

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-162**
(22) Přihlášeno: **29.01.2004**
(40) Zveřejněno: **15.06.2005**
(**Věstník č. 06/2005**)
(47) Uděleno: **20.04.05**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.06.2005**
(**Věstník č. 6/2005**)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. :
C 07 F 5/02
A 61 K 31/69
A 61 P 31/18

(73) Majitel patentu:

VŠCHT Praha, 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
Grüner Bohumír RNDr. CSc., Praha, CZ
Plešek Jaromír Doc. RNDr. CSc., Praha, CZ
Lepšík Martin Mgr., Praha, CZ
Pokorná Jana Ing., Praha, CZ
Kräusslich Hans-Georg Prof. PhD., Heidelberg, DE
Bodem Jochen PhD., Heidelberg, DE

(74) Zástupce:

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

(54) Název vynálezu:

Nové inhibitory HIV proteasy

(57) Anotace:

Inhibitory HIV proteasy obsahující 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, boranové, karboranové, nebo metallakarboranové klastry jsou periferně substituovány skupinami zvyšujícími interakční energii mezi HIV proteasou a inhibitorem, 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, a jejich využití, a to jak in vitro, tak in vivo. Zavedení derivátů klastrových sloučenin boru jako nového strukturního prvku přináší inhibiční vlastnosti pro HIV proteasu a její mutanty, které jsou rezistentní vůči jiným inhibitorům. Nízká toxicita, stabilita a biokompatibilita, spolu s vysokou účinností činí tyto sloučeniny boru vhodnými pro terapii AIDS.

Nové 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., Rey, J., Nugerye, R., Charnaret, M., Gruet, S., Danget, J., Axler-Blin, C., Rouzioux, F., Rosenbaum, C., 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.

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 reverzní transkriptasy. Retroviry se dále dělí do tří rodů: onkoviry, lentiviry a spumaviry (Gelderblom, H. R., Marx, P. A., Özel, M., Gheysen, D., Munn, R. J., Joy, K. I., Pauli, G. (1991) *AIDS* **5**, 159–180). 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.

25

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., Marx, P. A., Özel, M., Gheysen, D., Munn, R. J., Joy, K. I., Pauli, G. (1991) *AIDS* **5**, 159–180).

35

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.

40

Replikační cyklus HIV uvnitř hostitelské buňky můžeme rozdělit do několika etap (Kräusslich, H–G. (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. Reverzní 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 syntetizují virové polyproteinové prekurzory 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 prekurzory Gag a Gag–Pol jsou v nezralé částici štěpeny virem kódovanou

55

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., Ketn, S.B.H. (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 proteino-
vého řetězce a jeho struktura je stabilizována sítí vodíkových vazeb.

HIV PR se musí nejprve autokatalyticky vyštěpit z 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 pod místem 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).

25 Inhibitory HIV proteasy

Několik kroků životního cyklu HIV bylo vybráno jako bod možného terapeutického zásahu. Jedná se především o reverzní transkriptasu (dideoxynukleosidy, jejich analoga 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 patentové přihlášky, 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.

40 Vznik rezistence 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 rezistentního vůči příslušnému inhibitoru. Tento jev vede k rezistenci 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) *Vitamins and Hormones* **58**, 213–256).

Hlavními faktory, které jsou zodpovědné za rychlý vývoj rezistentních 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 reverzní transkriptasy, genomové rekombinace a selekční síly lidského imunitního systému.

Existuje několik možných strategií, kterými si virus může vyvinout rezistenci 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 rezistenci 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, hydroxyethyloaminový, 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 virálních 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 HIV VP inhibitoru 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 analýzou komplexů HIV PR a dosud známých inhibitorů, případě testováním kombinatoriálních nebo jiných knihoven chemických sloučenin.

Podstata vynálezu

Uvedené nevýhody odstraňují inhibitory HIV proteasy podle vynálezu, které obsahují 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, boranové, karboranové, nebo metallakarboranové klastry jsou periferně substituovány skupinami zvyšujícími interakční energii mezi HIV proteasou a inhibitorem, přičemž počet boranových, karboranových, nebo metallokarboranových 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.

V klastrech mohou být přítomné další heteroatomy, které jsou vybrány ze skupiny tvořené N, P, Si, Ge, Sn, S.

Inhibitory HIV proteasy podle vynálezu se vyznačují obecným vzorcem I,



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

20 kde j je 1 až 3,

M značí Fe, Co, Ni, Ru

25 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,

30 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, $-O(CH_2CH_2O)_q-$, fenylen substituovaný nezávisle 0 až 3 substituenty R^{14} ,

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

40 kde q nabývá hodnot 0 až 12,

kde R^3 je stejné nebo různé 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} karbo-
 45 cyklický systém substituovaný 0 až 5 R^{10} nebo 0 až 5 R^{11} , nebo 5- až 10členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny tvořené z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2 R^{11} ,

50 kde R^{10} je stejné nebo různé a značí 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) , $=N-O(R^8)$, $-N(R^8)C(=O)(R^8)$, $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^8)S-$ $(=O)_2N(R^7)(R^8)$, $-N(R^8)S(=O)_2(R^7)$, $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, fenylmethyl, fenethyl, fenoxo, fenylmethoxy, nitro,
 55 C_7 až C_{10} arylalkyl, $-C(=O)-NH(OH)$, $-C(=O)-NH(NH_2)$, $-B(OH)_2$,

sulfonamid, formyl, C₃ až C₆ cykloalkoxy, C₁ až C₄ alkyl substituovaný —N(R⁷)(R⁸), C₁ až C₄ hydroxyalkyl, methyldioxy, ethyldioxy, C₁ až C₄ haloalkyl, C₁ až C₄ haloalkoxy, C₁ až C₄ alkoxykarbonyl, C₁ až C₄ alkylkarbonyloxy, C₁ až C₄ alkylkarbonyl, C₁ až C₄ alkylkarbonyl-amino, —OCH₂C(=O)O(R⁷), 2-(1-morfolino)ethoxy, azido, —C(R⁸)=N—O(R⁸), C₅ až C₁₄ karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R¹¹, nebo 5– až 10členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo týž heterocyklus substituovaný 0 až 2 R¹¹,

10 kde k nabývá hodnot 0, 1 a 2

kde R⁷ je stejné nebo různé a značí

15 vodík, fenyl substituovaný 0 až 3 R¹⁴, fenylmethyl substituovaný 0 až 3 R¹⁴, C₁ až C₆ alkyl substituovaný 0 až 3 R¹⁴, C₂ až C₄ alkenyl substituovaný 0 až 3 R¹⁴, C₁ až C₆ alkylkarbonyl substituovaný 0 až 3 R¹⁴, C₁ až C₆ alkoxykarbonyl substituovaný 0 až 3 R¹⁴, C₁ až C₆ alkylamino-karbonyl substituovaný 0 až 3 R¹⁴, C₃ až C₆ alkoxyalkyl substituovaný 0 až 3 R¹⁴, libovolnou chránicí skupinu na aminoskupině, pokud je R⁷ vázán na atom dusíku, nebo libovolnou chránicí skupinu na hydroxyskupině, pokud je R⁷ vázán na atom kyslíku,

20 kde R¹⁴ je různé nebo stejné a značí

25 H, keto, halogen, kyano, —CH₂NH₂, —NH₂, —C(=O)OH, —OC(=O)(C₁ až C₃ alkyl), —OH, C₂ až C₆ alkoxyalkyl, —C(=O)NH₂, —OC(=O)NH₂, —NHC(=O)NH₂, —S(=O)₂NH₂, C₁ až C₄ alkyl, C₂ až C₄ alkenyl, C₃ až C₁₀ cykloalkyl, C₃ až C₆ cykloalkylmethyl, benzyl, fenethyl, fenoxo, benzyloxy, nitro, C₇ až C₁₀ arylalkyl, —C(=O)—NH(OH), —C(=O)—NH(NH₂), —B(OH)₂, C₃ až C₆ cykloalkoxy, C₁ až C₄ alkyl substituovaný —NH₂, C₁ až C₄ hydroxyalkyl, methyldioxy, ethyldioxy, C₁ až C₄ haloalkyl, C₁ až C₄ haloalkoxy, C₁ až C₄ alkoxykarbonyl, C₁ až C₄ alkylkarbonyloxy, C₁ až C₄ alkylkarbonyl, C₁ až C₄ alkylkarbonylamino, —OCH₂C(=O)OH, 2-(1-morfolino)ethoxy, azido, aryl(C₁ až C₃ alkyl), C₅ až C₁₄ karbocyklický zbytek, 5– až 10členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo týž heterocyklus substituovaný 0 až 3 R⁶,

