

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

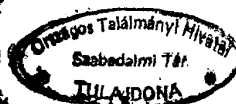
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
197842 B

(22) A bejelentés napja: 87.03.04. (21) 906/87

(33) US;
(32) 86.03.05
(31) 836,518

(51) Int.Cl.
A 61 K 31/435



(41) (42) A közzététel napja: 1988.01.28.

(45) Megjelent: 1990.01.29.

(72) Feltalálók:
ALPHIN Reevis Stancil, SMITH William
Levi, MUNSON Harry Randall Jr., BOSWELL
Robert Frederick, Richmond, Virginia, US

(73) Szabadalmas:
A. H. Robins Company, Richmond, Virginia,
US

(54) ELJÁRÁS 2-ALKOXI-N-(1-AZABICIKLO[2.2.2]OKT-3-IL)- -BENZAMID-SZÁRMAZÉKOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

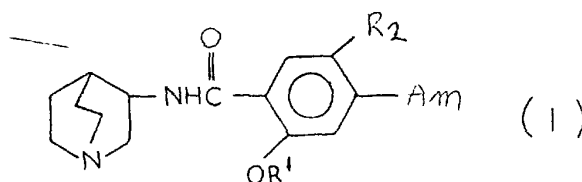
A találmány tárgya eljárás hatóanyagként az (I) általános képletű 2-alkoxi-N-(1-azabicyclo[2.2.2]-okt-3-il)-benzamid-származékokat — ahol

R₁ jelentése 1—4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport;

R₂ jelentése halogénatom;

Am jelentése amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoport;

vagy gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sókat tartalmazó hányásgátló hatású gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a platinát nem tartalmazó daganatellenes szerek szedésekor fellépő hányás csillapítására használhatók.



A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 2-alkoxi-N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-benzamid-származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány szerinti készítmények a platinát nem tartalmazó daganatellenes gyógyszerek okozta hányásos periódusok csillapítására használatosak.

A 2 529 548 számú francia szabadalmi leírásban T. Imbert és társai gyomorkiürülést elősegítő hatású vegyületekként ismerteti az (I) képletű vegyületek körébe tartozó benzamid-vegyületeket, a leírásban azonban nem említik, hogy ezeknek a vegyületeknek hányásgátló tulajdonságuk lenne.

E. E. Mikhlina és társai sulphiride kinuklidin analógjait állította elő és vizsgálta (Khim. Farmatsevt, Zh. 10, No 11, 56—60 (1976); C. A. 86: 155489r), az eredményeket az 5-aminosulfonil-N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-metoxi-benzamiddal szemlélítette. Ennél a vegyületnél és a sorozat többi tagjainál a szerzők nem említenek hányásgátló hatást. Az előbb említett vegyületet mint neuroleptikus hatású vegyületet írja le a 414 261 számú szovjet szabadalmi leírás.

Vizsgálataink nem várt módon azt mutatták, hogy a fentemlített (I) általános képletű benzamid-származékok hányásgátló tulajdonságuk anélkül, hogy neuroleptikus hatást (egerekben d-amfetamin lethális gátlást) mutatnának.

A 4-amino-N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-benzamid és az N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-benzamid szintézisét írja le E. E. Mikhlina és társai (Khim. Farmatsevt. 24. 7, 20—24 (1974); C. A. 79: 146358a); az utóbbi vegyület szintézisét leírják a következő irodalomban is: Khim. Geterosikl. Soedin., Akad. Nauk. Latv. SSR 243—9 (1966); C. A. 65: 2220b. Ezeket a vegyületeket vérnyomáscsökkentő, narkotikus, valamint ganglion stimuláló és blokkoló hatásúaknak írják le; ezeket a hatásokat a találmány szerinti vegyületek nem mutatják.

4-amino-N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-3-klór-5-trifluor-metil-benzamid 4-amino-3-klór-5-trifluor-metil-benzoésav-kloridból és 3-aminokinuklidinból történő szintézisét írja le a 2 548 968 számú német közrebocsátási irat (C. A. 87: 68001c) és a vele ekvivalens 4 093 738 számú USA-beli szabadalmi leírás. A vegyület a pirrolidinil és piperidinil benzamidok közé tartozik, amelyek szorongásgátló, görcsoldó, hányásgátló és fekélyellenes szerként használatosak. A vegyületek egyike sem tartalmaz a benzamid-csoporton orto-alkoxi szubsztituenst, míg a találmány szerinti vegyületek tartalmaznak.

