

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2005-27**
(22) Přihlášeno: **14.01.2005**
(40) Zveřejněno: **16.08.2006**
(Věstník č. 8/2006)
(47) Uděleno: **01.02.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.03.2012**
(Věstník č. 11/2012)

(11) Číslo dokumentu:

303 046

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07F 5/05 (2006.01)
C07F 15/06 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

CZ 2004-162; WO 94/05285; US 5 654 423.

Gruner B et al: "Cobalt bis(dicarbollide) ions with covalently bonded CMPO groups as selective extraction agents for lanthanide and actinide cations from highly acidic nuclear waste solutions" New J. Chem., vol. 2(2002), No.10, 1519-1527, slouč. 3a, 5a; Sivaev I B et al: "Synthesis of functional derivatives of the [3,3'-Co(1,2-C2B9H11)2]-anion" J. ORGANOMETALL. CHEM., vol. 649, no. 1, 15 April 2002 (2002-04-15), pages 1-8, slouč. 10; Zubreichuk Z P et al: "Synthesis and Some Transformations of Complex Salts of Bis-o-dicarbollyliron(II), -cobalt(II), and -nickel(II)" RUSS. J. GEN. CHEM., vol. 71, no. 4, April 2001 (2001-04), pages 531-534, slouč. IIIa.

(73) Majitel patentu:

Vysoká škola chemicko-technologická, Praha 6, CZ
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Praha 6,
CZ
Ústav anorganické chemie AV ČR, Husinec-Řež, CZ

(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 vynálezu:

II. Inhibitory HIV proteasy

(57) Anotace:

Řešení se týká inhibitorů 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 tvořené Co, Fe, Ni a Ru, a jejich využití v medicíně k léčbě pacientů infikovaných HIV a k léčbě AIDS. Tyto sloučeniny se vyznačují vysokou účinností a stabilitou.

CZ 303046 B6

II. Inhibitory HIV proteasy

Oblast techniky

5

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

Dosavadní stav techniky

10

Virus lidské imunodeficiency (HIV) byl identifikován jako etiologické agens AIDS nezávisle v Paříži a Washingtonu (Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chameret, S., Gruest, J., Dautet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzinoux C., Rozenbaum W., Montagnier, L. (1983) *Science* 220, 868 až 871; Popovic, M., Sarngadharan, M. G., Read, E., Gallo, R. C. (1984) *Science* 224, 497 až 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.

20

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 reversní 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.

30

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 knoflíkovité 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*).

40

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 strukturálními geny *gag*, *pol* a *env*. Vedle strukturálních genů bylo v genomu HIV rozpoznáno 6 genů kódujících proteiny s regulační funkcí, které se podílejí na replikaci viru.

45

Replikační cyklus HIV uvnitř hostitelské buňky můžeme rozdělit do několika etap (Carrasco L., Senenberg N., Wimmwe E. (1993) *Regulation of Gene Expression in Animal Viruses*, ed. by L. C. 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 prekursori Gag a

55

Gag-Pol. Posttranslačně modifikované polyproteiny a genomová RNA se soustředí 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 analýzy (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 až 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 podmístem 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 až 14561).

Inhibitory HIV proteasy

Několik kroků životního cyklu HIV bylo vybráno jako bod možného terapeutického zásahu. Jedná se především o reversní transkriptasu (dideoxynukleosidy, jejich analoga a nenukleosidové inhibitory), navázání a vstup virionu do hostitelské buňky (rozpuštěné 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 až 479). Zráním 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 až 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 až 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 štěp-
ných míst HIV PR v polyproteinových substrátech. Svůj příspěvek k resistenci mohou mít muta-
ce 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 až 571; Boden, D.,
Markowitz, M. (1998) *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 2775 až 2783).

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

Design inhibitorů virových proteas je netriviální problém. Na rozdíl od řady jiných enzymů,
jejichž substrátem je jednoduchá organická molekula (např. syntasa 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, idinavir, nel-
finavir, 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 rentgeno-
strukturní analýsou komplexů HIV PR a dosud známých inhibitorů, případě testováním kombi-
natoriálních 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 indi-
viduálním 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 inhibitorech jsou koordinovány na atom přechodného kovu, vybraného
ze skupiny tvořené Co, Fe, Ni a Ru,

obecného vzorce I



kde A je klastrový anion $B_{10}H_{12}^{(2-)}$, $B_{12}H_{12}^{(2-)}$, $CB_6H_7^{(-)}$, $CB_7H_8^{(-)}$, $CB_9H_{10}^{(-)}$, $CB_{10}H_{11}^{(-)}$, $CB_{11}H_{12}^{(-)}$,
 5 $SiB_{11}H_{12}^{(-)}$, $SiB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $SnB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $GeB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $7,8-C_2B_9H_{12}^{(-)}$, $7,9-C_2B_9H_{12}^{(-)}$, $Si_2B_{10}H_{12}^{(-)}$,
 $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Co(III)]^{(-)}$, $[(1,7-C_2B_9H_{11})_2-3-Co(III)]^{(-)}$, $[(C_2B_9H_{11})Co(III)(C_2B_{10}H_{10})_2Co-$
 $(III)(C_2B_9H_{11})]^{(2-)}$, $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Fe(III)]^{(-)}$, $[(1,7-C_2B_9H_{11})_2-3-Fe(III)]^{(-)}$, $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-$
 $3-Ni(III)]^{(-)}$, $[1-(C_5H_5)Fe(III)(CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_5H_5)Co(III)(1,2-CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_5H_5)Ni(III)(1,2-$
 $CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_2B_{10}H_{12})_2M(III)]^{(-)}$ nebo neutrální klastř 1,2- $C_2B_8H_{10}$, 1,6- $C_2B_8H_{10}$, 1,10-
 10 $C_2B_8H_{10}$, 1,2- $C_2B_{10}H_{12}$, 1,7- $C_2B_{10}H_{12}$, 1,12- $C_2B_{10}H_{12}$, $P_2B_{10}H_{10}$, $SB_{11}H_{11}$, $NB_{11}H_{11}$, $PB_{11}H_{11}$,
 $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})-Co(III)]$, $[(C_5H_5)(1,7-C_2B_9H_{11})-3-Co(III)]$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})-$
 $Fe(III)]$, $[(C_5H_5)(1,7-C_2B_9H_{11})-Fe(III)]$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})Ni(III)]$, $[(C_6H_5)Fe(II)(C_3B_8H_{11})]$,
 $[(C_5H_5)Ru(II)(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_3B_8H_{11})_2-Fe(II)]$, $[(C_5H_5)Fe(II)(C_3B_7H_{10})]$, $[1-(C_5H_5)Fe(II)-$
 $(PC_2B_8H_{10})]$, $[(C_2B_9H_{11})-Co(III)(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_2H_{10}H_{12})-M(III)(C_5H_5)]$ kde substituenty obecné-
 15 ho vzorce $-X-Y-Z$ a R^1 jsou navázány na atomech boru, uhlíku nebo heteroatomech klastřů A,

kde j je 1 až 3,

20 M značí Fe, Co, Ni, Ru

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

25 m je 0, 1 a 2,

n je 0 až 12,

g je 0 nebo 1

30

X je různé nebo stejné a značí skupinu $-(CH_2CH_2O)_q-$, $-(OCH_2CH_2)_q-$, $-(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2-$,
 $-(OCH_2CH_2)_qN(R^3)-$, $-(OCH_2CH_2)_qN^+(R^3)(R^7)-$, $-(OCH_2CH_2)_qN(R^3)(CH_2CH_2O)_q-$, $-(OCH_2-$
 $CH_2)_qN^+(R^3)(R^7)(CH_2CH_2O)_q-$,

35 v případě metallkarboranů typu $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-M(III)]^{(-)}$ je dále na X můstkově vázaná skupina $>N(R^3)^+$, na níž je připojen substituent Y,

kde M má vpředu uvedený význam

kde q nabývá hodnot 0 až 12,

40 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} , fenyly 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 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,

