

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年7月30日(2020.7.30)

【公表番号】特表2019-524798(P2019-524798A)

【公表日】令和1年9月5日(2019.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2019-036

【出願番号】特願2019-506725(P2019-506725)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【FI】

A 6 1 K 47/68

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】令和2年6月17日(2020.6.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

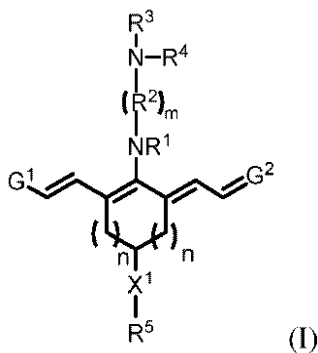
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I

【化75】



(I)

の化学構造を有するコンジュゲートまたはその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、mは、1、2、3、4、または5であり；

各nは、独立して、1、2、または3であり；

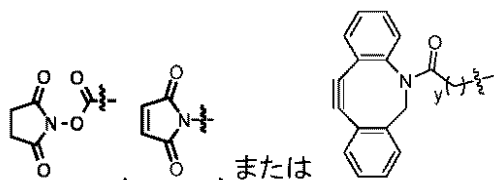
R¹およびR⁴は、独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、
-ROH、-RC(O)OH、-C(O)-R、または-C(O)-O-Rであり、ここで、Rはアルキルであり；

R²はC(R^c)₂であり、ここで、各R^cは、独立して、H、ハロ、アルキル、または
アールであり、または(R²)_mは、集合的に、フェニルであり；

R³は-L₁-C(O)-X²-薬物であり、ここで、L₁は存在しないかリンカー部分
であり、X²はO、N(H)、またはN(CH₃)であり；

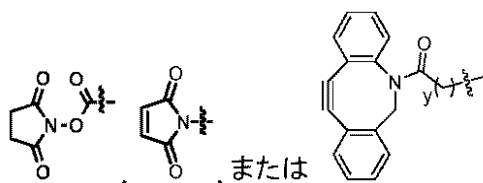
R⁵は-(CH₂)_x-L₂-R^aであり、ここで、xは1以上の整数であり、L₂はリ
ンカー部分であるかまたは存在せず、R^aは、-C(O)N(H)R^b、-N(H)C(O)
R^b、-N(H)R^b、-SR^b、

【化 7 6】



であり、ここで、 y は 1 以上の整数であり、 R^b は標的剤、

【化 7 7】

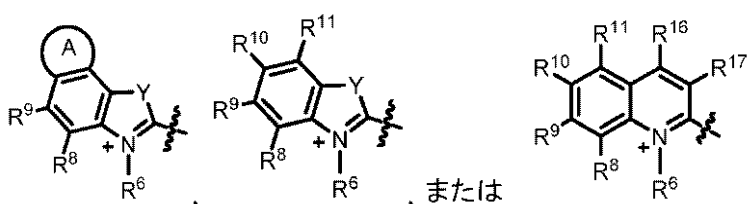


であり；

X^1 は、O、N、または CH_2 であり；

G^1 は、

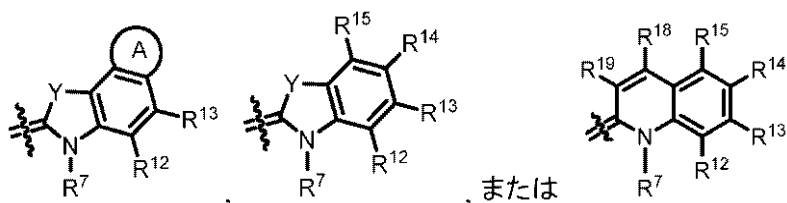
【化 7 8】



であり；

G^2 は、

【化 7 9】



であり；

R^6 および R^7 は、独立して、アルキルスルホナート、H、アルキル、アルコキシ、または置換アミノアルキルであり；

$R^8 \sim R^{19}$ は、独立して、H、アルキル、アミノ、アルコキシ、またはアルキルスルホナートであり；

各 Y は、独立して、 $C(R^d)_2$ 、S、O、Se、または $N(R^d)$ であり、ここで、各 R^d は、独立して、アルキルまたは H であり；

各 A 環は、独立して、縮合されている 6 員のアリール環、脂肪族環、ヘテロ脂肪族環、またはヘテロアリール環である、コンジュゲートまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R^1 および R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-ROH$ 、 $-RCOOH$ 、または $-RCF_3$ であり、ここで、R は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、任意選択的に、 R^1 および R

⁴ は、独立して、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、t - ブチル、または - (CH₂)₂OHである、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

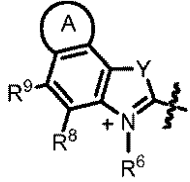
【請求項 3】

A 環が、任意選択的に置換されたスルホナートで置換された縮合フェニル環である、請求項 1 または 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

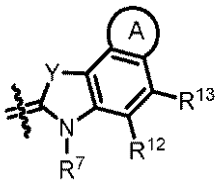
G¹ は

【化 8 0】



であり、かつ G² は

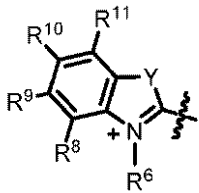
【化 8 1】



であり；または

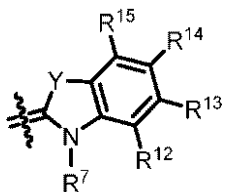
G¹ は

【化 8 2】



であり、かつ G² は

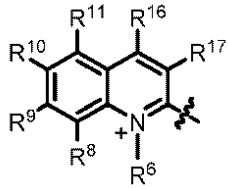
【化 8 3】



であり；または

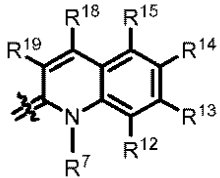
G¹ は

【化 8 4】



であり、かつ G^2 は

【化 8 5】



であり、

ここで、各 Y は同一であり、

R^6 および R^7 は同一であり、

$R^8 \sim R^{11}$ および $R^{16} \sim R^{17}$ は、 $R^{12} \sim R^{15}$ および $R^{18} \sim R^{19}$ とそれぞれ同一である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

(i) 各 Y は $C(CH_3)_2$ であり；

(ii) R^6 および R^7 は、 $-(CH_2)_pSO_3^-$ または $-(CH_2)_pN(CH_3)_3^+$ であり、ここで、p は、1、2、3、4、または 5 であり；

