1. Junginys, kurio formulė I

ir jo druskos bei solvatai, kur:

R6 ir R9 yra nepriklausomai pasirinkti iš H, R, OH, OR, SH, SR, NH2, NHR, NRR’, nitro, Me3Sn ir halogeno;

kur R ir R’ yra nepriklausomai pasirinkti iš pasirinktinai pakeistų C1-12 alkilo, C3-20 heterociklilo ir C5-20 arilo grupių;

R7 yra pasirinktas iš H, R, OH, OR, SH, SR, NH2, NHR, NRR’, nitro, Me3Sn ir halogeno;

R" yra C3-12 alkileno grupė, kurios grandinėje gali būti įterptas vienas arba daugiau heteroatomų, pvz., O, S, NRN2 (kur RN2 yra H arba C1-4 alkilas), ir (arba) aromatiniai žiedai, pvz., benzenas arba piridinas;

Y ir Y’ yra pasirinkti iš O, S arba NH;

R6’, R7’, R9’ yra pasirinkti iš tų pačių grupių kaip R6, R7 ir R9, atitinkamai;

R11b yra pasirinktas iš OH, ORA, kur RA yra C1-4 alkilas; ir

RL yra jungtukas, skirtas prijungimui prie ląstelę surišančio agento, kuris yra pasirinktas iš:

(iiia):

kur

Q yra:

kur QX yra toks, kad Q yra aminorūgšties liekana, dipeptido liekana arba tripeptido liekana;

X yra:

kur a = nuo 0 iki 5, b = nuo 0 iki 16, c = 0 arba 1, d = nuo 0 iki 5; GL yra jungtukas, skirtas prisijungti prie ligando vieneto; ir (iiib):

kur RL1 ir RL2 yra nepriklausomai pasirinkti iš H ir metilo, arba kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja ciklopropileno arba ciklobutileno grupę; ir e yra 0 arba 1;

arba

(a) R20 yra H, ir R21 yra OH arba ORA, kur RA yra C1-4 alkilas; arba

(b) R20 ir R21 suformuoja azoto ir anglies dvigubą jungtį tarp azoto ir anglies atomų, prie kurių jie yra prijungti; arba

(c) R20 yra H, ir R21 yra SOzM, kur z yra 2 arba 3, ir M yra vienvalentis farmaciniu požiūriu priimtinas katijonas; arba

(d) R20 yra H, ir R21 yra H; arba

(e) R21 yra OH arba ORA, kur RA yra C1-4 alkilas, ir R20 yra pasirinktas iš:

kur RZ yra pasirinktas iš:

(z-ii) OC(=O)CH3;

(z-iii) NO2;

(z-iv) OMe;

(z-v) gliukoronido;

(z-vi) -C(=O)-X1-NHC(=O)X2-NH-RZC, kur -C(=O)-X1-NH- ir -C(=O)-X2-NH- reiškia gamtinių aminorūgščių liekanas, ir RZC yra pasirinktas iš Me, OMe, OCH2CH2OMe.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur ir Y, ir Y‘ yra O ir R“ yra:

(a) C3-7 alkilenas; arba

b) grupė, kurios formulė:

kur r yra 1 arba 2.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur R9 yra H, ir R6 yra H.

4. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur R7 yra C1-4 alkiloksi grupė.

5. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur R6’ yra tokia pati grupė kaip R6, R7’ yra tokia pati grupė kaip R7, R9’ yra tokia pati grupė kaip R9, ir Y’ yra ta pati grupė kaip Y.

6. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur R20 ir R21 sudaro azoto-anglies dvigubą jungtį tarp azoto ir anglies atomų, prie kurių jie yra prijungti.

7. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė yra la, Ib arba Ic:

kur R1a yra pasirinktas iš metilo ir benzilo;

RL ir R11b yra tokie, kaip nurodyta 1 punkte.

8. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kur R11b yra OH.

9. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kur RL formulė yra IIIa, ir Q yra dipeptido liekana, pasirinkta iš:

CO-Phe-Lys-NH,

CO-Val-Ala-NH,

CO-Val-Lys-NH,

CO-Ala-Lys-NH,

CO-Val-Cit-NH,

CO-Phe-Cit-NH,

CO-Leu-Cit-NH,

CO-Ile-Cit-NH,

CO-Phe-Arg-NH ir

CO-Trp-Cit-NH.

10. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų, kur RL formulė yra IIIa, ir a yra 0.

11. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kur RL formulė yra IIIa, ir b yra 0-8.

12. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų, kur RL formulė yra IIIa, ir d yra 2.

13. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-12 punktų, kur RL formulė yra IIIa, ir GL yra pasirinktas iš:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| (GL1-1) |  | (GL4) | kur Hal = I, Br, Cl |
| (GL1-2) |  | (GL5) |  |
| (GL2) |  | (GL6) |  |
| (GL3-1) | kur NO2 grupė yra pasirinktinė | (GL7) |  |
| (GL3-2) | kur NO2 grupė yra pasirinktinė | (GL8) |  |
| (GL3-3) | kur NO2 grupė yra pasirinktinė | (GL9) |  |
| (GL3-4) | kur NO2 grupė yra pasirinktinė |  |

kur A reiškia C5-6 arileno grupę.