45

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) , $-NHC(=NH)NH(R^7)$, $-C(=NH)NH(R^7)$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^8)C(=O)(R^7)$, $=N-O(R^8)$,
 $-N(R^8)C(=O)O(R^8)$, $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^8)S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
 50 $-N(R^8)S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3
 až C_6 cykloalkylmethyl, fenyly, pentafluorfenyl, 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 hydroxylalkyl, methylen-
 dioxy, 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 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2 R^{11} ,
 5 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 alkylamino-
 10 karbonyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_3 až C_6 alkoxyalkyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , chránicí skupinu na aminoskupině ze skupiny ftalimid a benzyl, pokud je R^7 vázán na atom dusíku, nebo chránicí skupinu na hydroxyskupině ze skupiny pentafluorfenyl a dibenzylmethyl, pokud je R^7 vázán na atom kyslíku,

15 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, fenoxo, benzyl-
 20 oxy, nitro, C_7 až C_{10} arylalkyl, $-C(=O)-NH(OH)$, $-C(=O)-NH(NH_2)$, $-B(OH)_2$, C_4 až C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $-NH_2$, 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, $-OCH_2C(=O)OH$, 2-(1-morfolino)ethoxy, azido, C_5 až C_{14} karbocyklický zbytek, 5- až 10-členný heterocyklus obsahující 1 až 4 hetero-
 25 atomy 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, fenoxo, 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, $-C(=O)OH$,
 30 $-C(=O)-NH(OH)$, $-C(=O)-NH(NH_2)$, $-B(OH)_2$, 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, $-S(=O)_2(R^7)$, $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, $-NHS(=O)_2(R^8)$, $-OCH_2C(=O)OH$, 2-(1-morfoli-
 35 no)ethoxy, $-C(R^8)=N-O(R^8)$,

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^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 halo-
 40 gen, 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 mají vpředu uvedený význam,

kde R^8 je stejné nebo různé a značí

45 vodík, hydroxy, trifluormethyl, 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, chránicí skupinu na aminoskupině ze skupiny ftalimid a benzyl, pokud je R^8 vázán na atom dusíku, nebo chránicí skupinu na hydroxyskupině ze skupiny pentafluorfenyl a dibenzylmethyl pokud je R^8 vázán na atom kyslíku,

50 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,

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 uvedený význam,

- 5 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

- 10 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), -N(R⁸)-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸), -N(R⁸)S(=O)₂(R⁷), -S(=O)₂N(R⁷)(R⁸), C₁ až C₄ alkyl, C₂ až C₄ alkenyl, C₃ až C₁₀ cykloalkyl, C₃ až C₆ cykloalkylmethyl, C₇ až C₁₀ arylalkyl, C₃ až C₆ cykloalkoxy, C₁ až C₄ alkyl substituovaný -N(R⁷)(R⁸), C₁ až C₄ hydroxyalkyl, C₁ až C₄ haloalkyl, C₁ až C₄ haloalkoxy, C₁ až C₄ alkoxykarbonyl, C₁ až C₄ alkylkarbonyloxy, C₁ až C₄ alkylkarbonyl, C₁ až C₄ alkylkarbonylamino, 2-(1-morfolino)ethoxy, C₇ až C₁₀ arylalkyl substituovaný 0 až 2 R⁶, C₅ až C₁₄ karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 3 R⁶, 5- až 10-členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 3 R⁶,

kde k, R⁶, R⁷ a R⁸ mají vpředu uvedený význam,

- 25 kde R¹¹, pokud je substituentem na uhlíku, je různé nebo stejné a značí fenethyl, fenoxo, C₃ až C₁₀ cykloalkyl, C₃ až C₆ cykloalkylmethyl, C₇ až C₁₀ arylalkyl, -C(=O)-NH(NH₂), C₂ až C₆ alkoxyalkyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, C₁ až C₄ alkylkarbonyloxy, -NHS(=O)-(R⁸), fenylmethoxy, halogen, 2-(1-morfolino)ethoxy, -C(=O)O(R⁷), -C(=O)-NH(OH), -C(=O)N(R⁷)N(R⁷)(R⁸), kyano, -B(OH)₂, sulfonamid, formyl, C₃-C₆ cykloalkoxy, C₁ až C₄ haloalkyl, C₁ až C₄ haloalkoxy, C₂ až C₄ haloalkenyl, C₂ až C₄ haloalkynyl, -N(R⁷)(R⁸), -C(R⁸)=N-O(R⁸), 30 -NO₂, -O(R⁷), -N(R¹²)(R¹³), -S(=O)_k(R⁷), -S(=O)_kN(R⁷)(R⁸), -C(=O)N(R⁷)(R⁸), -OC(=O)N(R⁷)(R⁸), -C(=O)(R⁵), -OC(=O)R⁵, -OC(=O)O(R⁷), fenyl, -C(=O)N(R⁷)(R⁸)-(C₁ až C₄ alkyl), N(R⁷)(R⁸), -C(=O)N(R¹²)(R¹³), -C(=O)-(C₁ až C₄ alkyl)-N(R⁷)C(=O)O(R⁷), C₁ až C₄ alkoxy substituovaný 0 až 4 skupinami nezávisle vybranými ze skupin: R⁵, C₃ až C₆ cykloalkyl, -C(=O)-O(R⁷), -C(=O)N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(R⁸) nebo hydroxyl,

- 35 C₁ až C₄ alkyl substituovaný 0 až 4 skupinami nezávisle vybranými ze skupin:

R⁵, =N(R⁸), =NN(R⁷)C(=O)N(R⁷)(R⁸) nebo -N(R⁷)(R⁸),

- 40 C₂ až C₄ alkenyl substituovaný 0 až 4 R⁵, C₂ až C₄ alkynyl substituovaný 0 až 4 R⁵, 5- až 6-členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, C₃ až C₄ uhlikatý 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 R¹¹ připojen k nasycenému atomu uhlíku, R¹¹ může být =O nebo =S, kde k, R⁵, R⁷ a R⁸ mají vpředu uvedený význam,

- 45 kde R¹² je různé nebo stejné a značí vodík nebo C₁ až C₃ alkyl,

kde R¹³ je různé nebo stejné a značí -C(=O)N(R⁷)(R⁸), -C(=O)NH(R⁸), -C(=O)C(R⁵)₂N(R⁷)(R⁸), -C(=O)C(R⁵)₂N(R⁷)NH(R⁸), -C(=O)C(R⁵)₂N(R⁷)C(=O)O(R⁷), -C(=O)H, -C(=O)(R⁵), -C(=O)-(C₁ až C₄ alkyl)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-(C₁ až C₄ alkyl)-, N(R⁷)C(=O)O(R⁷),

- 50 kde R⁵, R⁷ a R⁸ mají vpředu uvedený význam,

kde R¹¹, pokud je substituentem na dusíku, je různé nebo stejné a značí fenyl, fenylmethyl, fenethyl, hydroxyl, C₁ až C₄ hydroxyalkyl, C₁ až C₄ alkoxy, C₁ až C₄ alky, 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 nebo -C(R⁸)=N-O(R⁸),

kde R⁷ a R⁸ mají vpředu uvedený význam,

5

kde R¹¹, pokud je substituentem na síře, značí =O,

kde Y je různé nebo stejné a značí C₁ až C₁₀ alkandiyl substituovaný 0 až 4 substituenty ze skupiny tvořené R² a R³; C₁ až C₁₀ cykloalkandiyl substituovaný 0 až 4 skupinami R²; -X-,
 10 -C(=O)-; -(CH₂CH₂O)_q-; -O(CH₂CH₂O)_q-; -(OCH₂CH₂)_q-; -(CH₂CH₂O)_qCH₂CH₂-; -S(=O)_k-; -P(=O)(OR³)-X-; -P(=O)(N(R³)(R⁴))-X-; -P(=O)(N(R³)(R⁴))-X-; -C(=O)-X-; -(CF₂)_q-; fenylen substituovaný nezávisle 0 až 3 substituenty R¹⁴,

