

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 762**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09762051 .2**

96 Fecha de presentación: **12.06.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2313371**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.2011**

54 Título: **Procedimiento para preparar una sal de malato de 2-indolinona sustituida con 3-pirrol**

30 Prioridad:

13.06.2008 US 61430 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

13.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

13.12.2012

73 Titular/es:

**MEDICHEM, S.A. (100.0%)
Fructuós Gelabert 6-8
08970 Sant Joan Despi, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**MANGION, BERNARDINO y
WINTER, STEPHEN, BENEDICT, DAVID**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 392 762 T3

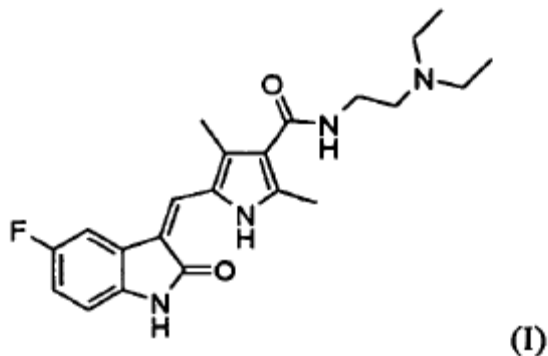
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 para preparar una sal de malato de 2-indolinona sustituida con 3-pirrol

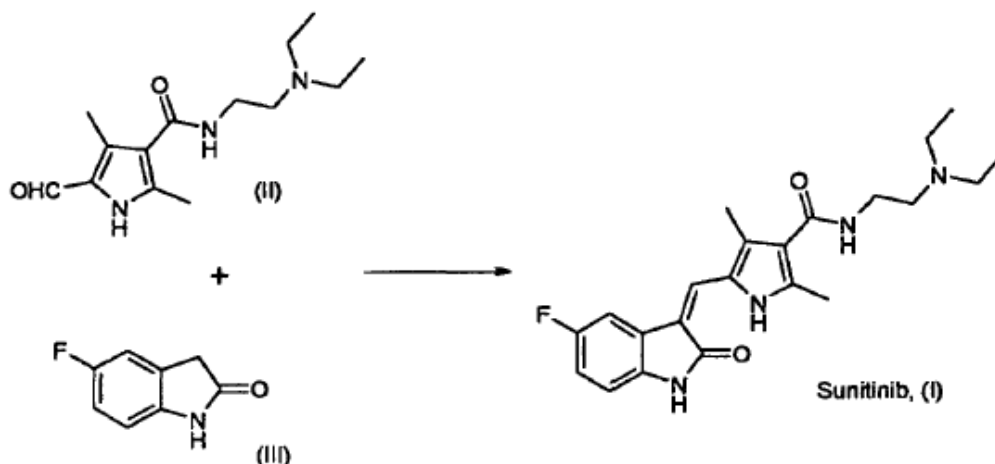
Antecedentes de la invención

5 El sunitinib (compuesto I) es el nombre internacional aceptado comúnmente para *N*-[2-(dietilamino)etil]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida, y tiene una fórmula empírica de $C_{22}H_{27}FN_4O_2$, y un peso molecular de 398,47 g/mol. El sunitinib es un principio activo farmacéutico indicado para el tratamiento del crecimiento celular anómalo, tal como cáncer, en mamíferos, particularmente en seres humanos.



10 La sal de ácido málico de sunitinib se ha seleccionado para fines médicos y se comercializa en el mercado con el nombre comercial de SUTENT™ para el tratamiento de carcinoma de células renales y tumor del estroma gastrointestinal.

15 La base de sunitinib y su sal de malato se describen en la patente estadounidense n.º 6.573.293 ("la patente '293"). En particular, el ejemplo 80 de la patente '293 describe la preparación de la base de sunitinib mediante condensación de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (compuesto II) y 5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (compuesto III), que puede representarse tal como en el esquema 1. Sin embargo, la patente '293 no proporciona detalles adicionales con respecto a las condiciones de reacción excepto un procedimiento de síntesis general en otra parte de la patente.