(iii) $R^8 \sim R^{19}$ は H であり；または

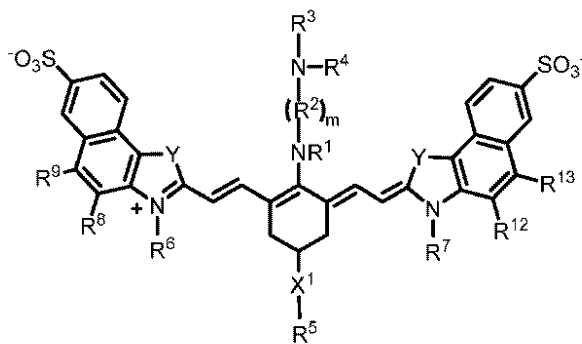
(iv) (i)、(ii)、および (iii) の任意の組み合わせ

である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 6】

式 I I

【化 8 6】



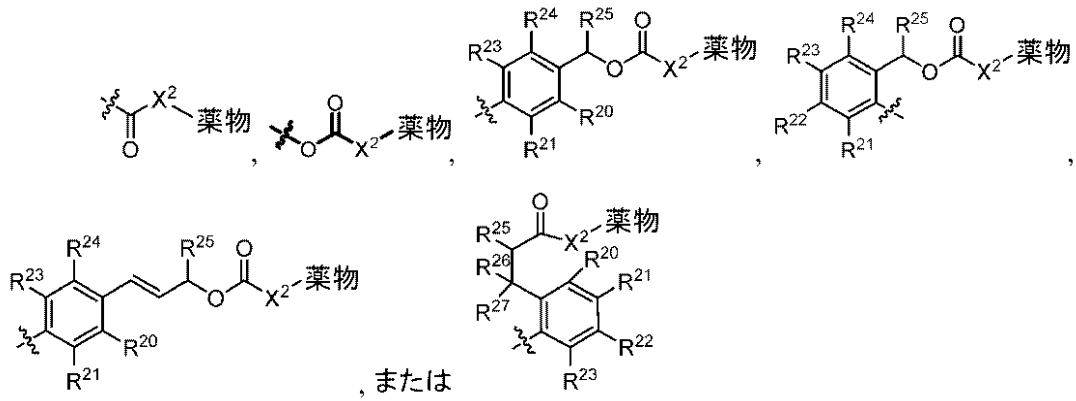
(II)

の構造を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 7】

R^3 は、

【化 8 7】

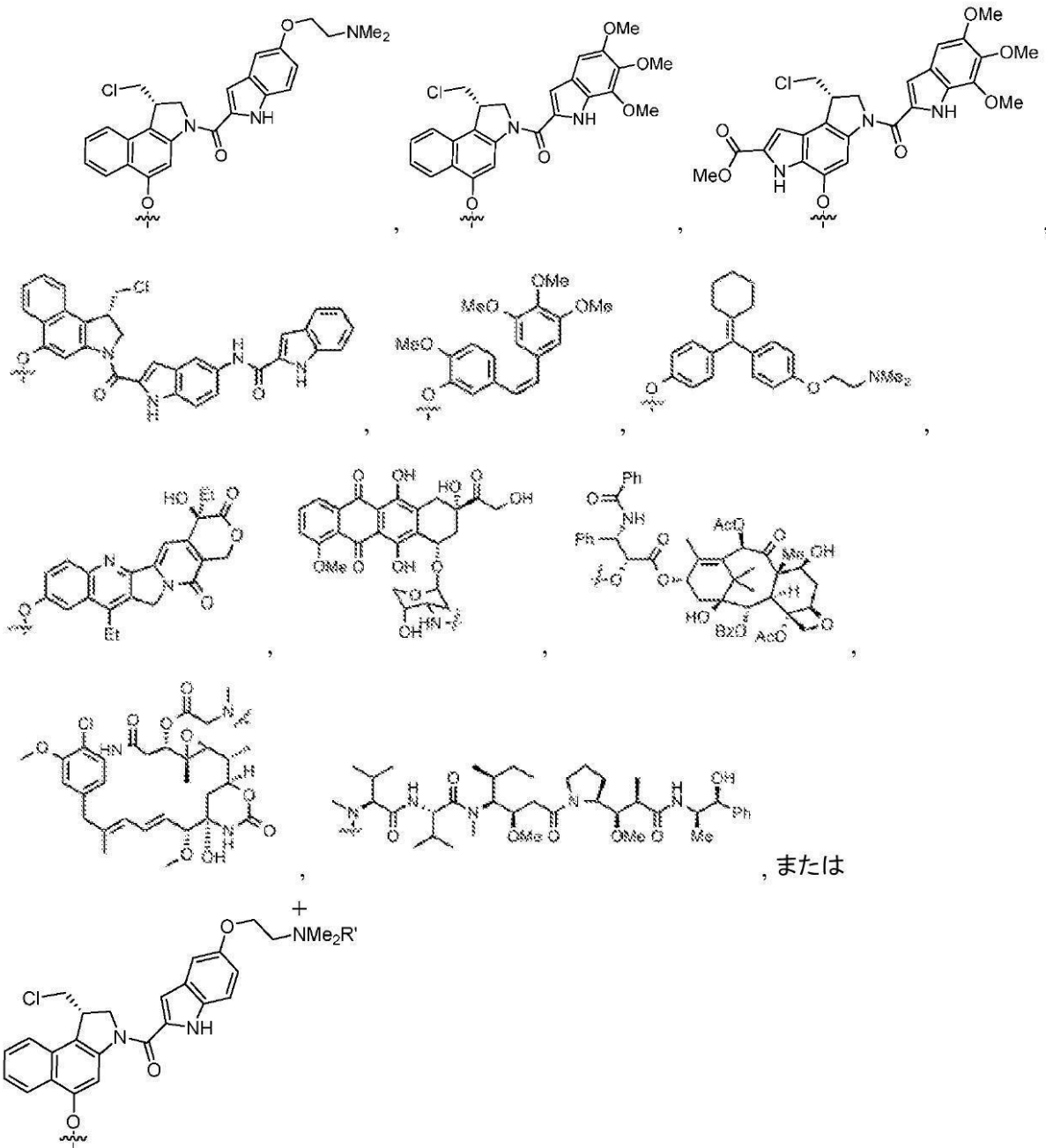


であり、ここで、 $R^{20} \sim R^{27}$ は、独立して、H、アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^e_2$ 、 $-\text{NR}^e_3$ 、アルコキシ、またはスルホナートであり、ここで、各 R^e は、独立して、H、ハロ、またはアルキルであり、任意選択的に、ここで、 $R^{20} \sim R^{25}$ はHである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 8】