kde k, q, X, R¹⁴ a R³ mají vpředu uvedený význam,

15 kde R² je různé nebo stejné a značí vodík, -A, -X-A, -O(R⁷), -S(R⁷), -N(R⁷), -C(=O)O(R⁷), keto, C₁ až C₈ alkyl substituovaný 0 až 3 R⁵, C₂ až C₈ alkenyl substituovaný 0 až 3 R⁵, fenyl, benzyl, fenyl substituovaný nezávisle 0 až 5 substituenty R¹⁴, alkynyl substituovaný 0 až 3 R⁵, C₁ až C₈ perfluoralkyl, C₃ až C₁₄ karbocyklus substituovaný 0 až 3 R⁵ nebo 0 až 3 R⁶, nebo 5- až 10-členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,
 20 nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2 ethylenglykoly, 0 až 2 diethylenglykoly, 0 až 2 R⁶,

kde A, X, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹ a R¹⁴ mají vpředu uvedený význam,

kde R⁴ je různé nebo stejné a značí vodík, C₁ až C₈ alkyl substituovaný 0 až 3 R¹⁰, C₂ až C₈ alkenyl substituovaný 0 až 3 R¹⁰, C₂ až C₈ alkynyl substituovaný 0 až 3 R¹⁰, a C₃ až C₁₄ karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R¹⁰ nebo 0 až 5 R¹¹, 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 R¹¹, kde R¹⁰ a R¹¹ mají vpředu uvedený význam,

30 kde Z je různé nebo stejné a značí vodík, A, -X-A, (-X-A)₂, -C(=O)-X-A, -CH(OH)-X-A, -CH(NH₂)-X-A, NH-A, NH-CH(OH)CH-NH-A, -S(=O)_k-X-A, -O-P(=O)(OR³)-X-A, -O-P(=O)(N(R³)(R⁴))-X-A, R³, R⁷, R¹⁰, C₁ až C₁₀ alkyl substituovaný 0 až 4 skupinami R², -OH, -O(R³), kalix[4]aren substituovaný nezávisle 0 až 4 R³,

kde k, A, X, R², R³, R⁴, R⁷ a R¹⁰ mají vpředu uvedený význam,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli,

35 přičemž do rozsahu těchto inhibitorů HIV proteas spadají následující sloučeniny:

GB-53 [(8-((CH₂)₆(CH)₃CCH₂-O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na,

GB-60 [(8-((5-(CH₃)₂N)-1-C₁₀H₆-SO₂NH-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na,

GB-63 [(8-(C₆H₄(CO)(SO₂)N-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na

40 GB-78 [1,3,5-((1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₁))-8-(OCH₂CH₂)₂O)₃-C₆H₃]Na₃,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Dále předmětem vynálezu je použití sloučenin vybraných ze skupiny

GB-72 [(8-(kalix[4]aren-O-(CH₂-CH₂O)₂)-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na

45 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

a jejich farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léčiva jako inhibitoru HIV proteázy.

50 Dále předmětem vynálezu jsou nové sloučeniny vybrané ze skupiny

- GB-46 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(CB_{10}H_{10})-CH_2CH_2OCH_2-CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$
- GB-48 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-CH_2-CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$
- 5 GB-49 $[(8-((CB_{10}H_{11})NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]K$
- GB-50 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2-CH_2CH_2OCH_2-CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$
- GB-51 $[(8-((4-CH_3)-C_6H_4-SO_2NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- 10 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 $[(8-((CH_2)_6(CH)CCH_2-O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-57 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2N(SO_2((4-CH_3)-C_6H_5))-CH_2-CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$
- 15 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-63 $[(8-(C_6H_4(CO)(SO_2)N-(CH_2-CH_2O)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-65 $[(8-(((4-CH_3)-C_6H_4SO_2)_2N-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- 20 GB-67 $[(8-((4-NH_2)-C_6H_4SO_2NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-70 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8,8'-\mu-NH-CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$
- GB-71 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8,8'-\mu-N(CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11}))]Na_2$
- 25 GB-78 $[1,3,5-((1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2O)_3-C_6H_3]Na_3$
- GB-79 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2O)_3-NH]Na_2$
- GB-80 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH-CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$
- GB-90 $[(8-((2-CH_3)-C_6H_4-SO_2NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]-Na$
- 30 GB-91 $[(8-(2,4,6-(CH_3)_3-C_6H_2-SO_2NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$
- GB-104 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(CH_2C_6H_5)-CH_2CH_2-OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$
- 35 GB-105 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(CH_2CH_2OH)-CH_2CH_2-OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$
- GB-106 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(C(CH_3)_3)-CH_2CH_2OCH_2-CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, které jsou vhodné pro použití jako inhibitory HIV proteázy.

40

Dále předmětem vynálezu je způsob přípravy nových sloučenin

GB-49, GB-51, GB-52, GB-53, GB-60, GB-63, GB-65, GB-67, GB-70, GB-90, GB-91, který spočívá v tom, že se sloučeninou

L-Y-Z nebo L-Z,

45

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 až 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 až 1527; Sivaev I. B., Stariková Z. A., Sjöberg S., Bregadze V. I., *J. Organomet. Chem.* 2002 649, 1 až 8), zde je použit ve zdokonalené podobě k přípravě nových sloučenin.

Obdobou je způsob přípravy sloučenin GB–46, GB–48, GB–50, GB–57, GB–71, GB–72, GB–73, GB–74, GB–75, GB–78, GB–79, GB–80, GB–104, GB–105 a GB–106, který spočívá v tom, že se sloučeninou

L–Y–Z nebo L–Z,

kde L je vybráno ze skupiny tvořené polyoleátem a/nebo polyfenolátem 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), 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)klastřů.

Dále předmětem vynálezu je léčivo určené k léčbě AIDS, které obsahuje nejméně jeden inhibitor HIV proteasy obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Léčivo určené k léčbě AIDS s výhodou obsahuje nejméně jeden z vpředu uvedených inhibitorů HIV proteasy.

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 na výkresech

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 vynálezu

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

5

Obecná metoda syntézy nových látek GB-46, GB-48, GB-49, GB-50, GB-51, GB-52, GB-53, GB-57, GB-60, GB-63, GB-65, GB-67, GB-70, GB-78, GB-79, GB-80, GB-90, GB-91, GB-104, GB-105 a GB-106.

10

Sloučenina L-Y-Z (1,5 mmol), popřípadě L-Z, kde L, Y a Z mají vpřed uvedený význam, je přidána k suspenzi NaH (80%, chráněný olejem) (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).

15

Reakce je ukončena obvykle během 5 až 10 min. Po ochlazení na teplotu místnosti 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 dichlormethanem (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 dichlormethanu 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).

25

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.

30

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

Při přípravě 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.

35

GB-72 až GB-75

Sloučeniny byly připraveny reakcí kalix[4]arenu s 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollidem) podle výše uvedeného postupu.

40

Charakterizace sloučenin připravených podle vpředu uvedené „Obecné metody syntézy nových látek“

45

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 $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{B}$: 4,11 ppm (t, 2H) a 3,81 ppm (t, 2H), seskupení $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$: obě CH_2 -skupiny resonují v rozmezí 3,64–3,59 ppm (m, 4H). Hydratační voda: charakteristický široký signál při cca 4,30 ppm.

50

^{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.

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

5

Známe 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 spolu-
 10 autorů této přihlášky vynálezu (Konvalinka, J., Litera, J., Weber, J., Vondrásek, J., Hradilek, 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 až 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
 15 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 paranitrofenylalanin). 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,
 20 J., Andreánsky, M., Sedláček, J. and Strop, P. (1993) *Arch. Biochem. Biophys.* 304, 1 až 8) a jsou uvedeny v tabulce 1.

25

Tabulka 1: Hodnoty IC₅₀ jednotlivých inhibitorů stanovené pro divoký typ HIV-1 proteasy.

