

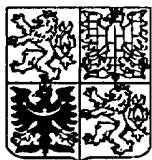
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 690

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1111-96**

(22) Přihlášeno: **17. 10. 94**

(30) Právo přednosti:
17. 10. 93 DE 93/4335876

(40) Zveřejněno: **14. 08. 96**
(Věstník č. 8/96)

(47) Uděleno: **17. 08. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 10. 99**
(Věstník č. 10/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP94/03408**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/11013**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/565

A 61 K 31/00

A 61 K 31/135

A 61 K 31/38

A 61 K 31/40

(73) Majitel patentu:

**SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin,
DE;**

(72) Původce vynálezu:

**Chwalisz Kristof, Berlin, DE;
Stöckemann Klaus, Berlin, DE;**

(74) Zástupce:

**Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název vynálezu:

**Použití alespoň jedné sloučeniny s
progesteronantagonistickým účinkem a
alespoň jedné sloučeniny
s antiestrogenním účinkem pro výrobu
léčiv**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití alespoň jedné sloučeniny s progesteronantagonistickým účinkem a alespoň jedné sloučeniny s antiestrogenním účinkem při současném parciálním agonistickém účinku, pro výrobu léčiv pro hormonální substituční terapii pro ženy v perimenopauzálním a postmenopauzálním období.

CZ 285 690 B6

Použití alespoň jedné sloučeniny s progesteronantagonistickým účinkem a alespoň jedné sloučeniny s antiestrogenním účinkem pro výrobu léčiv

5 Oblast techniky

Vynález se týká použití alespoň jedné sloučeniny s progesteronantagonistickým účinkem (PA), jakož i alespoň jedné sloučeniny s antiestrogenním účinkem (AE) při současném parciálním agonistickém účinku pro výrobu léčiv pro hormonovou substituční terapii pro ženy v perimenopauzálním a postmenopauzálním období.

Dosavadní stav techniky

15 S nástupem menopauzy (klimakterium) nastává u žen na základě změněné produkce hormonů k takzvaným klimakterickým potížím. Vlivem snížené produkce estrogenu vzrůstá současně riziko osteoporózy (snížení kostní tkáně u získané struktury kostí zvýšeným odbouráváním kostí a/nebo snížením stavby kostí); stejně tak se u žen v postmenopauzálním období pozoruje ve srovnání s ženami v premenouazuálním období podstatně zvýšený výskyt srdečního infarktu a výskyt jiných kardiovaskulárních onemocnění, což je rovněž podmíněno sníženou produkcí estrogenu.

Hormonová substituční terapie (hormon replacement therapy = HRT) s estrogenem nebo s kombinací estrogen/gestagen je dosud běžná metoda kléčení symptomů, spojených s menopauzou (Ernster VL a kol. /1988/: Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use; Prev. Med. 17: 201–223).

Estrogen má protektivní účinek na kardiovaskulární systém, na kosti (snížení rizika osteoporózy) a na centrální nervový systém (potlačení takzvaného „hot-flushes“). Na druhé straně vede chronické používání estrogenu v hormonální substituční terapii ke zvýšení rizika tvorby endometrium–karcinomu (Ernster VL a kol. /1988/: Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use; Prev. Med. 17: 201–223).

Současným použitím gestagenu pro hormonální substituční terapii je podporován sice stimulující efekt estrogenu na endometrium (Gibbson WE, 1986, Biochemical and histologic effect of sequential estrogen/progestin therapy on the endometrium of postmenopausal women; Am. J. Obstet. Gynecol: 154: 46–61), na druhé straně však mohou ale být při kombinované terapii s estrogenem a gestagenem minimálně oslabeny protektivní efekty estrogenové komponenty se zřetelem na plazmové lipidy (Lobo R. /1992/: The role of progestins in hormone replacement therapy; Am. J. Obstet. Gynecol. 166: 1997–2004).