- X^2 - 薬物は、

【化 8 8】

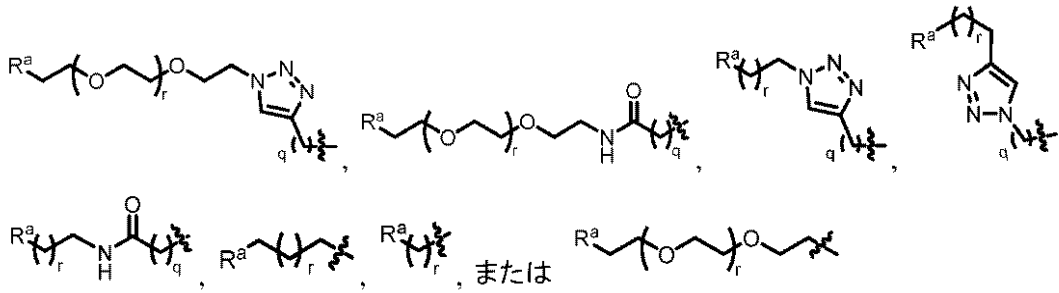


であり、ここで、 R' は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたはアルキルスルホネートである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 9】

R^5 は、

【化 8 9】



であり、ここで、 q および r は、独立して、1、2、3、4、または5である、請求項1～8のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

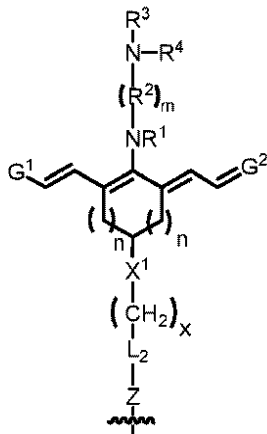
【請求項10】

R^b は標的剤であり、任意選択的に、ここで、 R^b は抗体である、請求項1～9のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項11】

R^5 は $-(CH_2)_x-L_2-R^a$ であり、ここで、 x は1以上の整数であり、 L_2 はリンカー部分であるかまたは存在せず、 R^a は、 $-C(O)N(H)R^b$ 、 $-N(H)C(O)R^b$ 、 $-N(H)R^b$ 、または $-SR^b$ であり、ここで、 R^b は標的剤であり、前記コンジュゲートは、1つまたは複数の、 R^b に結合したさらなる部分をさらに含み、前記さらなる部分の各々は、独立して、式 I I I

【化 9 0】



(III)

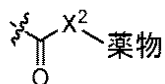
の化学構造を有し、

ここで、 m 、 n 、 x 、 $R^1 \sim R^4$ 、 X^1 、 G^1 、 G^2 、および L_2 は、請求項1に定義のとおりであり、 Z は、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(H)-$ 、または $-S-$ である、請求項1～10のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項12】

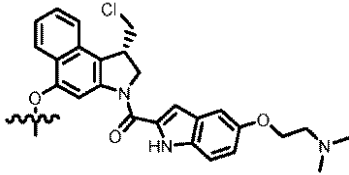
R^b は抗体であり、 R^3 は

【化 9 1】



であり、ここで、 $-X^2-$ 薬物は

【化 9 2】

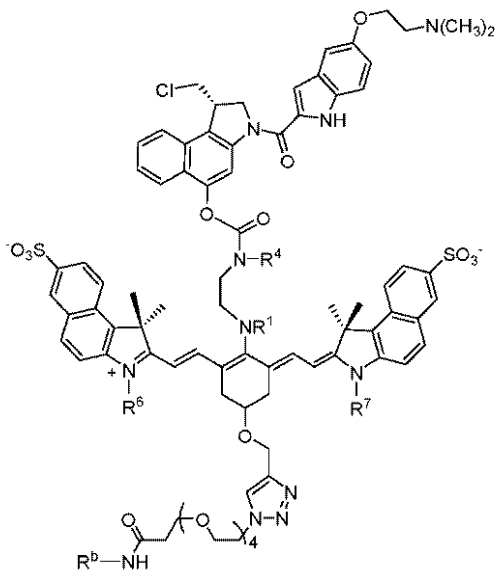


である、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のコンジュゲート。

【請求項 13】

前記コンジュゲートは、

【化 9 3】



であり、式中、 R^1 および R^4 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*t*-ブチル、または $-(CH_2)_2OH$ であり；

R^6 および R^7 は、 $-(CH_2)_4SO_3^-$ または $-(CH_2)_4N(CH_3)_3^+$ であり；

R^b は抗体であり、任意選択的に、ここで、前記抗体は、パニツムマブまたはトラスツズマブである、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

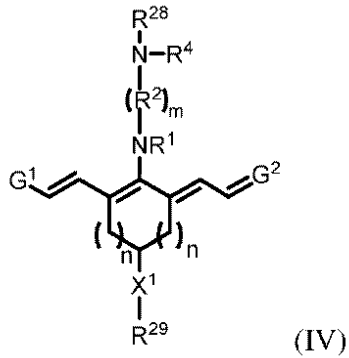
【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートおよび薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物であって、 R^b は標的剤である、薬学的組成物。

【請求項 15】

式 I V

【化 9 4】



の構造を有する前駆体化合物またはその塩であって、

式中、 m は、1、2、3、4、または5であり；

各 n は、独立して、1、2、または3であり；

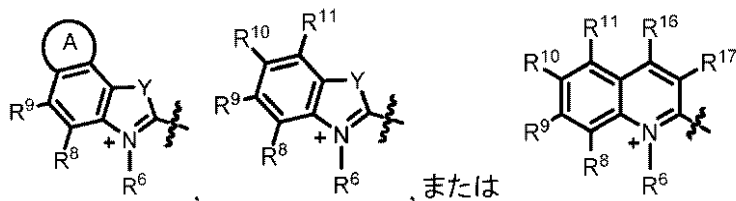
R^1 および R^4 は、独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、
-ROH、-RC(O)OH、-C(O)-R、または-C(O)-O-Rであり、ここで、Rはアルキルであり；

R^2 は $C(R^c)_2$ であり、ここで、各 R^c は、独立して、H、ハロ、アルキル、または
アリールであり、または $(R^2)_m$ は、集合的に、フェニルであり；