Inhibitor	IC ₅₀
GB-46	50 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-57	70 nM
GB-60	260 nM
GB-63	130 nM
GB-65	120 nM
GB-67	200 nM
GB-70	230 nM

Inhibitor	IC ₅₀
GB-71	250 nM
GB-72	210 nM
GB-73	110 nM
GB-74	100 nM
GB-75	91 nM
GB-78	120 nM
GB-79	130 nM
GB-80	140 nM
GB-90	230 nM
GB-91	210 nM
GB-104	140 nM
GB-105	140 nM
GB-106	130 nM

30

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.

35

Tabulka 2: Inhibiční konstanty K_i [nM] divokého typu a rezistentních variant HIV-1 proteasy pro klinicky používané inhibitory sequinavir (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) *Microbial Immunol.* 40(5), 381 až 8).

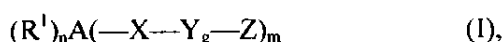
Buňky PM1 infikované virovým kmenem NL4-3 byly pasážovány dva dny po infekci a zředěny 1:10 čerstvými, neinfikovanými buňkami. Pro odstranění nenavázaného viru byly buňky promyty předeřhřátým médiem čtyři hodiny po infekci. Poté byly buňky inkubovány po 40 hodin s proteasovým inhibitorem podle vynálezu 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 TLR promotor z HIV spojený s genem pro beta-galaktosidasu, aktivovaným Tat proteinem produkovaným přichozím virem. Dva dny po infekci byly reportérové buňky lisovány a fixovány směsí methanol/acetone. Beta-galaktosidasová aktivita infikovaných buněk byla vizualizována 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 μ M. 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

- 5 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
10 inhibitorech jsou koordinovány na atom přechodného kovu, vybraného ze skupiny tvořené Co, Fe, Ni a Ru, obecného vzorce I



- 15 kde A je klastrový anion $B_{10}H_{10}^{(2-)}$, $B_{12}H_{12}^{(2-)}$, $CB_6H_7^{(-)}$, $CB_7H_8^{(-)}$, $CB_9H_{10}^{(-)}$, $CB_{10}H_{11}^{(-)}$, $CB_{11}H_{12}^{(-)}$, $SiB_{11}H_{12}^{(-)}$, $SiB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $SnB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $GeB_{11}H_{11}^{(2-)}$, $7,8-C_2B_9H_{12}^{(-)}$, $7,9-C_2B_9H_{12}^{(-)}$, $Si_2B_{10}H_{12}^{(-)}$, $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Co(III)]^{(-)}$, $[(1,7-C_2B_9H_{11})_2-3-Co(III)]^{(-)}$, $[(C_2B_9H_{11})Co(III)-(C_2B_8H_{10})Co(III)(C_2B_9H_{11})]^{(2-)}$, $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Fe(III)]^{(-)}$, $[(1,7-C_2B_9H_{11})_2-3-Fe(III)]^{(-)}$,
20 $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-Ni(III)]^{(-)}$, $[1-(C_5H_5)Fe(III)(CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_5H_5)Co(III)(1,2-CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_5H_5)Ni(III)(1,2-CB_{10}H_{11})]^{(-)}$, $[(C_2B_{10}H_{12})_2M(III)]^{(-)}$ nebo neutrální klaster $1,2-C_2B_8H_{10}$, $1,6-C_2B_8H_{10}$, $1,10-C_2B_8H_{10}$, $1,2-C_2B_{10}H_{12}$, $1,7-C_2B_{10}H_{12}$, $1,12-C_2B_{10}H_{12}$, $P_2B_{10}H_{10}$, $SB_{11}H_{11}$, H_{11} , $PB_{11}H_{11}$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})-Co(III)]$, $[(C_5H_5)(1,7-C_2B_9H_{11})-3-Co(III)]$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})-Fe(III)]$, $[(C_5H_5)(1,7-C_2B_9H_{11})-Fe(III)]$, $[(C_5H_5)(1,2-C_2B_9H_{11})Ni(III)]$, $[(C_5H_5)Fe(II)-(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_5H_5)Ru(II)(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_3B_8H_{11})_2-Fe(II)]$, $[(C_5H_5)Fe(II)(C_3B_7H_{10})]$, $[1-(C_5H_5)-Fe(II)(PC_2B_8H_{10})]$, $[(C_2B_9H_{11})-Co(III)(C_3B_8H_{11})]$, $[(C_2H_{10}H_{12})-M(III)(C_5H_5)]$, kde substituenty obecného vzorce $-X-Y-Z$ a R^1 jsou navázány na atomech boru, uhlíku nebo heteroatomech
25 klastru A,

kde j je 1 až 3,

- 30 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 trifluormethoxy skupinu,

m je 0, 1 a 2,

n je 0 až 12,

- 35 g je 0 nebo 1

X je různé nebo stejné a značí skupinu $-(CH_2CH_2O)_q-$, $-(OCH_2CH_2)_q-$, $-(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2-$, $-(OCH_2CH_2)_qN(R^3)-$, $-(OCH_2CH_2)_qN^+(R^3)(R^7)-$, $-(OCH_2CH_2)_qN(R^3)(CH_2CH_2O)_q-$, $-(OCH_2CH_2)_qN^+(R^3)(R^7)(CH_2CH_2O)_q-$,

- 40 v případě metallakarboranů typu $[(1,2-C_2B_9H_{11})_2-3-M(III)]^{(-)}$ je dále na X můstkově vázaná skupina $>N(R^3)^+$, 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, $-(CH_2CH_2O)_q-A$, $-S(=O)_k(R^7)$, $-C(=O)(R^5)$,
45 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, 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 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny tvořené z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 4
50 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, $-\text{CH}_2\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^7)$, $-\text{C}(=\text{O})(R^5)$, $-\text{OC}(=\text{O})(R^7)$, $-\text{O}(R^7)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, $-\text{S}(=\text{O})_k(R^7)$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(R^7)$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(R^7)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{C}(=\text{O})(R^7)$, $=\text{N}-\text{O}(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^8)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^7)\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{S}(=\text{O})_2(R^7)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R^7)(R^8)$, 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, pentafluorfenyl, fenylmethyl, fenethyl, fenoxo, fenylmethoxy, nitro, C_7 až C_{10} arylalkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{NH}_2)$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, sulfonamid, formyl, C_3 až C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $-\text{N}(R^7)(R^8)$, 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, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^7)$, $2-(1-\text{morfolino})\text{ethoxy}$, azido, $-\text{C}(R^8)=\text{N}-\text{O}(R^8)$, C_5 až C_{14} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R^{11} , 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 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 alkylamino-karbonyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , C_3 až C_6 alkoxyalkyl substituovaný 0 až 3 R^{14} , chránící skupinu na aminoskupině ze skupiny ftalimid a benzyl, pokud je R^7 vázán na atom dusíku, nebo chránící skupinu na hydroxyskupině ze skupiny pentafluorfenyl a dibenzylmethyl, 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, fenoxo, benzyl-oxy, nitro, C_7 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_4 až C_6 cykloalkoxy, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $-\text{NH}_2$, 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, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $2-(1-\text{morfolino})\text{ethoxy}$, azido, 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, fenoxo, 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, $-\text{O}(R^7)$, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $-\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^7)(R^8)$, 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, $-\text{S}(=\text{O})_k(R^7)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2(R^8)$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $2-(1-\text{morfolino})\text{ethoxy}$, $-\text{C}(R^8)=\text{N}-\text{O}(R^8)$,

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^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, $-\text{N}(R^7)(R^8)$,

nebo pokud je R^6 připojen k nasycenému atomu uhlíku, R^6 může být $=\text{O}$ nebo $=\text{S}$, kde k a R^7 mají vpředu uvedený význam,

kde R^8 je stejné nebo různé a značí

vodík, hydroxy, trifluormethyl, 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, chránicí skupinu na aminoskupině ze skupiny ftalimid a benzyl, pokud je R^8 vázán na atom dusíku, nebo chránicí skupinu na hydroxyskupině ze skupiny pentafluorfenyl a dibenzylmethyl, 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, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl, $\text{C}(\text{R}^8)=\text{N}-\text{O}(\text{R}^8)$, kde R^7 a R^8 mají vpředu uvedený význam,

