



ESPAÑA

Concedida el Registro de acuerdo con lo que se figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO 488.225	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 1-2-1980	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 29 03 927.8	2-2-1979	R.F.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL COTE 77102, 76/04 // A61K 31/335	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA LA PREPARACION SELECTIVA DE 5-NITRATO DE ISOSORBIDA"

71 SOLICITANTE (S)
SANOL SCHWARZ-MONHEIM GMBH
(52125-BR/O)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Mittelstr. 11-13, D-4019 Monheim, R.F.A.

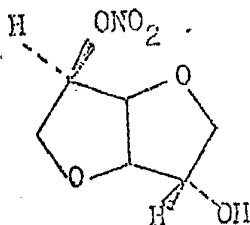
72 INVENTOR (ES)
Dr. Klaus Sandrock y Dr. Günter Cordes

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ
(P.-73.943)

jga

La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo para la preparación de 5-nitrato de 1,4-3,6-dianhidrosorbida con la fórmula



y la abreviatura internacional 5-nitrato de isosorbida.

El 2,5-dinitrato de isosorbida (DIS) es un compuesto empleado desde hace tiempo para el tratamiento de enfermedades cardiacas coronarias, por ejemplo de la angina de pecho (Angina pectoris). Está en el mercado en un gran número de preparados farmacéuticos. Después de administración por vía oral, la sustancia está sometida a un fuerte efecto de primera pasada en el hígado, es decir se forman metabolitos, tales como por ejemplo 2-mononitrato de isosorbida (2-MIS), 5-mononitrato de isosorbida (5-MIS), isosorbida, sorbita, así como correspondientes conjugados (Sisenwine y Ruelius, J. Pharmacol. Exper. Therap., 176, 296 y siguientes (1970), Chasseaud y otros, Europ. J. Clin. Pharmacol., 8, 157 y siguientes (1975), Chasseaud y Down, J. Pharm. Sci., vol. 63, 1147 y siguientes (1974)). En estas investigaciones se comprobó que el 2-nitrato de isosorbida y el 5-nitrato de isosorbida poseen efectos del mismo tipo que el 2,5-dinitrato de isosorbida, por lo que una parte del efecto del 2,5-dinitrato de isosorbida administrado es provocado por los mononitratos que resultan en el metabolismo (R. L. Wendt, J. Pharmacol. Exper. Therap. 180, 732 (1971), Michel, Herz-Kreislauf n^o 8, 444 y siguientes (1976), Stauch y otros, Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 41, 162 y siguientes (1975)).

Las investigaciones pusieron de manifiesto además que no está excluido el que la administración de los mononitratos, en especial del 5-nitrato de isosorbida, tenga ventajas frente a la administración del dinitrato de isosorbida, si por ejemplo el efecto de primera pasada es menor en el caso de los mononitratos, y por consiguiente resultan también menores las oscilaciones individuales del régimen de metabolización. Sin embargo, hasta ahora, al empleo directo de los mononitratos se oponía la síntesis complicada y muy cara de estos compuestos.

Según I.G. Csizmadia y D.L. Hayward, Photochem. Photobiol. 4, 657 (1965), el 5-nitrato de isosorbida se prepara por nitración directa de isosorbida. En tal caso resulta una mezcla de nitratos, estando presente el 5-nitrato de isosorbida sólo como componente secundario. A partir de esta mezcla se puede obtener el 5-nitrato de isosorbida por cromatografía en columna. Los rendimientos obtenidos en tal caso son muy escasos, y el método de aislamiento es tan largo y caro que a esta vía de preparación no le corresponde ninguna importancia práctica.

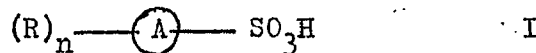
Una segunda vía conduce, de modo conocido, a partir de isosorbida, primeramente a 2,5-dinitrato de isosorbida, que luego es saponificado parcialmente, por lo que resultan de nuevo mezclas de 2,5-dinitrato de isosorbida, 2-nitrato de isosorbida, 5-nitrato de isosorbida e isosorbida, que asimismo tienen que ser separados unos de otros y aislados, igualmente por costosos procedimientos de separación (Anteunis y otros, Org. Magnetic. Resonance Vol 3, 363 y siguientes (1971), D.L. Hayward y otros, Can. J. Chem. 45, 2191 y siguientes (1967)).