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

40 fenyl, fenylmethyl, fenethyl, fenoxo, fenylmethoxy, halogen, hydroxy, nitro, kyano, C₁ až C₄ alkyl, C₃ až C₆ cykloalkyl, C₃ až C₆ cykloalkylmethyl, C₇ až C₁₀ arylalkyl, C₁ až C₄ alkoxy, —C(=O)OH, —C(=O)—NH(OH), —C(=O)—NH(NH₂), —B(OH)₂, sulfonamid, formyl, C₃ až C₆ cykloalkoxy, —O(R⁷), C₁ až C₄ alkyl substituovaný —N(R⁷)(R⁸), —N(R⁷)(R⁸), C₂ až C₆ alkoxyalkyl, C₁ až C₄ hydroxyalkyl, methyldioxy, ethyldioxy, C₁ až C₄ haloalkyl, C₁ až C₄ haloalkoxy, C₁ až C₄ alkoxykarbonyl, C₁ až C₄ alkylkarbonyloxy, C₁ až C₄ alkylkarbonyl, C₁ až C₄ alkylkarbonylamino, —S(=O)_k(R⁷), —S(=O)₂N(R⁷)(R⁸), —NHS(=O)₂(R⁸), —OCH₂C(=O)OH, 2-(1-morfolino)ethoxy, —C(R⁸)=N—O(R⁸), 5– až 10členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo týž heterocyklus substituovaný 0 až 3 R⁹, C₃ až C₄ uhlíkatý řetězec jehož druhý konec je připojený k vedlejšímu atomu uhlíku na kruhu a vytváří 5– nebo 6členný kruh, tento 5– nebo 6členný kruh může být substituovaný na některém z alifatických uhlíků skupinami halogen, C₁ až C₄ alkyl, C₁ až C₄ alkoxy, hydroxy,

50 —N(R⁷)(R⁸), nebo pokud je R⁶ připojen k nasycenému atomu uhlíku, R⁶ může být =O nebo =S,

kde k a R⁷ má vpředu uvedený význam,

kde R^8 je stejné nebo různé a značí

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

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

10 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, $-\text{CH}_2\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^7)(R^8)$, 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 $\text{C}(R^8)=\text{N}-\text{O}(R^8)$, kde R^7 a R^8 mají vpředu uvedený význam,

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

kde R^5 je různé nebo stejné a značí

20 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, $-\text{CH}_2\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^7)$, $-\text{OC}(=\text{O})R^7$, $-\text{O}(R^7)$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, $-\text{S}(=\text{O})_k(R^7)$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(R^7)$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(R^7)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{C}(=\text{O})(R^7)$, $=\text{N}-\text{O}(R^8)$,
25 $-\text{N}(R^8)\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^8)$, $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^7)\text{C}(-\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{C}(R^8)=\text{N}-\text{O}(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{S}(=\text{O})_2(R^7)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, C_7 až C_{10} arylalkyl, C_3 až C_6 cykloalkyloxy, C_1 až C_4 alkyl substituovaný $-\text{N}(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 haloalkoxy, C_1 až C_4 alkoxykarbonylamino, 2-(1-morfolino)ethoxy, $-(C_1 \text{ až } C_3 \text{ alkyl})$ -
30 aryl substituovaný 0 až 2 R^6 , C_5 až C_{14} karbocyklický zbytek substituovaný 0 až 3 R^6 , 5- až 10členný 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,

35 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, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{NH}_2)$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, methylenedioxy, ethylenedioxy,
40 C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, $-\text{NHS}(=\text{O})_2(R^8)$, fenylmethoxy, halogen, 2-(1-morfolino)ethoxy, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^7)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^7)\text{N}(R^7)(R^8)$, kyano, 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, $-\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{C}(R^8)=\text{N}-\text{O}(R^8)$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(R^7)$, $-\text{N}(R^{12})(R^{13})$, $-\text{S}(=\text{O})_k(R^7)$, $-\text{S}(=\text{O})_k\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{C}(=\text{O})(R^5)$, $-\text{OC}(=\text{O})(R^5)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}(R^7)$, fenyl,
45 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^7)-(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkyl})$, $\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{12})(R^{13})$, $-\text{C}(=\text{O})-(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkyl})-\text{N}(R^7)\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^7)$,

C_1 až C_4 alkoxy substituovaný 0 až 4 skupinami nezávisle vybranými ze skupin: $-\text{R}^5$, C_3 až C_6 cykloalkyl, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^7)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^7)(R^8)$ nebo hydroxyl,

50 C_1 až C_4 alkyl substituovaný 0 až 4 skupinami nezávisle vybranými ze skupin: $-\text{R}^5$, $=\text{N}(R^8)$, $=\text{NN}(R^7)\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$ nebo $-\text{N}(R^7)(R^8)$,

55 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 6členný 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 6členný 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),

- 5 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,

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

- 10 kde R¹³ je různé nebo stejné a značí —C(=O)N(R⁷)(R⁸), —C(=O)N(R⁷)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) nebo 1 až 3 aminokyseliny spojené amidovými vazbami k atomu dusíku pomocí karboxylových skupin,

- 15 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 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 nebo —C(R⁸)=N—O(R⁸),

kde R⁷ a R⁸ mají vpředu uvedený význam,

- 25 kde Y je různé nebo stejné a značí C₁ až C₁₀ alkandiyl substituovaný 0 až 4 skupinami R²; oligoethylenglykol, nebo substituovaný oligoethylenglykol substituovaný skupinou R²; nebo C₁ až C₁₀ cykloalkandiyl substituovaný 0 až 4 skupinami R²; —C(=O)—; —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 a R³ mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

- 35 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, fenyl substituovaný nezávisle 0 až 5 substituenty R¹⁴, fenylen substituovaný nezávisle 0 až 3 substituenty R¹⁴, alkynyl substituovaný 0 až 3 R⁵, C₁ až C₈ perfluoroalkyl, C₃ až C₁₄ karbocyklus substituovaný 0 až 3 R⁵ nebo 0 až 3 R⁶, nebo 5 až 10členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2, oligoethylenglykol, R⁶,

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

- 45 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 10členný 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 v tomto nároku uvedený význam,

- 50 kde Z je různé nebo stejné a značí vodík, A, —X—A, —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 a C₁ až C₁₀ alkyl substituovaný 0 až 4 skupinami R²,

- 55 kde k, A, X, R², R³ a R⁴ mají vpředu v tomto nároku uvedený význam, a jejich farmaceuticky využitelné sole.

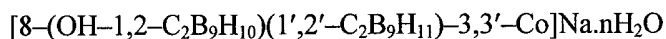
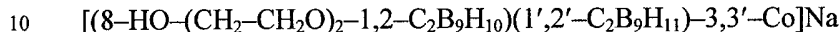
Inhibitory HIV proteasy a jejich farmaceuticky využitelné sole mohou mít též obecný vzorec II



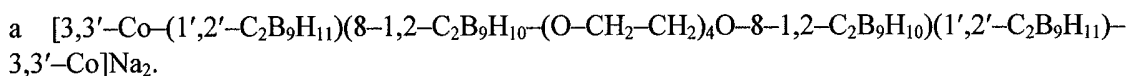
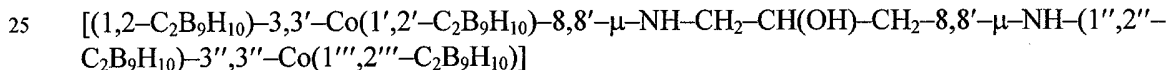
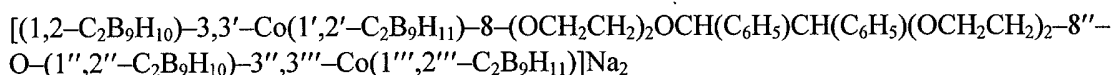
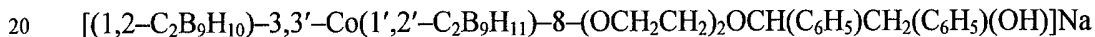
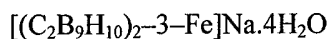
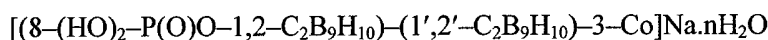
5

kde A, X, Z a R^1 a m, n mají vpředu uvedený význam.

Inhibitory HIV proteasy jsou zejména sloučeniny



15



30

Způsob přípravy nových sloučenin $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2-CH_2)_2OCH(C_6H_5)CH_2(C_6H_5)(OH)]Na$ a $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2OCH(C_6H_5)CH(C_6H_5)(OCH_2CH_2)_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$ spočívá podle vynálezu v tom, že se na *meso*-hydrobenzoin deprotonizovaný jedním nebo dvěma ekvivalenty NaH působí za laboratorní teploty roztokem obsahujícím jeden nebo dva ekvivalenty 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollidu) v toluenu.

