

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

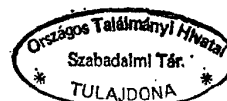
(11) (13)
193722 B

(22) A bejelentés napja: 84.12.06. (21) 4540/84
(33) US:
(32) 83.12.07.
(31) 559 151

(51) Int.Cl.
C 07 C 143/822
A 61 K 31/18

(41) (42) A közzététel napja: 1986.02.28.

(45) Megjelent: 1989.08.26.



(72) Feltalálók:

De MARINIS Robert Michael, Ardmore,
HIEBLE Jacob Paul, Philadelphia, WILSON
James William, Wayne, Pennsylvania,
KAISER Carl, Haddon Heights, New Jersey,
US

(73) Szabadalmaz:

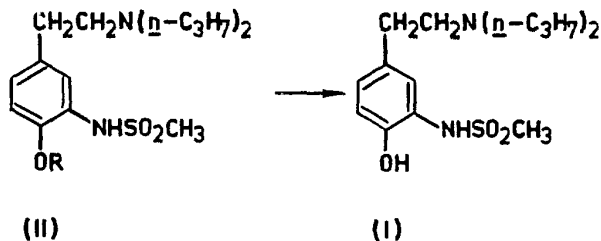
Smithkline Beckman Corporation, Philadel-
phia, Pennsylvania, US

(54) ELJÁRÁS N,N-DI(N-PROPIL)-4-HIDROXI-3- -METÁNSZULFONAMIDO-FENETIL-AMIN ÉS A FENTI VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, (I) képletű N,N-di(n-propil)-4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenetil-amin előállítására, amely vegyületet úgy állítják elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben R jelentése adott esetben helyettesített 1—6 szénatomos alkilsoport — éterkötést hasító szerrel reagáltatnak, a kapott vegyületet kívánt esetben sóvá alakítják.

A fenti módon előállított vegyület szelektív preszinaptikus dopaminerg-agonista hatása következtében gyógyszerkészítmények hatóanyagaként kardiovaszkuláris rendellenességek, közelebbről angina vagy magas vérnyomás kezelésére használható.



A találmány tárgya eljárás az N,N-di(n-propil)-4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenetil-amin és gyógyászatilag elfogadható sói, valamint hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. A fenti vegyületek szelektív preszinaptikus dopaminerg-agonista hatással (DA_2) rendelkeznek.

A 3 574 741 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti a szulfonamido-fenil-alkil-aminok nagy csoportját. A fenti vegyületek erős hatású szimpatomimetikus szerek, amelyek vérnyomásfokozó hatásuk következtében véredény-összehúzó szerként használhatók, különösen a szem, vagy az orrjárat kezelésére.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket nem ismerteti a fenti szabadalmi leírás. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek farmakodinamikai aktivitása meglepő, mivel hatásuk éppen ellentétes a fenti szabadalmi leírásban foglalt vegyületekével.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek szerkezete az (I) szerkezeti képlettel jellemezhető. A találmány szerinti eljárás az (I) képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására is vonatkozik. A fenti sók egy részét úgy állítjuk elő, hogy az (I) képletű szabad bázist nem toxikus savval — például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, szulfaminsavval, maleinsavval, metán-szulfonsavval, etán-diszulfonsavval vagy salétomsavval — reagáltatjuk. A fenti reakciót hagyományos módon úgy végezzük, hogy a bázist a kívánt sav feleslegével reagáltatjuk, szerves oldószerben. A gyógyászatilag elfogadható sók közé tartoznak a ritkábban alkalmazott fenolos fémsók, így nátrium- vagy káliumsók is.