Finalmente, en la DE-OS 27 51 934 y en la correspondiente memoria de patente de los Estados Unidos 4 065 488 está descrito un procedimiento en el que la isosorbida se esterifica primero con un anhídrido de ácido alcanico inferior o con un cloruro de bromuro de ácido alcanico inferior, en especial anhídrido de ácido acético, para formar una mezcla de isosorbida, 2-acilato de isosorbida, 5-acilato de isosorbida y 2,5-diacilato de isosorbida. En una segunda etapa se extrae de la mezcla la isosorbida, para impedir en la nitración posterior la formación del 2,5-dinitrato de isosorbida, que es considerado como peligroso de explosión. Acto seguido, en la tercera etapa la mezcla de 2-acilato de isosorbida, 5-acilato de isosorbida y 2,5-diacilato de isosorbida se nitra con ácido nítrico, y la mezcla obtenida de 2-acilato-5-nitrato de isosorbida, 5-acilato-2-nitrato de isosorbida y 2,5-diacilato de isosorbida se hidroliza parcialmente, por lo que se forma una mezcla de 2-nitrato de isosorbida, 5-nitrato de isosorbida e isosorbida. Mediante separación por cristalización en disolventes adecuados se aísla finalmente el 5-nitrato de isosorbida. También este procedimiento está caracterizado por un gran número de etapas, y además está gravado por el hecho de que de la mezcla resultante en la primera etapa tiene que ser extraída la isosorbida contenida en ella, para evitar la formación, en la etapa subsiguiente de nitración, de 2,5-dinitrato de isosorbida, considerado como peligroso de explosión.

Es común a todos estos procedimientos conocidos el hecho de que no es posible ninguna preparación selectiva

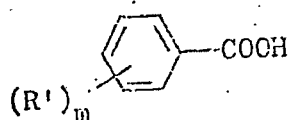
de 5-nitrato de isosorbida, sino que resultan mezclas, que a continuación tienen que ser separadas por procedimiento de separación apropiados, tales como por ejemplo procedimientos de separación cromatográfica o recristalización. Sin embargo, estos procedimientos de separación, en especial los procedimientos de separación cromatográfica, son costosos y complicados. Dan lugar a un rendimiento relativamente escaso del producto final deseado, por lo que la preparación del 5-nitrato de isosorbida por este procedimiento es relativamente cara.

La presente invención crea ahora un procedimiento para la preparación selectiva de 5-nitrato de isosorbida. Está caracterizado porque se hace reaccionar isomanida, en un disolvente orgánico, eventualmente con calentamiento, con la cantidad equivalente de un halogenuro de un ácido sulfónico aromático de la fórmula general I



en que A es un anillo bencénico o un anillo naftalénico (de preferencia un anillo bencénico), R es alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono (de preferencia metilo), alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono (de preferencia metoxi) o halógeno (de preferencia cloro o bromo), y n es un número entero de 0 a 3 (de preferencia de 0 a 1), o de un halogenuro de ácido (de preferencia un cloruro o bromuro, especialmente preferido un cloruro) de un ácido perfluoroalcanulfónico inferior con 1 a 4 átomos de carbono (de preferencia 1 a 2 átomos de carbono) (especialmente preferido de ácido trifluorometilsulfónico), de un ácido alcanulfónico inferior con 1 a 4 átomos de carbono (de preferen