35

Způsob přípravy nové sloučeniny $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{10})-8,8'-\mu-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-8,8'-\mu-NH-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{10})]$ spočívá v tom, že se na látku $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{10})-8,8'-\mu-NH]$ deprotonizovanou NaH a rozpuštěnou v diethylenglykol dimethyletheru (DME) působí za laboratorní teploty epichlorhydridem a produkt se získá purifikací reakční směsi na silikagelové koloně.

40

Způsob přípravy nové sloučeniny $[3,3'-Co-(1',2'-C_2B_9H_{11})(8-1,2-C_2B_9H_{10}-(O-CH_2-CH_2)_4O-8-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na_2$ spočívá v tom, že se na látku $[(8-HO-(CH_2-CH_2O)_2-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Me_3NH$ deprotonizovanou NaH a rozpuštěnou v diethylenglykol dimethyletheru (DME) působí za laboratorní teploty 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollidem) a produkt se získá purifikací reakční směsi na silikagelové koloně.

45

50 Předmětem vynálezu je též léčivo určené k léčbě AIDS vyznačující se tím, že obsahuje nejméně jeden inhibitor HIV proteasy obecného vzorce I a/nebo obecného vzorce II s výhodou vpředu uvedené nové sloučeniny.

5 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. Nízká toxicita, stabilita a biokompatibilita, spolu s vysokou účinností představuje prioritu nad známými a dosud používanými inhibitory HIV proteasy, které mají řadu vedlejších účinků.

Přehled obrázků

- 10 Obrázek 1 znázorňuje strukturu sloučenin popsaných v příkladech. Každá ze sloučenin je označena zkratkou.
- Obrázek 2 znázorňuje model interakce sloučeniny GB-16 s HIV-1 proteasou.
- 15 Obrázek 3 znázorňuje model sloučeniny GB-24 vložený do aktivního místa HIV-1 proteasy.
- Obrázek 4 znázorňuje grafickou závislost počáteční rychlosti enzymové reakce na koncentraci substrátu.
- 20 Obrázek 5 znázorňuje inhibiční účinek inhibitorů GB-8, GB-12 a GB-16 ve tkáňových kulturách transfekovaných provirovým klonem NL4-3.

Příklady provedení

25 Předložené řešení je dále demonstrováno na následujících příkladech, které jej však žádným způsobem neomezuji.

- 30 1. Molekulové modelování
2. Syntéza známých látek
3. Syntéza nových látek
- 35 4. Testování účinnosti známých i nových látek *in vitro*
5. Testování inhibice infekivity viru HIV ve tkáňových kulturách.

40 Struktury a zkratky všech sloučenin popsaných v příkladech jsou uvedeny na Obrázku 1. Atomy boru nesoucí vodík nebo substituenty jsou označeny šedými kuličkami, atomy uhlíku nesoucí vodík nebo substituenty černými kuličkami, kobalt a železo jsou označeny příslušnou značkou prvku. Atomy na klastrech jsou číslovány standardním způsobem.

- 45 1. Molekulové modelování

Základní filozofickou koncepcí našeho návrhu představují inhibitory HIV proteasy obsahující boranové, karboranové nebo metallakarboranové klastry. Tyto klastry, v medicíně dosud výhradně navrhované a používané pro neutronovou zachytovou boronovou terapii NCBT (Larson B. et al. (1997) *Advances in Boron Neutron Capture Therapy*. Vol. 1, Elsevier Science B. V.; Soloway A. H. (1998) *Chem. Rev.* **98**, 1515–1562; Hawthorne M. F., Maderna A. (1999) *Chem Rev.* **99**, 3421–3434; Hawthorne M. F. (1993) *Angew Chem. Intl. Ed.*, **32**, 950–984; Valliant J. F. (2002) *Coord. Chem. Rev.* **232**, 173–230; Sivaav I. B. (2002) *Russ. Chem. Bull., Intl. Ed.*, **51**, 1362–1374; Hawthorne M. F., Lee M. W. (2003) *J. Neuro-Oncology*, **62**, 33–45)) představují novou, potenciálně významnou strukturní jednotku pro selektivní interakce s proteiny a tak vytvoření

55 vysoce účinných a stabilních, netoxických inhibitorů s velkým léčebným potenciálem.

Pro analýzu předpokládaného způsobu vazby inhibitorů založených na karboranových klecích k HIV protease pomocí molekulového modelování byly vybrány dvě sloučeniny: GB-16 a GB-24. Jako výchozí krystalová struktura byla použita příbuzná sloučenina $[8,8'-\mu\text{-propargylthio-}(1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})_2\text{-3-Co}]^-$ (kód v Cambridgeské strukturní databázi: TENQAE) (Vohlidal et al. (1996) *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **61**, 877). Pomocí molekulového modelování byly přidány vodíkové atomy a atom síry nahrazen fosfátovou skupinou, resp. spojovacím řetězcem. Přidané atomy či skupiny byly optimalizovány semiempirickou metodou MNDO. Modely sloučenin byly vloženy do aktivního místa divokého typu HIV-1 proteasy podle templátu inhibitoru QF34 (kód v Protein Data Bank 1IZI). (Weber J., Mesters J. R., Lepsik M., Prejdova J., Svec M., Sponarova J., Mlcochova P., Skalicka K., Strisovsky K., Uhlíkova T., Soucek M., Machala L., Stankova M., Vondrasek J., Klimkait T., Kraeusslich H. G., Hilgenfeld R., Konvalinka J. (2002) *J. Mol. Biol.*, **324**(4), 739-754).

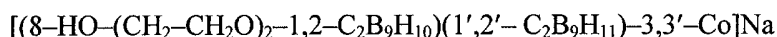
Výsledky molekulového modelování ukazují, že látky založené na metallakarboranových klastrech splňují prostorové a velikostní požadavky pro vazbu inhibitoru do aktivního místa HIV proteasy. Dále struktury komplexů mezi HIV proteasou a inhibitory ukazují dvě podstatné přednosti patentovaných látek. Za prvé, ze změřených vzdáleností mezi kyslíkovými atomy inhibitoru a proteasy je zjevné, že funkční skupiny metallakarboranových inhibitorů mohou zaujímat takové postavení, které umožňuje vytváření vodíkových můstků s katalytickými aspartáty (obr. 2). Za druhé, výrazná komplementarita povrchů mezi aktivním místem HIV proteasy a metallakarboranového inhibitoru umožňuje silné hydrofobní interakce s dutinou enzymu (obr. 3), které zajišťují silnou vazbu.

Obrázek 2. znázorňuje model interakce sloučeniny GB-16 (1) s katalytickými aspartáty Asp25 a Asp25' (2), které jsou součástí aktivního místa HIV-1 proteasy. Atomy inhibitoru GB-16 jsou znázorněny kuličkami, tyčky představují vazby mezi nimi. Barevné označení inhibitoru GB-16 je následovné: černé kuličky znázorňují atomy uhlíku, šedé kuličky atomy boru, bílé kuličky atomy kyslíku a atom fosforu (P) a kobaltu (Co) je popsán. Menší bílé kuličky a bílé čárky mezi nimi označují atomy a chemické vazby, které tvoří katalytické aspartáty Asp25 a Asp25'. Čárky s čísly označují vzdálenosti (v Ångströmech, 1Ångström=0,1nm) mezi kyslíkovými atomy katalytických aspartátů a inhibitoru GB-16. Fakt, že vzdálenosti nepřesahují 2,5 Å, potvrzuje, že vzájemné postavení funkční skupiny inhibitoru GB-16 a katalytických aspartátů je optimální pro vytvoření vodíkových můstků. Aktivní místo HIV proteasy (kromě katalytických aspartátů) je představováno tyčkovým modelem a vybarveno šedě.

Obrázek 3. znázorňuje model sloučeniny GB-24 vložený do aktivního místa HIV-1 proteasy. Je patrné, že povrch inhibitoru je vysoce komplementární k dutině proteasy. Toto blízké přiblížení převážně hydrofobních povrchů způsobuje silnou vazbu mezi inhibitorem GB-24 a HIV-1 proteasou. Van der Waalsův povrch inhibitoru (1) je znázorněn kalotovým modelem (černě), zatímco dutina HIV proteasy je představena jako Connollyho povrch (šedé tečky). Katalytické aspartáty HIV-1 proteasy Asp25 a Asp25'(2) jsou vybarveny černě, zatímco zbytek aktivního místa je šedě.

