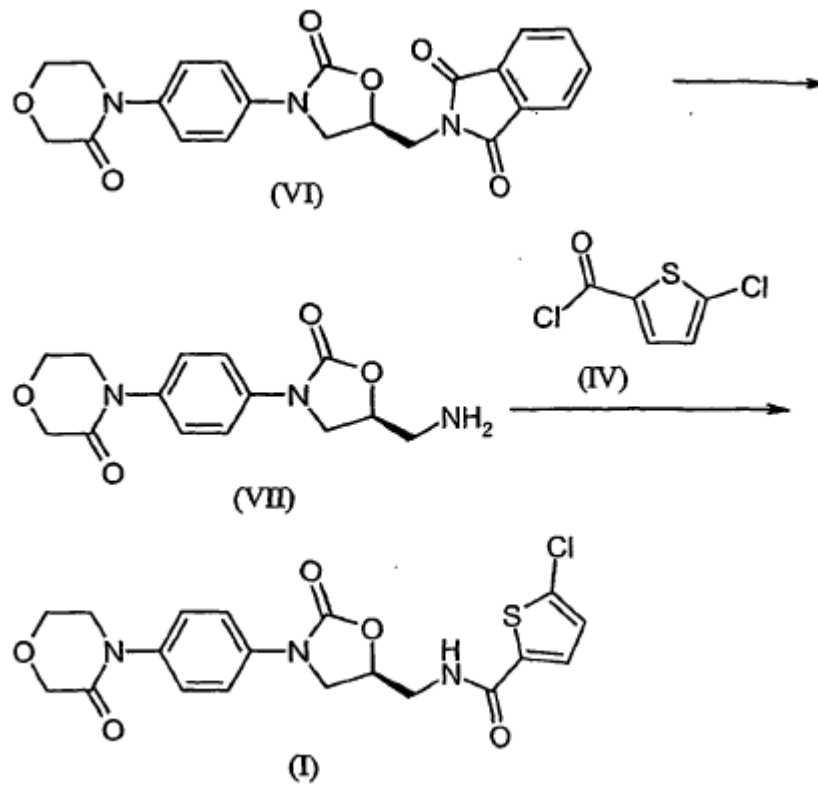
El compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida se conoce del documento WO-A 01/47919 y corresponde a la fórmula (I)



El compuesto de la fórmula (I) actúa como inhibidor del factor de coagulación sanguínea Xa y se puede usar como agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, en especial infarto cardíaco, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o bypass aortocoronario, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

En el documento WO-A 01/47919, también se describe un método para la preparación del compuesto de la fórmula (I) en el rango de los gramos, a partir de los mismos compuestos de partida 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isindol-1,3(2H)-diona (II), 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) y cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV):

