

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

591-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.08.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/024486**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 08. 99**
(**Věstník č. 8/99**)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/14792**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/07321**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 01 N 43/38
A 61 K 31/40

(71) Přihlášovatel:

**BOEHRINGER MANNHEIM
PHARMACEUTICALS
CORPORATION-SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION LIMITED PARTNERSHIP
NO. 1, Gaithersburg, MD, US;**

(72) Původce:

**Feuerstein Giora Zeev, Wynnewood, PA, US;
Yue Tian-Li, Havertown, PA, US;**

(74) Zástupce:

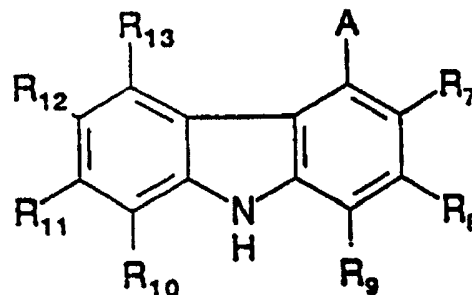
**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob pro inhibici exprese Fas

(57) Anotace:

Způsob pro inhibici exprese Fas, při kterém je savcům, kteří potřebují takovou terapii, je podáno účinné množství sloučeniny, která je duálním neselektivním antagonistou pro b-adrenergní receptor a pro .alfa.1-adrenergní receptor. Účinnou sloučeninou je sloučenina obecného vzorce I, kde symboly R₇ až R₁₃ a A mají specifický význam.



CZ 591-99 A3

10.05.99

Způsob pro inhibici exprese Fas

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového způsobu léčby za použití sloučenin, které jsou duálními neselektivními antagonisty pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor, jmenovitě za použití karbazolyl-(4)-oxypropanolaminových sloučenin vzorce I, výhodně carvedilolu, pro inhibici exprese Fas, proteinu buněčného povrchu.

Dosavadní stav techniky

Proliferace buněk, diferenciací a přežívání buněk je často regulováno růstovými faktory, diferenciacními faktory a faktory regulujícími přežívání buněk, v příslušném pořadí, které se souhrnně označují jako cytokiny. Cytokiny se váží na své komplementární receptory, které přenášejí extracelulární signál na intracelulární signální kaskádu. Fas ligand (FasL) je cytokin. Je to jeden z několika známých cytokinů, který je faktorem způsobujícím smrt buněk. Tento ligand se váže na svůj receptor, Fas, povrchový buněčný protein, a indukuje apoptosu (buněčnou smrt). Mnoho tkání a buněčných linií slabě exprimuje Fas, ale hojná exprese byla zjištěna v myších srdcích, játrech, plicích, ledvinách, vaječnících a thymu (R. Watanabe-Fukunaga et al., J. Immunol. 148: 1274 - 1279 (1992)). V imunitním systému se Fas a FasL účastní na potlačování imunitních reakcí, stejně jako cytotoxicity zprostředkované T-buňkami. Chybná funkce Fas systému způsobuje lymfoproliferativní onemocnění a akceleruje autoimunitní onemocnění, zatímco jeho zvýrazněná funkce může způsobit destrukci tkáně (S. Nagata et al., Science, 267: 1449 - 1456 (1995)).

Překvapivě bylo zjištěno, že carvedilol, duální neselektivní antagonist pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor, inhibuje expresi Fas. Tato inhibice může znamenat, že carvedilol a příbuzné sloučeniny vzorce I jsou užitečné pro léčbu nemocí, u kterých je žádoucí inhibice Fas-zprostředkované apoptosy. Jmenovitě, tato inhibice může znamenat, že carvedilol a příbuzné sloučeniny vzorce I jsou užitečné pro blokování ischemií indukované apoptosy kardiálních buněk, pro bránění nebo inhibici tkáňové přestavby, hlavně srdeční tkáně a krevních cév, pro léčbu autoimunitních onemocnění a pro inhibici růstu tumorů a metastasování.

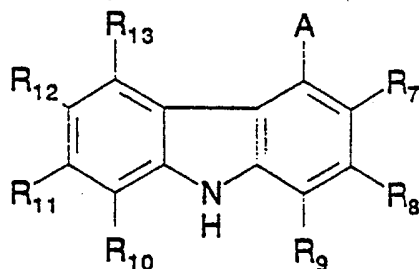
Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká nového způsobu léčby za použití sloučenin, které jsou duálními neselektivními antagonisty pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor, jmenovitě za použití karbazolyl-(4)-oxypropanolaminových sloučenin vzorce I, výhodně carvedilolu, pro inhibici exprese Fas. Vynález se také týká způsobu léčby za použití sloučenin, které jsou duálními neselektivními antagonisty pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor, jmenovitě za použití karbazolyl-(4)-oxypropanolaminových sloučenin vzorce I, výhodně carvedilolu, pro inhibici apoptosy. Dále, vynález se týká způsobu léčby za použití sloučenin, které jsou duálními neselektivními antagonisty pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor, jmenovitě za použití karbazolyl-(4)-oxypropanolaminových sloučenin vzorce I, výhodně carvedilolu, pro léčbu onemocnění, při kterých je žádoucí inhibice Fas-zprostředkované apoptosy. Konkrétně, tento vynález je zaměřen na použití sloučenin vzorce I, výhodně carvedilolu, pro specifickou indukci Fas-zprostředkované apoptosy nežádoucích buněk, jako jsou nádorové buňky a autoreaktivní buňky imunitního systému. Dále,

pokud je žádoucí kontrola aberantních forem aktivace Fas, jsou sloučeniny vzorce I, výhodně carvedilol, použity pro prevenci deplece buněk při AIDS nebo při neurodegenerativních onemocněních.