Az (I) képletű N,N-di(n-propil)-4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenetil-amin előnyösen az 1. reakcióvázlat szerinti eljárással állítjuk elő.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületben R jelentése adott esetben szubsztituált 1—6 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport, amely hidroxil-védőcsoportként van jelen. A fenilcsoporttal szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoportok — például benzil-, benzhidril- vagy tritilcsoport — katalitikus hidrogénezéssel könnyen eltávolíthatók. A többi 1—6 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport éterkötést hasító szerrel — például bór-tribromiddal — távolítható el.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületeket előnyösen úgy állítjuk elő, hogy egy 4-alkoxi-3-amino-N,N-di(n-propil)-fenetil-

-amint metán-szulfonil-kloriddal vagy -bromiddal reagáltatva, szerves bázis — például piridin vagy dimetil-anilin — vagy egy feleslegben lévő szerves oldószer jelenlétében N-szulfonilezünk.

Ezt követően az R védőcsoportot olyan kémiai reakció segítségével távolítjuk el, amely nem hasítja a metánszulfonamido-csoportot. A benzil-, benzhidril- vagy tritilcsoportot nemesfém katalizátor — például szénhordozós palládium-katalizátor — jelenlétében hidrogénezéssel távolítjuk el, szerves oldószerben, például metanolban, etil-acetátban, éteres hidrogén-kloridban vagy a fenti anyagok elegyében. Az egyéb rövidszénláncú alkil-étereket úgy hasítjuk, hogy az O-védett köztermekeket éterkötést hasító szerrel — például bór-tribromiddal vagy bór-trikloriddal — reagáltatjuk halogénezett oldószerben — például metilén-kloridban —, hidegen; vagy 48%-os hidrogén-bromidban vagy hidrogén-jodidban visszafolyatós hűtő alatt forraljuk; vagy alumínium-kloriddal vagy piridin-hidrogén-kloriddal reagáltatjuk. A végterméket a szokásos módon választjuk el. A kapott (I) képletű vegyületet kívánt esetben sóvá alakítjuk.

Az N,N-di(n-propil)-4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenetil-amin meglepő biológiai spektrumát a DA_2 -agonista hatás kimutatására szolgáló ismert eljárással határozzuk meg. A fenti vizsgálat során mérjük a vizsgálendő vegyület kontrakciós választ gátló hatását, amelyet izolált, perfundált nyúl fül-arterián az adrenerg idegvégződés stimulálásával idéztünk elő. A fenti vizsgálatban kapott hatást ezután összehasonlítjuk a szuperfundált nyúl fül-arteria szegmens meghatározott nemkívánatos α_1 -agonista hatással. A fenti vizsgálatokat J. P. Hieble [Arch. Pharmacol. 309, 218 (1979)] és munkatársai módszere szerint végezzük.

Az 1. táblázatban feltüntetett B és C vegyületek DA_2 -agonista hatásának kvantitatív meghatározása céljából — a fenti vegyületek α_1 -agonista hatása meggátolja a nyúl fül-arterián az effektor-válasz mérését — a fent ismertetett vizsgálati módszer egy módosított változatát használjuk, amelyben az arteriát előzetesen 3H -norepinefrinnel (NE) jelezzük, és a stimulálás hatására felszabaduló transzmittert az átáramló radioaktivitás számlálásával közvetlenül mérjük. Az A vegyületet szintén megvizsgáltuk a fenti módszerrel is, hogy összehasonlíthassuk a két-féle, DA_2 -aktivitás meghatározására szolgáló módszert. Az utóbbi módszert R.M. De Marinis és munkatársai [J. Med. Chem. 26, 1215 (1983)] írták le.

1. táblázat
(III) általános képletű vegyületek farmakológiai hatása

Vegyület**	R ₁	R ₂	R ₃	EC ₅₀ (nmól/l)		
				effektor válasz DA ₂	³ H-NE fel- szabadulás DA ₂	alfa ₁ - agonista
A	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	2	10	760
B	H	H	CH ₃	300*	3000	355
C	H	CH ₃	CH ₃	30*	300	25
D	H	i-C ₃ H ₇	CH ₃	1000	n.v.	2000

* : az éresszehűződés miatt nem lehet magasabb koncentrációban vizsgálni a vegyületet

** : a vegyületeket savaddíciós sóik formájában vizsgáljuk

n.v. : nem vizsgáltuk

A találmány szerinti eljárással előállított A vegyület erős DA₂-agonista hatással (EC₅₀ = 2 nmól/l effektor válasz mérése és 10 nmól/l norepinefrin felszabadulás mérése esetén) és gyenge alfa₁-agonista aktivitással (EC₅₀ = 760 nmól/l) rendelkezik, amely a kívánt, DA₂-receptor helyek iránti nagy szelektivitást bizonyítja. A fenti vizsgálatok során nem észleltünk alfa₁-mediálta éresszehűződést.