Esquema 1

20 El ejemplo 1 de la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0191458A1 ("la publicación '458") describe la preparación de malato de sunitinib haciendo reaccionar la base de sunitinib con ácido málico en presencia de metanol como disolvente (la forma cristalina de malato de sunitinib obtenida se ha denominado en ese documento forma I).

25 Los solicitantes han observado que la base de sunitinib tiene un bajo perfil de solubilidad, que hace problemáticos su disolución y tratamiento para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes (por ejemplo, malato de sunitinib). A este respecto, la baja solubilidad de la base de sunitinib requiere grandes cantidades de disolventes o mezclas de disolventes y/o el uso de condiciones agresivas particulares dirigidas a aumentar la

solubilidad de la base de sunitinib y/o reducir los largos tiempos de reacción, lo que representa un inconveniente significativo, especialmente para la ampliación a escala industrial. Además, la base de sunitinib sólida es difícil de manipular puesto que es un polvo muy fino que es difícil de filtrar y aislar.

- 5 Por tanto, existe la necesidad no satisfecha de un procedimiento para preparar la sal de ácido málico de sunitinib que no requiera el procesamiento de la base de sunitinib y que pueda ser adecuado para la implementación industrial.

Breve resumen de la invención

- 10 La invención proporciona una sal de ácido málico de *N*-[2-(dietilamino)etil]-5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida, compuesto de fórmula II y el uso de la misma como producto intermedio para preparar la sal de ácido málico de sunitinib.

- 15 Sorprendentemente, los solicitantes han descubierto que la sal de ácido málico del compuesto II, que es un nuevo compuesto que no se ha descrito anteriormente, puede usarse para preparar la sal de ácido málico de sunitinib. Sorprendentemente, los solicitantes han observado que el contraión malato del compuesto II se conserva durante la conversión del compuesto II en sunitinib sin dar lugar a reacciones secundarias. Por tanto, el procedimiento de la invención es rápido, conciso, y evita la obtención, el aislamiento y procesamiento de la base de sunitinib, y por tanto supera uno o más de los inconvenientes asociados con el perfil de solubilidad inferior y la manipulación difícil de la base de sunitinib sólida. Además, el procedimiento de la invención proporciona una sal de ácido málico de sunitinib con alta pureza y alto rendimiento. Por consiguiente, el procedimiento de la invención es rentable y adecuado para la implementación industrial.

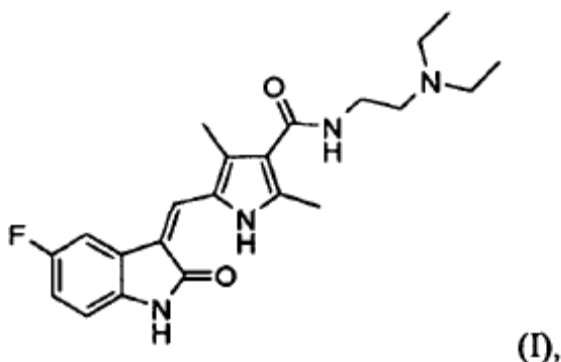
- 20 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un espectro infrarrojo de la sal de ácido málico de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, el compuesto de fórmula (II), que es un producto intermedio en la preparación de la sal de ácido málico de sunitinib según una realización de la invención.

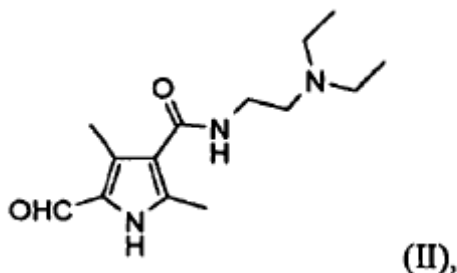
La figura 2 es un espectro infrarrojo de la sal de ácido málico de sunitinib, según una realización de la invención.

- 25 **Descripción detallada de la invención**

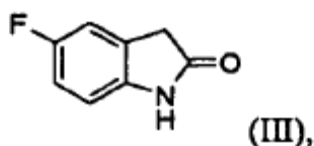
En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de ácido málico de sunitinib (sal de ácido málico del compuesto de fórmula I),



- 30 comprendiendo el procedimiento tratar la sal de ácido málico de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (sal de ácido málico del compuesto de fórmula II),



con 5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (compuesto de fórmula III),



en presencia de un disolvente orgánico y una amina orgánica.

