

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.01.2005**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2006**
(Věstník č. 8/2006)

(21) Číslo dokumentu:

2005-27

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07F 5/05 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Vysoká škola chemicko - technologická, Praha, CZ
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Praha, CZ
Ústav anorganické chemie Akademie věd České republiky, Řež u Prahy, CZ
Department of Virology, University of Heidelberg, Heidelberg, DE

(72) Původce:

Král Vladimír Doc. RNDr. CSc., Praha, CZ
Cigler Petr Mgr., České Budějovice, CZ
Konvalinka Jan Doc. RNDr. CSc., Praha, CZ
Kožíšek Milan Mgr., Praha, CZ
Prejdová Jana Mgr., Praha, CZ
Pokorná Jana Ing., Praha, CZ
Kräusslich Hans-Georg Prof. PhD., Heidelberg, DE
Bodem Jochen PhD., Heidelberg, DE
Grüner Bohumír RNDr. CSc., Praha, CZ
Plešek Jaromír Doc. RNDr. CSc., Praha, CZ
Lepšík Martin Mgr., Praha, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Květoslava Kubíčková, Doubravčická 2201, Praha 10, 10000

(54) Název přihlášky vynálezu:

II Inhibitory HIV proteasy

(57) Anotace:

Inhibitor HIV proteasy obsahujících substituované boranové, karboranové nebo metallakarboranové klastry s počtem atomů boru v každém individuálním klastru 6 až 12, kde náboj každého individuálního boranového, karboranového, nebo metallakarboranového klastru je 0, -1 nebo -2, přičemž počet boranových, karboranových, nebo metallakarboranových klastrů v molekule inhibitoru je 1 až 9, přičemž karboranové klastry v metallakarboranových inhibitech jsou koordinovány na atom přechodného kovu, vybraného ze skupiny tvořeno Co, Fe, Ni a Ru, a jejich využití, a to jak in vitro, tak in vivo. Vyznačují se vysokou účinností a stabilitou.

CZ 2005 - 27 A3

II. Inhibitory HIV proteasy

Oblast techniky:

Vynález se týká nových inhibitorů HIV proteasy a jejich využití, a to jak *in vitro* tak *in vivo*.

Dosavadní stav techniky

Virus lidské imunodeficiency (HIV) byl identifikován jako etiologický agens AIDS nezávisle v Paříži a Washingtonu (Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzinoux C., Rozenbaum W., Montagnier, L. (1983) *Science* **220**, 868-871; Popovic, M., Sarngadharan, M.G., Read, E., Gallo, R.C. (1984) *Science* **224**, 497-500). Úsilí posledních 18 let vyvinout účinná virostatika proti AIDS vedlo k objevení řady léků, které výrazně napomohly v léčení této nemoci. Přesto se stále nedaří dostat nemoc pod kontrolu a zastavit její šíření. AIDS tak zůstává vážným celosvětovým problémem. Zvláště v rozvojových zemích a zejména v centrální Africe dosahuje epidemie katastrofických rozměrů ohrožujících samu podstatu existence národů a společnosti.

Virus lidské imunodeficiency (HIV) patří do rodu *Lentivirus* z čeledi *Retroviridae*. Do této čeledi patří viry, které obsahují diploidní RNA genom a replikují se pomocí reverzní transkriptasy. Retroviry se dále dělí do tří rodů: onkoviry, lentiviry a spumaviry (Gelderblom, H.R., P.A. Marx, M. Ozel, D. Gheysen, R.J. Munn, K.I. Joy, and G. Pauli (1990) *Morphogenesis and Fine Structure of Lentiviruses*. In Pearl, Lawrence (Ed.). *Retroviral Proteinases: Control of Maturation and Morphogenesis*). Rod *Lentivirus* zahrnuje viry, které způsobují pomalá chronická onemocnění. Nejvýznamnějšími zástupci jsou HIV-1, HIV-2 (dále uváděné pod shrnující zkratkou HIV) a opičí lentivirus SIV.

Zralý virion HIV je sférická částice o průměru přibližně 100 až 110 nm. Virové jádro obalené kapsidovým proteinem sestává ze dvou kopií genomové jednovláknové RNA, nukleokapsidových proteinů (NC) a virových enzymů reverzní transkriptasy (RT), integrasy (IN) a proteasy (PR). Povrchový obal je tvořen fosfolipidovou membránou pocházející z hostitelské buňky. Z obalu vyčnívají knoflíčkovité útvary složené ze tří molekul glykosylovaného povrchového proteinu SU, které jsou volně zakotveny do transmembránového proteinu TM (Gelderblom, H.R., P.A. Marx, M.

Ozel, D. Gheysen, R.J. Munn, K.I. Joy, and G. Pauli (1990) Morphogenesis and Fine Structure of Lentiviruses. In Pearl, Lawrence (Ed.). *Retroviral Proteinases: Control of Maturation and Morphogenesis*).

HIV genom tvoří dvě identické molekuly RNA o velikosti přibližně 9,2 kb, které kódují 9 různých genů. Základní struktura genomu, která je typická pro všechny retroviry, je tvořena třemi strukturními geny *gag*, *pol* a *env*. Vedle strukturních genů bylo v genomu HIV rozpoznáno 6 genů kódujících proteiny s regulační funkcí, které se podílejí na replikaci viru.

Replikační cyklus HIV uvnitř hostitelské buňky můžeme rozdělit do několika etap (Carrasco L., Sonenberg N., Wimmwe E. (1993) *Regulation of Gene Expression in Animal Viruses*, ed. by L. Carrasco, et al., Plenum Press, New York): povrchový glykoprotein virového obalu SU rozpoznává a s vysokou afinitou se váže k proteinovému receptoru CD4+, který je exprimován na povrchu T-lymfocytů. K účinné vazbě je navíc zapotřebí ještě koreceptoru, specifického podle typu hostitelské buňky. Virus vstupuje do buňky endocytosou nebo fúzí virového obalu s povrchem buňky a obsah kapsidy se dostává do cytoplazmy buňky. Reversní transkriptasa (RT) přepisuje virovou RNA do dvouřetězcové DNA, která je integrasou (IN) začleněna do chromosomu hostitelské buňky. Takto přetrvává v klidovém stavu (latentní infekce) až do okamžiku, kdy je aktivována a dochází k transkripci virových genů hostitelskou RNA polymerasou II. Podle provirové mRNA se na ribosomech hostitelské buňky syntetisují virové polyproteinové prekursory Gag a Gag-Pol. Posttranslačně modifikované polyproteiny a genomová RNA se soustřeďují u povrchu buňky a procesem nazývaným pučením se uvolňují ve virionu z buňky. Polyproteinové prekursory Gag a Gag-Pol jsou v nezralé částici štěpeny virem kódovanou **proteasou** (PR) za vzniku funkčních proteinů, čímž vytvářejí zralou, infekční částici. Je-li HIV PR poškozena nebo její aktivita inhibována, virion zůstává nezralý.

Nejvíce prostudovanou je HIV-1 PR. Je to dimerní aspartátová proteasa, která se skládá ze dvou stejných nekovalentně vázaných podjednotek. Primární strukturu monomerní jednotky tvoří 99 aminokyselin. K poznání sekundární struktury HIV-1 PR nejvíce přispěly krystalografické strukturní analýsy (Wlodawer, A., Miller, M., Jaskólski, M., Sathyanarayana, B.K., Baldwin, E., Weber, I.T., Selk, L.M., Clawson, L., Schneider, J., Kent, S.B. (1989) *Science* **245**, 616-621), které odhalily přesnou dvojnásobnou rotační C_2 symetrii a vysoký obsah β -struktur. Čtyři z řetězců v jádře

molekuly vytvářejí list tvaru „písmena ψ “ charakteristický pro všechny aspartátové proteasy. Triplet aktivního místa (Asp25-Thr26-Gly27) je umístěn v ohybu proteinového řetězce a jeho struktura je stabilizována sítí vodíkových vazeb.

HIV PR se musí nejprve autokatalyticky vyštěpit z polyproteinového prekursoru a následně v něm rozštěpit devět přesně definovaných míst. HIV PR specificky štěpí virový polyprotein i přesto, že se štěpená místa od sebe navzájem dosti liší v aminokyselinové sekvenci. Na rozdíl od jiných endopeptidas (pepsin, trypsin, renin) hydrolyzujících peptidové vazby v sousedství určitých aminokyselin, se u HIV PR obdobná závislost na primární sekvenci nedá snadno stanovit. Zde se spíše předpokládá specifita plynoucí z kumulativního účinku na sobě nezávislých převážně slabých interakcí mezi jednotlivými vedlejšími řetězci v substrátu a odpovídajícím podmíněm v enzymu. Podstatný vliv má hydrofobní interakce, plocha povrchu, polarita, potenciál sekundární struktury a další vlivy (Poorman, R.A., Tomasselli, A.G., Heinrikson, R.L., Kézdy, F.J. (1991) *J. Biol. Chem.* **266**, 14554-14561).

Inhibitory HIV proteasy

Několik kroků životního cyklu HIV bylo vybráno jako bod možného terapeutického zásahu. Jedná se především o reversní transkriptasu (dideoxynukleosidy, jejich analogy a nenukleosidové inhibitory), navázání a vstup virionu do hostitelské buňky (rozpustné CD4 receptory a jejich deriváty, polyaniontové sloučeniny, inhibitory fúze), integrace proviru integrasou do hostitelského chromosomu, regulace transkripce proteinovými produkty genů *tat* a *rev* aj. (pro souhrn De Clerq, E. (1998) *Collect. Czech. Chem. Commun.* **63**, 449-479). Zrání retroviru a především jeho nejdůležitější enzym HIV proteasa, která je předmětem této přihlášky vynálezu, se stal také předmětem rozsáhlého výzkumu a racionálního navrhování léčiv. Pro klinické používání byly nebo v nejbližší době bude v ČR schváleno sedm inhibitorů: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir a atazanavir. Všechny tyto inhibitory kompetitivně inhibují vazbu přirozených substrátů na HIV PR a snižují infektivitu viru blokováním maturace virionu.

Vznik resistance vůči inhibitorům HIV PR

Uvedení proteasových inhibitorů na trh na přelomu roků 1995 a 1996 a zavedení vysoce aktivní antiretrovirové terapie (HAART - highly active antiretroviral therapy) vedlo ke zpomalení nástupu oportunních infekcí a poklesu mortality, což zvýšilo

naději pacientů i lékařů na nalezení uspokojivé terapie AIDS. Bohužel, brzy po zavedení nových léčiv se objevily i jejich limity.

Při aplikaci PR inhibitoru dojde k potlačení replikace viru. Je-li replikace potlačena neúplně, může pod selekčním tlakem přežít malá populace viru resistantního vůči příslušnému inhibitoru. Tento jev vede k resistenci viru (Larder, B., Richman, D., Vella, S. (1998) *HIV resistance and implications for therapy*, MediCom Inc., Atlanta, USA). Do dnešní doby byly pozorovány mutace na nejméně 49 pozicích v 99 aminokyselinovém monomeru (Gulnik, S., Erickson, J.W., Xie, D. (2000) *Vitam. Horm.* **58**, 213-256).

Hlavními faktory, které jsou zodpovědné za rychlý vývoj resistantních variant, jsou přirozená variabilita HIV genomu (polymorfismus) a dynamická virová replikace za latentní fáze a během ustáleného stavu (Erickson, J.W., Burt, S.K. (1996) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **36**, 545-571). Genetická variabilita HIV vzniká pravděpodobně kombinací vlivu vysoké chybovosti reversní transkriptasy, genomové rekombinace a selekční síly lidského imunitního systému.

Existuje několik možných strategií, kterými si virus může vyvinout resistenci k proteasovým inhibitorům. Mezi hlavní patří mutace ve vazebném místě enzymu, které přímo ovlivňují vazbu; mutace mimo vazebné místo enzymu, které ovlivňují vazbu inhibitoru nepřímo; mutace štěpených míst HIV PR v polyproteinových substrátech. Svůj příspěvek k resistenci mohou mít mutace, které snižují stabilitu dimeru HIV PR a tím afinitu k inhibitoru, a konečně i mutace mimo vlastní oblast proteasy, které mohou mít za následek například účinnější posun čtecího rámce (Erickson, J.W., Burt, S.K. (1996) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **36**, 545-571; Boden, D., Markowitz, M. (1998) *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**, 2775-2783).

Známé inhibitory HIV proteasy můžeme rozdělit do tří základních skupin: (i) sloučeniny navržené jako izostery tranzitního stavu substrátu (statinový, hydroxyethylaminový, hydroxymethylenový, hydroxyethylenový, α, α' -difluoroketony apod.) (ii) látky navržené pomocí racionálního designu na základě geometrické podobnosti se substrátem (např. inhibitory řady DMP) (iii) sloučeniny s náhodnou strukturní podobností k substrátu, získané screeningem přírodních látek izolovaných např. z biologického materiálu (Lebon F., Ledecq M. (2000) *Curr. Med. Chem.* **7**, 455-477).

Design inhibitorů virových proteas je netriviální problém. Na rozdíl od řady jiných enzymů, jejichž substrátem je jednoduchá organická molekula (např. synthasa oxidu dusnatého má jako přirozený substrát L-arginin, a tak jednoduché modifikace jako N^{ω} -OH-Arg či N^{ω} -Me-Arg jsou velmi úspěšnými inhibitory), je v případě návrhu inhibitoru pro tento enzym situace podstatně složitější. Přirozeným substrátem je totiž polypeptid, který je na specifickém místě rozpoznán a rozštěpen za vzniku funkčních enzymů a strukturních proteinů virionu. Teoreticky, jak metodami molekulového modelování na semiempirické úrovni a *ab initio* výpočty, i prakticky představuje design specifického inhibitoru HIV proteasy složitý problém, kdy nízkomolekulární substrát musí mít vyšší afinitu k enzymu než přirozený polypeptid.

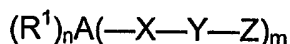
Všechny inhibitory HIV proteasy používané v lékařské praxi (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir a atazanavir) lze zařadit do skupiny (i). Mají peptidomimetický charakter a jsou kompetitivními inhibitory aktivního centra enzymu. Takové látky však obvykle mají nepříznivé farmakodynamické vlastnosti (pro dosažení účinné koncentrace v infikovaných buňkách je potřeba podávat orálně značné dávky léčiv) a po čase vůči nim vzniká rezistence. Pro překonání rezistence je tedy obecnou snahou objevit inhibitory nepeptidové povahy, které je možné vyvíjet racionálním návrhem léčiv na základě strukturních informací, získaných rentgenostrukturní analýsou komplexů HIV PR a dosud známých inhibitorů, případně testováním kombinatoriálních nebo jiných knihoven chemických sloučenin.

Podstata vynálezu

Uvedené nevýhody odstraňují inhibitory HIV proteasy obsahující klastry vybrané ze skupiny tvořené borany a/nebo karborany a/nebo metallakarborany, s počtem atomů boru v každém individuálním klastru 6 až 12, kde náboj každého individuálního boranového, karboranového, nebo metallakarboranového klastru je 0, -1 nebo -2, přičemž počet boranových, karboranových, nebo metallakarboranových klastrů v molekule inhibitoru je 1 až 9, přičemž karboranové klastry v metallakarboranových inhibitech jsou koordinovány na atom přechodného kovu, vybraného ze skupiny tvořené Co, Fe, Ni a Ru,

Inhibitory HIV proteasy obsahují klastry, v nichž jsou přítomné další heteroatomy, které jsou vybrány ze skupiny tvořené N, P, Si, Ge, Sn, S,

