



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2011-0082180  
(43) 공개일자 2011년07월18일

- (51) Int. Cl.  
C07D 317/46 (2006.01) C07D 235/04 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/36 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2011-7012161  
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년10월19일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2011년05월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/005714  
(87) 국제공개번호 WO 2010/062308  
국제공개일자 2010년06월03일
- (30) 우선권주장  
61/109,081 2008년10월28일 미국(US)  
61/225,827 2009년07월15일 미국(US)
- (71) 출원인  
더 보드 오브 트러스티스 오브 더 리랜드 스탠포드 유니버시티  
미국 94306-1106 캘리포니아 팔로 알토 엘 카미노 리얼 1705
- (72) 발명자  
모클리-로젠 다리아  
미국 캘리포니아 94025 멘로파크 하버드 애비뉴 825  
첸 체-홍  
미국 캘리포니아 94539 프레몬트 브릿지포트 드라이브 45696  
양 웬진  
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 보테가 스트리트 383
- (74) 대리인  
정삼영, 송봉식

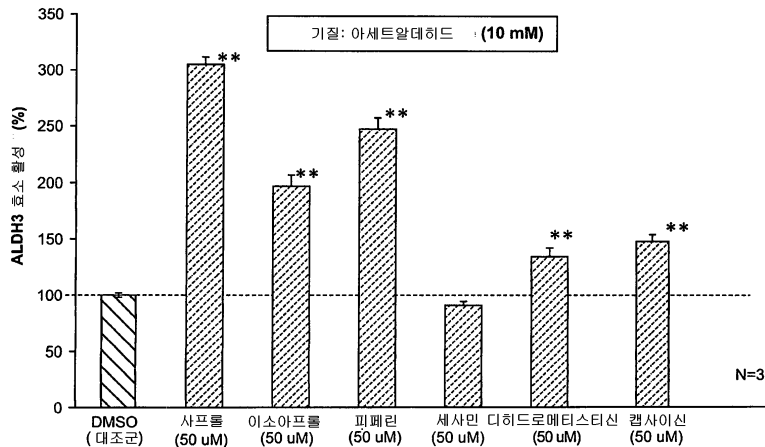
전체 청구항 수 : 총 76 항

**(54) 알데히드 탈수소효소의 조절자 및 그것의 사용방법**

**(57) 요약**

본 발명은 알데히드 탈수소효소(ALDH) 효소 활성의 조절자로서 작용하는 화합물뿐만 아니라 본 화합물을 포함하는 조성물 및 조제물을 제공한다. 본 발명 명세서에는 대상 화합물, 또는 대상 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 수반하는 치료 방법을 제공한다.

**대표도**

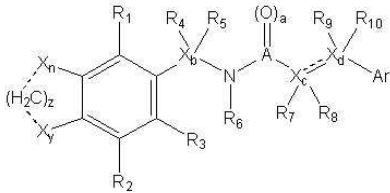


**특허청구의 범위**

**청구항 1**

화학식 I의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

(화학식 I)



[상기식에서,  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로겐 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고

...(점선)은 선택적인 결합이고; z는 0, 1, 또는 2이고;

---은 선택적인 이중 결합이고;

각각의  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ , 및  $R_{10}$ 은 H; C; N; O; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

A는 C 또는 S이고; A = C일 때  $a = 1$ 이고; 및 A = S일 때  $a = 2$ 이며;

$X_b$ 는 C, N, O, 또는 S이고; b는 정수 0 또는 1이고;

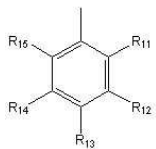
$X_c$ 는 C, N, O, 또는 S이고; c는 정수 0 또는 1이고;

$X_d$ 는 C, N, O, 또는 S이고; d는 정수 0 또는 1이고;

Ar은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, Ar은 하기 화학식인 것을 특징으로 하는 화합물.



상기식에서,  $R_{11}$ - $R_{15}$ 은 각각 독립적으로 H; 할로; 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다.

**청구항 3**

제1항에 있어서, Ar은 치환된 나프탈렌 기인 것을 특징으로 하는 화합물.

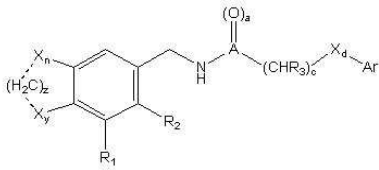
**청구항 4**

제1항에 있어서, Ar은 치환된 피리딘 옥사이드인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 5**

화학식 Ia의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

(화학식 Ia)



z는 0, 1, 또는 2의 정수이며, 단, 1) X = 할로젠일 때, z = 0이고, ...은 결합이 아니고, 2) z = 0, X = 0일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

A = C 또는 S이며, A = C 일 때 a = 1이고; A = S일 때 a = 2이고;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, 및 R<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 H; 할로; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알키닐 기로부터 선택되고;

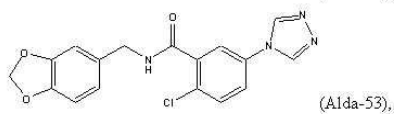
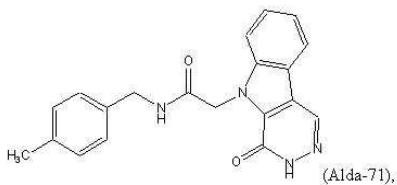
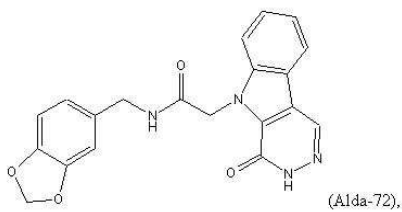
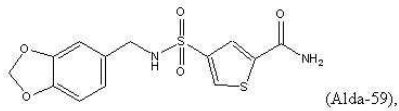
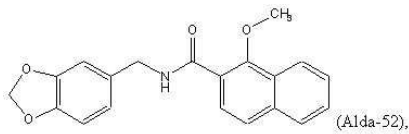
c는 정수 0 또는 1이고;

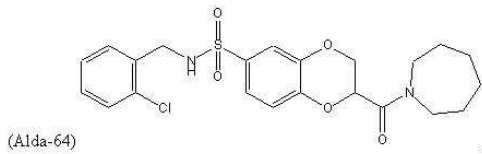
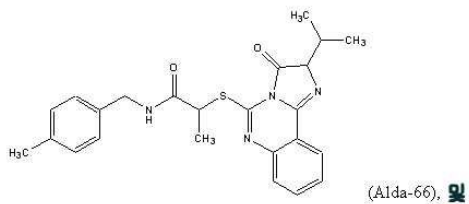
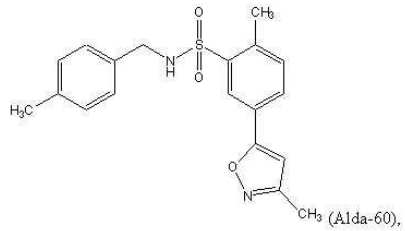
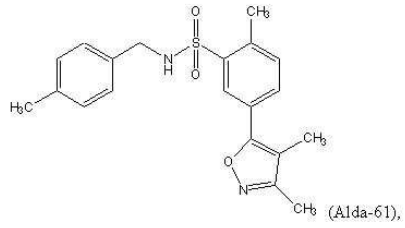
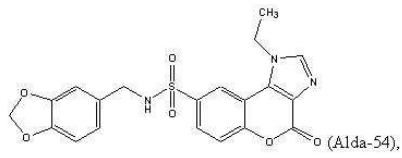
X<sub>d</sub>는 C, N, O, 또는 S이고; d는 정수 0 또는 1이고;

Ar은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 화합물은 하기로부터 선택되는 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.

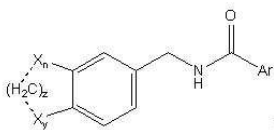




### 청구항 7

화학식 Ib의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

(화학식 Ib)



$X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고;

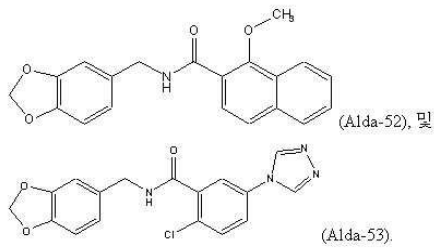
...(점선)은 선택적 결합이고;

z는 0, 1, 또는 2의 정수이고, 단, 1)  $X =$  할로젠일 때  $z = 0$ 이고 ...은 결합이 아니고; 2)  $z = 0, X = 0$  일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

Ar은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다.

**청구항 8**

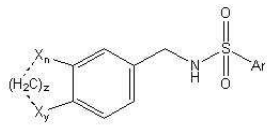
제7항에 있어서, 화합물은



로부터 선택되는 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 9**

화학식 Ic의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체:



$X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고

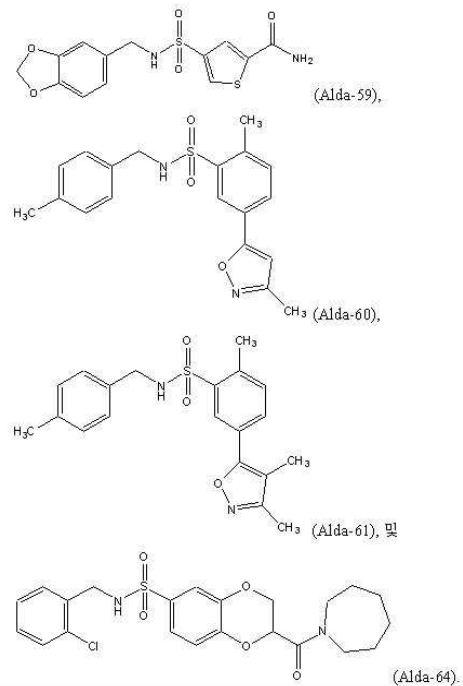
...(점선)은 선택적인 결합이고;

z는 0, 1, 또는 2의 정수이고, 단, 1)  $X =$  할로젠일 때,  $z = 0$ 이고 ...은 결합이 아니고, 2)  $z = 0$ ,  $X = O$ 일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

Ar은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다.

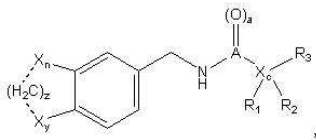
**청구항 10**

제9항에 있어서, 화합물은 하기로부터 선택되는 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물:



**청구항 11**

화학식 Id의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체:



상기식에서  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로겐이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고

...(점선)은 선택적인 결합이고;

z는 0, 1, 또는 2의 정수이고, 단, 1) X = 할로겐일 때, z = 0이고 ...은 결합이 아니고, 2) z = 0, X = O일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

A = C 또는 S이며, A = C 일 때 a = 1이고; A = S일 때 a = 2이고;

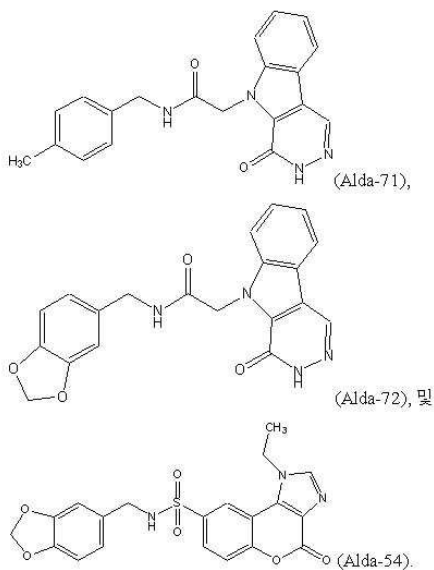
$X_c$ 는 C, N, O, 또는 S이고; c는 정수 0 또는 1이고;

$R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알키닐 기로부터 선택되고;

$R_3$ 은 치환된 다고리기, 비치환된 다고리기, 치환된 헤테로 다고리기, 및 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다.

**청구항 12**

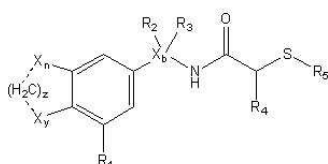
제11항에 있어서, 화합물은 하기로부터 선택되는 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



**청구항 13**

화학식 Ie의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체:

(화학식 Ie)



상기식에서  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로겐이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이며;

...(점선)은 선택적인 결합이고;

z는 0, 1, 또는 2의 정수이고, 단: 1)  $X =$  할로겐일 때,  $z = 0$ 이고, ...은 결합이 아니고; 2)  $z = 0$ ,  $X = O$ 일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

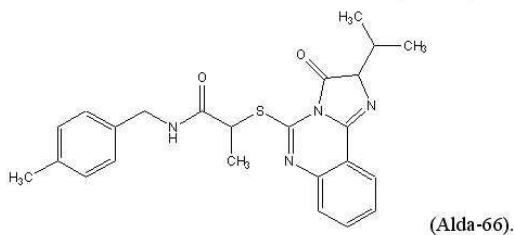
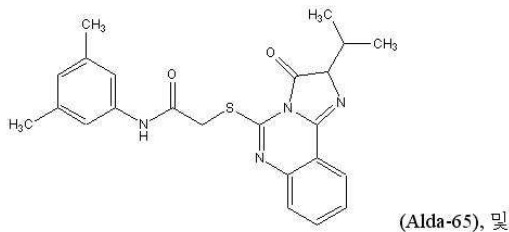
$X_b$ 는 C, N, O, 또는 S이고; b는 정수 0 또는 1이고;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 는 각각 독립적으로 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알키닐 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;

$R_5$ 는 치환된 다고리기, 비치환된 다고리기, 치환된 헤테로 다고리기, 및 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다.

**청구항 14**

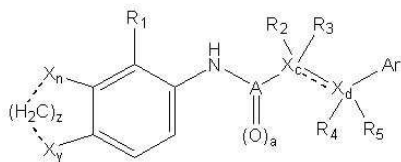
제13항에 있어서, 화합물은 하기로부터 선택되는 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물:



**청구항 15**

화학식 If의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체:

(화학식 If)



$X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로겐 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고;

...(점선)은 선택적인 결합이며;

z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단: 1)  $X =$  할로겐일 때,  $z = 0$ 이고 ...은 결합이 아니고; 2)  $z = 0$ ,  $X = O$ 가 결합이 아닐 때, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

...는 선택적인 이중 결합이고;

$A = C$  또는 S이며,  $A = C$ 일 때  $a = 1$ 이고;  $A = S$ 일 때  $a = 2$ 이고;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H; -OH; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 지방족 기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알키닐 기로부터 선택되고;

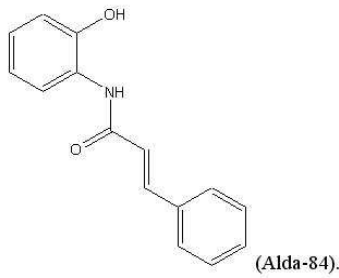
X<sub>c</sub>는 C, N, O, 또는 S이고; c는 정수 0 또는 1이고;

X<sub>d</sub>는 C, N, O, 또는 S이고; d는 정수 0 또는 1이고;

Ar은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다.

**청구항 16**

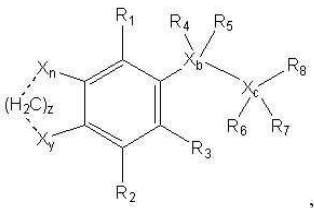
제15항에 있어서, 화합물은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물:



**청구항 17**

화학식 II의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

(화학식 II)



X<sub>n</sub> 및 X<sub>y</sub>는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로겐이며; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고;

...(점선)은 선택적인 결합이며; z는 정수 0, 1 또는 2이고;

R<sub>1</sub> 내지 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고;

X<sub>b</sub>는 C, N, O, 또는 S이고; b는 정수 0 또는 1이고;

X<sub>c</sub>는 C, N, O, 또는 S이고; c는 정수 0 또는 1이고;

R<sub>8</sub>은 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기; 치환된 또는 비치환된 2고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로 2고리기; 치환된 또는 비치환된 다고리기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다.

**청구항 18**

제17항에 있어서, R<sub>8</sub>은 치환된 피롤리딘-2-온 기, 치환된 피롤로[2,3-d]피리미딘 기, 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 기, 치환된 피라진-2-온 기, 또는 치환된 4,5,6,7-테트라히드로-테트라졸로[1,5-a]피리미딘 기인 것을



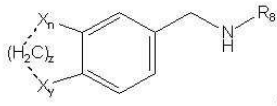
특징으로 하는 화합물.

**청구항 19**

제17항에 있어서, R<sub>8</sub>은 치환된 피리딘 옥사이드인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 20**

화학식 IIa의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.



상기식에서 X<sub>n</sub> 및 X<sub>y</sub>는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이며;

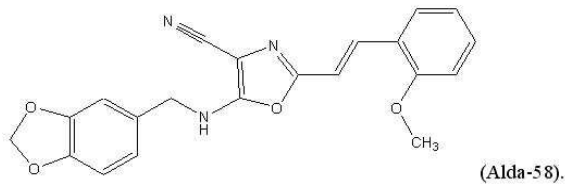
...(점선)은 선택적인 결합이고;

z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단: 1) X = 할로젠일 때, z = 0이고 ...은 결합이 아니고; 2) z = 0, X = O가 결합이 아닐 때, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

R<sub>8</sub>은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다.

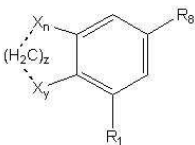
**청구항 21**

제20항에 있어서, 화합물은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물:



**청구항 22**

화학식 IIb의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.



X<sub>n</sub> 및 X<sub>y</sub>는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고;

...(점선)은 선택적인 결합이고;

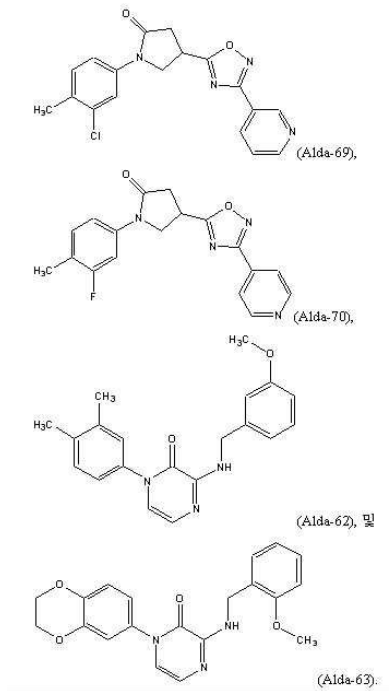
z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단: 1) X = 할로젠일 때, z = 0이고 ...은 결합이 아니고; 2) z = 0, X = O일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

R<sub>1</sub>은 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 비치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알키닐 기로부터 선택되고;

R<sub>8</sub>은 치환된 고리기, 비치환된 고리기, 치환된 헤테로고리기, 및 비치환된 헤테로고리기로부터 선택된다.

청구항 23

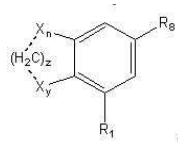
제 22 항에 있어서, 화합물은 하기로부터 선택되는 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



청구항 24

화학식 IIc의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

(화학식 IIc)



상기식에서  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이며;

...(점선)은 선택적인 결합이고;

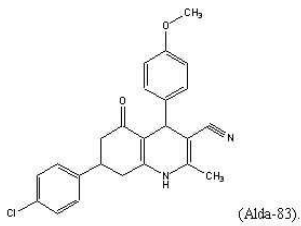
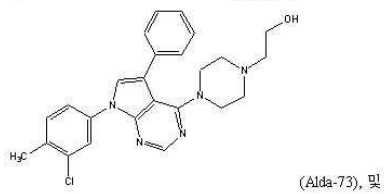
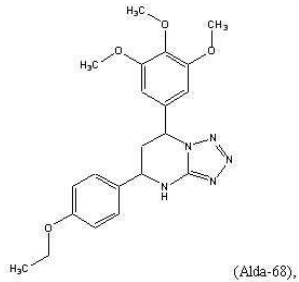
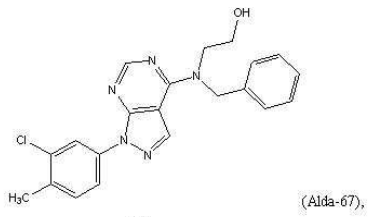
z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단: 1)  $X =$  할로젠일 때,  $z = 0$ 이고 ...은 결합이 아니고; 2)  $z = 0$ ,  $X = 0$ 일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

$R_1$ 은 H; 할로; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알키닐 기로부터 선택되고;

$R_8$ 은 치환된 2고리기, 비치환된 2고리기, 치환된 헤테로 2고리기, 및 비치환된 헤테로 2고리기로부터 선택된다.

청구항 25

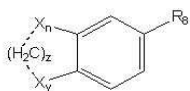
제 24 항에 있어서, 화합물은 하기로부터 선택되는 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 26

화학식 II d 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

(화학식 II d)



상기식에서,  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠이며; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고;

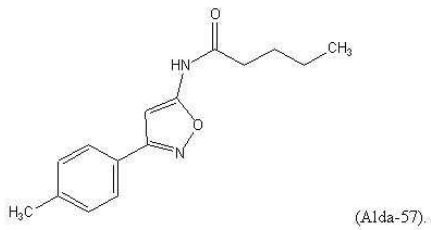
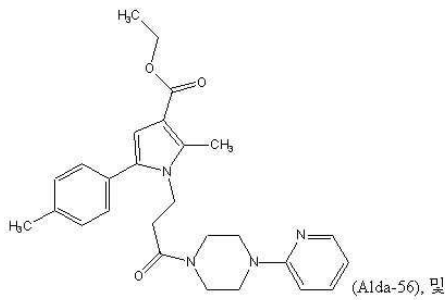
...(점선)은 선택적인 결합이고;

z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단: 1) X = 할로젠일 때, z = 0이고 ...은 결합이 아니고; 2) z = 0, X = O일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

$R_8$ 은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다.

청구항 27

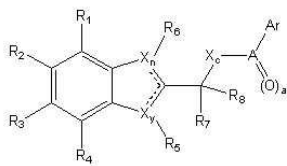
제26항에 있어서, 화합물은 하기로부터 선택되는 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



청구항 28

화학식 III의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

(화학식 III)



상기식에서,  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 C, N, O, 또는 S이고;  $n$ 은 정수 0, 1 또는 2이고;  $y$ 는 정수 0, 1 또는 2이며;

$\text{---}$ 는 선택적인 이중 결합이고;

각각의  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  및  $R_8$ 은 H; C; N; O; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

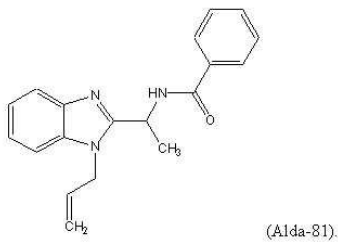
A는 C 또는 S이고; A = C일 때  $a = 1$ 이고; A = S일 때  $a = 2$ 이고;

$X_c$ 는 C, N, O, 또는 S이며;  $c$ 는 정수 0 또는 1이고;

Ar은 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기; 치환된 또는 비치환된 2고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로 2고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로 다고리기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다.

