



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

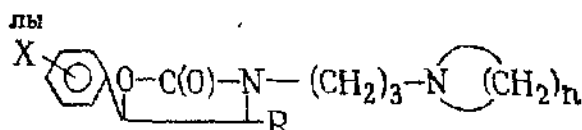
# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

- (21) 4027452/23-04  
(62) 3902250/23-04  
(22) 13.05.86  
(23) 30.05.85  
(31) 203624/84  
(32) 28.09.84  
(33) JP  
(46) 15.10.88. Бюл. № 38  
(71) Ниппон Кемифар Ко, ЛТД (JP)  
(72) Мицуо Масаки, Харухико Синозаки,  
Мазару Сато, Наоя Морито, Коити Ха-  
симото и Тосиро Камисиро (JP)  
(53) 547,822.3,07 (088,8)  
(56) I. Med. Chem, 1981, v. 24,  
№ 10, 1149-1155.  
I. Med. Chem., 1973, v. 16,  
№ 10, 1124-1128.  
Патент Швейцарии № 612676,  
кл. C 07 D 263/20, опублик. 1979.  
Мищенко Г.Л., Вакуро К.В. Синте-  
тические методы органической химии.  
М.: Химия, 1982, с. 11.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
1,3-ОКСАЗОЛИДИН-2-ОНА ИЛИ ИХ КИСЛОТ-  
НО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается производ-  
ных 1,3-оксазолидин-2-она, в част-  
ности получения соединений общей фор-

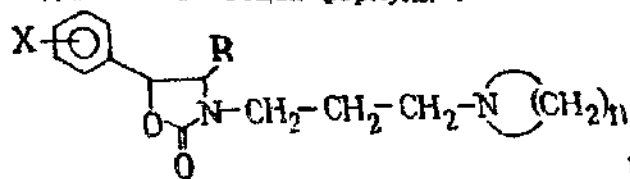


где R - C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-н- или изо-алкил; X -  
H, атом галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси; n = 4-6, или их кис-  
лотно-аддитивных солей, являющихся  
селективными блокаторами глутамино-  
вой кислоты. Цель - создание новых  
активных веществ указанного класса.  
Их синтез ведут из незамещенного по  
"N" - 1,3-оксазолидинона-2, который  
обрабатывают соединением ф-лы

Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, где n имеет

указанные значения, Z - галогид, то-  
зилокси- или мезидоксигруппа, в при-  
сутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Выделение  
целевого продукта ведут либо в сво-  
бодном виде, либо в виде кислотно-  
аддитивной соли. Новые вещества ока-  
зывают действие на анемичную деце-  
ребрационную регидность со степенью  
подавления 10-93%, а также блокиру-  
ющее действие в отношении глутамино-  
вой кислоты в нейромышечных соедине-  
ниях рака со степенью подавления 53-  
92%. Токсичность LD<sub>50</sub> = 18,8 -  
75,1 мг/кг, 2 табл.

Изобретение относится к области получения гетероциклических соединений, в частности производных 1,3-оксазолидин-2-она общей формулы I



где R-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> - прямой или разветвленный алкил;

X - водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксил,

n = 4-6,

или их кислотно-аддитивным солям, обладающим свойствами селективных блокаторов глутаминовой кислоты.

Целью изобретения является создание на основе известных методов способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

**Пример 1.** (4S, 5R)-4-(2-Метилпропил)-5-фенил-3-(3-пиперидинопропил)-1,3-оксазолидин-2-он, фумарат.

Смесь (4S, 5R)-4-(2-Метилпропил)-5-фенил-1,3-оксазолидин-2-она (10,97 г, 50 ммоль), гидрохлорида 1-(3-хлорпропил) пиперидина (12,38 г 62,5 ммоль), безводного порошка карбоната калия (17,28 г, 65,2 ммоль), безводного порошка карбоната калия (17,28 г, 125 ммоль) и 130 мл метилэтилкетона нагревают и кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 24 ч. После завершения взаимодействия реакцию смесь охлаждают и нерастворившееся вещество удаляют посредством фильтрации. Нерастворившееся вещество промывают метилэтилкетаном. Промывочную жидкость и фильтрат объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 70 мл толуола. Толуольный раствор трижды промывают водой (70 мл) и толуол выпаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 50 мл этанола, после чего добавляют фумаровую кислоту (5,80 г, 50 ммоль). Образовавшуюся смесь нагревают чтобы растворить фумаровую кислоту. Раствору дают отстояться в течение ночи при комнатной температуре. Выпавшие в осадок кристаллы собирают посредством фильтрации, трижды промывают этиловым спир-