Předmětem vynálezu jsou dále inhibitory HIV proteasy obecného vzorce (I),



(I),

kde A je klastrový anion $B_{10}H_{10}^{(2-)}$, $B_{12}H_{12}^{(2-)}$, $CB_6H_7^{(-)}$, $CB_7H_8^{(-)}$, $CB_9H_{10}^{(-)}$, $CB_{10}H_{10}^{(-)}$, $CB_{11}H_{12}^{(-)}$, $SiB_{11}H_{12}^{(-)}$, $SiB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $SnB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $GeB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $7,8-C_2B_9H_{12}^{(-)}$, $7,9-C_2B_9H_{12}^{(-)}$, $Si_2B_{10}H_{12}^{(-)}$, $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Co(III)]^{(-)}$, $[(1,7-C_2B_9H_{11})_2-3-Co(III)]^{(-)}$, $[(C_2B_9H_{11})Co(III)(C_2B_8H_{10})Co(III)(C_2B_9H_{11})]^{(2-)}$, $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Fe(III)]^{(-)}$, $[(1,7-C_2B_9H_{11})_2-3-Fe(III)]^{(-)}$, $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Ni(III)]^{(-)}$, $[1-(C_5H_5)Fe(III)(CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_5H_5)Co(III)(1,2-CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_5H_5)Ni(III)(1,2-CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_2B_{10}H_{12})_2M(III)]^{(-)}$ nebo neutrální klastř 1,2- $C_2B_8H_{10}$, 1,6- $C_2B_8H_{10}$, 1,10- $C_2B_8H_{10}$, 1,2- $C_2B_{10}H_{12}$, 1,7- $C_2B_{10}H_{12}$, 1,12- $C_2B_{10}H_{12}$, $P_2B_{10}H_{10}$, $SB_{11}H_{11}$, $NB_{11}H_{11}$, $PB_{11}H_{11}$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})-3Co(III)]$, $[(C_5H_5)(1,7-C_2B_9H_{11})-3-Co(III)]$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})-2Fe(III)]$, $[(C_5H_5)(1,7-C_2B_9H_{11})-3Fe(III)]$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})Ni(III)]$, $[(C_5H_5)Fe(II)(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_5H_5)Ru(II)(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_3B_8H_{11})_2-Fe(II)]$, $[(C_5H_5)Fe(II)(C_3B_7H_{10})]$, $[1-(C_5H_5)Fe(II)(PC_2B_8H_{10})]$, $[(C_2B_9H_{11})-Co(III)(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_2B_{10}H_{12})-M(III)(C_5H_5)]$

kde substituenty obecného vzorce $-X-Y-Z$ a R^1 jsou navázány na atomech boru, uhlíku nebo heteroatomech klastřu A,

kde j je 1 až 3,

M značí Fe, Co, Ni, Ru

a kde R^1 je stejné nebo různé a je vybráno ze skupiny obsahující vodík, halogen, methyl, hydroxy, fenyl, fenylen, thiol, methoxy a trifluoromethoxy skupinu,

m je 0, 1 a 2,

n je 0 až 12,

X je různé nebo stejné a značí skupinu $-O-$, $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-N(R^3)-$, $-P(R^3)-$, $-S-$, C_1 až C_{10} alkandiyl, $-(CH_2CH_2O)_q-$, $-O(CH_2CH_2O)_q-$, $-(OCH_2CH_2)_q-$, $-(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2-$, $-(OCH_2CH_2)_qN(R^3)-$, $-(OCH_2CH_2)_qN^+(R^3)(R^7)-$, $-(OCH_2CH_2)_qN(R^3)(CH_2CH_2O)_q-$, $-(OCH_2CH_2)_qN^+(R^3)(R^7)(CH_2CH_2O)_q-$, fenylen substituovaný nezávisle 0 až 3 substituenty R^{14} ,

v případě metallakarboranů typu $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-M(III)]^{(-)}$ je dále X můstkově vázaná skupina $>S$, $>N$, $>N(R^3)^+$, $>P$, $>O_2P$, $>O_2P(=O)$, fenylen substituovaný

nezávisle 0 až 3 substituenty R^{14} , ethandiyl substituovaný nezávisle 0 až 3 substituenty R^{14} , na níž je připojen substituent Y ,

kde M má vpředu uvedený význam

kde q nabývá hodnot 0 až 12,

kde R^3 je stejné nebo různé a značí vodík, A, $-(CH_2CH_2O)_q-A$, $-S(=O)_k(R^7)$, $-C(=O)(R^5)$, $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, C_1 až C_8 alkyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , C_2 až C_8 alkenyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , C_2 až C_8 alkynyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , fenyl substituovaný 0 až 5 R^{10} , naftyl substituovaný 0 až 5 R^{10} , adamantyl substituovaný 0 až 5 R^{10} , C_3 až C_{14} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R^{10} nebo 0 až 5 R^{11} , nebo 5- až 10-členný heterocyklus obsahující obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny tvořené z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 4 R^{11} ,

kde q má vpředu uvedený význam a k je 0, 1, nebo 2

kde R^{10} je stejné nebo různé a značí vodík, ketoskupinu, halogen, kyanoskupinu, $-CH_2N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)O(R^7)$, $-C(=O)(R^5)$, $-OC(=O)(R^7)$, $-O(R^7)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, $-S(=O)_k(R^7)$, $-NHC(=NH)NH(R^7)$, $-C(=NH)NH(R^7)$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^8)C(=O)(R^7)$, $=N-O(R^8)$, $-N(R^8)C(=O)O(R^8)$, $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^8)S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, $-N(R^8)S(=O)_2(R^7)$, $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, fenyl, pentafluorofenyl, fenylmethyl, fenethyl, fenoxi, fenylmethoxy, nitro, C_7 až C_{10} arylalkyl, $-C(=O)-NH(OH)$, $-C(=O)-NH(NH_2)$, $-B(OH)_2$, sulfonamid, formyl, C_3 až C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $-N(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonylamino, $-OCH_2C(=O)O(R^7)$, 2-(1-morfolino)ethoxy, azido, $-C(R^8)=N-O(R^8)$, C_5 až C_{14} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R^{11} , nebo 5- až 10-členný heterocyklus obsahující obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2 R^{11} ,

kde k má vpředu uvedený význam

kde R^7 je stejné nebo různé a značí

vodík, fenyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , fenylmethyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_1 až C_6 alkyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_2 až C_4 alkenyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_1 až C_6 alkylkarbonyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_1 až C_6 alkoxykarbonyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_1 až C_6 alkylaminokarbonyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_3 až C_6 alkoxyalkyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , libovolnou chránící skupinu na aminoskupině, pokud je R^7 vázán na atom dusíku, nebo libovolnou chránící skupinu na hydroxyskupině, pokud je R^7 vázán na atom kyslíku,

kde R^{14} je různé nebo stejné a značí

H, keto, halogen, kyano, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_3 \text{ alkyl})$, $-\text{OH}$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, fenyl, benzyl, fenethyl, fenoxy, benzyloxy, nitro, C_1 až C_{10} arylalkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{NH}_2)$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, C_3 až C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $-\text{NH}_2$, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, methylendioxy, ethylendioxy, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonylamino, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, 2-(1-morfolino)ethoxy, azido, aryl(C_1 až C_3 alkyl), C_5 až C_{14} karbocyklický zbytek, 5- až 10-členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 3 R^6 ,

kde R^6 , pokud je substituentem na uhlíku, je různé nebo stejné a značí

fenyl, fenylmethyl, fenethyl, fenoxy, fenylmethoxy, halogen, hydroxy, nitro, kyano, C_1 až C_4 alkyl, C_3 až C_6 cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, C_7 až C_{10} arylalkyl, C_1 až C_4 alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{NH}_2)$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, sulfonamid, formyl, C_3 až C_6 cykloalkoxy, $-\text{O}(\text{R}^7)$, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, methylendioxy, ethylendioxy, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonylamino, $-\text{S}(=\text{O})_k(\text{R}^7)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, 2-(1-morfolino)ethoxy, $-\text{C}(\text{R}^8)=\text{N}-\text{O}(\text{R}^8)$, 5- až 10-členný heterocyklus obsahující obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 3 R^9 , C_3

až C₄ uhlíkatý řetězec jehož druhý konec je připojený k vedlejšímu atomu uhlíku na kruhu a vytváří 5- nebo 6-členný kruh, tento 5- nebo 6-členný kruh může být substituovaný na některém z alifatických uhlíků skupinami halogen, C₁ až C₄ alkyl, C₁ až C₄ alkoxy, hydroxy, —N(R⁷)(R⁸), nebo pokud je R⁶ připojen k nasycenému atomu uhlíku, R⁶ může být =O nebo =S, kde k a R⁷ má vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R⁸ je stejné nebo různé a značí

vodík, hydroxy, trifluoromethyl, C₁ až C₆ alkoxy, C₂ až C₆ alkenyl, fenylmethyl, amino, C₁ až C₆ alkyl, C₁ až C₆ alkyl substituovaný 0 až 3 skupinami vybranými nezávisle z hydroxy, C₁ až C₄ alkoxy, halogen, amino, libovolnou chránící skupinu na aminoskupině, pokud je R⁸ vázán na atom dusíku, nebo libovolnou chránící skupinu na hydroxyskupině, pokud je R⁸ vázán na atom kyslíku,

kde R⁹ je různé nebo stejné a značí vodík nebo methyl,

kde R⁶, pokud je substituentem na dusíku, je různé nebo stejné a značí

fenyl, fenylmethyl, fenethyl, hydroxy, C₁ až C₄ hydroxyalkyl, C₁ až C₄ alkoxy, C₁ až C₄ alkyl, C₃ až C₆ cykloalkyl, C₃ až C₆ cykloalkylmethyl, —CH₂N(R⁷)(R⁸), —N(R⁷)(R⁸), C₂ až C₆ alkoxyalkyl, C₁ až C₄ haloalkyl, C₁ až C₄ alkoxykarbonyl, —C(=O)OH, C₁ až C₄ alkylkarbonyloxy, C₁ až C₄ alkylkarbonyl C(R⁸)=N—O(R⁸), kde R⁷ a R⁸ mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

R⁷ a R⁸ mohou být alternativně připojeny tak, aby tvořily —(CH₂)₄—, —(CH₂)₅—, —CH₂CH₂N(R⁹)CH₂CH₂— nebo —CH₂CH₂OCH₂CH₂—,

kde R⁵ je různé nebo stejné a značí

vodík, halogen, fenylmethyl, fenethyl, —C(=O)—NH(OH), —C(=O)—NH(NH₂), —B(OH)₂, sulfonamid, azido, formyl, fenoxo, fenylmethoxy, nitro, kyano, —CH₂N(R⁷)(R⁸), —N(R⁷)(R⁸), —OCH₂C(=O)OH, —C(=O)O(R⁷), —OC(=O)(R⁷), —O(R⁷), C₂ až C₆ alkoxyalkyl, —S(=O)_k(R⁷), —NHC(=NH)NH(R⁷), —C(=NH)NH(R⁷), —C(=O)N(R⁷)(R⁸), —N(R⁸)C(=O)(R⁷), =N—O(R⁸), —N(R⁸)C(=O)O(R⁸), OC(=O)N(R⁷)(R⁸), —N(R⁷)C(—O)N(R⁷)(R⁸), —C(R⁸)=N—O(R⁸),

$-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^7)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, C_7 až C_{10} arylalkyl, C_3 až C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonylamino, 2-(1-morfolino)ethoxy, $-(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_3 \text{ alkyl})\text{aryl}$ substituovaný 0 až 2 R^6 , C_5 až C_{14} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 3 R^6 , 5- až 10-členný heterocyklus obsahující obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 3 R^6 ,
 kde R^6 , R^7 a R^8 mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R^{11} , pokud je substituentem na uhlíku, je různé nebo stejné a značí fenethyl, fenoxy, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, C_7 až C_{10} arylalkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{NH}_2)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, methylendioxy, ethylendioxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, $-\text{NHS}(=\text{O})-(\text{R}^8)$, fenylmethoxy, halogen, 2-(1-morfolino)ethoxy, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^7)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, kyano, $-\text{B}(\text{OH})_2$, sulfonamid, formyl, C_3 – C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_2 až C_4 haloalkenyl, C_2 až C_4 haloalkynyl, $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{C}(\text{R}^8)=\text{N}-\text{O}(\text{R}^8)$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(\text{R}^7)$, $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{S}(=\text{O})_k(\text{R}^7)$, $-\text{S}(=\text{O})_k\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^5)$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^5)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^7)$, fenyl, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkyl})-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^7)$,
 C_1 až C_4 alkoxy substituovaný 0 až 4 skupinami nezávisle vybranými ze skupin: R^5 , C_3 až C_6 cykloalkyl, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^7)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ nebo hydroxyl,

C_1 až C_4 alkyl substituovaný 0 až 4 skupinami nezávisle vybranými ze skupin: R^5 , $=\text{N}(\text{R}^8)$, $=\text{NN}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ nebo $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,
 C_2 až C_4 alkenyl substituovaný 0 až 4 R^5 , C_2 až C_4 alkynyl substituovaný 0 až 4 R^5 , 5- až 6-členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, C_3 až C_4 uhlíkatý řetězec jehož druhý konec je připojený k vedlejšímu atomu uhlíku na kruhu a vytváří 5- nebo 6-členný kruh, tento 5- nebo 6-členný kruh může být substituovaný na některém z alifatických uhlíků skupinami halogen, C_1 až C_4 alkyl, C_1 až C_4 alkoxy, hydroxy, $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,
 nebo pokud je R^{11} připojen k nasycenému atomu uhlíku, R^{11} může být $=\text{O}$ nebo $=\text{S}$,

kde k , R^5 , R^7 a R^8 mají vpředu uvedený význam,

kde R^{12} je různé nebo stejné a značí vodík nebo C_1 až C_3 alkyl,

kde R^{13} je různé nebo stejné a značí $—C(=O)N(R^7)(R^8)$, $—C(=O)N(R^7)NH(R^8)$,
 $—C(=O)C(R^5)_2N(R^7)(R^8)$, $—C(=O)C(R^5)_2N(R^7)NH(R^8)$,
 $—C(=O)C(R^5)_2N(R^7)C(=O)O(R^7)$, $—C(=O)H$, $—C(=O)(R^5)$, $—C(=O)—(C_1$ až
 C_4 alkyl) $—N(R^7)(R^8)$, $—C(=O)—(C_1$ až C_4 alkyl) $—$, $N(R^7)C(=O)O(R^7)$ nebo 1 až 3
aminokyseliny spojené amidovými vazbami k atomu dusíku pomocí karboxylových
skupin,

kde R^5 , R^7 a R^8 mají vpředu uvedený význam,

kde R^{11} , pokud je substituentem na dusíku, je různé nebo stejné a značí
fenyl, fenylmethyl, fenethyl, hydroxyl, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, C_1 až C_4 alkoxy, C_1 až
 C_4 alkyl, C_3 až C_6 cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, $—CH_2N(R^7)(R^8)$,
 $—N(R^7)(R^8)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl,
 $—C(=O)OH$, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl nebo $—C(R^8)=N—$
 $O(R^8)$,

kde R^7 a R^8 mají vpředu uvedený význam,

kde R^{11} , pokud je substituentem na síře, značí $=O$,

kde Y je různé nebo stejné a značí C_1 až C_{10} alkandiyl substituovaný 0 až 4
substituenty ze skupiny tvořené R^2 a R^3 ; C_1 až C_{10} cykloalkandiyl substituovaný 0 až
4 skupinami R^2 ; $—X—$, $—C(=O)—$; $—(CH_2CH_2O)_q—$; $—O(CH_2CH_2O)_q—$; $—$
 $(OCH_2CH_2)_q—$; $—(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2—$; $—S(=O)_k—$; $—P(=O)(OR^3)—X—$; $—$
 $P(=O)(N(R^3)(R^4))—X—$; $—P(=O)(N(R^3)(R^4))—X—$; $—C(=O)—X—$; $—(CF_2)_q—$;
fenylen substituovaný nezávisle 0 až 3 substituenty R^{14} ,

kde k , q , X , R^{14} a R^3 mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R^2 je různé nebo stejné a značí vodík, $—A$, $—X—A$, $—O(R^7)$, $—S(R^7)$,
 $—N(R^7)$, $—C(=O)O(R^7)$, keto, C_1 až C_8 alkyl substituovaný 0 až 3 R^5 , C_2 až C_8
alkenyl substituovaný 0 až 3 R^5 , fenyl, benzyl, fenyl substituovaný nezávisle 0 až 5
substituenty R^{14} , alkynyl substituovaný 0 až 3 R^5 , C_1 až C_8 perfluoroalkyl, C_3 až C_{14}

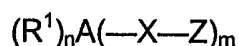
karbocyklus substituovaný 0 až 3 R^5 nebo 0 až 3 R^6 , nebo 5 až 10 až členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2, oligoethylene glykol, R^6 , kde A, X, R^5 , R^6 , R^{11} , R^{14} a R^7 mají vpředu uvedený význam,

kde R^4 je různé nebo stejné a značí vodík, C_1 až C_8 alkyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , C_2 až C_8 alkenyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , C_2 až C_8 alkynyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , a C_3 až C_{14} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R^{10} nebo 0 až 5 R^{11} , nebo 5- až 10-členný heterocyklus obsahující obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2 R^{11} , kde R^{10} a R^{11} mají vpředu uvedený význam,

kde Z je různé nebo stejné a značí vodík, A, $-X-A$, $(-X-A)_2$, $-C(=O)-X-A$, $-CH(OH)-X-A$, $-CH(NH_2)-X-A$, $NH-A$, $NH-CH(OH)CH-NH-A$, $-S(=O)_k-X-A$, $-O-P(=O)(OR^3)-X-A$, $-O-P(=O)(N(R^3)(R^4))-X-A$, R^3 , R^7 , R^{10} , C_1 až C_{10} alkyl substituovaný 0 až 4 skupinami R^2 , $-OH$, $-O(R^3)$, kalix[4]aren substituovaný nezávisle 0 až 4 R^3 , kde k, A, X, R^2 , R^3 , R^7 , R^{10} a R^4 mají vpředu uvedený význam,

a jejich farmaceuticky využitelné sole.

