

423289

PATENTE DE INVENCION

07513-67 PF/ve.



Fe. 23-10-75

Int. Cl.: C07D//A61K

423289

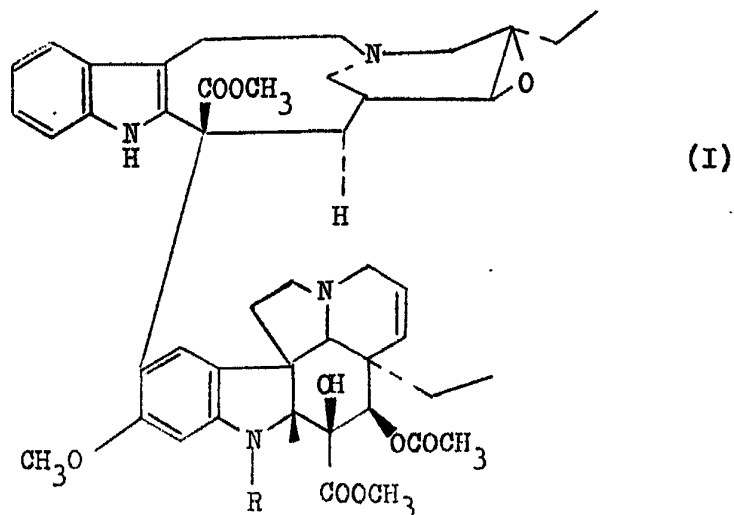
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LEUROSINA

Solicitante: RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT, entidad hungara,
residente en 21 Gyömröt ut, Budapest X, Hungría.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de leurosina farmacéuticamente activos, de fórmula general (I):



423289 - 2 -



en la que R es hidrógeno o un grupo formilo.

- En las últimas décadas se ha llevado a cabo un trabajo muy intensivo con respecto a la producción de medicamentos utilizables para el tratamiento del cáncer. Durante toda esta investigación han sido sometidas sustancias con estructuras químicas muy diversas a ensayos biológicos y clínicos, pero solamente un número muy limitado de las mismas han resultado ser curativas en la terapia humana. De estos pocos productos farmacéuticos, que muestran resultados positivos en la práctica clínica, los alcaloides de diindoles (alcaloides de indoles diméricos) han resultado ser sobresalientemente importantes. Dichos alcaloides de diindoles son, por ejemplo, vincalcau-
blastina (vinblastina), leurocristina (vincristina), vinleuro-
sidina (leurosídina), vinleurosina (leurosina), etc. Todos es-
tos compuestos fueron preparados, como resultado de un trabajo
de investigación extensivo, a partir de la planta *Catharanthus*
roseus G. Don (ó *Vinca rosea* L.), perteneciente a la familia
de las Apocinaceas. Estos alcaloides de diindoles ascienden a
1 - 3 % aproximadamente del contenido total en alcaloides de
la planta, la cual contiene más de 70 alcaloides individuales.
Se ha encontrado, mediante análisis de la estructura, que los
alcaloides de diindoles poseen estructuras estrechamente rela-
cionadas, así, por ejemplo, las moléculas de vinblastina y
vincristina contienen cada una de ellas una parte de estructura
velbanamina y otra parte que contiene un esqueleto vindolina;

423289

- 3 -



la única diferencia es que la mitad vindolina de la molécula contiene un grupo N-metilo en vinblastina y un grupo N-formilo en vincristina. Sin embargo, esta diferencia estructural menor provoca una diferencia significativa en las actividades biológicas de estos compuestos; en especial, la vincristina ha resultado ser más activa tanto en ensayos con animales como principalmente en la terapia humana.

5. La leurosina es de estructura diferente a la de vinblastina o vincristina antes mencionadas, en tanto en cuanto contiene una mitad epoxi-velbanamina en lugar de velbanamina.

10. Los alcaloides de diindoles antes mencionados y sus sales de adición de ácidos, así como la preparación de estos compuestos, se han descrito en muchas publicaciones, de las cuales se mencionan las Patentes USA Nos. 3.097.137, 3.205.220 y 3.225.030 y las Patentes hungaras Nos. 153.200, 154.715 y 160.967.