**청구항 29**

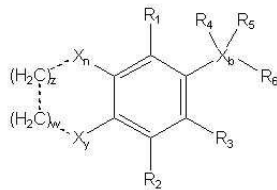
제 28 항에 있어서, 화합물은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물:



**청구항 30**

화학식 IV의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

(화학식 IV)



상기식에서,  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 C, N, O, 또는 S이고;  $n$ 은 정수 0, 1 또는 2이고;  $y$ 는 정수 0, 1 또는 2이며;

...(점선)은 선택적인 결합이고;

$z$ 는 정수 0 또는 1이고, 단: 1)  $X =$  할로젠일 때,  $z = 0$ 이고 ...은 결합이 아니고; 2)  $z = 0$ ,  $X = O$ 일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

$w$ 는 정수 0 또는 1이고, 단: 1)  $X =$  할로젠일 때,  $w = 0$  이고 ...은 결합이 아니고; 2)  $w = 0$ ,  $X = O$ 일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

각각의  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , 및  $R_5$ 는 H; C; N; O; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오드); 치환된 또는 비치환된 알콕실기, 치환된 또는 비치환된 아민기, 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

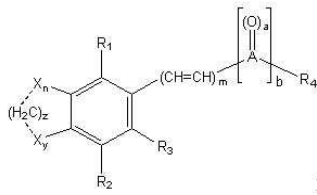
$X_b$ 는 C, N, O, 또는 S이고;  $b$ 는 정수 0 또는 1이고;

$R_6$ 은 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기; 치환된 또는 비치환된 2고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로 2고리기; 치환된 또는 비치환된 다고리기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다.

**청구항 31**

화학식 V의 화합물 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

(화학식 V)



상기식에서,  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 C, N, O, 또는 S이며;  $n$ 은 정수 0, 1 또는 2이며,  $y$ 는 정수 0, 1 또는 2이며;

...(점선)은 선택적인 결합이고;

$z$ 는 정수 0 또는 1이고, 단: 1)  $X =$  할로젠일 때,  $z = 0$  이고 ...은 결합이 아니고; 2)  $z = 0$ ,  $X = 0$ 일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

각각의  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 H; C; N; O; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 치환된 또는 비치환된 알콕실기, 치환된 또는 비치환된 아민기, 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

$m$ 은 1 내지 10의 정수이고;

A는 C 또는 S이고; A = C일 때  $a = 1$ 이고; A = S일 때,  $a = 2$ 이고;

$b$ 는 정수 0 또는 1이며;

$R_4$ 는 히드록실기, 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기; 치환된 또는 비치환된 2고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로 2고리기; 치환된 또는 비치환된 다고리기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다.

### 청구항 32

제 31 항에 있어서, 화합물은 Alda-101, Alda-102, Alda-103, Alda-104a, Alda-104b, Alda-105, Alda-106, Alda-108, Alda-109, Alda-110, Alda-111, 또는 Alda-112인 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 33

a) 제1항, 제5항, 제7항, 제9항, 제11항, 제13항, 제16항, 제17항, 제20항, 제22항, 제24항, 제26항, 제28항, 제30항, 및 제31항 중 어느 한 항의 화합물; 및 b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 34

제33항에 있어서, 조성물은 경구 전달을 위해 조제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 35

제33항에 있어서, 조성물은 피부에 국소 전달을 위해 조제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 36

제33항에 있어서, 조성물은 안구 전달을 위해 조제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 37

제33항에 있어서, 조성물은 전신 전달을 위해 조제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 38

제33항에 있어서, 조성물은 주사를 위해 조제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 39**

제33항에 있어서, 조성물은 경피 전달을 위해 조제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 조성물은 경피 패치로 전달을 위해 조제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 41**

제33항에 있어서, 조성물은 연속적 전달을 위해 조제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 조성물은 이식가능한 펌프로 전달을 위해 조제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 43**

제33항에 있어서, 조성물은 호흡관에 전달을 위해 조제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 44**

제33항의 조성물의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하며, 알데히드는 생물기원 알데히드 또는 이중 알데히드인, 독성 수준 이하로 개체 내 독성 수준에서 존재하는 알데히드의 수준을 감소시키는 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 생물기원 알데히드는 아세트알데히드, 말론디알데히드(MDA), 3,4-디히드록시페닐아세트알데히드 (DOPAL), 3,4-디히드록시페닐글리콜알데히드 (DOPEGAL), 핵산알, 아크롤레인, 글리옥살, 크로톤알데히드, 트랜스-2-노넨알, 4-옥소-2-노넨알, 또는 4-히드록시-2-노넨알 (HNE)인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 46**

제44항에 있어서, 이중 알데히드는 섭취 또는 흡입된 환경적 알데히드인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 47**

제33항의 조성물의 유효한 양을 알코올 내성, 알코올 중독, 또는 알코올 남용 질환을 갖는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 알코올 내성, 알코올 중독, 또는 알코올 남용 질환을 치료하는 방법.

**청구항 48**

제33항의 약제학적 조성물의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 급성 또는 만성 자유-라디칼 관련 질병을 치료하는 방법.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 급성 자유-라디칼 관련 질병은 간질인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 50**

제48항에 있어서, 급성 자유-라디칼 관련 질병은 피부의 광손상인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 51**

제33항의 조성물의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 눈 질환을 치료하는 방법.

**청구항 52**

제51항에 있어서, 눈 질환은 노화관련 백내장, 2차적 백내장, 외상적 백내장, 선천성 백내장, 노인황반변성 또는 방사선성 백내장 등인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 53**

제51항에 있어서, 조성물은 ALDH3 작용제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 54**

알데히드 탈수소효소(ALDH) 작용제의 유효한 양을 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체 내 상피 세포에서 방사선-유발 손상을 치료하는 방법.

**청구항 55**

제54항에 있어서, 제33항에 따르는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 56**

제54항에 있어서, 방사선-유발 손상은 방사선 피부염을 초래하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 조성물은 개체의 피부에 국소적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 조성물은 개체가 이온화 방사선에 노출되기 전에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 59**

제57항에 있어서, 조성물은 개체가 이온화 방사선에 노출된 후 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 60**

제57항에 있어서, 조성물은 개체가 이온화 방사선에 노출되기 전과 후 둘 다에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 61**

제54항에 있어서, 방사선-유발된 손상은 점막염을 초래하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 조성물은 개체에서 점막 표면에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 63**

알데히드 탈수소효소 (ALDH) 작용제의 유효한 양을 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 두경부암이 발생할 가능성을 감소시키는 방법.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 개체는 베텔 퀴드(betel quid)의 습관적인 사용자인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 65**

제63항에 있어서, 조성물은 치약, 치아겔, 치분, 마우스 린스, 츄잉검, 또는 로젠지인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 66**

a) 알데히드 탈수소효소 (ALDH) 작용제를 포함하는 조성물; 및

b) 암 화학치료제 또는 이온화 방사선을 투여하는 단계를 포함하며,

이때 ALDH 작용제 및 암 화학치료제, 또는 ALDH 작용제 및 이온화 방사선은 암을 치료하기 위해 조합된 유효한



양으로 투여되는, 개체에서 암을 치료하는 방법.

**청구항 67**

제66항에 있어서, 화학치료제는 알킬화제, 니트로소우레아, 대사길항물질, 항종양 항생물질, 식물 (빈카) 알칼로이드, 및 스테로이드 호르몬인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 68**

제66항에 있어서, 이온화 방사선은 외부 방사선 치료 또는 근접치료를 통해 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 69**

제66항에 있어서, ALDH 작용제의 투여는 암을 치료하기 위해 필요로 되는 화학치료제 또는 이온화 방사선의 양을 감소시키는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 70**

ALDH2의 E487에 대응하는 아미노산에서 적어도 E→K 치환을 포함하며, 대응하는 야생형 ALDH 폴리펩티드의 효소 활성의 약70% 미만을 나타내는, 변이체 알데히드 탈수소효소(ALDH) 폴리펩티드.

**청구항 71**

- a) 제70항에 따르는 변이체 ALDH 폴리펩티드와 ALDH에 대한 기질과 시험 약제를 접촉시키는 단계; 및
- b) 변이체 ALDH의 효소 활성에서 시험 약제의 효과를 결정하는 단계를 포함하며, 변이체 ALDH의 효소 활성을 증가시키는 약제는 ALDH 작용제인, 알데히드 탈수소효소(ALDH) 폴리펩티드의 작용제를 확인하는 시험관내 방법.

**청구항 72**

제71항에 있어서, 상기 결정 단계는 생성된 NADH의 수준을 측정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 73**

제72항에 있어서, 상기 측정은 형광측정 분석의 사용을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 74**

알데히드 탈수소효소(ALDH) 작용제의 유효한 양을 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체가 구강암 또는 폐암을 발생시킬 가능성을 감소시키는 방법.

**청구항 75**

제74항에 있어서, ALDH 작용제는 경구로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 76**

제74항에 있어서, ALDH 작용제는 호흡관에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**명세서**

**배경 기술**

**[0001] 관련출원과의 상호작용**

[0002] 본 출원은 전체가 본원에 참고로써 포함된 2008년 10월 28일 출원된 미국의 가특허출원 61/109,081 및 2009년 7월 15일 출원된 미국의 가특허출원 61/225,827에 의거하여 우선권을 주장한다.

**[0003] 연방지원연구에 관한 언급**

- [0004] 미국 정부는 미국 국립보건원에 의해 부여된 등록번호 AA11147에 따라, 본 발명에 특정 권리를 가진다.
- [0005] 알데히드 탈수소효소 (ALDH)는 다양한 세포독성의 이종 및 생물기원의 알데히드의 해독에서 중요한 역할을 하는 효소의 패밀리를 구성한다. 다른 패밀리의 구성원에 대해 다양한 동질효소가 다른 기질 특이성 및/또는 세포 위치를 나타낼 때, ALDH 패밀리의 적어도 19가지의 구성원/동질효소가 있다.
- [0006] 세포독성 알데히드는 다양한 공급원으로부터 유도된다. 예를 들어, 알데히드의 환경적(외적) 공급원은 에탄올 소비, 음식 공급원의 소비, 염화비닐, 살충제, 제초제 등과 같은 해로운 물질의 섭취, 또는 담배연기, 산업적 공해 등에서 발견되는 것과 같은 해로운 물질의 흡입으로부터 초래되는 것들을 포함한다.
- [0007] 세포독성일 수 있는 알데히드는 또한 예를 들어, 허혈, 조사, 또는 신경전달물질 및 약물과 같이 세포 전구체의 대사 또는 생물전환에서 발생하는 것과 같은 산화적 스트레스의 결과로서 생물학적으로(예를 들어, 내인성으로) 제조될 수 있다. 알데히드의 세포독성 수준의 축적, 및/또는 ALDH 효소의 결함은 다양한 질병 및 질환, 또는 질병 발생의 증가된 위험의 원인임을 보여주었다. 나타난 질병의 범위는 신경퇴행성 질병, 노화, 암, 심근경색증, 뇌졸중, 피부염, 당뇨병, 백내장, 및 간 질병을 포함한다.
- [0008] 본 기술에서 ALDH 효소 활성을 조절하는 약제에 대한 필요가 있다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0009] (특허문헌 0001) 미국 특허 2008/0153926호;  
(특허문헌 0002) WO 2008/122164.

**발명의 내용**

**과제의 해결 수단**

- [0010] 본 명세서는 알데히드 탈수소효소(ALDH) 효소 활성의 조절자로서 작용하는 화합물, 및 그 화합물을 포함하는 조성물 및 조제물을 제공한다. 본 명세서는 대상 화합물, 또는 대상 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 수반하는 치료방법을 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

- [0011] 도 1-3은 ALDH2의 효소 활성에서 대표적인 화합물의 효과를 도시한다.
- 도 4는 대표적인 형광 알데히드 탈수소효소 효소 분석을 도시한다.
- 도 5A 및 도 5B는 각각 사람 ALDH2의 아미노산 서열(SEQ ID NO:1) 및 사람 ALDH2의 E487K 변이체의 아미노산 서열(SEQ ID NO:2)을 제공한다.
- 도 6A 및 6B는 대표적인 ALDH1 아미노산 서열을 제공한다.
- 도 7은 대표적인 ALDH3 아미노산 서열을 제공한다.
- 도 8은 기질로서 옥탈알데히드를 사용하여 ALDH1 효소 활성에서 4가지의 대표적인 활성제 화합물, Alda-52, Alda-81, Alda-83 및 Alda-84의 효과를 도시한다.
- 도 9는 기질로서 페닐아세트알데히드를 사용하여 ALDH1 효소 활성에서 4가지의 대표적인 활성제 화합물 -- Alda-52, Alda-81, Alda-83, 및 Alda-84 --의 효과를 도시한다.
- 도 10은 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 ALDH2 효소 활성에서 5가지의 대표적인 활성제 화합물 --Alda-52, Alda-81, Alda-83, Alda-84, 및 Alda-1--의 효과를 도시한다.
- 도 11은 기질로서 페닐아세트알데히드를 사용하여 ALDH2 효소 활성에서 5가지의 대표적인 활성제 화합물 -- Alda-52, Alda-81, Alda-83, Alda-84, 및 Alda-1--의 효과를 도시한다.
- 도 12는 대표적인 ALDH5 아미노산 서열을 제공한다.

- 도 13은 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 다양한 화합물에 의해 ALDH3의 활성을 도시한다.
- 도 14는 기질로서 페닐아세트알데히드를 사용하여 다양한 화합물에 의해 ALDH3의 활성을 도시한다.
- 도 15는 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 ALDH3 효소 활성에서 사프롤의 투약 효과를 도시한다.
- 도 16은 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 ALDH3 효소 활성에서 다양한 화합물, 설계된 Alda-101 내지 Alda-112의 효과를 도시한다.
- 도 17은 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 ALDH2 효소 활성에서 고농도의 사프롤의 억제 효과를 도시한다.
- 도 18은 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 ALDH2 효소 활성에서 1000 μM 사프롤의 억제 효과의 15-분 동역학적 측정을 도시한다.
- 도 19는 6 Gy 조사에 노출된 피부의 ALDH 활성에서 Alda-1의 효과를 도시한다.
- 도 20은 방사선 노출에 의해 유발된 피부 손상을 감소시킬 때 Alda-1의 효과를 도시한다.
- 도 21은 종양 성장을 감소시키는 Alda-1 및 방사선의 효과를 도시한다.
- 도 22는 ALDH 작용제에 의한 에탄올의 해독작용을 도시한다.
- 도 23은 ALDH 작용제에 의한 에탄올의 해독작용의 사육 활동에 의한 기능적 분석을 도시한다.
- 도 24는 ALDH 작용제에 의한 에탄올의 해독작용의 행동 스코어에 의한 기능적 분석을 도시한다.
- 도 25는 혈액 알코올 수준에서 ALDH 작용제의 효과를 도시한다.

정의

본원에서 사용되는 용어 "알데히드 탈수소효소" 또는 "ALDH"는  $NAD^+$ -의존적 또는  $NADP^+$ -의존적 반응에서 알데히드(예를 들어, 이중 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 생성된 알데히드)를 그것의 대응하는 산으로 산화시키는 효소를 말한다. 예를 들어, ALDH는 섭취되고, 흡수되고, 흡입되고, 산화적 스트레스의 결과로서 생성되고, 또는 정상 대사작용, 예를 들어, 레틴알데히드의 레티노산으로 변환 동안 생성된 화합물, 예를 들어, 독성 화합물의 파괴로부터 유도되는 알데히드를 산화시킨다. 생물기원 알데히드의 예는 섭취된 에탄올에서 알코올 탈수소효소 활성의 생성물로서 생성된 아세트알데히드이다. 알데히드 탈수소효소는 또한 에스테라아제 활성 및/또는 환원효소 활성을 나타낼 수 있다.

용어 "ALDH"는 시토졸, 미토콘드리아, 마이크로솜, 또는 다른 세포 구획에서 발견되는 ALDH를 포함한다. 용어 "ALDH"는 하나 또는 몇몇의 조직들, 예를 들어, 각막, 침, 간, 등, 또는 줄기 세포 및 배아에서 주로 발견되는 ALDH를 포함한다. 용어 "ALDH"는 ALDH1, ALDH2, ALDH3, ALDH4, ALDH5 등을 포함하는 임의의 공지된 ALDH 동질 효소를 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "미토콘드리아 알데히드 탈수소효소-2" 또는 "ALDH2"는  $NAD^+$ -의존 반응에서 알데히드(예를 들어, 이중 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 생성된 알데히드)를 그것의 대응하는 산으로 산화시키는 효소를 말한다. 예를 들어, ALDH2는 화합물, 예를 들어, 섭취, 흡수, 흡입되고, 산화적 스트레스의 결과로서 생성되고, 또는 정상적인 대사 동안 생성된 독성 화합물의 분해로부터 유도된 알데히드를 산화시킨다. 미토콘드리아 ALDH2는 미토콘드리아에서 자연적으로 발견된다.

용어 "ALDH2"는 다양한 종들로부터의 ALDH2를 포함한다. 다양한 종들로부터 ALDH2의 아미노산 서열은 공공연하게 이용가능하다. 예를 들어, 사람 ALDH2 아미노산 서열은 GenBank 등록번호 AAH02967 및 NP\_000681 하에서 발견되고; 마우스 ALDH2 아미노산 서열은 GenBank 등록번호 NP\_033786 하에서 발견되고; 래트 ALDH2 아미노산 서열은 GenBank 등록번호 NP\_115792 하에서 발견된다. 용어 "ALDH2"는 기질 특이성을 나타내는, 예를 들어, 바람직하게는 지방족 알데히드를 산화시키는 알데히드 탈수소효소를 포함한다. 용어 "ALDH2"는 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2에서 설명하는 아미노산 서열의 아미노산 18-517과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 효소적으로 활성인 폴리펩티드를 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "ALDH2"는 또한 ALDH2 효소 활성을 보유하는 단편, 융합 단백질, 및 변이체(예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 첨가, 결실 및/또는 삽입을 갖는 변이체)를 포함한다. 특정의 효소에 의해 활성인

ALDH2 변이체, 단편, 융합 단백질 등은 본원에서 기술되는 방법을 적용함으로써 입증될 수 있다. ALDH2 변이체의 예는 도 5B에서 도시되는 바와 같이 성숙한 사람 ALDH2의 아미노산 위치 487에서(SEQ ID NO:2의 아미노산 504), 또는 사람 ALDH2의 아미노산 487에 대응하는 위치에서 Glu-에서 -Lys으로의 치환을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드이다. 이 돌연변이는 "E487K 돌연변이"; "E487K 변이체"; 또는 "Glu504Lys 다형성"으로서 언급된다. 예를 들어, Larson et al. (2005) *J. Biol. Chem.* 280:30550; 및 Li et al. (2006) *J. Clin. Invest.* 116:506 참조. ALDH2 변이체는 대응하는 야생형 ALDH2 효소의 적어도 약 1%의 효소 활성을 보유한다. 예를 들어, E487K 변이체는 도 5A에서 도시되는 아미노산 서열(SEQ ED NO:1)을 포함하는 효소의 적어도 약 1%의 활성을 보유한다. "ALDH2"는 예를 들어, 아세트알데히드가 섭취한 에탄올에서 알코올 탈수소효소의 작용에 의해 생체내에서 형성될 때 아세트알데히드를 아세트산으로 변환시키는 효소를 포함한다.

본원에서 사용되는 "ALDH1"은  $NAD^+$ -의존적 반응에서 알데히드(예를 들어, 이중 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 생성된 알데히드)를 그것의 대응하는 산으로 산화시키는 시토크롬 알데히드 탈수소효소를 말한다.

용어 "ALDH1"은 다양한 종으로부터의 ALDH1을 포함한다. 다양한 종으로부터의 ALDH1의 아미노산 서열은 공공연하게 이용가능하다. 예를 들어, GenBank 등록번호 AAC51652 (*Homo sapiens* ALDH1); NP\_000680 (*Homo sapiens* ALDH1); AAH61526 (*Rattus norvegicus* ALDH1); AAI05194 (*Bos taurus* ALDH1); 및 NP\_036051 (*Mus musculus* ALDH1) 참조. 본원에서 사용되는 용어 "ALDH1"은 또한 ALDH1 효소 활성을 보유하는 단편, 융합 단백질, 및 변이체(예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 첨가, 결실 및/또는 삽입)를 포함한다. 용어 "ALDH1"은 레티날알데히드, 나프탈알데히드, 페난트렌알데히드, 및 쿠마린알데히드 시리즈 및 복합 다중방향성 알데히드를 포함하는 방향족 알데히드를 산화시키는 알데히드 탈수소효소를 포함한다. 용어 "ALDH1"은 시토크롬 알데히드 탈수소효소를 포함한다.

용어 "ALDH1"은 SEQ ID NO:3 또는 SEQ ED NO:4에서 설명하는 아미노산(각각 도 6A 및 도 6B에서 도시됨)과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 동일한 아미노산 서열을 갖는 효소적으로 활성인 폴리펩티드를 포함한다.

용어 "ALDH3"은 다양한 종으로부터의 ALDH3을 포함한다. 다양한 종으로부터의 ALDH3의 아미노산 서열은 공공연하게 이용가능하다. 예를 들어, GenBank 등록번호 AAB26658 (*Homo sapiens* ALDH3), NP\_000683 (*Homo sapiens* ALDH3), P30838 (*Homo sapiens* ALDH3), NP\_001106196 (*Mus musculus* ALDH3), 및 AAH70924 (*Rattus norvegicus* ALDH3) 참조. 본원에서 사용되는 용어 "ALDH3"는 또한 ALDH3 효소 활성을 보유하는 단편, 융합 단백질, 및 변이체(예를 들어, 하나 이상의 치환, 첨가, 결실, 및/또는 삽입을 갖는 변이체)를 포함한다. 용어 "ALDH3"는 방향족 알데히드에 대해 특이성을 나타내는, 예를 들어, 2-나프탈알데히드 시리즈의 방향족 알데히드를 산화시키지만, 1-나프탈알데히드 및 더 고차의 다방향족 알데히드에 대해 불활성인 알데히드 탈수소효소를 포함한다. 용어 "ALDH3"는 보조기질로서  $NAD^+$ 와  $NADP^+$ 를 사용할 수 있는 알데히드 탈수소효소를 포함한다. 용어 "ALDH3"는 위, 폐, 침, 및 각막에서 자연적으로 발견되는 알데히드 탈수소효소를 포함한다.