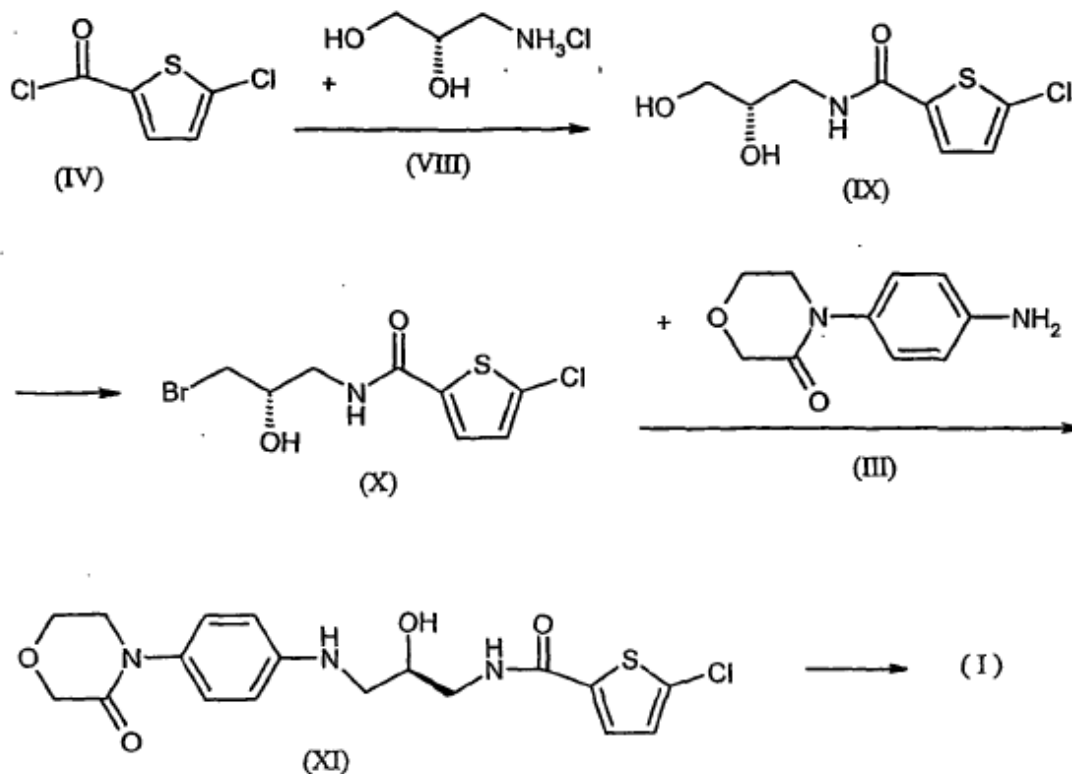




En este caso, se hace reaccionar 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (II) con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) para dar 2-((2R)-2-hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (V). Luego se convierte (V) con un equivalente de fosgeno en 2-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (VI). La separación del grupo protector de ftalimida proporciona 4-(4-[[5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]morfolin-3-ona (VII), que finalmente se hace reaccionar con cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV) en 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida (I).

Pero este procedimiento conocido del documento WO-A 01/47919 presenta diversas desventajas en la realización de la reacción que repercute de forma particularmente desventajosa en la preparación del compuesto de la fórmula (I) en escala técnica.

En el documento DE 10300111.5, se revela un procedimiento alternativo para la síntesis del compuesto de la fórmula (I) a partir de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV), clorhidrato de (2S)-3-amino-propan-1,2-diol (VIII) y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III):



En este caso, se hace reaccionar cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV) con clorhidrato de (2S)-3-amino-propan-1,2-diol (VIII) en ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (IX). Luego se convierte (IX) en ((S)-3-bromo-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (X) que luego se hace reaccionar con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) en ((R)-2-hidroxi-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-propil)-amida del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (XI). Por último, se hace reaccionar (XI) con fosgeno o un equivalente de fosgeno en 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (I).

Esta síntesis alternativa permite una realización en escala técnica, pero sin embargo, se usan disolventes o reactivos parcialmente tóxicos. Esto es en sí desventajoso, más allá de ello, se deben eliminar estas sustancias tóxicas del producto final (I) hasta por debajo del límite máximo admisible en el producto por razones regulatorias, lo cual implica un gasto adicional.

De ello, resulta el objeto de la presente invención de proporcionar un procedimiento simplificado para la preparación del compuesto (I) en escala técnica evitando disolventes o reactivos tóxicos en especial en las últimas etapas de procedimiento.

Sorprendentemente, se halló ahora que, por modificación de determinados parámetros de reacción en la síntesis conocida del documento WO-A 01/47919, se puede preparar el compuesto de la fórmula (I) también en mayores cantidades con buen rendimiento y pureza.

Así, es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida de la fórmula (I) por reacción de clorhidrato de 4-[4-((5S)-5-(amiometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin,3-il)fenil]morfolin-3-ona (VII) con cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV), caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo de éter, alcohol, cetona y agua o en una mezcla de ellos usando una base inorgánica.

Como disolventes apropiados se han de mencionar, a modo de ejemplo y con preferencia: éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico o éter metil-ter.-butílico; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol, sec.-butanol o ter.-butanol; cetonas tales como metil-etilcetona, metil-isobutilcetona o acetona o agua o mezcla de dos o más de los disolventes enumerados.

Como disolventes se prefieren en especial cetonas o mezclas de cetonas con agua, en especial acetona o preferentemente mezclas de acetona con agua.

Como bases inorgánicas apropiadas se han de mencionar, a modo de ejemplo y con preferencia: hidróxidos alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio y de potasio) e hidróxidos alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de calcio y de magnesio), carbonatos alcalinos y alcalinotérreos o hidrógeno-carbonatos alcalinos y alcalinotérreos.

Como base inorgánica se prefieren en especial hidróxido de sodio, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio, en especial carbonato de sodio.