Předkládaný vynález se týká způsobu léčby za použití sloučenin, které jsou duálními neselektivními antagonisty pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor, jmenovitě za použití karbazolyl-(4)-oxypropanolaminových sloučenin vzorce I, výhodně carvedilolu, pro prevenci nebo inhibici tkáňové přestavby, zejména srdečních tkání nebo krevních cév. Předkládaný způsob obsahuje použití sloučenin, které jsou duálními neselektivními antagonisty pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor, jmenovitě za použití karbazolyl-(4)-oxypropanolaminových sloučenin vzorce I, výhodně carvedilolu, pro blokování apoptosy indukované ischemií v buňkách srdce.

Předkládaný vynález poskytuje nový způsob pro inhibici exprese Fas za použití sloučenin, které jsou duálními neselektivními antagonisty pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor. Výhodně poskytuje předkládaný vynález nový způsob pro inhibici exprese Fas za použití sloučenin vzorce I:

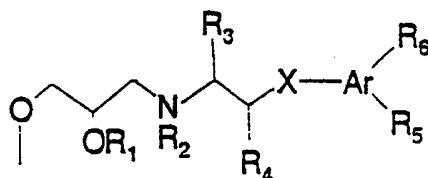


kde:

R_7 - R_{13} jsou nezávisle -H nebo -OH; a

A je skupina vzorce II:

(I)



(II)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

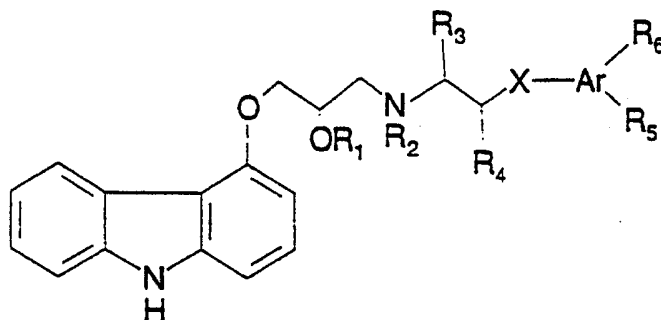
Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2$ -, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Výhodněji poskytuje předkládaný vynález nový způsob pro inhibici exprese Fas za použití sloučenin vzorce III:



(III)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-CH_2-O-$;

X je jednoduchá vazba, $-CH_2$, kyslík nebo síra;

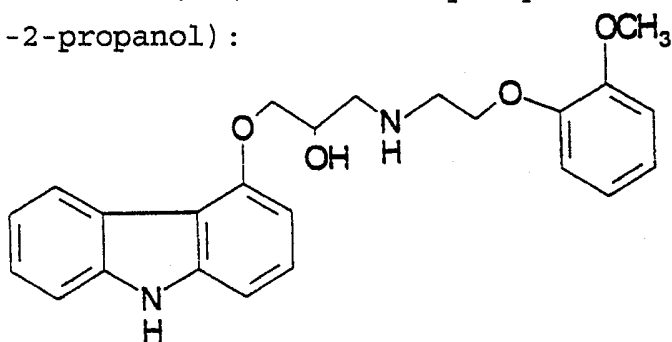
Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-CONH_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Nejvýhodněji poskytuje předkládaný vynález nový způsob pro inhibici exprese Fas za použití sloučeniny vzorce IV, lépe známé jako carvedilol nebo (1-(karbazol-4-yloxy-3-[[2-(o-methoxyfenoxy)-ethyl]amino]-2-propanol):



(IV).

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou nová léčiva s mnohotným účinkem použitelná pro léčbu mírné nebo střední hypertenze. Je známo, že carvedilol je jak kompetitivní neselektivní antagonist β -adrenergních receptorů a

vasodilatator, tak také při vyšších koncentracích antagonistů vápníkového kanálu. Vasodilatační účinek carvedilolu vzniká primárně v důsledku blokády α_1 -adrenergního receptoru, zatímco blokování β -adrenergního receptoru brání tachykardii při použití při léčbě hypertenze. Tyto vícečetné účinky carvedilolu jsou odpovědné za antihypertenzní účinek léku u živočichů, zejména u lidí. Viz Willette, R.N., Sauermelch, C.F. a Ruffolo, R.R. Jr (1990) Eur. J. Pharmacol. 176: 237 - 240; Nichols A.J., Gellai M. a Ruffolo R.R. Jr (1991), Fundam. Clin. Pharmacol. 5: 25 - 38; Ruffolo, R.R. Jr., Gellai, M., Hieble, J.P. Willette, R.N. a Nichols, A.J. (1990) Eur. J. Clin. Pharmacol. 38: S82 - S88; Ruffolo, R.R. Jr., Boyle, D.A., Venuti, R.P. a Lukas, M.A. (1991) Drugs of Today 27: 465 - 492; a Yue, T.-L., Cheng, H., Lysko, P.G., Mckenna, P.J., Feuerstein, R., Gu, J., Lysko, K.A., Davis, L.L. a Feuerstein, G. (1992) J. Pharmacol. Exp. Ther. 263: 92 - 98.