Kromě toho nastává při aplikaci estrogen/gestagenu na základě sníženého dávkování hormonů ve srovnání s orálním kontraceptivem k nežádoucím mezikrvácením (Hillard TC a kol. /1992/: Continuous combined conjugated equine estrogen–prostagen therapy: Effects of merdoxy-progesterone acetate and norethindrone acetate on bleeding patterns and endometrial histologic diagnosis; A. J. Obstet. Gynecol. 167: 1–7).

Konečně ukazují novější poznatky, že mnohé gestageny zvyšují riziko tvorby rakovinného onemocnění prsu (Staffa a kol. /1992/: Progestins and breast cancer: Epidemiologic review; 57: 473–491; King RJB /1991/: A discussion of the roles of estrogen and progestin in human mammary carcinogenesis; J. Ster. Biochem. Molec. Bio. 39: 8111–8118).

V souhrnu z toho vyplývá, že známé estrogen–monoterapie a estrogen/gestagen–kombinační terapie nepředstavují uspokojivé možnosti pro ošetření symptomů, spojených s menopauzou.

Nedávno bylo také navrženo použití „pravých“ antiestrogenů pro výrobu léčiv pro hormonovou substituční terapii (HRT) (EP-A-0 178 862). Pod „pravými“ antiestrogeny jsou podle EP-A-0 178 862 míněny například tamoxifen, nafoxiden a MER-25, tedy takové antiestrogeny, které působí zprostředkovaně receptory a které mají současně ještě estrogení (agonistický) parciální účinek.

Nevýhodné je u takovýchto léčiv, obsahujících „pravý“ antiestrogen s parciálním estrogením účinkem to, že podmiňuje chronickou estrogení stimulací endometria, jako při použití estrogenů, zvýšené riziko vzniku endometrium–karcinomu (Fornander T a kol. /1989/: Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers; Lancet 21: 117–119).

Na druhé straně se vlivem estrogeního parciálního účinku tamoxifenu ukázaly pozitivní efekty na kosti; tamoxifen zřejmě částečně potlačuje u žen odbourávání kostní hmoty (Love RR a kol. /1992/: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer; n. Engl. J. Med. 26: 852–856).

Kromě toho zkoušky s tamoxifemem ukázaly, že jeho antiestrogení komponenta je u žen v postmenopauzálním období zodpovědná za potlačení růstu při použití v terapii mammakarcinomu (Buckley MMT a kol. /1989/: Tamoxifen: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use; Drugs 37: 451–490).

Z uvedených důvodů je chronické použití antiestrogenu s agonistickým parciálním účinkem pokládáno v hormonové substituční terapii jako choulostivé, neboť stimulace endometria může podporovat vznik endometrium–karcinomu.

Podstata vynálezu

Úkolem předloženého vynálezu tedy je připravit léčivo pro hormonovou substituční terapii (HRT), které by potlačovalo nežádoucí účinky při chronické monoterapii s antiestrogeny s parciálním agonistickým účinkem (stimulace endometria), současně ale které by ponechalo neovlivněný protektivní účinek na kosti a kardiovaskulární systém (na základě agonistického účinku), jakož i na mléčné žlázy (antagonistický účinek), které by protektivní efekty dokonce zvyšovalo.

Výše uvedený úkol byl vyřešen pomocí předloženého vynálezu a sice použitím alespoň jedné sloučeniny s progesteronantagonistickým účinkem (PA), jakož i alespoň jedné sloučeniny s antiestrogením účinkem (AE) při současném parciálním agonistickém účinku, pro výrobu takovýchto léčiv.

Bylo zjištěno, že u léčiv, vyrobených podle vynálezu, se komponenty s progesteronantagonistickým účinkem (PA), které změny, způsobené parciálním estrogením účinkem antiestrogenu (stimulace myometria a endometria) inhibují pouze v děloze, překvapivě však ostatní, v hormonové substituční terapii žádoucí efekty (například na kosti a na kardiovaskulární systém) zůstávají zachovány.