La reacción de clorhidrato de aminometiloxazolidinona (VII) con cloruro de ácido clorotiofencarboxílico (IV) se realiza preferentemente en una mezcla de acetona/agua como disolvente usando carbonato de sodio como base.

- 5 En este caso, la relación de acetona/agua se puede variar en un amplio rango, con preferencia es de 0,5 a 1,5 (v/v), en especial de 0,9 a 1,1 (v/v).

De esta manera, por un lado, se puede evitar la piridina cancerígena que se usa en el procedimiento descrito en el documento WO-A 01/47919 como disolvente y base. Además, según la invención se puede evitar la purificación del producto (I) por cromatografía técnicamente costosa.

- 10 En la realización del procedimiento según la invención, se dispone preferentemente una solución acuosa de carbonato de sodio en la que se incorporan primero acetona y luego clorhidrato de aminometiloxazolidinona (VII) y luego cloruro de ácido clorotiofencarboxílico (IV). La adición de los reactivos se realiza preferentemente a una temperatura de entre 0 y 20 °C, en especial de entre 10 y 15 °C. Después de realizada la adición, se agita la preparación de reacción a una temperatura de entre 40 y 55 °C, con preferencia a aproximadamente 50 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el producto se puede aislar luego de manera simple por filtración.

En una forma de realización preferida de la presente invención, el producto crudo obtenido por la filtración antes descrita del compuesto de la fórmula (I) se recristaliza en una etapa posterior en ácido acético para la posterior purificación.

- 20 La preparación de aminometiloxazolidinona (VII) se realiza, tal como se divulga ya en el documento WO-A 01/47919, por separación del grupo protector de ftalimida de metilftalimida de oxazolidinona (VI) con metilamina en etanol como disolvente. Después de realizada la reacción, se agrega, contrariamente a lo descrito en el documento WO-A 01/47919, ácido clorhídrico acuoso a mayor temperatura a la mezcla de reacción hasta un valor pH de entre 1 y 4, con preferencia de entre 2 y 3. La adición se realiza a mayor temperatura, con preferencia a una temperatura de entre 50 y 60 °C. De esta forma, se aísla aminometiloxazolidinona (VII) de manera sencilla y pura en forma de su clorhidrato, que aquí se produce de forma cristalina y bien filtrable.

- 30 El procedimiento de acuerdo con el documento WO-A 01/47919, en el que se usa el producto crudo obtenido después de la concentración de la mezcla de reacción, aminometiloxazolidinona (VII), directamente en la posterior reacción con cloruro de ácido clorotiofencarboxílico (IV), tiene la desventaja, por el contrario, de que los componentes secundarios de esta reacción, que están contenidos en el producto crudo de aminometiloxazolidinona (VII), impiden la posterior preparación del producto final (I) y, además, contaminan el producto (I). Por el contrario, el uso de aminometiloxazolidinona (VII) aislada según la invención como clorhidrato en forma pura en sustancia en la posterior reacción con cloruro de ácido clorotiofencarboxílico (IV) permite realizar una mejor reacción, evitando reacciones colaterales no deseadas y obteniendo un producto más puro, de modo que se puede evitar una costosa purificación por cromatografía.

- 35 La preparación de metilftalimida de oxazolidinona (VI) se realiza, tal como también se divulga ya en el documento WO-A 01/47919, por ciclación del compuesto de hidroxiamino (V) con un equivalente de fosgeno, a modo de ejemplo y con preferencia, con N,N-carbonildimidazol. A diferencia de las condiciones de reacción divulgadas en el documento WO-A 01/47919, la reacción se lleva a cabo en presencia de dimetilaminopiridina como catalizador y tetrahidrofurano como disolvente según la invención sin catalizador en N-metilpirrolidona o tolueno, con preferencia en tolueno como disolvente. De esta manera, también es posible aislar la metilftalimida de oxazolidinona (VI) producida en vez de usar una costosa purificación por cromatografía, por medio de simple filtración.