2. Syntéza známých látek

GB-1



Látka byla připravena reakcí známé neutrální sloučeniny, derivátu 8-dioxan-kobalt bis(dicarbollidu) (Plešek J, Heřmánek S, Franken A, Císařová I, Nachtigal C. (1997) *Collection Czechoslovak. Chem. Commun.* **62**, 47-56) s NaOH ve vodném dioxanu podle následující procedury: 1,0 g 8-dioxan-kobalt bis(dicarbollidu) bylo rozpuštěno v 50 ml směsi dioxan-voda 4:6 a bylo přidáno 10 ml 10% roztoku NaOH. Reakční směs byla zahřívána při 80 °C dvě

hodiny. Po ochlazení bylo přidáno 100 ml vody, dioxan byl odpařen za chladu a pak přidáno 50 ml 3M HCl. Vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3x 30 ml). Spojené organické extrakty byly protřepány s vodou (2x 20 ml), odděleny a bylo k nim přidáno dalších 50 ml H₂O a ether byl odpařen. Byl přidán ethanol do rozpuštění produktu a produkt byl vysrážen nadbytkem (CH₃)₃N.HCl ve vodě, zfiltrován a vysušen ve vakuu. Výtěžek (8-HO-(CH₂-CH₂O)₂-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co](CH₃)₃NH: 0,99g, 86%.

¹H NMR: aceton-d₆: 4,27 (2H, CH_{karboran}), 4,11m (2H, CH₂-O), 3,97s (2H, CH₂), 3,81 (2H, CH₂-O), 3,64-3,59 m (4H, 2CH₂-O), 3,10s (2H, 2CH_{karboran}), [2,95] (H10'), [2,79] (H4',7'), [2,72] (H10), 2,90 (9H, (CH₃)₃NH, [2,48] (H8'), [2,06] (H9',12'), [2,06, 1,81] (H4, 7, 9, 12), [1,73] (H6'), [1,68] (H5', 11'), [1,59] (H5, 11), [1,49] (H6).

¹¹B NMR: aceton-d₆: 23,8s (B8), 5,2 (B8'), (131), 0,5 (B10') (135), -2,5 (B10) (139), -4,6 (B4',7') (142), -7,0d, -7,5d (B9, 12, 9',12') (překryv=overlap), -8,7 (B4, 7) (176), -17,2 (B5', 11') (150), -20,3 (B5, 11) (150), -22,1d (B6') (overlap), -28,5 (B6) (135). M.S. m/z = 415,3.

Analýza: %B vypočteno: 41,22, nalezeno: 40,84, %Co vypočteno: 12,49, nalezeno: 12,33.

Trimethylamonná sůl byla převedena na sodnou následujícím postupem: 1 g soli bylo třepáno mezi 3M HCl (50 ml) a diethyletherem (30 ml), organická vrstva byla oddělena a dvakrát protřepána s 3M HCl (50 ml). Organický extrakt byl protřepán postupně třikrát s 50 ml 10% vodného roztoku Na₂CO₃, 50 ml vody, etherové fáze byla oddělena a odpařena dosucha a vysušen ve vakuu.

V literatuře existuje popis přípravy této látky jinou, složitější metodou (Sivaav IB, Starikova ZA, Sjoberg S, Bregadze VI. (2002) *J. Organomet. Chem.* **649**, 1-8).

GB-8

[8-(OH-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na.nH₂O

Látka byla připravena přímou hydroxylací kobalt bis(dikarbolidového aniontu) pomocí zředění H₂SO₄ za vyšších teplot, postupem popsáným v literatuře (Plešek J., Grüner B, Báča J, Fusek J, Císařová I. (2002) *J. Organometal. Chem.* **649**, 181-190).

GB-12

[8,8'-μ-O-(C₂B₉H₁₀)₂-3-Co]Na

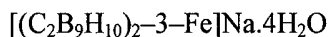
Můstkový derivát kobalt bis(dikarbolidu) byl připraven na základě popsáných postupů reakcí nesubstituovaného iontu s paraformaldehydem (Plešek J, Heřmánek S, Baše K, Todd LJ, F. WW. (1976) *Collection Czechoslovak. Chem. Commun.* **41**, 3509-3515).

GB-16

[(8-(HO)₂-P(O)O-1,2-C₂B₉H₁₀)-(1',2'-C₂B₉H₁₀)-3-Co] Na₂.nH₂O

Látka byla připravena reakcemi výše popsané látky GB-8 s fosforylchloridem a hydrolýzou vzniklého intermediátu tak, jak to bylo popsáno v práci (Plešek J, Grüner B, Císařová I, Báča J, Selucký P, Rais J. (2002) *J. Organometal. Chem.* **657**, 59-70).

GB-23

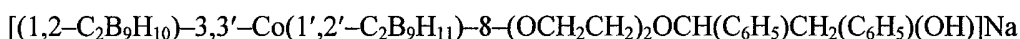


- 5 Látka byla připravena procedurou popsanou v literatuře (Hawthorne MF, Young DC, Wegner PA (1965) *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1818).

3. Syntéza nových látek

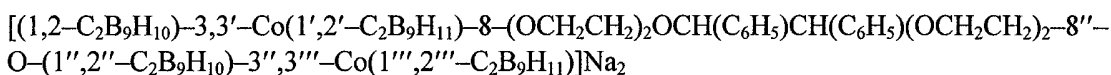
- 10 Číselné údaje chemických posuvů v NMR spektrech jsou uvedeny v ppm.

GB-21



15

GB-22



20

- K *meso*-hydrobenzoinu deprotonizovanému jedním nebo dvěma ekvivalenty NaH byl přikapán roztok obsahující jeden nebo dva ekvivalenty 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollidu) v toluenu. U disubstituovaného produktu byla reakční doba 5 h. Reakční směs byla rozložena vodou 30 ml, několika kapkami 10% kyseliny octové a produkty reakce byly vytřepány do diethyletheru
25 (2x 30 ml), organická fáze byla odpařena a produkty přečištěny chromatografií na silikagelu.

GB-21

- ¹H NMR: 400 MHz, aceton-d₆, 8,01 (s, 1H, HO-), 7,24–7,17 (m, 10H, overlaped 2 Ph-skupiny),
30 4,24 (broad s., 2H, H₂O), CH_{karboran}: 4,23 (s, H) a 3,10 (s, 2H), seskupení O–CH₂CH₂O–B : 4,11 (t, 2H) a 3,81 (t, 2H), seskupení O–CH₂CH₂O–: obě CH₂-skupiny rezonují v rozmezí 3,64–3,59 (m, 4H).

- ¹¹B NMR: (128 MHz) aceton-d₆: 23,92s (2B, B8), 5,57d (2B, B8'), 0,5d (2B, B10') –2,47d (2B,
35 B10), –4,6 d (4B, B4',7'), –6,92 d, –7,347 d (8B, B9, 12, 9', 12'), –8,63 d (4B, B4, 7), –17,17 d (4B, B5', 11'), –20,21 d (4B, B5, 11), –21,97 d (2B, B6'), –28,44 d (2B, B6).

GB-22

- ¹H NMR: 400 MHz, aceton-d₆, 7,33 – 7,24 (asym. M., 10 H, 2 Ph-skupiny), 3,78 (s, 2H, 2 CH
40 skupiny), 2,65 (s, 8H, 2 x 2 H₂O), CH_{karboran}: 4,2 (s, H) a 3,1 (s, 2H), seskupení O–CH₂CH₂O–B : 4,1 (t, 2H) a 3,8 (t, 2H), seskupení O–CH₂CH₂O–: obě CH₂-skupiny 3,6 (m, 4H).

- ¹¹B NMR: (128 MHz) aceton-d₆: 23,92s (2B, B8), 5,57d (2B, B8'), 0,5d (2B, B10'), –2,47d (2B,
45 B10), –4,6 d (4B, B4',7'), –6,92 d, –7,347 d (8B, B9, 12, 9',12'), –8,63 d (4B, B4, 7), –17,17 d (4B, B5', 11'), –20,21 d (4B, B5, 11), –21,97 d (2B, B6'), –28,44 d (2B, B6).

- Podrobné charakteristiky látek s jinými terminálními substituenty (*o*-PhCH₂–C₆H₄–, *p*-t-Oktyl–C₆H₄– a *o*-CH₃O–C₆H₄– jsou popsány v Plešek J. et al.: *Polyhedron* **2002**, *21*,
50 975–986. Obecně jsou v ¹H NMR charakteristické dvě skupiny CH_{karboran}: 4,23 (s, H) a 3,10 (s, 2H), seskupení O–CH₂CH₂O–B : 4,11 (t, 2H) a 3,81 (t, 2H), seskupení O–CH₂CH₂O–: obě CH₂-skupiny rezonují v rozmezí 3,64 – 3,59 (m, 4H). Hydratační voda: charakteristicky široký signál při cca 4,30.

¹¹B NMR: Překryv dvou sextetů s poměrem intenzit 1:1:2:2:2:1, tj. teoreticky 12 signálů. Rozlišitelných je 11, dva splývají (při -22,1). Pouze signál při 23,4 je singlet (Odpovídá B_(8γ)-O-), ostatní jsou dublety. Mimořádně velký rozsah spektra cca 52 (Na od + 22,93 do -28,42), je dán rozsahem spektra substituovaného ligandu – v něm skryté signály nesubstituovaného ligandu mají rozsah jen 22,5.