15. En nuestros experimentos sobre la oxidación de leurosina, se ha encontrado, inesperadamente, que la leurosina puede oxidarse en una reacción rápida y con buenos rendimientos, a dos compuestos, en especial N-formil-leurosina y N-demetil-leurosina. Si se desea, la N-demetil-leurosina puede convertirse en N-formil-leurosina mediante métodos de formilación conocidos.

20. La N-formil-leurosina y N-demetil-leurosina son hasta el presente nuevos compuestos.

25.

423289



- 4 -

Por consiguiente, esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar un nuevo compuesto farmacéuticamente activo de fórmula general (I), o una sal de adición de ácido del mismo, en cuya fórmula R representa hidrógeno o formilo.

5. El procedimiento de la invención se caracteriza porque comprende oxidar leucosina o una sal de adición de ácido de la misma, formular opcionalmente el producto así obtenido y separar por último el compuesto de fórmula general (I), tras lo cual, y si se desea, cualquier base libre así obtenida se convierte en su sal de adición de ácido.

10. La N-formil-leucosina es un compuesto con una actividad antitumoral favorable. Su valor LD_{50} es de 28,8 mg/kg (i.p., en el ratón), por lo que este compuesto es aproximadamente cinco veces menos tóxico que la vinblastina y aproximadamente 10 veces menos tóxico que la vincristina.

15. Este compuesto proporciona una recuperación completa o una extensión del 300 % del espacio de vida en el 50 - 70 % de los casos, en ensayos sobre ratones inoculados con carcinoma Ehrlich ascites o linfoma NK/Ly.

20. El tratamiento extiende el espacio de vida de los animales que sufren de leucemia linfóida L-1210, sarcoma s37 ascites ó sarcoma Yoshida ascites , en aproximadamente 150 - 250 %. Cuando se inyecta subcutáneamente, este compuesto inhibe en un 70 - 80 % el crecimiento de tumores sólidos transplantados (carcinoma Guerin, sarcoma S-180). El compuesto de
- 25.

423289

- 5 -



la invención causa una inhibición notable del crecimiento sobre varios tumores (por ejemplo, sobre melanoma Harding Passey, carcinoma lafam del conejo VX, rabdomio-sarcoma inducido y transplantedo) que escasamente pudieron tratarse, y algunos ni
5. eso, con los citostáticos hasta ahora conocidos, incluyendo también vinblastina y vincristina.

En animales de ensayo, este compuesto puede administrarse en una dosis de 0,3 a 5 mg/kg durante periodos prolongados sin causar los efectos secundarios característicos e inevitables de los vinca-alcaloides conocidos. La gama terapéutica
10. de este alcaloide es, en consecuencia, algo similar a la de vincristina y aproximadamente 4 veces más amplia que la de vinleuresina.

El procedimiento de la invención consiste en las
15. siguientes etapas: la leurosina, obtenida por la separación cromatográfica de los alcaloides de diindol de la planta *Catharanthus roseus* G. Don de acuerdo con la patente hungara No. 160.967, o una sal de la misma, preferiblemente el sulfato, se disuelve en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes,
20. con preferencia en una mezcla de acetona y ácido acético glacial, se enfría la solución a una temperatura por debajo de 0°C, con preferencia a -30 a -90°C, se añade a esta solución, bajo agitación y enfriamiento intensivos, ácido crómico o una sal cromato, disuelto en un disolvente orgánico de la misma temperatura,
25. con preferencia en anhídrido acético, y la mezcla de reacción se deja reposar durante 5 - 15 minutos, con preferen-

423289

- 6 -



- cia 8 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se trata cuidadosamente con amoniaco acuoso frío (-40 a -50°C) para ajustar el pH a 8 - 9, se diluye la mezcla con agua y se extrae con varias porciones de un disolvente orgánico, preferiblemente cloruro de metileno, hasta que no está presente ningún alcaloide. Los extractos se combinan, se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtiene un residuo seco, amorfo, blanco, de tipo espuma, que consiste principalmente en N-formil-leurosina y N-demetil-leurosina. Estos compuestos se separan uno del otro por cromatografía, utilizando una columna rellena de óxido de aluminio (grado de actividad IV-V). El relleno se prepara a partir de una suspensión en benceno de alúmina. El primer eluyente es benceno y los eluentes ulteriores son las mezclas de benceno con distintas cantidades de un hidrocarburo clorado, preferentemente cloroformo. Las sustancias presentes en las diversas fracciones efluentes son identificadas por cromatografía de capa delgada. En primer lugar abandonan la columna las sustancias acompañantes, luego lo hace la N-demetil-leurosina y por último se eluye la N-formil-leurosina. Las fracciones que contienen sustancias idénticas son combinadas, evaporadas hasta sequedad bajo presión reducida y, si se desea, las bases obtenidas se convierten en sus sales de adición de ácido, preferentemente en los correspondientes monosulfatos. Los compuestos pueden purificarse por recristalización, si así se desea.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.