용어 "ALDH3"는 SEQ ED NO: 5에서 설명하는 아미노산과 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 효소적으로 활성인 폴리펩티드를 포함한다(도 7에서 도시하는 바와 같음).

용어 "ALDH5"(또한 "숙신 세미알데히드 탈수소효소"로서 언급됨)는 숙신 세미알데히드를 숙시네이트로 산화시키는  $NAD^+$ -의존성 효소를 포함한다. ALDH5는 4-아미노부티르산(GABA)의 이화작용에 수반된다. 자연적으로-발생하는 ALDH5는 진핵세포의 미토콘드리아에서 발견될 수 있다. 용어 "ALDH5"는 도 12에서 설명되는 아미노산 서열(SEQ ID NO:6)과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 효소적으로 활성인 폴리펩티드를 포함한다.

용어 "분리된 화합물"은 자연적으로 생기는 다른 화합물로부터 실질적으로 분리되고 또는 다른 화합물에 비하여 풍부한 화합물을 의미한다. 분리된 화합물은 적어도 약 80중량%, 적어도 약 90중량% 순도, 적어도 약 98중량% 순도, 또는 적어도 약 99중량% 순도이다. 본 발명은 부분입체이성질체 및 그것의 라세미체 및, 그것의 분할되고, 거울상체적으로 순수한 형태 및 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

질환 또는 질병을 "치료하는" 또는 "치료"는: (1) 적어도 하나의 질환의 증상을 예방하는 것, 즉, 질병에 노출되거나 또는 취약할 수 있지만 아직 질병의 증상을 경험하거나 나타내지 않는 포유동물에서 임상적 증상이 두드

러지게 발병하지 않도록 하는 것, (2) 질병을 억제하는 것, 즉, 질병 또는 그것의 증상의 발생을 저지 또는 감소시키는 것, 또는 (3) 질병을 완화하는 것, 즉 질병 또는 그것의 임상적 증상을 퇴보시키는 것을 포함한다.

"치료적으로 유효한 양" 또는 "효과있는 양"은 질병을 치료하기 위해 포유동물 또는 다른 피험자에 투여될 때, 다른 약제와 조합하여, 또는 단독으로 1회 이상의 투약에서, 질병에 대한 치료를 달성하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적으로 유효한 양"은 화합물, 질병 및 그것의 중증도 치료되어야 하는 피험자의 연령, 체중 등에 의존하여 다양할 것이다.

용어 "피험자" "개체" 및 "환자"는 본원에 기술되는 약제학적 방법, 조성물 및 치료를 위한 필요를 가질 수 있는 어떤 포유동물 또는 비-포유동물 종의 구성원 또는 구성원들에 대해 본원에서 서로 바꾸어 사용된다. 따라서 피험자 및 환자는 제한 없이, 영장류(사람 및 사람이 아닌 영장류를 포함), 개, 고양이, 유제류(예를 들어, 말, 소, 돼지(예를 들어, 피그)), 조류, 및 기타 피험자들을 포함한다. 사람과 상업적 중요성을 갖는 사람이 아닌 포유동물(예를 들어, 가축 및 사육동물)은 특히 흥미롭다.

"포유동물"은 어떤 포유동물 종의 구성원 또는 구성원들을 말하며, 예로써, 개; 고양이; 말; 소; 양; 쥐 등 및 영장류, 예를 들어, 사람을 포함한다. 사람이 아닌 동물 모델, 특히 포유동물, 예를 들어, 사람이 아닌 영장류, 무린(예를 들어, 마우스, 래트), 토끼 등은 실험적 조사를 위해 사용될 수 있다.

본원에서 사용되는 "조합하여" 또는 "공동-투여"는 제1 화합물과 적어도 제 2 화합물을 투여하는 것에 대하여, 예를 들어, 제1 화합물이 제2 화합물의 전체 투여 과정 동안 투여되는 경우; 제1 화합물이 제2 화합물의 투여와 중복되는 시간의 기간 동안 투여되는 경우, 예를 들어, 제1 화합물의 투여가 제2 화합물의 투여 전에 시작되고, 제1 화합물의 투여가 제2 화합물의 투여가 끝나기 전에 끝나는 경우; 제2 화합물의 투여가 제1 화합물의 투여 전에 시작되고 제2 화합물의 투여가 제1 화합물의 투여가 끝나기 전에 끝나는 경우; 제1 화합물의 투여가 제2 화합물의 투여가 시작되기 전에 시작되고 제2 화합물의 투여가 제1 화합물의 투여가 끝나기 전에 끝나는 경우; 제2 화합물의 투여가 제1 화합물의 투여가 시작되기 전에 시작되고 제1 화합물의 투여가 제2 화합물의 투여가 끝나기 전에 끝나는 경우에 사용하는 것을 말한다. "조합하여"는 또한 2가지 이상의 화합물의 투여를 수반하는 섭생을 말할 수 있다. 본원에서 사용되는 "조합하여"는 또한 동일 또는 다른 조제물로, 동일한 또는 다른 경로에 의해, 및 동일 또는 다른 투약 형태 종류로 투여될 수 있는 2 이상의 화합물의 투여를 말한다.

본원에서 사용되는 용어 "단위 투약 형태"는 사람 및 동물 피험자에 대한 통합된 투약으로서 적당한 물리적으로 별개인 단위를 말하며, 각 단위는 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체 또는 비히클과 함께 요망되는 효과를 만드는데 충분한 양으로 계산된 본 발명 명세서의 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본 명세서의 신규한 단위 투약 형태에 대한 사항은 사용되는 특정 화합물 및 달성되어야 하는 효과, 및 숙주 내에서 각 화합물과 관련되는 약력학에 의존한다.

용어 "생리적 조건"은 살아있는 세포와 적합성인 조건, 예를 들어, 살아있는 세포와 양립가능한 온도, pH, 염도 등의 대부분 수성인 조건을 포함하는 것을 의미된다.

"약제학적으로 허용가능한 부형제", "약제학적으로 허용가능한 희석제", "약제학적으로 허용가능한 담체" 및 "약제학적으로 허용가능한 보조제"는 일반적으로 안전하고, 비-독성이며, 생물학적으로도 안정하고 또는 달리 바람직하지 못하지도 않은 약제학적 조성물을 제조하는데 유용한 부형제, 희석제, 담체 및 보조제를 의미하고, 수의학 용도 및 사람의 약제학적 사용에 허용가능한 부형제, 희석제, 담체 및 보조제를 포함한다. 본 명세서 및 청구항에서 사용된 "약제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제, 담체 및 보조제"는 하나 이상의 이러한 부형제, 희석제, 담체, 및 보조제를 포함한다.

본원에 사용되는 "약제학적 조성물"은 포유동물, 특히 사람과 같은 피험자에게 투여를 위해 적당한 조성물을 포함하는 것을 의미한다. 일반적으로, "약제학적 조성물"은 멸균이며, 피험자에서 원치않는 반응을 유발할 수 있는 오염물질이 없다(예를 들어, 약제학적 조성물에서 화합물(들)은 약제학적 등급이다). 약제학적 조성물은 경구, 구강, 직장, 비경구, 복막내, 피내, 기관내 등을 포함하는 다수의 다른 투여 경로를 통해 그것을 필요로 하는 피험자 또는 환자에 투여를 위해 설계될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 조성물은 디메틸설폭시드(DMSO) 이외의 침투 증강제를 사용하여 경피 경로에 의한 투여에 적합하다. 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 경피 투여 이외의 경로에 의한 투여에 적합하다. 약제학적 조성물은 일부 구체예에서 대상 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 것이다. 일부 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제는 DMSO 이외의 것이다.

본원에서 사용되는 본 발명의 화합물의 "약학적으로 허용가능한 유도체"는 그것의 염, 에스테르, 엔올 에테르, 엔올 에스테르, 아세탈, 케탈, 오르소에스테르, 헤미아세탈, 헤미케탈, 산, 염기, 용매화합물, 수화물 또는 프

로드러그를 포함한다. 이러한 유도체는 이러한 유도체화를 위해 공지된 방법을 사용하여 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 사용된 화합물은 실질적인 독성 효과 없이 동물 또는 사람에게 투여될 수 있고 약제학적으로 활성이거나 프로드러그이다.

화합물의 "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적으로 허용가능하고 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 소유하는 염을 의미한다. 이러한 염은: (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산과 함께 형성되거나; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-벤조산히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포술폰산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프톤산, 살리실산, 스테아르산, 미콘산 등과 같은 유기산과 함께 형성된 산 부가 염; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 치환되거나; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기염기로 배위결합 할 때 형성되는 염을 포함한다.

본 발명의 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 에스테르"는 약제학적으로 허용가능하고 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 지니는 에스테르를 의미하며, 제한되는 것은 아니지만, 카르복실산, 인산, 포스핀산, 술폰산, 술폰산 및 보론산을 포함하나 제한되지는 않지만, 산기의 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 에스테르를 포함한다.

본 발명의 화합물의 "약학적으로 허용가능한 엔올 에테르"는 약학적으로 허용가능하며 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 소유하는 엔올 에테르를 의미하며, 화학식 C=C(OR)의 유도체를 포함하나 제한되는 것은 아니며, 이때 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이다.

본 발명의 화합물의 "약학적으로 허용가능한 용매화합물 또는 수화물"은 약제학적으로 허용가능하고 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 지니는 용매화합물 또는 수화물 복합체를 의미하며, 제한되는 것은 아니지만, 하나 이상의 용매 또는 물 분자, 또는 1 내지 약 100, 또는 1 내지 약 10, 또는 1 내지 약 2, 3 또는 4가지의 용매 또는 물 분자와 본 발명의 화합물의 복합체를 포함한다.

"프로-드러그"는 이러한 프로드러그가 포유동물 피험자에게 투여될 때 생체내에서 하기 나타내는 하나 이상의 화학식에 따르는 활성 모 약물을 방출하는 어떤 화합물을 의미한다. 하기 나타내는 하나 이상의 화학식의 화합물의 프로드러그는 화학식의 화합물에서 존재하는 작용기를 변형시킴으로써, 이 변형이 모 화합물을 생체내에서 분해되어 방출하도록 함으로써 제조된다. 프로드러그는 하기 나타내는 하나 이상의 화학식의 화합물을 포함하며, 하기 나타내는 화학식 중 하나 이상에서 히드록시, 아미노, 또는 술포히드릴 기는 각각 자유 히드록실, 아미노 또는 술포히드릴 기를 다시만들기 위해 생체내에서 분해될 수 있는 어떤 기에 결합된다. 프로드러그의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 하기 나타내는 하나 이상의 화학식의 화합물에서 히드록시 작용기의 에스테르(예를 들어, 아세테이트, 포르메이트, 및 벤조에이트 유도체), 카르바메이트(예를 들어, N,N-디메틸아미노카르보닐)를 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "유기기" 및 "유기 라디칼"은 지방족기, 고리기, 방향족 기, 그것의 기능화된 유도체 및/또는 그것의 다양한 조합으로서 분류되는 탄화수소기를 포함하는 어떤 탄소-함유기를 의미한다. 용어 "지방족 기"는 포화 또는 불포화된 선형 또는 분지된 탄화수소기를 의미하며 예를 들어, 알킬, 알케닐 및 알킬닐 기를 포함한다. 용어 "알킬 기"는, 치환된 또는 비치환된 포화된 선형 또는 분지된 탄화수소기 또는 예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 헵틸, 이소-프로필, n-옥틸, 도데실, 옥타데실, 아밀, 2-에틸헥실 등을 포함하는 사슬(예를 들어, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub>)을 의미한다. 적당한 치환기는 카르복시, 보호된 카르복시, 아미노, 보호된 아미노, 할로, 히드록시, 보호된 히드록시, 니트로, 시아노, 일치환된아미노, 보호된 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알콕시, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실옥시 등을 포함한다. 용어 "치환된 알킬"은 히드록시, 보호된 히드록시, 아미노, 보호된 아미노, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 카르복시, 보호된 카르복시, 또는 카르복시, 아미노, 및/또는 히드록시 염에 의해 1 내지 3회 치환된 상기 정의된 알킬기를 의미한다. 헤테로아릴 환에 대한 치환기와 함께 사용되는 용어 "치환된 (시클로알킬)알킬" 및 "치환된 시클로알킬"은 "치환된 알킬" 기에 대해 열거되는 것과 동일한 기로 하기 정의되는 바와 같이 치환된다. 용어 "알케닐 기"는 비닐 기와 같이 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합

을 갖는 불포화된, 선형 또는 분지된 탄화수소기를 의미한다. 용어 "알킬닐 기"는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화된, 선형 또는 분지된 탄화수소기를 의미한다. 용어 "고리 기"는 지환식기, 방향족 기 또는 헤테로고리 기로서 분류되는 폐환 탄화수소기를 의미한다. 용어 "지환식 기"는 지방족 기의 특성과 유사한 특성을 가지는 고리 탄화수소기를 의미한다. 용어 "방향족 기" 또는 "아릴 기"는 일고리 또는 다고리 방향족 탄화수소기를 의미하며, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 이는 하기에서 추가로 정의된다. 용어 "헤테로고리기"는 환의 하나 이상의 원자가 탄소 이외의 원소(예를 들어, 질소, 산소, 황 등)인 폐환 탄화수소를 의미하며, 하기에서 추가로 정의된다.

"유기 기"는 기능화될 수 있고 또 다르게는 카르복실, 아미노, 히드록실 등과 같은 유기기와 관련된 추가적인 작용기를 포함할 수 있는데, 이는 보호되거나 또는 보호되지 않을 수 있다. 예를 들어, 어구 "알킬기"는 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 등과 같은 순수한 개쇄 포화된 탄화수소 알킬 치환기뿐만 아니라, 히드록시, 알콕시, 알킬술폰닐, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 아미노, 카르복실 등과 같은 당업계에 공지된 추가적인 치환기를 함유하는 알킬 치환기를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, "알킬 기"는 에테르, 에스테르, 할로알킬, 니트로알킬, 카르복시알킬, 히드록시알킬, 술폰알킬 등을 포함한다.

용어 "할로" 및 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 기를 말한다. 동일 또는 다른 하나 이상의 할로젠이 있을 수 있다. 특정 관심의 할로젠은 클로로 및 브로모 기를 포함한다.

용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되는 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 말한다. 할로젠 원자는 동일 또는 다를 수 있다. 용어 "디할로알킬"은 동일 또는 다를 수 있는 2개의 할로 기에 의해 치환되는 상기 기술된 바와 같은 알킬기를 말한다. 용어 "트리할로알킬"은 동일 또는 다를 수 있는 3개의 할로기로 치환되는 상기 설명한 바와 같은 알킬기를 말한다. 용어 "피할로알킬"은 알킬기에서 각 수소 원자가 할로젠 원자로 치환된 상기 정의된 할로알킬기를 말한다. 용어 "피플루오로알킬"은 알킬 기에서 각각의 수소 원자가 플루오로 기에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 말한다.

용어 "시클로알킬"은 완전히 포화된 또는 부분적으로 불포화된 일-, 이- 또는 삼고리의 포화된 환을 의미한다. 이러한 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 시클로옥틸, 시스- 또는 트랜스 데칼린, 비시클로[2.2.1]헵트-2-엔, 시클로헥스-1-엔일, 시클로펜트-1-엔일, 1,4-시클로옥타디엔일 등을 포함한다.

용어 "(시클로알킬)알킬"은 상기 시클로알킬 환 중 하나로 치환된 상기-정의된 알킬기를 의미한다. 이러한 기의 예는 (시클로헥실)메틸, 3-(시클로프로필)-n- 프로필, 5-(시클로펜틸)헥실, 6-(아다만틸)헥실 등을 포함한다.

용어 "치환된 페닐"은 할로젠, 히드록시, 보호된 히드록시, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알콕시, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실옥시, 카르복시, 옥시카르복시, 보호된 카르복시, 카르복시메틸, 보호된 카르복시메틸, 히드록시메틸, 보호된 히드록시메틸, 아미노, 보호된 아미노, (일치환된)아미노, 보호된 (일치환된)아미노, (이치환된)아미노, 카르복사미드, 보호된 카르복사미드, N-(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬)카르복사미드, 보호된 N-(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬)카르복사미드, N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬)카르복사미드, 트리플루오로메틸, N-((C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬)술폰닐)아미노, N-(페닐술폰닐)아미노 또는 치환된 또는 비치환된, 예를 들어, 비페닐 또는 나프틸 기가 초래되도록 치환된 또는 비치환된 페닐로 구성되는 군으로부터 하나 이상의 부분으로, 및 어떤 경우에는 선택되는 1, 2 또는 3개의 부분으로 치환된 페닐기를 말한다.

용어 "치환된 페닐"의 예는 모노- 또는 디(할로)페닐기, 예컨대, 2, 3 또는 4-클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2, 3 또는 4-브로모페닐, 3,4-디브로모페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2, 3 또는 4-플루오로페닐 등; 모노 또는 디(히드록시)페닐기, 예컨대 2, 3, 또는 4-히드록시페닐, 2,4-디히드록시페닐, 그것의 보호된-히드록시 유도체 등; 니트로페닐기, 예컨대, 2, 3, 또는 4-니트로페닐; 시아노페닐기, 예컨대, 2, 3 또는 4-시아노페닐; 모노- 또는 디(알킬)페닐기, 예컨대 2, 3, 또는 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2, 3 또는 4-(이소-프로필)페닐, 2, 3, 또는 4-에틸페닐, 2, 3 또는 4-(n-프로필)페닐 등; 모노 또는 디(알콕시)페닐기, 예를 들어, 2,6-디메톡시페닐, 2, 3 또는 4-(이소프로폭시)페닐, 2, 3 또는 4-(t-부톡시)페닐, 3-에톡시-4-메톡시페닐 등; 2, 3 또는 4-트리플루오로메틸페닐; 모노 또는 디카르복시페닐 또는 (보호된 카르복시)페닐기, 예컨대 2, 3 또는 4-카르복시페닐 또는 2,4-디(보호된 카르복시)페닐; 모노- 또는 디(히드록시메틸)페닐 또는 (보호된 히드록시메틸)페닐, 예컨대, 2, 3 또는 4-(보호된 히드록시메틸)페닐 또는 3,4-디(히드록시메틸)페닐; 모노- 또는 디(아미노메틸)페닐 또는 (보호된 아미노메틸)페닐, 예컨대 2, 3 또는 4-(아미노메틸)페닐 또는 2,4-(보호된 아미노메틸)페닐; 또는 모노- 또는 디(N-(메틸술폰닐아미노))페닐, 예컨대 2, 3 또는

4-(N-(메틸술폰닐아미노))페닐을 포함한다. 또한, 용어 "치환된 페닐"은 이치환된 페닐기를 나타내며, 치환기는 다른, 예를 들어, 3-메틸-4-히드록시페닐, 3-클로로-4-히드록시페닐, 2-메톡시-4-브로모페닐, 4-에틸-2-히드록시페닐, 3-히드록시-4-니트로페닐, 2-히드록시-4-클로로페닐 등이다.

용어 "(치환된 페닐)알킬"은 상기-기술된 알킬 기 중 하나에 부착되는 상기의 치환된 페닐기 중 하나를 의미한다. 이러한 기의 예는 2-페닐-1-클로로에틸, 2-(4'-메톡시페닐)에틸, 4-(2',6'-디히드록시 페닐)<sub>n</sub>-헥실, 2-(5'-시아노-3'-메톡시페닐)<sub>n</sub>-펜틸, 3-(2',6'-디메틸페닐)<sub>n</sub>-프로필, 4-클로로-3-아미노벤질, 6-(4'-메톡시페닐)-3-카르복시(<sub>n</sub>-헥실), 5-(4'-아미노메틸페닐)-3-(아미노메틸)<sub>n</sub>-펜틸, 5-페닐-3-옥소-<sub>n</sub>-펜트-1-일, (4-히드록시나프-2-일)메틸 등을 포함한다.

상기 주목한 바와 같이, 용어 "방향족" 또는 "아릴"은 6원 탄소고리 환을 말한다. 또한 상기 주목한 바와 같은, 용어 "헤테로아릴"은 산소, 황 및/또는 질소 원자와 같은 1 내지 4개의 헤테로원자, 특히 질소를, 단독으로 또는 황 또는 산소 환 원자와 함께 가지는 선택적으로 치환된 5-원 또는 6-원 환을 나타낸다.

추가로, 상기에 선택적으로 치환된 5-원 또는 6-원환은 방향족 5-원 또는 6-원 환 시스템에 선택적으로 융합될 수 있다. 예를 들어, 환은 피리딘 또는 트리아졸 시스템과 같은 방향족 5-원 또는 6-원 환 시스템, 및 바람직하게는 벤젠 환에 선택적으로 융합될 수 있다.

하기 환 시스템은 용어 "헤테로아릴"로써 나타낸 헤테로고리(치환된 또는 비치환된) 라디칼의 예이다: 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아트리아졸릴, 옥사트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 옥사지닐, 트리아지닐, 티아디아지닐, 테트라졸로, 1,5-[b]피리다지닐 및 퓨리닐 뿐 아니라, 벤조-융합된 유도체, 예를 들어, 벤조사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이미다졸릴 및 인돌릴.

상기의 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환에 대한 치환기는 1 내지 3개의 할로, 트리할로메틸, 아미노, 보호된 아미노, 아미노염, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 카르복시, 보호된 카르복시, 카르복실산 염, 히드록시, 보호된 히드록시, 히드록시 기의 염, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 치환된 (시클로알킬)알킬, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 및 (치환된 페닐)알킬이다. 헤테로아릴기에 대한 치환기는 앞서 정의된 바와 같고, 또는 트리할로메틸의 경우에, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 또는 트리오도메틸일 수 있다. 헤테로아릴 환에 대한 상기 치환기와 함께 사용되는 "저급 알콕시"는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알콕시 기를 의미하며, 유사하게 "저급 알킬티오"는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬티오기를 의미한다.

용어 "(일치환된)아미노"는 페닐, 치환된 페닐, 알킬, 치환된 알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 아실, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>7</sub> 치환된 알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알키닐, C<sub>7</sub> 내지 C<sub>16</sub> 알킬아릴, C<sub>7</sub> 내지 C<sub>16</sub> 치환된 알킬아릴 및 헤테로아릴기로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나의 치환기를 갖는 아미노기를 말한다. (일치환된) 아미노는 용어 "보호된 (일치환된)아미노"에 의해 포함되는 아미노-보호기를 부가적으로 가질 수 있다. 용어 "(이치환된)아미노"는 페닐, 치환된 페닐, 알킬, 치환된 알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알키닐, C<sub>7</sub> 내지 C<sub>16</sub> 알킬아릴, C<sub>7</sub> 내지 C<sub>16</sub> 치환된 알킬아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 2개의 치환기를 갖는 아미노기를 말한다. 2개의 치환기는 동일하거나 또는 다를 수 있다.