A 3 574 741 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett primer amin, a B vegyület — amely a fenti szabadalmi leírás szerint előnyös vegyület — csak igen gyenge DA₂-aktivitással rendelkezik (EC₅₀ = 3000 nmól/l norepinefrin felszabadulás mérése esetén). Az effektor válasz vizsgálata során 300 nmól/l koncentrációnál éresszehűződést is észleltünk, ami megerősíti azt a tényt — amit egyébként a fent idézett szabadalmi leírásban is említettek —, hogy a primer amin jelentős szimpatomimetikus vagy presszor aktivitással rendelkezik.

A C vegyület — amely a 3 574 741 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 7. példájából ismert — szekunder amin, és szintén éresszehűző aktivitással bír, alfa₁-agonista aktivitása következtében (EC₅₀ = 25 nmól/l), továbbá gyenge DA₂-aktivitása van (EC₅₀ = 3000 nmól/l, norepinefrin felszabadulás mérése esetén).

Az 1. táblázatban ismertetett A vegyület az alfa₂-agonista aktivitás kimutatására szolgáló szokásos teszten — melyet izolált tengerimalac szívpitvar-szöveten végeznek — nem mutat aktivitást. A 3 574 741 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismert B és C vegyület ugyanakkor a fenti vizsgálatban jelentős alfa₂-aktivitást mutat.

Az N,N-di(n-propil)-4-hidroxi-3-metán-szulfonamido-fenetil-amin fent bizonyított specifikus preszinaptikus dopamin-agonista (DA₂) aktivitása következtében csökkenti a norepinefrin felszabadulást bizonyos perifériás preszinaptikus idegvégződésekből, ezáltal antagonizálja bizonyos kardiovaszkuláris rendellenességek — például angina vagy

magas vérnyomás — esetén a nagy szimpatikus túlterhelés hatását. A találmány szerinti eljárással előállított vegyület DA₂-agonista hatásmechanizmusának ardiiovaszkuláris megnyilvánulása pontosan az ellentéte annak, amely a 3 574 741 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett rokon szerkezetű vegyületek szimpatomimetikus aktivitása alapján várható volt. Az utóbbi vegyületek aktivitása ugyanis presszor vagy éresszehűző hatásokban nyilvánul meg, amely anginás vagy magas vérnyomású betegek esetén erősen ellenjavallt.

Fentiek következtében az (I) képletű vegyületet, vagy nem toxikus sóit a humán- és állatgyógyászatban specifikus, DA₂-agonista aktivitást igénylő alanyok kezelésére használhatjuk oly módon, hogy a kezelendő alanynak belsőleg, előnyösen orálisan vagy parenterálisan adjuk a hatóanyag hatáshoz, de nem toxikus mennyiségét. A hatóanyagot transzdermálisan vagy rektálisan is alkalmazhatjuk. A hatóanyagként (I) képletű vegyületet vagy annak sóját tartalmazó gyógyszerkészítményt különböző kardiovaszkuláris rendellenességek, különösen angina és magas vérnyomás kezelésére használhatjuk.

A hatóanyag nem toxikus mennyisége alatt a hatóanyag azon mennyiségét értjük, amely nem vált ki szimpatomimetikus hatásokat, közelebről presszor vagy érszűkítő hatást, sem egyéb nyilvánvaló toxikus tüneteket.

A hatóanyag hatásos dózisa célszerűen 1–100 mg, előnyösen 10–50 mg. A fenti dózist napi 1–4 alkalommal adjuk a kezelendő alanyoknak. A hatóanyagot előnyösen orális készítmény formájában alkalmazzuk.