5 oía 1 - 2 átomos de carbono) (especialmente preferido de
 ácido metansulfónico), o de un ácido perfluoroalcancarbo-
 xílico inferior con 1 a 4 átomos de carbono (de preferen-
 10 cia 1 - 2 átomos de carbono) (especialmente preferido de
 ácido trifluoroacético), de un ácido carbámico o de ácido
 sulfuroso, en presencia de un captador de ácidos, o con
 la cantidad equivalente del anhídrido del ácido sulfónico
 de la fórmula general I, del ácido perfluoroalcansulfóni-
 co inferior, del ácido alcansulfónico inferior o del ácido
 15 perfluoroalcancarboxílico inferior; se hace reaccionar el
 2-éster de isomanida obtenido en presencia de un disolven-
 te y eventualmente con calentamiento, con una sal de un me-
 tal alcalino o de amonio de un ácido benzoico de la fórmula
 general II



II

20 en que R' es alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono
 (de preferencia metilo), alcoxi inferior con 1 a 4 átomos
 de carbono (de preferencia metoxi) o halógeno (de preferen-
 25 cia flúor, cloro o bromo, en especial cloro o bromo) y m
 es un número entero de 0 a 3 (de preferencia 0 a 1), o de
 un ácido alcancarboxílico inferior con 1 a 4 átomos de car-
 bono (de preferencia 1 a 2 átomos de carbono) (en especial
 ácido acético) o de ácido fórmico; el grupo hidroxilo en
 30 posición 5 del 2-éster de isosorbida obtenido se esterifica
 de modo conocido de por sí con ácido nítrico; y el 2-éster-

5 -5-nitrato de isosorbida obtenido se hidroliza selectiva-
mente o se transesterifica de modo conocido de por sí, en
un disolvente orgánico o acuoso-orgánico, con un hidróxido
de metal alcalino, de manera tal que el radical éster se
separe del 2-éster-5-nitrato de isosorbida, con formación
parcial o total de otro éster (por ejemplo, a partir de 2-
benzoato-5-nitrato de isosorbida, otro éster de ácido ben-
zoico junto al 5-nitrato de isosorbida). Preferentemente, en
10 la primera etapa, se hace reaccionar isomanida con el clo-
ruro, bromuro o anhídrido de los ácidos para-toluenosulfó-
nico, trifluorometansulfónico, metansulfónico o trifluoro-
acético.

15 En una forma preferida de realización del procedi-
miento según la invención, en la primera etapa, la isomani-
da se hace reaccionar en un disolvente orgánico o en un me-
dio de reacción acuoso-orgánico tal, y en dicho caso éste
se emplea en una cantidad tal, que el 2-éster de isomanida
formado precipita esencialmente, es decir precipita en su
mayor parte. Con ello se logra una sorprendente elevación
20 del rendimiento. En caso de empleo de ácido para-toluenosul-
fónico, especialmente preferido en el sistema orgánico-acuo-
so no miscible, la fase orgánica consiste en una mezcla de
tetracloruro de carbono y cloruro de metileno, en la pro-
porción en volumen 9:1.

25 Por sales de amonio empleadas en la segunda etapa
se entienden también sales de amonio cuaternario. De pre-
ferencia se trata, en el caso de las sales de amonio, de
las de amoníaco NH_3 , así como de las aminas $n(\text{R}_2)_3$, en que
 R_2 es hidrógeno o un alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de
30 carbono (preferentemente alcoholo inferior con 1 a 2 átomos

de carbono) y al menos una de las R_2 es uno de tales grupos alcohol inferior, y de las sales de tetralcoholamonio con 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alcohol (preferente mente sal de tetrabutylamonio).

5 En el caso de otra forma preferida de realización del procedimiento según la invención, el 2-éster de isosorbida obtenido en la primera etapa, se hace reaccionar con una sal de ácido benzoico de un metal alcalino, de preferencia la sal potásica de este ácido, o con acetato o formiato
10 de tetrabutylamonio.

Como disolvente para la segunda etapa del procedimiento pueden emplearse disolventes puramente acuosos, acuo-
15 so-orgánicos o puramente orgánicos, en especial acetona, dimetilformamida, acetonitrilo, o glicoléteres y diglicoléteres (los llamados disolventes glima), o mezclas de los mismos. Preferentemente se hace reaccionar con benzoato sódico en dimetilformamida.