용어 "헤테로아릴(알킬)"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴기에 의해 어떤 위치에서 치환되는 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.

"선택적인" 또는 "선택적으로"는 이후에 기술되는 사건, 상황, 특징 또는 구성요소가, 필요한 것은 아니지만, 생길 수도 있다는 것과, 그 표현이 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 및 그렇지 않은 예를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "알킬기로 선택적으로 일- 또는 이치환된 헤테로고리기"는 알킬기가 필요한 것은 아니지만, 존재할 수 있음을 의미하며, 본 표현은 헤테로고리기 가 알킬기로 일- 또는 이치환된 상황과 헤테로고리기가 알킬기로 치환되지 않은 상황을 포함한다.

동일한 분자식을 가지지만 그것의 원자의 결합의 특징 또는 순서 또는 공간에서 그것의 원자의 배열이 다른 화합물은 "이성질체"로 불린다. 공간에서 그것의 원자의 배열이 다른 이성질체는 "입체이성질체"로 불린다. 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분입체이성질체"로 불리며, 서로 포갤 수 없는 거울상인 것은 "거울상체"로 불린다. 화합물이 비대칭 중심을 가질 때, 예를 들어, 4개의 다른 기에 결합되며 한 쌍의 거울상체가 가능하다. 거울상체는 비대칭 중심의 절대배열을 특징으로 할 수 있고 Cahn 및 Prelog의 R- 및 S-순서 법칙에 의해, 또는



본자가 편광면을 회전하는 방식에 의해 기술되고 우선성 또는 좌선성으로서(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 칭해진다. 키랄 화합물은 개개의 거울상체 또는 그것의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.

대상 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고; 이러한 화합물은 따라서 개개의 (R)- 또는 (S)- 입체이성질체로서 또는 그것의 혼합물로서 만들어질 수 있다. 달리 지시되지 않는다면, 본 명세서 및 특허청구범위에서 특정 화합물의 기술 또는 명명은 개개의 거울상체와 그것의 혼합물, 라세미 또는 다른 것들을 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정을 위한 방법 및 입체이성질체의 분리는 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, "Advanced Organic Chemistry"의 4장의 논의, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992 참조).

본원에 사용되는 "조합하여"는, 예를 들어, 제 1 화합물이 제 2 화합물의 전체 투여 과정 동안 투여되는 경우; 제 1 화합물이 제 2 화합물의 투여와 중복되는 시간의 기간 동안 투여되며, 예를 들어, 제 1 화합물의 투여가 제 2 화합물의 투여 전에 시작되고, 제 1 화합물의 투여가 제 2 화합물의 투여가 끝나기 전에 끝나는 경우; 제 2 화합물의 투여가 제 1 화합물의 투여 전에 시작하고, 제 2 화합물의 투여가 제 1 화합물의 투여가 끝나기 전에 끝나는 경우; 제 1 화합물의 투여가 제 2 화합물의 투여가 시작되기 전에 시작되고, 제 2 화합물의 투여가 제 1 화합물의 투여가 끝나기 전에 끝나는 경우; 제 2 화합물의 투여가 제 1 화합물의 투여가 시작되기 전에 시작되고 제 1 화합물의 투여가 제 2 화합물의 투여가 끝나기 전에 끝나는 경우의 사용을 말한다. 그런 이유로, "조합하여"는 또한 2 이상의 화합물의 투여를 수반하는 요법을 말할 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은 "조합하여"는 동일 또는 다른 조제물로, 동일 또는 다른 경로에 의해, 및 동일 또는 다른 투약 형태로 투여될 수 있는 2 이상의 화합물의 투여를 말한다.

본 발명이 추가로 기술되기 전에, 본 발명은 기술되는 특정 구체예로 제한되지 않고, 그런 이유로 다양할 수 있음이 이해되어야 한다. 또한 본 발명의 범위는 단지 첨부하는 청구범위에 의해서 제한될 것이기 때문에, 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 구체예를 기술하는 목적을 위한 것이며, 제한하고자 의도하는 것이 아님이 이해되어야 한다.

수치의 범위가 제공되는 경우, 본문에서 달리 명확하게 지시되지 않는다면, 그 범위의 상한과 하한 사이에서 하한의 단위의 십분의 일까지의 각각의 개재하는 값과 그 언급된 범위에서 어떤 달리 언급된 또는 개재하는 값은 본 발명에 포함되는 것으로 이해된다. 언급된 범위에서 어떤 명확하게 제외된 상한 및 하한을 조건으로, 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 본 발명에 포함된다. 언급된 범위가 상한과 하한 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 포함된 상한 및 하한 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위도 또한 본 발명에 포함된다.

달리 정의되지 않는다면, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 업계에서 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 비록 본원에서 기술되는 것과 유사한 또는 동등한 어떤 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다 할지라도, 바람직한 방법 및 재료를 이제 기술한다. 방법 및/또는 재료를 관련 문헌을 인용하여 개시 및 기술하기 위한 본원에 언급된 모든 간행물은 참고로써 본원에 포함된다.

본원에서 및 첨부 청구범위에서 사용된 바와 같은 단수 형태는, 달리 명확하게 지시되지 않는다면, 복수의 대상을 포함하는 것임을 주의해야 할 것이다. 따라서, 예를 들어, "ALDH 작용제"에 대한 언급은 복수의 이러한 작용제를 포함하고, "조제물"에 대한 언급은 하나 이상의 약제학적 조성물 및 당업자에게 알려진 그것의 동등물 등에 대한 언급을 포함한다. 청구범위는 어떤 선택적인 구성요소를 제외하는 것으로 작성될 수 있음이 또한 주의된다. 그런 이유로, 이 언급은 청구한 구성요소의 열거와 관련하여 "오로지", "단지" 등과 같은 이러한 배타적인 용어의 사용 또는 "부정적인" 한정어의 사용을 위한 추정상의 근거로서 역할을 하는 것으로 의도된다.

본원에서 논의되는 간행물은 오직 본 출원의 출원일 이전의 명세서에 대해 제공된다. 본원에서 어떤 것도 본 발명이 선행 발명에 의하여 이러한 간행물보다 이전에 일어난 것으로 권리를 받지 못한다는 것을 승인하는 것으로서 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제공된 공개일은 독립적으로 확인될 필요가 있는 실제 공개일과 다를 수도 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0012] 본 명세서는 알데히드 탈수소효소(ALDH) 효소 활성의 조절자로서 작용하는 화합물 및 이 화합물을 포함하는 조성물 및 조제물을 제공한다. 본 명세서는 대상 화합물, 또는 대상 약학 조성물을 투여하는 단계를 수반하는 치

료방법을 제공한다.

- [0013] ALDH의 작용제(예를 들어, ALDH1, ALDH2, ALDH3, ALDH4, ALDH5, 등)은, 예를 들어, 허혈성 스트레스를 수반하는 질병, 산화적 스트레스, 만성 자유-라디칼 관련 질환, 급성 자유-라디칼 관련 질환, 니트로글리세린에 무감각(예를 들어, 양기나 및 심부전에서), 고혈압, 말초동맥질환, 당뇨병, 백내장, 노인황반변성, 흡연으로부터 초래되는 폐 질환, 암, 신경변성 질환, 에탄올 불내성, 및 골다공증을 포함하는 다양한 질병을 치료하는데 유용하다.
- [0014] ALDH의 작용제는 또한 배아형성, 줄기세포 재생, 발생 및 분화를 조절하기 위해 사용될 수 있다. ALDH의 작용제는 또한 다양한 피부 치료에 사용될 수 있다. ALDH의 작용제는 또한 에탄올, 메탄올, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 폴리비닐 클로라이드, 이중 알데히드, 및 생물기원 알데히드와 같은 화합물의 개체 내에서의 수준을 감소시키는데 유용하다. ALDH의 작용제는 또한 알데히드가 섭취, 흡수, 또는 흡입될 때, 또는 알데히드가 섭취, 흡수, 또는 흡입된 화합물로부터 생체내에서 형성될 때, ALDH의 작용제가 알데히드의 수준을 독성 수준 이하로 감소시킬 때 유용하다. ALDH의 작용제는 또한 섭취, 흡수, 또는 흡입될 때, ALDH에 대한 알데히드 기질을 상승시키는 화합물의 개체내에서의 수준을 감소시키는데 유용하다. 본 명세서는 대상 화합물, 또는 대상 약학 조성물을 투여하는 단계를 수반하는 치료방법을 제공한다.
- [0015] **알데히드 탈수소효소의 조절자**
- [0016] 본 명세서는 ALDH 효소 활성의 조절자로서 작용하는 화합물; 및 본 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 조절자는 작용제를 포함한다(또한 본원에서 "활성제"로서 언급됨).
- [0017] 일부 구체예에서, 치료되어야 하는 개체는 사람이다. 일부 구체예에서, 대상 방법에 따라서 치료되어야 하는 사람은 2개의 "야생형" ALDH2 대립유전자를 갖는 사람이며, 예를 들어, 2개의 야생형 ALDH2 대립유전자에 의해 암호화되는 ALDH2는, 도 5A에서 도시하는 바와 같이 성숙 단백질의 아미노산 위치 487(리더 펩티드를 포함하는 단백질의 아미노산 504)로서 글루탐산을 가진다. 다른 구체예에서, 대상 방법에 따라서 치료되어야 하는 사람은 1 또는 2개의 "ALDH2\*2" 대립유전자를 가지는 것이며, 예를 들어, 하나 또는 둘 다의 ALDH2 대립유전자에 의해 암호화되는 ALDH2는, 도 5B에서 도시하는 바와 같이 성숙 단백질의 아미노산 위치 487(리더 펩티드를 포함하는 단백질의 아미노산 504)로서 리신을 포함한다. E487K 다형성은 반우성 다형성이며, "야생형" ALDH2보다 현저하게 더 낮은 효소 활성을 가지는 ALDH2 테트라머를 초래한다. 따라서, ALDH2\*2 대립유전자에 대한 이형접합 또는 동형접합인 개체는 "야생형" ALDH2 대립유전자에 대해 동형접합인 개체보다 훨씬 더 낮은 생체내 ALDH2 활성 수준을 가진다. ALDH2\*2 대립유전자에 대해 이형접합 또는 동형접합인 개체는 대상 ALDH2 작용제에 의한 치료로부터 이익을 얻는 것으로 기대되는데, 왜냐하면, 이러한 개체에서 ALDH2 활성의 수준이 특히 낮고, ALDH2 활성 수준의 어떤 증가는 치료 효과를 제공하는 것으로 기대되기 때문이다. 하기에서 더욱 상세하게 논의되는 바와 같이, ALDH2 활성에서 어떤 증가는 니트로글리세린 등에 대한 이러한 개체의 반응성을 증가시켜 허혈성 질환과 같은 질병을 치료하는데 유리하다.
- [0018] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 특정 ALDH 동질효소의 효소 활성을 선택적으로 조절한다(예를 들어, 증가시킨다). 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH1의 효소 활성을 선택적으로 증가시킨다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH1의 효소 활성을 증가시키지만, ALDH1 이외의 ALDH 동질효소의 동일한 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않으며, 예를 들어, ALDH 작용제는 적어도 약 15% 미만, 예를 들어, 15%미만, 10%미만, 5%, 또는 1% 미만으로써 ALDH1 이외의 ALDH 동질효소의 효소 활성을 증가시킨다.
- [0019] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH2의 효소 활성을 선택적으로 조절한다(예를 들어, 증가시킨다). 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH2의 효소 활성을 증가시키지만, ALDH2 이외의 ALDH 동질효소의 동일한 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않으며, 예를 들어, ALDH 작용제는 ALDH2 이외의 ALDH 동질효소의 효소 활성을, 적어도 약 15% 미만, 예를 들어, 15%미만, 10%미만, 5% 미만, 또는 1% 미만으로써 증가시킨다.
- [0020] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH3의 효소 활성을 선택적으로 조절한다(예를 들어, 증가시킨다). 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH3의 효소 활성을 증가시키지만, ALDH3 이외의 ALDH 동질효소의 동일한 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않으며, 예를 들어, ALDH 작용제는 ALDH3 이외의 ALDH 동질효소의 효소 활성을, 적어도 약 15% 미만, 예를 들어, 15%미만, 10%미만, 5% 미만, 또는 1% 미만으로써 증가시킨다.
- [0021] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH5의 효소 활성을 선택적으로 조절한다(예를 들어, 증가시킨다). 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH5의 효소 활성을 증가시키지만, ALDH5 이외의 ALDH 동질효소의 동일한 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않으며, 예를 들어, ALDH 작용제는 ALDH5 이외의 ALDH 동질효소의

효소 활성을, 적어도 약 15% 미만, 예를 들어, 15%미만, 10%미만, 5% 미만, 또는 1% 미만으로써 증가시킨다.

- [0022] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH2와 ALDH1 둘 다의 효소 활성을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH2와 ALDH1 둘 다의 효소 활성을 증가시키지만, ALDH2와 ALDH1 이외의 ALDH 동질효소의 동일한 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않는다. 일부 구체예에서, ALDH2가 도 5B에서 도시되는 바와 같이 성숙 단백질의 아미노산 487에서(리더 펩티드를 포함하는 단백질의 아미노산 504) 리신을 포함할 때, 대상 ALDH 작용제는 ALDH1와 ALDH2 둘 다의 효소 활성을 증가시킨다.
- [0023] 대상 ALDH 작용제는 일부 구체예에서 특정 기질 또는 기질의 종류에 대해 ALDH의 효소 활성을 증가시킬 것이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 페난트렌알데히드와 같은 복합체 다방향족 알데히드에 대한 ALDH3 효소의 효소 활성을 증가시킨다. 다른 예로서, 대상 ALDH 작용제는 페닐아세트알데히드 또는 레틴알데히드와 같은 기질에 대해 ALDH1 효소의 효소 활성을 증가시킨다. 다른 예로서, 대상 ALDH 작용제는 페난트렌 시리즈의 나프탈알데히드 유도체에 대한 ALDH1 효소의 효소 활성을 증가시킨다. 다른 예로서, 대상 ALDH 작용제는, 장쇄 지방족 알데히드, 예를 들어, 옥틸알데히드, 데실알데히드 등에 대한 ALDH3 효소의 효소 활성을 증가시킨다. 다른 예로서, 대상 ALDH 작용제는 방향족 알데히드, 예를 들어, 6-메티옥시-2-나프탈알데히드, 2-나프탈알데히드, 6-디메틸아미노-2-나프탈알데히드 등에 대한 ALDH 효소의 효소 활성을 증가시킨다. 다른 예로서, 대상 ALDH 작용제는 아세트알데히드에 대한 ALDH2의 효소 활성을 증가시킨다.
- [0024] 일부 구체예에서, ALDH 활성을 조절하는 화합물은 ALDH의 탈수소효소 활성을 조절하며, 예를 들어, 본 화합물은 알데히드(예를 들어, 이종 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 생성된 알데히드)를 대응하는 산으로 산화시키는 탈수소효소 활성을 조절한다. 다른 구체예에서, ALDH 활성을 조절하는 화합물은 ALDH의 에스테라아제 활성을 조절한다. 다른 구체예에서, ALDH 활성을 조절하는 화합물은 ALDH의 환원 효소 활성을 조절한다. 예를 들어, ALDH는 그것의 환원효소 활성을 통해 니트로글리세린을 산화질소(NO)로 변환시킬 수 있다.
- [0025] 상기 주목한 바와 같이, 일부 구체예에서, ALDH 활성을 조절하는 화합물은 ALDH의 탈수소효소 활성을 조절하며, 예를 들어, 화합물은 알데히드(예를 들어, 이종 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 생성된 알데히드)를 대응하는 산으로 산화시키는 탈수소효소 활성을 조절한다.
- [0026] 다양한 화합물은 ALDH2에 대한 알데히드 기질을 상승시킬 수 있다. ALDH2에 대한 알데히드 기질을 상승시킬 수 있는 화합물의 비-제한적 예는 에탄올; 다양한 살충제; 산업적 독소, 예컨대, 염화비닐(예를 들어, 염화폴리비닐); 및 피루베이트를 포함한다. 예를 들어, 화합물은 포유동물에 의해 섭취, 흡수(예를 들어, 피부를 통해) 또는 흡입되며, 이후에 포유동물에서 ALDH2에 대한 알데히드 기질로 변환된다.
- [0027] 생물기원 알데히드는 포유동물에 의해 생성된, 예를 들어, 포유동물에 의해 대사가능하게 생성된 알데히드를 포함한다. 생물기원 알데히드의 비제한적 예는 말론디알데히드(MDA); 3,4-디히드록시페닐아세트알데히드(DOPAL); 3,4-디히드록시페닐글리콜알데히드(DOPEGAL); 핵산알; 아크롤레인; 글리옥살; 크로톤알데히드; 트랜스-2-노넬알; 4-옥소-2-노넬알; 4-히드록시-2-노넬알(HNE) (예를 들어, Ellis, Pharmacology & Therapeutics (2007) 115: 13, Picklo and Montine (2007) J Alzheimers Dis. 12:185 참조); 3-아미노프로판알(3-AP), 폴리아민 옥시다아제의 생성물; 티로신, 세린 및 트레오닌의 알데히드 생성물(Wood et al, Brain Res (2006)1095; 190 참조); 및 레틴알데히드(예를 들어, Chen et al, Molecular Pharmacology (1994) 46:88 참조)를 포함한다.
- [0028] 이종 알데히드는 포유동물 외의 공급원으로부터 포유동물에 의해 섭취, 흡수 또는 흡입된 알데히드를 포함한다. 이종 알데히드는, 예를 들어, 포름알데히드 및 글루타르알데히드(예를 들어, McGregor et al., Crit Rev Toxicol (2006) 36:821 및 Pandey et al Hum Exp. Toxicol. (2000) 19:360); 클로로아세트알데히드 (예를 들어, Richardson et al., Mutat. Research (2007) 636:178 참조); 담배연기에 존재하는 반응성 알데히드(Simth et al., Inhal. Toxicol. (2006) 18:667 참조); 및 식품 공급원에 존재하는 반응성 알데히드(예를 들어, Feron et al. (1991) Mut Res. 259:363; Wang et al. (2008) J. Mol. Cell. Cardiol. 44:1016 참조)를 포함한다.
- [0029] 미토콘드리아 ALDH2 및 시토졸 ALDH1에 대한 기질인 화합물의 비-제한적 예는 3,4-디히드록시페닐아세트알데히드(DOPAL); 3,4-디히드록시페닐글리콜알데히드(DOPEGAL); 아크롤레인; 포름알데히드; 아세트알데히드; 프로피온알데히드; *n*-부티르알데히드; 카프론알데히드; 헵탈알데히드; 펜탈알데히드; 옥틸알데히드; 데실알데히드; 레틴알데히드; 3-히드록시벤즈알데히드; 2,5-디히드록시벤즈알데히드; 페닐아세트알데히드; 3-페닐프로피온알데히드 (예를 들어, Want et al. (2002) Drug Metabolism and Disposition 30:69 참조); 신남오일 및 히드로신남오

일 알데히드 및 그것의 유도체 알데히드(예를 들어, *p*-니트로신남알데히드, *p*-(디메틸아미노)신남알데히드, 히드로신남알데히드,  $\alpha$ -페닐프로피온알데히드); 벤즈알데히드 및 그것의 유도체 알데히드(예를 들어, 2,4-디니트로-벤즈알데히드, *o*-니트로-벤즈알데히드, *p*-니트로-벤즈알데히드, *p*-메틸-벤즈알데히드, *m*-메틸-벤즈알데히드, *p*-메톡시-벤즈알데히드, *p*-(디메틸아미노)-벤즈알데히드, *m*-메톡시-벤즈알데히드, *m*-히드록시-벤즈알데히드, 3,4-디메톡시-벤즈알데히드, *o*-메톡시-벤즈알데히드); 나프탈알데히드 및 그것의 유도체 알데히드(예를 들어, 5-브로모-1-나프탈알데히드, 5-니트로-1-나프탈알데히드, 6-[O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-COOH]-2-나프탈알데히드, 6-(디메틸아미노)-2-나프탈알데히드); 쿠마린-4-카르복스알데히드 및 그것의 유도체 알데히드(예를 들어, 7-아세톡시-쿠마린-4-카르복스알데히드, 7-(디메틸아미노)-쿠마린-4-카르복스알데히드, 7-메톡시-쿠마린-4-카르복스알데히드, 6,7-디메톡시-쿠마린-4-카르복스알데히드); 퀴놀린, 퀴놀리논카르복스알데히드, 및 그것의 유도체 알데히드(예를 들어, 퀴놀린-3-카르복스알데히드, 7-(디메틸아미노)-2-퀴놀리논-4-카르복스알데히드, 퀴놀린-4-카르복스알데히드, 6-메톡시-2-퀴놀리논-4-카르복스알데히드); 페난트렌-9-카르복스알데히드; 인돌-3-알데히드, 인돌-3-아세트알데히드; 5-메톡시인돌-3-카르복스알데히드; 3-피리딘카르복스알데히드; 플루오렌-2-카르복스알데히드(예를 들어, Klyosov, (1996) *Biochemistry* 35:4457 참조); 4-히드록시노넨알; 말론디알데히드; 3,4-디히드록시페닐아세트알데히드; 및 5-히드록시인돌-3-아세트알데히드를 포함한다. 또한, 예를 들어, Williams et al. (2005) *Anal. Chem.* 77:3383; Marchitti et al. (2007) *Pharmacol. Rev.* 59:125; 및 Hoffman and Maser (2007) *Drug Metab. Rev.* 39:87 참조.