том (30 мл) и сумат, получая 19,04 г неочищенных кристаллов. Неочищенные кристаллы подвергают перекристаллизации из воды (70 мл), получая 16,73 г целевого соединения в виде белых кристаллов (выход 73%). Т.пл. 174-176°C (разлагается), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +12,0° (концентрация 1,00, в метаноле), ИК-спектр, KBr, ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3560, 3450, 2950, 2640, 2350, 1740, 1725, 1690, 1635, 1540, 1450, 1405, 1240, 1200, 995, 975, 765, 745, 695.

**Пример 2.** По методике примера 1, получают вещества, приведенные в табл. 2.

**Пример 3.** (4S, 5R)-4-(2-Метилпропил)-5-фенил-3-(3-пиперидинопропил)-1,3-оксазолидин-2-он, метансульфонат.

Смесь (4S, 5R)-4-(2-метилпропил)-5-фенил-1,3-оксазолидин-2-она (10,97 г 50 ммоль), хлоргидрата 3-пиперидинопропил-п-толуолсульфоната (25,04 г, 75 ммоль), порошкообразного безводного карбоната калия (20,73 г, 150 ммоль) и метилэтилкетона (200 мл) перемешивают и кипятят 24 ч. Реакционную смесь охлаждают и нерастворимую часть отфильтровывают. Для удаления растворителя фильтра испаряют при пониженном давлении. Остаток растворяют в хлороформе (200 мл). После трехкратного промывания 2н. HCl (100 мл) раствор смешивают с 2н. NaOH (100 мл), после чего 30 мин перемешивают. Органический слой отделяют и промывают насыщенным раствором NaCl, сумат над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель испаряют. К раствору добавляют метансульфоновую кислоту (4,8 г, 50 ммоль), после чего перемешивают при комнатной температуре. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают раствором этанола с этилацетатом (1:20, 2·17 мл), затем этилацетатом (17 мл) и высушивают с получением указанного соединения (16,83 г) в виде бесцветных кристаллов (выход 76%), т.пл. 129-131°C.

Исследование фармакологической активности соединения общей формулы I.

Эффективность соединения общей формулы I определяют по блокирующему действию в отношении глутаминовой кислоты, по релаксирующему действию на мышцы спинного мозга (понижение

ригидности и высвобождающее действие на образцах анемичной децеребрационной ригидности) и по уровням токсичности. Для сравнения используют следующие соединения.

Гидрохлорид толуперизона.

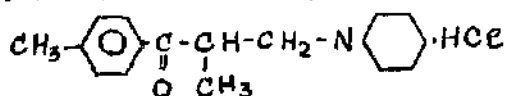
Гидрохлорид (4RS, 5SR)-4-метил-5-фенил-3-(2-пиперидиноэтил)-1,3-оксазолидин-2-он.

(4RS, 5SR)-4-Метил-5-фенил-3-(2-пиперидиноэтил)-1,3-оксазолидин-2-он, гидрохлорид.

(4RS, 5SR)-4-Метил-5-фенил-3-(3-пирролидиноэтил)-1,3-оксазолидин-2-он, гидрохлорид.

Гидрохлорид (4RS, 5SR)-4-метил-5-фенил-3-(2-пирролидиноэтил)-1,3-оксазолидин-2-он.

Толуперизон 2,4-диметил-3-пиперидинпропиофенонхлоргидрат



#### Опыт 1.

Действие на анемичную децеребрационную ригидность.

Образец анемичной децеребрационной ригидности готовят в соответствии с методикой Фукуды и сотр, а именно 35 самок крыс Вистара (вес тела от 270 до 350 г) держат на спине и под эфирным наркозом разрезают им шей. После того, как трахеи и общие сонные артерии открываются, в трахеи вставляют канюли, а затем на билатеральные общие сонные артерии и пищевод накладывают двойную лигатуру и их отрезают. После этого обнажают затылочную кость, сквозь которую просверливают круглое отверстие чтобы двукратно наложить лигатуру на простирающуюся центрально основную артерию. Когда крыса начинает выходить из анестезированного состояния, ее передние конечности становятся ригидными. Измерения проводят посредством записи электромиографического (ЭМГ) отклика от мышцы передней конечности (M. triceps I orachii) крысы в ригидном состоянии. Импульсы ЭМГ преобразуют в интегрированные за каждые 10 с величины и записывают на самописце в виде гистограммы.