X^1 は、O、N、または CH_2 であり；

G^1 は、

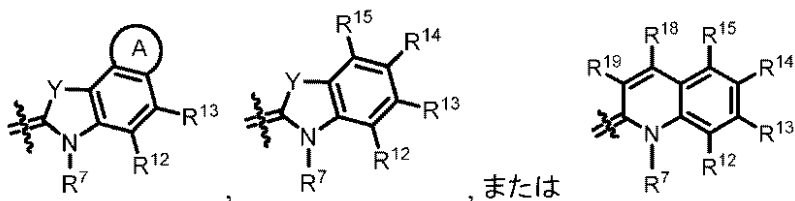
【化 9 5】



であり；

G^2 は、

【化 9 6】



であり；

R^6 および R^7 は、独立して、アルキルスルホナート、H、アルキル、アルコキシ、または
置換アミノアルキルであり；

$R^8 \sim R^{19}$ は、独立して、H、アルキル、アミノ、アルコキシ、またはアルキルスルホ
ナートであり；

各Yは、独立して、 $C(R^d)_2$ 、S、O、Se、または $N(R^d)$ であり、ここで、各
 R^d は、独立して、アルキルまたはHであり；

各A環は、独立して、縮合されている6員のアリール環、脂肪族環、ヘテロ脂肪族環、ま
たはヘテロアリール環であり；

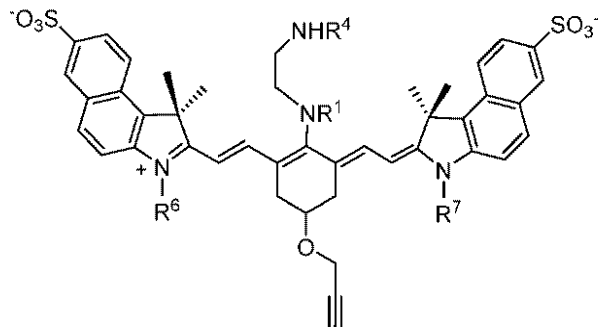
R^{28} は、水素または保護基であり；

R^{29} は、 $-(CH_2)_u-C(CH_3)_2-$ であり、ここで、 u は、1、2、3、4、または5である、前駆体化合物またはその塩。

【請求項16】

前記前駆体化合物は、

【化97】



であり、

式中、 R^1 および R^4 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 t -ブチル、または $-(CH_2)_2OH$ であり；

R^6 および R^7 は、 $-(CH_2)_pSO_3^-$ または $-(CH_2)_pN(CH_3)_3^+$ であり、ここで、 p は、1、2、3、4、または5である、請求項15に記載の前駆体化合物。

【請求項17】

請求項1～13のいずれか1項に記載のコンジュゲートを提供する工程であって、 R^b は標的剤である、工程；および

その後、近赤外範囲の選択された波長および選択された強度を有する有効量の光の標的化利用により前記コンジュゲートに照射して開裂反応を誘起し、前記コンジュゲートから薬物を放出させる、工程を含む、方法。

【請求項18】

光の標的化利用により前記コンジュゲートに照射する工程が、波長が650～900nmの光を生じるレーザーを前記コンジュゲートに照射することを含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記コンジュゲートの蛍光レベルをモニタリングする工程；および

前記蛍光レベルが標的レベル未満に低下した場合に照射を停止する工程をさらに含む、請求項17または請求項18に記載の方法。

【請求項20】

標的分子を含むか、または含むと疑われる生物試料を提供する工程；

前記生物試料を前記コンジュゲートと接触させる工程であって、前記コンジュゲートの標的剤が前記標的分子を認識して、前記標的分子に結合することができる、工程；およびその後、前記光の標的化利用により前記生物試料に照射する工程をさらに含む、請求項17～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

請求項17～19のいずれか1項に記載の方法における使用のための、請求項1～13のいずれか1項に記載のコンジュゲートを含む組成物であって、前記方法が、

前記薬物で処置することができる状態を有すると被験体を同定する工程；

治療有効量の前記コンジュゲートで前記組成物を前記被験体に投与する工程；および

その後、前記被験体の標的化部分への近赤外範囲の波長および選択された強度を有す

る前記有効量の光の標的化利用によって前記コンジュゲートに照射し、それにより、前記コンジュゲートの少なくともいくつかの分子から前記薬物を放出する工程であって、任意選択的に、前記標的化部分に利用された光の前記有効量が $5 \sim 250 \text{ J/cm}^2$ である、工程

をさらに含む、組成物。

【請求項 2 2】

前記被験体が腫瘍を有し、前記被験体の前記標的化部分が腫瘍位置に隣接する領域を含み、任意選択的に、前記方法が、治療有効量の前記コンジュゲートで前記組成物を前記被験体に投与する前に、前記被験体から腫瘍の少なくとも一部を切除する工程をさらに含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む組成物であって、前記方法が、

治療有効量の前記コンジュゲートで前記組成物を、前記薬物で処置することができる状態を有すると疑われる被験体に投与する工程；

その後、近赤外範囲の波長および選択された強度を有する光量の前記被験体の標的化部分への標的化利用によって前記コンジュゲートに照射する工程であって、前記光量が、前記コンジュゲートの蛍光を生じさせるのに十分であるが、前記コンジュゲートの開裂を誘起し、前記コンジュゲートから前記薬物を放出させるには不十分である、工程；

前記被験体の前記標的化部分中の前記コンジュゲートから任意の蛍光を検出する工程；および

その後、蛍光が検出された場合に、近赤外範囲の波長および選択された強度を有する前記有効量の光の前記被験体の前記標的化部分への標的化利用によって前記コンジュゲートに照射し、それにより、前記コンジュゲートの少なくともいくつかの分子から前記薬物を放出する、工程

をさらに含む、組成物。

【請求項 2 4】

前記状態が、前記薬物で処置することができる腫瘍であり、前記被験体の前記標的化部分が前記腫瘍部位を含み、前記方法が、

治療有効量の前記コンジュゲートを投与する前に前記被験体から前記腫瘍の少なくとも一部を切除する工程

をさらに含む、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

(i) 前記状態が前記薬物で処置することができる腫瘍であり、(i i) 前記被験体の前記標的化部分が前記腫瘍部位を含み、(i i i) 前記被験体の前記標的化部分中に蛍光が検出され、前記方法が、