- 5 El disolvente orgánico del procedimiento de la invención comprende preferiblemente un disolvente de alcohol C₁-C₅, y comprende más preferiblemente *n*-butanol.

La amina orgánica del procedimiento de la invención es preferiblemente una amina orgánica secundaria, y es más preferiblemente pirrolidina.

- 10 La amina orgánica del procedimiento de la invención está presente preferiblemente en una cantidad adecuada para llevar a cabo la reacción. Más preferiblemente, la amina orgánica del procedimiento de la invención está presente en cantidades catalíticas.

La sal de ácido málico del compuesto I obtenida según un procedimiento de la invención tiene una pureza superior al 99,5% tal como se mide mediante HPLC.

- 15 En otra realización, la invención proporciona la sal de ácido málico de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (sal de ácido málico del compuesto de fórmula II).

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de ácido málico del compuesto II de la invención, comprendiendo dicho procedimiento (i) combinar el compuesto de fórmula II con ácido málico en presencia de un disolvente, y (ii) opcionalmente, eliminar el disolvente de la mezcla.

- 20 El disolvente del procedimiento anterior comprende preferiblemente un disolvente de alcohol C₁-C₅, y comprende más preferiblemente *n*-butanol.

Aún en otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de ácido málico de sunitinib (sal de ácido málico del compuesto de fórmula I), comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar la sal de ácido málico del compuesto II de la invención con el compuesto III.

- 25 La sal de ácido málico del compuesto II para su uso en el procedimiento anterior de la invención puede prepararse *in situ*.

- 30 Aún en otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento en un solo recipiente para preparar la sal de ácido málico de sunitinib mediante la sal de ácido málico del compuesto II, comprendiendo dicho procedimiento (i) combinar el compuesto de fórmula II con ácido málico en presencia de un disolvente orgánico, para obtener una mezcla que comprende la sal de ácido málico del compuesto II y (ii) hacer reaccionar dicha mezcla que comprende la sal de ácido málico del compuesto II con el compuesto III en presencia de una amina orgánica.

Sorprendentemente, la presencia de un ligero exceso de ácido málico libre en la mezcla que comprende la sal de ácido málico del compuesto II de la etapa (i) del procedimiento en un solo recipiente anterior no afecta adversamente a la reacción de la etapa (ii), dando lugar a la sal de ácido málico de sunitinib con alto rendimiento.

- 35 El disolvente orgánico de la etapa (i) del procedimiento anterior comprende preferiblemente un disolvente de alcohol C₁-C₅, y comprende más preferiblemente *n*-butanol.

La amina orgánica de la etapa (ii) del procedimiento anterior es preferiblemente una amina orgánica secundaria, y

más preferiblemente es pirrolidina.

La amina orgánica de la etapa (ii) del procedimiento anterior está presente preferiblemente en una cantidad adecuada para llevar a cabo la reacción. Más preferiblemente, la amina orgánica de la etapa (ii) del procedimiento anterior está presente en cantidades catalíticas.

5 Ejemplos

Condiciones experimentales generales:

Ensayo potenciométrico para la sal de ácido málico del compuesto II. Se pesó una muestra (aproximadamente 400 mg) y se disolvió en ácido acético glacial (80 ml). Se valoró la disolución con VS de HClO₄ 0,1 N para determinar el punto final de manera potenciométrica. Se realizó una determinación de blanco y se hicieron correcciones, si acaso. Usando estas condiciones, cada ml de VS de HClO₄ 0,1 N es equivalente a 39,944 mg de la sal de ácido málico de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico. Se hicieron cálculos con referencia a la sustancia seca.