A találmány szerinti, hatóanyagként (I) képletű vegyületet, annak sóját tartalmazó DA₂-adrenoceptor stimuláló hatású, vérnyomáscsökkentő és anti-anginás aktivitásban megnyilvánuló hatású gyógyszerkészítményt úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverjük, és gyógyszerkészítménnyé formáljuk. A hatóanyagot olyan mennyiségben alkalmazzuk, hogy a kívánt DA₂-stimulálást, és az annak

következtében megnyílvánuló kardiovaszkuláris hatást elérjük, mellékhatások kiváltása nélkül.

Az egységdózis készítmények célszerűen 1–100 mg, előnyösen 10–50 mg mennyiségben tartalmazzák az (I) képletű hatóanyagot, a fenti mennyiséget a szabad bázisra adtuk meg.

Az (I) képletű vegyületet egyéb, kardiovaszkuláris hatású szerekkel — például diuretikus szerekkel, így hidroklor-tiaziddal, triamterénnel vagy furoszemiddel, kalciumcsatorna-blokkoló szerekkel, így nifedipinnel vagy verapamillal; β -adrenerg-blokkoló szerekkel, így propranolollal; ACE-inhibitorokkal, így kaptoprillal; vagy kardiotonizáló szerekkel, így amrinonnal vagy milrinonnal — is kombinálhatjuk, kardiovaszkuláris rendellenességek kezelése céljából.

A találmány szerinti eljárást közelebből — a korlátozás szándéka nélkül — az alábbi példák segítségével kívánjuk ismertetni.

1. példa

91,8 g (0,552 mól) 4-metoxi-fenil-ecetsav és 75 ml (124,5 g, 1,05 mól) tionil-klorid elegyét 500 ml toluolban és 2 ml dimetil-formamidban egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet toluol segítségével szárazra pároljuk. Hozzáadunk 150 ml di(n-propil)-amint metilén-kloridban, és az elegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A metilén-kloridot és az amin feleslegét ledesztilláljuk, majd az elegyet éter és víz között megosztjuk. Az éteres fázist 10%-os sósavoldattal, 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal, és vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. 127,2 g (92%) sárgásbarna olaj formájában N,N-di(n-propil)-4-metoxi-fenil-acetamidot kapunk.

750 ml (0,735 mól) 0,98 mól/l koncentrációjú tetrahydrofurános bőr-hidrid-oldathoz 127,2 g (0,51 mól) nyers acetamid tetrahydrofurános oldatát adjuk. Gél képződik, amelyet mechanikus keverővel megbontunk. Az elegyet 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, metanollal kezeljük, néhány napon át keverjük, majd bepároljuk. Sárga olajat kapunk, melyet híg sósavoldattal gőzfürdőn 2 órán át kezelünk, majd az elegyet lehűtjük és éterrel extraháljuk. A vizes oldatot 40%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és éterrel extraháljuk. Az éteres fázist szárítjuk és bepároljuk. 101 g sárga olajat kapunk, melyet 113–116°C-on 64,5 Pa nyomáson ledesztillálunk. 90,3 g (75,3%) N,N-di(n-propil)-4-metoxi-fenetil-amint kapunk, szintelen olaj formájában.

Elemanalízis eredmények a $C_{15}H_{25}NO$ összegképlet alapján:

számított: C = 76,55%, H = 10,71%,
N = 5,95%;

talált: C = 76,70%, H = 10,66%,
N = 5,94%.

90,3 g (0,384 mól) fenti metoxiszármazék és 400 ml frissen desztillált 48%-os hidrogén-bromid elegyét 3 órán át visszafolyató

hűtő alatt forraljuk, majd bepároljuk. A kapott kristályos maradékot metanolból és éterből átkristályosítjuk. 102 g (88%) N,N-di(n-propil)-4-hidroxi-fenetil-amint kapunk, fehér, kristályos anyag formájában, olvadáspontja 158–160°C.