Közismert, hogy a szubsztituált benzamidok a pszichiátriában sikeresen alkalmazott gyógyszerek egy csoportját képviselik. (Sulpiride and Other Benzamides International Workshop on Sulpiride and Other Benzamides, Florence, Feb. 17—18 (1978), Raven Press). Azonban a találmány szerinti 2-alkoxi-

N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-benzamidok nem mutatnak neurofarmakológiai aktivitást. Ez igen éles ellentétben van az előzőekben ismertetett irodalmakban leírt vegyületek által mutatott farmakológiai hatásokkal, amelyek közé a neurofarmakológiai hatások is beletartoznak.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények hatóanyagként az (I) általános képletű 2-alkoxi-N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-benzamid-származékokat — ahol

5 R_1 jelentése 1—4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport;

10 R_2 jelentése halogénatom, Am jelentése amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoport;

vagy gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sókat tartalmaznak.

20 Az (I) általános képletben a „rövidszénláncú alkil” kifejezés maximálisan 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú csoportokat, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, vagy butil-csoportot jelent.

25 A „halo” vagy „halogén” kifejezések fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomokat jelentenek.

A „gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós só” kifejezés a savaddíciós sókat, hidrátokat, alkoholátokat és az (I) általános képletű vegyületek mindazon sóit jelentik, amelyek fiziológiásan kompatibilisek melegvérű állatokban. Savaddíciós sókat erős vagy gyenge savakkal egyaránt képezhetünk. Savaddíciós sóképzésre alkalmas erős savak lehetnek például a sósav, kénsav, foszforsavak; gyenge savként például a fumsavat, maleinsavat, hangyasavat, oxálsavat, citromsavat, borkősavat alkalmazhatjuk.

30 Az alábbiakban ismertetett szintézis módszereknél a szintézisben használt védett amirocsoportok a benzamidcsoporton például acetyl-amino- vagy benzoil-amino-csoportok lehetnek.

35 A platinát nem tartalmazó daganatellenes szerek hatására fellépő hányás kiküszöbölésére szolgáló hányásgátló hatást J. A. Gyls (Res. Chem. Pathol. Pharmacol. 23, No. 1, Jan. 1979, P. 61—68) módosított módszerével határoztuk meg. A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy az (I) általános képletű vegyületek hatásos hányásgátlók a következő daganatellenes szerek adása esetén: mechloréthamin hidroklorid (2-klór-N-(2-klór-etil)-N-metil-etánamin hidroklorid),

40 doxorubicin (adriamycin), dactinomycin (actinomycin-D) és Dacarbazin. A vizsgálati módszereket és eredményeket az 1.—4. példákban ismertetjük. Az (I) általános képletű vegyületek várhatóan más daganatellenes szerek esetében is hányásgátló hatást mutatnak. Ilyen daganatellenes szerek például a ciklofoszfamid (cytoxan), vinkrisztin (leurokrisztin), prokarbazin (N-(metil-etil)-4-[(2-metil-hidrazino)-metil]-benzamid), methotrexát és fluorouracil.

45

50

55

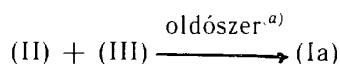
60

65

A fentiek alapján fő célkitűzésünk olyan gyógyszerkészítmény előállítását, amely a platinát nem tartalmazó daganatellenes gyógyszerek szedésekor fellépő hányásos periódusok kiküszöbölésére szolgál.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott (I) általános képletű benzamid-származékokat általában úgy állítjuk elő, hogy valamely megfelelően szubsztituált benzoosav-származékot 3-amino-kinuklidinnel reagáltatunk a megfelelő benzamid-származék keletkezése közben. A reakciót különböző reakciókörülmények között hajthatjuk végre: két általános módszert (A és B) a következő reakcióegyenletek szemléltetnek.