GB-24

[(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₀)-8,8'-μ-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂-8,8'-μ-NH-(1'',2''-C₂B₉H₁₀)-3'',3'''-Co(1''',2'''-C₂B₉H₁₀)]

Dvakrát po 150 mg (0,44 mmol) amino derivátu [(1,2-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co(1',2'-C₂B₉H₁₀)-8,8'-μ-NH] připraveného podle popsané procedury H₂SO₄ (Plešek J, Heřmánek S, Baše K, Todd LJ, F. WW. (1976) *Collection Czechoslovak. Chem. Commun.* **41**, 3509–3515; Plešek J, Rajabi FH, Vangani V, Fusek J. (1994) *Collection Czechoslovak. Chem. Commun.* **59**, 1326–1336) bylo rozpuštěno v diethylenglykol dimethyletheru (DME) (15 ml) ve dvou baňkách a k roztoku bylo v obou případech za míchání v atmosféře suchého dusíku přidáno 12 mg NaH s velkým specifickým povrchem (2 m²g⁻¹). Reakční směs v baňce A byla míchána 1h za laboratorní teploty, pak bylo přes septum přidáno 35 μl epichlorhydrinu a reakční směs byla míchána 2h za laboratorní teploty. Z baňky B byl obsah převeden vzniklý roztok kanylou přes septum do baňky A. reakční směs byla míchána 2h při laboratorní teplotě a pak za refluxu po dobu 26h. Po ochlazení byl do baňky přidán silikagel pro chromatografii (Merck, 2g) a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Silikagel pokrytý odpařenými produkty reakce byl vnesen na kolonu naplněnou silikagelem (2x 25 cm) a produkty reakce byly eluovány nejprve směsí benzen-hexan 2 : 1 do vymytí nezreagované výchozí látky, pak benzenem. Byla jímána látka odpovídající červené skvrně na TLC (Silufol, benzen) s R_F = 0,37. Roztok byl odpařen produkt byl znovu přečištěn chromatografií na silikagelu. Výtěžek 105 mg (32 %).

¹H NMR: 400 MHz, aceton-d₆, 7,41 (2H, NH), 4,791 (2H, CH₂), 4,241 (2H, CH) 3, 296 (8H, CH_{karboran}).

¹¹B NMR: (128 MHz) aceton-d₆: 5,044 s (4B), -1,021 d (4B), -8,66 d, -9,891 d, -11,15 d (16B), -15,77 d (8B), -25,59 d (4B).

GB-25

[3,3'-Co-(1',2'-C₂B₉H₁₁)(8-1,2-C₂B₉H₁₀-(O-CH₂-CH₂)₄O-8-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Na₂

[(8-HO-(CH₂-CH₂O)₂-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co]Me₃NH (100mg, 0,2 mmol) připravený postupem uvedeným níže byl rozpuštěn v bezvodém ethylenglykoldimethyletheru (DME) (30 ml) a k roztoku byl za míchání přidán pevný NaH (98%) s velkým specifickým povrchem (12 mg, 0,49 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 2h. Poté byla reakční baňka evakuována a oddestilováno 10 ml rozpouštědla spolu se zbytky Me₃N. Do baňky byl přikapán roztok 8-dioxan-kobalt-bis(dicarbollidu) (84 mg, 0,2 mmol) (Plešek J, Heřmánek S, Franken A, Císařová I, Nachtigal C. (1997) *Collection Czechoslovak. Chem. Commun.* **62**, 47–56) v 20 ml bezvodého toluenu. Reakční směs byla za míchání zahřívána 2h při 80 °C. Po ochlazení bylo přidáno 5 g silikagelu Merck pro LC a rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Silikagel byl vsypán na suchý sloupec stejného silikagelu 2,5x 25 cm a produkt byl eluován směsí CH₃CN-CHCl₃ 1:3, byla jímána frakce obsahující hlavní žluto-oranžový pás. Rozpouštědla byla odpařena ve vakuu. Výtěžek 141 mg (82 %). Produkt byl charakterizován ¹H a ¹¹B NMR spektroskopii:

^1H $\{^{11}\text{B}_{\text{selektivní}}\}$ NMR, 400 MHz, aceton- d_6 : 4,15 (2H, $\text{CH}_{\text{karboran}}$), 4,104 (4H, $\text{CH}_{\text{karboran}}$) 3,790–3,712 m (12H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,632 m (4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), [2,95] (H10'), [2,89] (H4',7'), [2,69] (H10), [2,61] (H8'), [2,058] (H9',12'), [1,846] (H4, 7, 9, 12), [1,73] (H6'), [1,622] (H5',11'), [1,541] (H5, 11), [1,46] (H6).

^{11}B NMR: (128 MHz) aceton- d_6 : 23,92s (2B, B8), 5,57d (2B, B8'), 0,5d (2B, B10'), -2,47d (2B, B10), -4,6 d (4B, B4',7'), -6,92 d, -7,347 d (8B, B9, 12, 9',12'), -8,63 d (4B, B4, 7), -17,17 d (4B, B5', 11'), -20,21 d (4B, B5, 11), -21,97 d (2B, B6'), -28,44 d (2B, B6).

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

Známé i nové látky byly nejprve testovány na svou schopnost inhibovat specifickou aktivitu 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 PV (Konvalinka, J., Litera, J., Weber, J., Vondráček, 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 k 15 μM chromogenního substrátu o sekvenci $\text{KARVNIeF(NO}_2\text{)EANle-NH}_2$ (kde Nle značí norleucin a $\text{F(NO}_2\text{)}$ je para-nitrofenylalanin) v 1 ml acetátového pufru pH 4,7 obsahujícího 0,3 M NaCl přidáno různé množství testovaného inhibitoru rozpuštěného v DMSO (tak, aby finální koncentrace DMSO nepřesáhla 2,5 %) a reakce je odstartována přidáním čisté rekombinantní HIV proteasy do finální koncentrace 8 nM. Průběh reakce je sledován na spektrofotometru jako pokles absorbance při 305 nm. Hodnoty IC_{50} 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., Andreánský, M., Sedláček, J. and Strop, P. (1993) *Arch. Biochem. Biophys.* **304**, 1–8). Mechanismus účinku testovaných sloučenin (typ inhibice) byl určován ze závislosti počáteční rychlosti reakce na koncentraci substrátu při různých koncentracích inhibitoru (Lineweaver–Burkův výnos) a je demonstrován na obrázku 4. Dále byla testována inhibice pro wt HIV-2, mutant HIV-1 PR 3/1 a cathepsin D. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 1: Hodnoty IC_{50} jednotlivých inhibitorů stanovené pro wt HIV-1 PR.

Inhibitor	IC_{50}
GB-1	6,1 μM
GB-8	13,5 μM
GB-12	5,2 μM
GB-16	6,2 μM
GB-18	1,1 μM
GB-21	130 nM
GB-22	50 nM
GB-23	550 nM
GB-24	160 nM
GB-25	60 nM

Tabulka 2: Hodnoty K_i a IC_{50} pro inhibitor GB-16 a různé proteasy.

Typ rekombinantní proteasy	IC_{50}	K_i
wt HIV-1 PR	6,2 μ M	16,3 μ M
wt HIV-2 PR	15,4 μ M	7,4 μ M
HIV-1 PR 3/1	13,4 μ M	3,6 μ M
cathepsin D	32,9 μ M	17,2 μ M

Příklad stanovení mechanismu účinku inhibitoru GB16 výnosem dle Lineweavera a Burka je znázorněn na obrázku 4. Proměřuje se závislost počáteční rychlosti enzymové reakce na koncentraci substrátu při různých koncentracích inhibitoru (zde 0 a 15 μ M). Měření bylo prováděno při pH 4,7; 37 °C v 0,1 M acetátovém pufru obsahujícím 0,3M NaCl. Osa y: reciproká hodnota počáteční rychlosti enzymové reakce, osa x: reciproká hodnota koncentrace substrátu (v mol/dm³). Jedná se o kompetitivní inhibitor.

5. Testování inhibice infekivity viru HIV ve tkáňových kulturách

Blokování infekivity HIV ve tkáňových kulturách bylo testováno variantou publikované metody publikovaného postupu (Benyoucef S, Hober D, Shen L, Ajana F, Gerard Y, Bocket-Mouton L, Mouton Y, Wattré P. (1996) *Microbiol Immunol.* **40(5)**, 381–8). Stručně, HeLa buňky byly transfekovány DNA kódující provirus pNL-43 viru HIV obsahující gen pro beta-galaktosidasu v místě virového genu *nef* v přítomnosti různých koncentrací testovaných sloučenin. Supernatant transfekovaných buněk byl použit k dalšímu kolu infekce reportérových buněk. Infektivita byla kvantifikována enzymovou aktivitou beta-galaktosidasy v infikovaných buňkách a infikované buňky byly vizualizovány z použitím chromogenního substrátu beta-galaktosidasy (X-gal). Virové proteiny nově vytvořených virionů byly rozděleny pomocí SDS PAGE a imunochemicky vizualizovány pomocí protilátek proti kapsidovému proteinu (Western blot).