La nitración del grupo hidroxilo libre en la posición 5 del 2-éster de isosorbida se realiza, por ejemplo,
20 por reacción con ácido nítrico concentrado, en ácido acético/anhidrido de ácido acético. Tales reacciones son conocidas de por sí, por ejemplo, de Hayward y otros, Can. J. Chem., 45, 2191 (1967). La separación hidrolítica del grupo 2-éster o la separación por transesterificación se realiza,
25 por ejemplo, en un medio orgánico o acuoso-alcohólico, en presencia de hidróxido sódico o potásico, como es conocido con detalle en relación con otros compuestos polihidroxílicos, por ejemplo de la DE-OS 27 51 934, o en alcohol en presencia del alcoholato de sodio o de potasio.

Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento

según la invención.

Ejemplo 1

a) 2-Ester de ácido para-toluenosulfónico de isomanida
730,7 g de isomanida y 308,6 g de hidróxido potásico se disuelven en 4,6 litros de agua. A +5°C se añade una solución de 1070,0 g de cloruro de (4)-toluensulfonilo en 3,6 litros de tetracloruro de carbono y 0,4 litros de diclorometano. Se agita vigorosamente a +5°C durante 6 horas, precipitando el 2-éster de ácido para-toluenosulfónico de isomanida. A continuación se filtra con succión y se lava con una mezcla de 0,4 litros de tetracloruro de carbono y 0,1 litros de diclorometano. Después del secado en el vacío de trompa de agua, se obtienen 1073,0 g de 2-éster de ácido para-toluenosulfónico de isomanida, de punto de fusión 105,5°C.

Rendimiento: 71,5 % de la teoría, referido a la isomanida.

Se puede proceder también disolviendo la isomanida en 3,35 litros de agua, añadiendo la misma solución del cloruro de ácido para-toluenosulfónico, y después, a +5°C y con agitación vigorosa, añadiendo gota a gota la solución de hidróxido potásico en 1,25 litros de agua, añadiendo la mezcla 3 horas más a +5°C, y luego tratando ulteriormente como se ha descrito antes.

Rendimiento: 74,9 % de la teoría, referido a la isomanida.

P.f.: 105,5°C.

b) 2-Benzoato de isosorbida

1073,0 g de 2-éster de ácido para-toluenosulfónico de isomanida y 574,7 g de benzoato potásico se calientan durante 2 a 4 horas a ebullición, con reflujo y agitación, en 2,8 litros de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción

se enfría hasta 100 a 110°C, y se vierte sobre 10 litros de hielo/agua. Se extrae tres veces, con 2 litros de diclorometano cada vez. Los extractos en diclorometano reunidos se lavan dos veces, con 1,5 litros cada vez, de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y una vez con 1,5 litros de ácido clorhídrico 1 n. A continuación la solución en diclorometano se hierve con 88 g de carbón activo. Después de concentración de la solución en diclorometano filtrada se obtienen aproximadamente 850 g de 2-benzoato de isosorbida oleoso, de color amarillo-pardo.

c) 2-Benzoato-5-nitrato de isosorbida

A una mezcla de 432,9 g de anhídrido de ácido acético y 254,6 g de ácido acético al 100 por ciento, enfriada a -5°C aproximadamente, se añaden gota a gota 244,4 g de ácido nítrico al 100 por ciento, de tal manera que la temperatura pueda ser mantenida entre -5°C y 0°C (mezcla nitrante).