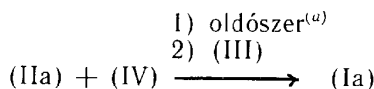
A módszer, savklorid alkalmazásával



ahol R_1 , R_2 és n jelentése az (I) általános képletnél megadott, azzal a feltétellel, hogy R_2 jelentése védőcsoport nélküli aminocsoporttól eltérő.

^(a) megfelelő oldószer a kloroform, dietil-éter és tetrahydrofuran.

B módszer, 1,1'-karbonil-diimidazol alkalmazásával



R_1 , R_2 és Am jelentése az (I) általános képletnél megadott.

^(a) megfelelő oldószer például a tetrahydrofuran

Az Am helyén primer aminocsoportot tartalmazó vegyületeket is előállíthatjuk az Am helyén nitrocsoportot tartalmazó vegyületekből oly módon, hogy a nitrovegyületet katalitikus redukcióval redukáljuk.

Az Am helyén aminocsoportot tartalmazó vegyületeket is előállíthatjuk az A módszerrel, kiindulási anyagként védett aminocsoportot tartalmazó benzoil-halogenidet alkalmazva, vagy előállíthatjuk az A vagy B módszerrel olyan vegyületekből, amelyekben Am jelentése nitrocsoport, a nitrocsoportot aminocsoporttá redukálva.

Előnyösen, az Am helyén amino- vagy metil-amino-csoportot tartalmazó vegyületeket a B módszer szerint állítjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójából bázis formává ismert módszerekkel alakítjuk át: híg vizes bázisos oldat és egy megfelelő oldószer közötti megosztással, az oldószeres fázis elválasztásával, szárítással és bepárlással.

Előnyösek az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (I) általános képletű vegyületek, ahol Am jelentése amino- (azaz $-NH_2$) vagy -metil-amino-csoport. Ezek a vegyületek igen hatásosak a platinát

nem tartalmazó daganatellenes szerek szedésekor fellépő hányás meggátolásában és mentesek a nemkívánatos neuroleptikus mellékhatásoktól még a hányásgátló hatás kifejtéséhez szükséges dózisonál nagyobb dózisok esetén is. Az (Ic) általános képletű vegyületeket előnyösen a B módszerrel állíthatjuk elő.

5

Az alább következő példák a találmány részletesebb szemléltetésére szolgálnak anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

10

Az 1—4. példák a vegyületek előállítását illusztrálják. Az 5—8. példák a vegyületek farmakológiai hatásosságát bizonyítják.

15

1. példa

4-amino-N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-5-klor-2-metoxi-benzamid, fumarát (1:1)

20

Olajzárás buborékolatóval felszerelt zárt berendezésben keverés közben 30 ml tetrahydrofuran adunk 2,02 g 4-amino-5-klor-2-metoxi-benzoosav (0,010 mól) és 1,62 g (1,1'-karbonil-diimidazol) (0,010 mól) keverékéhez. Amikor a széndioxid képződés befejeződik, 1 órán át nitrogéngázt buborékolatunk át a reakcióelegyen. 1,26 g (0,010 mól) 3-amino-kinuklidin 10 ml tetrahydrofuranban készült oldatát adjuk cseppenként a kevert reakcióelegyhez és a keverést szobahőmérsékleten 3 óra hosszat folytatjuk. A reakció végbemenetelét vékonyréteg-kromatográfiával követjük (3%-os koncentrált ammónium-hidroxid oldat metanolban): ez valamennyi termék képződését mutatja. A reakcióelegyet 18 órán át melegítjük visszafolyatós hűtő alkalmazásával, majd olajos anyagig koncentrálnak.

25

A vékonyréteg-kromatográfiás analízis az imidazol termék és 3-aminokinuklidin jelenlétét mutatja. Az olajat 75 ml metilén-kloridban feloldjuk és kétszer 50 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A metilén-kloridos fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak: így 2,0 g (67%) üveges amorfi szilárd anyagot kapunk, amely a cím szerinti vegyület szabad bázis formája.

30

Egy másik reakcióban, 0,020 mól kiindulási anyag és arányosan megnövelt reagensek esetében 5,18 g (83,8%) terméket kapunk szabad bázis formában.