Nalezený výhodný účinek léčiv, vyrobených podle předloženého vynálezu, se uskuteční pravděpodobně tím, že parciální estrogení účinek antiestrogenu (Jordan VC) a kol. /1979/: Effects of oestradiol benzoate, tamoxifen and monohydroxytamoxifen on immature rat uterine progesterone receptor synthesis and endometrial cell division; J. Steroid. Biochem. 11: 285–291) je inhibován antiproliferativním efektem kompetitivního progesteronantagonista (PA) (Wolf JP a kol. /1989/: Noncompetitive antiestrogenic effect of RU 486 in blocking the estrogen-stimulated luteinizing hormone surge and the proliferative action of estradiol on endometrium in castrate monkeys; Fertil. Steril. 52: 1055–1060; Chwalisz K a kol. /1992/: Evaluation of the

antiproliferative actions of the progesterone antagonists mifepristone (RU 486) and onapristone (ZK 98 299) on primate endometrium; Society of Gynecologic Investigation, 39th Annual Meeting, San Antonio, Texas, Abstract). Progesteronantagonista vykonává selektivně ochrannou funkci na endometrium.

5

Mohlo být ukázáno, že u ovariektomovaných krys (jako zvířecího modelu pro postmenopauzální ženu) je estradiolem stimulovaná proliferace myometria, popřípadě endometria, kompetitivními antagonisty progesteronu inhibována. Vyskytují se zde ovšem především stromální, popřípadě myometriální oblasti, méně luminární epitel. Při kombinaci antiestrogenu s parciálně estrogením účinkem (například tamoxifen) s kompetitivním antagonistou progesteronu (PA) (onapriston) bylo nyní zjištěno, že jsou inhibovány jak myometriální, tak také stromální a epiteliální oblasti v děloze.

10

Podle předloženého vynálezu vyrobená léčiva jsou tedy vhodná jak pro preventivní, tak také pro kurativní aplikaci při hormonové substituční terapii (HRT), neboť estrogením parciálním účinkem antiestrogenu je potlačeno odbourávání kostní hmoty, současně estrogení komponenta působí protektivně na kardiovaskulární systém a nežádoucí stimulační efekty na endometrium jsou potlačeny antiproliferativním účinkem kompetitivních antagonistů progesteronu ve smyslu ochranné funkce.

15

Tato léčiva jsou tedy vhodná pro dlouhodobou aplikaci v hormonové substituční terapii a mohou se používat kontinuálně nebo přerušovaně podávané.

20

Že se progesteronantagonisticky účinné sloučeniny mohou používat v kombinaci s antiestrogeně účinnými sloučeninami pro výrobu léčiv pro vyvolání porodu, pro přerušování těhotenství, jakož i pro ošetření gynekologických poruch (dysmennorrhoe a endometriosa), je již známé z EP-A-0 310 541.

25

Hmotnostní poměr obou komponent v novém léčivu se může pohybovat v širokém rozmezí. Tak se mohou používat jak stejná množství PA a AE, tak také přebytek jedné z obou komponent. PA a AE se používají navzájem odděleně, současně a/nebo časově odstupňovaně (sekvenčně), ve hmotnostním poměru 50 : 1 až 1 : 50, výhodně 25 : 1 až 1 : 25 a obzvláště 10 : 1 až 1 : 10. Současné podávání je výhodné. V případě sekvenčního podávání se může jako druhá podávaná sloučenina podávat určitou dobu po podání prvně aplikované sloučeniny, dokud je ještě v pacientce současně s účinným množstvím prvně aplikované sloučeniny biodisponibilní. Například se může AE podávat od druhého dne po aplikaci PA, přičemž od třetího dne se potom může aplikovat jak PA, tak také AE.

30

Výhodně se mohou PA a AE kombinovat v jedné aplikační jednotce.

35

Obvykle je dostatečná jedna denní aplikace obou komponent.

40

Doba ošetření pomocí léčiva podle předloženého vynálezu není časově omezená; chronické ošetření může být prováděno také přerušovaně, to znamená v delším časovém období, ve kterém se komponenty aplikují, připojuje se odpovídající kratší pauza v podávání; například se ošetřuje po dobu 3 až 6 měsíců, načež následuje přibližně dvouměsíční pauza v podávání.