[0030] **ALDH 작용제**

[0031] 본 발명은 ALDH 작용제(또한 "활성제"로서 언급됨); 및 ALDH 작용제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 대상 ALDH의 작용제는 허혈성 스트레스를 수반하는 질환, 만성 자유-라디칼 관련 질환, 급성 자유-라디칼 관련 질환, 니트로글리세린에 무감각(예를 들어, 양기나 및 심부전에서), 고혈압, 당뇨병, 발작, 암, 급성심근경색, 뇌졸중, 피부손상, 피부염, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 백내장, 피부 노화, 및 다른 피부 질환(예를 들어, Dreno et al. (2007,) *Dermatology* 214:260 참조), 여드름(예를 들어, Boissic et al. (2005) *Int J Tissue React.* 27: 91 참조), 비정상적 탈모(예를 들어, Everts et.al. (2004) *J Invest Dermatol* 123:258-263; 및 Everts et al. (2007) *Journal of Investigative Dermatology* 127:1593-1604 참조), 및 골다공증을 포함하는 다양한 질환을 치료하는데 유용하다. 대상 ALDH 작용제는 또한 알코올의 해독, 메탄올 중독, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 중독, 및 기타 이종 또는 생물기원 알데히드 화합물에 기인하는 중독에서 유용하다. 대상 ALDH 작용제는 또한 알코올 남용의 치료에 유용하다. 대상 ALDH 작용제는 또한 배발생 및 줄기 세포 재생, 분화 및 발생의 조절에 유용하다(예를 들어, Mic and Duester (2003) *Developmental Biology* 264: 191-201, Douville et al. (2008) *Stem Cells Dev.* Jun 23 (e-publication ahead of print; PMID 18573038 참조).

[0032] 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH 폴리펩티드의 효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 ALDH 폴리펩티드의 효소 활성을 증가시킨다.

[0033] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH 폴리펩티드의 탈수소효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 ALDH 폴리펩티드의 탈수소효소 활성(예를 들어, 알데히드(예를 들어, 이종 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 생성된 알데히드)를 대응하는 산으로 산화시키는 탈수소효소 활성)을 증가시킨다.

[0034] 일부 구체예에서, 작용제의 부재하에서 ALDH 폴리펩티드의 에스테라아제 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 ALDH 폴리펩티드의 에스테라아제 활성을 증가시킨다.

[0035] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH 폴리펩티드의 환원효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%,

적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 ALDH 폴리펩티드의 환원효소 활성을 증가시킨다.

[0036] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH 폴리펩티드의 효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 SEQ ID NO:1(도 5A에서 도시)에서 설명되는, 또는 SEQ ID NO:1의 아미노산 18-517에서 설명되는 아미노산을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 효소 활성을 증가시킨다.

[0037] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH 폴리펩티드의 탈수소효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 SEQ ID NO:1 (도 5A에서 도시)에서 설명하는, 또는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 18-517에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 탈수소효소 활성(예를 들어, 알데히드(예를 들어, 이중 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 생성된 알데히드)를 대응하는 산으로 산화시키는 탈수소효소 활성)을 증가시킨다.

[0038] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH2 폴리펩티드의 에스테라아제 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써, SEQ ID NO:1 (도 5A에서 도시)에서 설명하는, 또는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 18-517에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 에스테라아제 활성을 증가시킨다.

[0039] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH2 폴리펩티드의 환원효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 SEQ ID NO:1 (도 5A에서 도시)에서 설명하는, 또는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 18-517에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 환원효소 활성을 증가시킨다.

[0040] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH2 폴리펩티드의 효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 SEQ ID NO:2 (도 5A에서 도시)에서 설명하는, 또는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 18-517에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 효소 활성을 증가시킨다.

[0041] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH2 폴리펩티드의 탈수소효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 SEQ ID NO:2 (도 5B에서 도시)에서 설명하는, 또는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 18-517에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 탈수소효소 활성(예를 들어, 알데히드(예를 들어, 이중 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 생성된 알데히드)를 대응하는 산으로 산화시키는 탈수소효소 활성)을 증가시킨다.

- [0042] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는, 작용제의 부재하에서 ALDH2 폴리펩티드의 에스테라아제 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배로써 SEQ ID NO:2 (도 5B에서 도시)에서 설명하는, 또는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 18-517에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 에스테라아제 활성을 증가시킨다.
- [0043] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는, 작용제의 부재하에서 ALDH2 폴리펩티드의 환원효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 SEQ ID NO:2 (도 5B에서 도시)에서 설명하는, 또는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 18-517에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 환원효소 활성을 증가시킨다.
- [0044] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH1 폴리펩티드의 효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 SEQ ID NO:3 또는 4에서 설명되는 아미노산 서열(각각 도 6A 및 6B에서 도시)을 포함하는 ALDH1의 효소 활성(예를 들어, 알데히드 탈수소효소 활성, 환원효소 활성, 또는 에스테라아제 활성)을 증가시킨다.
- [0045] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH3 폴리펩티드의 효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 SEQ ID NO:5에서 설명되는 아미노산 서열(각각 도 7에서 도시)을 포함하는 ALDH3 폴리펩티드의 효소 활성(예를 들어, 알데히드 탈수소효소 활성, 환원효소 활성, 또는 에스테라아제 활성)을 증가시킨다.
- [0046] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제의 부재하에서 ALDH5 폴리펩티드의 효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100 % (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써 도 12에서 설명되는 아미노산 서열(SEQ ID NO:6)을 포함하는 ALDH5 폴리펩티드의 효소 활성(예를 들어, 알데히드 탈수소효소 활성, 환원효소 활성, 또는 에스테라아제 활성)을 증가시킨다.
- [0047] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH2에 특이적(예를 들어, 선택적)이며, 예를 들어, 대상 ALDH2 작용제는 ALDH2 효소의 효소 활성을 증가시키지만, 시토졸 알데히드 탈수소효소-1(ALDH1)의 동일한 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않는데, 조금이라도 증가시킨다 해도, 예를 들어, 대상 ALDH2 작용제가 적어도 약 5% 또는 그 이상으로써 ALDH2 효소의 동일한 효소 활성을 증가시키는 농도로 사용될 때, 약 15%미만, 약 10%미만, 약 5% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만으로써 ALDH1 효소의 효소 활성을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH2 작용제는 알코올 탈수소효소(ADH)의 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않는데, 조금이라도 증가시킨다 해도, 예를 들어, 적어도 약 5% 이상으로써 ALDH2 효소의 효소 활성을 증가시키는 농도에서 사용될 때, 대상 ALDH2 작용제는 약 5% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만으로써 ADH의 효소 활성을 증가시킨다.
- [0048] 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH2에 특이적(예를 들어, 선택적)이며, 예를 들어, 대상 ALDH2 작용제는 ALDH2 효소의 탈수소효소 활성을 증가시키지만, 시토졸 알데히드 탈수소효소-1(ALDH1)의 탈수소효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않는데, 조금이라도 증가시킨다 해도, 예를 들어서, 대상 ALDH2 작용제는, 적어도 약 5% 이상으로써 ALDH2 효소의 탈수소효소 활성을 증가시키는 농도에서 사용될 때, 약 15%미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만으로써 ALDH1 효소의 탈수소효소 활성을 증가시킨다. 일부 구체

예에서, 대상 ALDH2 작용제는 알코올 탈수소효소 (ADH)의 탈수소효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않는데, 조금이라도 증가시킨다 해도, 예를 들어서, 적어도 약 5% 또는 그 이상으로써 ALDH2 효소의 탈수소효소 활성을 증가시키는 농도에서 사용될 때, 대상 ALDH2 작용제는 약 5% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만으로써 ADH의 탈수소효소 활성을 증가시킨다.

[0049] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH1에 특이적(예를 들어, 선택적)이며, 예를 들어, 대상 ALDH 작용제는 ALDH1 효소의 효소 활성을 증가시키지만, 어떤 다른 ALDH 동질효소의 동일한 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않는데, 조금이라도 증가시킨다 해도, 적어도 약 15% 이상으로써 ALDH1 효소의 동일한 효소 활성을 증가시키는 농도에서 사용될 때, 대상 ALDH 작용제는 약 15%미만, 약 10%미만, 약 5% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만으로써 ALDH1 효소 이외의 ALDH 동질효소의 활성을 증가시킨다.

[0050] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH3에 특이적(예를 들어, 선택적)이며, 예를 들어, 대상 ALDH 작용제는 ALDH3 효소의 효소 활성을 증가시키지만, 어떤 다른 ALDH 동질효소의 동일한 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않는데, 조금이라도 증가시킨다 해도, 예를 들어서, 적어도 약 15% 이상으로써 ALDH3 효소의 동일한 효소 활성을 증가시키는 농도에서 사용될 때, 대상 ALDH 작용제는 약 15%미만, 약 10%미만, 약 5% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만으로써 ALDH3 이외의 ALDH 동질효소의 효소 활성을 증가시킨다.

[0051] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH5에 특이적(예를 들어, 선택적)이며, 예를 들어, 대상 ALDH 작용제는 ALDH5 효소의 효소 활성을 증가시키지만, 어떤 다른 ALDH 동질효소의 동일한 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않는데, 조금이라도 증가시킨다 해도, 예를 들어서, 적어도 약 15% 이상으로써 ALDH5 효소의 동일한 효소 활성을 증가시키는 농도에서 사용될 때, 대상 ALDH 작용제는 약 15%미만, 약 10%미만, 약 5% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만으로써 대상 ALDH5 이외의 ALDH 동질효소의 효소 활성을 증가시킨다.

[0052] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH1과 ALDH2 둘 다의 효소 활성을 증가시키지만, 어떤 다른 ALDH 동질효소의 동일한 효소 활성을 실질적으로 증가시키지 않으며, 조금이라도 증가시킨다 해도, 예를 들어서, 적어도 약 15% 이상으로써 ALDH1과 ALDH2의 효소의 동일한 효소 활성을 증가시키는 농도에서 사용될 때, 대상 ALDH 작용제는 약 15%미만, 약 10%미만, 약 5% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만으로써 대상 ALDH1과 ALDH2 이외의 ALDH 동질효소의 효소 활성을 증가시킨다.

[0053] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 약 1 nM 내지 약 1 mM, 예를 들어, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 75 nM 내지 약 100 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 300 nM, 약 300 nM 내지 약 350 nM, 약 350 nM 내지 약 400 nM, 약 400 nM 내지 약 450 nM, 약 450 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 750 nM, 약 750 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 약 75 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 250 μM, 약 250 μM 내지 약 500 μM, 또는 약 500 μM 내지 약 1 mM의 EC<sub>50</sub>(최대 유효 농도의 절반)을 가진다.

[0054] 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 미토콘드리아 ALDH2의 탈수소효소 활성에 대해, 약 1 nM 내지 약 1 mM, 예를 들어, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 75 nM 내지 약 100 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 300 nM, 약 300 nM 내지 약 350 nM, 약 350 nM 내지 약 400 nM, 약 400 nM 내지 약 450 nM, 약 450 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 750 nM, 약 750 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 약 75 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 250 μM, 약 250 μM 내지 약 500 μM, 또는 약 500 μM 내지 약 1 mM의 EC<sub>50</sub>을 가진다.

[0055] 일부 구체예에서, 대상 ALDH2 작용제는 약 1 nM 내지 약 1 mM 예를 들어, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 75 nM 내지 약 100 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 300 nM, 약 300 nM 내지 약 350 nM, 약 350 nM 내지 약 400 nM, 약 400 nM 내지 약 450 nM, 약 450 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 750 nM, 약 750 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 약 75 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 250 μM, 약 250 μM 내지 약 500 μM, 또는 약 500 μM 내지 약 1 mM의 SEQ ID NO:1 (도 5A에서 도시)에서

설명한, 또는 SEQ ID NO:1의 아미노산 18-517에서 설명한 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드에 대한 EC<sub>50</sub>을 가진다.

[0056] 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 ALDH2 작용제는 약 1 nM 내지 약 1 mM, 예를 들어, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 75 nM 내지 약 100 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 300 nM, 약 300 nM 내지 약 350 nM, 약 350 nM 내지 약 400 nM, 약 400 nM 내지 약 450 nM, 약 450 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 750 nM, 약 750 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 약 75 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 250 μM, 약 250 μM 내지 약 500 μM, 또는 약 500 μM 내지 약 1 mM의 SEQ ID NO:1 (도 5A에서 도시)에서 설명한, 또는 SEQ ID NO:1의 아미노산 18-517에서 설명한 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 탈수소효소 활성에 대한 EC<sub>50</sub>을 가진다.

[0057] 일부 구체예에서, 대상 ALDH2 작용제는 약 1 nM 내지 약 1 mM, 예를 들어, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 75 nM 내지 약 100 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 300 nM, 약 300 nM 내지 약 350 nM, 약 350 nM 내지 약 400 nM, 약 400 nM 내지 약 450 nM, 약 450 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 750 nM, 약 750 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 약 75 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 250 μM, 약 250 μM 내지 약 500 μM, 또는 약 500 μM 내지 약 1 mM의 SEQ ID NO:1 (도 5B에서 도시)에서 설명한, 또는 SEQ ID NO:2의 아미노산 18-517에서 설명한 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 탈수소 효소 활성에 대한 EC<sub>50</sub>을 가진다.

[0058] 일부 구체예에서, 대상 ALDH2 작용제는 약 1 nM 내지 약 1 mM, 예를 들어, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 75 nM 내지 약 100 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 300 nM, 약 300 nM 내지 약 350 nM, 약 350 nM 내지 약 400 nM, 약 400 nM 내지 약 450 nM, 약 450 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 750 nM, 약 750 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 약 75 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 250 μM, 약 250 μM 내지 약 500 μM, 또는 약 500 μM 내지 약 1 mM의 SEQ ID NO:1 (도 5B에서 도시)에서 설명한, 또는 SEQ ID NO:2의 아미노산 18-517에서 설명한 아미노산 서열을 포함하는 ALDH2 폴리펩티드의 탈수소 효소 활성에 대한 EC<sub>50</sub>을 가진다.

[0059] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 약 1 nM 내지 약 1 mM, 예를 들어, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 75 nM 내지 약 100 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 300 nM, 약 300 nM 내지 약 350 nM, 약 350 nM 내지 약 400 nM, 약 400 nM 내지 약 450 nM, 약 450 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 750 nM, 약 750 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 약 75 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 250 μM, 약 250 μM 내지 약 500 μM, 또는 약 500 μM 내지 약 1 mM의 ALDH1 폴리펩티드의 효소 활성(예를 들어, 알데히드 탈수소효소 활성, 에스테라아제 활성, 환원효소 활성)에 대한 EC<sub>50</sub>을 가진다.

[0060] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 약 1 nM 내지 약 1 mM, 예를 들어, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 75 nM 내지 약 100 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 300 nM, 약 300 nM 내지 약 350 nM, 약 350 nM 내지 약 400 nM, 약 400 nM 내지 약 450 nM, 약 450 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 750 nM, 약 750 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 약 75 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 250 μM, 약 250 μM 내지 약 500 μM, 또는 약 500 μM 내지 약 1 mM의 ALDH3 폴리펩티드의 효소 활성(예를 들어, 알데히드 탈수소효소 활성, 에스테라아제 활성, 환원효소 활성)에 대한 EC<sub>50</sub>을 가진다.

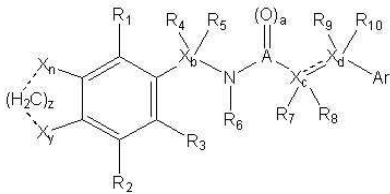
[0061] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 약 1 nM 내지 약 1 mM, 예를 들어, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 75 nM 내지 약



100 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 300 nM, 약 300 nM 내지 약 350 nM, 약 350 nM 내지 약 400 nM, 약 400 nM 내지 약 450 nM, 약 450 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 750 nM, 약 750 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 약 75 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 250 μM, 약 250 μM 내지 약 500 μM, 또는 약 500 μM 내지 약 1 mM의 ALDH5 폴리펩티드의 효소 활성(예를 들어, 알데히드 탈수소효소 활성, 에스테라아제 활성, 환원효소 활성)에 대한 EC50을 가진다.

[0062] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 화학식 I의 화합물:

[0063] (화학식 I)



[0064]

[0065] [상기식에서, X<sub>n</sub> 및 X<sub>y</sub>는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고

[0066] ... (점선)은 선택적인 결합이고; z는 0, 1, 또는 2이고;

[0067] ≡ 은 선택적인 이중 결합이고;

[0068] 각각의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, 및 R<sub>10</sub>은 H; C; N; O; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0069] A는 C 또는 S이고; A = C일 때 a = 1이고; 및 A = S일 때 a = 2이며;

[0070] X<sub>b</sub>는 C, N, O, 또는 S이고; b는 정수 0 또는 1이고;

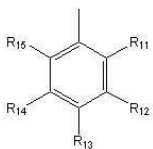
[0071] X<sub>c</sub>는 C, N, O, 또는 S이고; c는 정수 0 또는 1이고;

[0072] X<sub>d</sub>는 C, N, O, 또는 S이고; d는 정수 0 또는 1이고;

[0073] Ar은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다];

[0074] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0075] 예를 들어, 일부 구체예에서, 화학식 I의 Ar은:



[0076]

[0077] R<sub>11</sub>-R<sub>15</sub>은 각각 독립적으로 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 Ar은 치환된 나프탈렌기, 예를 들어, 메톡시-치환된 나프탈렌기이다.

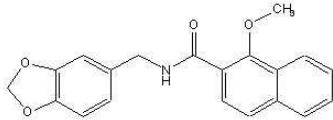
[0078] 다른 구체예에서, 화학식 I의 Ar은 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기, 예를 들어, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피라진, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 피리다진, 치환된 또는 비치환된 피롤, 치환된 또는 비치환된 푸란, 치환된 또는 비치환된 피라졸, 치환된 또는 비치환된 옥사졸, 치환된 또는 비치환된 이속사졸, 치환된 또는 비치환된 티아졸, 치환된 또는 비치환된 이미다졸, 치환된 또는

비치환된 티오펜, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 또는 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀린 기이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 Ar은 치환된 티오펜기, 예를 들어, 2-카르복실산 아미드-치환된 티오펜 기이다.

[0079] 다른 구체예에서, 화학식 I의 Ar은 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기, 예를 들어, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 티아졸, 이미다졸, 티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 또는 푸란기이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 Ar은 치환된 피리딘-옥사이드이다.

[0080] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-52의 구조를 가진다:

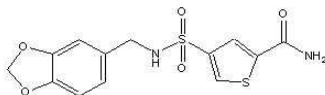
[0081] 화합물 Alda-52



[0082] 화합물 Alda-52: 1-메톡시-나프탈렌-2-카르복실산 (벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-아미드.

[0084] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-59의 구조를 가진다:

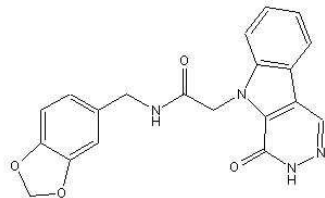
[0085] 화합물 Alda-59



[0086] 화합물 Alda-59: 4-[(벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-술포모일]-티오펜-2-카르복실산 아미드.

[0088] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-72의 구조를 가진다:

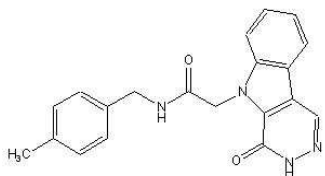
[0089] 화합물 Alda-72



[0090] 화합물 Alda-72: N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-(1-옥소-1,2-디히드로-2,3,9-트리아자-플루오렌-9-일)-아세트아미드.

[0092] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 화합물 Alda-71의 구조를 가진다:

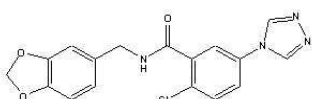
[0093] 화합물 Alda-71



[0094] 화합물 Alda-71 : N-(4-메틸-벤질)-2-(1-옥소-1,2-디히드로-2,3,9-트리아자-플루오렌-9-일)-아세트아미드.

[0096] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-53의 구조식을 가진다:

[0097] 화합물 Alda-53

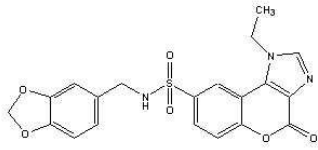


[0098]

[0099] 화합물 Alda-53: N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-클로로-5-[1,2,4]트리아졸-4-일-벤즈아미드.

[0100] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-54의 구조를 가진다:

[0101] 화합물 Alda-54

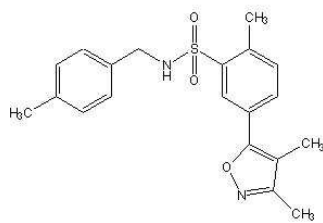


[0102]

[0103] 화합물 Alda-54: 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로-크로메노[3,4-d]이미다졸-8-술폰산(벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-아미드.

[0104] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 화합물 Alda-61의 구조식을 가진다:

[0105] 화합물 Alda-61

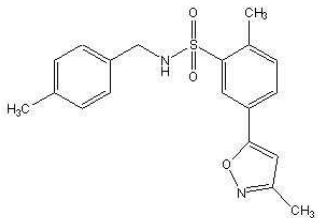


[0106]

[0107] 화합물 Alda-61 : 5-(3,4-디메틸-이속사졸-5-일)-2-메틸-N-(4-메틸-벤질)-벤젠 술폰아미드.

[0108] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-60의 구조식을 가진다:

[0109] 화합물 Alda-60

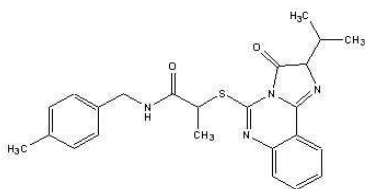


[0110]

[0111] 화합물 Alda-60: 2-메틸-N-(4-메틸-벤질)-5-(3-메틸-이속사졸-5-일)-벤젠 술폰아미드.

[0112] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-66의 구조를 가진다:

[0113] 화합물 Alda-66

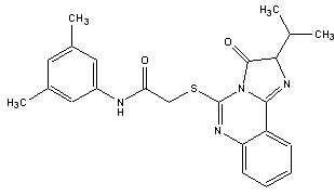


[0114]

[0115] 화합물 Alda-66: 2-(2-이소프로필-3-옥소-2,3-디히드로-이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일술폰일)-N-(4-메틸-벤질)-프로피온아미드.

[0116] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 화합물 Alda-65의 구조식을 가진다:

[0117] 화합물 Alda-65

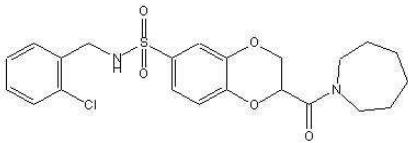


[0118]

[0119] 화합물 Alda-65: N-(3,5-디메틸-페닐)-2-(2-이소프로필-3-옥소-2,3-디히드로-이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일술폴파닐)-아세트아미드.

[0120] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-64의 구조식을 가진다:

[0121] 화합물 Alda-64

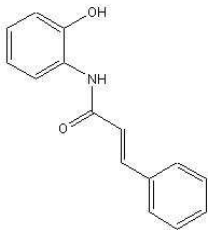


[0122]

[0123] 화합물 Alda-64: 2-(아세톤-1-카르보닐)-N-(2-클로로-벤질)-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-술폰아미드.