Ensayo potenciométrico para la sal de ácido málico de sunitinib. Se pesó de manera precisa una muestra (aproximadamente 500 mg) y se disolvió en ácido acético glacial (80 ml). Se valoró la disolución con VS de HClO₄ 0,1 N para determinar el punto final de manera potenciométrica. Se realizó una determinación de blanco y se hicieron correcciones, si acaso. Usando estas condiciones, cada ml de VS de HClO₄ 0,1 N es equivalente a 53,256 mg de malato de sunitinib. Se hicieron cálculos con referencia a la sustancia seca.

Infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR). Se adquirieron espectros FTIR con un espectrofotómetro FT-IR 8400S de Shimadzu como pastillas de bromuro de potasio (KBr).

Método de HPLC. Se realizaron análisis de HPLC con un sistema Prominence LC-20 de Shimadzu usando las siguientes condiciones: columna: XTerra MS C 18, 5 μm, 4,6 x 150 mm; velocidad de flujo: 1 ml/min.; detector: UV 265 nm; fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM, pH 7,5; trietilamina 99,8:0,2; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 85% de A (0 min.) - 85% de A (6 min.) - 70% de A (21 min.) - 70% de A (50 min.) - 85% de A (55 min.) - 85% de A (65 min.); temperatura: ambiental; muestra: 1,5 mg/ml en fase móvil A : fase móvil B 25:75; y volumen de inyección: 10 μl.

Ejemplo 1: Preparación de la sal de ácido málico de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (sal de ácido málico del compuesto de fórmula II).

Este ejemplo describe la preparación y el aislamiento de la sal de ácido málico del compuesto II según una realización de la invención.

Se calentaron hasta su disolución 7,05 g de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y 21 ml de *n*-butanol. A 57°C, se obtuvo una disolución de color marrón, ligeramente opaca y se añadió gota a gota una disolución preparada anteriormente de 3,89 g ácido L-(-)-málico y 20 ml de *n*-butanol, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción. Se agitó la disolución resultante durante 30 minutos y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se formó un sólido gomoso a 25°C. El calentamiento de la mezcla hasta su disolución (33°C) y su enfriamiento de nuevo produjeron el mismo sólido gomoso. Finalmente, calentando la mezcla hasta 35°C comenzó a cristalizar un sólido de color parduzco dando una suspensión muy espesa. Entonces se añadieron unos 35 ml adicionales de *n*-butanol, se calentó la mezcla de reacción hasta 42°C y se enfrió hasta 0-5°C. Tras agitar durante 1 h a 0-5°C, se filtró la suspensión, se lavó el sólido recogido con 2 x 14 ml de *n*-butanol y entonces se secó a 60°C durante 4 h a vacío, dando 10,00 g (rendimiento del 94,9%) de un sólido de color parduzco, que era la sal de ácido málico del compuesto de fórmula II.

Datos analíticos: IR (KBr): picos característicos a (cm⁻¹): 3414, 3057, 2982, 2951, 2773, 2667, 2494, 1717, 1624, 1562, 1529, 1433, 1390, 1371, 1342, 1283, 1165, 1113, 1053, 1037, 1013, 957, 881, 779, 706, 650. Véase la figura 1; ensayo potenciométrico: 99,77%; HPLC: 99,82% (% de área); punto de fusión: 110,6-111,8°C.

Ejemplo 2: Preparación de la sal de ácido málico de sunitinib (sal de ácido málico del compuesto de fórmula I)).

Este ejemplo describe la preparación de la sal de ácido málico de sunitinib mediante reacción de la sal de ácido málico del compuesto II con el compuesto III según una realización de la invención.

Se agitaron 4,52 g de la sal de ácido málico de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico obtenida en el ejemplo 1, 1,70 g de 5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona y 60 ml de *n*-butanol a temperatura ambiente. Entonces se añadieron 46,5 μl de pirrolidina y se calentó hasta reflujo la suspensión. Se observó la disolución completa de los materiales a 79°C. Una vez a reflujo, comenzó a cristalizar un sólido de color naranja. Se monitorizó la reacción mediante CCF y se completó tras 2,25 h a reflujo. Entonces se enfrió la suspensión hasta 0-5°C, se agitó durante 1 h y se filtró. Se lavó el sólido recogido con 2 x 9 ml de *n*-butanol y entonces se secó a 60°C durante 4 h a vacío dando 5,26 g (rendimiento del 87,7%) de un sólido de color naranja claro.