前記被験体の前記標的化部分中の前記蛍光を検出した後に前記被験体から前記腫瘍の少なくとも一部を切除する工程；および

その後、前記有効量の光の前記被験体の前記標的化部分への標的化利用によって前記コンジュゲートに照射する工程

をさらに含む、請求項 2 3 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 1】

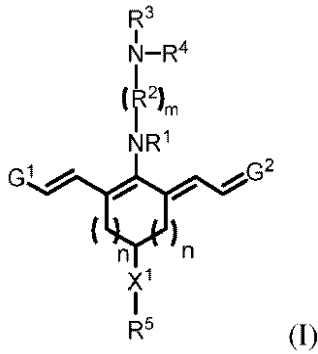
本発明の前述および他の目的、特徴、および利点は、添付の図面を参照することにより、以下の詳細な説明からより明らかとなるであろう。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I

【化 7 5】



(I)

の化学構造を有するコンジュゲートまたはその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、 m は、1、2、3、4、または5であり；

各 n は、独立して、1、2、または3であり；

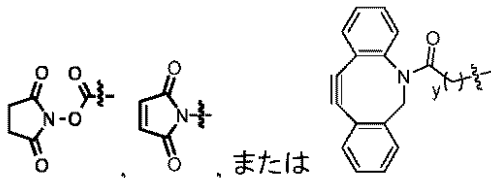
R^1 および R^4 は、独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、
- ROH、- RC(O)OH、- C(O)-R、または - C(O)-O-R であり、ここで、Rはアルキルであり；

R^2 は $C(R^c)_2$ であり、ここで、各 R^c は、独立して、H、ハロ、アルキル、またはアリールであり、または $(R^2)_m$ は、集合的に、フェニルであり；

R^3 は $-L_1-C(O)-X^2$ - 薬物であり、ここで、 L_1 は存在しないかリンカー部分であり、 X^2 は O、N(H)、または N(CH₃) であり；

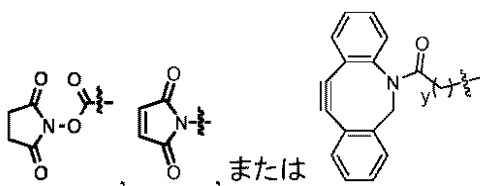
R^5 は $-(CH_2)_x-L_2-R^a$ であり、ここで、 x は 1 以上の整数であり、 L_2 はリンカー部分であるかまたは存在せず、 R^a は、- C(O)N(H)R^b、- N(H)C(O)R^b、- N(H)R^b、- SR^b、

【化 7 6】



であり、ここで、 y は 1 以上の整数であり、 R^b は標的剤、

【化 7 7】

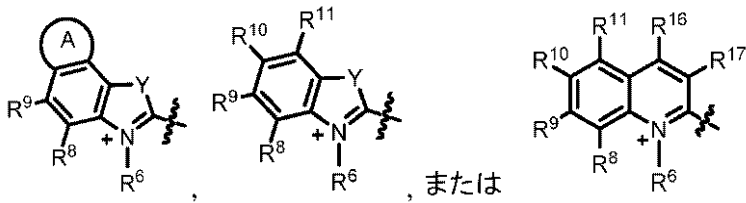


であり；

X^1 は、O、N、または CH₂ であり；

G^1 は、

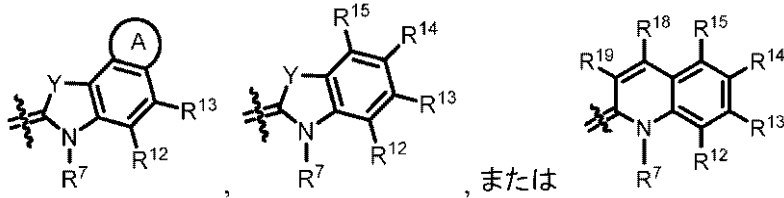
【化 7 8】



であり；

G^2 は、

【化 7 9】



であり；

R^6 および R^7 は、独立して、アルキルスルホナート、H、アルキル、アルコキシ、または置換アミノアルキルであり；

$R^8 \sim R^{19}$ は、独立して、H、アルキル、アミノ、アルコキシ、またはアルキルスルホナートであり；

各 Y は、独立して、 $C(R^d)_2$ 、S、O、Se、または $N(R^d)$ であり、ここで、各 R^d は、独立して、アルキルまたは H であり；

各 A 環は、独立して、縮合されている 6 員のアリール環、脂肪族環、ヘテロ脂肪族環、またはヘテロアリール環である、コンジュゲートまたはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2)

R^1 および R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-ROH$ 、 $-RCOOH$ 、または $-RCF_3$ であり、ここで、R は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、任意選択的に、 R^1 および R^4 は、独立して、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*t*-ブチル、または $-(CH_2)_2OH$ である、項目 1 に記載のコンジュゲート。

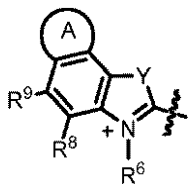
(項目 3)

A 環が、任意選択的に置換されたスルホナートで置換された縮合フェニル環である、項目 1 または 2 に記載のコンジュゲート。

(項目 4)

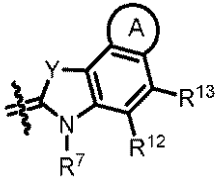
G^1 は

【化 8 0】



であり、かつ G^2 は

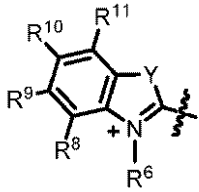
【化 8 1】



であり；または

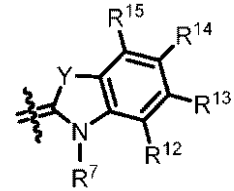
G¹ は

【化 8 2】



であり、かつ G² は

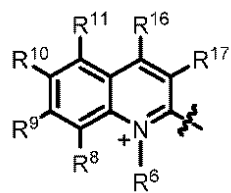
【化 8 3】



であり；または

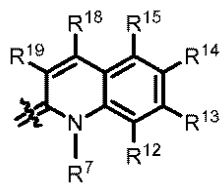
G¹ は

【化 8 4】



であり、かつ G² は

【化 8 5】



であり、

ここで、各 Y は同一であり、

R⁶ および R⁷ は同一であり、

R⁸ ~ R¹¹ および R¹⁶ ~ R¹⁷ は、R¹² ~ R¹⁵ および R¹⁸ ~ R¹⁹ とそれぞれ

同一である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

(項目 5)

(i) 各 Y は $C(CH_3)_2$ であり；

(ii) R^6 および R^7 は、 $-(CH_2)_pSO_3^-$ または $-(CH_2)_pN(CH_3)_3^+$ であり、ここで、p は、1、2、3、4、または 5 であり；