[0124] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-84의 구조식을 가진다:

[0125] 화합물 Alda-84

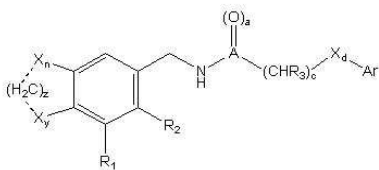


[0126]

[0127] 화합물 Alda-84: N-(2-히드록시-페닐)-3-페닐-아크릴아미드.

[0128] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화학식 Ia의 화합물:

[0129] (화학식 Ia)



[0130]

[0131] [상기식에서 X<sub>n</sub> 및 X<sub>y</sub>는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고;

[0132] …(점선)는 선택적인 결합이고;

[0133] z는 0, 1, 또는 2의 정수이며, 단, 1) X = 할로젠일 때, z = 0이고, …은 결합이 아니고, 2) z = 0, X = 0일 때, …은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

[0134] A = C 또는 S이며, A = C 일 때 a = 1이고; A = S일 때 a = 2이고;

[0135] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, 및 R<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알킬닐 기로부터 선택되고;

[0136] c는 정수 0 또는 1이고;

[0137]  $X_d$ 는 C, N, O, 또는 S이고; d는 정수 0 또는 1이고;

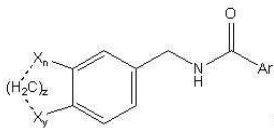
[0138] Ar은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다]

[0139] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0140] 일부 구체예에서, 하기 화합물은 화학식 Ia: Alda-52, Alda-59, Alda-72, Alda-71, Alda-53, Alda-54, Alda-61, Alda-60, Alda-66 및 Alda-64의 대표적인 비-제한적 화합물이다.

[0141] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 하위 화학식 Ib의 화합물:

[0142] (화학식 Ib)



[0143]

[0144] [상기식에서,  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고;

[0145] ... (점선)은 선택적 결합이고;

[0146] z는 0, 1, 또는 2의 정수이고, 단, 1) X = 할로젠일 때 z = 0이고 ...은 결합이 아니고; 2) z = 0, X = 0일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

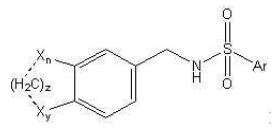
[0147] Ar은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다];

[0148] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0149] 일부 구체예에서, 하기 화합물은 화학식 Ib: Alda-52 및 Alda-53의 대표적인 비-제한적 화합물이다.

[0150] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 하위 화학식 Ic의 화합물:

[0151] (화학식 Ic)



[0152]

[0153] [ $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I); n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이며;

[0154] ... (점선)는 선택적인 결합이고;

[0155] z는 0, 1, 또는 2의 정수이고, 단: 1) X = 할로젠일 때 z = 0이고 결합이 아니고; 2) z = 0, X = 0일 때, ...는 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

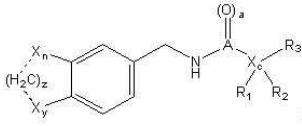
[0156] Ar은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다];

[0157] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0158] 일부 구체예에서, 하기 화합물은 화학식 Ic: Alda-59, Alda-60, Alda-61 및 Alda-64의 대표적인 비-제한적 화합물이다.

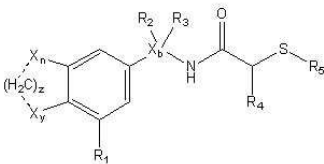
[0159] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 하위 화학식 Id의 화합물:

[0160] (화학식 Id)



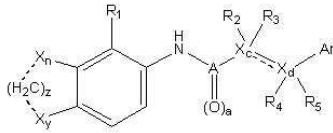
- [0161]
- [0162]  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로겐 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고
- [0163] ... (점선)은 선택적인 결합이고;
- [0164] z는 0, 1, 또는 2의 정수이고, 단, 1)  $X =$  할로겐일 때,  $z = 0$ 이고 ...은 결합이 아니고; 2)  $z = 0$ ,  $X = O$ 일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;
- [0165] A = C 또는 S이며, A = C 일 때 a = 1이고; A = S일 때 a = 2이고;
- [0166]  $X_c$ 는 C, N, O, 또는 S이고; c는 정수 0 또는 1이고;
- [0167]  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알키닐 기로부터 선택되고;
- [0168]  $R_3$ 은 치환된 다고리기, 비치환된 다고리기, 치환된 헤테로 다고리기, 및 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다];
- [0169] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.
- [0170] 일부 구체예에서, 하기 화합물은 화학식 Id: Alda-71, Alda-72 및 Alda-54의 대표적인, 비-제한적 예이다.
- [0171] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 하위 화학식 Ie의 화합물:

[0172] (화학식 Ie)



- [0173]
- [0174] [상기식에서  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로겐 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이며;
- [0175] ... (점선)은 선택적인 결합이고;
- [0176] z는 0, 1, 또는 2의 정수이고, 단: 1)  $X =$  할로겐일 때,  $z = 0$ 이고, ...은 결합이 아니고; 2)  $z = 0$ ,  $X = O$ 일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;
- [0177]  $X_b$ 는 C, N, O, 또는 S이고; b는 정수 0 또는 1이고;
- [0178]  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 는 각각 독립적으로 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알키닐 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0179]  $R_5$ 는 치환된 다고리기, 비치환된 다고리기, 치환된 헤테로 다고리기, 및 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다]
- [0180] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.
- [0181] 일부 구체예에서, 하기 화합물은 화학식 Ie: Alda-65 및 Alda-66의 대표적인 비-제한적 화합물이다.
- [0182] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화학식 If의 화합물:

[0183] (화학식 If)



[0184]

[0185]  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고;

[0186] ... (점선)은 선택적인 결합이며;

[0187] z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단: 1) X = 할로젠일 때, z = 0이고 ...은 결합이 아니고; 2) z = 0, X = O가 결합이 아닐 때, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

[0188] ...는 선택적인 이중 결합이고;

[0189] A = C 또는 S이며, A = C일 때 a = 1이고; A = S일 때 a = 2이고;

[0190]  $R_1, R_2, R_3, R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로 H; -OH; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알키닐 기로부터 선택되고;

[0191]  $X_c$ 는 C, N, O, 또는 S이고; c는 정수 0 또는 1이고;

[0192]  $X_d$ 는 C, N, O, 또는 S이고; d는 정수 0 또는 1이고;

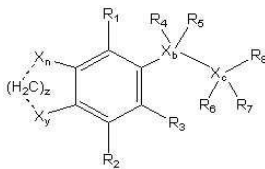
[0193] Ar은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다];

[0194] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0195] 화학식 If의 대표적인, 비-제한적 화합물은 Alda-84이다.

[0196] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화학식 II의 화합물이다:

[0197] (화학식 II)



[0198]

[0199]  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이며; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고;

[0200] ... (점선)은 선택적인 결합이며; z는 정수 0, 1 또는 2이고;

[0201]  $R_1$  내지  $R_7$ 는 각각 독립적으로 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고;

[0202]  $X_b$ 는 C, N, O, 또는 S이고; b는 정수 0 또는 1이고;

[0203]  $X_c$ 는 C, N, O, 또는 S이고; c는 정수 0 또는 1이고;

[0204]  $R_8$ 은 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기; 치환된 또는 비치환된 2고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로 2고리기; 치환된 또는 비치환된 다고리기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다;

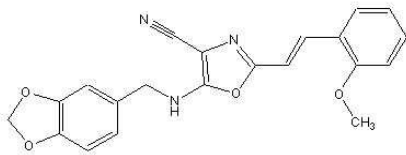
[0205] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

[0206] 예를 들어, 일부 구체예에서, 화학식 II의 R<sub>8</sub>은 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기, 예를 들어, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피라진, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 피리다진, 치환된 또는 비치환된 피롤, 치환된 또는 비치환된 푸란, 치환된 또는 비치환된 피라졸, 치환된 또는 비치환된 옥사졸, 치환된 또는 비치환된 이속사졸, 치환된 또는 비치환된 티아졸, 치환된 또는 비치환된 이미다졸, 치환된 또는 비치환된 티오펜, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 또는 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀린 기이다. 일부 구체예에서, 화학식 II의 R<sub>8</sub>은 치환된 피롤리딘-2-온 기, 치환된 피롤로[2,3-d]피리미딘 기, 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 기, 치환된 피라진-2-온 기, 또는 치환된 4,5,6,7-테트라히드로-테트라졸로[1,5-a]피리미딘 기이다.

[0207] 다른 구체예에서, 화학식 II의 R<sub>8</sub>은 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기, 예를 들어, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 티아졸, 이미다졸, 티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 또는 푸란 기이다. 일부 구체예에서, 화학식 II의 R<sub>8</sub>은 치환된 피리딘-옥사이드이다.

[0208] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-58의 구조를 가진다:

[0209] (화합물 Alda-58)

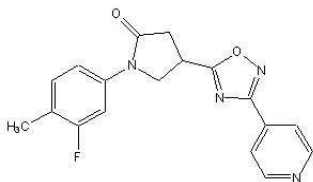


[0210]

[0211] 화합물 Alda-58: 5-[(벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-아미노]-2-[2-(2-메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-카르보니트릴.

[0212] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-70의 구조를 가진다:

[0213] (화합물 Alda-70)

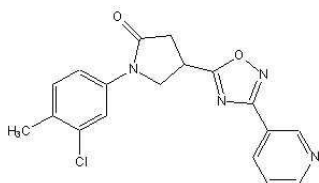


[0214]

[0215] 화합물 Alda-70: 1-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피롤리딘-2-온.

[0216] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-69의 구조를 가진다:

[0217] (화합물 Alda-69)



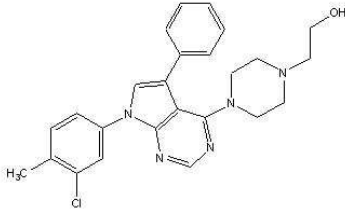
[0218]

[0219] 화합물 Alda-69: 1-(3-클로로-4-메틸-페닐)-4-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피롤리딘-2-온.

[0220] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-73의 구조를 가진다:



[0221] (화합물 Alda-73)

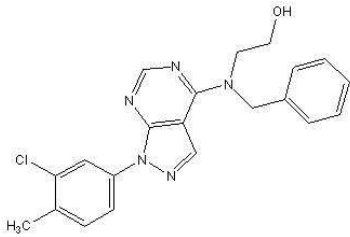


[0222]

[0223] 화합물 Alda-73: 2-(4-[7-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피페라진-1-일)-에탄올.

[0224] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-67의 구조를 가진다:

[0225] (화합물 Alda-67)

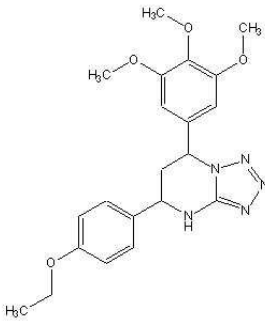


[0226]

[0227] 화합물 Alda-67: 2-(벤질-[1-(3-클로로-4-메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노)-에탄올.

[0228] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-68의 구조를 가진다:

[0229] (화합물 Alda-68)

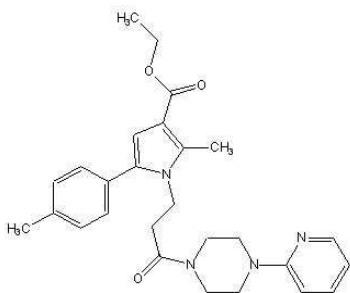


[0230]

[0231] 화합물 Alda-68: 5-(4-에톡시-페닐)-7-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-테트라졸로[1,5- $\alpha$ ]피리미딘.

[0232] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-56의 구조를 가진다:

[0233] (화합물 Alda-56)



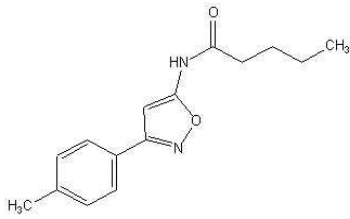
[0234]

[0235] 화합물 Alda-56: 2-메틸-1-[3-옥소-3-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-프로필]-5-p-톨릴-1H-피롤-3-카르복실산

에틸 에스테르.

[0236] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-57의 구조를 가진다:

[0237] (화합물 Alda-57)

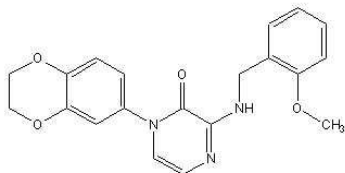


[0238]

[0239] 화합물 Alda-57: 펜탄산(3-p-톨릴-이속사졸-5-일)-아미드.

[0240] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-63의 구조를 가진다:

[0241] (화합물 Alda-63)

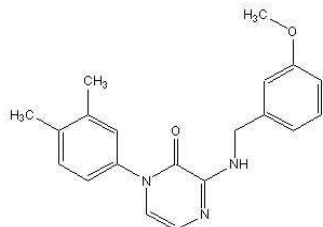


[0242]

[0243] 화합물 Alda-63: 1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(2-메톡시-벤질아미노)-1H-피라진-2-온.

[0244] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-62의 구조를 가진다:

[0245] (화합물 Alda-62)

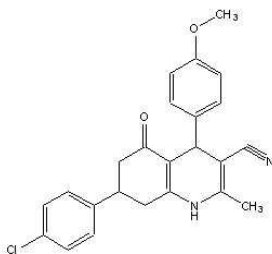


[0246]

[0247] 화합물 Alda-62: 1-(3,4-디메틸-페닐)-3-(3-메톡시-벤질아미노)-1H-피라진-2-온.

[0248] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-83의 구조를 가진다:

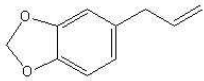
[0249] (화합물 Alda-83)



[0250]

[0251] 화합물 Alda-83: 7-(4-클로로-페닐)-4-(4-메톡시-페닐)-2-메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-퀴놀린-3-카르보니트릴.

[0252] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 사프롤의 구조를 가진다:



[0253]

[0254]

사프롤은 5-(2-프로페닐)-1,3-벤조디옥솔이다.

[0255]

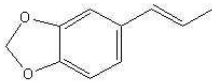
일부 구체예에서, 사프롤(5-(2-프로페닐)-1,3-벤조디옥솔)은 명확하게 제외된다.

[0256]

일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 이소사프롤의 구조를 가진다:

[0257]

(이소사프롤)



[0258]

[0259]

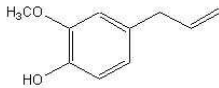
이소사프롤은 5-프로페닐-벤조[1,3]디옥솔이다. 일부 구체예에서, 이소사프롤은 명확하게 제외된다.

[0260]

일부 구체예에서, ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 유게놀의 구조를 가진다:

[0261]

(유게놀)



[0262]

[0263]

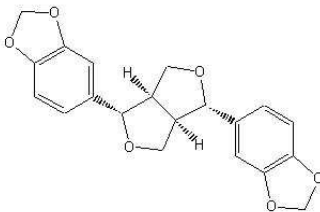
유게놀은 4-알릴-2-메톡시-페놀이다. 일부 구체예에서, 유게놀은 명확하게 제외된다.

[0264]

일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 세사민의 구조를 가진다:

[0265]

(세사민)



[0266]

[0267]

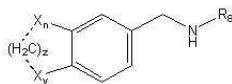
세사민은 5,5'-(1S,3aR,4S,6aR)-테트라히드로-1H,3H-푸로[3,4-c]푸란-1,4-디일비스(1,3-벤조디옥솔). 일부 구체예에서, 세사민은 명확하게 제외된다.

[0268]

일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 하위 화학식 IIa의 화합물:

[0269]

(화학식 IIa)



[0270]

[0271]

[상기식에서  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이며;

[0272]

...(점선)은 선택적인 결합이고;

[0273]

z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단: 1)  $X =$  할로젠일 때,  $z = 0$ 이고 ...은 결합이 아니고; 2)  $z = 0$ ,  $X = 0$ 일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

[0274]

$R_8$ 은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다];

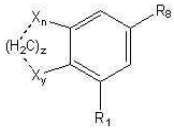
[0275]

또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0276] 일부 구체예에서, 하기 화합물은 화학식 IIa: Alda-58의 대표적인 비제한적 화합물이다.

[0277] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 하위 화학식 IIb의 화합물이다:

[0278] (화학식 IIb)



[0279]  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1 이고; y는 정수 0 또는 1이고;

[0281] ... (점선)은 선택적인 결합이고;

[0282] z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단: 1) X = 할로젠일 때, z = 0이고 ...은 결합이 아니고; 2) z = 0, X = O일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

[0283]  $R_1$ 은 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알킬닐 기로부터 선택되고;

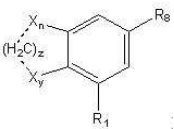
[0284]  $R_8$ 은 치환된 고리기, 비치환된 고리기, 치환된 헤테로고리기, 및 비치환된 헤테로고리기로부터 선택된다];

[0285] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

[0286] 일부 구체예에서, 하기 화합물은 화학식 IIb: Alda-69, Alda-70, Alda-62 및 Alda-63의 대표적인, 비-제한적 화합물이다.

[0287] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 하위 화학식 IIc의 화합물:

[0288] (화학식 IIc)



[0289] 상기식에서  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이며;

[0291] ... (점선)은 선택적인 결합이고;

[0292] z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단: 1) X = 할로젠일 때, z = 0이고 ...은 결합이 아니고; 2) z = 0, X = O일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

[0293]  $R_1$ 은 H; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 치환된 또는 비치환된 알케닐기; 및 치환된 또는 비치환된 알킬닐 기로부터 선택되고;

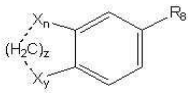
[0294]  $R_8$ 은 치환된 2고리기, 비치환된 2고리기, 치환된 헤테로 2고리기, 및 비치환된 헤테로 2고리기로부터 선택된다];

[0295] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체.

[0296] 일부 구체예에서, 하기 화합물은 화학식 IIc: Alda-67, Alda-68, Alda-73, Alda-83, 및 세사민의 대표적인 비 제한적 화합물이다.

[0297] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 하위 화학식 IIId의 화합물:

[0298] (화학식 IIId)



[0299]

[0300] [상기식에서,  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이며; n은 정수 0 또는 1이고; y는 정수 0 또는 1이고;

[0301] ... (점선)은 선택적인 결합이고;

[0302] z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단: 1)  $X =$  할로젠일 때,  $z = 0$ 이고 ...은 결합이 아니고; 2)  $z = 0$ ,  $X = O$ 일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

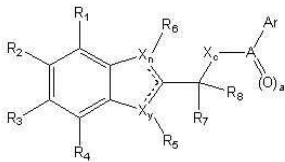
[0303]  $R_8$ 은 치환된 아릴기, 비치환된 아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 및 비치환된 헤테로아릴기로부터 선택된다];

[0304] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0305] 일부 구체예에서, 하기 화합물은 화학식 IIId:Alda-56 및 Alda-57의 대표적인, 비-제한적 화합물이다.

[0306] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화학식 III의 화합물이다:

[0307] (화학식 III)



[0308]

[0309] [상기식에서,  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 C, N, O, 또는 S이고; n은 정수 0, 1 또는 2이고; y는 정수 0, 1 또는 2이며;

[0310] ...는 선택적인 이중 결합이고;

[0311] 각각의  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  및  $R_8$ 은 H; C; N; O; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0312] A는 C 또는 S이고; A = C일 때  $a = 1$ 이고; A = S일 때  $a = 2$ 이고;

[0313]  $X_c$ 는 C, N, O, 또는 S이며; c는 정수 0 또는 1이고;

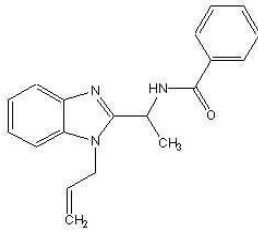
[0314] Ar은 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기; 치환된 또는 비치환된 2고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로 2고리기; 치환된 또는 비치환된 다고리기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다];

[0315] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0316] 예를 들어, 일부 구체예에서, 화학식 III의 Ar은 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기, 예를 들어, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피라진, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 피리다진, 치환된 또는 비치환된 피롤, 치환된 또는 비치환된 푸란, 치환된 또는 비치환된 피라졸, 치환된 또는 비치환된 옥사졸, 치환된 또는 비치환된 이속사졸, 치환된 또는 비치환된 티아졸, 치환된 또는 비치환된 이미다졸, 치환된 또는 비치환된 티오펜, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 또는 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀린 기이다.

[0317] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 Alda-81의 구조를 가진다:

[0318] (화합물 Alda-81)

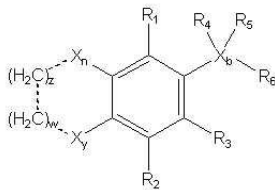


[0319]

[0320] 화합물 Alda-81: N-[1-(1-알릴-1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-벤즈아미드.

[0321] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화학식 IV의 화합물:

[0322] (화학식 IV)



[0323]

[0324] [상기식에서,  $X_n$  및  $X_y$ 는 각각 독립적으로 C, N, O, 또는 S이고; n은 정수 0, 1 또는 2이고; y는 정수 0, 1 또는 2이며;

[0325] ... (점선)은 선택적인 결합이고;

[0326] z는 정수 0 또는 1이고, 단: 1) X = 할로젠일 때, z = 0이고 ...은 결합이 아니고; 2) z = 0, X = O일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

[0327] w는 정수 0 또는 1이고, 단: 1) X = 할로젠일 때, w = 0 이고 ...은 결합이 아니고; 2) w = 0, X = O일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

[0328] 각각의  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , 및  $R_5$ 는 H; C; N; O; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 치환된 또는 비치환된 알콕실기, 치환된 또는 비치환된 아민기, 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0329]  $X_b$ 는 C, N, O, 또는 S이고; b는 정수 0 또는 1이고;

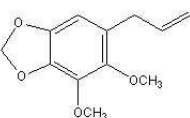
[0330]  $R_6$ 은 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기; 치환된 또는 비치환된 2고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로 2고리기; 치환된 또는 비치환된 다고리기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다];

[0331] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0332] 예를 들어, 일부 구체예에서, 화학식 IV의  $R_6$ 은 치환된 또는 비치환된 알케닐기, 예를 들어, 치환된 또는 비치환된 에테닐기, 치환된 또는 비치환된 프로페닐 기, 치환된 또는 비치환된 알릴기 등이다.