423289



- 7 -

Este método de purificación se aplica principalmente a las sales. La N-dimetil-leurosina puede formilarse por métodos conocidos (véase C.W. Huffman: J. Org. Chem. 23, 727/1958/) para dar N-formil-leurosina.

5. De acuerdo con un método preferido de la invención, se procede del siguiente modo: El residuo seco, obtenido en el procesado de la mezcla de reacción de oxidación, se formila con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético. En esta reacción, la N-fenetil-leurosina se convierte en N-formil-leurosina. La mezcla de reacción se neutraliza, se extracta con cloruro de metileno, se lava el extracto con agua y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo seco obtenido se purifica por cromatografía. La N-formil-leurosina obtenida se convierte opcionalmente en su sal, preferentemente en el sulfato y la sal se recristaliza, si así se desea.
- 10.
- 15.

La invención se describe con detalle con ayuda de los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 1

20. Se disuelven 12 g (0,0132 moles) de sulfato de leurosina en 2.640 ml de acetona, tras lo cual se añaden 0,6 litros de ácido acético glacial, recientemente destilado a partir de una mezcla que contiene ácido crómico. La solución se enfría a -55°C y a la mezcla agitada, se añade en 3 minutos anhídrido acético frío conteniendo 5,94 g (0,135 moles) de ácido crómico.
25. La mezcla se deja reposar durante 5 minutos más, se ajusta en-

423289



- 8 -

- tonces el pH de la solución a 6 empleando amoniaco acuoso concentrado frío. Esta operación se efectúa en 7 minutos y requiere unos 6 litros de solución de amoniaco. Durante esta neutralización, la mezcla se enfría para evitar que la temperatura se eleve por encima de 50°C. La mezcla obtenida se llena en un recipiente de cristal equipado con un agitador de vidrio y un grifo de salida, que ya contiene 9 litros de agua destilada. La solución diluida se alcaliniza con cantidades adicionales de amoniaco acuoso, para fijar el pH en 8,5.
- 5.
10. A continuación, la mezcla de reacción se extrae con 4 x 1,5 litros de cloruro de metileno. Las bases alcaloide se transfieren a la fase de cloruro de metileno. Las fases se separan, se combinan las soluciones orgánicas y se lavan con 3 x 1 litro de agua destilada para separar el acetato de amonio formado en la etapa de neutralización. A continuación, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida.
- 15.
20. Se obtienen 10 g de un residuo seco de color beige blanco; el producto es una mezcla en bruto de N-formil-leurosina y N-demetil-leurosina.
25. El residuo seco se disuelve en 60 ml de benceno y la solución se vierte en una columna cromatográfica de un diámetro de 35 mm, rellena con 500 g de óxido de aluminio (grado de actividad IV-V). El relleno se prepara a partir de una suspensión en benceno de óxido de aluminio.

423289 - 9 -



La columna se eluye con los disolventes o mezclas disolventes que se indican en la Tabla I.

Tabla I

Composición del agente eluyente	Cantidad de agente eluyente ml.
Benceno	900
mezcla 9:1 de benceno y cloroformo	1800
mezcla 8,5:1,5 de benceno y cloroformo	1000
mezcla 8:2 de benceno y cloroformo	2800
mezcla 1:1 de benceno y cloroformo	2800
Cloroformo	800

5. El efluente se recoge en fracciones cada una de ellas de 400 ml de volumen. Las diversas fracciones son examinadas por cromatografía de capa delgada (Fransworth, N.R. et al.: *Lloydia*, 27, 302/1964/).