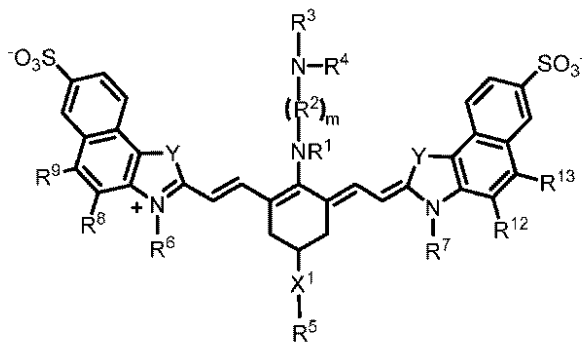
(iii) $R^8 \sim R^{19}$ は H であり；または

(iv) (i)、(ii)、および (iii) の任意の組み合わせである、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

(項目 6)

式 II

【化 86】



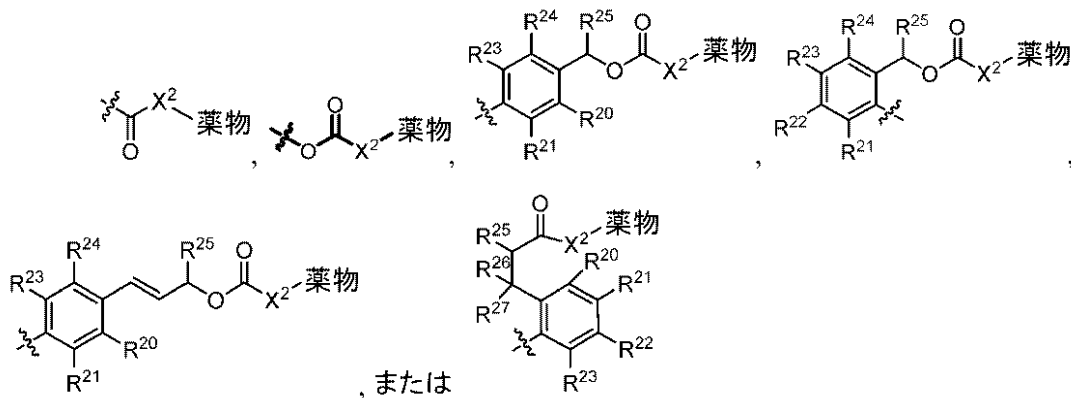
(II)

の構造を有する、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

(項目 7)

R^3 は、

【化 87】

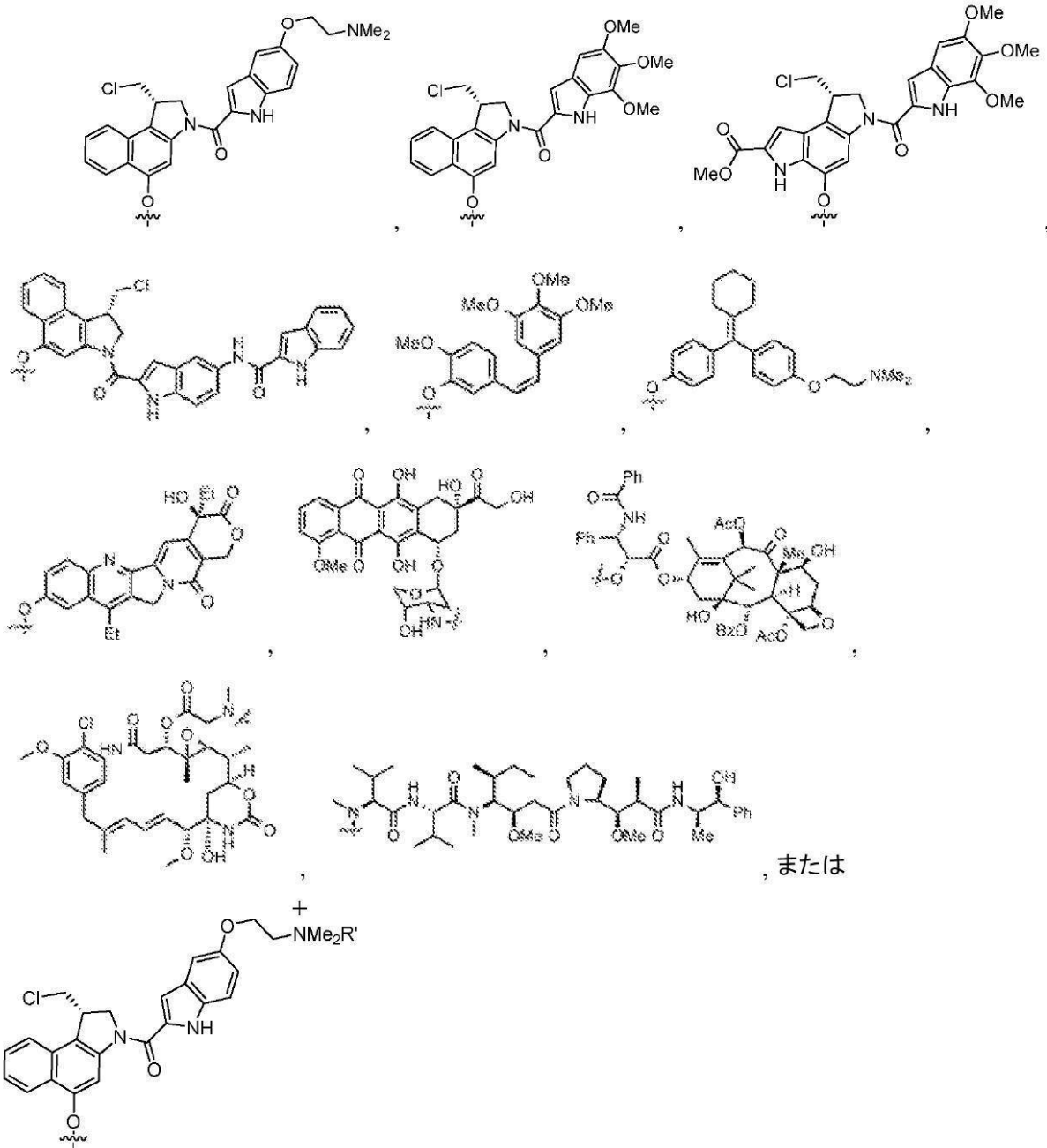


であり、ここで、 $R^{20} \sim R^{27}$ は、独立して、H、アルキル、 $-NO_2$ 、 $-NR^e_2$ 、 $-NR^e_3$ 、アルコキシ、またはスルホナートであり、ここで、各 R^e は、独立して、H、ハロ、またはアルキルであり、任意選択的に、ここで、 $R^{20} \sim R^{25}$ は H である、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