Antihypertenzní účinek carvedilolu je zprostředkován primárně snížením celkové periferní cévní resistance bez toho, že by způsobil současné reflexní změny srdeční frekvence, které jsou obvykle spojeny s působením jiných antihypertenzních činidel. Willette, R.N. et al., výše; Nichols, A.J. et al., výše; Ruffolo, R.R. Jr., Gellai, M., Hieble, J.P. Willette, R.N. a Nichols, A.J. (1990) Eur. J. Clin. Pharmacol. 38: S82 - S88. Carvedilol také výrazně redukuje velikost infarktu v krysích, psích a prasečích modelech infarktu myokardu, Ruffolo, R.R. Jr. et al., Drugs of Today, výše, pravděpodobně v důsledku jeho antioxidačního účinku na zmírnění peroxidace lipidů iniciované volnými kyslíkovými radikály. Yu T.-L. et al., výše.

Nově bylo zjištěno, že sloučeniny, které jsou duálními neselektivními antagonisty pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor, jmenovitě sloučeniny vzorce I, výhodně

carvedilol, inhibují expresi Fas, a inhibují apoptosu zprostředkovanou Fas. Na základě tohoto účinku mohou být tyto sloučeniny použity pro léčbu onemocnění, při kterých je žádoucí inhibice nebo kontrola apoptosy zprostředkované Fas. Konkrétně, sloučeniny podle předkládaného vynálezu, výhodně carvedilol, mohou být použity pro blokádu ischemií indukované apoptosy kardiálních buněk, pro prevenci nebo inhibici tkáňové přestavby, hlavně srdeční tkáně a krevních cév, pro léčbu autoimunitních onemocnění a pro inhibici růstu tumorů a metastasování. Dále, pokud je žádoucí kontrola aberantních forem aktivace Fas, jsou sloučeniny vzorce I, výhodně carvedilol, použity pro prevenci deplece buněk při AIDS nebo při neurodegenerativních onemocněních.

Je známo, že některé sloučeniny vzorce I jsou metabolity carvedilolu. Některé výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu, t.j. sloučeniny vzorce I, kde A je skupina vzorce II, kde R_1 je -H, R_2 je -H, R_3 je -H, R_4 je -H, X je O, Ar je fenyl, R_5 je orto-OH a R_6 je -H a jeden z R_7 , R_9 nebo R_{10} je -OH, jsou metabolity carvedilolu.

Sloučeniny vzorce I mohou být výhodně připraveny technikou popsanou v U.S. patentu č. 4503067. Odkaz je proveden na uvedený patent v celém jeho rozsahu.

Farmaceutické prostředky sloučenin vzorce I, včetně carvedilolu, mohou být podle předkládaného vynálezu podány pacientům jakýmkoliv lékařsky přijatelným způsobem, výhodně orálně. Pro parenterální podání bude farmaceutický prostředek ve formě sterilní injikovatelné kapaliny uložené ve vhodném zásobníku jako je ampule, nebo ve formě vodné nebo nevodné kapalně suspenze. Charakter a složení farmaceutického nosiče, ředidla nebo přísady bude samozřejmě záviset na zamýšleném

způsobu podání, například na tom, jedná-li se o intramuskulární nebo intravenosní injekci.

Farmaceutické prostředky sloučenin vzorce I pro použití podle předkládaného vynálezu mohou být vyrobeny jako roztoky nebo lyofilizované prášky pro parenterální podání. Prášky mohou být rekonstituovány přidáním vhodného ředidla nebo jiného farmaceuticky přijatelného nosiče před použitím. Kapalný prostředek je obvykle pufrovaný, izotonický vodný roztok. Příklady vhodných ředidel zahrnují běžný izotonický salinický roztok, standardní 5% dextrosu ve vodě nebo pufrovaný roztok octanu sodného nebo amonného. Takový prostředek je zejména vhodný pro parenterální podání, ale může být také použit pro orální podání nebo může být obsažen v inhalátoru nebo rozprašovači s měřitelným dávkováním pro podání vdechnutím. Může být žádoucí přidání přísad jako je ethanol, polyvinylpyrrolidon, želatina, hydroxycelulosa, akacie, polyethylenglykol, manitol, chlorid sodný a citrat sodný.

Alternativně mohou být tyto sloučeniny v tabletách, kapslích nebo mohou být připraveny v emulsi nebo sirupu pro orální podání. Mohou být přidány farmaceuticky přijatelné pevné nebo kapalné nosiče pro zvýšení stability prostředku, nebo pro usnadnění přípravy prostředku. Kapalné nosiče zahrnují sirup, podzemnicový olej, olivový olej, glycerin, salinický roztok, ethanol a vodu. Pevné nosiče zahrnují škrob, laktosu, dihydrat síranu vápenatého, terra alba, stearan hořečnatý a kyselinu stearovou, talek, pektin, akacii, agar nebo želatinu. Nosič může také zahrnovat materiál zpomalující uvolňování, jako je glycerylmonostearat nebo glyceryldistearat, samostatně nebo s voskem. Množství pevného nosiče je různé, ale výhodně je mezi 20 mg a 1 g na dávkovou jednotku. Farmaceutické prostředky jsou vyrobeny běžnými farmaceutickými technikami včetně mletí, mísení, granulování

a stlačení, pokud je nutné, pro tabletové formy; nebo mletí, mísení a plnění pro kapsle z tuhé želatiny. Pokud je použit kapalný nosič, pak je prostředek ve formě sirupu, elixiru, emulze nebo vodné nebo nevodné suspenze. Takové kapalně prostředky mohou být podány přímo p.o. nebo mohou být plněny do kapslí z měkké želatiny.