850 g de 2-benzoato de isosorbida oleoso se disuelven en 1400 ml de diclorometano y se enfrían a alrededor de 15°C. Después de ello se añade gota a gota la mezcla nitrante descrita al principio, no debiendo la temperatura interna sobrepasar de 25°C. Se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente y, con agitación, se vierte sobre 2,5 litros de hielo/agua. Se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae una vez con 1000 ml de diclorometano. Los extractos en diclorometano reunidos se lavan una vez con 1 litro de agua, y dos veces con 1 litro cada vez de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. A continuación se concentra hasta un residuo oleoso de 955,8 g de 2-benzoato-5-nitrato de isosorbida.

d) 5-Nitrato de isosorbida

955,8 g del 2-benzoato-5-nitrato de isosorbida oleoso se disuelven en 4500 ml de etanol, con agitación a 50°C. A ello se añade una solución de 45,5 g de hidróxido potásico en 500 ml de etanol, y la mezcla se agita durante 15 a 30 minutos a una temperatura de 50°C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se ajusta a pH 6,5, hasta 7,5 con ácido clorhídrico al 25 por ciento. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve con calentamiento en 1 litro de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrae sucesivamente una vez con 3 litros y cuatro veces con 1 litro cada vez de diclorometano. Los extractos en diclorometano reunidos se concentran a sequedad. El residuo oleoso se mezcla, con calentamiento y agitación vigorosa, con 1,5 litros de hexano o tetracloruro de carbono, para la eliminación del benzoato de etilo, y se enfría a temperatura ambiente con agitación. El producto precipitado se filtra con succión, se lava con hexano o tetracloruro de carbono, y se seca. El 5-nitrato de isosorbida bruto, así obtenido (aproximadamente 532 g) se disuelve en 1000 ml de cloroformo hirviente y, a la temperatura de ebullición, se mezcla lentamente con 1000 ml de tetracloruro de carbono. A partir de ello se separan por cristalización a la temperatura ambiente 475,1 g de 5-nitrato de isosorbida, en forma de agujas incoloras de punto de fusión 91,0°C.

Rendimiento: 69,5 % de la teoría, referido al éster de ácido 2-para-toluenosulfónico de isomanida, o

49,7 % de la teoría, referido a la isomanida.

Ejemplo 2

2-Ester para-toluenosulfónico de isomanida

146 g de isomanida se disuelven en 174 g de piri-
dina y 900 ml de cloruro de metileno. Después de enfriamien-
5 to a +5°C, se añaden gota a gota, en un espacio de 4 horas,
208 g de cloruro de para-toluenosulfonilo en 900 ml de clo-
ruro de metileno, y la mezcla de reacción se deja en reposo
durante la noche. La solución se lava con 430 ml cada vez de
10 ácido clorhídrico al 25 por ciento y con solución saturada
de carbonato sódico, y se seca sobre sulfato sódico anhi-
dro. Después de concentración de la solución el residuo oleo-
so se recoge en metanol hirviente, a partir de donde, des-
pués de enfriamiento, precipita el 2,5-di-éster de ácido pa-
ra-toluenosulfónico de isomanida. Este producto se separa
15 por filtración, y el volumen del filtrado se duplica por
adición de agua. Se obtienen así 113 g de 2-éster de ácido
para-toluenosulfónico de isomanida, de punto de fusión 105,8
°C, que se hacen reaccionar posteriormente para formar el
5-nitrato de isosorbida, como se ha descrito en el ejemplo
20 1 b hasta 1 d.

Rendimiento: 37,7 % de la teoría, referido a la isomanida.

Ejemplo 3

5-Nitrato de isosorbida

690,9 g del 2-benzoato-5-nitrato de isosorbida oleo-
25 so del ejemplo 1 c se disuelven con agitación a 50°C en 2,8
litros de etanol. A ello se añade una solución de 187,2 g
de hidróxido de sodio en 1 litro de agua, y la mezcla se
agita durante 45 minutos a una temperatura de 50°C. Después
de enfriamiento a temperatura ambiente, se ajusta a aproxi-
madamente pH 6 con aproximadamente 250 ml de ácido clorhí-
30