35

A termékeket egyesítjük, 20 ml metanolban oldjuk és az oldatot 2,73 g fumársav 50 ml metanolban készült oldatával kezeljük. A só kicsapása céljából abszolút étert adunk az elegyhez, a kicsapódott sót szűrővel elkülönítjük és metanol-víz (200:20) elegyből átkristályosítjuk, a kezdődő zavarosodáskor izopropil-étert adva hozzá.

40

Az 5,38 g átkristályosodott só olvadáspontja: 223—225°C.

45

Elemanalízis a $C_{19}H_{24}N_3O_6Cl$ képlet alapján: számított: C 53,59%; H 5,68%; N 9,89%

50

talált: C 53,35%; H 5,72%; N 9,95%

55

65

2. példa

4-amino-N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il-5-klór-2-metoxi-benzamid hidroklorid, hidrát (1:1:1)

Az 1. példában leírtak szerint kapott cím szerinti vegyület szabad bázisának izopropil alkoholos oldatához 73%-os (koncentrált) sósav ekvimoláris mennyiségét adjuk. A nyers söt szűrővel elkülönítjük és aceton-víz elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet, melynek olvadáspontja 158—160°C.

3. példa

N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-5-klór-2-metoxi-4-(metil-amino)-benzamid, fumarát (1:1)

1,23 g (0,00756 mól) 1,1'-karbonil-diimidazol és 1,63 g (0,0756 mól) 5-klór-2-metoxi-4-metil-amino-benzoésav keverékéhez 50 ml tetrahydrofuránt adunk. 30 percen át nitrogéngázt buborékkoltatunk az oldatba a jelenlévő széndioxid eltávolítása végett. Az oldathoz 0,95 g (0,00756 mól) 3-aminokinuklidint adunk egy részletben, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet olajos maradékig koncentrálnak, amely a termék szabad bázis formájának és imidazolnak 1:1 arányú keveréke. A keveréket 20 ml metanolban oldjuk és 0,47 g fumársav 20 ml forró metanolban készült oldatával kezeljük. Lehűlés után 1,52 g fehér szilárd anyag keletkezik. Víz-metanol elegyből átkristályosítva 0,84 g terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 237—238°C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{26}N_3O_6Cl$ képlet alapján: számított: C 54,61%; H 5,96%; N 9,55% talált: C 54,61%; H 5,98%; N 9,51%.

4. példa

N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-5-klór-2-metoxi-4-(metil-amino)-benzamid-hidroklorid (1:1)

A 3. példában leírtak szerint előállított cím szerinti vegyület szabad bázis formájának izopropil alkoholos oldatához ekvimoláris mennyiségű 37%-os (koncentrált) sósavat adunk. A nyers söt szűrővel elkülönítjük és etanol-víz elegyből átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet, melynek olvadáspontja 255—258°C.

5. példa

Dactinomycin okozta hányás vizsgálata (Actinomycin-D)

A vizsgálatot jóllakott, kifejlett (mindkét nemű) kórcs kutyákon végeztük. Először intravénásan beadtuk a dactinomycint (150 mg/kg), majd 60 perccel később egyszeri dózisban orálisan beadtuk a 2. példa cím szerinti vegyületét (1,0 mg/kg) oldat formájában, zselatin kapszulában. A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a 2. példa szerinti vegyület a hányásos periódusok 50%-

4

át gátolta, összehasonlítva a kontroll állatoknál fellépő hányásos periódusok számával amelyek csak desztillált vizet kaptak. A kutyákat a dactinomycin beadása után 5 órával figyeltük meg és feljegyeztük a fellépő hányásos periódusok számát.

6. példa

Dacarbazin okozta hányás vizsgálata

A vizsgálatot jóllakott, kifejlett (mindkét nemű) kórcs kutyákon végeztük. Először intravénásan beadtuk a dacarbazint (30 mg/kg), majd 60 perccel később egyszeri dózisban orálisan beadtuk a 2. példa cím szerinti vegyületét (1,0 mg/kg) oldat formájában, zselatin kapszulában. A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a 2. példa szerinti vegyület a hányásos periódusok 100%-át gátolta, összehasonlítva a csak desztillált vizet kapott kontroll állatok hányásainak számával. A kutyákat a dacarbazin beadása után 5 órával figyeltük meg és feljegyeztük a hányásos periódusok számát.