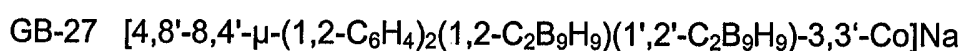
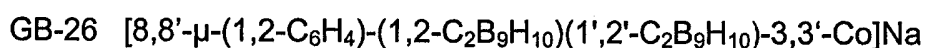
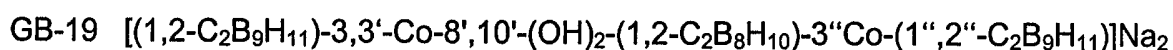
Dále předmětem vynálezu jsou inhibitory HIV proteasy obecného vzorce (II),



(II),

kde A, X, Z a R^1 a m, n mají vpředu v předcházejícím nároku uvedený význam, a jejich farmaceuticky využitelné sole,

Inhibitory HIV proteasy jsou zejména sloučeniny :



- GB-28 $[8,8'-\mu-((4-C_6H_5)-1,2-C_6H_3)-(1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co]Na$
- GB-29 $[4,8'-\mu-((4-CH_3)-1,2-C_6H_4)-8,4'-\mu-((5-CH_3)-1,2-C_6H_4)-(1,2-C_2B_9H_9)(1',2'-C_2B_9H_9)-3,3'-Co]Na$
- GB-30 $[8,8'-\mu-((4-CH_3)(5-CH_3)-1,2-C_6H_4)-(1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co]Na$
- GB-31 $[(1,2-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co-(1,2-C_2B_8H_{10})-3''Co-(1'',2''-C_2B_9H_{11})]Na_2$
- GB-35 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2O-D,L-CH(C_6H_5)CH(C_6H_5)(OCH_2CH_2)_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$
- GB-40 $[(8-(C_6H_5O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-41 $[(8-((3-CF_3)-C_6H_4O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-42 $[(8-((2-CH_2-C_6H_5)-C_6H_4O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-43 $[(8-((4-C(C_6H_5)_3)-C_6H_4O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-44 $[(8-((4-C_6H_5)-C_6H_4O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-45 $[(8-(C_6F_5O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-46 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(CB_{10}H_{10})-CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$
- GB-47 $[(8-((2-OCH_3)-C_6H_4O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-48 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$
- GB-49 $[(8-((CB_{10}H_{10})NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]K$
- GB-50 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2-CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$
- GB-51 $[(8-((4-CH_3)-C_6H_4-SO_2NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-52 $[(8-((4-CH_3)-C_6H_4-SO_2N(CH_2CH_2CH_2CH_3)-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-53 $[(8-((CH_2)_6(CH)_3CCH_2-O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$

- GB-54 $[(8-(C_6F_5O-(CH_2)_5O)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-55 $[(8-(((C_6H_5CH_2OCH_2)_2(HOCH_2)C-CH_2O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-56 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2OCH_2C(C_6H_5CH_2OCH_2)CH_2(OCH_2CH_2)_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$
- GB-57 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2N(SO_2((4-CH_3)-C_6H_5))-CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$
- GB-58 $[(8-((C_6H_5CH_2)_2CH-O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-59 $[(8-((C_6H_5CH_2)_2CH-(CH_2)_5O)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]K$
- GB-60 $[(8-((5-(CH_3)_2N)-1-C_{10}H_6-SO_2NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-61 $[(8-((C_2B_{10}H_{11})-O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-63 $[(8-(C_6H_4(CO)(SO_2)N-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-64 $[(8-(C_6H_4(CO)(CO)N-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-65 $[(8-(((4-CH_3)-C_6H_4SO_2)_2N-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-67 $[(8-((4-NH_2)-C_6H_4-SO_2NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-69 $[(8-(NH_3-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]$
- GB-70 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{10})-8,8'-\mu-NH-CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$
- GB-71 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{10})-8,8'-\mu-N(CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11}))_2]Na_2$
- GB-72 $[(8-(kalix[4]aren-O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-73 $[1,3-((1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2O)_2-kalix[4]aren]Na_2$
- GB-74 $[1,2,3-((1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2O)_3-kalix[4]aren]Na_3$
- GB-75 $[1,2,3,4-((1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2O)_4-kalix[4]aren]Na_4$
- GB-76 $[(8-((3-OH)(5-OH)-C_6H_3O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$

- GB-77 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂(-3-O-(C₆H₃(1-OH))-5-O)-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]Na₂
- GB-78 [1,3,5-((1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂O)₃-C₆H₃]Na₃
- GB-79 [((1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂O)₃-NH]Na₂
- GB-80 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂NH-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]Na
- GB-82 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₀)-8,8'-μ-S-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]Na
- GB-85 [(8-((2-CH₃)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-87 [(8-(2,6-(CH₂C₆H₅)₂-C₆H₃O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-88 [(8-(2,4,6-(CH₃)₃-C₆H₂O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-89 [(8-((2-C₆H₅)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-90 [(8-((2-CH₃)-C₆H₄-SO₂NH-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-91 [(8-(2,4,6-(CH₃)₃-C₆H₂-SO₂NH-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-92 [(8-((2-CH₂CH₂-C₆H₅)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]K
- GB-94 [(8-((2-Br)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]K
- GB-95 [(8-(2,4,6-(Br)₃-C₆H₂O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]K
- GB-96 [(8-Cl-1,2-C₂B₉H₁₀)(8'-Cl-1',2'-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co]Na
- GB-97 [(8-I-1,2-C₂B₉H₁₀)(8'-I-1',2'-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co]Na
- GB-98 [(8,9,12-(Cl)₃-1,2-C₂B₉H₈)(8',9',12'-(Cl)₃-1',2'-C₂B₉H₈)-3,3'-Co]K
- GB-99 [(8,9,12-(Br)₃-1,2-C₂B₉H₈)(8',9',12'-(Br)₃-1',2'-C₂B₉H₈)-3,3'-Co]K
- GB-102 [(8-(NH₂(CH₂CH₂CH₂CH₃)-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-

Co]

GB-103 [(8-(NH₂(C₆H₅CH₂)-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]GB-104 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂NH(CH₂C₆H₅)-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]NaGB-105 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂NH(CH₂CH₂OH)-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]NaGB-106 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂NH(C(CH₃)₃)-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]Na

a jejich farmaceuticky využitelné sole.

Jejich strukturní vzorce jsou uvedeny na obr. 1

Způsob přípravy nových sloučenin

GB-40, GB-41, GB-43, GB-44, GB-45, GB-49, GB-51, GB-52, GB-53, GB-54, GB-55, GB-58 GB-59, GB-60, GB-61, GB-63, GB-64, GB-65, GB-67, GB-70, GB-76, GB-82, GB-85, GB-87, GB-88, GB-89, GB-90, GB-91, GB-92, GB-94, GB-95, GB-102, GB-103 spočívá podle vynálezu v tom, že se sloučeninou

L—Y—Z nebo L—Z,

kde L je vybráno ze skupiny tvořené deprotonizovanou hydroxyskupinou a/nebo aminoskupinou a/nebo substituovanou aminoskupinou a/nebo amidem a/nebo sulfonamidem a/nebo thioetherem, a kde Y a Z mají vpředu uvedený význam, působí na 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollid).

Tento postup byl popsán v literatuře pro jiné sloučeniny (Plešek J., Grüner B., Heřmánek S., Báča J., Mareček M., Jänchenová J., Lhotský A., Holub K., Selucký P., Rais J., Císařová I., Čáslavský J., *Polyhedron* **2002**, 21, 975-86; Grüner B., Plešek J., Báča J., Císařová I., Dozol J-F., Rouquette H., Viñas C., Selucký P., Rais J., *New J.Chem.* **2002**, 26, 1519-1527; Sivaev I.B., Starikova Z.A., Sjöberg S., Bregadze V.I., *J. Organomet. Chem.* **2002**, 649, 1-8), zde je použit ve zdokonalené podobě k přípravě nových sloučenin.

Obdobně lze připravit sloučeniny GB-35, GB-46, GB-48, GB-50, GB-56, GB-57, GB-71, GB-77, GB-78, GB-79, GB-80, GB-104, GB-105 a GB-106. Sloučeninou L—Y—Z nebo L—Z se opět působí na 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollid). Reakce je však vedena opakovaně tak, že se v polyolech, polyfenolech, aminech, amidech a sulfonamidech nahradí postupně více reaktivních protonů a takto získané sloučeniny

obsahují více kobalt bis(dikarbollidových) klastrů. Je výhodné jednotlivé meziproducty purifikovat kapalinovou chromatografií na silikagelu.

V případě způsobu přípravy látek GB-54 a GB-59 se působí deprotonizovaným pentafluorofenolem nebo deprotonizovaným dibenzylmethanolem na 8-tetrahydrofuran-kobalt bis(dikarbollid).

Způsob přípravy nové sloučeniny GB-19 spočívá podle vynálezu v tom, že se na sloučeninu GB-31 (Canastide) působí roztokem kyseliny sírové za zvýšené teploty. Produkt je purifikován krystalizací a kapalinovou chromatografií na silikagelu.

Předmětem vynálezu je též léčivo určené k léčbě pacientů infikovaných virem HIV a k léčbě nemoci AIDS vyznačující se tím, že obsahuje nejméně jeden inhibitor HIV proteasy vybraný ze vpředu uvedených látek s výhodou vpředu uvedených nových sloučenin.

Zavedení derivátů klastrových sloučenin boru jako nového strukturního prvku přináší velice pozoruhodné inhibiční vlastnosti pro HIV proteasu a její mutanty, které jsou rezistentní vůči jiným inhibitorům.

Přehled obrázků

Obrázek 1 znázorňuje strukturu sloučenin popsaných v příkladech. Každá ze sloučenin je označena zkratkou.

Obrázek 2 znázorňuje inhibiční účinek inhibitoru GB-48 ve tkáňových kulturách transfekovaných provirovým klonem NL4-3.

Příklady provedení:

Předložený vynález je dále demonstrován na následujících příkladech, které jej však žádným způsobem neomezuji.

1. Syntéza látek
2. Testování účinnosti známých i nových látek *in vitro*
3. Testování inhibice infekivity viru HIV ve tkáňových kulturách

Struktury a zkratky všech sloučenin popsaných v příkladech jsou uvedeny na obrázku 1. Atomy boru nesoucí vodík, popřípadě substituent jsou označeny šedými

kuličkami, atomy uhlíku nesoucí vodík, popřípadě substituent černými kuličkami, kobalt je označen příslušnou značkou prvku. Atomy na klastrech jsou číslovány standardním způsobem. Číselné údaje chemických posunů v NMR spektrech jsou uvedeny v ppm.

1. Syntéza látek

Obecná metoda syntézy nových látek GB-35, GB-40, GB-41, GB-43, GB-44, GB-45, GB-46, GB-48, GB-49, GB-50, GB-51, GB-52, GB-53, GB-54, GB-55, GB-56, GB-57, GB-58, GB-59, GB-60, GB-61, GB-63, GB-64, GB-65, GB-67, GB-70, GB-76, GB-77, GB-78, GB-79, GB-80, GB-82, GB-85, GB-87, GB-88, GB-89, GB-90, GB-91, GB-92, GB-94, GB-95, GB-101, GB-102, GB-103, GB-104, GB-105 a GB-106.

Sloučenina L—Y—Z (1,5 mmol), popřípadě L-Z, kde L, Y a Z mají vpředu uvedený význam, je přidána k suspenzi NaH (80%, chráněný olej) (0,1 g, 3,3 mmol) v benzenu (1,5 ml) a 1,2-dimethoxyethanu (3 ml). Poté je přidán 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollid) (0,50 g, 1,22 mmol) nebo 8-tetrahydrofuran-kobalt bis(dikarbollid) (0,48 g, 1,22 mmol) a reakční směs je zahřáta na 70°C. Průběh reakce je monitorován pomocí tenkovrstevné chromatografie, dokud skvrna výchozího kobalt bis(dikarbollidu) nevymizí ($R_f = 0,6$ na Silufolu, CHCl_3 použit jako eluent). Reakce je ukončena obvykle během 5-10 min. Po ochlazení na laboratorní teplotu je přidáno 10 ml diethyletheru a směs zfiltrována papírovým filtrem, který je následně promyt několika ml ethanolu (odstranění zbytků NaH). Filtrát je odpařen ve vakuu, k odparku je přidáno 20 ml vody a přibližně 2 ml suspenze jsou odpařeny pro odstranění zbytkových rozpouštědel. Poté je produkt extrahován dvakrát dichloromethanem (celkem 10 ml). Pro urychlení separace fází je vhodné přidat chlorid sodný (0,2 g). Spojené organické frakce jsou zfiltrovány papírovým filtrem a zkontrolovány pomocí tenkovrstevné chromatografie (Silufol, acetonitril/chloroform 1:2 v/v). V případě přítomnosti jedné skvrny je roztok v dichloromethanu převrstven dvojnásobným objemem hexanu a ponechán krystalovat nejméně dva dny. Produkt se vyloučí v podobě krystalů nebo pevného oleje. V druhém případě je supernatant dekantován od olejové vrstvy, která je převedena na křehkou pěnu ve vakuu při 50°C (cca 15 min.).

V případě, že TLC původního produktu poskytuje více skvrn, je produkt zakotven na silikagelu a postupnou elucí směsí acetonitril/chloroform (1:2 v/v) jsou separovány

jednotlivé komponenty směsi. Po odpaření mobilní fáze jsou látky zpracovány, jak je vpředu uvedeno.

Výtěžky preparace jsou téměř kvantitativní vzhledem k výchozímu kobalt bis(dikarbollidu). Sodné soli krystalizují obvykle s dvěma molekulami vody na jeden kation Na^+ .

Při příprave sloučenin GB-35, GB-46, GB-48, GB-50, GB-56, GB-57, GB-71, GB-77, GB-78, GB-79, GB-80, GB-104, GB-105 a GB-106 se postup opakuje až do požadovaného stupně náhrady reaktivních protonů v polyolech, polyfenolech, aminech, amidech a sulfonamidech. Takto získané sloučeniny obsahují více kobalt bis(dikarbollidových) klastrů.

Charakterizace sloučenin připravených podle vpředu uvedené "Obecné metody syntézy nových látek"

Sloučeniny připravené podle vpředu uvedené metody mají až na ^1H NMR signály skupin Y—Z, popřípadě —Z prakticky totožná ^1H i ^{11}B NMR spektra zbylé části molekuly. Všechny nové sloučeniny byly charakterizovány ^1H i ^{11}B NMR spektroskopii, data lze shrnout do celkové obecné charakteristiky spekter, která je uvedena dále.

V ^1H NMR jsou charakteristické dvě skupiny $\text{CH}_{\text{karboran}}$: 4.23 ppm (s, H) a 3.10 ppm (s, 2H), seskupení O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-B}$: 4.11 ppm (t, 2H) a 3.81 ppm (t, 2H), seskupení O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$: obě CH_2 -skupiny resonují v rozmezí 3.64-3.59 ppm (m, 4H). Hydratační voda: charakteristicky široký signál při cca 4.30 ppm.

^{11}B NMR: Překryv dvou šestic signálů s poměrem intenzit 1:1:2:2:2:1, tj. teoreticky 12 signálů. Rozlišitelných je 11, dva splývají (při -22.1 ppm). Pouze signál při 23.4 ppm je singlet (Odpovídá $\text{B}_{(8')}\text{-O-}$), ostatní jsou dublety. Mimořádně velký rozsah spektra (cca 52 ppm od + 22.93 do -28.42 ppm) je dán rozsahem spektra substituovaného ligandu – v něm skryté signály nesubstituovaného ligandu mají rozsah jen 22.5 ppm.

GB-19

$[(1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})\text{-}3,3'\text{-Co-(}1,2\text{-C}_2\text{B}_8\text{H}_{10})\text{-}3''\text{Co-(}1'',2''\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]\text{Cs}_2$ (1g, 13 mmol) připravený podle popsané procedury (Curchill AH, Reis JN, Francis JN, Hawthorne MF (1970) *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4993-4994; St.Clair D, Zalkin A, Templeton DH. (1969) *Inorg. Chem.* **10**, 2080-2086) byl přelit 50 ml H_2SO_4 60% a suspenze byla zahřívána při 125°C (teplota lázně) po dobu 35h do vymizení cca 90% píku

monohydroxyderivátu. Průběh reakce byl monitorován HPLC za použití popsané metody pro analýzu hydrofóbních borátových aniontů (Grüner B., Plzák Z.: *J. Chromatogr. A* (1997) **789**, 497). Po ochlazení bylo k reakční směsi přidáno 150 ml vody a produkty byly extrahovány do diethyletheru (3x 20 ml). Ke spojeným etherovým frakcím byla přidána voda (20 ml) a ether byl odpařen ve vakuu. K vodnému roztoku byl přidán CsCl (1.0g) v 10 ml H₂O a vyloučená suspenze byla odfiltrována s vysušená na vzduchu. Pevná látka byla přelita vodou (15 ml) a suspenze byla zahřívána na vodní lázni teplé 85 °C. Byl přidán ethanol do rozpuštění pevné fáze. Vyloučené krystaly byly odfiltrovány a látka byla vysušena ve vakuu, znovu rozpuštěna ve směsi rozpouštědel CH₃CN-CH₂Cl₂ 1: 2 a chromatografována nízkotlakou chromatografií na koloně Merck 60µm v mobilní fázi CH₃CN-CH₂Cl₂ 1: 2 s gradientem do složení 1:1. Po odpaření rozpouštědel byly pevné látky rozpuštěny za horka ve směsi ethanol-voda (1:1), přidán CsCl (500 mg) a roztok byl ponechán vychladnout na laboratorní teplotu a ponechán krystalovat 2 dny, temně červené krystaly byly odfiltrovány a překrystalovány znovu ze směsi ethanol-voda.

Výtěžek: 390 mg (37%) nesymetricky substituovaného isomeru, 105 mg (10,1%) isomeru substituovaného symetricky na prostředním klastru.

Symetrický isomer: ¹H {¹¹B}NMR: 400 MHz, aceton-d₆, 3,564 (4H, CH_{carb.}), 3,336 (2H, CH_{carb.}), [3,288] (BH), [2,775] (BH), [2,593] (BH), [2,406] (BH), [1,737] (BH), [1,740] (BH), [1,631] (BH), 1550 (BH), [1,424] (BH).

¹¹B NMR: (128 MHz) aceton-d₆: 28,28 d (2B), 4,59d (2B), -2,23 d (4B), -4,16 d (2B), -7,85 d (8B), -8,89 d (2B), -18,98 d (4B), -22,92 d (2B).