(項目 8)

$-X^2-$ 薬物は、

【化 8 8】

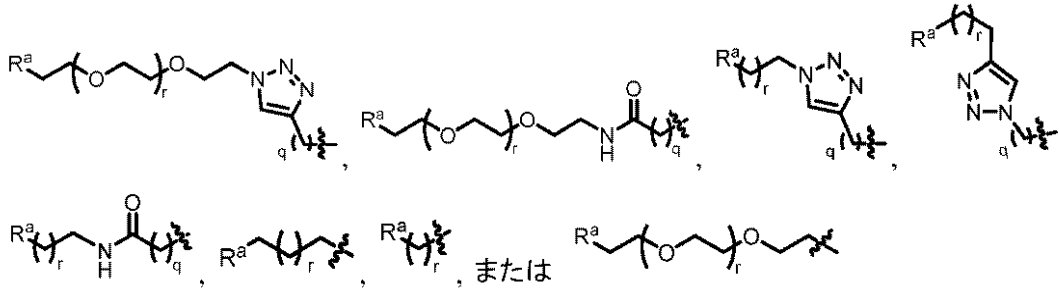


であり、ここで、R'は、C₁～C₁₀アルキルまたはアルキルスルホネートである、項目1～7のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(項目9)

R⁵は、

【化 8 9】



であり、ここで、 q および r は、独立して、1、2、3、4、または5である、項目1～8のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

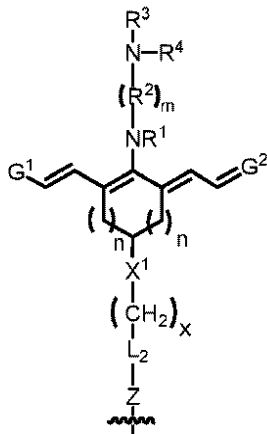
(項目10)

R^b は標的剤であり、任意選択的に、ここで、 R^b は抗体である、項目1～9のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(項目11)

R^5 は $-(CH_2)_x-L_2-R^a$ であり、ここで、 x は1以上の整数であり、 L_2 はリンカー部分であるかまたは存在せず、 R^a は、 $-C(O)N(H)R^b$ 、 $-N(H)C(O)R^b$ 、 $-N(H)R^b$ 、または $-SR^b$ であり、ここで、 R^b は標的剤であり、前記コンジュゲートは、1つまたは複数の、 R^b に結合したさらなる部分をさらに含み、前記さらなる部分の各々は、独立して、式 I I I

【化 9 0】



(III)

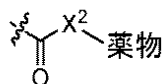
の化学構造を有し、

ここで、 m 、 n 、 x 、 $R^1 \sim R^4$ 、 X^1 、 G^1 、 G^2 、および L_2 は、項目1に定義のとおりであり、 Z は、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(H)-$ 、または $-S-$ である、項目1～10のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(項目12)

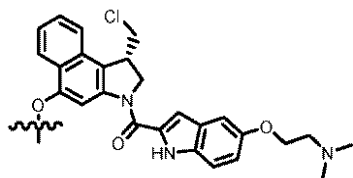
R^b は抗体であり、 R^3 は

【化 9 1】



であり、ここで、 $-X^2-$ 薬物は

【化 9 2】

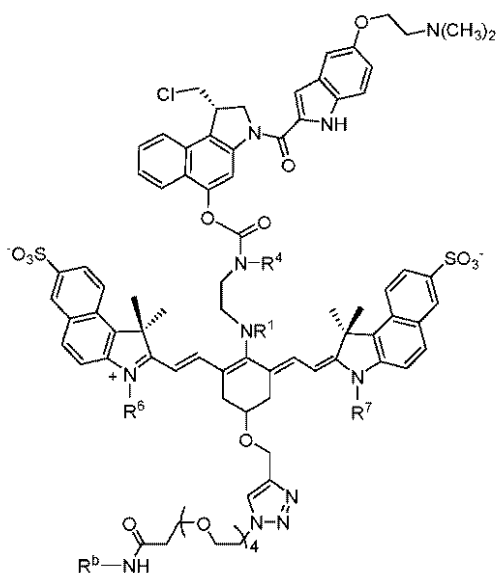


である、項目 1 ~ 1 1 のいずれかに記載のコンジュゲート。

(項目 1 3)

前記コンジュゲートは、

【化 9 3】



であり、式中、 R^1 および R^4 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*t*-ブチル、または $-(CH_2)_2OH$ であり；

R^6 および R^7 は、 $-(CH_2)_4SO_3^-$ または $-(CH_2)_4N(CH_3)_3^+$ であり；

R^b は抗体であり、任意選択的に、ここで、前記抗体は、パニツムマブまたはトラスツズマブである、項目 1 に記載のコンジュゲート。

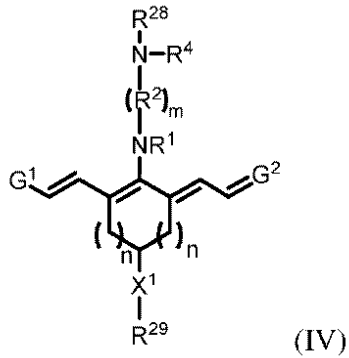
(項目 1 4)

項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートおよび薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物であって、 R^b は標的剤である、薬学的組成物。

(項目 1 5)

式 I V

【化 9 4】



の構造を有する前駆体化合物またはその塩であって、

式中、mは、1、2、3、4、または5であり；

各nは、独立して、1、2、または3であり；

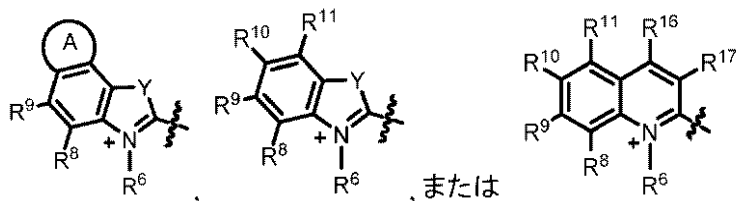
R¹およびR⁴は、独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、-ROH、-RC(O)OH、-C(O)-R、または-C(O)-O-Rであり、ここで、Rはアルキルであり；