R^7 a R^8 mohou být alternativně připojeny tak, aby tvořily $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,

kde R^5 je různé nebo stejné a značí

vodík, halogen, fenylmethyl, fenethyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{NH}_2)$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, sulfonamid, azido, formyl, fenoxo, fenylmethoxy, nitro, kyano, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^7)$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^7)$, $-\text{O}(\text{R}^7)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, $-\text{S}(=\text{O})_k(\text{R}^7)$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^7)$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^7)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})(\text{R}^7)$, $=\text{N}-\text{O}(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^8)$, $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(-\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{C}(\text{R}^8)=\text{N}-\text{O}(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^8)-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^7)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, 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, C_7 až C_{10} arylalkyl 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 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 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, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{NH}_2)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, 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 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, $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{C}(\text{R}^8)=\text{N}-\text{O}(\text{R}^8)$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(\text{R}^7)$, $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{S}(=\text{O})_k(\text{R}^7)$, $-\text{S}(=\text{O})_k\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^5)$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^5)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^7)$, fenyl, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{C}(=\text{O})-(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkyl})-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^7)$, 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,

5 kde R^{13} je různé nebo stejné a značí $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)N(R^7)NH(R^8)$,
 $-C(=O)C(R^5)_2N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)C(R^5)_2N(R^7)NH(R^8)$, $-C(=O)C(R^5)_2N(R^7)C(=O)O(R^7)$,
 $-C(=O)H$, $-C(=O)(R^5)$, $-C(=O)-(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkyl})-N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkyl})-$,
 $N(R^7)C(=O)O(R^7)$,

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

10 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 halo-
alkyl, C_1 až C_4 alkoxykarbonyl, $-C(=O)OH$, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyl
nebo $-C(R^8)=N-O(R^8)$,

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

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

20 kde Y je různé nebo stejné a značí C_1 až C_{10} alkandiyl substituovaný 0 až 4 substituenty ze skupi-
ny 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 uvedený význam,

25 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 perfluoralkyl, C_3 až C_{14} karbocyklus substituovaný 0 až 3 R^5 nebo 0 až 3 R^6 , nebo 5- až
30 10-členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,
nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2 ethylenglykoly, 0 až 2 diethylenglykoly, 0 až 2 R^6 ,

kde A , X , R^5 , R^6 , R^7 , R^{11} a R^{14} mají vpředu uvedený význam,

35 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 alke-
nyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , C_2 až C_8 alkynyl substituovaný 0 až 3 R^{10} , a C_3 až C_{14} karbo-
cyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R^{10} nebo 0 až 5 R^{11} , 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 R^{11} ,

kde R^{10} a R^{11} mají vpředu uvedený význam,

40 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 ,

45 kde k , A , X , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 a R^{10} mají vpředu uvedený význam,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli,

příčemž do rozsahu tohoto nároku dále spadají následující sloučeniny:

GB-53 $[(8-((CH_2)_6(CH)_3CCH_2-O-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$,

50 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-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-78 $[1,3,5-((1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2O)_3-C_6H_3]Na_3$,
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Použití sloučenin podle nároku 1 vybraných ze skupiny

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 $[1,2,3,4-((1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2O)_4-kalix[4]aren]Na_4$
a jejich farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léčiva jako inhibitoru HIV proteázy.

3. Sloučeniny podle nároku 1, vybrané ze skupiny

GB-46 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(CB_{10}H_{10})-CH_2CH_2OCH_2-CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$

GB-48 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-CH_2-CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$

GB-49 $[(8-((CB_{10}H_{11})NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]K$

GB-50 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2-CH_2CH_2OCH_2-CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$

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-57 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2N(SO_2((4-CH_3)-C_6H_5))-CH_2-CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$

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-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-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 $[(8-((4-NH_2)-C_6H_4SO_2NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$

GB-70 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8,8'-\mu-NH-CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$

GB-71 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8,8'-\mu-N(CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11}))_2]Na_2$

GB-78 $[1,3,5-((1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2O)_3-C_6H_3]Na_3$

GB-79 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2O)_3-NH]Na_2$

GB-80 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH-CH_2CH_2OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$

GB-90 $[(8-((2-CH_3)-C_6H_4-SO_2NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]-Na$

GB-91 $[(8-(2,4,6-(CH_3)_3-C_6H_2-SO_2NH-(CH_2-CH_2O)_2)-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$

GB-104 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(CH_2C_6H_5)-CH_2CH_2-OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$

GB-105 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(CH_2CH_2OH)-CH_2CH_2-OCH_2CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$

GB-106 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2NH(C(CH_3)_3)-CH_2CH_2OCH_2-CH_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na$

a jejich farmaceuticky přijatelné soli pro použití jako inhibitory HIV proteázy.

- 5 4. Způsob přípravy sloučenin GB-49, GB-51, GB-52, GB-53, GB-60, GB-63, GB-65, GB-67, GB-70, GB-90, GB-91 podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, 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,

- 10 a kde Y a Z mají v nároku 1 uvedený význam,
působí na 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollid).

5. Způsob přípravy sloučenin GB-46, GB-48, GB-50, GB-57, GB-71, GB-72, GB-73, GB-74, GB-75, GB-78, GB-79, GB-80, GB-104, GB-105 a GB-106 podle nároků 2 a 3,
15 **v y z n a č u j í c í s e t í m**, 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 v nároku 1 uvedený význam,

- 20 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.

- 25 6. Léčivo určené k léčbě AIDS, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje nejméně jeden inhibitor HIV proteasy podle nároku 1 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

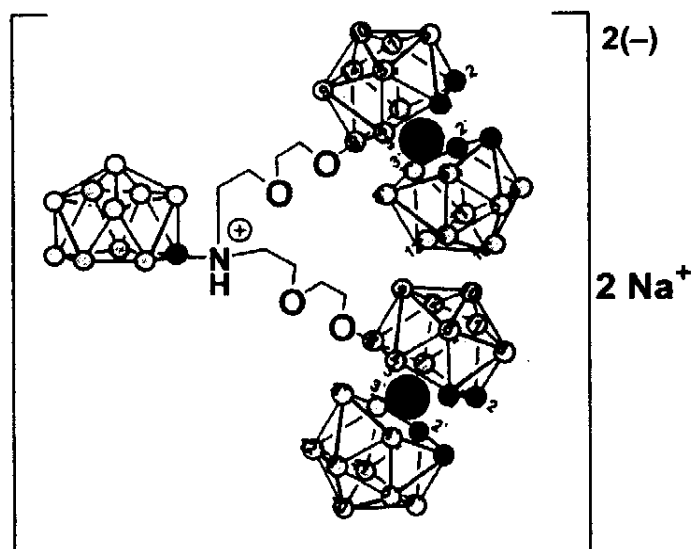
7. Léčivo určené k léčbě AIDS, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje nejméně jeden z inhibitorů HIV proteasy podle nároků 2 a/nebo 3.