Inhibiční vlastnosti sloučenin GB-8, GB-12 a GB-16 byly stanoveny pokusy ve tkáňových kulturách. HIV byl produkován v buňkách 293 T transfekovaných provirovým klonem NL 4–3 s použitím Chen-Okayamovy metody. Všechny transfekce byly prováděny v duplikátech. Médium bylo vyměňováno den po transfekci a do čerstvého média byly přidávány inhibitory proteasy rozpuštěné v DMSO. Kontrolní buňky byly inkubovány ve stejné koncentraci DMSO jako testované buňky. Virová infektivita byla kvantifikována titrací buněčného supernatantu pomocí buněk TZM (reportérové buňky nesoucí ve svém genomu LTR promotor z HIV spojený s genem pro beta-galaktosidasu, aktivovaným Tat proteinem produkováným virem). Dva dny po infekci byly reportérové buňky lyzovány a fixovány směsí methanol/aceton. Beta-galaktosidasová aktivita infikovaných buněk byla vizualizována modrým zbarvením po přidání chromogenního substrátu X-gal. Výsledek typického experimentu je ukázán na obr. 5. Pokus dokazuje, že 10 μ M roztok inhibitoru GB-16 snižuje infektivitu HIV na cca 27 % původní hodnoty; 100 μ M roztok inhibitoru GB-8 byl zapotřebí pro srovnatelnou aktivitu.

Inhibitory GB-8, GB-12 a GB-16 blokují infektivitu viru. Buňky 293T byly transfekovány provirovým klonem NL4–3. Testované látky byly přidány do média v DMSO do finální koncentrace naznačené v obrázku 5. Buněčné supernatanty (obsahující virus) byly sklizeny 2 dny po transfekci a titrovány pomocí TZM buněk, které byly obarveny a infikované buňky byly spočítány. Kontrola bez inhibitoru byla položena rovná 100 %.

Průmyslová využitelnost

Vynález je využitelný ve farmaceutickém průmyslu a v medicíně k léčbě 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, boranové, karboranové, nebo metallakarboranové klastry jsou periferně substituovány skupinami zvyšujícími interakční energii mezi HIV proteasou a inhibitorem, 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.

15 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

20



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

35

kde j je 1 až 3,

M značí Fe, Co, Ni, Ru

40

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

m je 0, 1 a 2,

45

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, $-O(CH_2CH_2O)_q-$, fenylene substituovaný nezávisle 0 až 3 substituenty R^{14} ,

50

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

55

kde M má vpředu v tomto nároku uvedený význam,

kde q nabývá hodnot 0 až 12,

5 kde R^3 je stejné nebo různé 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} karbo-
cyklický systém substituovaný 0 až 5 R^{10} nebo 0 až 5 R^{11} , nebo 5– až 10členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny tvořené z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2 R^{11} ,

10 kde R^{10} je stejné nebo různé a značí 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, $-\text{S}(=\text{O})_k(R^7)$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(R^7)$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(R^7)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{C}(=\text{O})-$
15 (R^7) , $=\text{N}-\text{O}(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{C}(=\text{O})(R^8)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^7)\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{S}-$
 $(=\text{O})_2\text{N}(R^7)(R^8)$, $-\text{N}(R^8)\text{S}(=\text{O})_2(R^7)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R^7)(R^8)$, C_1 až C_4 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_3 až
 C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, fenylmethyl, fenethyl, fenoxo, fenylmethoxy, nitro,
20 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,
25 $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^7)$, 2-(1-morfolino)ethoxy, azido, $-\text{C}(R^8)=\text{N}-\text{O}(R^8)$, C_5 až C_{14} karbo-
cyklický zbytek substituovaný 0 až 5 R^{11} , nebo 5– až 10členný heterocyklus obsahující 1 až 4
heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0
až 2 R^{11} ,

25 kde k nabývá hodnot 0, 1 a 2

kde R^7 je stejné nebo různé a značí

30 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} , libovolnou
chránicí skupinu na aminoskupině, pokud je R^7 vázán na atom dusíku, nebo libovolnou chránicí
skupinu na hydroxyskupině, pokud je R^7 vázán na atom kyslíku,

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

H, keto, halogen, kyano, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{OC}(=\text{O})(C_1 \text{ až } C_3 \text{ alkyl})$, $-\text{OH}$, 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
40 alkyl, C_2 až C_4 alkenyl, C_3 až C_{10} cykloalkyl, C_3 až C_6 cykloalkylmethyl, benzyl, fenethyl,
fenoxo, benzyloxy, 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_3 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,
45 $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, 2-(1-morfolino)ethoxy, azido, aryl(C_1 až C_3 alkyl), C_5 až C_{14} karbo-
cyklický zbytek, 5– až 10členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku,
síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 3 R^6 ,

50 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 alkoxy-
55 alkyl, C_1 až C_4 hydroxyalkyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, C_1 až C_4 haloalkyl, C_1 až C_4 halo-

- alkoxy, 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 10členný 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 6členný kruh, tento 5- nebo 6členný 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 substituovaný 0 až 3 skupinami vybranými nezávisle z hydroxy, C_1 až C_4 alkoxy, halogen, amino, libovolnou chránicí skupinu na aminoskupině, pokud je R^8 vázán na atom dusíku, nebo libovolnou chránicí 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 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 cykloalkyloxy, 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 alkoxykarbonylamino, 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 10členný 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, $—C(=O)—NH(OH)$, $—C(=O)—NH(NH_2)$, $—B(OH)_2$, C_2 až C_6 alkoxyalkyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, C_1 až C_4 alkylkarbonyloxy, $—NHS(=O)_2(R^8)$, fenylmethoxy, halogen, 2-(1-morfolino)ethoxy, $—C(=O)O(R^7)$, $—C(=O)N(R^7)N(R^7)(R^8)$, kyano, 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, $—N(R^7)(R^8)$,

- C(R⁸)=N—O(R⁸), —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), fenyloxy, —C(=O)N(R⁷)(C₁ až C₄ alkyl), N(R⁷)(R⁸), —C(=O)N(R¹²)(R¹³), —C(=O)—(C₁ až C₄ alkyl)—N(R⁷)C(=O)O(R⁷),
- 5 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,
- 10 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),
- 15 C₂ až C₄ alkenyl substituovaný 0 až 4 R⁵, C₂ až C₄ alkynyl substituovaný 0 až 4 R⁵, 5- až 6členný heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, C₃ až C₄ uhlíkatý řetězec jehož druhý konec je připojený k vedlejšímu atomu uhlíku na kruhu a vytváří 5- nebo 6členný kruh, tento 5- nebo 6členný kruh může být substituovaný na některém z alifatických uhlíků skupinami halogen, C₁ až C₄ alkyl, C₁ až C₄ alkoxy, hydroxy, —N(R⁷)(R⁸),
- 20 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,
- kde R¹² je různé nebo stejné a značí vodík nebo C₁ až C₃ alkyl,
- 25 kde R¹³ je různé nebo stejné a značí —C(=O)N(R⁷)(R⁸), —C(=O)N(R⁷)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) nebo 1 až 3 aminokyseliny spojené amidovými vazbami k atomu dusíku pomocí karboxylových skupin,
- 30 kde R⁵, R⁷ a R⁸ mají vpředu uvedený význam,
- kde R¹¹, pokud je substituentem na dusíku, je různé nebo stejné a značí
- 35 fenyloxy, fenylmethyl, fenethyl, hydroxyl, 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 nebo —C(R⁸)=N—O(R⁸),
- 40 kde R⁷ a R⁸ mají vpředu uvedený význam,
- kde Y je různé nebo stejné a značí C₁ až C₁₀ alkandiyloxy substituovaný 0 až 4 skupinami R²; oligoethylenglykol, nebo substituovaný oligoethylenglykol substituovaný skupinou R²; nebo C₁ až C₁₀ cykloalkandiyloxy substituovaný 0 až 4 skupinami R²; —C(=O)—; —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,
- 45 kde k, q a R³ mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,
- 50 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, fenyloxy, fenyloxy substituovaný nezávisle 0 až 5 substituenty R¹⁴, fenylen substituovaný nezávisle 0 až 3 substituenty R¹⁴, alkynyl substituovaný 0 až 3 R⁵, C₁ až C₈ perfluoroalkyl, C₃ až C₁₄ karbocyklus substituovaný 0 až 3 R⁵ nebo 0 až 3 R⁶, nebo 5 až 10členný heterocyklus obsahující

1 až 4 heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, nebo též heterocyklus substituovaný 0 až 2, oligoethylenglykol, R^6 ,

kde A, X, R^5 , R^6 , a R^7 mají vpředu uvedený význam,

5

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 10členný 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 v tomto nároku uvedený význam,

10

kde Z je různé nebo stejné a značí vodík, A, $-X-A$, $-C(=O)-X-A$, $-CH(OH)-X-A$, $-CH(NH_2)-X-A$, $NH-A$, $NH-CH(OH)CH-NH-A$, $-S(=O)_k-X-A$, $-O-P(=O)(OR^3)-X-A$, $-O-P(=O)(N(R^3)(R^4))-X-A$, R^3 a C_1 až C_{10} alkyl substituovaný 0 až 4 skupinami R^2 ,

15

kde k, A, X, R^2 , R^3 a R^4 mají vpředu v tomto nároku uvedený význam,

a jejich farmaceuticky využitelné sole.