Влияние каждого испытуемого вещества на ригидность оценивают как степень подавления. Эту степень вычисляют сначала с помощью определения

площади части с уменьшенным импульсом ЭМГ на гистограмме по истечении 10 мин после введения физиологического солевого раствора каждого испытуемого соединения (доза 3 мг/кг) через бедренную вену и затем по следующему уравнению:

Степень подавления (O) =  $100 \frac{a}{A}$ , где  $a$  - уменьшенная площадь импульса ЭМГ в результате введения испытуемого соединения;

$A$  - площадь импульса ЭМГ, когда не вводят никакого испытуемого соединения (контроль).

Результаты представлены ниже. Степень подавления, %, для соединений по примерам:

1	12,0
2	19,8
3	18,0
4	21,2
5	37,7
6	14,9
7	64,8

8	12,0
8	12,0
10	18,7
14	10,2
17	93,0
25	10,9
27	8,4
29	9,9

#### Сравнительные соединения

1	4,8
2	3,6
3	2,2
4	1,0
5	3,0

#### Опыт 2.

Блокирующее действие в отношении глутаминовой кислоты в нейромьшечных соединениях рака.

Следуют методу, описанному Ишидой и сотр. и Шинозаки с сотр. т.е. в качестве материалов для этого опыта используют обнаженную мышцу первых ходильных ног рака. Нейромьшечный образец выдерживают в бане, с помощью которой физиологический раствор, ммоль: NaCl 195; CaCl<sub>2</sub> 18; KCl 6,4; трис-малеатный буфер (pH 7,5) 10, глюкоза 11 - для использования в опыте с раком подвергают перфузии при комнатной температуре и при постоянной скорости потока. В центральную

часть млечного волокна вставляют стеклянные микроэлектроды, каждый из которых заполнен 3 М раствором хлористого калия, для того, чтобы записывать внутриклеточные изменения потенциала мембраны млечной клетки.

Блокирующее действие каждого испытуемого вещества в отношении глутаминовой кислоты оценивают как степень подавления деполяризации, которая вызывается применением ванны из  $\alpha$ -глутаминовой кислоты (моль/л  $10^{-4}$ ) при пятиминутной предварительной обработке раствором испытуемого соединения.

Результаты представлены в табл. 1.

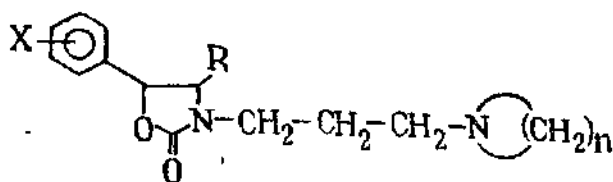
Опыт 3. Острая токсичность,

Используя 10 самцов мыши  $\alpha\alpha$  N в соответствии с методом "вверх и вниз" определяют уровень острой токсичности каждого испытуемого соединения. Некоторые из них растворяют в физиологическом солевом растворе и вводят через хвостовую вену. Результаты представлены ниже. Дозы, вызывающие 50% смертности при внутривенном введении,  $LD_{50}$  (мг/кг) в.в., для соединений по примерам:

1	29,7
2	18,8
3	55,5
4	29,9
5	69,0
7	30,4
10	54,6
13	75,1
14	53,2
17	40,1
25	34,9
27	39,8
29	66,1
40	53,6

# Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных 1,3-оксазолидин-2-она общей формулы I

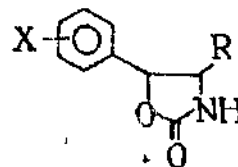


где R-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-прямой или разветвленный алкил;

X - водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксил;

n = 4-6,

или их кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что, соединения общей формулы II



где R и X имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы III



где Z - атом галоида, тозилокси или метилоксигруппа;

n имеет указанные значения, в присутствии карбоната калия или натрия, с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде кислотно-аддитивной соли.