Se calentaron 4,12 g del sólido seco obtenido anteriormente y 20,6 ml de agua destilada hasta su disolución. A 78°C, se obtuvo una disolución de color rojo transparente. Se filtró la disolución para eliminar los componentes insolubles y se lavó el filtro con 3 ml de agua. Se calentó el filtrado hasta 75°C y se añadieron gota a gota 30,9 ml de 2-propanol, mientras que se mantenía la temperatura de la mezcla. Una vez que se completó la adición, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se observó cristalización a 35°C. Entonces se enfrió hasta 0-5°C la suspensión de color naranja claro, se agitó durante 1 h y se filtró. Se lavó el sólido recogido con 2 x 8,5 ml de 2-propanol y entonces se secó a 60°C durante 4 h a vacío dando 3,72 g (rendimiento del 90,3%) de un sólido de color naranja claro, que era la sal de ácido málico de sunitinib. Rendimiento global: 75,1%.

Datos analíticos: IR (KBr): Picos característicos a (cm⁻¹): 3410, 3327, 3231, 2980, 2883, 2696, 2484, 1836, 1672, 1634, 1574, 1529, 1475, 1439, 1421, 1402, 1385, 1361, 1319, 1292, 1277, 1256, 1229, 1196, 1177, 1159, 1146, 1103, 1095, 1026, 960, 922, 908, 891, 862, 806, 791, 770, 737, 710, 692, 663, 654, 606, 586, 447. Véase la figura 2; ensayo potenciométrico: 99,82%; HPLC: 99,78% (% de área); punto de fusión: 188,9-189,9°C. Forma cristalina I.

Ejemplo 3: Preparación de la sal de ácido málico de sunitinib (sal de ácido málico del compuesto de fórmula I).

Según una realización de la invención, este ejemplo describe la preparación de la sal de ácido málico de sunitinib mediante (i) la preparación de la sal de ácido málico del compuesto II sin aislamiento y (ii) la reacción de la sal de ácido málico no aislada del compuesto II con el compuesto III.

Se calentaron hasta 48°C 2,50 g de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico y 25 ml de *n*-butanol hasta que se disolvió completamente el sólido. Entonces se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una disolución preparada anteriormente de 1,50 g de ácido L-(-)-málico y 7,5 ml de *n*-butanol mientras que se mantenía la temperatura de reacción. Una vez que se completó la adición, se continuó con la agitación durante 15 minutos. Entonces se añadió gota a gota una disolución preparada anteriormente de 1,43 g de 5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona y 20 ml *n*-butanol, mientras que se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción. Tras completarse la adición, se añadieron 40 µl de pirrolidina y se calentó la mezcla hasta 94°C. Tras 20 minutos a 94°C, comenzó a cristalizar un sólido de color naranja. Se monitorizó la reacción mediante CCF y tras 2,5 h a 94°C, se enfrió la mezcla hasta 0-5°C y se agitó durante 1 h. Entonces se filtró la suspensión de color naranja, se lavó el sólido recogido, con 2 x 8 ml de *n*-butanol y entonces se secó a 60°C durante 4 h a vacío dando 3,92 g (rendimiento de 78,1%) de un sólido de color naranja claro.

Se calentaron 3,16 g del sólido seco obtenido anteriormente y 15,8 ml de agua destilada hasta su disolución. A 77°C, se obtuvo una disolución de color rojo transparente. Se filtró la disolución para eliminar los componentes insolubles y se lavó el filtro con 4,25 ml de agua. Se calentó el filtrado hasta 75°C y se añadieron gota a gota 23,7 ml de 2-propanol, mientras que se mantenía la temperatura de la mezcla. Una vez que se completó la adición, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se observó cristalización a 26°C. Entonces se enfrió hasta 0-5°C la suspensión de color naranja claro, se agitó durante 1 h y se filtró. Se lavó el sólido recogido, con 2 x 6,4 ml de 2-propanol y entonces se secó a 60°C durante 4 h a vacío dando 2,88 g (rendimiento del 91,1%) de un sólido de color naranja claro, que era la sal de ácido málico de sunitinib. Rendimiento global: 71,2%.