14. Junginys pagal 13 punktą, kur GL yra GL1-1.

15. Junginys pagal 1 punktą, kur junginio formulė Id yra:

kur Q yra pasirinktas iš:

(a) -CH2-;

(b) -C3H6-; ir

(c)

16. Konjugatas, kurio formulė II:

L - (DL)p (II)

kur L yra ligando vienetas, DL yra vaistų jungtuko vienetas, kurio formulė I':

kur R6, R7, R9, R11b, Y, R", Y’, R6’, R7, R9’, R20 ir R21 yra tokie, kaip apibrėžta bet kuriame viename iš 1-8 punktų;

RLL yra jungtukas, skirtas prijungti prie ląstelę surišančio agento, kuris yra pasirinktas iš:

(iiia):

kur Q ir X yra tokie, kaip apibrėžta bet kuriame viename iš 1 ir 9-12 punktų, ir GLL yra jungtukas, prijungtas prie ligando vieneto; ir

(iiib):

kur RL1 ir RL2 yra tokie, kaip nurodyta 1 punkte;

kur p yra sveikas skaičius nuo 1 iki 20.

17. Konjugatas pagal 16 punktą, kur GLL yra pasirinktas iš:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| (GLL1-1) |  | (GLL6) |  |
| (GLL1-2) |  | (GLL7) |  |
| (GLL2) |  | (GLL8-1) |  |
| (GLL3-1) |  | (GLL8-2) |  |
| (GLL3-2) |  | (GLL9-1) |  |
| (GLL4) |  | (GLL9-2) |  |
| (GLL5) |  |  |

kur A reiškia C5-6 arileno grupę.

18. Konjugatas pagal 17 punktą, kur GLL yra GLL1-1.

19. Konjugatas pagal 16 punktą, kur DL formulė (Id’) yra:

kur Q yra pasirinktas iš:

(a) -CH2-;

(b) -C3H6-; ir

(c)

20. Konjugatas pagal bet kurį vieną iš 16-19 punktų, kur ligando vienetas yra antikūnas arba aktyvus jo fragmentas, kuris rišasi prie vieno arba daugiau su naviku susijusių antigenų arba ląstelės paviršiaus receptorių, pasirinktų iš (1)-(88):

(1) BMPR1B;

(2) E16;

(3) STEAP1;

(4) 0772P;

(5) MPF;

(6) Napi3b;

(7) Sema 5b;

(8) PSCA hlg;

(9) ETBR;

(10) MSG783;

(11) STEAP2;

(12) TrpM4;

(13) CRIPTO;

(14) CD21;

(15) CD79b;

(16) FcRH2;

(17) HER2;

(18) NCA;

(19) MDP;

(20) IL20R-alfa;

(21) brevikanas;

(22) EphB2R;

(23) ASLG659;

(24) PSCA;

(25) GEDA;

(26) BAFF-R;

(27) CD22;

(28) CD79a;

(29) CXCR5;

(30) HLA-DOB;

(31) P2X5;

(32) CD72;

(33) LY64;

(34) FcRH1;

(35) IRTA2;

(36) TENB2;

(37) PSMA - FOLH1;

(38) SST;

(38.1) SSTR2;

(38.2) SSTR5;

(38.3) SSTR1;

(38.4) SSTR3;

(38.5) SSTR4;

(39) ITGAV;

(40) ITGB6;

(41) CEACAM5;

(42) MET;

(43) MUC1;

(44) CA9;

(45) EGFRvIII;

(46) CD33;

(47) CD19;

(48) IL2RA;

(49) AXL;

(50) CD30 - TNFRSF8;

(51) BCMA - TNFRSF17;

(52) CT Ags - CTA;

(53) CD174 (*Lewis* Y) - FUT3;

(54) CLEC14A;

(55) GRP78 - HSPA5;

(56) CD70;

(57) kamieninių ląstelių specifiniai antigenai;

(58) ASG-5;

(59) ENPP3;

(60) PRR4;

(61) GCC - GUCY2C;

(62) Liv-1 - SLC39A6;

(63) 5T4;

(64) CD56 - NCMA1;

(65) CanAg;

(66) FOLR1;

(67) GPNMB;

(68) TIM-1 - HAVCR1;

(69) RG-1/prostatos naviko taikinys mindinas - mindinas/RG-1;

(70) B7-H4 - VTCN1;

(71) PTK7;

(72) CD37;

(73) CD138 - SDC1;

(74) CD74;

(75) klaudinai - CLs;

(76) EGFR;

(77) Her3;

(78) RON - MST1R;

(79) EPHA2;

(80) CD20 - MS4A1;

(81) tenascinas C - TNC;

(82) FAP;

(83) DKK-1;

(84) CD52;

(85) CS1 - SLAMF7;

(86) endoglinas - ENG;

(87) aneksinas A1 - ANXA1;

(88) V-CAM (CD106) - VCAM1.

21. Konjugatas pagal bet kurį vieną iš 16-20 punktų, kur p yra sveikas skaičius nuo 1 iki 8.

22. Konjugatas pagal bet kurį vieną iš 16-21 punktų, skirtas panaudoti terapijoje.

23. Farmacinė kompozicija, apimanti konjugatą pagal bet kurį vieną iš 16-21 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną skiediklį, nešiklį arba pagalbinę medžiagą.

24. Konjugatas pagal bet kurį vieną iš 16-21 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 23 punktą, skirti panaudoti subjekto proliferacinės ligos gydymui.

25. Konjugatas, skirtas panaudoti pagal 24 punktą, kur gydoma liga yra vėžys.