- 45 La preparación de la hidroxiamina (V) se realiza, tal como ya se divulga también en el documento WO-A 01/47919, por reacción de (S)-epoxiftalimida (II) con anilnomorfolinona (III) en etanol acuoso como disolvente a una temperatura de reacción de 60 °C. De modo diferente a lo divulgado en el documento WO-A 01/47919, la relación de etanol/agua (v/v) es, sin embargo, en vez de 9:1, según la invención de 1:1 a 1:3, con preferencia 1:2 (v/v) y ya no es más necesario dosificar luego el educto (II). En lugar de ello, se agita la preparación de reacción entre 24 y 48 horas, con preferencia aproximadamente 36 horas, a una temperatura de entre 55 y 65 °C.

- 50 En una forma de realización preferida de la presente invención, la mezcla de reacción se combina después de una a dos horas de reacción con cristales de inoculación del producto de reacción (V), de modo que el producto de reacción comienza a cristalizar.

En una forma de realización de especial preferencia de la presente invención, la preparación de reacción se calienta a reflujo hacia finales del tiempo de reacción, conservando la suspensión, y luego se vuelve a enfriar hasta la temperatura de reacción de entre 55 y 65 °C.

Este calentamiento a reflujo se repite eventualmente, con preferencia se calienta un total de dos veces.

La síntesis del compuesto de partida (S)-epoxiftalimida (II) se describe, por ejemplo, en [A. Gutcait et al. Tetrahedron Asym. 1996, 7, 1641]. Además, la sustancia es asequible en comercios, por ejemplo, de la empresa Daiso Ltd., Japón.

5 La síntesis del compuesto de partida anilinomorfolinona (III) se describe extensamente, por ejemplo, en el documento WO-A 01/47919, página 55 a 57 o en el documento DE 10342570.5.

Las distintas etapas del procedimiento según la invención se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). Siempre que no se indique otra cosa, se trabaja en general a presión normal.

10 La invención se explica con mayor detalle a continuación por medio de un ejemplo de realización preferida, pero al que no está limitado. Siempre que no se indique otra cosa, todas las indicaciones de cantidad se refieren a porcentajes en peso.

Síntesis de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (I)

a) 2-((2R)-2-Hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (V)

15 1173 g de 2-[(2S)-2-oxiranimetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (II) y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) se mezclan a 20 °C con 6,7 l de agua y 14,4 l de etanol. La suspensión se calienta de 58 a 60 °C y la solución producida se agita luego durante 36 horas. Después de 2 horas, la preparación de reacción se mezcla con 5 g de 2-((2R)-2-hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (V) cristalina, tras lo cual se inicia la cristalización del producto. Después de enfriar hasta 26 °C, se filtra el producto de reacción producido por succión, se lava con etanol y luego se seca.

20 Rendimiento: 1522 g; equivale al 81,4% del teórico.

Punto de fusión: 215 °C

b) 2-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (VI)

25 2641 g de 2-((2R)-2-Hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (V) se suspenden en 22 l de tolueno y se mezclan a 19 °C con 1300 g de N,N-carbonildiimidazol. La preparación de reacción se calienta luego durante una hora a reflujo y luego se mezcla a 60 °C con 4,5 l de etanol. Tras enfriar de 25 a 30 °C se filtra el producto de reacción generado por succión, se lava con etanol y luego se seca.

Rendimiento: 2756 g; equivale al 97,9% del teórico.

Punto de fusión: 220,5 °C

c) 4-{4-(((5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil)morfolin-3-ona (VII)}

30 1360 g de 2-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (VI) se suspenden a 22 °C en 10,2 l de etanol y se mezclan con 1103 g de solución de metilamina (al 40% en agua). La preparación de reacción se calienta luego de 60 a 63 °C y la solución producida se agita durante 2 horas a esta temperatura. Después de enfriar de 55 a 60 °C, se mezcla con un total de 2348 g de solución de ácido clorhídrico (al 20% en agua) hasta un valor pH de 2,7, tras lo cual se inicia la cristalización del producto. Tras enfriar hasta 20 °C, se filtra el producto de reacción generado por succión, se lava con metanol y luego se seca.

35 Rendimiento: 875 g; equivale al 82,7% del teórico.

Punto de fusión: descomposición por encima de 280 °C

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 3,25 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,98 (m, 3H), 4,42 (m, 3H), 4,97 (m, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,44 (s (br.), 3H) ppm.

d) 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (I)

Etapas 1: cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV)

45 3,00 kg de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (asequible en comercios) se suspenden en 8,48 kg de tolueno y se calientan de 75 a 80 °C. A esta temperatura, se vierten gota a gota 2,63 kg de cloruro de tionilo durante un período de 85 minutos, luego se agita durante 30 minutos de 75 a 80 °C y luego a temperatura de reflujo hasta que finaliza la producción de gas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se libera a presión reducida y sucesivamente temperatura interna creciente (hasta 60 °C como máximo) por destilación de cloruro de tionilo en exceso y tolueno, hasta que se produce una solución aproximadamente al 30% del cloruro de ácido en tolueno.