20 4. Inhibitory HIV proteasy podle nároku 1 a 2 obecného vzorce II



kde A, X, Z a R^1 a m, n mají v předcházejícím nároku uvedený význam,

25

a jejich farmaceuticky využitelné sole.

5. Sloučeniny

30 $[(8-HO-(CH_2-CH_2O)_2-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na$

$[8-(OH-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na.nH_2O$

$[8,8'-\mu-O-(C_2B_9H_{10})_2-3-Co]Na$

35

$[(8-(HO)_2-P(O)O-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{10})-3-Co]Na.nH_2O$

$[(C_2B_9H_{10})_2-3-Fe]Na.4H_2O$

40 $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2OCH(C_6H_5)CH_2(C_6H_5)(OH)]Na$

$[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2OCH(C_6H_5)CH(C_6H_5)(OCH_2CH_2)_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$

45

$[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{10})-8,8'-\mu-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-8,8'-\mu-NH-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{10})]$

a $[3,3'-Co-(1',2'-C_2B_9H_{11})(8-1,2-C_2B_9H_{10}-(O-CH_2-CH_2)_4O-8-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na_2$.

50

6. Způsob přípravy sloučenin $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2OCH(C_6H_5)CH_2(C_6H_5)(OH)]Na$ a $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{11})-8-(OCH_2CH_2)_2OCH(C_6H_5)CH(C_6H_5)(OCH_2CH_2)_2-8''-O-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{11})]Na_2$ podle nároku 5, vyznačující se tím, že se na meso-hydrobenzoin deprotonizovaný jedním

nebo dvěma ekvivalenty NaH působí za laboratorní teploty roztokem obsahujícím jeden nebo dva ekvivalenty 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollidu) v toluenu.

7. Způsob přípravy sloučeniny $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{10})-8,8'-\mu-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-8,8'-\mu-NH-(1'',2''-C_2B_9H_{10})-3'',3'''-Co(1''',2'''-C_2B_9H_{10})]$ podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že se na látku $[(1,2-C_2B_9H_{10})-3,3'-Co(1',2'-C_2B_9H_{10})-8,8'-\mu-NH]$ deprotonizovanou NaH a rozpuštěnou v diethylenglykol dimethyletheru (DME) působí za laboratorní teploty epichlorhydrinem a produkt se získá purifikací reakční směsi na silikagelové koloně.

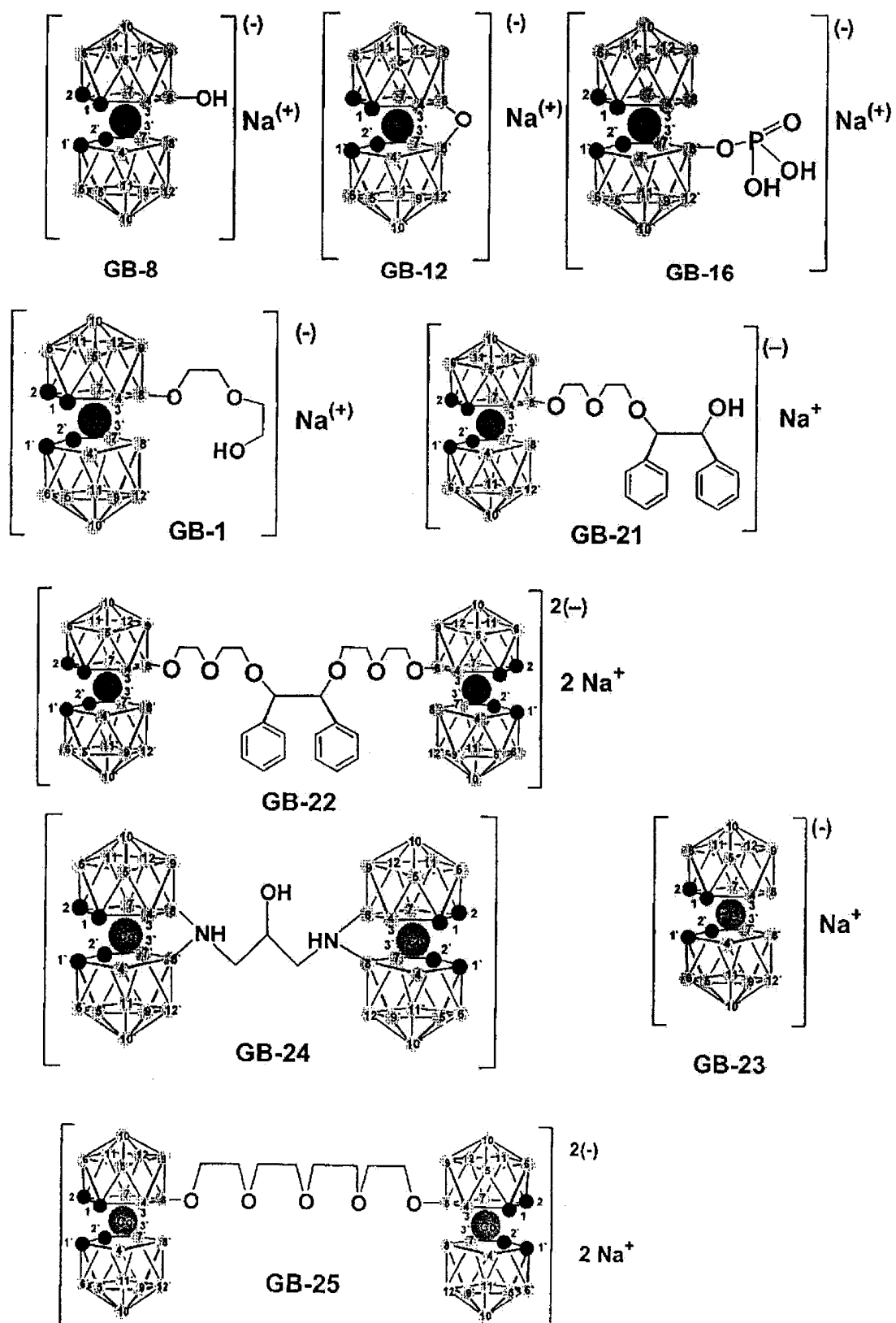
8. Způsob přípravy sloučeniny $[3,3'-Co-(1',2'-C_2B_9H_{11})(8-1,2-C_2B_9H_{10}-(O-CH_2-CH_2)_4O-8-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Na_2$ podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že se na látku $[(8-HO-(CH_2-CH_2O)_2-1,2-C_2B_9H_{10})(1',2'-C_2B_9H_{11})-3,3'-Co]Me_3NH$ deprotonizovanou NaH a rozpuštěnou v diethylenglykol dimethyletheru působí za laboratorní teploty 8-dioxan-kobalt bis(dikarbollidem) a produkt se získá purifikací reakční směsi na silikagelové koloně.