30

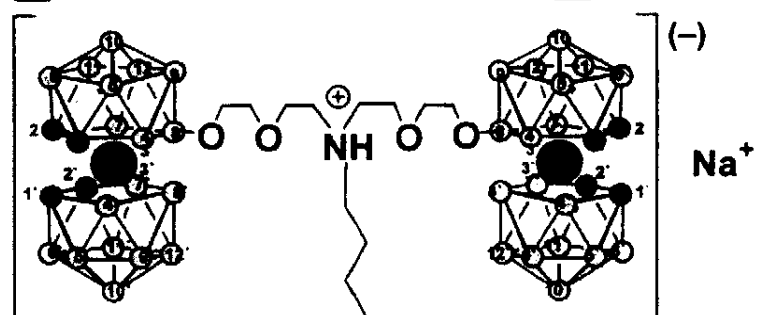
8 výkresů

Obrázek 1

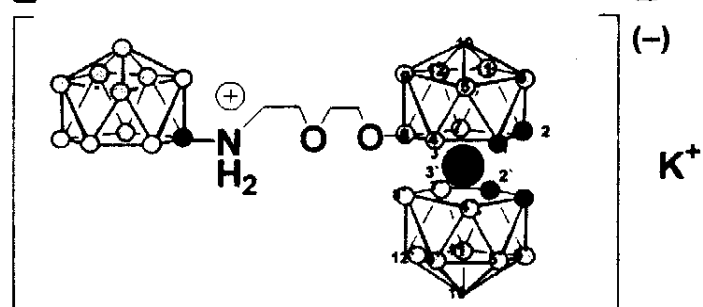
GB-46



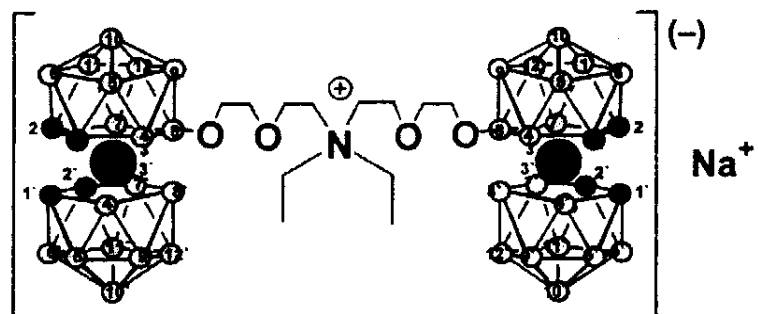
GB-48

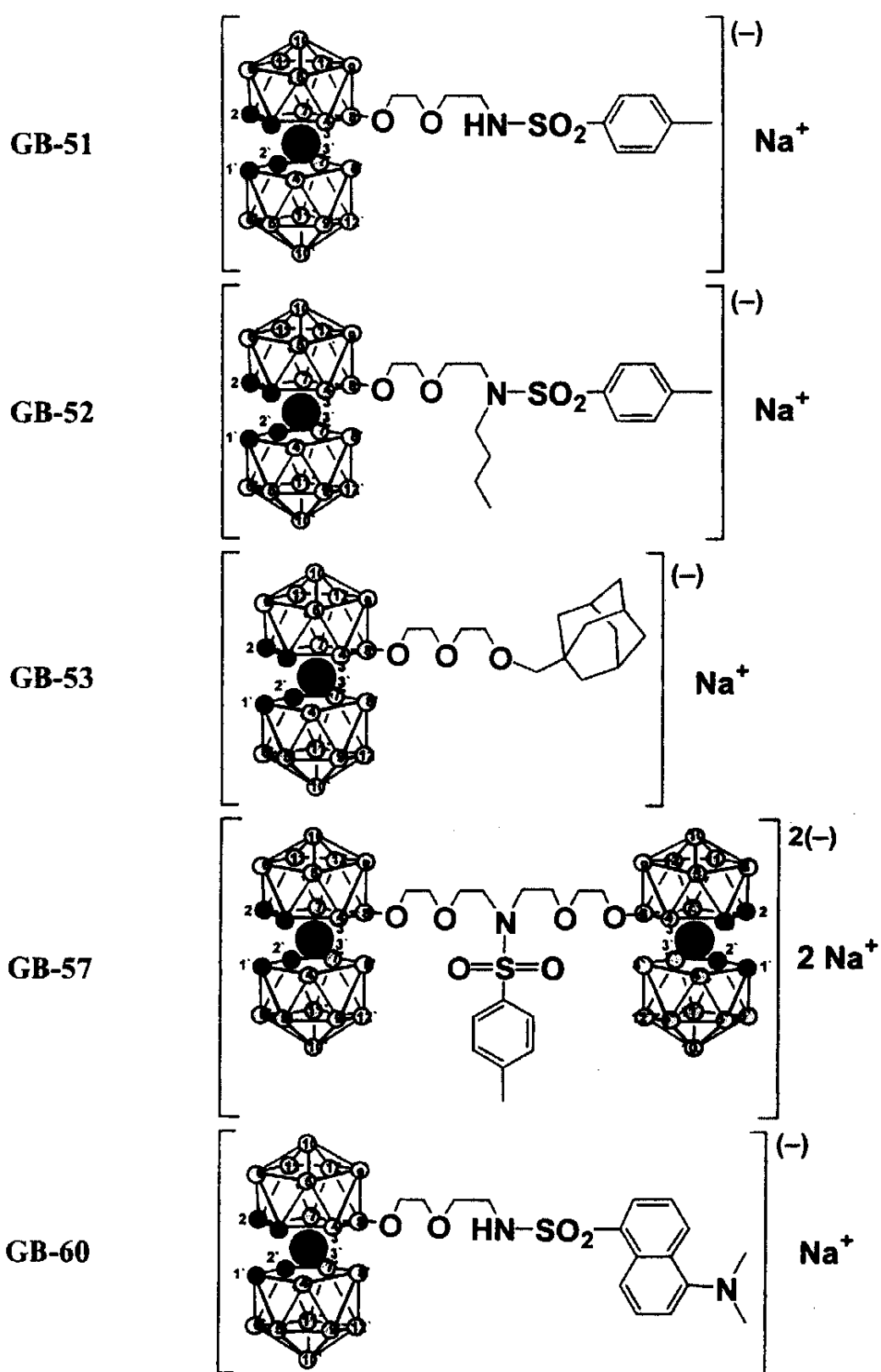


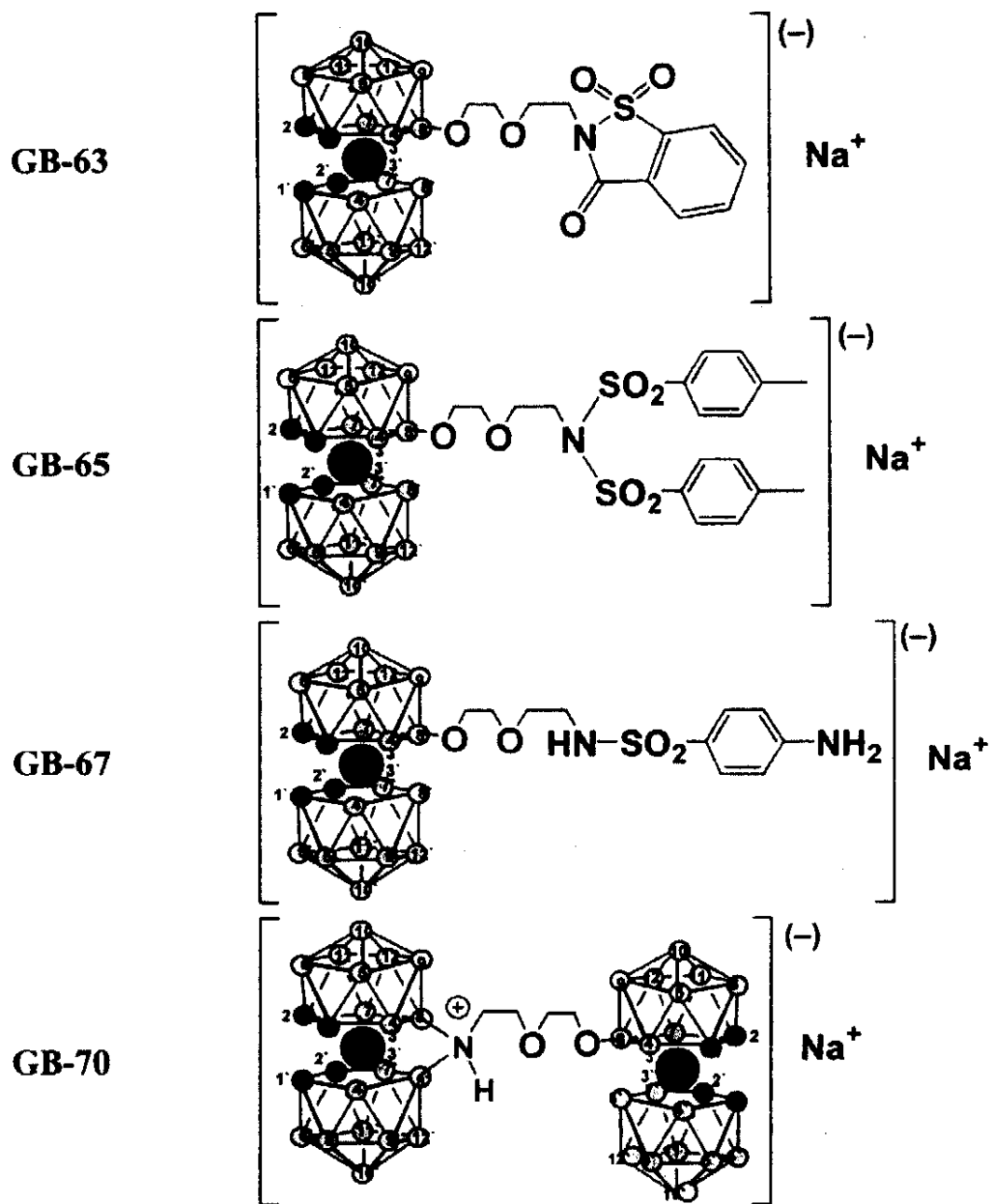
GB-49



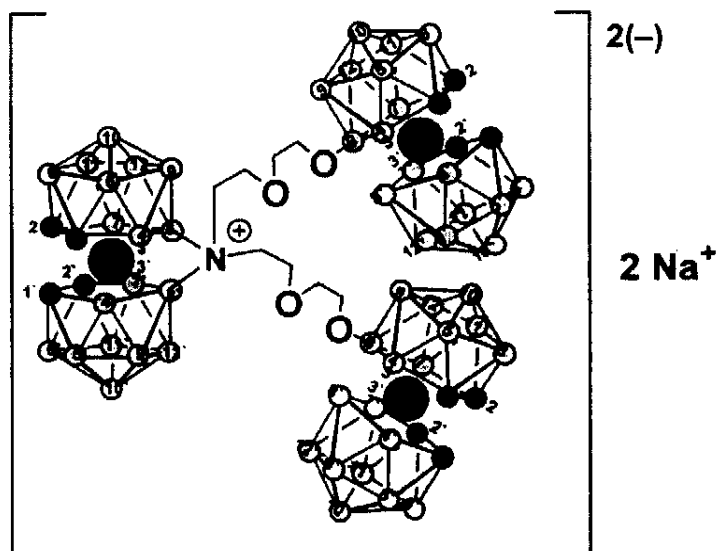
GB-50



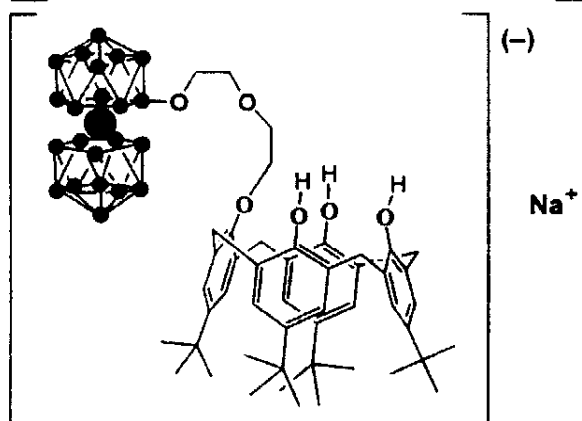