Т а б л и ц а 1

Испытуемое соединение по примерам	Концентрация испытываемого вещества в растворе моль/л $\cdot 10^{-5}$	Степень блокирования по отношению к глутаминовой кислоте, %
3	20	89
4	20	88

## Продолжение табл. 1

1	2	3
5	20	91
7	20	92
13	20	80
17	20	90
35	2	68
36	2	53
37	2	58
40	2	61
41	2	69
Сравнительные соединения		
2	20	0
4	20	45

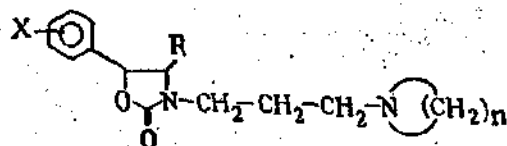


Таблица 2

Соединение R	R	X	n	Конфигурация	Т.пл., °C	ИК-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ , (см <sup>-1</sup> )
1	2	3	4	5	6	7
1 (пример 1)		H	5	4S, 5R [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>23</sup> - 9.7° (сl. 14, CHCl <sub>3</sub> )	174-176	2920, 2860, 2790, 2760, 1750, 1460, 1440, 1405, 1360, (фумарат) 1245, 1200, 1160, 1110, 1030, 1000, 755, 740, 690 (чистый)
2		H	5	4RS, 5RS	157-158 (фумарат)	2940, 2860, 2780, 1755, 1605, 1440, 1425, 1230, 1125, 1035, 1025, 750, 695, (чистый)
3		H	5	4RS, 5SR	150.5-151.5 (фумарат)	2930, 2800, 2770, 1750, 1490, 1460, 1440, 1410, 1375, 1345, 1315, 1245,

1	2	3	4	5	6	7
						1215, 1170, 1120, 1035, 1010, 755, 695 (KBr)
4	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	5	4RS, 5RS	137-140 (фумарат)	2930, 2810, 2760, 1740, 1435, 1425, 1375, 1315, 1245, 1170, 1150, 1125, 1115, 1055, 1030, 1000, 935, 755, 750, 695 (KBr)
5	$-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	5	4RS, 5SR	142-144 (разл.) (фумарат)	2930, 2860, 2760, 1730, 1605, 1440, 1415, 1125, 1030, 755, 695, (KBr)
6	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	5	4R, 5S [α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> + 9,7 (c1, 12, CHCl <sub>3</sub> )	47-49 174-176 (разл.) (фумарат)	2920, 2860, 2790, 2760, 1750, 1460, 1440, 1405, 1360, 1245, 1200, 1160, 1110, 1030, 1000, 755, 740, 690. (KBr)
7	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	5	4R, 5S [α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> + 10,3° (c1, 13, CHCl <sub>3</sub> )	160-161 (фумарат)	2930, 2760, 1750, 1460, 1440, 1410, 1370, 1340, 1310, 1245, 1210, 1165, 1130, 1115, 1055, 1030, 1005, 750, 690. (чистый)
8	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	5	4R, 5R [α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> - 10,3° (c1, 13, CHCl <sub>3</sub> )	160-162 (фумарат)	2930, 2760, 1750, 1460, 1440, 1410, 1370, 1340, 1310, 1245, 1210, 1165, 1130, 1115, 1055, 1030, 1005, 750, 690. (чистый)
10	$-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	4	4RS, 5RS	145-147 (фумарат)	2960, 2880, 2790, 1750, 1445, 1420, 1230, 1030, 755, 700 (чистый).
13	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	4	4RS, 5SR	169-170 (фумарат)	2960, 2880, 2790, 1750, 1605, 1450, 1410, 1145, 1030, 1010, 755, 700 (чистый).
14	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	4	4RS, 5RS	147-148 (фумарат)	2960, 2880, 2790, 1750, 1605, 1450, 1415, 1245, 1145, 1040, 1010, 760, 695 (чистый)