9. Léčivo 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.

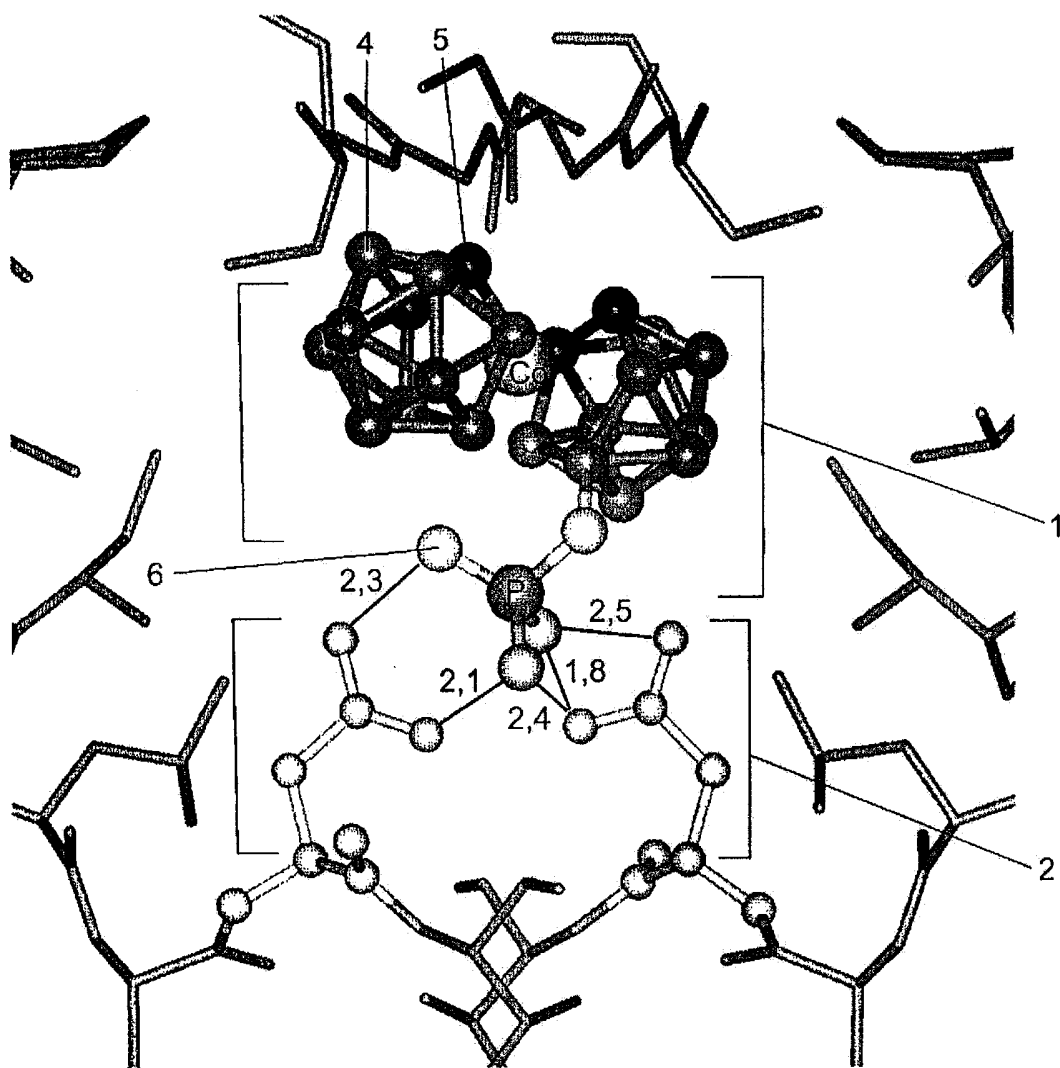
10. Léčivo určené k léčbě AIDS, **vyznačující se tím**, že obsahuje nejméně jeden z inhibitorů HIV proteasy podle nároku 5.

4 výkresy

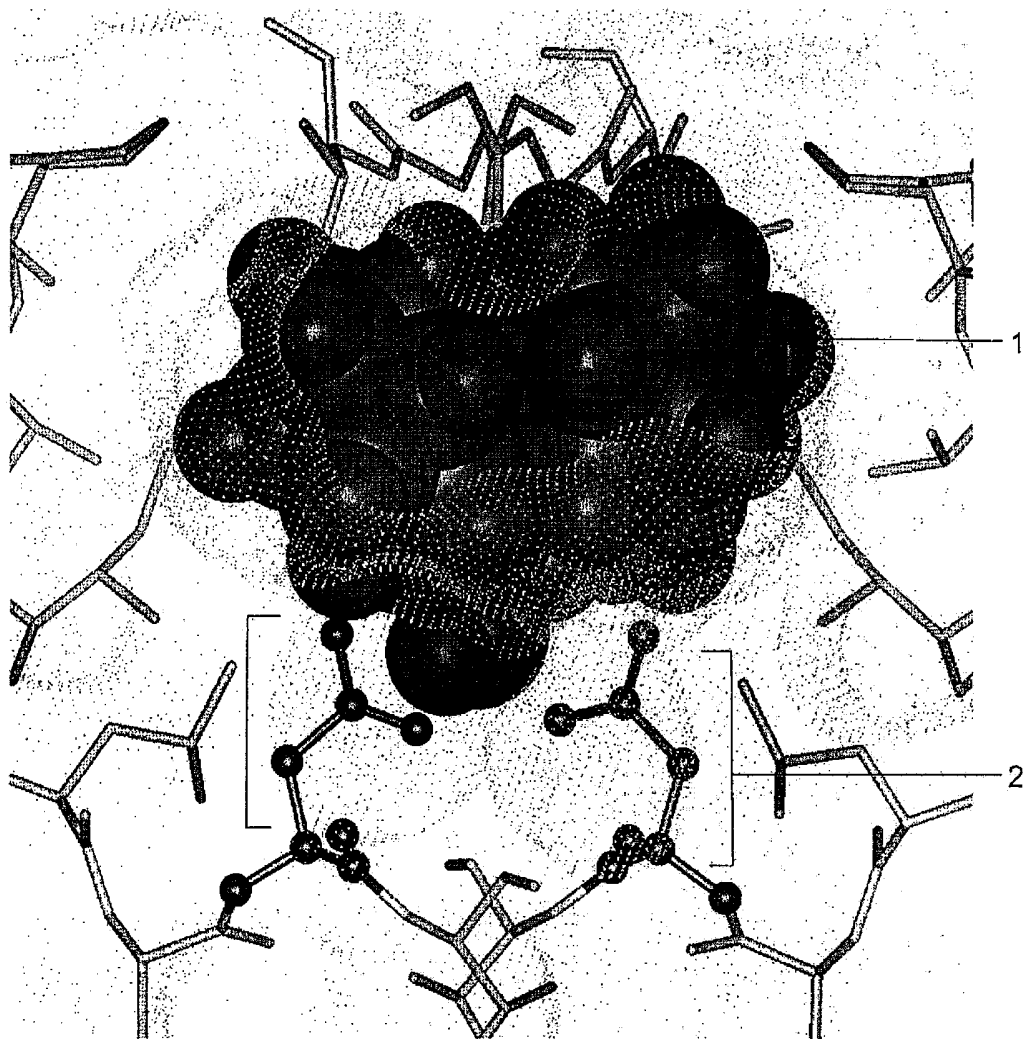
Obrázek 1

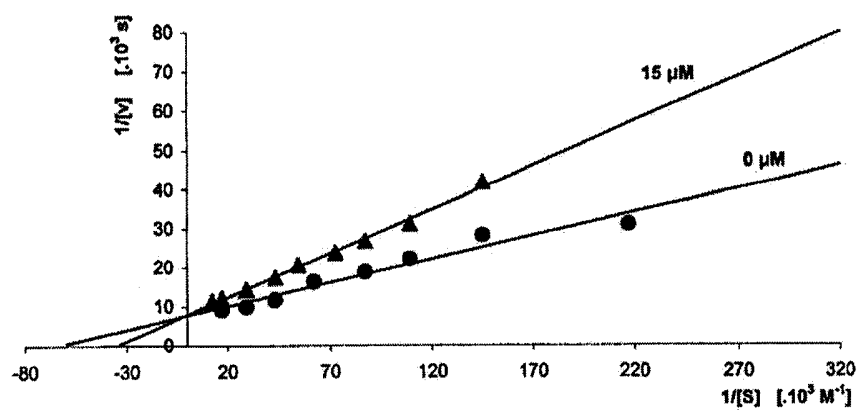


Obrázek 2



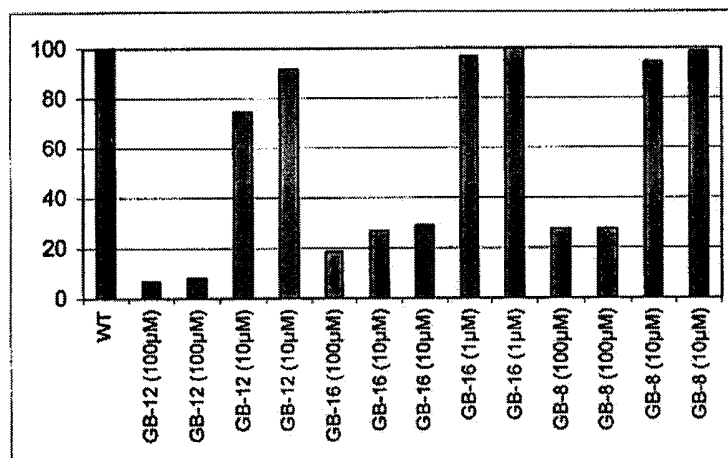
Obrázek 3





Obrázek 4

Obrázek 5



Konec dokumentu