Dávka u lidí pro léčbu onemocnění podle předkládaného vynálezu by neměla přesáhnout dávkové rozmezí od přibližně 3,125 do přibližně 50 mg sloučeniny vzorce I, výhodně carvedilolu, výhodně podané dvakrát ze den. Jak by mělo být odborníkům v oboru jasné, měla by být léčba započata nižší dávkou požadované sloučeniny vzorce I, jmenovitě carvedilolu, a měly by být sledovány dobře známé příznaky intolerance, například slabost, spojené s takovými sloučeninami. Pokud se ukáže, že pacient toleruje takovou sloučeninu, měla by být pomalu a postupně zvyšována dávka takové sloučeniny. Volba počáteční dávky pro jednotlivého pacienta je určena odborníkem podle známých zásad, včetně, ale nejenom, tělesné hmotnosti. V případě, že pacient toleruje sloučeninu po dobu dvou týdnů, je dávka na konci druhého týdne zdvojnásobena a tato dvojnásobná dávka je podávána po dobu dalších dvou týdnů a jsou sledovány příznaky intolerance. Toto pokračuje, dokud je pacientovi podávána udržovací dávka.

Mělo by být jasné, že aktuální výhodné dávky sloučenin použitých v prostředcích podle předkládaného vynálezu se budou velmi lišit podle jednotlivého použitého prostředku, způsobu podání, jednotlivého místa podání a léčeného pacienta.

Při použití sloučenin vzorce I podle předkládaného vynálezu nejsou očekávány žádné nepřijatelné toxikologické účinky.

Následující příklady nejsou míněny jako omezení rozsahu

předkládaného vynálezu, ale jako ilustrace použití sloučenin podle předkládaného vynálezu. Odborníkům v oboru budou zřejmá mnohá další provedení.

Příklady provedení vynálezu

Účinek carvedilolu na apoptosu myokardiálních buněk byl zkoumán na králičím modelu srdeční ischemie a reperfuse (R. Gottlieb et al., J. Clin. Invest., 94: 1621 - 1628 (1994)). V tomto modelu vyvolává ischemie a reperfuse masivní apoptosu srdečních myocytů. Léčba carvedilolem před ischemickým insultem signifikantně redukuje počet apoptotických myocytů z 14,7 buněk na pole na 4,5 buněk na pole ($p < 0,01$).

Imunohistochemická detekce exprese Fas na králičích kardiomyocytech

Srdeční tkáň byla fixována v NBF po dobu 24 - 48 hodin při 4 °C a byla podélně nařezána na kousky tloušťky 2 - 3 mm. Po standardním histologickém zpracování a ponoření do parafinu byly připraveny 5 μ m silné řezy pro imunoperoxidasové barvení za použití Vectastain ABC kitu (Vector Laboratories) podle návodu výrobce. Stručně, aktivita endogenní peroxidasy byla utlumena 0,3% H_2O_2 v methanolu po dobu 30 minut. Nespecifická imunoglobulinová vazebná místa byla blokována normálním kozím sérem po dobu 1 hodiny a potom byly řezy inkubovány s primární protilátkou (myší anti-FAS, 2 μ g/ml, Upstate Biotechnology) po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě. Řezy byly potom inkubovány po dobu 30 minut s biotinylovanou kozí anti-myší IgM sekundární protilátkou (1:200, Vector Laboratories), a potom následovala 30 minutová inkubace s Vectastain ABC roztokem činidel. Imunoglobulinové komplexy byly vizualizovány po inkubaci s 3,3'-diaminobenzidinem (DAB, Vector Laboratories) při koncentraci

0,5 mg/ml v 50 ml Tris-HCl, pH 7,4 a 3% H₂O₂. DAB barvení bylo zesíleno zpracováním řezů po dobu 10 sekund s DAB Enhancing Solution (Vector Laboratories). Řezy byly promyty, kontrastně barveny Gillovým hematoxylinem, projasněny, upevněny pomocí Aquamount (Polysciences) a potom byly vyšetřovány světelným mikroskopem.

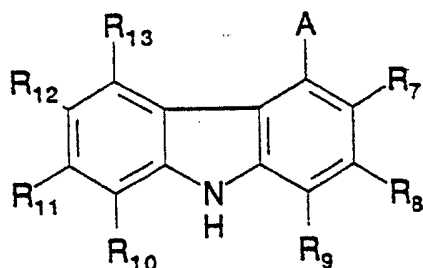
Závěrem, byly provedeny srovnávací studie, při kterých bylo zjištěno, že basální hladiny Fas jsou exprivovány na normálních srdečních kardiomyocytech. Při ischemickém reperfusním poškození byla exprese Fas na kardiomyocytech stimulována. Při léčbě carvedilolem byla tato reperfusí indukovaná exprese Fas v kardiomyocytech inhibována.