10. Las fracciones 1 a 5 no contienen alcaloides. Las primeras trazas de alcaloide aparecen generalmente de la fracción 6, la cual contiene principalmente leurosina sin reaccionar. La N-demetil-leurosina aparece generalmente en primer lugar alrededor de la fracción 7 y se eluye completamente hasta aproximadamente la fracción 15. La elución de la N-formil-leurosina comienza en aproximadamente la fracción 13 y

423289 - 10 -



termina generalmente alrededor de las fracciones 19 - 21.

Las fracciones que, sobre la base del análisis cromatográfico de capa delgada, contienen los mismos alcaloides, son combinadas y evaporadas hasta sequedad bajo presión reducida.

5.

Se obtienen 5,6 g de N-formil-leurosina amorfa en bruto y 1,5 g de N-demetil-leurosina amorfa en bruto.

En la siguiente etapa, estas bases amorfas en bruto se convierten por separado en sus monosulfatos. Se disuelve 10. 1 parte en peso del producto en bruto en 5 partes en volumen de etanol seco, tras lo cual la solución se acidifica a pH 4 añadiendo una solución al 1 % de ácido sulfúrico en etanol seco. La separación del sulfato cristalino comienza inmediatamente. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 15. varias horas y entonces se filtran los cristales separados. Las sales son entonces recristalizadas como sigue: se disuelve 1 parte en peso del sulfato cristalino en 5 partes en volumen de metanol y el volumen de la solución se incrementa a 5 veces con etanol seco. La solución se deja reposar a temperatura ambiente se separa entonces el producto por filtración, se lava 20. con etanol seco y se seca.

En este proceso se obtienen las siguientes sustancias: 4,8 g (40,1 %) de monosulfato de N-formil-leurosina, p.f.: 248-252°C (Boetius), $(\alpha)_{20}^D = +37^\circ$ (c = 1, en agua); 25. y 1,1 g (9,3 %) de monosulfato de N-demetil-leurosina, que se descompone sin fusión, $(\alpha)_{20}^D = 3,2^\circ$ (c = 1, en agua).

423289

- 11 -



- Con el fin de determinar las constantes físicas de la base N-formil-leurosina, se disuelve en agua 1 parte del monosulfato de N-formil-leurosina así obtenido, se ajusta el pH de la solución a 8-9 con amoniaco acuoso concentrado y la
5. mezcla se extracta tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinan, se secan y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La N-formil-leurosina amorfa obtenida se recristaliza en metanol. La N-formil-leurosina cristalina obtenida funde a 209 - 211°C (Boetius); $(\alpha)_{20}^D = +80,3^{\circ}$
10. (c = 1, en cloroformo).

El espectro IR de N-formil-leurosina se muestra en la figura 2. Este espectro es distinto al de la leurosina en la banda de fuerte absorción del grupo formilo, que aparece en 1672 cm^{-1} .

15. Sobre la base del espectro de masas, el número de masa del ión de la molécula de N-formil-leurosina es de 822. La masa exacta medida es $M = 822.3977$, a partir de lo cual puede calcularse la fórmula empírica $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{10}$, con la masa teórica de 822.3909.

20. Análisis:

Calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{10}$:

C: 67,15 %, H: 6,61 %, N: 6,81 %, O: 19,43 %,

Encontrado C: 66,95 %, H: 6,58 %, N: 6,75 %, O: 19,27 %.

25. Este ión molecular da lugar a un pico iónico con un número de masa de 793, correspondiente a la separación del

423289

- 12 -



grupo formilo, según se prueba por la masa exacta

$$m/e_{\text{medida}} = 793.3866.$$

La fórmula empírica correspondiente a este número de masas es $C_{45}H_{53}N_4O_9$ con una masa calculada de:

5. $m/e_{\text{calculada}} = 793.3882.$

Similarmente al espectro de masa de la base leuro-
sina, el tipo iónico que corresponde al número de masa 353
aparece también en el espectro de masa de la base N-formil-
leurosina, que corresponde a la mitad epoxivelbanamina. Este
10. hecho ha sido también probado por la medición de la masa exac-
ta:

$$m/e_{\text{medida}} = 353.1874,$$

que corresponde a la fórmula empírica $C_{21}H_{25}N_2O_3$, con una
masa calculada de:

15. $m/e_{\text{calculada}} = 353.1858.$

Al objeto de determinar las constantes físicas de
la base N-demetil-leurosina se disuelve en agua el monosulfa-
to de N-demetil-leurosina, se ajusta el pH de la solución a
8-9 con amoníaco acuoso y la base liberada se extrae con clo-
20. ruro de metileno. Las fases orgánicas se combinan, se secan y
se evaporan hasta sequedad. El residuo seco amorfo se recrís-
taliza en metanol.