48,1 g (0,160 mól) fenti hidroxiszármazék 250 ml ecetsavval készült oldatához 13,85 ml (19,5 g, 0,217 mól) 70%-os salétromsavat adunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, majd vízzel hígítjuk, ammónium-hidroxiddal semlegesítjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. 49,3 g maradékot kapunk, melyet száraz oszlopon kromatográfiásan tisztítunk. 10,6 g kiindulási anyag mellett 23,5 g (62%) nitroszármazékot kapunk, olvadáspontja 263°C.

23,5 g (0,0883 mól) fenti nitroszármazék, 40 g (0,29 mól) kálium-karbonát és 10,5 ml (15,1 g, 0,0883 mól) benzil-bromid elegyét 500 ml acetonban 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szűrjük és bepároljuk. A maradékot etil-acetátban melegítjük, majd lehűtjük és a kvaterner sót leszűrjük. A szűrletet bepárolva 30,2 g nyers 4-benzil-oxi-N,N-di(n-propil)-3-nitro-fenetil-amint kapunk, melyet száraz oszlopon kromatografálunk, az eluálást éter és petroléter 1:1 arányú elegyével végezzük. 23,1 g (73,5%) tiszta terméket kapunk, narancssárga olaj formájában.

23,1 g (0,648 mól) fenti benzil-oxi-származék metanollal készült oldatához 0,35 g platina-oxidot és kis mennyiségű éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk. Az elegyet Parr-készülékben hidrogénezzük, szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. Izopropanol és éteres hidrogén-klorid hozzáadására lassan kicsapódik a 3-amino-4-benzil-oxi-N,N-di(n-propil)-fenetil-amin hidrogén-klorid-sója. 24,8 g halvány sárgásbarna színű kristályos anyagot kapunk, olvadáspontja 100–105°C. Az anyag olvadáspontja izopropanolból és éterből végzett átkristályosítás után 107–110°C.

Elemanalízis eredmények a $C_{21}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C = 57,93%, H = 8,33%,
N = 6,43%;

talált: C = 57,75%, H = 8,04%,
N = 6,60%.

3,0 g (0,0093 mól) fenti amin és 100 ml vízmentes piridin elegyéhez 3,16 g (2,14 ml, 0,028 mól) metánszulfonil-kloridot adunk.

55 Az elegyet gőzfürdőn 4 órán át melegítjük, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, pH-ját 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal 10-re állítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szárított extraktumot vízzel kétszer mossuk, aktív szénnel kezeljük és toluol hozzáadásával szárazra pároljuk. 3,8 g (100%) N-2-benzil-oxi-5-(N',N'-dipropil-amino-etil-fenil)-metánszulfonamidot kapunk, melyet a következő redukciós lépésben használunk fel. Az anyagból mintát veszünk, melyet éterből és

pentánból átkristályosítunk. Sárgásbarnás kristályos anyagot kapunk, olvadáspontja 51,5–53°C.

Elemanalízis eredmények a $C_{22}H_{32}N_2O_3S$ összegképlet alapján:

számított: C = 65,31%, H = 7,97%,

N = 6,92%;

talált: C = 65,00%, H = 8,17%,

N = 6,87%.

3,6 g (0,0087 mól) fenti benzil-éter metanollal, etil-acetáttal és éteres hidrogén-kloriddal készült oldatát Parr-készülékben 0,75 g 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor felett hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel lassú. Az elegyet szűrjük, bepároljuk és a só formájában kapott anyagot szabad bázissá alakítjuk. A szabad bázist fumarssavval kezeljük etil-acetátban. 2,0 g (64%) N,N-di(n-propil)-4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenetil-amint kapunk, fumarátsó formájában, olvadáspontja 155–157°C.

Elemanalízis eredmények a $C_{34}H_{56}N_4O_{10}S_2 \cdot 0,5H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C = 54,16%, H = 7,64%,

N = 7,43%;

talált: C = 54,28%, H = 7,48%,

N = 7,31%.

500 mg szabad bázist etil-acetátban hidrogén-klorid, illetve metánszulfonsav feleslegével kezelve kapjuk a hidrogén-klorid, illetve metánszulfonsav-sót.