Dicesná sůl byla převedena na disodnou (GB-19) následujícím postupem: 100 mg soli bylo třepáno mezi 3M HCl (10 ml) a diethyletherem (10 ml), organická vrstva byla oddělena a dvakrát protřepána s 3M HCl (10 ml). Organický extrakt byl protřepán postupně třikrát s 20ml 10% vodného roztoku Na₂CO₃, 20ml vody, etherová fáze byla oddělena a odpařena dosucha a vysušena při 80°C ve vakuu.

GB-26 a GB-27

Sloučeniny byly připraveny podle postupu popsaného v literatuře (Plesek J., Hermanek S. (1995) *Coll. Czech. Chem. Commun.* **60**, 1297-1302) spočívajícího v reakci benzenu s kobalt bis(dikarbollidem) za zvýšené teploty katalyzované AlCl₃.

GB-28, GB-29 a GB-30

Sloučeniny byly připraveny podle postupu popsaného v literatuře (Teixidor F., Casensky B., Dozol J.F., Hermanek S., Mongeot H., Rais J. (1998) Report EC, EUR 18217 EN, Louxemburg) spočívajícího v reakci bifenyly v případě GB-28, toluenu v případě GB-29 a 1,2-dimethylbenzenu v případě GB-30 s kobalt bis(dikarbollidem) za zvýšené teploty katalyzované AlCl_3 .

GB-31

$[(1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})\text{-}3,3'\text{-Co-(1,2-C}_2\text{B}_8\text{H}_{10})\text{-}3''\text{Co-(1'',2''-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]\text{Cs}$ byl připraven reakcí $[(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2\text{Co}]^-$ s nadbytkem CoCl_2 v silně bazickém prostředí podle popsané procedury (J. N. Francis and M. F. Hawthorne (1968) *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 1663-1664; St.Clair D, Zalkin A, Templeton DH. (1969) *Inorg. Chem.* **10**, 2080-2086) a převeden na sodnou sůl podle popsané procedury (Plesek J., Base K., Mares F., Hanousek F., Stibr B. and Hermanek S. (1984): *Coll. Czech. Chem. Commun.* **49**, 2776-2789).

GB-69

Sloučenina byla připravena z 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollidu) podle postupu popsaného v literatuře (Sivaev I.B., Starikova Z.A., Sjöberg S., Bregadze V.I. (2002) *J. Organomet. Chem.* **649**, 1-8).

GB-72 až GB-75

Sloučeniny byly připraveny reakcí calix[4]arenu s 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollidem) podle postupu popsaného v literatuře (Gruner B., Mikulasek L., Baca J., Cisarova I., Bohmer V., Danila C., Reinoso-Garcia M., Verboom W., Reinhoudt D.N., Casnati A, Ungaro R. *Eur. J. Chem.*, *in press*).

GB-96 až 99

Sloučeniny byly připraveny přímou halogenací kobalt bis(dikarbollidu) podle postupu popsaného v literatuře (Matel J., Macasek F., Rajec P, Hermanek S., Plesek J. (1982) *Polyhedron* **1**, 511-519).

2. Testování účinnosti známých i nových látek *in vitro*

Známé i nové látky byly nejprve testovány na svou schopnost inhibovat specifickou aktivitu divokého typu HIV proteasy *in vitro* s použitím čisté rekombinantní HIV proteasy a chromogenního peptidového substrátu odvozeného z aminokyselinové sekvence jednoho ze štěpených míst virového polyproteinu. Testování bylo provedeno podle metody publikované jedním ze spoluautorů této přihlášky vynálezu (Konvalinka, J., Litera, J., Weber, J., Vondrásek, J., Hradílek, M., Souček, M., Pichová, I., Majer, P., Strop, P., Sedláček, J., Heuser, A.-M., Kottler, H. and Kraeusslich, H.-G. (1997). *Eur. J. Biochem.* **250**, 559-566). V typickém experimentu bylo přidáno různé množství testovaného inhibitoru rozpuštěného v DMSO (tak, aby finální koncentrace DMSO nepřesáhla 2.5 %) k 8 nM čisté rekombinantní HIV protease v 1 ml acetátového pufru pH 4.7 obsahujícího 0.3 M NaCl a reakce byla odstartována přidáním 15 μ M chromogenního substrátu o sekvenci KARVNleF(NO₂)EANle-NH₂ (kde Nle značí norleucin a F(NO₂) je para-nitrofenylalanin). Průběh reakce je sledován na spektrofotometru jako pokles absorbance při 305 nm. Hodnoty IC₅₀ a K_i testovaných sloučenin byly vypočítány z experimentálních dat jak bylo popsáno v práci (Majer, P., Urban, J., Gregorová, E., Konvalinka, J., Novek, P., Stehlíková, J., Andreánsky, M., Sedláček, J. and Strop, P. (1993) *Arch.Biochem.Biophys.* **304**, 1-8) a jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Hodnoty IC_{50} jednotlivých inhibitorů stanovené pro divoký typ HIV-1 proteasy.

Inhibitor	IC_{50}
GB-19	1,8 μ M
GB-26	0,93 μ M
GB-27	1,6 μ M
GB-28	290 nM
GB-29	1,2 μ M
GB-30	680 nM
GB-31	100 nM
GB-35	200 nM
GB-40	1,2 μ M
GB-41	660 nM
GB-42	100 nM
GB-43	210 nM
GB-44	270 nM
GB-45	160 nM
GB-46	50 nM
GB-47	640 nM
GB-48	100 nM
GB-49	220 nM
GB-50	160 nM
GB-51	130 nM
GB-52	190 nM
GB-53	180 nM
GB-54	200 nM
GB-55	120 nM
GB-56	60 nM
GB-57	70 nM
GB-58	160 nM
GB-59	240 nM
GB-60	260 nM
GB-61	340 nM
GB-63	130 nM
GB-64	840 nM

Inhibitor	IC_{50}
GB-65	120 nM
GB-67	200 nM
GB-69	2,2 μ M
GB-70	230 nM
GB-71	250 nM
GB-72	210 nM
GB-73	110 nM
GB-74	100 nM
GB-75	91 nM
GB-76	2.3 μ M
GB-77	100 nM
GB-78	120 nM
GB-79	130 nM
GB-80	140 nM
GB-82	230 nM
GB-85	710 nM
GB-87	260 nM
GB-88	240 nM
GB-89	300 nM
GB-90	230 nM
GB-91	210 nM
GB-92	170 nM
GB-94	170 nM
GB-95	120 nM
GB-96	1.08 μ M
GB-97	870 nM
GB-98	1.03 μ M
GB-99	690 nM
GB-102	2.2 μ M
GB-103	1.4 μ M
GB-104	140 nM
GB-105	140 nM
GB-106	130 nM

Vybrané nové sloučeniny GB-48 a GB-80 byly testovány, na schopnost inhibovat rezistentní varianty HIV-1 proteas. V Tabulce 2 jsou uvedeny inhibiční konstanty K_i pro klinicky používané inhibitory saquinavir, indinavir a pro sloučeniny GB-48 a GB-80. Všechny tři proteasy váží saquinavir a indinavir daleko hůře než divoký typ HIV-1 proteasy. Je zřejmé, že afinita GB-48 a GB-80 k těmto rezistentním proteasám je srovnatelná s afinitou k divokému typu. Testované karborany si oproti klinicky

používaným inhibitorům zachovávají inhibiční schopnost k rezistentním variantám HIV-1 proteas.

Tabulka 2: Inhibiční konstanty K_i [nM] divokého typu a rezistentních variant HIV-1 proteasy pro klinicky používané inhibitory saquinavir (SQV) a indinavir (IDV) a pro dva nové inhibitory podle vynálezu (GB-48 a GB-80).

Typ HIV proteasy	Mutace	SQV	IDV	GB-48	GB-80
divoký typ	---	0,04	0,12	2,2	4,9
HIV PR I5	M46I,A71V,V82T,I84V	13	21	9,0	22
HIV PR K4	L10I,L24I,L33F,M46L,I54V,L63P,A71V,V82A,I84V	180	35	24	13
HIV PR 5/1	L10I,I15V,E35D,N37S,R41K,I62V,L63P,A71V,G73S,L90M	2,9	5,5	4,6	40

3. Testování inhibice infekivity viru HIV ve tkáňových kulturách

Protivirová aktivita inhibitorů podle vynálezu ve tkáňových kulturách byla testována variantou publikované metody (Benyoucef S, Hober D, Shen L, Ajana F, Gerard Y, Bocket-Mouton L, Mouton Y, Wattré P. (1996) *Microbiol Immunol.* **40(5)**, 381-8).

Buňky PM1 infikované virovým kmenem NL4-3 byly pasážovány dva dny po infekci a zředěny 1:10 čerstvými, neinfikovanými buňkami. Pro odstranění nenavázaného viru byly buňky promyty předeřhřátým médiem čtyři hodiny po infekci. Poté byly buňky inkubovány po 40 hodin s proteasovým inhibitorem podle vynálezu rozpuštěným v DMSO ve finální koncentraci od 0.74 do 60 mikromolární. Kontrolní buňky byly inkubovány ve stejné koncentraci DMSO jako testované buňky. Pro sklizení volného viru byly buňky centrifugovány při 1500 otáčkách za minutu po dobu 5 min, a 10 mikrolitrů supernatantu bylo odebráno pro titraci. Virová infektivita byla kvantifikována titrací buněčného supernatantu pomocí buněk TZM. Jedná se o reportérové buňky nesoucí ve svém genomu LTR promotor z HIV spojený s genem pro beta-galaktosidasu, aktivovaným Tat proteinem produkovaným příchozím virem. Dva dny po infekci byly reporterové buňky lysovány a fixovány směsí methanol/ aceton. Beta-galaktosidasová aktivita infikovaných buněk byla visualisována modrým zbarvením

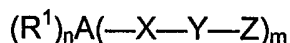
po přidání chromogenního substrátu X-gal. Všechny titrace se prováděly v duplikátech. Titr viru a směrodatná odchylka byly vypočítány ze tří nezávislých titrací. Příklad testování aktivity je uveden na obrázku 2. Je zde znázorněn vliv látky GB-48 na infektivitu viru v buňkách PM1 transfekovaných virovým kmenem NL4-3. Inhibitor GB-48 byl přidán do média v DMSO do finální koncentrace naznačené v obrázku. Buněčné supernatanty (obsahující virus) byly sklizeny 2 dny po transfekci a titrovány pomocí TZM buněk, které byly obarveny a infikované buňky byly spočítány. Sloučenina GB-48 silně inhibovala infektivitu viru při koncentracích 6.6-60 μM . V těchto koncentracích docházelo k poklesu titru viru nejméně o tři řády.

Průmyslová využitelnost

Vynález je využitelný ve farmaceutickém průmyslu a v medicíně k léčbě pacientů infikovaných HIV a k léčbě onemocnění AIDS.

Patentové nároky

1. Inhibitory HIV proteasy obsahující klastry vybrané ze skupiny tvořené borany a/nebo karborany a/nebo metallakarborany, s počtem atomů boru v každém individuálním klastru 6 až 12, kde náboj každého individuálního boranového, karboranového, nebo metallakarboranového klastru je 0, -1 nebo -2, přičemž počet boranových, karboranových, nebo metallakarboranových klastrů v molekule inhibitoru je 1 až 9, přičemž karboranové klastry v metallakarboranových inhibitech jsou koordinovány na atom přechodného kovu, vybraného ze skupiny tvořené Co, Fe, Ni a Ru.
2. Inhibitory HIV proteasy podle nároku 1 obsahující klastry, v nichž jsou přítomné další heteroatomy, které jsou vybrány ze skupiny tvořené N, P, Si, Ge, Sn, S.
3. Inhibitory HIV proteasy podle nároku 1 a 2 obecného vzorce (I),



(I),

kde A je klastrový anion $B_{10}H_{10}^{(2-)}$, $B_{12}H_{12}^{(2-)}$, $CB_6H_7^{(-)}$, $CB_7H_8^{(-)}$, $CB_9H_{10}^{(-)}$, $CB_{10}H_{10}^{(-)}$, $CB_{11}H_{12}^{(-)}$, $SiB_{11}H_{12}^{(-)}$, $SiB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $SnB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $GeB_{11}H_{11}^{(2-)}$, 7,8- $C_2B_9H_{12}^{(-)}$, 7,9- $C_2B_9H_{12}^{(-)}$, $Si_2B_{10}H_{12}^{(-)}$, $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Co(III)]^{(-)}$, $[(1,7-C_2B_9H_{11})_2-3-Co(III)]^{(-)}$, $[(C_2B_9H_{11})Co(III)(C_2B_8H_{10})Co(III)(C_2B_9H_{11})]^{(2-)}$, $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Fe(III)]^{(-)}$, $[(1,7-C_2B_9H_{11})_2-3-Fe(III)]^{(-)}$, $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Ni(III)]^{(-)}$, $[1-(C_5H_5)Fe(III)(CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_5H_5)Co(III)(1,2-CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_5H_5)Ni(III)(1,2-CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_2B_{10}H_{12})_2M(III)]^{(-)}$ nebo neutrální klaster 1,2- $C_2B_8H_{10}$, 1,6- $C_2B_8H_{10}$, 1,10- $C_2B_8H_{10}$, 1,2- $C_2B_{10}H_{12}$, 1,7- $C_2B_{10}H_{12}$, 1,12- $C_2B_{10}H_{12}$, $P_2B_{10}H_{10}$, $SB_{11}H_{11}$, $NB_{11}H_{11}$, $PB_{11}H_{11}$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})-3Co(III)]$, $[(C_5H_5)(1,7-C_2B_9H_{11})-3-Co(III)]$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})-2Fe(III)]$, $[(C_5H_5)(1,7-C_2B_9H_{11})-3Fe(III)]$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})Ni(III)]$, $[(C_5H_5)Fe(II)(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_5H_5)Ru(II)(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_3B_8H_{11})_2-Fe(II)]$, $[(C_5H_5)Fe(II)(C_3B_7H_{10})]$, $[1-(C_5H_5)Fe(II)(PC_2B_8H_{10})]$, $[(C_2B_9H_{11})-Co(III)(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_2B_{10}H_{12})-M(III)(C_5H_5)]$

kde substituenty obecného vzorce $-X-Y-Z$ a R^1 jsou navázány na atomech boru, uhlíku nebo heteroatomech klastru A,

kde j je 1 až 3,

M značí Fe, Co, Ni, Ru

a kde R^1 je stejné nebo různé a je vybráno ze skupiny obsahující vodík, halogen, methyl, hydroxy, fenyl, fenylene, thiol, methoxy a trifluoromethoxy skupinu,
 m je 0, 1 a 2,
 n je 0 až 12,

X je různé nebo stejné a značí skupinu $—O—$, $—C(=O)—$, $—CH_2—$, $—N(R^3)—$,
 $—P(R^3)—$, $—S—$, C_1 až C_{10} alkandyl, $—(CH_2CH_2O)_q—$, $—O(CH_2CH_2O)_q—$,
 $—(OCH_2CH_2)_q—$, $—(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2—$, $—(OCH_2CH_2)_qN(R^3)—$,
 $—(OCH_2CH_2)_qN^+(R^3)(R^7)—$, $—(OCH_2CH_2)_qN(R^3)(CH_2CH_2O)_q—$,
 $—(OCH_2CH_2)_qN^+(R^3)(R^7)(CH_2CH_2O)_q—$, fenylene substituovaný nezávisle 0 až 3
substituenty R^{14} ,

v případě metallakboranů typu $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-M(III)]^{(-)}$ je dále X můstkově
vázaná skupina $>S$, $>N$, $>N(R^3)^+$, $>P$, $>O_2P$, $>O_2P(=O)$, fenylene substituovaný
nezávisle 0 až 3 substituenty R^{14} , ethandyl substituovaný nezávisle 0 až 3
substituenty R^{14} , na níž je připojen substituent Y ,

kde M má vpředu v tomto nároku uvedený význam a kde q nabývá hodnot 0 až 12,

kde R^3 je stejné nebo různé a značí vodík, A , $—(CH_2CH_2O)_q—A$, $—S(=O)_k(R^7)$,
 $—C(=O)(R^5)$, $—S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, C_1 až C_8 alkyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , C_2 až C_8
alkenyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , C_2 až C_8 alkynyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , fenyl
substituovaný 0 až 5 R^{10} , naftyl substituovaný 0 až 5 R^{10} , adamantyl substituovaný 0
až 5 R^{10} , C_3 až C_{14} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R^{10} nebo 0 až 5 R^{11} ,
nebo 5- až 10-členný heterocyklus obsahující obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané
ze skupiny tvořené z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až
4 R^{11} ,

kde q má vpředu v tomto nároku uvedený význam a k je 0, 1 nebo 2,

kde R^{10} je stejné nebo různé a značí vodík, ketoskupinu, halogen,
kyanoskupinu, $—CH_2N(R^7)(R^8)$, $—N(R^7)(R^8)$, $—C(=O)O(R^7)$, $—C(=O)(R^5)$,
 $—OC(=O)(R^7)$, $—O(R^7)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, $—S(=O)_k(R^7)$, $—NHC(=NH)NH(R^7)$,
 $—C(=NH)NH(R^7)$, $—C(=O)N(R^7)(R^8)$, $—N(R^8)C(=O)(R^7)$, $=N—O(R^8)$,
 $—N(R^8)C(=O)O(R^8)$, $—OC(=O)N(R^7)(R^8)$, $—N(R^7)C(=O)N(R^7)(R^8)$,
 $—N(R^8)S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, $—N(R^8)S(=O)_2(R^7)$, $—S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 alkyl, C_2
až C_4 alkenyl, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, fenyl, pentafluorofenyl,