45

Jako kompetitivní antagonista přicházejí v úvahu všechny sloučeniny, které kompetitivně blokují účinek progesteronu na gestagenovém receptoru (progesteronreceptor) a při tom nevykazují vlastní gestagení aktivitu; tato blokáda může být způsobena podávanou substancí samotnou nebo jejími metabolity. Například přicházejí v úvahu následující steroidy :

50

11 β -[(4-N,N-dimethylamino)-fenyl]-17 β -hydroxy-17 α -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on
(RU-38486),

5 11 β -[(4-N,N-dimethylamino)-fenyl]-17 β -hydroxy-18-methyl-17 α -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on, a

11 β -[(4-N,N-dimethylamino)-fenyl]-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -propinyl-D-homo-4,9(10),16-estradien-3-on (všechny EP-A-0 057 115),

10 dále

11 β -(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-ynyl)-4,9(10)-estradien-3-on (EP-A-0 190 759), jakož i

15 v EP-A-0 277 676 popsané 11 β -aryl-14 β -estradieny a 11 β -aryl-14 β -estratrieny, 19,11 β -přemostěné steroidy, které jsou předmětem EP-A-0 283 428, 11 β -aryl-6-alkyl(popřípadě 6-alkenyl nebo 6-alkinyl)-estradieny a -pregnadieny, vyplývající z EP-A-0 289 073 a z EP-A-0 321 010 známé 11 β -aryl-7-methyl(popřípadě 7-ethyl)-estradieny, jakož i 10 β -H-steroidy z EP-A-0 404 283, například (Z)-11 β -[4-(dimethylamino-fenyl)]-17 α -(3-hydroxyprop-1-enyl)-estr-4-en-17 β -ol.

Dále je možno jmenovat jako typické zástupce podle předloženého vynálezu používaných kompetitivních antagonistů progesteronu například:

25 11 β -(4-dimethylamino)-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxy-propyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on (EP-A-0 129 499),

11 β -(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on
(EP-A-0 190 759),

30

11 β ,19-[4-(kyanofenyl)-o-fenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on, a

11 β ,19-[4-(3-pyridinyl)-o-fenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on (obě sloučeniny EP-A-0 283 428).

35

Výčet PA není konečný, vhodné jsou také jiné v uvedených publikacích popsané kompetitivní antagonisty progesteronu, jakož i takové, které v těchto publikacích popsané nejsou.

40 Kompetitivní antagonisty progesteronu se mohou aplikovat například lokálně, topicky, enterálně, transdermálně nebo parenterálně.

Pro výhodnou orální aplikaci přicházejí v úvahu obzvláště tablety, dražé, kapsle, pilulky, suspenze nebo roztoky, které se mohou vyrobit za pomoci přísad a nosných látek, použitelných ve farmacii. Pro lokální nebo topickou aplikaci přicházejí v úvahu například vaginální čípky, vaginální gel, implantáty, vaginální kroužky, nitroděložní uvolňovací systémy (IUDs) nebo transdermální systémy, jako jsou kožní náplasti.

45

Jednotka dávky obsahuje asi 0,25 až 50 mg 11 β -[(4-N,N-dimethylamino)-fenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -4,9(10)-gonadien-3-onu nebo biologicky ekvivalentní množství jiného kompetitivního antagonisty progesteronu.

50

Pokud se aplikace farmaceutického prostředku, vyrobeného podle předloženého vynálezu, provádí pomocí implantátu, vaginálního kroužku, IUD nebo transdermálního systému, potom musí být tyto aplikační systémy vytvořené tak, aby denně uvolňovaná dávka kompetitivního antagonisty progesteronu byla v uvedeném rozmezí 0,25 až 50 mg.