7. példa

Doxorubicin okozta hányás vizsgálata (Adriamycin)

A vizsgálatot jóllakott, kifejlett (mindkét nemű) kórcs kutyákon végeztük. Először orálisan beadtuk a 2. példa cím szerinti vegyületét (1,0 mg/kg), majd 15 perccel később intravénásan beadtuk a doxorubicint (2 mg/kg). Az eredmények azt mutatják, hogy a 2. példa szerinti vegyület 85,7%-ban gátolják a hányásos periódusok fellépését, összehasonlítva a kontroll állatok hányásainak számával, akik csak desztillált vizet kaptak. A kutyákat a doxorubicin beadása után 2 órával figyeltük meg és feljegyeztük a hányásos periódusok számát.

8. példa

Mechlorethamin hidroklorid (2-klór-N-(2-klór-etil)-N-metil-etánamin-hidroklorid) okozta hányás vizsgálata

A vizsgálatot jóllakott, kifejlett (mindkét nemű) kórcs kutyákon végeztük. Először intravénásan beadtuk a mechlorethamin hidrokloridot (0,4 mg/kg), majd 60 perccel később beadtuk orálisan 2. példa cím szerinti vegyületét (1,0 mg/kg), oldat formájában, zselatin kapszulában. A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a 2. példa szerinti vegyület 100%-osan gátolta a hányásos periódusok fellépését, összehasonlítva a csak desztillált vizet kapott kontroll állatok hányásainak számával. A kutyákat a mechlorethamin hidroklorid beadása után 5 órával figyeltük meg és feljegyeztük a hányásos periódusok számát.

A találmány szerinti (I) általános képletű 2-alkoxi N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-benzamidokat, előnyösen az (Ic) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag alkalmazható szerves vagy szervetlen savaddíciós sóikat a gyógyászatban szokásos nem toxikus, inert hordozóanyagokkal és/vagy

segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakíthatjuk. A hatóanyagot a platinát nem tartalmazó tumorelles szerek beadásakor fellépő hányás meggátolására alkalmas mennyiségben adjuk a kezelendő pácienseknek. A hatóanyagot beadhatjuk orálisan, szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan vagy parenterálisan, szükség esetén ismételt dózisekben. A napi dózis körülbelül 5 körülbelül 300 mg, előnyösen 5—50 mg hatóanyag. Az (I) általános képletű vegyületeknek a platinát nem tartalmazó daganatellenes szerekkel történő együttes beadása a jelen találmány olalmi körébe tartozik.

Az (I) általános képletű, előnyösen (Ic) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények egységdózisonként 0,05—100 mg hatóanyagot tartalmaznak. Előnyösen, a készítmények körülbelül 5 mg—100 mg, előnyösen körülbelül 5 mg körülbelül 50 mg hatóanyagot tartalmaznak egységdózisonként. A hatóanyagot a szokásos, így orális, parenterális, szubkután, intramuszkuláris, intraperitoneális vagy intravénás adagolásra alkalmas gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. Így például orális beadásra alkalmas készítmények lehetnek a gyógyászatban szokásos hordozóanyagokat tartalmazó elixírek, kapszulák, tabletták vagy bevont tabletták. Szilárd hordozóanyagként például laktózt, szacharózt, burgonya és kukoricakeményítőt, talkumot, zselatint, agart, pektint vagy akácmérgát, stearin- és kovasavat, magnézium-stearátot, valamint polivinil-pirrolidont alkalmazhatunk.

Parenterális beadás céljára a hordozó- vagy adalékanyag valamely steril folyadék, így víz vagy arachinolaj lehet.

A platinát nem tartalmazó daganatellenes szerekkel együtt adott gyógyszerkészítmények körülbelül 0,1 mg/testsúly kg—körülbelül 3,0 mg/testsúly kg, előnyösen 1,0 mg/testsúly kg, vagy ennél kevesebb hatóanyagot tartalmaznak. Amint már említettük, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és platinát nem tartalmazó daganat-

ellenes szerek együttes adása a találmány olalmi körébe tartozik itt csak az a feltétel, hogy az (I) általános képletű aktív hatóanyagot hatásos mennyiségben alkalmazzuk.