fenylmethyl, fenethyl, fenoxy, fenylmethoxy, nitro, C_7 až C_{10} arylalkyl, $—C(=O)—NH(OH)$, $—C(=O)—NH(NH_2)$, $—B(OH)_2$, sulfonamid, formyl, C_3 až C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $—N(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, methylendioxy, ethylendioxy, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonylamino, $—OCH_2C(=O)O(R^7)$, 2-(1-morfolino)ethoxy, azido, $—C(R^8)=N—O(R^8)$, C_5 až C_{14} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R^{11} , nebo 5- až 10-členný heterocyklus obsahující obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2 R^{11} ,
kde k má vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R^7 je stejné nebo různé a značí

vodík, fenyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , fenylmethyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_1 až C_6 alkyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_2 až C_4 alkenyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_1 až C_6 alkylkarbonyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_1 až C_6 alkoxykarbonyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_1 až C_6 alkylaminokarbonyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_3 až C_6 alkoxyalkyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , libovolnou chránící skupinu na aminoskupině, pokud je R^7 vázán na atom dusíku, nebo libovolnou chránící skupinu na hydroxyskupině, pokud je R^7 vázán na atom kyslíku,

kde R^{14} je různé nebo stejné a značí

H, keto, halogen, kyano, $—CH_2NH_2$, $—NH_2$, $—C(=O)OH$, $—OC(=O)(C_1$ až C_3 alkyl), $—OH$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, $—C(=O)NH_2$, $—OC(=O)NH_2$, $—NHC(=O)NH_2$, $—S(=O)_2NH_2$, C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, fenyl, benzyl, fenethyl, fenoxy, benzyloxy, nitro, C_1 až C_{10} arylalkyl, $—C(=O)—NH(OH)$, $—C(=O)—NH(NH_2)$, $—B(OH)_2$, C_3 až C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $—NH_2$, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, methylendioxy, ethylendioxy, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonylamino, $—OCH_2C(=O)OH$, 2-(1-morfolino)ethoxy, azido, aryl(C_1 až C_3 alkyl), C_5 až C_{14} karbocyklický zbytek, 5- až 10-členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 3 R^6 ,

kde R^6 , pokud je substituentem na uhlíku, je různé nebo stejné a značí fenyl, fenylmethyl, fenethyl, fenoxy, fenylmethoxy, halogen, hydroxy, nitro, kyano, C_1 až C_4 alkyl, C_3 až C_6 cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, C_7 až C_{10} arylalkyl, C_1 až C_4 alkoxy, $—C(=O)OH$, $—C(=O)—NH(OH)$, $—C(=O)—NH(NH_2)$, $—B(OH)_2$, sulfonamid, formyl, C_3 až C_6 cykloalkoxy, $—O(R^7)$, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $—N(R^7)(R^8)$, $—N(R^7)(R^8)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonylamino, $—S(=O)_k(R^7)$, $—S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, $—NHS(=O)_2(R^8)$, $—OCH_2C(=O)OH$, 2-(1-morfolino)ethoxy, $—C(R^8)=N—O(R^8)$, 5- až 10-členný heterocyklus obsahující obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 3 R^9 , C_3 až C_4 uhlíkatý řetězec jehož druhý konec je připojený k vedlejšímu atomu uhlíku na kruhu a vytváří 5- nebo 6-členný kruh, tento 5- nebo 6-členný kruh může být substituovaný na některém z alifatických uhlíků skupinami halogen, C_1 až C_4 alkyl, C_1 až C_4 alkoxy, hydroxy, $—N(R^7)(R^8)$, nebo pokud je R^6 připojen k nasycenému atomu uhlíku, R^6 může být $=O$ nebo $=S$, kde k a R^7 má vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R^8 je stejné nebo různé a značí vodík, hydroxy, trifluoromethyl, C_1 až C_6 alkoxy, C_2 až C_6 alkenyl, fenylmethyl, amino, C_1 až C_6 alkyl, C_1 až C_6 alkyl substituovaný 0 až 3 skupinami vybranými nezávisle z hydroxy, C_1 až C_4 alkoxy, halogen, amino, libovolnou chránící skupinu na aminoskupině, pokud je R^8 vázán na atom dusíku, nebo libovolnou chránící skupinu na hydroxyskupině, pokud je R^8 vázán na atom kyslíku,

kde R^9 je různé nebo stejné a značí vodík nebo methyl,

kde R^6 , pokud je substituentem na dusíku, je různé nebo stejné a značí fenyl, fenylmethyl, fenethyl, hydroxy, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, C_1 až C_4 alkoxy, C_1 až C_4 alkyl, C_3 až C_6 cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, $—CH_2N(R^7)(R^8)$, $—N(R^7)(R^8)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, $—C(=O)OH$, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl $C(R^8)=N—O(R^8)$, kde R^7 a R^8 mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

R^7 a R^8 mohou být alternativně připojeny tak, aby tvořily $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2N(R^9)CH_2CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$,

kde R^5 je různé nebo stejné a značí

vodík, halogen, fenylmethyl, fenethyl, $-C(=O)-NH(OH)$, $-C(=O)-NH(NH_2)$, $-B(OH)_2$, sulfonamid, azido, formyl, fenoxo, fenylmethoxy, nitro, kyano, $-CH_2N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-OCH_2C(=O)OH$, $-C(=O)O(R^7)$, $-OC(=O)(R^7)$, $-O(R^7)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, $-S(=O)_k(R^7)$, $-NHC(=NH)NH(R^7)$, $-C(=NH)NH(R^7)$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^8)C(=O)(R^7)$, $=N-O(R^8)$, $-N(R^8)C(=O)O(R^8)$, $OC(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)C(-O)N(R^7)(R^8)$, $-C(R^8)=N-O(R^8)$, $-N(R^8)S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, $-N(R^8)S(=O)_2(R^7)$, $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, C_7 až C_{10} arylalkyl, C_3 až C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $-N(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl, C_1 až C_4 alkylkarbonylamino, 2-(1-morfolino)ethoxy, $-(C_1$ až C_3 alkyl)aryl substituovaný 0 až 2 R^6 , C_5 až C_{14} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 3 R^6 , 5- až 10-členný heterocyklus obsahující obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 3 R^6 ,
kde k , R^6 , R^7 a R^8 mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R^{11} , pokud je substituentem na uhlíku, je různé nebo stejné a značí

fenethyl, fenoxo, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, C_7 až C_{10} arylalkyl, $-C(=O)-NH(NH_2)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, methylendioxy, ethylendioxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, $-NHS(=O)-R^8$, fenylmethoxy, halogen, 2-(1-morfolino)ethoxy, $-C(=O)O(R^7)$, $-C(=O)-NH(OH)$, $-C(=O)N(R^7)N(R^7)(R^8)$, kyano, $-B(OH)_2$, sulfonamid, formyl, C_3 až C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_2 až C_4 haloalkenyl, C_2 až C_4 haloalkynyl, $-N(R^7)(R^8)$, $-C(R^8)=N-O(R^8)$, $-NO_2$, $-O(R^7)$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-S(=O)_k(R^7)$, $-S(=O)_kN(R^7)(R^8)$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)(R^5)$, $-OC(=O)(R^5)$, $-OC(=O)O(R^7)$, fenyl, $-C(=O)N(R^7)-(C_1$ až C_4 alkyl), $N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(=O)-(C_1$ až C_4 alkyl)- $N(R^7)C(=O)O(R^7)$,
 C_1 až C_4 alkoxy substituovaný 0 až 4 skupinami nezávisle vybranými ze skupin:

R^5 , C_3 až C_6 cykloalkyl, $—C(=O)O(R^7)$, $—C(=O)N(R^7)(R^8)$, $—N(R^7)(R^8)$ nebo hydroxyl,

C_1 až C_4 alkyl substituovaný 0 až 4 skupinami nezávisle vybranými ze skupin:

R^5 , $=N(R^8)$, $=NN(R^7)C(=O)N(R^7)(R^8)$ nebo $—N(R^7)(R^8)$,

C_2 až C_4 alkenyl substituovaný 0 až 4 R^5 , C_2 až C_4 alkynyl substituovaný 0 až 4 R^5 , 5- až 6-členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, C_3 až C_4 uhlíkatý řetězec jehož druhý konec je připojený k vedlejšímu atomu uhlíku na kruhu a vytváří 5- nebo 6-členný kruh, tento 5- nebo 6-členný kruh může být substituovaný na některém z alifatických uhlíků skupinami halogen, C_1 až C_4 alkyl, C_1 až C_4 alkoxy, hydroxy, $—N(R^7)(R^8)$, nebo pokud je R^{11} připojen k nasycenému atomu uhlíku, R^{11} může být $=O$ nebo $=S$, kde k , R^5 , R^7 a R^8 mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R^{12} je různé nebo stejné a značí vodík nebo C_1 až C_3 alkyl,

kde R^{13} je různé nebo stejné a značí $—C(=O)N(R^7)(R^8)$, $—C(=O)N(R^7)NH(R^8)$,

$—C(=O)C(R^5)_2N(R^7)(R^8)$, $—C(=O)C(R^5)_2N(R^7)NH(R^8)$,

$—C(=O)C(R^5)_2N(R^7)C(=O)O(R^7)$, $—C(=O)H$, $—C(=O)(R^5)$, $—C(=O)—(C_1$ až

C_4 alkyl) $—N(R^7)(R^8)$, $—C(=O)—(C_1$ až C_4 alkyl) $—$, $N(R^7)C(=O)O(R^7)$ nebo 1 až 3 aminokyseliny spojené amidovými vazbami k atomu dusíku pomocí karboxylových skupin,

kde R^5 , R^7 a R^8 mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R^{11} , pokud je substituentem na dusíku, je různé nebo stejné a značí

fenyl, fenylmethyl, fenethyl, hydroxyl, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, C_1 až C_4 alkoxy, C_1 až C_4 alkyl, C_3 až C_6 cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, $—CH_2N(R^7)(R^8)$,

$—N(R^7)(R^8)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl,

$—C(=O)OH$, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl nebo $—C(R^8)=N—O(R^8)$,

kde R^7 a R^8 mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R^{11} , pokud je substituentem na síře, značí $=O$,

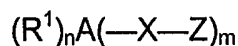
kde Y je různé nebo stejné a značí C_1 až C_{10} alkandiyl substituovaný 0 až 4 substituenty ze skupiny tvořené R^2 a R^3 ; C_1 až C_{10} cykloalkandiyl substituovaný 0 až 4 skupinami R^2 ; $-X-$, $-C(=O)-$; $-(CH_2CH_2O)_q-$; $-O(CH_2CH_2O)_q-$; $-(OCH_2CH_2)_q-$; $-(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2-$; $-S(=O)_k-$; $-P(=O)(OR^3)-X-$; $-P(=O)(N(R^3)(R^4))-X-$; $-P(=O)(N(R^3)(R^4))-X-$; $-C(=O)-X-$; $-(CF_2)_q-$; fenylen substituovaný nezávisle 0 až 3 substituenty R^{14} , kde k , q , X , R^{14} a R^3 mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R^2 je různé nebo stejné a značí vodík, $-A$, $-X-A$, $-O(R^7)$, $-S(R^7)$, $-N(R^7)$, $-C(=O)O(R^7)$, keto, C_1 až C_8 alkyl substituovaný 0 až 3 R^5 , C_2 až C_8 alkenyl substituovaný 0 až 3 R^5 , fenyl, benzyl, fenyl substituovaný nezávisle 0 až 5 substituenty R^{14} , alkynyl substituovaný 0 až 3 R^5 , C_1 až C_8 perfluoroalkyl, C_3 až C_{14} karbocyklus substituovaný 0 až 3 R^5 nebo 0 až 3 R^6 , nebo 5 až 10 členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2, oligoethylene glykol, R^6 , kde A , X , R^5 , R^6 , R^7 , R^{11} a R^{14} mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde R^4 je různé nebo stejné a značí vodík, C_1 až C_8 alkyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , C_2 až C_8 alkenyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , C_2 až C_8 alkynyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , a C_3 až C_{14} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R^{10} nebo 0 až 5 R^{11} , nebo 5- až 10-členný heterocyklus obsahující obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2 R^{11} , kde R^{10} a R^{11} mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde Z je různé nebo stejné a značí vodík, A , $-X-A$, $(-X-A)_2$, $-C(=O)-X-A$, $-CH(OH)-X-A$, $-CH(NH_2)-X-A$, $NH-A$, $NH-CH(OH)CH-NH-A$, $-S(=O)_k-X-A$, $-O-P(=O)(OR^3)-X-A$, $-O-P(=O)(N(R^3)(R^4))-X-A$, R^3 , R^7 , R^{10} , C_1 až C_{10} alkyl substituovaný 0 až 4 skupinami R^2 , $-OH$, $-O(R^3)$, kalix[4]aren substituovaný nezávisle 0 až 4 R^3 , kde k , A , X , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 a R^{10} mají vpředu v tomto nároku uvedený význam, a jejich farmaceuticky využitelné sole.

4. Inhibitory HIV proteasy podle nároku 1 a 2 obecného vzorce (II),



(II),

kde A, X, Z a R¹ a m, n mají vpředu v předcházejícím nároku uvedený význam,
a jejich farmaceuticky využitelné sole.

5. Sloučeniny

GB-19 [(1,2-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co-8',10'-(OH)₂-(1,2-C₂B₈H₁₀)-3''Co-(1'',2''-C₂B₉H₁₁)]Na₂

GB-26 [8,8'-μ-(1,2-C₆H₄)-(1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co]Na

GB-27 [4,8'-8,4'-μ-(1,2-C₆H₄)₂(1,2-C₂B₉H₉)(1',2'-C₂B₉H₉)-3,3'-Co]Na

GB-28 [8,8'-μ-((4-C₆H₅)-1,2-C₆H₃)-(1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co]Na

GB-29 [4,8'-μ-((4-CH₃)-1,2-C₆H₄)-8,4'-μ-((5-CH₃)-1,2-C₆H₄)-(1,2-C₂B₉H₉)(1',2'-C₂B₉H₉)-3,3'-Co]Na

GB-30 [8,8'-μ-((4-CH₃)(5-CH₃)-1,2-C₆H₄)-(1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co]Na

GB-31 [(1,2-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co-(1,2-C₂B₈H₁₀)-3''Co-(1'',2''-C₂B₉H₁₁)]Na₂

GB-35 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂O-D,L-CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)(OCH₂CH₂)₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]Na₂

GB-40 [(8-(C₆H₅O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na

GB-41 [(8-((3-CF₃)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na

GB-42 [(8-((2-CH₂-C₆H₅)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na

GB-43 [(8-((4-C(C₆H₅)₃)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na

GB-44 [(8-((4-C₆H₅)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na

GB-45 [(8-(C₆F₅O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na

GB-46 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂NH(CB₁₀H₁₀)-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]Na₂

GB-47 [(8-((2-OCH₃)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na

GB-48 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂NH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]Na

- GB-49 $[(8-((\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N})\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{K}$
- GB-50 $[(1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3,3'-\text{Co}(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-8-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-8''-\text{O}-(1'',2''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3'',3'''-\text{Co}(1''',2'''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]\text{Na}$
- GB-51 $[(8-((4-\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-52 $[(8-((4-\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-53 $[(8-((\text{CH}_2)_6(\text{CH})_3\text{CCH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-54 $[(8-(\text{C}_6\text{F}_5\text{O}-(\text{CH}_2)_5\text{O})-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-55 $[(8-((\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2)_2(\text{HOCH}_2)\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-56 $[(1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3,3'-\text{Co}(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-8-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2)\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-8''-\text{O}-(1'',2''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3'',3'''-\text{Co}(1''',2'''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]\text{Na}_2$
- GB-57 $[(1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3,3'-\text{Co}(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-8-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{SO}_2((4-\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5))-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-8''-\text{O}-(1'',2''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3'',3'''-\text{Co}(1''',2'''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]\text{Na}_2$
- GB-58 $[(8-((\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-59 $[(8-((\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{CH}-(\text{CH}_2)_5\text{O})-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{K}$
- GB-60 $[(8-((5-(\text{CH}_3)_2\text{N})-1-\text{C}_{10}\text{H}_6-\text{SO}_2\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-61 $[(8-((\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11})-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-63 $[(8-(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})(\text{SO}_2)\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-64 $[(8-(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})(\text{CO})\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-65 $[(8-(((4-\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2)_2\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-67 $[(8-((4-\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-69 $[(8-(\text{NH}_3-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]$
- GB-70 $[(1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3,3'-\text{Co}(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-8,8'-\mu-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-8''-\text{O}-(1'',2''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3'',3'''-\text{Co}(1''',2'''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]\text{Na}$
- GB-71 $[(1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3,3'-\text{Co}(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-8,8'-\mu-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-8''-\text{O}-$

- (1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁))₂Na₂
- GB-72 [(8-(kalix[4]aren-O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-73 [1,3-((1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂O)₂-kalix[4]aren]Na₂
- GB-74 [1,2,3-((1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂O)₃-kalix[4]aren]Na₃
- GB-75 [1,2,3,4-((1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂O)₄-kalix[4]aren]Na₄
- GB-76 [(8-((3-OH)(5-OH)-C₆H₃O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-77 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂(-3-O-(C₆H₃(1-OH))-5-O)-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]Na₂
- GB-78 [1,3,5-((1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂O)₃-C₆H₃]Na₃
- GB-79 [((1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂O)₃-NH]Na₂
- GB-80 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8-(OCH₂CH₂)₂NH-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]Na
- GB-82 [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁)-8,8'-μ-S-CH₂CH₂OCH₂CH₂-8''-O-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₁)]Na
- GB-85 [(8-((2-CH₃)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-87 [(8-(2,6-(CH₂C₆H₅)₂-C₆H₃O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-88 [(8-(2,4,6-(CH₃)₃-C₆H₂O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-89 [(8-((2-C₆H₅)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-90 [(8-((2-CH₃)-C₆H₄-SO₂NH-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-91 [(8-(2,4,6-(CH₃)₃-C₆H₂-SO₂NH-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na
- GB-92 [(8-((2-CH₂CH₂-C₆H₅)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]K
- GB-94 [(8-((2-Br)-C₆H₄O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]K

- GB-95 $[(8-(2,4,6-(\text{Br})_3-\text{C}_6\text{H}_2\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]\text{K}$
- GB-96 $[(8-\text{Cl}-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(8'-\text{Cl}-1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-97 $[(8-\text{I}-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(8'-\text{I}-1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3,3'-\text{Co}]\text{Na}$
- GB-98 $[(8,9,12-(\text{Cl})_3-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_8)(8',9',12'-(\text{Cl})_3-1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_8)-3,3'-\text{Co}]\text{K}$
- GB-99 $[(8,9,12-(\text{Br})_3-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_8)(8',9',12'-(\text{Br})_3-1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_8)-3,3'-\text{Co}]\text{K}$
- GB-102 $[(8-(\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]$
- GB-103 $[(8-(\text{NH}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_2)-1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-3,3'-\text{Co}]$
- GB-104 $[(1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3,3'-\text{Co}(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-8-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-8''-\text{O}-(1'',2''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3'',3'''-\text{Co}(1''',2'''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]\text{Na}$
- GB-105 $[(1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3,3'-\text{Co}(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-8-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-8''-\text{O}-(1'',2''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3'',3'''-\text{Co}(1''',2'''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]\text{Na}$
- GB-106 $[(1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3,3'-\text{Co}(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})-8-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-8''-\text{O}-(1'',2''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})-3'',3'''-\text{Co}(1''',2'''-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]\text{Na}$

a jejich farmaceuticky využitelné sole.