Datos analíticos: IR (KBr): esencialmente idéntico al espectro IR mostrado en la figura 2; ensayo potenciométrico: 100,07%; HPLC: 99,56% (% de área); punto de fusión: 188,3 - 189,1°C. Forma cristalina I.

Ejemplo 4: Preparación de la sal de ácido málico de sunitinib (sal de ácido málico del compuesto de fórmula I).

Según una realización de la invención, este ejemplo describe la preparación de la sal de ácido málico de sunitinib mediante (i) la preparación de la sal de ácido málico del compuesto II sin aislamiento y (ii) la reacción de la sal de ácido málico no aislada del compuesto II con el compuesto III.

Se calentaron hasta 70-80°C 75,00 g (0,283 mol) de *N*-[2-(dietilamino)etil]-5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida, 45,47 g (0,339 mol) de ácido L-(-)-málico y 375 ml de *n*-butanol hasta que se obtuvo una disolución.

Por separado, se calentaron hasta 70-80°C 42,71 g (0,283 mol) de 5-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona y 375 ml de *n*-butanol y se agitaron hasta que se obtuvo una disolución. Se añadieron 1,16 ml (1,00 g, 0,014 mol) de pirrolidina a la disolución. Entonces se añadió la disolución de 5-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona a la disolución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida y ácido L-(-)-málico.

Una vez que se completó la adición, se calentó hasta reflujo la disolución transparente obtenida. Una vez a reflujo, comenzó a cristalizar un sólido de color naranja dando una suspensión espesa de color naranja. Tras 4 h a reflujo, se enfrió la mezcla hasta 10-15°C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Entonces se filtró la suspensión de color naranja claro y se lavó el sólido recogido, con 2 x 112,5 ml de *n*-butanol dando 240,75 g de producto en bruto (LOD = 39,92%, 144,64 g seco, rendimiento del 96,1%) como un sólido de color naranja claro.

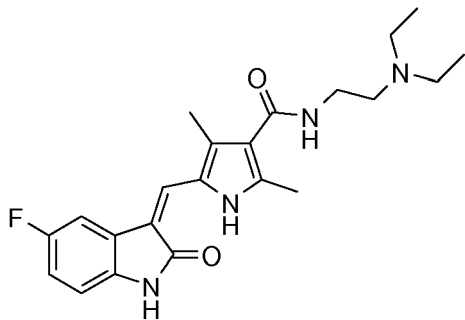
Se calentó una mezcla del producto en bruto y agua destilada (433,9 ml) hasta 70°C, temperatura a la que se obtuvo una disolución de color rojo, transparente. Se enfrió la disolución hasta 56°C y se filtró para eliminar los componentes insolubles. Se lavó el filtro con 43,4 ml de agua. Se calentó el filtrado hasta 50-55°C y se añadieron gota a gota 289,3 ml de 2-propanol, mientras que se mantenía la temperatura de la mezcla. Una vez que se

completó la adición, se enfrió la mezcla hasta 20-25°C a lo largo de un periodo de 1 h. Se enfrió hasta 10-15°C la suspensión de color naranja claro obtenida, se agitó durante 1 h y se filtró. Se lavó el sólido recogido, con 2-propanol (2 x 217,0 ml) y entonces se secó a 60°C durante 4 h a vacío dando 125,11 g (rendimiento del 86,5%) de malato de sunitinib como un sólido de color naranja claro. Rendimiento global: 83,1%.

- 5 Datos analíticos: IR (KBr): esencialmente idéntico a la figura 2; ensayo potenciométrico: 99,86%; HPLC: 99,62% (% de área); punto de fusión: 189,0-189,9°C.