2. példa

Tabletta készítése

Összetevők	Mennyiség
N,N-di(n-propil)-4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenetil-amin-hidrogén-klorid (bázis ekvivalens)	50 mg
kalcium-szulfát-dihidrát	200 mg
szacharóz	15 mg
keményítő	10 mg
talkum	5 mg
sztearinsav	3 mg

A kalcium-szulfát-dihidrátot, szacharózt és a hatóanyagot alaposan összekeverjük és 10%-os zselatin-oldattal granuláljuk. A nedves granulátumot szítaljuk, szárítjuk, majd összekeverjük a keményítővel, talkummal és sztearinsavval, újra szítaljuk és tablettává préseljük.

Naponta 3 alkalommal adunk 1 tablettát a DA₂-stimulálást igénylő kezelendő személynek.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

5

1. Eljárás az (I) képletű N,N-di(n-propil)-4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenetil-amin, és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben R jelentése adott esetben szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport —

10

éterkötést hasító szerrel reagáltatunk, és a kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben szokásos módon sóvá alakítjuk.

15

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként R helyén metilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet, és éterkötést hasító szerként bór-tribromidot használunk, metilén-kloridban.

20

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként R helyén benzilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet, és éterkötést hasító szerként hidrogént használunk, nemesfém katalizátor jelenlétében.

25

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) képletű vegyület hidrogén-klorid-sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a szabad bázist hidrogén-klorid feleslegével reagáltatjuk.

30

35

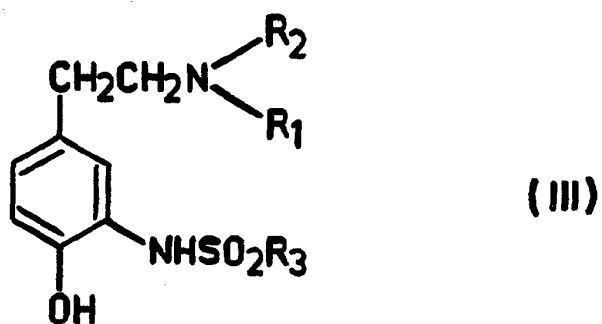
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) képletű vegyület metánszulfonsavas sójának előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a szabad bázist metánszulfonsav feleslegével reagáltatjuk.

40

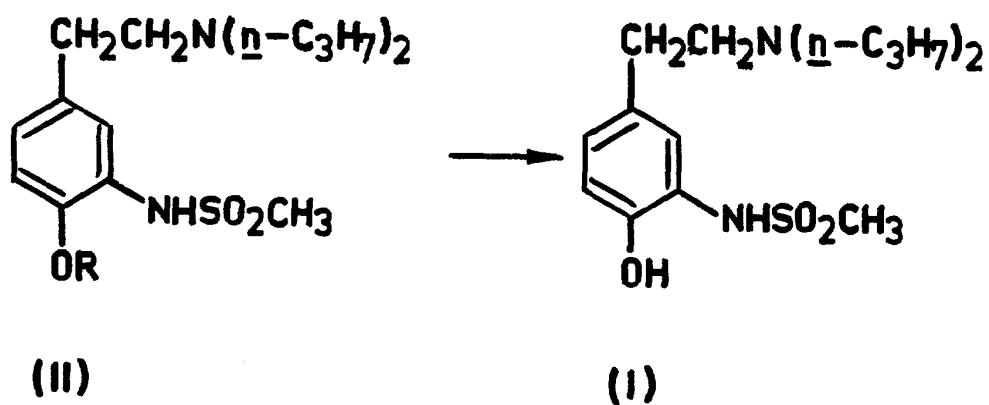
6. Eljárás dopaminerg-agonista hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) képletű N,N-di(n-propil)-4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenetil-amint, vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

45

1 lap rajz képletekkel

Int.Cl₄ C 07 C 143/822, A 61 K 31/18

1. reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

N^o 4742. Nyomdaipari vállalat, Ungvár