6. Způsob přípravy nových sloučenin

GB-40, GB-41, GB-43, GB-44, GB-45, GB-49, GB-51, GB-52, GB-53, GB-54, GB-55, GB-58, GB-59, GB-60, GB-61, GB-63, GB-64, GB-65, GB-67, GB-70, GB-76, GB-82, GB-85, GB-87, GB-88, GB-89, GB-90, GB-91, GB-92, GB-94, GB-95, GB-102, GB-103, podle nároku 5 vyznačující se tím, že se sloučeninou

$\text{L}-\text{Y}-\text{Z}$ nebo $\text{L}-\text{Z}$,

kde L je vybráno ze skupiny tvořené deprotonizovanou hydroxyskupinou a/nebo aminoskupinou a/nebo substituovanou aminoskupinou a/nebo amidem a/nebo sulfonamidem a/nebo thioetherem, a kde Y a Z mají v nároku 3 uvedený význam, působí na 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollid).

7. Způsob přípravy nových sloučenin GB-35, GB-46, GB-48, GB-50, GB-56, GB-57, GB-71, GB-77, GB-78, GB-79, GB-80, GB-104, GB-105 a GB-106 podle nároku 5 vyznačující se tím, že se sloučeninou $\text{L}-\text{Y}-\text{Z}$ nebo $\text{L}-\text{Z}$ opět působí na 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollid), na vzniklý produkt se po jeho purifikaci působí dále 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollidem) a postup se opakuje až do požadovaného stupně náhrady

reaktivních protonů v polyolech, polyfenolech, aminech, amidech a sulfonamidech, takto získané sloučeniny obsahují více kobalt bis(dikarbollidových) klastrů.

8. Způsob přípravy nových sloučenin GB-54 a GB-59 podle nároku 5 vyznačující se tím, že se působí deprotonizovaným pentafluorofenolem nebo deprotonizovaným dibenzylmethanolem na 8-tetrahydrofuran-kobalt bis(dikarbollid).

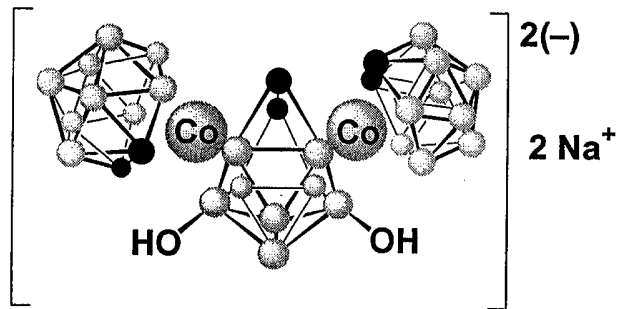
9. Způsob přípravy nové sloučeniny GB-19 podle nároku 5 vyznačující se tím, že se na sloučeninu GB-31 (Canastide) působí roztokem kyseliny sírové za zvýšené teploty.

10. Lékivo určené k léčbě AIDS vyznačující se tím, že obsahuje nejméně jeden inhibitor HIV proteasy obecného vzorce (I), podle nároku 3 a/nebo obecného vzorce (II), podle nároku 4 a jejich farmaceuticky využitelné sole.

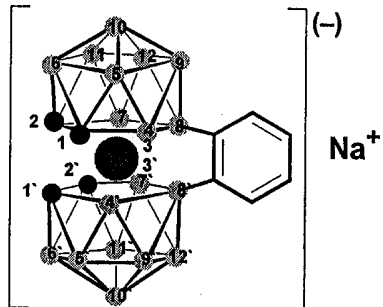
11. Lékivo určené k léčbě AIDS vyznačující se tím, že obsahuje nejméně jeden z inhibitorů HIV proteasy podle nároku 5.