1	2	3	4	5	6	7
17	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	6	4R, 5R [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> - 10.7° (c1.15, CHCl <sub>3</sub> )	171-173 (разл.) (фумарат)	2920, 2860, 2810, 1755, 1460, 1445, 1410, 1360, 1025, 1005, 760, 695. (чистый)
21	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	2-CH <sub>3</sub>	5	4RS, 5SR	152-153 (фумарат)	2950, 2880, 2820, 2780, 1760, 1445, 1420, 1235, 1220, 1130, 1040, 1010, 755, (чистый)
23	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	3-CH <sub>3</sub>	5	4RS, 5SR	142-145 (разл.) (фумарат)	2930, 2860, 2760, 1750, 1605, 1440, 1405, 1120, 1075, 750,
24	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	3-CH <sub>3</sub>	5	4RS, 5RS	-	2920, 2860, 2760, 1750, 1435, 1405, 1370, 1240, 1115,  1030, 755, 750, 690 (чистый)
25	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	4-CH <sub>3</sub>	5	4RS, 5SR	132-134 (фумарат)	2940, 2880, 2780, 1760, 1445, 1415, 1125, 1040, 1015, 815, 760 (чистый)
26	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	4-CH <sub>3</sub>	5	4RS, 5RS	-	2940, 2870, 2770, 1755, 1605, 1440, 1410, 1250, 1120, 1035, 1010, 810, 755. (чистый)
27	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	4-OCH <sub>3</sub>	5	4RS, 5SR	127,5- 129,5 (фумарат)	2930, 2760, 1750, 1610, 1510, 1435, 1405, 1250, 1170, 1030, 825, 750. (чистый)
29	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	4-F	5	4RS, 5SR	140-141 (разл.) (фумарат)	2930, 2850, 2750, 1720, 1605, 1505, 1445, 1410, 1360, 1225, 1150, 1120, 1030, 990, 845, 810, 755. (KBr)
30	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	4-F	5	4RS, 5RS	123-125 (фумарат)	2930, 2870, 2800, 2770, 1750, 1605, 1510, 1470, 1445, 1415, 1225, 1155, 1120, 1030, 1005, 830, 760. (чистый)
31	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	4-Cl	5	4RS, 5SR	141-142 (разл.) (фумарат)	2940, 2860, 2820, 2770, 1735, 1605, 1495, 1450, 1425, 1370, 1350, 1250,

## Продолжение табл.2

1	2	3	4	5	6	7
						1235, 1215, 1125, 1090, 1025, 1010, 995, 945, 820, 770. (KBr)
32	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	4-Cl	5	4RS, 5RS	-	2940, 2870, 2850, 2810, 2770, 1750, 1600, 1490, 1465, 1440, 1410, 1250, 1120, 1090, 1030, 1005, 820, 750. (чистый)
33	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	5	4RS, 5RS	198-201 (разл.) (оксалат)	2920, 2840, 2760, 1740, 1600, 1440, 1415, 1240, 1120, 1030, 1000, 755, 695. (чистый)
34	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	5	4RS, 5SR	126-128 (фумарат)	2930, 2870, 2770, 1740, 1440, 1410, 1010, 770, 705. (KBr)
35	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	5	4RS, 5RS	98-100 (фумарат)	2940, 2860, 2770, 1750, 1605, 1450, 1415, 1230, 1120, 1035, 1000, 755, 695. (чистый)
36	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	5	4RS, 5SR	118-120 (фумарат)	2930, 2860, 2760, 1750, 1605, 1450, 1410, 1120, 1030, 1010, 755, 695 (чистый)
37	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	5	4RS, 5RS	134-136 (оксалат)	2940, 2860, 2800, 2770, 1755, 1450, 1415, 1375, 1240, 1230, 1120, 1035, 1000, 755, 695. (neat)
38	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	5	4RS, 5SR	113-115 (фумарат)	2930, 2860, 2800, 2760, 1750, 1445, 1410, 1245, 1225, 1120, 1030, 1010, 755, 695. (чистый)
39	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	5	4RS, 5RS	125-126 (малеат)	2940, 2870, 2780, 1755, 1610, 1450, 1420, 1240, 1130, 1040, 1010, 760, 700 (чистый)
40	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	5	4RS, 5SR	138-139 (фумарат)	2920, 2850, 2740, 1740, 1600, 1440, 1405, 1115, 1025, 1005, 745, 690 (чистый)
41	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	H	5	4RS, 5RS	92-94 (фумарат)	2920, 2850, 2770, 1750, 1600, 1450,



1	2	3	4	5	6	7
						1410, 1230, 1120, 1030, 1010, 755, 595 (чистый)
42	$-(CH_2)_5CH_3$	H	5	4HS, 5BR	121-123 (фумарат)	2930, 2850, 2770, 1750, 1605, 1450, 1410, 1120, 1035, 760, 700. (чистый)

Редактор О. Спесивых      Составитель Н. Банникова  
Техред А. Кравчук      Корректор М. Шароши

Заказ 5357/59      Тираж 370      Подписное  
ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