Bylo uvedeno ilustrativní použití sloučenin podle předkládaného vynálezu. Tento vynález, nicméně, není omezen na konkrétní popsané provedení, ale zahrnuje všechny modifikace pokryté rozsahem následujících patentových nároků.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Způsob pro inhibici exprese Fas v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcům, kteří potřebují takovou terapii, je podáno účinné množství sloučeniny, která je duálním neselektivním antagonistou pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce I:

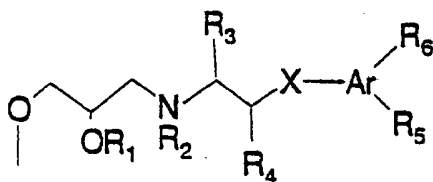


(I)

kde:

R_7 - R_{13} jsou nezávisle -H nebo -OH; a

A je skupina vzorce II:



(II)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

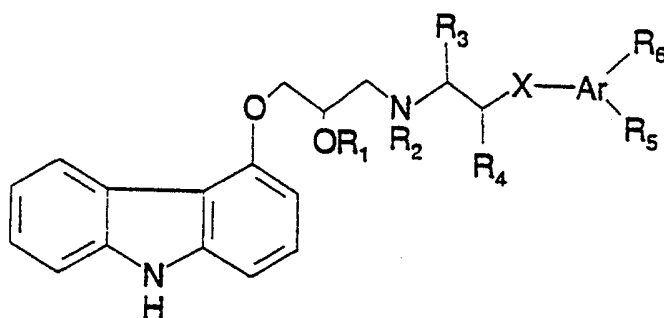
Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

a její farmaceuticky přijatelné soli.

3. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce III:



(III)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je valenční vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a

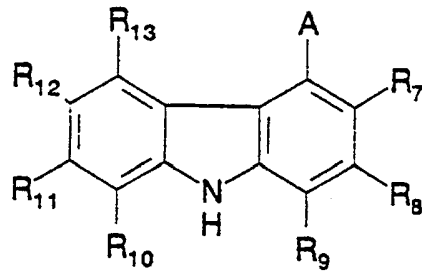
tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo a její farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená sloučenina je carvedilol.

5. Způsob pro inhibici Fas-zprostředkované apoptosy v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcům, kteří potřebují takovou terapii, je podáno účinné množství sloučeniny, která je duálním neselektivním antagonistou pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor.

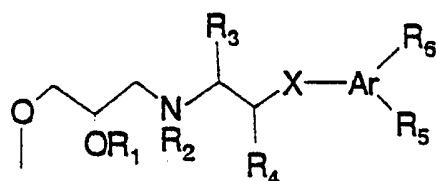
6. Způsob podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce I:



kde:

(I)

R_7 - R_{13} jsou nezávisle -H nebo -OH; a A je skupina vzorce II:



(II)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

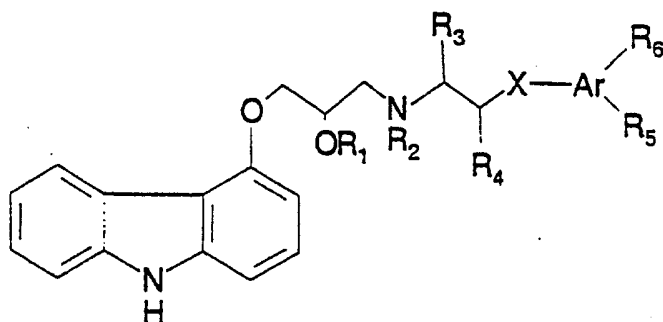
Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

a její farmaceuticky přijatelné soli.

7. Způsob podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce III:



kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl

vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je valenční vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

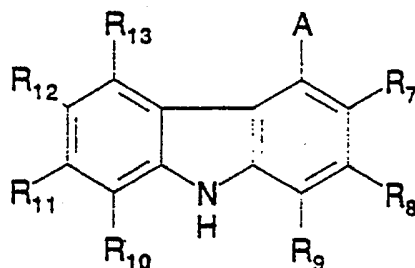
R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

a její farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Způsob podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená sloučenina je carvedilol.

9. Způsob pro léčbu onemocnění, při kterých je indikována inhibice Fas-zprostředkované apoptosy v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcům, kteří potřebují takovou terapii, je podáno účinné množství sloučeniny, která je duálním neselektivním antagonistou pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor.

10. Způsob podle nároku 9 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce I:

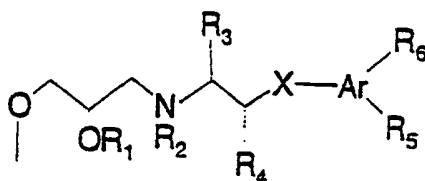


kde:

(I)

R_7 - R_{13} jsou nezávisle -H nebo -OH; a

A je skupina vzorce II:



kde:

(II)

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

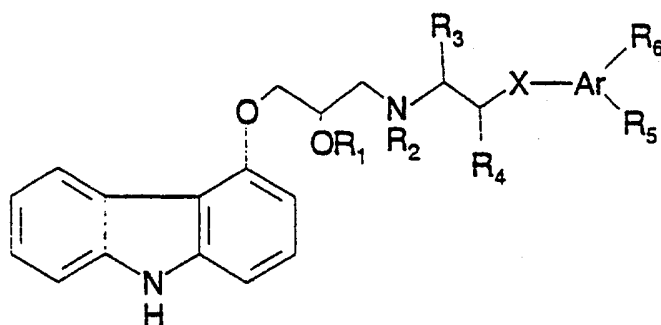
Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfonil do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

a její farmaceuticky přijatelné soli.