Obrázek 1

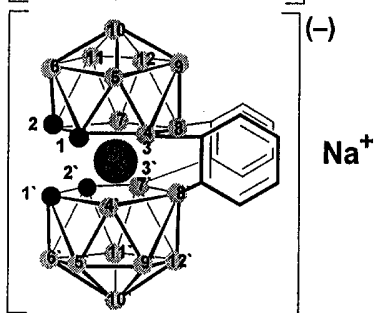
GB-19



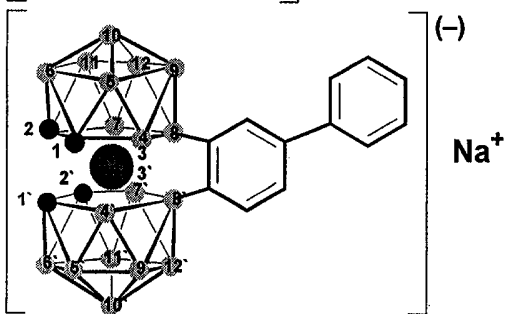
GB-26



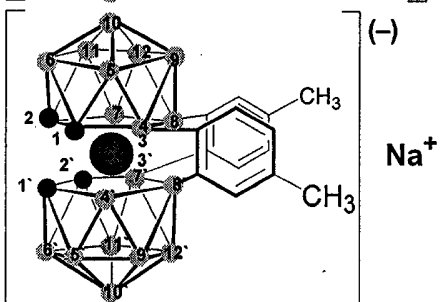
GB-27



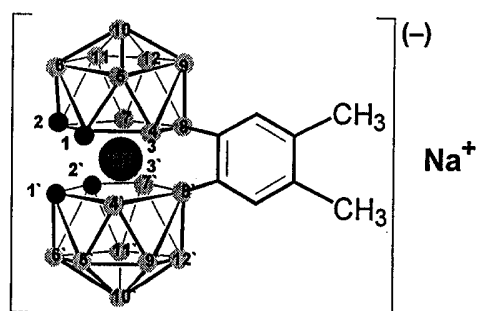
GB-28



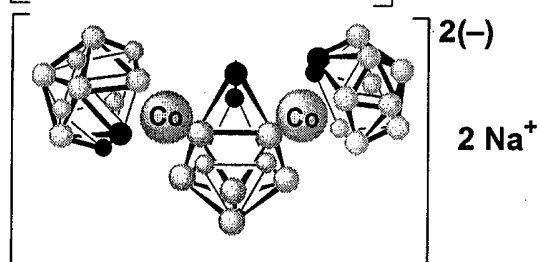
GB-29



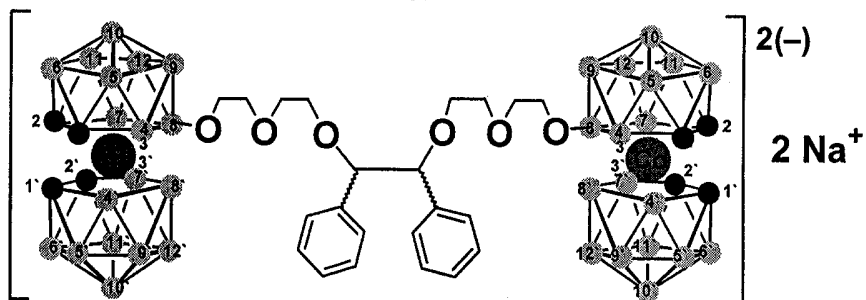
GB-30



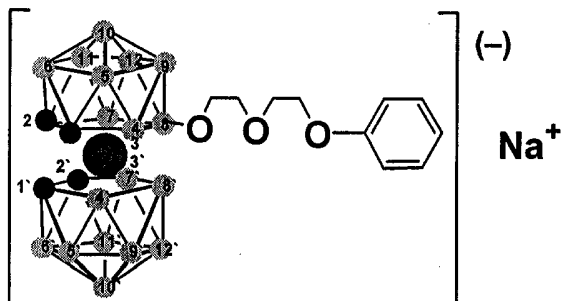
GB-31



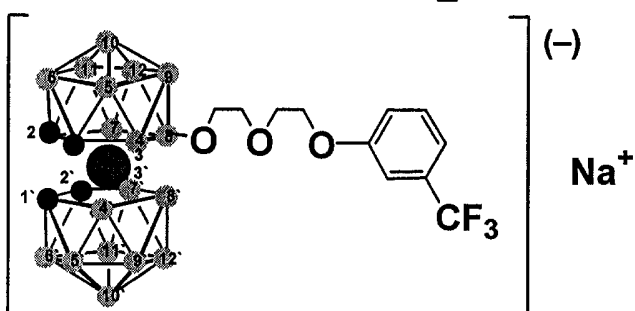
GB-35



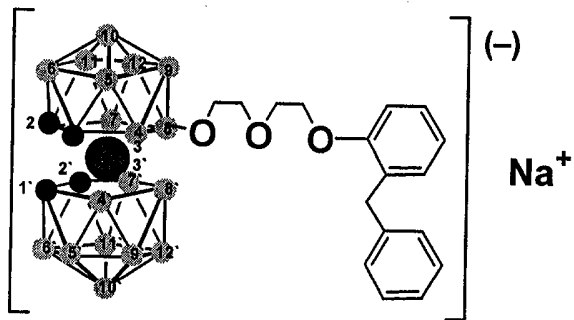
GB-40



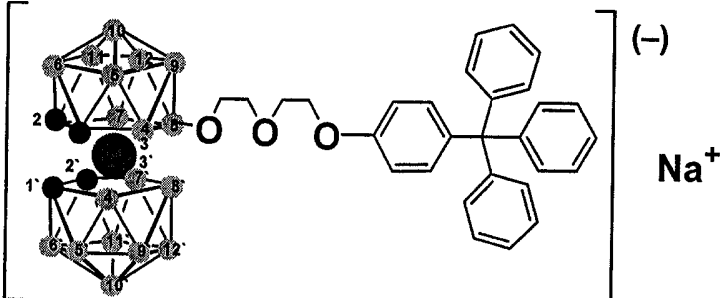
GB-41



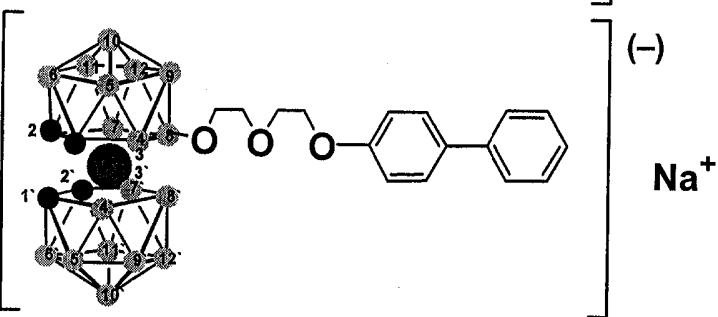
GB-42



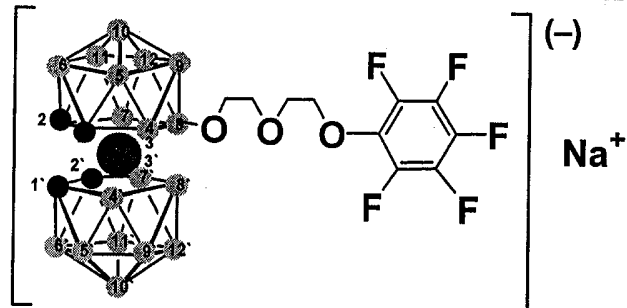
GB-43



GB-44

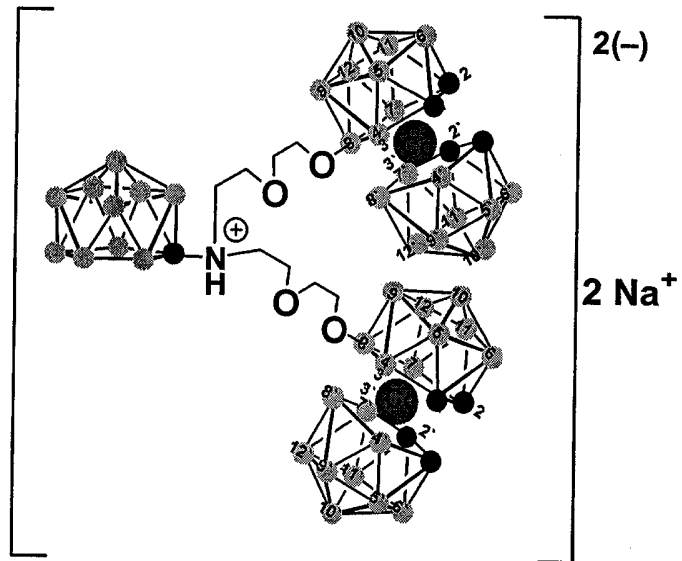


GB-45

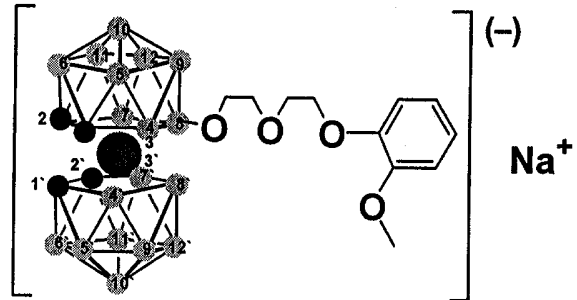


4 / 14

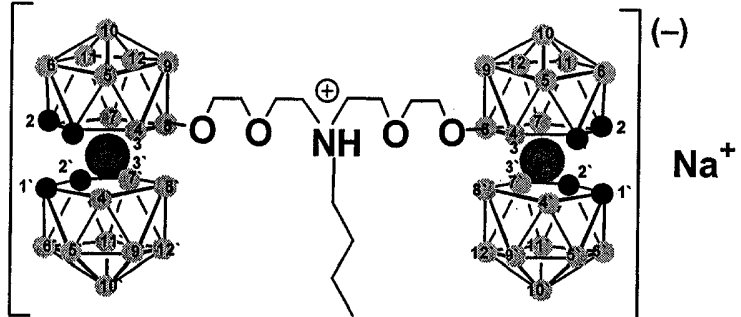
GB-46



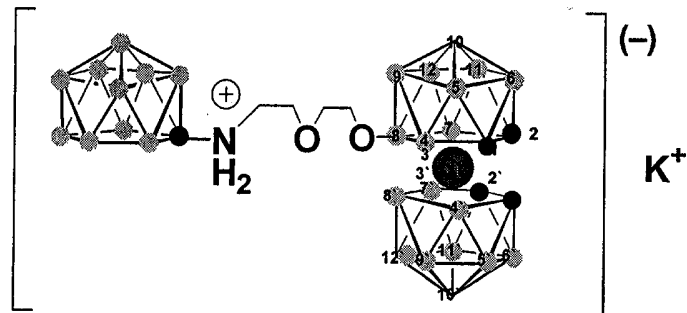
GB-47



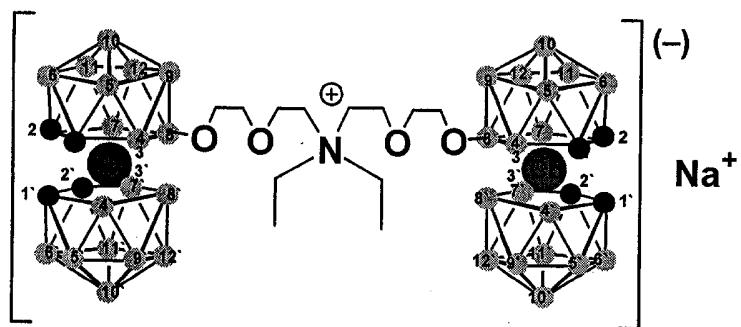
GB-48



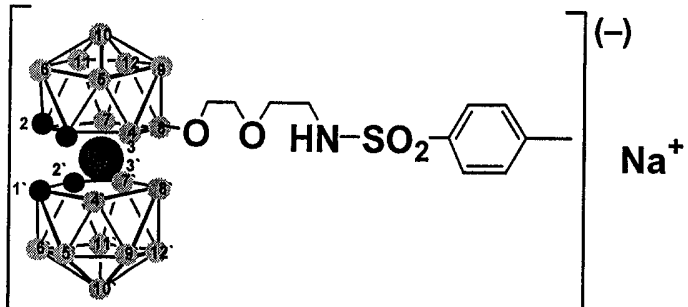
GB-49



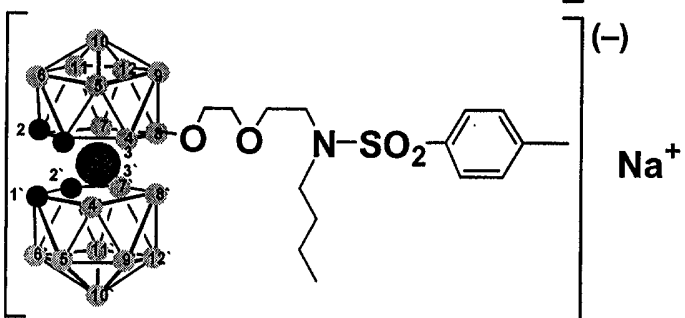
GB-50



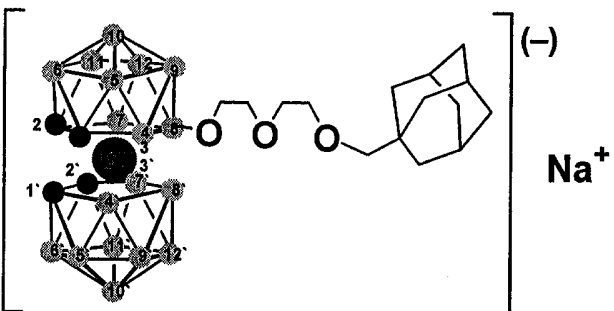
GB-51



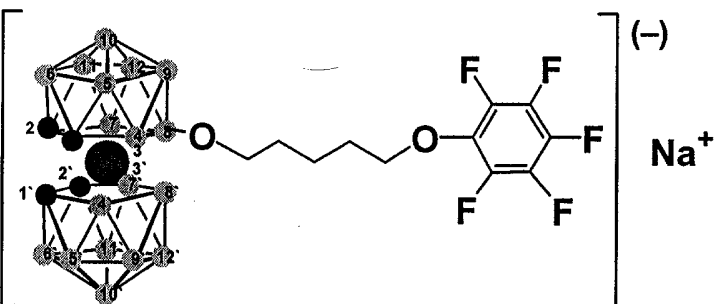
GB-52



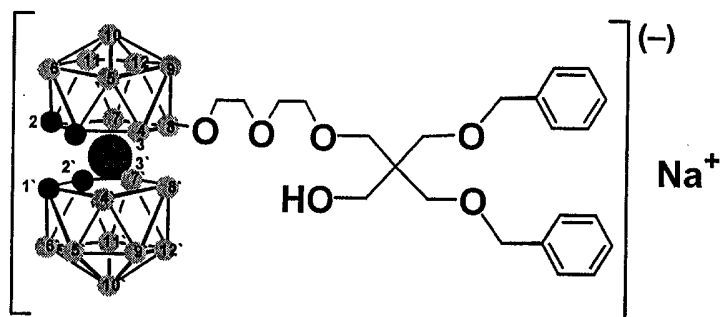
GB-53



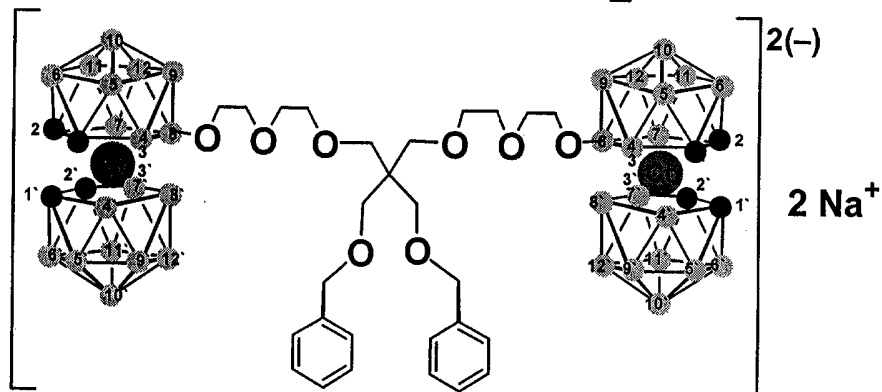
GB-54



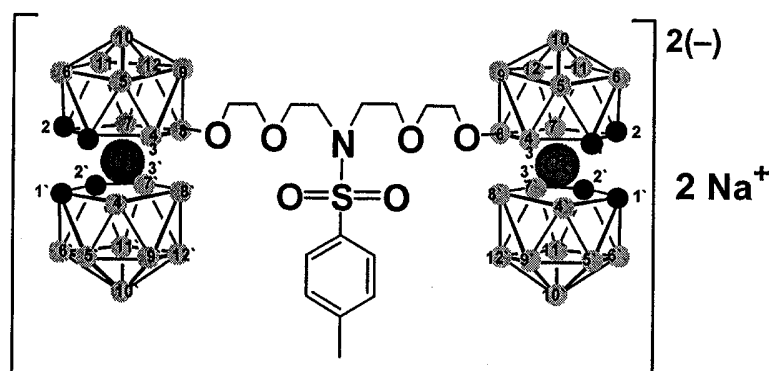
GB-55



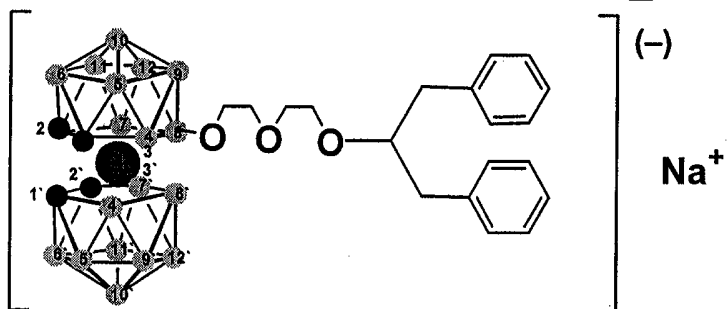
GB-56



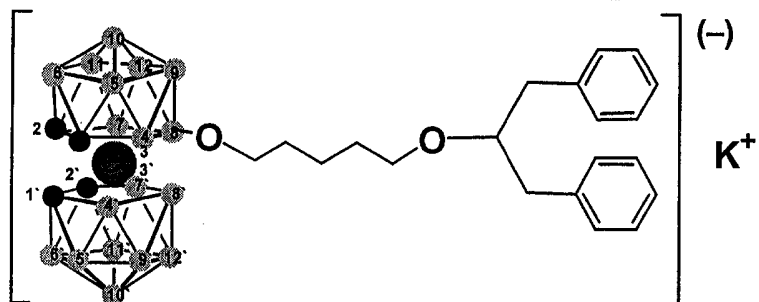
GB-57



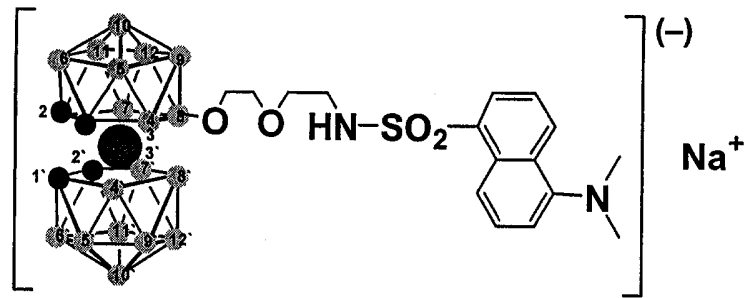
GB-58



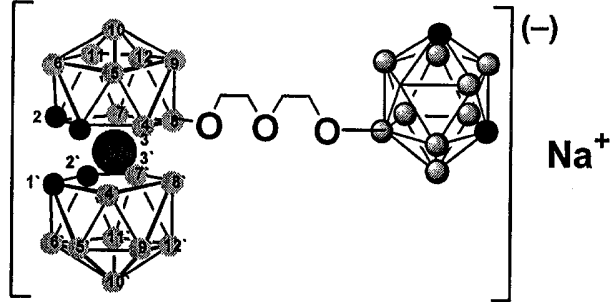
GB-59



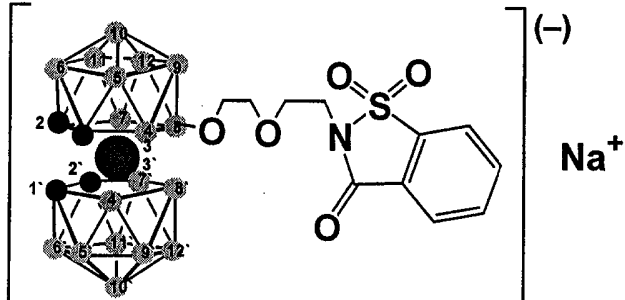
GB-60



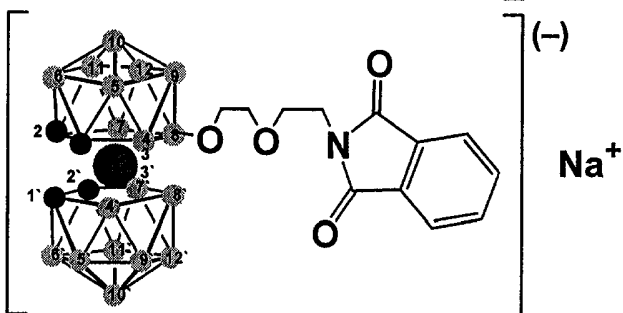
GB-61



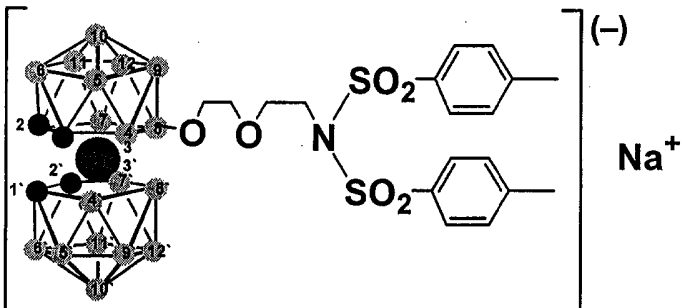
GB-63



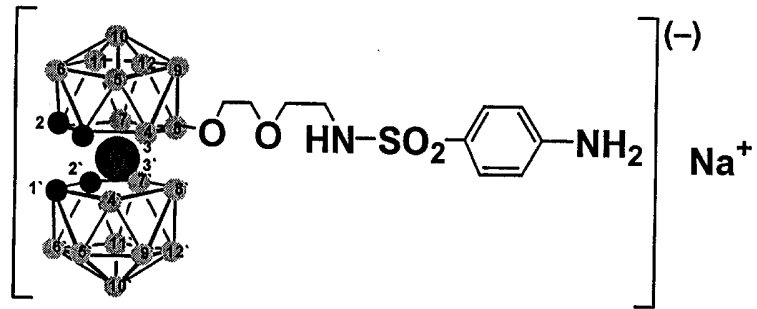
GB-64