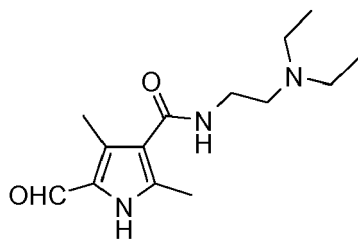
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar una sal de ácido málico de sunitinib (sal de ácido málico del compuesto de fórmula I), comprendiendo dicho procedimiento usar una sal de ácido málico de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (sal de ácido málico del compuesto de fórmula II).
- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar la sal de ácido málico de sunitinib (sal de ácido málico del compuesto de fórmula I),



(I),

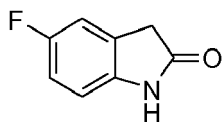
comprendiendo dicho procedimiento tratar la sal de ácido málico de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (sal de ácido málico del compuesto de fórmula II),



(II),

10

con 5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (compuesto de fórmula III),



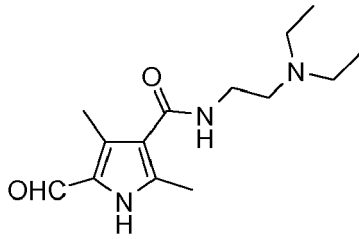
(III),

en presencia de un disolvente orgánico y una amina orgánica.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que disolvente orgánico comprende un disolvente de alcohol C₁-C₅.
4. Procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, en el que disolvente orgánico comprende n-butanol.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que la amina orgánica es una amina orgánica secundaria.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la amina orgánica secundaria es pirrolidina.
7. Sal de ácido málico de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (sal de ácido málico del compuesto de fórmula (II)),

15

20



(II).

8. Procedimiento para preparar la sal de ácido málico del compuesto (II) según la reivindicación 7, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto un compuesto de fórmula (II) con ácido málico.
- 5 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la puesta en contacto se lleva a cabo en un disolvente orgánico.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que disolvente orgánico comprende un disolvente de alcohol C₁-C₅.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente de alcohol C₁-C₅ comprende n-butanol.
- 10 12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la sal de ácido málico del compuesto de fórmula II se prepara *in situ*.