11. Způsob podle nároku 9 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce III:



(III)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je valenční vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

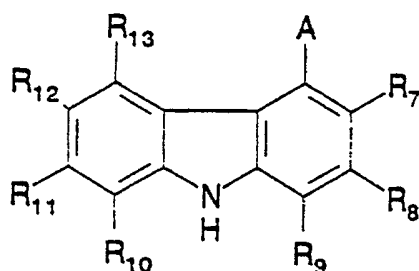
R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

a její farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Způsob podle nároku 9 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená sloučenina je carvedilol.

13. Způsob pro blokování ischemií indukované apoptosy kardiálních buněk v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcům, kteří potřebují takovou terapii, je podáno účinné množství sloučeniny, která je duálním neselektivním antagonistou pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor.

14. Způsob podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce I:

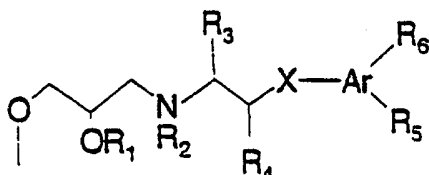


(I)

kde:

R_7 - R_{13} jsou nezávisle -H nebo -OH; a

A je skupina vzorce II:



(II)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

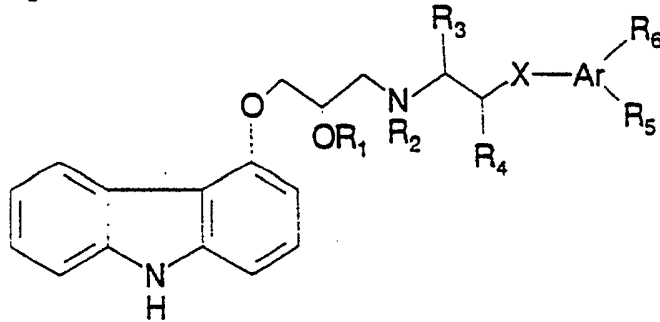
Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

a její farmaceuticky přijatelné soli.

15. Způsob podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce III:



kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je valenční vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfonil do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonil do 6 atomů uhlíku; nebo

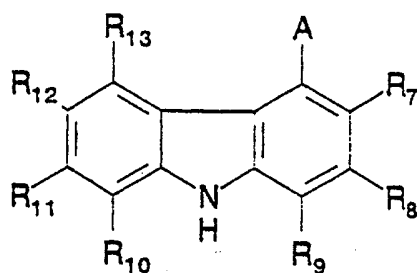
a její farmaceuticky přijatelná sůl.

16. Způsob podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená sloučenina je carvedilol.

17. Způsob pro prevenci nebo inhibici tkáňové přestavby, pro léčbu autoimunitních onemocnění nebo pro inhibici růstu tumorů a metastasování v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcům, kteří potřebují takovou terapii, je podáno účinné množství

sloučeniny, která je duálním neselektivním antagonistou pro β -adrenergní receptor a pro α_1 -adrenergní receptor.

18. Způsob podle nároku 17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce I:

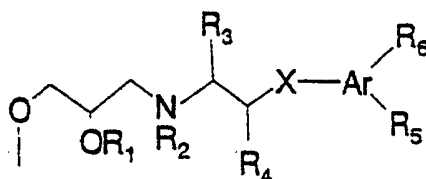


(I)

kde:

R_7 - R_{13} jsou nezávisle -H nebo -OH; a

A je skupina vzorce II:



(II)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

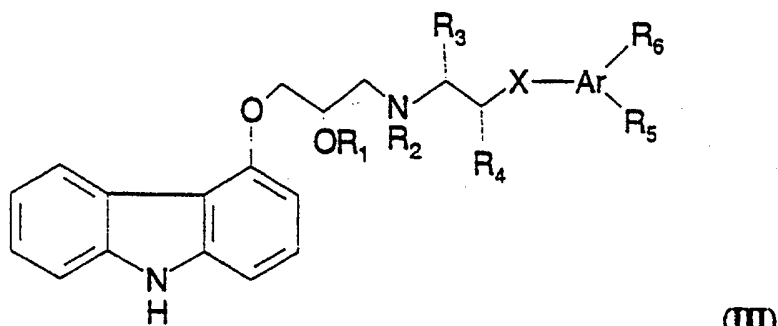
Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku,

skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;
a její farmaceuticky přijatelné soli.