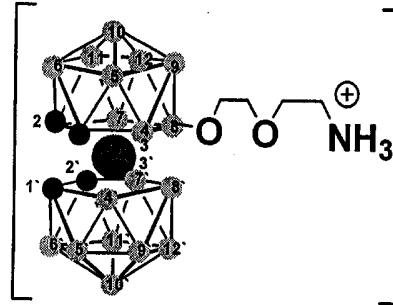
GB-65



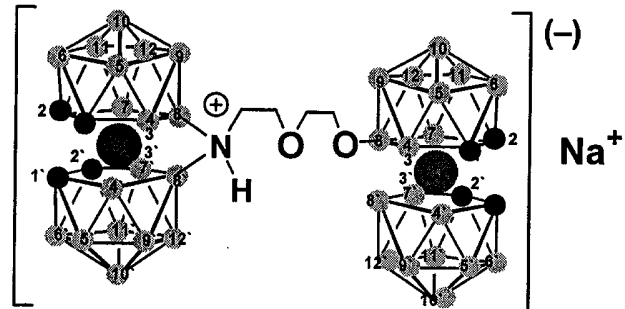
GB-67



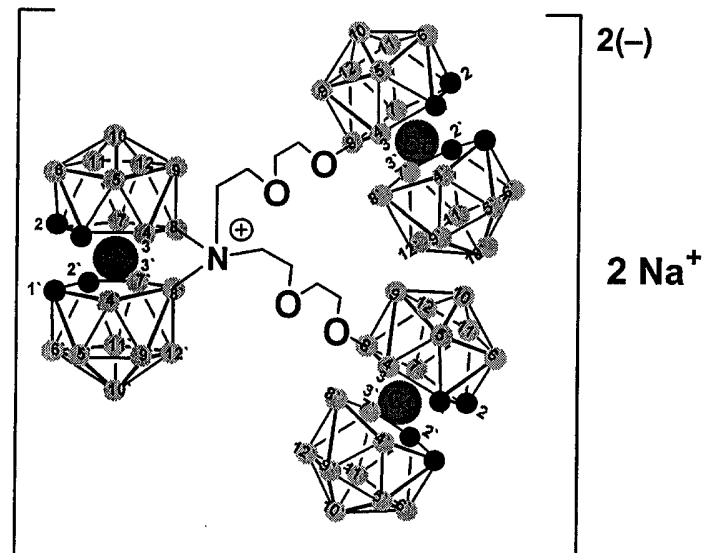
GB-69



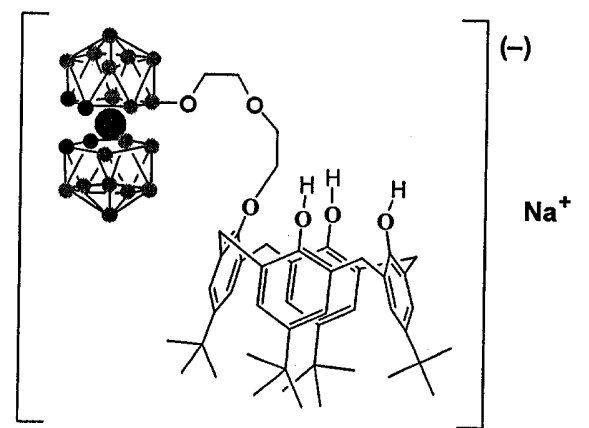
GB-70



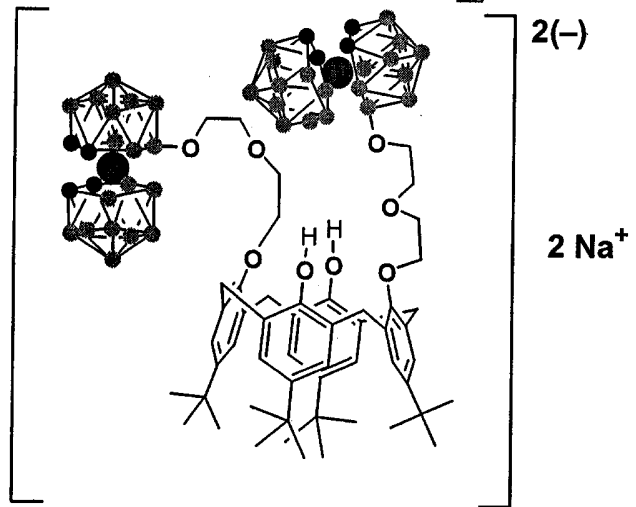
GB-71



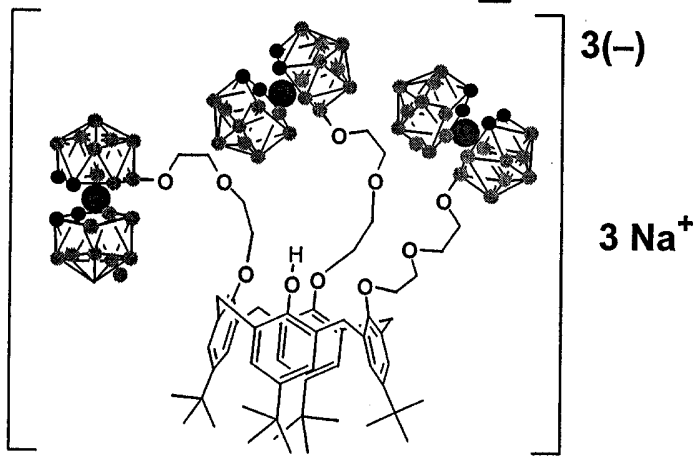
GB-72



GB-73

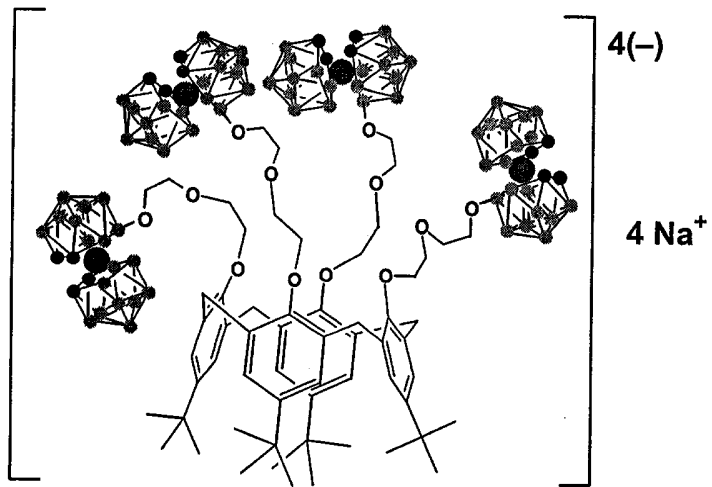


GB-74

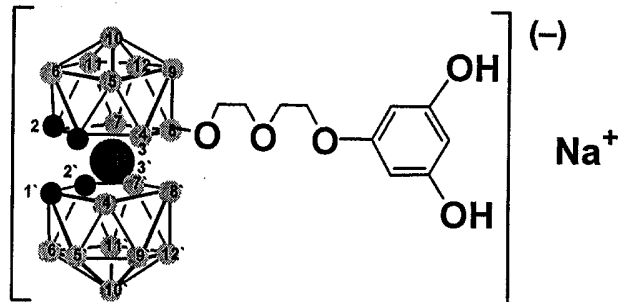


10/14

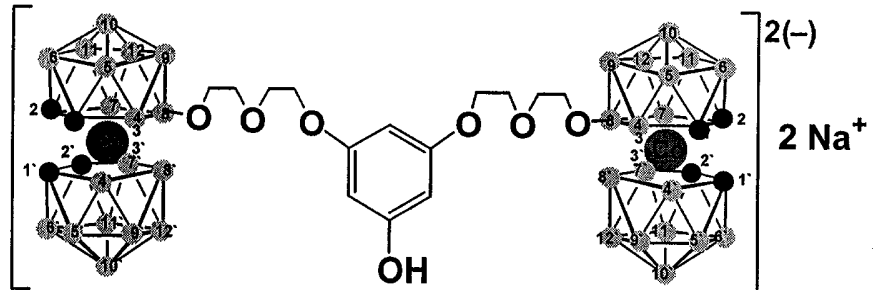
GB-75



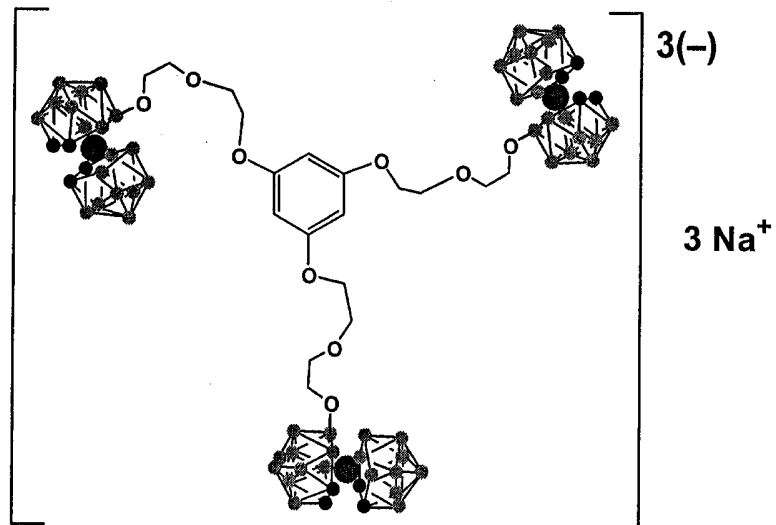
GB-76



GB-77

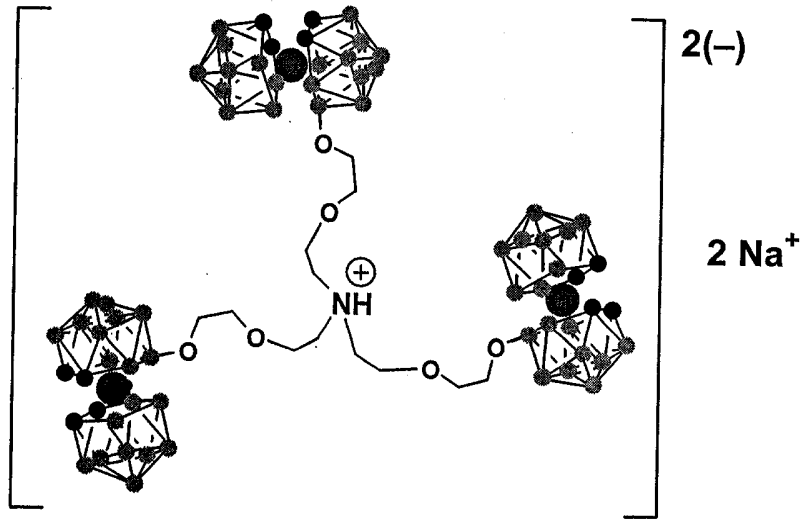


GB-78

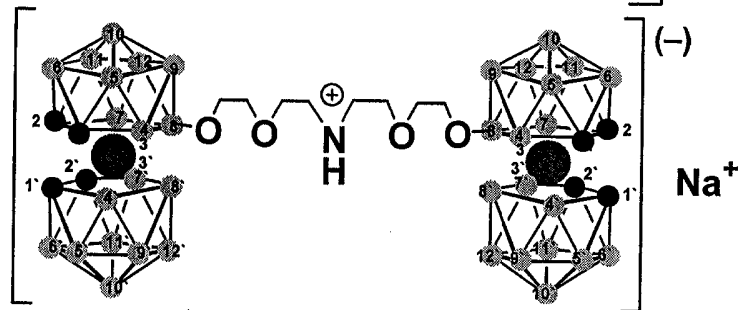


11/14

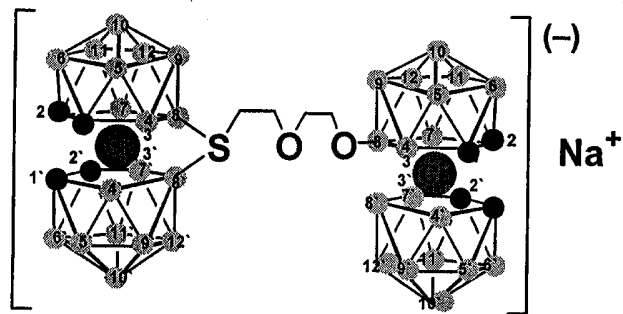
GB-79



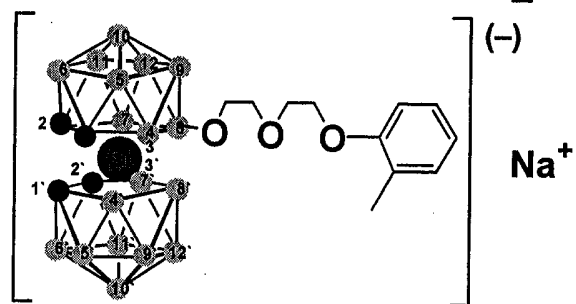
GB-80



GB-82

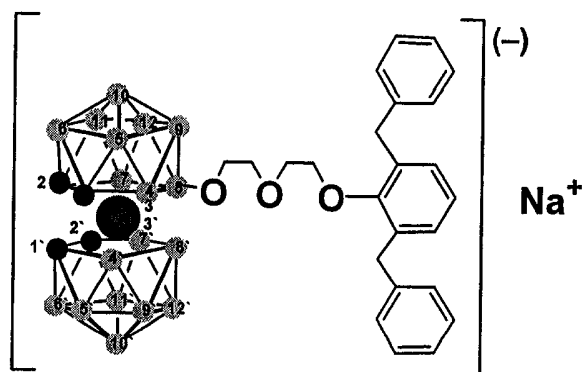


GB-85

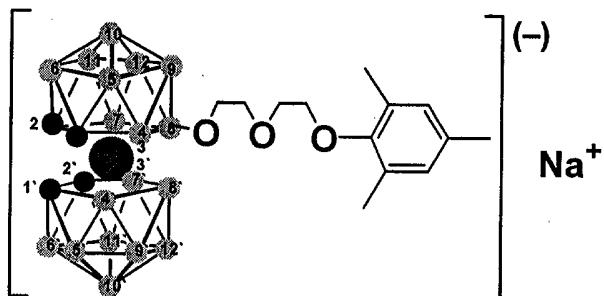


12/14

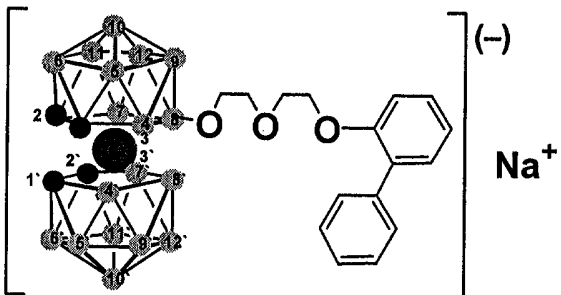
GB-87



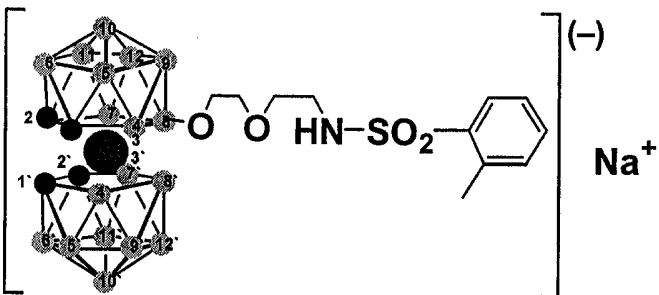
GB-88



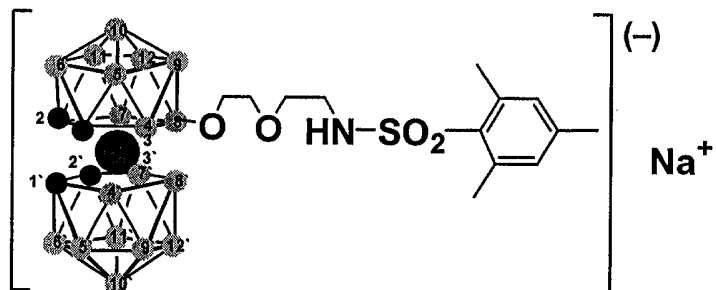
GB-89



GB-90

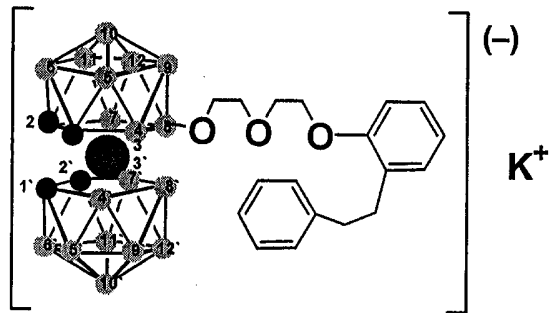


GB-91

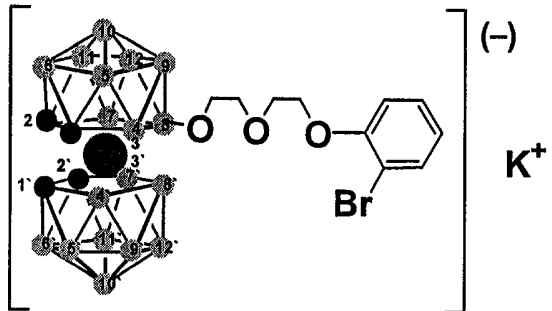


13/14

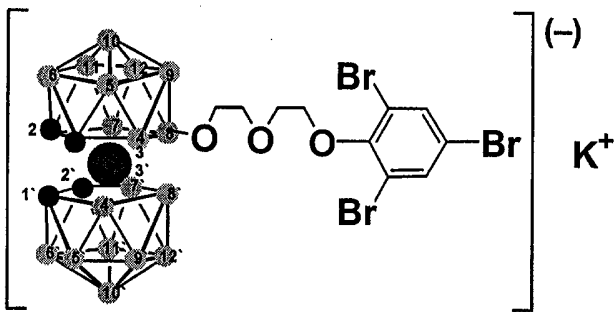
GB-92



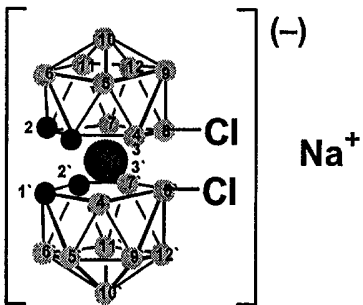
GB-94



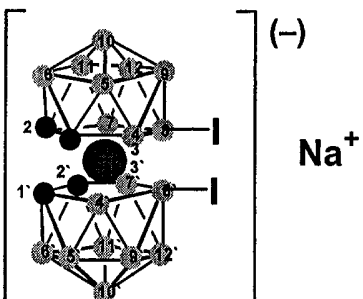
GB-95



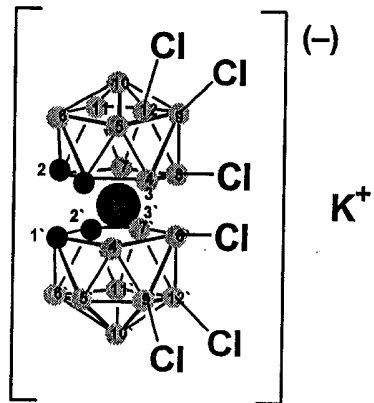
GB-96



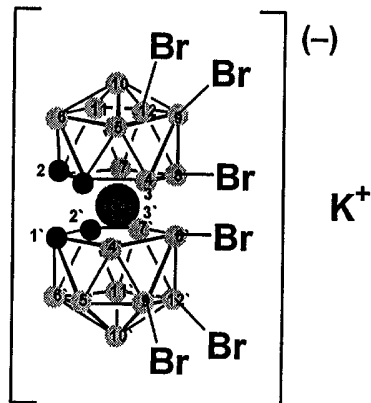
GB-97



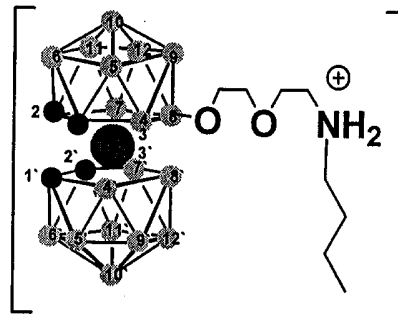
GB-98



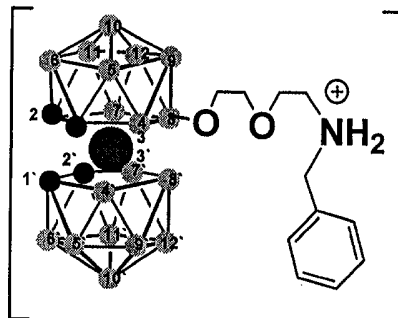
GB-99



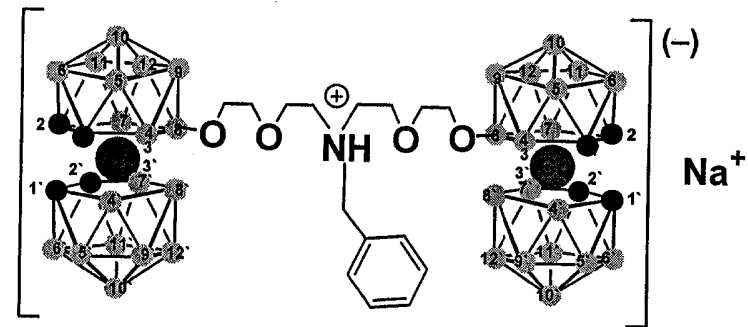
GB-102



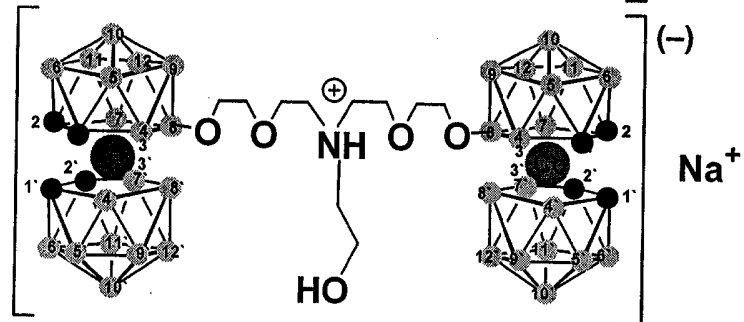
GB-103



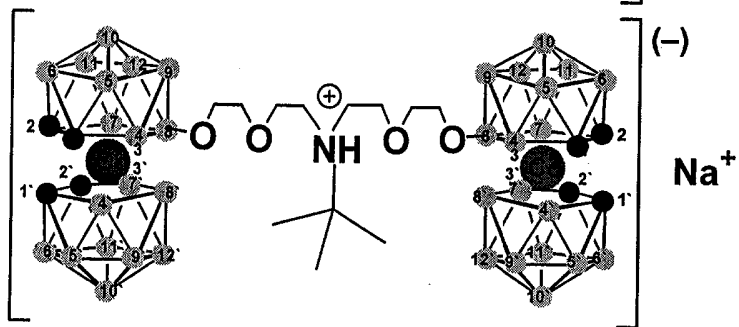
GB-104



GB-105



GB-106



Obrázek 2