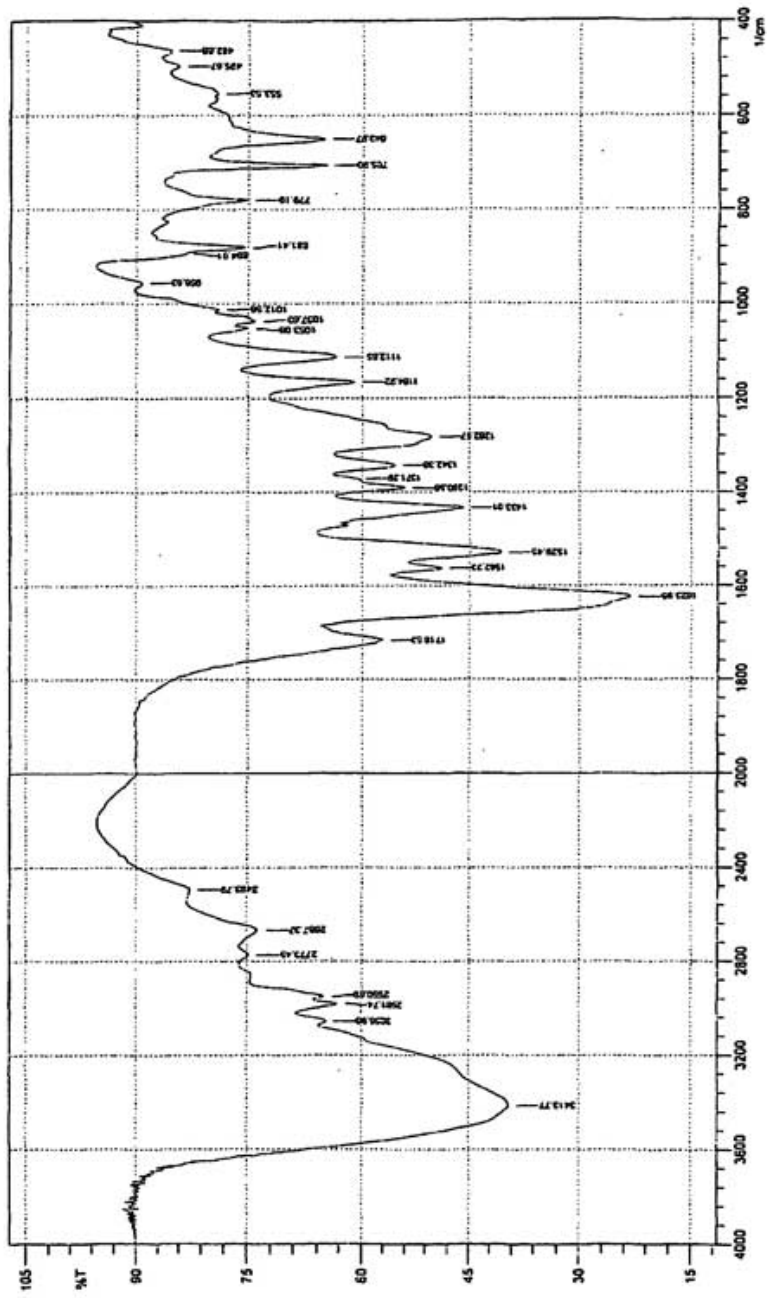


Figura 1

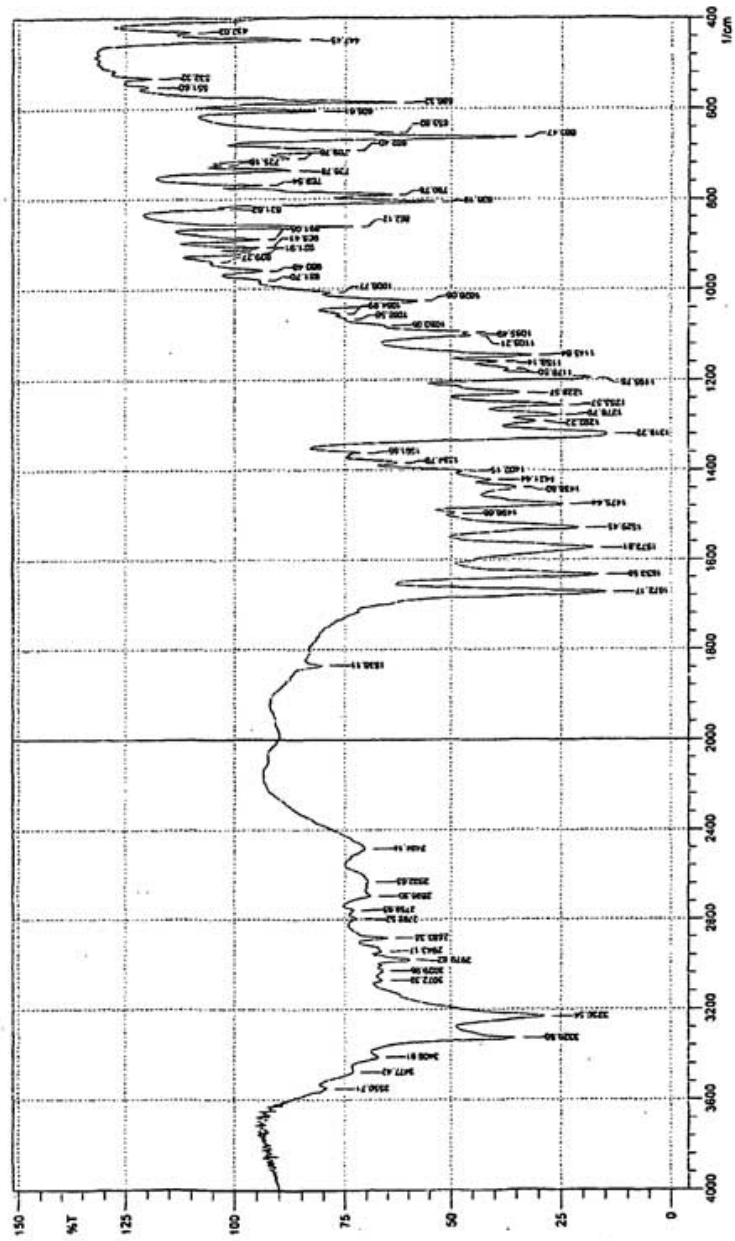


Figura 2