La N-demetil-leurosina cristalina tiene las siguientes
constantes físicas:

423289

- 13 -



p.f.: 208-210°C (Boetius); $(\alpha)_{20}^D = +50,1^{\circ}$ (c = 1, en cloroformo).

5. El espectro IR de N-demetil-leurosina se indica en la figura 3. Este espectro es distinto al de leurosina en la banda de fuerte absorción del grupo amino secundario, formado tras la demetilación, que aparece en 3350 cm^{-1} .

10. Sobre la base del espectro de masa, el número masico del ión molecular N-demetil-leurosina es de 794. A partir del número másico exacto dado más abajo, puede calcularse la fórmula empírica $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_9$.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_9$:

C: 68,00 %, H: 6,85 %, N: 7,05 %, O: 18,10 %

Encontrado: C: 67,85 %, H: 6,79 %, N: 6,90 %, O: 17,95 %.

15. Masa medida

$$m/e_{\text{medida}} = 794.3895.$$

Sobre la base de la fórmula anterior

$$m/e_{\text{calculada}} = 794.3882.$$

EJEMPLO 2

20. Se disuelve 1 g de N-demetil-leurosina en una mezcla de 6 ml de ácido fórmico concentrado y 1 ml de anhídrido acético y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se vierte en 30 ml de agua fría (0 - 5°C) y el pH de la mezcla se ajusta a 9 con amoniac acuoso concentrado frío. La solución amoniaca se añade

25.

423289

- 14 -



bajo agitación. El alcaloide se extracta de la solución acuosa con 3 x 30 ml de cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno se combinan, se secan y se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida.

5. Se obtienen 0,95 g de N-formil-leurosina amorfa blanca, que se convierte en su monosulfato en la forma descrita en el ejemplo 1. En esta reacción se obtienen 1,01 g de monosulfato de N-formil-leurosina.

EJEMPLO 3

10. Se disuelven 10 g de un residuo en bruto de color beige-blanco, similar a una espuma, consistente en N-formil-leurosina y N-demetil-leurosina, obtenido por oxidación de 12 g (0,0132 moles) de sulfato de leurosina, como se describe en el ejemplo 1, en una mezcla de 60 ml de ácido fórmico concentrado y 10 ml de anhídrido acético, y la mezcla se vierte, bajo agitación, en 300 ml de agua fría (0 - 5°C). El pH de la mezcla se ajusta a 9 con amoníaco acuoso concentrado, frío, bajo agitación. La solución se extracta con 3 x 100 ml de cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno son combinadas, secadas y evaporadas hasta sequedad bajo presión reducida.
15. Se obtienen 9,8 g de N-formil-leurosina amorfa, blanca, en bruto.

20. La N-formil-leurosina en bruto obtenida se purifica por cromatografía en columna. El producto en bruto se disuelve en 60 ml de benceno y esta solución se carga en una columna de 45 ml de diámetro, rellena con 500 g de óxido de aluminio
- 25.

423289

- 15 -



(grado de actividad 3) en benceno. La columna se eluye con los disolventes indicados en la Tabla II.

Tabla II

Composición del agente eluyente	Cantidad del agente eluyente, ml.
Benceno	1200
mezcla 2:1 de benceno y cloroformo	5000
mezcla 1:1 de benceno y cloroformo	3000
Cloroformo	800

5. El efluente se recoge en fracciones, cada una de ellas de un volumen de 400 ml.

Las fracciones 1 a 3 no contienen alcaloides. Las fracciones 4 a 10 contienen los materiales acompañantes. A partir de aproximadamente la fracción 11, la N-formil-leurosina aparece también además de las sustancias acompañantes.

10. Las fracciones 15 a 20 aproximadamente contienen N-formil-leurosina sola. En las fracciones posteriores disminuye gradualmente la cantidad de N-formil-leurosina eluida. Las fracciones que contienen solo N-formil-leurosina son combinadas y evaporadas hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 6,5 g de N-formil-leurosina amorfa en bruto.