R²はC(R^c)₂であり、ここで、各R^cは、独立して、H、ハロ、アルキル、またはアリールであり、または(R²)_mは、集合的に、フェニルであり；

X¹は、O、N、またはCH₂であり；

G¹は、

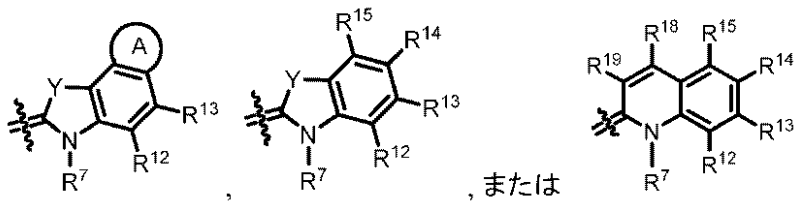
【化 9 5】



であり；

G²は、

【化 9 6】



であり；

R⁶およびR⁷は、独立して、アルキルスルホナート、H、アルキル、アルコキシ、または置換アミノアルキルであり；

R⁸~R¹⁹は、独立して、H、アルキル、アミノ、アルコキシ、またはアルキルスルホナートであり；

各Yは、独立して、C(R^d)₂、S、O、Se、またはN(R^d)であり、ここで、各R^dは、独立して、アルキルまたはHであり；

各A環は、独立して、縮合されている6員のアリール環、脂肪族環、ヘテロ脂肪族環、またはヘテロアリール環であり；

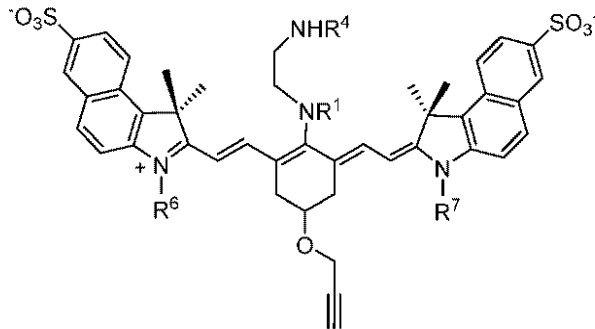
R^{28} は、水素または保護基であり；

R^{29} は、 $-(CH_2)_u-C(CH_3)_2-$ であり、ここで、 u は、1、2、3、4、または5である、前駆体化合物またはその塩。

(項目16)

前記前駆体化合物は、

【化97】



であり、

式中、 R^1 および R^4 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 t -ブチル、または $-(CH_2)_2OH$ であり；

R^6 および R^7 は、 $-(CH_2)_pSO_3^-$ または $-(CH_2)_pN(CH_3)_3^+$ であり、ここで、 p は、1、2、3、4、または5である、項目15に記載の前駆体化合物。

(項目17)

項目1～13のいずれか1項に記載のコンジュゲートを提供する工程であって、 R^b は標的剤である、工程；および

その後、近赤外範囲の選択された波長および選択された強度を有する有効量の光の標的化利用により前記コンジュゲートに照射して開裂反応を誘起し、前記コンジュゲートから薬物を放出させる、工程

を含む、方法。

(項目18)

光の標的化利用により前記コンジュゲートに照射する工程が、波長が650～900nmの光を生じるレーザーを前記コンジュゲートに照射することを含む、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記コンジュゲートの蛍光レベルをモニタリングする工程；および

前記蛍光レベルが標的レベル未満に低下した場合に照射を停止する工程をさらに含む、項目17または項目18に記載の方法。

(項目20)

標的分子を含むか、または含むと疑われる生物試料を提供する工程；

前記生物試料を前記コンジュゲートと接触させる工程であって、前記コンジュゲートの標的剤が前記標的分子を認識して、前記標的分子に結合することができる、工程；および

その後、前記光の標的化利用により前記生物試料に照射する工程

をさらに含む、項目17～19のいずれか1項に記載の方法。

(項目21)

前記薬物で処置することができる状態を有すると被験体を同定する工程；

治療有効量の前記コンジュゲートまたは前記コンジュゲートを含む薬学的組成物を前記被験体に投与する工程；および

その後、前記被験体の標的化部分への近赤外範囲の波長および選択された強度を有する前記有効量の光の標的化利用によって前記コンジュゲートに照射し、それにより、前記コンジュゲートの少なくともいくつかの分子から前記薬物を放出する工程であって、任意

選択的に、前記標的化部分に利用された光の前記有効量が $5 \sim 250 \text{ J} / \text{cm}^2$ である、
工程

をさらに含む、項目 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 22)

前記被験体が腫瘍を有し、前記被験体の前記標的化部分が腫瘍位置に隣接する領域を含み、
任意選択的に、治療有効量の前記コンジュゲートまたは前記コンジュゲートを含む薬学
的組成物を前記被験体に投与する前に、前記被験体から腫瘍の少なくとも一部を切除する
工程をさらに含む、項目 21 に記載の方法。

(項目 23)

治療有効量の前記コンジュゲートまたは前記コンジュゲートを含む薬学的組成物を、前記
薬物で処置することができる状態を有すると疑われる被験体に投与する工程；

その後、近赤外範囲の波長および選択された強度を有する光量の前記被験体の標的化
部分への標的化利用によって前記コンジュゲートに照射する工程であって、前記光量が、
前記コンジュゲートの蛍光を生じさせるのに十分であるが、前記コンジュゲートの開裂を
誘起し、前記コンジュゲートから前記薬物を放出させるには不十分である、工程；

前記被験体の前記標的化部分中の前記コンジュゲートから任意の蛍光を検出する工程；
および

その後、蛍光が検出された場合に、近赤外範囲の波長および選択された強度を有する
前記有効量の光の前記被験体の前記標的化部分への標的化利用によって前記コンジュゲ
ートに照射し、それにより、前記コンジュゲートの少なくともいくつかの分子から前記薬物
を放出する、工程

をさらに含む、項目 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 24)

前記状態が、前記薬物で処置することができる腫瘍であり、前記被験体の前記標的化部分
が前記腫瘍部位を含み、前記方法が、

治療有効量の前記コンジュゲートを投与する前に前記被験体から前記腫瘍の少なくとも
一部を切除する工程

をさらに含む、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

(i) 前記状態が前記薬物で処置することができる腫瘍であり、(ii) 前記被験体の前
記標的化部分が前記腫瘍部位を含み、(iii) 前記被験体の前記標的化部分中に蛍光が
検出され、前記方法が、

前記被験体の前記標的化部分中の前記蛍光を検出した後に前記被験体から前記腫瘍の少
なくとも一部を切除する工程；および

その後、前記有効量の光の前記被験体の前記標的化部分への標的化利用によって前記
コンジュゲートに照射する工程

をさらに含む、項目 23 に記載の方法。