5

Jako antiestrogeny s parciálním agonistickým (estrogenním) účinkem přicházejí v úvahu všechny použitelné takovéto antiestrogeny. Mohou se používat v asi stejných množstvích, jako již na trhu dostupné antiestrogeny, to znamená, že denní dávka činí asi 5 až 100 mg pro tamoxifen nebo pro biologicky ekvivalentní množství jiného antiestrogenu. Denní dávku je třeba volit pro každý případ, aby na endometriu nedošlo k atropickému stavu a aby estrogenní efekty na kosti a na kardiovaskulární systém zůstaly zachovány (substituce). Na základě své vysoké koncentrace receptorů estrogenu je endometrium citlivější na estrogeny, popřípadě antiestrogeny, než ostatní cílové orgány.

10

15 Jako antiestrogeny je možno například uvést:

Tamoxifen = (Z)-2-[p-(1,2-difeny-1-butenyl)-fenoxy]-N,N-dimethyl-ethylamin,

nafoxidin = hydrochlorid 1,2-[-4-(6-methoxy-2-fenyl-3,4-dihydro-1-naftyl)-fenoxy]-ethylpyrrolidinu,

20

mer 25 = 1-[p-(2-diethylaminoethoxy)-fenyl]-2-(p-methoxyfenyl)-1-fenylethanol,

raloxifen = hydrochlorid 6-hydroxy-2-(p-hydroxyfenyl)-benzo[b]thien-3-yl-p-(2-piperidinoethoxy)-fenylketonu.

25

Progesteronantagonisticky a antiestrogeně účinné sloučeniny se mohou aplikovat například lokálně, topicky, enterálně nebo parenterálně.

30

Pro výhodnou enterální aplikaci přicházejí v úvahu obzvláště tablety, dražé, kapsle, pilulky, suspenze nebo roztoky, které se mohou vyrobit za pomoci ve farmacii obvyklých přísad a nosných látek. Pro lokální nebo topickou aplikaci přicházejí v úvahu například vaginální čípky nebo transdermální systémy, jako jsou kožní náplasti.

35

AE-jednotka dávky obsahuje 1 až 100 mg tamoxifenu nebo biologicky ekvivalentní množství jiné antiestrogeně účinné sloučeniny.

Příklady provedení vynálezu

40

Následující příklady provedení slouží k bližšímu objasnění vynálezu.

Příklad 1

45

10,0 mg 11β-[(4-N,N-dimethylamino)-fenyl]-17α-hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9-gonadien-3-on,

140,5 mg laktóza,

69,5 mg kukuřičný škrob,

50

2,5 mg poly-N-vinylpyrrolidon,

2,0 mg aerosil,

0,5 mg stearát hořečnatý,

225,0 mg celková hmotnost tablety.

Příklad 2

	20,0 mg	tamoxifen (antiestrogen s agonistickým parciálním účinkem),
	50,0 mg	11β-[(4-N,N-dimethylamino)-fenyl]-17α-hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-
5		13α-methyl-4,9-gonadien-3-on,
	105,0 mg	laktóza,
	40,0 mg	kukuřičný škrob,
	2,5 mg	poly-N-vinylpyrrolidon,
	2,0 mg	aerosil,
10	<u>0,5 mg</u>	stearát hořečnatý,
	220,0 mg	celková hmotnost tablety, která se vyrobí obvyklým způsobem na tabletovacím lisu. Popřípadě se mohou slisovat účinné látky podle předloženého vynálezu s polovinou výše uvedených přísad odděleně na dvouvrstvou tabletu.

15

Příklad 3

	10,0 mg	raloxifen,
	30,0 mg	11β-[(4-N,N-dimethylamino)-fenyl]-17α-hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-
20		13α-methyl-4,9-gonadien-3-on,
	125,0 mg	laktóza,
	50,0 mg	kukuřičný škrob,
	2,5 mg	poly-N-vinylpyrrolidon,
	2,0 mg	aerosil,
25	<u>0,5 mg</u>	stearát hořečnatý,
	220,0 mg	celková hmotnost tablety, která se vyrobí obvyklým způsobem na tabletovacím lisu. Popřípadě se mohou slisovat účinné látky podle předloženého vynálezu s polovinou výše uvedených přísad odděleně na dvouvrstvou tabletu.