15.

Esta base N-formil-leurosina amorfa en bruto se convierte en su monosulfato del siguiente modo: se disuelven



6,5 g de N-formil-leurosina en 32,5 ml de etanol seco, tras lo cual la solución se acidifica a pH 4 añadiendo una solución al 1 % de ácido sulfúrico en etanol seco. La separación de la sustancia cristalina se inicia inmediatamente. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante varias horas, tras lo cual los cristales son filtrados y lavados con etanol seco. Se obtienen 6,5 g de monosulfato cristalino de N-formil-leurosina.

Los eluados recogidos antes y después de las fracciones que contienen N-formil-leurosina pura, contienen sustancias acompañantes y N-formil-leurosina. Estas fracciones son combinadas y evaporadas hasta sequedad. La sustancia amorfa (1,75 g) obtenida de este modo, se disuelve en benceno y se purifica por cromatografía como antes se ha descrito, con la única diferencia de que para asegurar una mejor separación la columna se eluye con 1.200 ml de una mezcla 2:1 de benceno y cloroformo. Las fracciones que contienen solo N-formil-leurosina se procesan como antes se ha descrito, para producir 1,05 g más de monosulfato de N-formil-leurosina cristalino puro. Rendimiento total: 7,10 g (63,7 %) de monosulfato de N-formil-leurosina. Las constantes físicas de este compuesto son idénticas a las del ejemplo 1.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse

120

423289

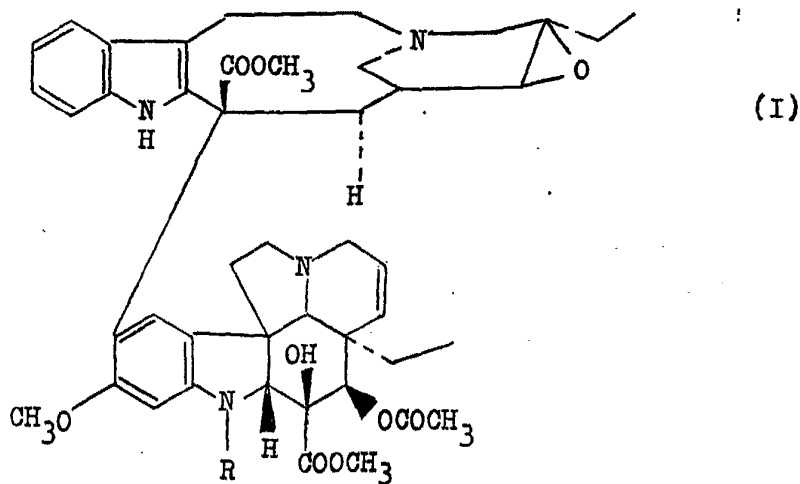
- 17 -



constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Hungría con el nº RI-502 de 16 de febrero de 1.973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LEUROSINA; caracterizándose por lo siguiente:

10.

1.- Procedimiento para preparar derivados de leurosina, de fórmula general:



15.

en la que R representa hidrógeno o formilo, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende oxidar leurosina o una sal de adición de ácido de la misma; formular opcionalmente el producto así obteni-

423289

- 18 -



do; y separar entonces el compuesto de fórmula general (I); tras lo cual, y si se desea, la base libre obtenida se convierte en su sal de adición de ácido.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación se efectúa con ácido crómico o un cromato.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la oxidación se efectúa en presencia de un disolvente, preferiblemente anhídrido acético.
10. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la oxidación se efectúa a bajas temperaturas, con preferencia a una temperatura inferior a -30°C .
15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la formilación se efectúa con ácido fórmico en presencia de anhídrido acético.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la separación se efectúa por cromatografía.
20. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 6, caracterizado porque la separación se efectúa por cromatografía en columna utilizando óxido de aluminio como adsorbente.
- 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la elución se inicia con benceno, se continúa con varias mezclas de benceno y cloroformo y se termina con cloroformo.
25. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

[Handwritten signature or initials]

423289



- 19 -

terizado porque el producto o productos separados se convierten en sus sales de adición de ácido.

10.- Procedimiento para preparar derivados de leucosina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 FEB. 1974

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.

J. GOMEZ ACEDO Y GIBELI
Firmados L. Gueta Forcadore