Etapas 2: 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (I) - producto crudo

ES 2 369 140 T3

5 A una solución de 464 g de carbonato de sodio en 5,95 l de agua, se agregan a 10 °C sucesivamente 1160 g de clorhidrato de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-morfolin-3-ona (VII), 350 ml de agua y 2,7 l de acetona. De 8 a 12 °C, se añaden 2535 g de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV) (solución al 30% en tolueno) y otros 517 ml de tolueno. La preparación de reacción se calienta luego hasta 50 °C, se mezcla con 2700 ml de acetona y se agita luego durante 30 minutos de 50 a 53 °C. Después de enfriar hasta 26 °C, el producto de reacción producido se filtra por succión y se lava con agua y acetona.

Rendimiento: 1998 g de producto crudo con contenido de disolvente.

La humedad residual calculada es del 24,3%, lo cual equivale a un peso seco calculado de 1505 g o 98,7% del teórico.

10 **Etapa 3: 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (I) - recristalización**

15 2120 g de producto crudo con contenido de disolvente (humedad residual del 9,4%) se suspenden en 12 kg de ácido acético y se calientan hasta 110 a 115 °C. La solución producida se agita durante 10 minutos a esta temperatura y luego se enfría tras filtración de aclarado hasta 20 °C. El producto generado se filtra por succión, se lava con ácido acético y agua, y luego se seca.

Rendimiento: 1818 g; equivale al 94,7% del teórico (referido al peso seco del producto crudo).

Punto de fusión: 230 °C

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Procedimiento para la preparación de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil-2-tiofencarboxamida de la fórmula (I) por reacción de clorhidrato de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (VII) con cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV), **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo de éter, alcohol, cetona y agua o en una mezcla de ellos usando una base inorgánica.
- 2.** Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en una cetona o una mezcla de cetona y agua como disolvente.
- 10 **3.** Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo con hidróxido de sodio, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio como base inorgánica.
- 4.** Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en una mezcla de acetona/agua como disolvente usando carbonato de sodio como base.
- 15 **5.** Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se dispone una solución acuosa de carbonato de sodio y la adición de los reactivos se lleva a cabo a una temperatura de entre 10 y 15 °C y la preparación de reacción luego se agita a 50 °C.
- 6.** Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el producto crudo así obtenido del compuesto de la fórmula (I) se recrystaliza en una etapa posterior en ácido acético.
- 20 **7.** Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde se prepara clorhidrato de aminometiloxazolidinona (VII) por separación del grupo protector de ftalimida de metilftalimida de oxazolidinona (VI) con metilamina en etanol como disolvente, **caracterizado porque** se aísla aminometiloxazolidinona (VII) como clorhidrato en sustancia.
- 8.** Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** después de realizada la reacción de metilftalimida de oxazolidinona (VI) con metilamina, se añade ácido clorhídrico acuoso a una temperatura de entre 50 y 60 °C a la mezcla de reacción hasta un valor pH de entre 2 y 3.
- 25 **9.** Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 u 8, en donde la metilftalimida de oxazolidinona (VI) se prepara por ciclación del compuesto de hidroxiamino (V) con un equivalente de fosgeno, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en tolueno como disolvente.
- 10.** Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado porque** se aísla metilftalimida de oxazolidinona (VI) por filtración.
- 30 **11.** Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 ó 10, en donde la hidroxiamina (V) se prepara por reacción de (S)-epoxiftalimida (II) con anilnomorfolinona (III) en etanol acuoso como disolvente, **caracterizado porque** la relación de etanol/agua es de 1:2.
- 12.** Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado porque** la mezcla de reacción se combina después de una a dos horas de reacción con cristales de inoculación del producto de reacción (V).
- 35 **13.** Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** la mezcla de reacción se calienta a reflujo dos veces hacia el final del tiempo de reacción y luego se enfría nuevamente hasta la temperatura de reacción de entre 55 y 65 °C.