[0333] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 딜라피올의 구조를 가진다:

[0334] (딜라피올)

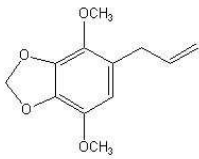


[0335]

[0336] 딜라피올은 6-알릴-4,5-디메톡시-벤조[1,3]디옥솔이다. 일부 구체예에서, 딜라피올은 명확하게 제외된다.

[0337] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 아피올의 구조를 가진다:

[0338] (아피올)

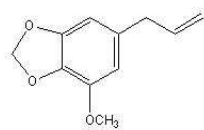


[0339]

[0340] 아피올은 5-알릴-4,7-디메톡시-벤조[1,3]디옥솔이다. 일부 구체예에서, 아피올은 명확하게 제외된다.

[0341] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 미리스티신의 구조를 가진다:

[0342] (미리스티신)

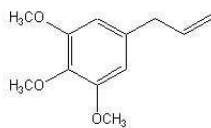


[0343]

[0344] 미리스티신은 4-메톡시-6-프로프-2-엔일-벤조[1,3]디옥솔이다. 일부 구체예에서, 미리스티신은 명확하게 제외된다.

[0345] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 엘레미신의 구조를 가진다:

[0346] (엘레미신)

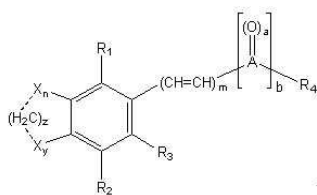


[0347]

[0348] 엘레미신은 5-알릴-1,2,3-트리메톡시-벤젠이다. 일부 구체예에서, 엘레미신은 명확하게 제외된다.

[0349] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화학식 V의 화합물이다:

[0350] (화학식 V)



[0351]

[0352]  $[X_n]$  및  $[X_y]$ 는 각각 독립적으로 C, N, O, 또는 S이며; n은 정수 0, 1 또는 2이며, y는 정수 0, 1 또는 2이며;

[0353] ... (점선)은 선택적인 결합이고;

[0354] z는 정수 0 또는 1이고, 단: 1) X = 할로젠일 때, z = 0 이고 ...은 결합이 아니고; 2) z = 0, X = O일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

[0355] 각각의  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 H; C; N; O; 할로 (예를 들어, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도); 치환된 또는 비치환된 알콕실기, 치환된 또는 비치환된 아민기, 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0356] m은 1 내지 10의 정수이고;

[0357] A는 C 또는 S이고; A = C일 때 a = 1이고; A = S일 때, a = 2이고;

[0358] b는 정수 0 또는 1이며;

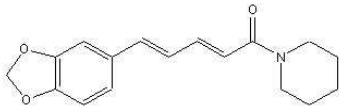
[0359] R<sub>4</sub>는 히드록실기, 아민기, 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기; 치환된 또는 비치환된 2고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로 2고리기; 치환된 또는 비치환된 다고리기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다;

[0360] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0361] 예를 들어, 일부 구체예에서, 화학식 V의 R<sub>4</sub>는 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기, 예를 들어, 치환된 또는 비치환된 피페리딘, 치환된 또는 비치환된 피란, 치환된 또는 비치환된 피라논, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피라진, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 피리다진, 치환된 또는 비치환된 피롤, 치환된 또는 비치환된 푸란, 치환된 또는 비치환된 피라졸, 치환된 또는 비치환된 옥사졸, 치환된 또는 비치환된 이속사졸, 치환된 또는 비치환된 티아졸, 치환된 또는 비치환된 이미다졸, 치환된 또는 비치환된 티오펜, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 또는 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀린 기이다.

[0362] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 피페린의 구조를 가진다:

[0363] (피페린)

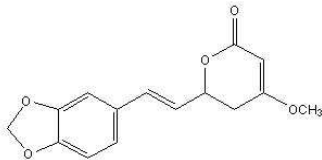


[0364]

[0365] 피페린은 1-[5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-옥소-2,4-펜타디엔일] 피페리딘이다. 일부 구체예에서, 피페린은 명확하게 제외된다.

[0366] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 메티스티신의 구조를 가진다:

[0367] (메티스티신)



[0368]

[0369] 메티스티신은 6-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비닐)-4-메톡시-5,6-디히드로-피란-2-온이다. 일부 구체예에서, 메티스티신은 명확하게 제외된다.

[0370] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-101)를 가진다:



[0371]

[0372] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-102)를 가진다:



[0373]



[0374] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-103)를 가진다:



[0375]

[0376] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-104a)를 가진다:



[0377]

[0378] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-104b)를 가진다:



[0379]

[0380] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-105)를 가진다:



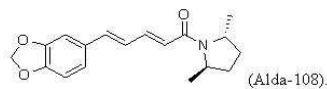
[0381]

[0382] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-106)를 가진다:



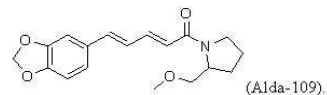
[0383]

[0384] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-108)를 가진다:



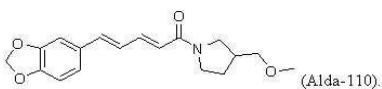
[0385]

[0386] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-109)를 가진다:



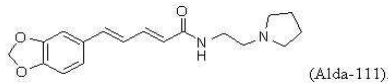
[0387]

[0388] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-110)를 가진다:

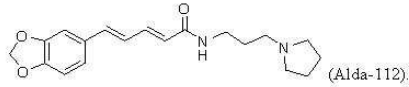


[0389]

[0390] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-111)를 가진다:

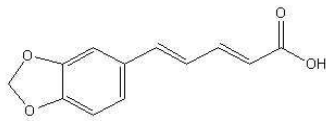


[0391] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 구조(Alda-112)를 가진다:



[0394] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 5-벤조[1,3]디옥솔-5-일-펜타-2,4-디엔산의 구조를 가진다:

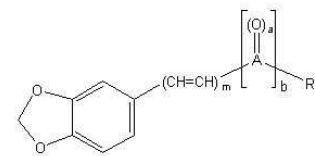
[0395] 5-벤조[1,3]디옥솔-5-일-펜타-2,4-디엔산



[0396] 일부 구체예에서, 5-벤조[1,3]디옥솔-5-일-펜타-2,4-디엔산은 명확하게 제외된다.

[0398] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화학식 Va의 화합물:

[0399] (화학식 Va)



[0400] [m은 1 내지 10의 정수이며;

[0401] A는 C 또는 S이고; A = C일 때 a = 1이고; A = S일 때 a = 2이고;

[0402] b는 정수 0 또는 1이며;

[0403] R은 치환된 또는 비치환된 페닐기; 지방족기, 알킬기; 치환된 알킬기; 알케닐기; 알키닐기; 치환된 또는 비치환된 고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로고리기; 치환된 또는 비치환된 아릴기; 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기; 치환된 또는 비치환된 2고리기; 치환된 또는 비치환된 헤테로 2고리기; 치환된 또는 비치환된 다고리기; 및 치환된 또는 비치환된 헤테로 다고리기로부터 선택된다];

[0404] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체이다.

[0405] 일부 구체예에서, 하기 화합물은 화학식 Va: 피페린 및 메티스티신의 대표적인, 비-제한적 화합물이다.

[0406] 어떤 구체예에서, 5-벤조[1,3]디옥솔-5-일-펜타-2,4-디엔산은 화학식 Va의 화합물로부터 명확하게 제외된다.

[0407] 화합물이 ALDH 작용제인지 여부는 용이하게 확인될 수 있다. ALDH의 탈수소효소 활성에 대한 분석은 당업계에 공지되어 있고, 어떤 공지된 분석이 사용될 수 있다. 탈수소효소 분석의 예는, 예를 들어, Sheikh et al. ((1997) *J. Biol. Chem.* 272: 18817-18822); Vallari and Pietruszko (1984) *J. Biol. Chem.* 259:4922; 및 Farres et al. ((1994) *J. Biol. Chem.* 269:13854-13860)을 포함하는 다양한 간행물에서 발견된다.

[0408] 탈수소효소 활성에 대한 분석의 예로서, ALDH 알데히드 탈수소효소 활성은 25°C에서 50mM 피로인산나트륨 HCl 완충제, pH 9.0, 100 mM 인산 나트륨 완충제, pH 7.4, or 50 mM 인산나트륨 완충제, pH 7.4에서 분석되고, 완충제는 NAD<sup>+</sup> (예를 들어, 0.8 mM NAD<sup>+</sup>, 또는 그 이상, 예를 들어, 1 mM, 2 mM, 또는 5 mM NAD<sup>+</sup>) 및 14 μM 프로 피온알데히드와 같은 알데히드 기질을 포함한다. NAD<sup>+</sup>의 환원은 분광 광도계를 사용하여 340 nm에서 모니터링되고, 또는 플루오로마이크로포토미터를 사용하여 형광 증가에 의해 모니터링된다. 효소 활성은 US 2005/0171043;

및 WO 2005/057213에서 기술되고, 도 2에서 개략적으로 도시되는 바와 같이 표준 분광광도법을 사용하여, 예를 들어, 340nm에서 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드(NAD<sup>+</sup>)의 산화된 형태에서 그것의 환원된 형태, NADH로의 환원반응을 측정함으로써 분석될 수 있다. 대표적인 분석에서, 반응은 25°C에서 0.1 NaPPI 완충제, pH 9.5, 2.4 mM NAD<sup>+</sup> 및 기질로서 10 mM 아세트알데히드에서 수행된다. 효소 활성은 US 2005/0171043; 및 WO 2005/057213에서 기술되는 바와 같이 340nm에서 NAD<sup>+</sup>의 NADH로 환원 반응에 의해 측정된다. 또 다르게는, NADH의 생성은 NADH를 소비하고 검출가능한 신호를 제공하는 다른 효소 반응과 커플링될 수 있다. 이러한 효소 반응의 예는 US 2005/0171043; 및 WO 2005/057213에서 기술되고, 도 4에서 개략적으로 도시되는 바와 같이 레자주린이 그것의 산화된 형광성 화합물 레조루핀으로 바뀌는 디아포라아제-기초 반응이다. 590 nm에서 형광성 레조루핀의 검출은 ALDH 알데히드 탈수소효소 효소 활성에서의 어떤 변화에 대한 증폭되고 더 민감한 신호를 제공한다. NADP<sup>+</sup>는 이 분석에서 NAD<sup>+</sup> 대신에 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 도 4에서 기술되는 기질 이외의 기질이 사용된다. 적당한 기질은, 제외되는 것은 아니지만, 옥틸알데히드, 페닐아세트알데히드, 레틴알데히드, 및 4-히드록시노넬알을 포함한다. 도 4에 기술되는 반응이 정제된 ALDH2의 사용을 나타내지만, 다른 ALDH 폴리펩티드(예를 들어, ALDH1, ALDH3, ALDH5, 등)이 사용될 수 있다. 분석에서 사용되는 효소는 정제될 수 있다(예를 들어, 적어도 약 75% 순도, 적어도 약 80% 순도, 적어도 약 85% 순도, 적어도 약 90% 순도, 적어도 약 95% 순도, 적어도 약 98% 순도, 또는 적어도 약 99% 순도). 제조함 ALDH 효소가 또한 분석에서 사용될 수 있다.

[0410] 다른 예로서, ALDH 폴리펩티드의 알데히드 탈수소효소 활성의 화합물의 효과는 Wierzchowski et al. ((1996) *Analytica Chimica Acta* 319:209)에서 설명하는 바와 같이 분석될 수 있으며, 이때, 형광 합성 기질, 예를 들어, 7-메톡시-1-나프탈알데히드가 사용된다. 예를 들어, 반응은 7-메톡시-1-나프탈알데히드, NAD<sup>+</sup>, ALDH 폴리펩티드, 및 시험되어야 하는 ALDH 작용제를 포함할 수 있었고; 형광(여기, 330 nm; 방출 390 nm)은 효소 활성의 관독으로서 측정된다.

[0411] 화합물이 ALDH 폴리펩티드의 에스테라아제 활성을 증가시키는지 여부는 에스테라아제 활성에 대한 어떤 공지된 분석을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, ALDH의 에스테라아제 활성은 첨가된 NAD<sup>+</sup>의 부존재 또는 존재하에서 실온에서 기질로서 800 μM *p*-니트로페닐 아세테이트를 가지고 25 mM N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-아미노 에탄술폰산 (BES) (pH 7.5) 중의 400nm에서 *p*-니트로페놀 형성의 속도를 모니터링함으로써 결정될 수 있다. 니트로페놀에 대해 400 nm에서 16 mM<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>의 pH-의존성 몰흡광계수가 사용될 수 있다. 예를 들어, Larson et al. (2007) *J. Biol. Chem.* 282:12940 참조. ALDH2의 에스테라아제 활성은 기질로서 1 mM *p*-니트로페닐아세테이트와 함께 50 mM 파이프 (pH 7.4) 에서 *p*-니트로페놀 형성의 속도를 측정하여 결정될 수 있다. *p*-니트로페놀레이트에 대해 400 nm에서 18.3 x 10<sup>3</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>의 몰흡광계수가 그것의 형성 속도를 계산하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, Ho et al. (2005) *Biochemistry* 44:8022 참조.

[0412] 화합물이 ALDH의 환원효소 활성을 증가시키는지 여부는 환원효소 활성에 대한 어떤 공지된 분석을 사용하여 결정될 수 있다. ALDH의 환원효소 활성은 박막 크로마토그래피(TLC) 또는 방사성 표지된 기질을 사용하는 액체 신타레이션 분광광도법을 사용하여, 1,2-글리세릴 디니트레이트 및 1,3-글리세릴 디니트레이트 형성의 속도를 측정함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 0.1 mM 또는 1 mM GTN (글리세릴 트리니트레이트)는 ALDH2의 존재하에서 100 mM KPi (pH 7.5), 0.5 mM EDTA, 1 mM NADH, 1 mM NADPH을 함유하는 분석 혼합물(1 ml)과 함께 배양된다. 37°C에서 약 10분 내지 약 30분 동안 배양 후, 반응을 중단시키고 GTN 및 그것의 대사산물을 3 x 4 ml 에테르로 추출하여 모으고, 용매는 질소의 흐름에 의해 증발시킨다. 최종 부피는 후속의 TLC 분리 및 신타레이션 카운팅을 위해 에탄올에서 100μl 미만으로 유지시킨다. 예를 들어, Zhang and Stamler (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:8306 참조.

[0413] 상기 주목한 바와 같이, 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는, 예를 들어, 적어도 80중량%, 적어도 약 90중량% 순도, 적어도 약 98중량% 순도, 또는 적어도 약 99중량% 순도이다.

[0414] 천연 추출물

[0415] 본 명세서는 또한 천연 추출물, 예를 들어, 자연적으로 ALDH 작용제를 함유하는 식물 및 다른 유기물의 추출물에서 ALDH 작용제를 제공한다. 천연 조제물 및 추출물은 약 0.01중량% 내지 약 30중량%, 또는 약 30중량% 내지 약 80중량%, 예를 들어, 약 0.01중량% 내지 약 0.05중량%, 약 0.05중량% 내지 약 0.1중량%, 약 0.1중량% 내지 약 0.5중량%, 약 0.5중량% 내지 약 1중량%, 약 1중량% 내지 약 2.5중량%, 약 2.5중량% 내지 약 5중량%, 약 5중

량% 내지 약 7.5중량%, 약 7.5중량% 내지 약 10중량%, 약 10중량% 내지 약 12.5중량%, 약 12.5중량% 내지 약 15중량%, 약 15중량% 내지 약 20중량%, 약 20중량% 내지 약 25중량%, 또는 약 25중량% 내지 약 30중량%의 양으로 ALDH 작용제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 대상 천연 조제물 또는 천연 추출물은 약 30중량% 내지 약 35중량%, 약 35중량% 내지 약 40중량%, 약 40중량% 내지 약 45중량%, 약 45중량% 내지 약 50중량%, 약 50중량% 내지 약 60중량%, 약 60중량% 내지 약 70중량%, 또는 약 70중량% 내지 약 80중량%의 양으로 ALDH 작용제를 포함한다. 본원에서 사용되는, "천연 조제물" 또는 "천연 추출물"은 ALDH 작용제의 식물 또는 다른 천연 공급원의 성분을 포함할 수 있지만, ALDH 작용제의 식물 공급원에서 정상적으로 발견되지 않는 성분의 포함을 제외하지 않으며, 예를 들어, "천연 조제물" 또는 "천연 추출물"은 ALDH 작용제의 식물 공급원 또는 다른 천연 공급원에서 정상적으로 발견되지 않는 성분을 포함할 수 있다.

[0416] 식물 또는 식물 부분은 하나 이상의 수용액, 알코올, 극성 유기 용매와 함께 일회 또는 연속해서 추출될 수 있다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제는 수용성(친수성)이고 천연 추출물의 수층에 존재한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 식물 또는 식물 부분은 100% 물로 추출된다. 다른 구체예에서, ALDH 작용제는 친수성이고 천연 추출물의 유기상에 존재한다. 예를 들어, 식물 또는 식물 부분은 에틸아세테이트 또는 염화메틸렌과 같은 유기 용매로 추출될 수 있다. 일부 구체예에서, 식물 또는 식물 부분은 알코올, 예를 들어, 메탄올 또는 부탄올로 추출된다. 일부 구체예에서, 식물 또는 식물 부분은 메탄올:클로로포름(1:1 vol:vol)으로 추출된다. 일부 구체예에서, 식물 또는 식물 부분은 메탄올:물의 95:5 내지 1:1로 추출된다. 일부 구체예에서, 식물 또는 식물 부분은 알코올로 연속해서 추출된 다음, 알코올:클로로포름 혼합물로 추출된다. 극성 유기 용매는, 예를 들어, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 아세톤, 및 이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 구체예에서, 식물 또는 식물 부분은 극성 유기 용매로 추출된다. 추출 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 Nos. 7,282,150 및 7,172,772에서 설명된다.

[0417] 천연 추출물은 약 15°C 내지 약 20°C, 약 20°C 내지 약 25°C, 약 25°C 내지 약 30°C, 약 30°C 내지 약 35°C, 약 35°C 내지 약 40°C, 약 40°C 내지 약 45°C, 약 45°C 내지 약 50°C, 약 50°C 내지 약 60°C, 약 60°C 내지 약 70°C, 약 70°C 내지 약 80°C, 약 80°C 내지 약 90°C, 또는 약 90°C 내지 약 100°C의 온도에서 식물 또는 식물 부분을 추출하여 얻을 수 있다.

[0418] 천연 추출물은 식물 전체 또는 식물의 하나 이상의 부분의 추출물을 포함하며, 식물 부분은 잎, 줄기, 뿌리줄기, 뿌리, 덩이줄기, 구근, 꽃, 나무껍질, 종자, 열매 등을 포함한다. 따라서, ALDH 작용제의 공급원은, 예를 들어, 전체 식물 또는 식물의 하나 이상의 부분을 포함하며, 식물 부분은 잎, 줄기, 뿌리줄기, 뿌리, 덩이줄기, 구근, 꽃, 나무껍질, 종자, 열매 등을 포함한다. 추출 전에, 식물 또는 식물 부분은 하나 이상의 공정 단계를 받을 수 있으며; 예를 들어, 추출전, 식물 또는 식물 부분이 건조, 분말, 냉동, 증기, 그라운드, 분쇄 또는 발효될 수 있다. 분쇄는 균질화, 밀링, 그라인딩, 초핑, 블렌딩, 커팅 및 티어링 중 하나 이상을 수행하여 달성될 수 있다.

[0419] 2 이상의 추출물의 조합, 예를 들어, 동일 식물로부터 2이상의 다른 식물 부분의 추출물; 동일 속의 2이상의 식물로부터의 추출물(식물은 2이상의 다른 종이다); 2이상의 다른 속의 2이상의 식물의 추출물; 수성 추출물과 알코올 추출물의 조합; 수성 추출물과 극성 유기 용매 추출물의 조합; 수성 추출물과 비-극성 유기 용매 추출물의 조합 등이 또한 생각된다.

[0420] 대상 천연 추출물은 예를 들어, 로젠지, 캡슐, 분말, 액체 용액, 겔 등을 사용하기에 편리한 어떤 형태로 제조될 수 있다. 어떤 다양한 성분인, 예를 들어, 충전제, 바인더, 감미료, 향미료 및 기타 성분을 포함하는 천연 추출물에 첨가될 수 있다. 경구 투약 약제학적 생성물, 또는 천연 보충 생성물의 조제물에서 사용을 위해 공지된 어떤 부형제가 사용될 수 있다. 이러한 부형제의 예는 제한없이, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 셀룰로오스, 텍스트린, 텍스트로오스, 에틸셀룰로오스, 프록토오스, 젤라틴, 구아검, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 글루코오스, 말토덱스트린, 만니톨, 메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리메타크릴레이트, 포비돈, 소르비톨, 전분, 수크로오스, 당, 수크랄로오스, 스테비아, 및 향미제를 포함한다.

[0421] **약제학적 조성물, 투약, 투여경로**

[0422] 본 발명은 대상 ALDH 작용제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 용어 "ALDH 작용제" 및 "ALDH 활성제"는 또한 본원에서 "활성제"로서 언급된다. 대상 ALDH2 작용제는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 조제된다. 굉장히 다양한 약제학적으로 허용가능한 부형제가 당업계에 공지되어 있고 본원에서 상세하게 논의될 필요는 없다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는, 예를 들어, A. Gennaro (2000) "Remington: The

Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7<sup>th</sup> ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3<sup>rd</sup> ed. Amer. Pharmaceutical Assoc을 포함하는 다양한 간행물에서 상세하게 기술되었다.