19. Způsob podle nároku 17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce III:



kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je valenční vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

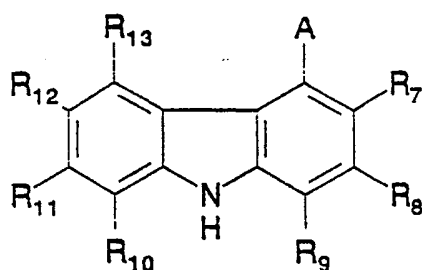
R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

a její farmaceuticky přijatelná sůl.

20. Způsob podle nároku 17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená sloučenina je carvedilol.

21. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru pro výrobu farmaceutického prostředku pro inhibici exprese Fas.

22. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 21, který má vzorec I:

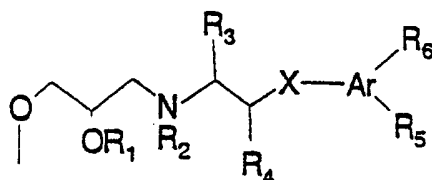


(I)

kde:

R_7 - R_{13} jsou nezávisle -H nebo -OH; a

A je skupina vzorce II:



(II)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

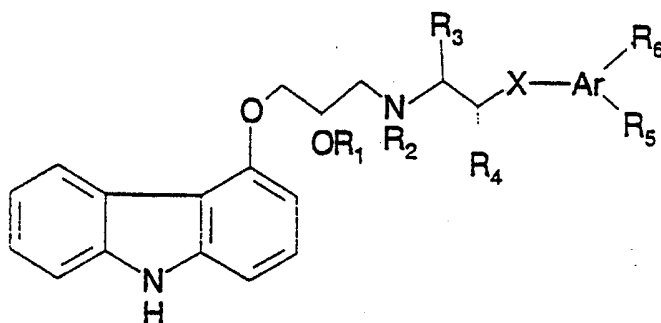
X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2$ -, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;
a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

23. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 21, který má vzorec III:



(III)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

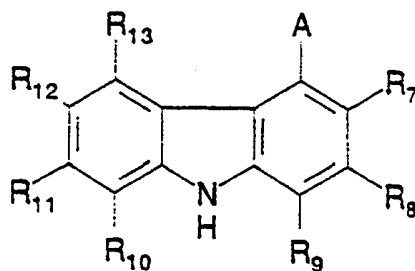
R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;
a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

24. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 21, kde uvedeným antagonistou je carvedilol.

25. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru pro výrobu farmaceutického prostředku pro inhibici Fas-zprostředkované apoptozy.

26. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 25, který má vzorec I:

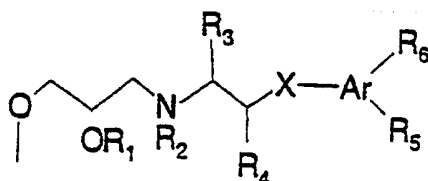


(I)

kde:

R_7 - R_{13} jsou nezávisle $-\text{H}$ nebo $-\text{OH}$; a

A je skupina vzorce II:



(II)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

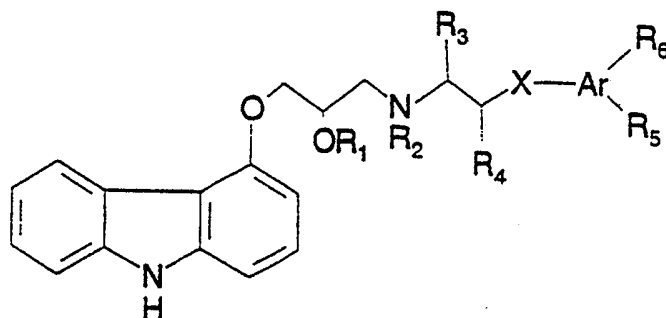
Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

27. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 25, který má vzorec III:



kde:

(III)

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

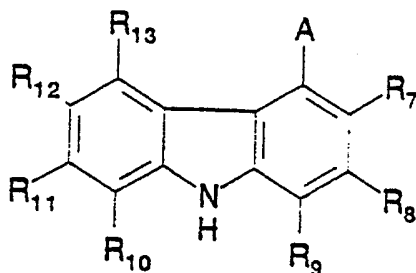
R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

28. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 25, kde uvedeným antagonistou je carvedilol.

29. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu onemocnění, při kterých je žádoucí inhibice Fas-zprostředkované apoptosy.

30. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 29, který má vzorec I:

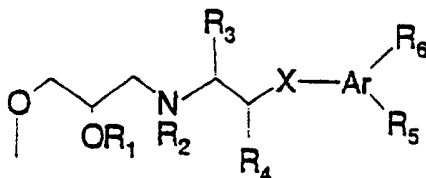


(I)

kde:

R_7 - R_{13} jsou nezávisle -H nebo -OH; a

A je skupina vzorce II:



(II)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

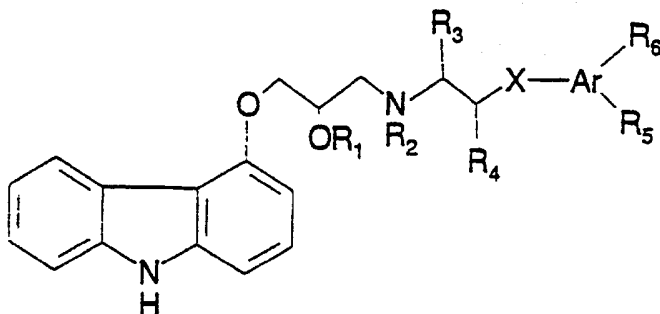
Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

31. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 29, který má vzorec III:



(III)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-CH_2-O-$;

X je jednoduchá vazba, $-CH_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-CONH_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

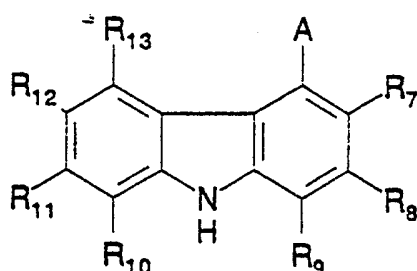
a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

32. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 29, kde uvedeným antagonistou je carvedilol.

33. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního

receptoru a α_1 -adrenergního receptoru pro výrobu farmaceutického prostředku pro blokování ischemií indukované apoptosy kardiálních buněk.

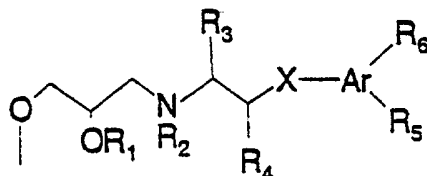
34. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 33, který má vzorec I:



kde:

R_7 - R_{13} jsou nezávisle -H nebo -OH; a

A je skupina vzorce II:



kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

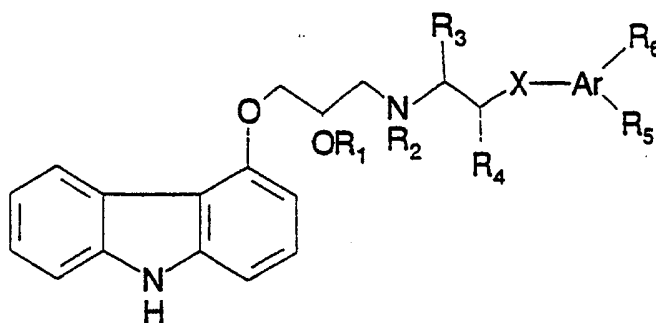
Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku,

skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;
a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

35. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 33, který má vzorec III:



(III)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů

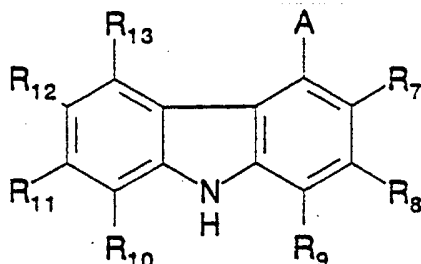
uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;
a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

36. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 33, kde uvedeným antagonistou je carvedilol.

37. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru pro výrobu farmaceutického prostředku pro prevenci nebo inhibici tkáňové přestavby, pro léčbu autoimunitních onemocnění nebo pro inhibici růstu tumorů a metastasování.

38. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 37, který má vzorec I:

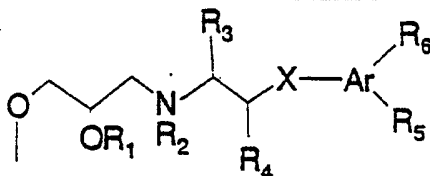


kde:

(I)

R_7 - R_{13} jsou nezávisle -H nebo -OH; a

A je skupina vzorce II:



(II)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

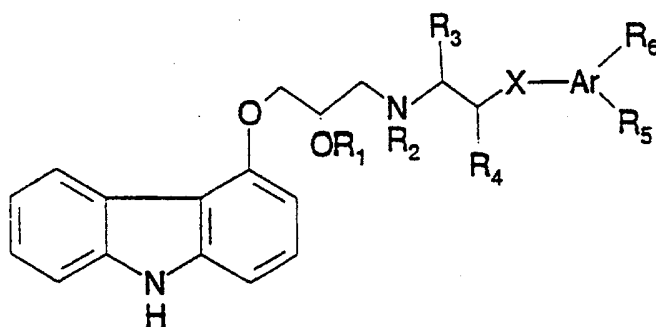
X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;
a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

39. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 37, který má vzorec III:



(III)

kde:

R_1 je vodík, nižší alkanoyl do 6 atomů uhlíku nebo aroyl vybraný ze skupiny zahrnující benzoyl a naftoyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku nebo arylalkyl vybraný ze skupiny zahrnující benzyl, fenylethyl a fenylpropyl;

R_3 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku;

R_4 je vodík nebo nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, nebo pokud je X kyslík, pak může R_4 spolu s R_5 představovat $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

X je jednoduchá vazba, $-\text{CH}_2$, kyslík nebo síra;

Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, indanyl a tetrahydronaftyl;

R_5 a R_6 jsou jednotlivě vybrány ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom, hydroxyl, nižší alkyl do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2-$, nižší alkoxy do 6 atomů uhlíku, benzyloxy, nižší alkylthio do 6 atomů uhlíku, nižší alkylsulfinyl do 6 atomů uhlíku a nižší alkylsulfonyl do 6 atomů uhlíku; nebo

R_5 a R_6 dohromady tvoří methylenedioxy;

a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

40. Použití duálního neselektivního antagonisty β -adrenergního receptoru a α_1 -adrenergního receptoru podle nároku 37, kde uvedeným antagonistou je carvedilol.