30

Příklad 4

	100,0 mg	tamoxifen,
	343,4 mg	ricinový olej,
35	<u>608,6 mg</u>	benzylbenzoát,
	1052,0 mg	= 1 ml.

Získaný roztok se plní do ampulí.

40 Farmakologická pozorování

Pokusy se provádějí na ovariectomovaných (ovx) krysách (n = 10 zvířat/skupina) (skupina 1 až 10). Ovariectomovaná zvířata se ošetřují po dobu 3 až 8 dnů estradiolem + onapristonem (0,3 μg + 10 mg/den/zvíře), popřípadě antiestrogenem tamoxifenem (0,2 mg/den/zvíře) + onapristonem (10 mg/den/zvíře) s.c.. Na konci pokusu se zváží dělohy a provedou se rutinní histologické zkoušky.

Výsledky

50 Ošetření estradiolem samotným vede ke stimulaci myometria, stromální a epiteliální tkáň v děloze (skupina 2). Současným podáním kompetitivního antagonisty progesteronu onapristonu jsou efekty na myometrium, popřípadě stromu z větší části a na epitel částečně inhibovány

(skupina 4). Onapriston samotný nemá žádný vliv na tkáň dělohy (skupina 3). Ošetření ovarektomovaných kryš tamoxifenem samotným (antiestrogen s parciálním estrogením účinkem) vede jako při ošetření estradiolem ke stimulaci různých komponent děložních tkání a hmotnosti dělohy (skupina 5). Kombinací s kompetitivním antagonistou progesteronu (onapriston) se může stimulační efekt tamoxifenu na endometrium (stroma a epitel) zrušit (skupina 6).

Výsledky morfologických změn jsou uvedené v následující tabulce:

10

Tabulka

Skup.	substance	myometrium	endometrium		hmotnost dělohy
			stroma	epitel	
1	ovx + vehikulum	-	-	-	-
2	ovx + estradiol	+++	+++	+++	+++
3	ovx + onapriston	-	-	-	-
4	ovx + estradiol + onapriston	+	+	++	+
5	ovx + tamoxifen	++	++	++	++
6	ovx + tamoxifen+ onapriston	+	-	-	+

+ = stimulace

15 - = inhibice

20

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití alespoň jedné sloučeniny s progesteronantagonistickým účinkem a alespoň jedné sloučeniny s antiestrogením účinkem při současném parciálním agonistickém účinku, pro výrobu léčiv pro hormonální substituční terapii pro ženy v perimenopauzálním a postmenopauzálním období.

2. Použití 11β -[(4-N,N-dimethylamino)-fenyl]- 17β -hydroxy- 17α -propionyl-4,9(10)-estradien-3-onu nebo 11β -(4-dimethylamino)- 17α -hydroxy- 17β -(3-hydroxypropyl)- 13α -methyl-4,9-gonadien-3-onu jako sloučeniny s progesteronantagonistickým účinkem podle nároku 1.

3. Použití (Z)-2-[p-(1,2-difeny-1-butenyl)-fenoxy]-N,N-dimethylethylaminu, hydrochloridu 1-2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-3,4-dihydro-1-naftyl)-fenoxy]-ethylpyrrolidinu, 1-[p-(2-diethylaminoethoxy)-fenyl]-2-(p-methoxyfenyl)-1-fenylethanolu nebo hydrochloridu 6-hydroxy-2-(p-hydroxyfenyl)-benzo[b]thien-3-yl-p-(2-piperidinoethoxy)-fenylketonu jako sloučeniny s antiestrogením účinkem podle nároku 1.

4. Použití 11β -(4-dimethylamino)- 17α -hydroxy- 17β -(3-hydroxy-propyl)- 13α -methyl-4,9-gonadien-3-onu a (Z)-2-[p-(1,2-difeny-1-butenyl)-fenoxy]-N,N-dimethyl-ethylaminu podle nároku 1.

Konec dokumentu

45