5 A hatásos egyéni dózisek, valamint a napi dózisek meghatározása természetesen az orvos feladata.

10 Az „ismert módon előállított” kifejezés a találmány elsőbbségi napja előtt publikált eljárásokat öleli fel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

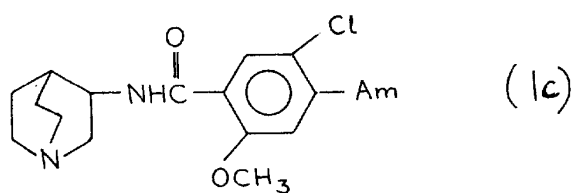
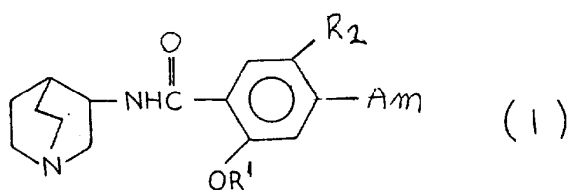
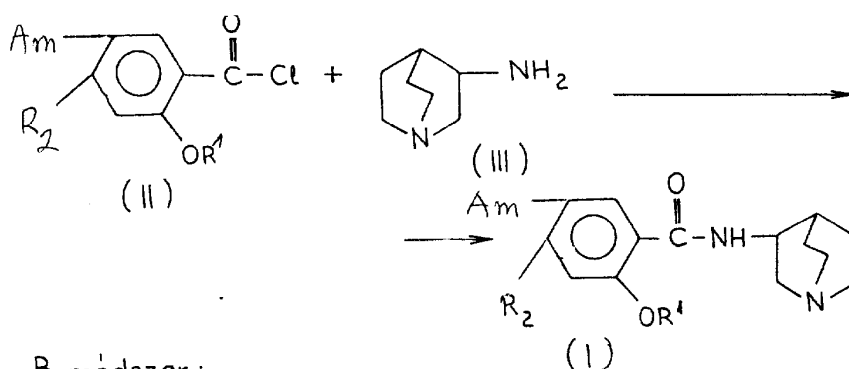
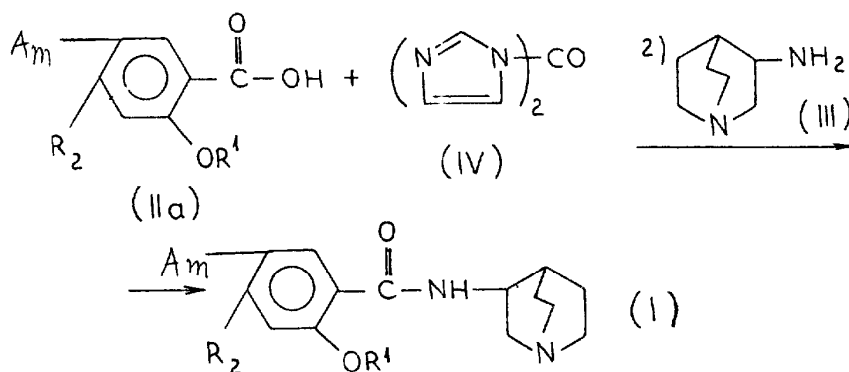
1. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű 2-alkoxi-N-(azabicyclo[2.2.2]okt-3-il) benzamid-származékokat — ahol a képletben R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkil-csoport; R₂ jelentése halogénatom; Am jelentése amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoport;

20 — vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyászatban szokásos hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve platinát nem tartalmazó, daganatellenes szerek szedésekor fellépő hányást gátló hatású gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

30 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 4-amino-N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-5-klór-2-metoxi-benzamidot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyászatban szokásos hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve hányást gátló hatású gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

40 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként N-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-5-klór-2-metoxi-4-metil-amino-benzamidot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyászatban szokásos hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve hányást gátló hatású gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

I lap rajz képletekkel

A módszer:B módszer:

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

№ 8207. Nyomdaipari vállalat, Ungvár