drico al 37 por ciento. La mezcla de reacción se concentra a un volumen de 1 litro, y se acidifica con ácido clorhídrico al 37 por ciento para la precipitación del ácido benzoico. El ácido benzoico se filtra con succión, se agita vigorosamente con 2 litros de agua, y de nuevo se filtra con succión. Se reúnen ambos filtrados acuosos, se ajustan a pH 6 con solución de hidróxido sódico al 30 por ciento, y se concentran por evaporación a un volumen de 800 ml. A continuación se extrae cuatro veces con 1 litro cada vez de diclorometano. Los extractos en diclorometano reunidos se lavan una vez con 200 ml de solución saturada de bicarbonato sódico. La fase de lavado con bicarbonato sódico se extrae una vez con 500 ml de diclorometano. Los extractos en diclorometano reunidos se concentran a sequedad. El residuo (313,3 g) se disuelve en 600 ml de cloroformo hirviendo y, a la temperatura de ebullición, se mezcla lentamente con 600 ml de tetracloruro de carbono. De ello se separan por cristalización a temperatura ambiente 277,6 g de 5-nitrato de isosorbida, en forma de agujas incoloras de punto de fusión 90,9°C.

25

30

200280

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento mejorado para la preparación selectiva de 5-nitrato de isosorbida, caracterizado porque se hace reaccionar isomanida en un disolvente orgánico o en un medio de reacción acuoso-orgánico, con la cantidad equivalente de un halogenuro de ácido de un ácido sulfónico aromático de la fórmula general I

15



I

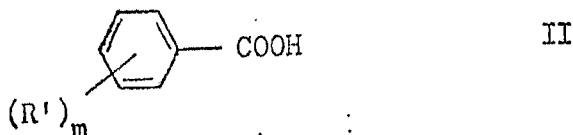
20

en que A es un anillo bencénico o naftalénico, R es alcohol inferior con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, y n es un número entero de 0 a 3, o de un halogenuro de ácido de un ácido perfluoroalcansulfónico inferior con 1 a 4 átomos de carbono, de un ácido alcansulfónico inferior con 1 a 4 átomos de carbono o de un ácido perfluoroalcancarboxílico inferior con 1 a 4 átomos de carbono, de un ácido carbámico o de ácido sulfuroso, en presencia de un captador de ácidos, o con la cantidad equivalente del anhídrido del ácido sulfónico aromático de la fórmula general I, del ácido perfluoroalcansulfónico inferior con 1 a 4 átomos de carbono, del áci-

25

30

do alcansulfónico inferior con 1 a 4 átomos de carbono se hace reaccionar el 2-éster de isomanida obtenido en presencia de un disolvente y eventualmente con calentamiento, con una sal de un metal alcalino o de amonio de un ácido benzoico de la fórmula general II



en que R' es alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, y m es un número entero de 0 a 3, o de un ácido alcancarboxílico inferior con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcán, o de ácido fórmico; el grupo hidroxilo en posición 5 del 2-éster de isosorbida obtenido se esterifica de modo conocido de por sí con ácido nítrico; y el 2-éster-5-nitrato de isosorbida obtenido se hidroliza selectivamente y/o se transesterifica con un hidróxido de metal alcalino, de modo conocido de por sí, en un disolvente orgánico o acuoso-orgánico.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar isomanida con el cloruro, bromuro o anhídrido de los ácidos para-toluenosulfónico, trifluorometansulfónico, metansulfónico o trifluoroacético.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque en la primera etapa, se hace reaccionar la isomanida en un disolvente orgánico o en un medio de reacción acuoso-orgánico tal y en una cantidad tal que precipita esencialmente el 2-éster de isomanida formado.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque la reacción de la isomanida, en la primera etapa, con el cloruro de ácido o el anhídrido de ácido para-toluenosulfónico se lleva a cabo en un sistema orgánico-acuoso no miscible, cuya fase orgánica es una mezcla de tetracloruro de carbono y cloruro de metileno en la proporción 9:1.

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque el 2-éster de isomanida obtenido en la primera etapa se hace reaccionar con una sal de metal alcalino del ácido benzoico, o con acetato de tetrabutylamonio o formiato de tetrabutylamonio.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque se hace reaccionar el 2-éster de isomanida con benzoato potásico en dimetilformamida.

7ª.- Procedimiento mejorado para la preparación selectiva de 5-nitrato de isosorbida.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 26.FEB.1980

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.