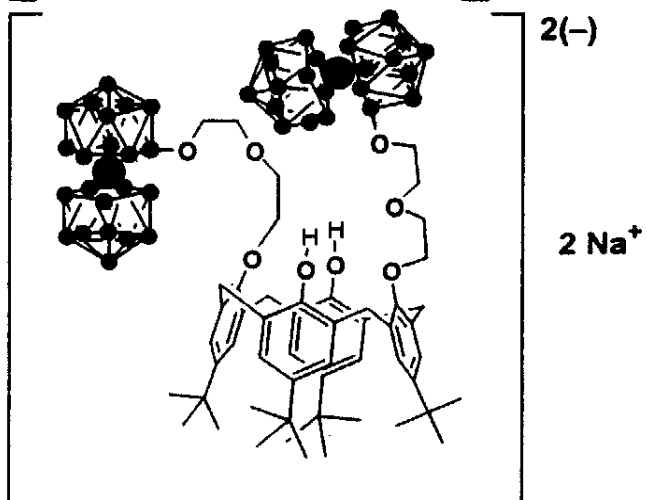
GB-71



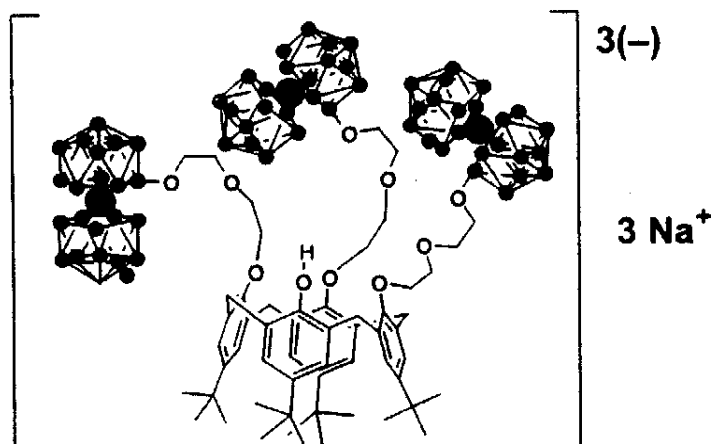
GB-72



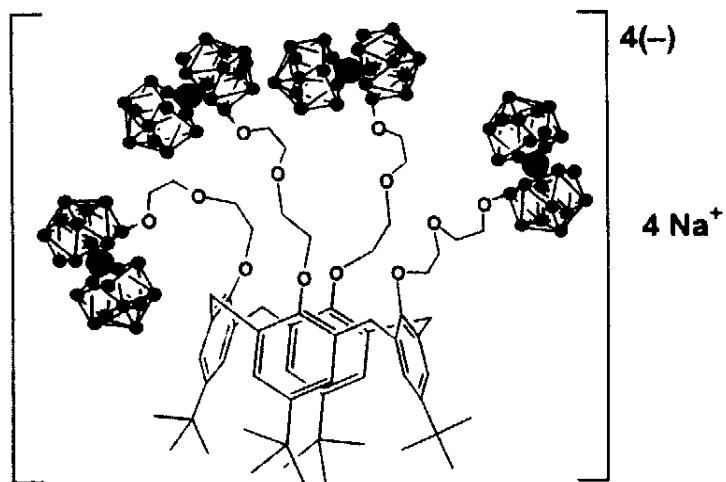
GB-73



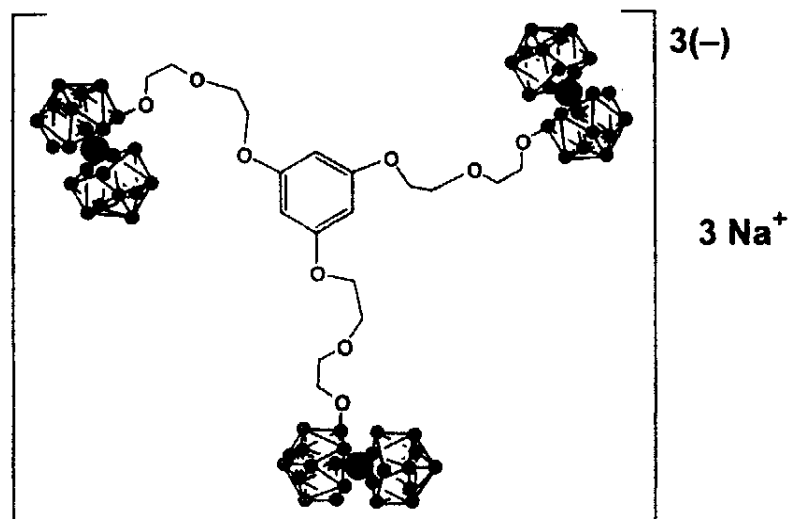
GB-74



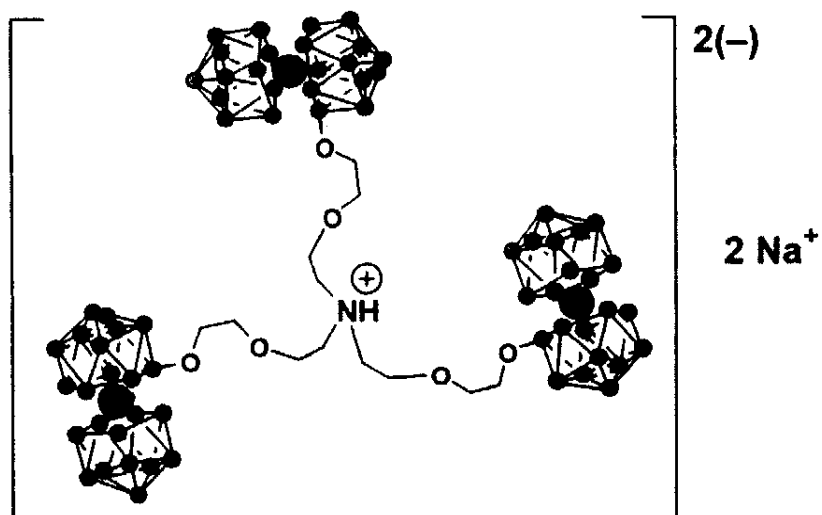
GB-75



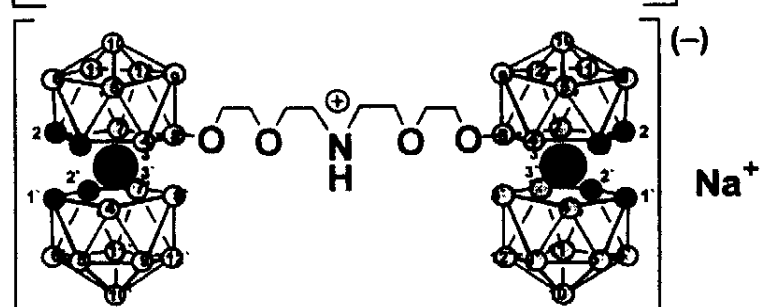
GB-78



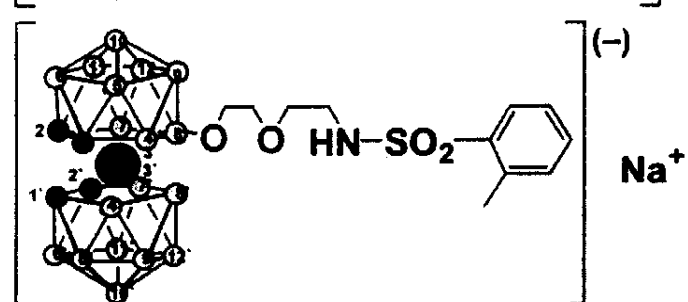
GB-79



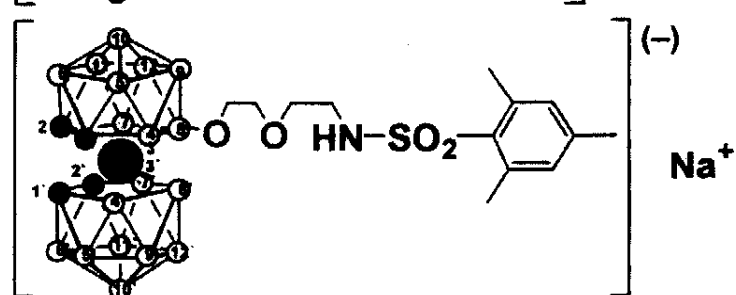
GB-80



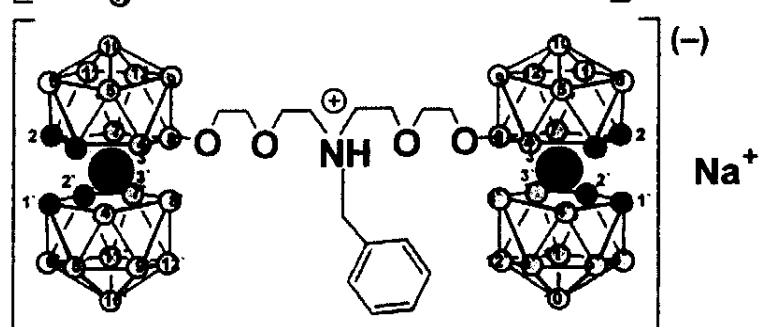
GB-90



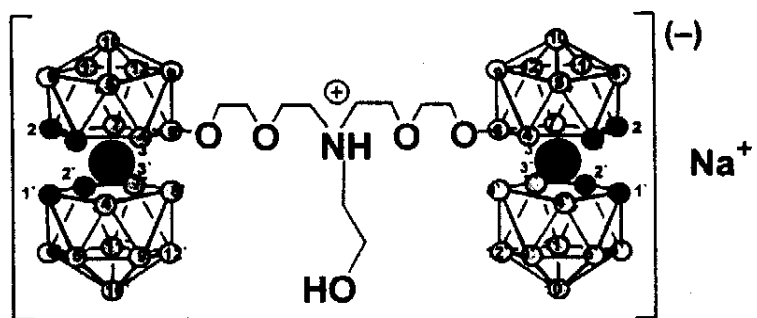
GB-91



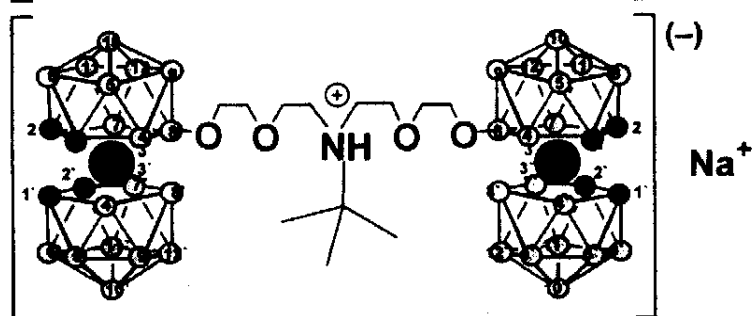
GB-104



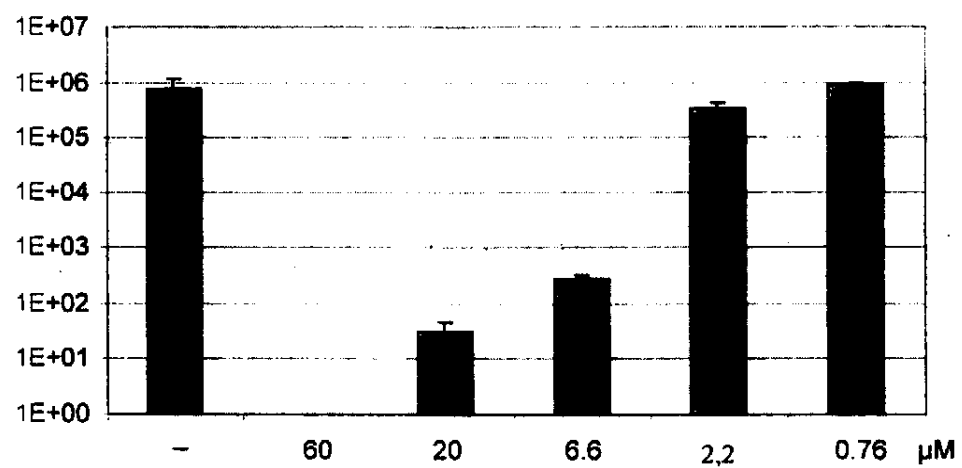
GB-105



GB-106



Obrázek 2



Konec dokumentu