- [0423] 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예로써, 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제는 일반대중이 용이하게 이용가능하다. 게다가, 약제학적으로 허용가능한 보조제 물질, 예로써, pH 조절제 및 완충제, 등장 조절제, 안정화제, 습윤제 등이 공중에 용이하게 이용가능하다.
- [0424] 본원에 사용되는 용어 "단위 투약 형태"는 사람 및 동물 피험자를 위한 단위 투약으로서 적당한 물리적으로 별개인 단위를 말하며, 각 단위는 약제학적으로 허용가능한 희석제, 담체 또는 비히클과 함께 요망되는 효과를 만들기 위해 충분한 양으로 계산되는 대상 활성제의 미리 결정된 양을 함유한다. 대상 활성제에 대한 세부사항은 사용되는 특정 화합물 및 발휘되는 효과, 및 숙주에서 각 화합물과 관련된 약력학에 의존한다.
- [0425] 대상 방법에서, 대상 ALDH 작용제는 요망되는 결과, 예를 들어, 질병의 감소, 질병의 증상의 감소 등을 야기할 수 있는 어떤 편리한 수단을 사용하여 숙주에 투여될 수 있다. 따라서, 대상 ALDH 작용제는 치료적 투여를 위한 다양한 조제물에 포함될 수 있다. 더 구체적으로, 대상 ALDH 작용제는 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 적절한 조합에 의해 약제학적 조성물로 조제될 수 있고, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌약, 주사액, 흡입제 및 에어로졸과 같은 고체, 반-고체, 액체 또는 기체 형태인 조제물로 조제될 수 있다.
- [0426] 적당한 부형제 비히클은, 예를 들어, 물, 식염수, 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등, 및 그것의 조합이다. 게다가, 필요하다면, 본 비히클은 소량의 습윤제 또는 에멀전화제 또는 pH 완충제와 같은 보조 물질을 함유할 수 있다. 이러한 투약 형태를 제조하기 위한 실제 방법은 공지되어 있으며, 또는 당업자에게 명백하다. 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 17th edition, 1985 참조. 투여할 조성물 또는 조제물은 어쨌든 치료되는 피험자에서 요망되는 상태를 이루기에 적합한 약제의 양을 함유할 것이다.
- [0427] 약제학적 투약 형태에서, 대상 ALDH 작용제("활성제")는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 투여될 수 있고, 또는 대상 활성제는 단독으로 또는 다른 약제학적으로 활성인 화합물과 공동으로 및 조합하여 사용될 수 있다. 하기 방법 및 부형제는 단지 예시적이며 결코 제한하는 것 아니다.
- [0428] 경구 제제에 대해, 대상 활성제는 단독으로 또는 적절한 첨가제와 조합하여, 예를 들어, 락토오스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분과 같은 통상적인 첨가제; 결정 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 옥수수 전분, 감자 전분 또는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨과 같은 붕해제; 활석 또는 스테아린산마그네슘과 같은 윤활제; 및 필요하다면, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제 및 향미제와 함께 정제, 분말, 과립 또는 캡슐을 제조하기 위해 사용될 수 있다.
- [0429] 대상 활성제는 수성 또는 비수성 용매, 예로써, 식물성 또는 기타 유사한 오일, 합성 지방산 글리세리드, 고지방산 에스테르 또는 프로필렌 글리콜; 및 필요하다면, 통상적인 첨가제, 예로써, 가용화제, 등장제, 현탁제, 에멀전화제, 안정화제 및 보존제에서 그것들을 용해, 현탁화 또는 에멀전화함으로써 주사를 위한 제제로 조제될 수 있다.
- [0430] 대상 활성제는 흡입을 통해 투여되는 에어로졸 조제물로 이용될 수 있다. 대상 활성제는 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등과 같은 압축된 허용가능한 추진제로 조제될 수 있다.
- [0431] 더 나아가서, 대상 활성제는 에멀전화 염기 또는 수용성 염기와 같은 다양한 염기와 함께 혼합에 의해 좌약으로 제조될 수 있다. 활성제는 좌약을 통해 직장으로 투여될 수 있다. 좌약은 체온에서는 녹지만, 실온에서는 응고되는 코코아 버터, 카르보왁스 및 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르와 같은 비히클을 포함할 수 있다.
- [0432] 시럽, 엘릭시르 및 현탁액과 같은 경구 또는 직장 투여를 위한 단위 투약 형태가 제공되며, 각 투약 단위, 예를 들어, 티스푼, 테이블스푼의 정제 또는 좌약은 대상 활성제의 미리 결정된 양을 함유한다. 유사하게, 주사 또는 정맥 투여를 위한 단위 투약 형태는 멸균수, 정상 식염수 또는 다른 약제학적으로 허용가능한 담체 중의 용액으로서 조성물 중에 대상 활성제를 포함할 수 있다.
- [0433] 대상 활성제는 주사에 의한 투여를 위해 조제될 수 있다. 전형적으로 주사가 가능한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 제조되고; 주사 전에 액체 비히클 중의 용액 또는 현탁액을 위해 적당한 고체 형태가 또한 제조될 수

있다. 제제는 또한 에멀전화되거나 또는 활성 성분을 리포솜 비히클에 캡슐화할 수도 있다.

[0434] 안구 조제물

[0435] 대상 활성제는 안구 전달을 위해 조제될 수 있으며, 예를 들어, 대상 활성제는 액체 형태(예를 들어, 점안액)으로 눈에 전달을 위해, 또는 눈 안에 또는 눈 주위에 주입을 위해 조제된다.

[0436] 대상 활성제는 눈의 약제학적 조성물로 조제될 수 있다. 눈의 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 연고, 크림의 형태로 또는 고체 삽입물로서 눈에 국소 투여에 적합할 수 있다. 대상 활성제를 포함하는 눈 조제물은 0.01 내지 5%, 또는 0.1 내지 2%의 대상 활성제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 약 10%로서 더 높은 투약량 또는 더 낮은 투약량이 눈의 질환(예를 들어, 백내장)을 치료하는데 효과적이다. 일회 투여를 위해, 0.001 내지 5.0 mg, 예를 들어, 0.005 내지 2.0 mg, 또는 0.005 내지 1.0 mg의 대상 활성제가 사람 눈에 사용될 수 있다.

[0437] 대상 활성제는 비-독성의 약제학적 유기 담체, 또는 비-독성의 약제학적 무기 담체와 편리하게 혼합될 수 있다. 적당한 약제학적으로 허용가능한 담체는, 예를 들어, 물, 물 및 물과 혼합가능한 용매, 예컨대 저급 알칸올 또는 아탈칸올, 식물성 오일, 폴리알킬렌 글리콜, 석유 원료 젤리, 에틸 셀룰로오스, 에틸 올레이트, 카르복시메틸-셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 이소프로필 미리스테이트, 시클로텍스트린의 혼합물(Loftsson and Sefansson (2002) *Acta Ophthalmol. Scand.* 80:144), 및 다른 통상적으로 사용되는 허용가능한 담체이다. 약제학적 제제는 또한 비-독성 보조 물질, 예컨대, 에멀전화제, 보조제, 습윤제, 보형제 등, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 200, 300, 400 및 600, 카르보왁스 1,000, 1,500, 4,000, 6,000 및 10,000, 항박테리아 성분, 예컨대, 4차 암모늄 화합물, 저온 멸균 특성을 갖는 것으로 알려진 페닐수은염을 함유할 수 있고, 이는 티메로살, 메틸 및 프로필 파라벤, 벤질 알코올, 페닐 에탄올, 완충 성분, 예컨대, 붕산나트륨, 아세트산나트륨, 글루코네이트 완충제, 및 다른 통상적인 성분, 예컨대, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민, 올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 디옥틸 소듐 술포숙시네이트, 모노티오글리세롤, 티오소르비톨, 에틸렌디아민 테트라아세트산 등을 사용시 무해하다.

[0438] 추가적으로, 적당한 눈 비히클이 통상적인 인상완충액 비히클 시스템, 등장 붕산 비히클, 등장 염화나트륨 비히클, 등장 붕산나트륨 비히클 등을 포함하는 본 발명의 목적을 위한 담체 매질로서 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 또한 마이크로입자 조제물의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 또한 고체 삽입물의 형태일 수 있다. 예를 들어, 하나는 약제에 대한 담체로서 고체 수용성 폴리머를 사용할 수 있다. 삽입물을 형성하기 위해 사용되는 폴리머는 어떤 수용성 비독성 폴리머, 예를 들어, 셀룰로오스 유도체, 예컨대, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, (히드록시저급알킬 셀룰로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스; 아크릴레이트, 예컨대, 폴리아크릴산염, 에틸아크릴레이트, 폴리아크릴아미드; 천연 생성물, 예컨대, 젤라틴, 아르기네이트, 펙틴, 트라켄거스, 카라야, 진두발, 한천, 아카시아; 전분 유도체, 예컨대, 스타치아세테이트, 히드록시메틸 스타치 에테르, 히드록시프로필 스타치, 및 다른 합성 유도체, 예컨대, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리에틸렌 옥사이드, 중화된 카르보폴 및 쟁탄검, 젤란검, 및 상기 폴리머의 혼합물일 수 있다.

[0439] 대상 활성약제를 포함하는 약제학적 제제는 사용시 해롭지 않은 항박테리아 성분과 같은 하나 이상의 비독성 보조 물질, 예를 들어, 티메로살, 염화벤즈알코늄, 메틸 및 프로필 파라벤, 벤질도데시늄 브로마이드, 벤질 알코올, 클로르헥시딘, 또는 페닐에탄올; 완충 성분, 예컨대, 붕산나트륨, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨, 또는 글루코네이트 완충제; 및 기타 통상적인 성분, 예컨대, 염화나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 에틸렌디아민테트라아세트산 등을 더 포함할 수 있다.

[0440] 국소 조제물

[0441] 대상 활성제는 피부에 국소 투여를 위해 조제될 수 있다. 예를 들어, 대상 활성제는 하나 이상의 피부로 허용가능한 부형제와 함께 조제될 수 있다.

[0442] 본원에서 사용되는 용어 "피부로 허용가능한"은 설명된 조성물 또는 성분이 과도한 독성, 부적합성, 불안정성, 알러지 반응 등이 없이 사람 피부와 접촉하여 사용에 적당하다는 것을 의미한다.

[0443] 일부 구체예에서, 대상 활성제는 피부에 활성인 산과 함께 조제된다. 적당한 피부에 활성인 산은 히드록시산, 아스코르브산, 글리콜산, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트, 소듐 아스코르빌 포스페이트, 소듐 아스코르베이트, 아스코르빌 글루코시다, 살리실산, 리포산, 디히드로리포산, 및 그것의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 피부에 활성인 산은 알파-히드록시산이다. 알파-히드록시산은, 말산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 시트르산, 및 앞서 언급한 어떤 것의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상의 활성약제는 피부에 활성인 산 및 하나 이

상의: 수산화암모늄, 수산화알칼리, 알칸올아민, 아미노산, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올(디메틸 MEA), 아미노부탄올, 아르기닌 및 리신과 함께 조제된다.

[0444] 적당한 부형제는 피부연화제; 보습제; 구아니딘; 글리콜산 및 글리콜산염(예를 들어, 암모늄 및 4차 알킬 암모늄); 락트산 및 락트산염(예를 들어, 암모늄 및 4차 알킬 암모늄); 어떤 다양한 형태로 알로에 베라(예를 들어, 알로에 베라 겔); 당 및 전분 유도체(예를 들어, 알콕실화된 글루코오스); 히알루론산; 락트아미드 모노에탄올아민; 아세트아미드 모노에탄올아민 등을 포함한다.

[0445] 다양한 피부연화제가 사용되어 본 명세서의 컨디셔닝 성분을 얻을 수 있다. 이들 피부연화제는 하나 이상의 다음의 종류들: 제한되는 것은 아니지만, 식물성 및 동물성 지방 및 오일, 예컨대, 피마자 오일, 코코아버터, 홍화씨 오일, 면실 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일, 대구간유, 아몬드 오일, 아보카도 오일, 팜 오일, 참깨 오일, 스쿠알렌, 키쿠이 오일 및 대두 오일을 포함하는 트리글리세라이드 에스테르; 아세토글리세라이드 에스테르, 예컨대, 아세틸화된 모노글리세라이드; 제한되는 것은 아니지만, 지방산의 메틸, 이소프로필, 및 부틸 에스테르를 포함하는 10개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방산의 알킬 에스테르, 예컨대, 헥실 라우레이트, 이소헥실 라우레이트, 이소헥실 팔미테이트, 이소프로필 팔미테이트, 데실올레이트, 이소데실 올레이트, 헥사데실 스테아레이트, 데실 스테아레이트, 이소프로필 이소스테아레이트, 디이소프로필 아디페이트, 디이소헥실 아디페이트, 디헥실데실 아디페이트, 디이소프로필 세바케이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 및 세틸 락테이트; 10 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방산의 알케닐 에스테르, 예컨대, 올레일 미리스테이트, 올레일 스테아레이트, 및 올레일 올레이트; 10 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방산, 예컨대, 펠라곤산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 이소스테아르산, 히드록시스테아르산, 올레산, 리놀렌산, 리신올레산, 아라킨산, 베헨산, 및 에루스산; 10 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방 알코올, 예컨대, 라우릴, 미리스틸, 세틸, 헥사데실, 스테아릴, 이소스테아릴, 히드록시스테아릴, 올레일, 리신올레일, 베헤닐, 에루실, 및 2-옥틸 도데산 일 알코올; 지방 알코올 에테르, 예컨대, 제한되는 것은 아니지만, 1 내지 50개의 프로필렌 옥사이드 기가 부착된 라우릴, 세틸, 스테아릴, 이소스테아릴, 올레일, 및 콜레스테롤 알코올을 포함하는 10 내지 20개의 탄소 원자의 프로폭실화된 지방 알코올; 라놀린 및 라놀린 유도체, 예컨대, 라놀린, 라놀린 오일, 라놀린 왁스, 라놀린 알코올, 라놀린 지방산, 이소프로필 라놀레이트, 에톡실화된 라놀린, 에톡실화된 라놀린 알코올, 에톡실화된 콜레스테롤, 프로폭실화된 라놀린 알코올, 아세틸화된 라놀린 알코올, 라놀린 알코올 리놀레이트, 라놀린 알코올 리신올레이트의 아세테이트, 에톡실화된 알코올-에스테르의 아세테이트, 라놀린의 가수분해, 에톡실화된 소르비톨 라놀린, 및 액체 및 반고체 라놀린 흡수 염기; 폴리히드릭 알코올 에스테르, 예컨대, 에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 디에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜(200-6000) 모노- 및 디-지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리프로필렌 글리콜 2000 모노올레이트, 폴리프로필렌 글리콜 2000 모노스테아레이트, 글리세릴 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리기리세롤 폴리지방산 에스테르, 에톡실화된 글리세릴 모노스테아레이트, 1,2-부틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 1,2-부틸렌 글리콜 디스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 폴리올 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르; 왁스 에스테르, 예컨대, 밀납, 경랍, 미리스틸 미리스테이트, 스테아릴 스테아레이트; 에테르 에스테르의 혼합물 형성; 및 제한되는 것은 아니지만, 카마우바 및 칸델라라 왁스를 포함하는 식물성 왁스; 및 콜레스테롤 지방산 에스테르로부터 선택될 수 있다.

[0446] 다가알코올-종류의 보습제가 사용에 적당하다. 전형적인 다가알코올은 폴리알킬렌 글리콜 및 더 바람직하게는, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 트리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 그것의 유도체, 소르비톨, 히드록시프로필 소르비톨, 에리스리톨, 트레이톨, 펜타에리트리톨, 자일리톨, 글루시톨, 만니톨, 헥실렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 1,2,6-헥산트리올, 글리세롤, 에톡실화된 글리세롤, 프로폭실화된 글리세롤, 소듐 2-피롤리돈-5-카르복실레이트, 가용성 콜라겐, 젤라틴 및 그것의 혼합물을 포함하는, 알킬렌 폴리올 및 그것의 유도체를 포함한다.

[0447] 또한 본원에서 구아니딘; 글리콜산 및 글리콜레이트 염(예를 들어, 암모늄 및 4차 알킬 암모늄); 락트산 및 락트산염(예를 들어, 암모늄 및 4차 알킬 암모늄); 어떤 다양한 형태의 알로에 베라(예를 들어, 알로에 베라겔); 당 및 전분 유도체(예를 들어, 알콕실화된 글루코오스); 히알루론산; 락트아미드 모노에탄올아민; 아세트아미드 모노에탄올아민; 및 그것의 혼합물이 유용하다.

[0448] 대상 활성제를 포함하는 조성물은 피부에 허용가능한 친수성 희석제를 포함할 수 있다. 친수성 희석제의 비-제한적 예는, 물, 유기 친수성 희석제, 예컨대, 저급 1가 알코올(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알코올) 및 저분자량 글리콜 및 폴리올, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 분자량 200-600 g/몰), 폴리프로필렌 글리콜

(예를 들어, 분자량 200-600 g/몰), 글리세롤, 부틸렌 글리콜, 1,2,4-부탄트리올, 소르비톨 에스테르, 1,2,6-헥산트리올, 에탄올, 이소프로판올, 소르비톨 에스테르, 부탄디올, 에테르 프로판올, 에톡실화된 에테르, 프로폭실화된 에테르 및 그것의 조합이다.

[0449] 대상 활성제를 포함하는 조성물은 피부에 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 적당한 담체의 예는 친수성 성분을 포함하는 친수성 상, 예를 들어, 물 또는 다른 친수성 희석제, 및 소수성 성분을 포함하는 소수성 상, 예를 들어, 지질, 오일 또는 유성 물질을 포함하는 에멀전이다. 친수성 상은 소수성 상에서 분산될 것이고, 또는 반대로 조성물 성분에 따라서, 각각 친수성 또는 소수성의 분산되고 연속성인 상을 형성할 것이다. 에멀전 기술에서, 용어 "분산된 상"은 상이 연속상에서 현탁되고 연속상에 의해 둘러싸인 작은 입자 또는 물방울로서 존재하는 것을 의미하는 당업자에게 잘 공지된 용어이다. 분산된 상은 또한 내부 또는 불연속 상으로서 알려져 있다. 에멀전은 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전, 예컨대 실리콘 중수 에멀전일 수 있고 또는 포함할 수 있다(예를 들어, 삼중 또는 다른 다중 상 에멀전). 수중유 에멀전은 약 1% 내지 약 50%의 분산된 소수성 상 및 약 1% 내지 약 98%의 연속 친수성 상을 포함할 수 있고; 유중수 에멀전은 약 1% 내지 약 98%의 분산된 친수성 상 및 약 1% 내지 약 50%의 연속 소수성 상을 포함할 수 있다.

[0450] 대상 활성제는 보통의 부형제, 희석제, 또는 담체와 함께 조제될 수 있고, 로션, 크림, 용액, 현탁액, 분말, 에어로졸, 에멀전, 살브, 연고 등으로 형성될 수 있다. 이러한 조제물에 적당한 부형제, 희석제, 및 담체의 예는 진분, 셀룰로오스, 당, 만니톨, 및 규산 유도체와 같은 충전제 및 확장제를 포함한다. 결합제는 또한 예컨대, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 유도체, 알기네이트, 젤라틴, 및 폴리비닐피롤리돈이 포함될 수 있다. 보습제는 예컨대, 글리세롤, 붕해제, 예컨대, 탄산칼슘 및 탄산수소나트륨이 포함될 수 있다. 용해를 억제하는 약제는 또한 예컨대, 파라핀이 포함될 수 있다. 4차 암모늄 화합물과 같은 재흡수 가속제가 또한 포함될 수 있다. 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 표면활성제가 포함될 수 있다. 카올린 및 벤토나이트와 같은 흡수 담체가 첨가될 수 있다. 탈크, 칼슘 및 마그네슘 스테아레이트, 및 고체 폴리에틸 글리콜과 같은 윤활제가 또한 포함될 수 있다. 보존제가 또한 첨가될 수 있다. 대상 ALDH 작용제를 포함하는 조성물은 셀룰로오스 및/또는 셀룰로오스 유도체와 같은 증점제를 포함할 수 있다. 대상 ALDH 작용제를 포함하는 조성물은 쟁탄검, 구아검 또는 카르보검 또는 아라비아검과 같은 검, 또 다르게는 폴리(에틸렌 글리콜), 벤통 및 몬트모릴로나이트 등을 포함할 수 있다.

[0451] 대상 ALDH 작용제를 포함하는 조성물은 예를 들어, 항산화제, 계면활성제, 보존제, 필름-형성, 단백질 분해제 또는 면포용해제, 향수, 향미제, 및 착색제와 같은 하나 이상의 첨가제를 더 포함할 수 있다. t-부틸히드로퀴논, 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔 및 α-토코페롤 및 그것의 유도체와 같은 항산화제가 첨가될 수 있다.

[0452] 대상 ALDH 작용제를 포함하는 조성물은, 예를 들어, 레틴알데히드(예를 들어, 0.01% 내지 약 1%, 예를 들어, 0.1%), 글리콜산(예를 들어, 2% 내지 약 10%, 예를 들어, 6%) 등을 더 포함할 수 있다.

[0453] 추가로, 대상 ALDH 작용제를 포함하는 조성물은 예를 들어 치료되는 질환에 의존하여 하나 이상의 치료제, 예를 들어, 향미생물제, 진통제, 항염증제 등을 더 포함할 수 있다.

[0454] 연속 전달

[0455] 일부 구체예에서, 대상 활성제는 연속 전달 시스템에 의해 전달된다. 용어 "연속 전달 시스템"은 본원에서 "조절된 전달 시스템"과 서로 바꾸어 사용되며 카테터, 주입 장치 등과 조합하여 연속(예를 들어, 조절된) 전달 장치(예를 들어, 펌프)를 포함하며, 다양한 것들이 당업계에 공지되어 있다.

[0456] 기계적 또는 전기기계적 인퓨전 펌프가 또한 대상 방법과 함께 사용에 적당할 수 있다. 이러한 장치의 예는 미국 특허 번호 4,692,147; 4,360,019; 4,487,603; 4,360,019; 4,725,852; 5,820,589; 5,643,207; 6,198,966; 등에서 기술되는 것들을 포함한다. 일반적으로, 활성제의 전달은 다양한 보충가능한, 펌프 시스템 중 어떤 것을 사용하여 달성될 수 있다. 펌프는 시간에 걸쳐 일관된, 조절 방출을 제공한다. 일부 구체예에서, 약제는 약물-불침투성 저장기에서 액체 조제물 중에 있고, 개체에게 지속적인 방식으로 전달된다.

[0457] 한 구체예에서, 약물 전달 시스템은 적어도 부분적으로 이식가능한 장치이다. 이식가능한 장치는 당업계에 잘 알려진 방법 및 장치를 사용하여 어떤 적당한 이식물 자리에 이식될 수 있다. 이식 자리는 약물 전달 장치가 삽입되고 위치되는 피험자의 신체 내 자리이다. 이식 자리는, 제한되는 것은 아니지만, 피부밑, 피하, 근육내, 또는 피험자의 신체 내 다른 적당한 자리를 포함한다. 피하 이식 자리는 약물 전달 장치의 이식 및 제거의 편리함 때문에 일부 구체예에서 사용된다.



- [0458] 본 발명에서 사용에 적당한 약물 방출 장치는 다양한 작동 방식 중 어떤 것에도 기초할 수 있다. 예를 들어, 약물 방출 장치는 확산 시스템, 대류 시스템, 또는 침식 가능한 시스템(예를 들어, 침식-기반 시스템)을 기초로 할 수 있다. 예를 들어, 약물 방출 장치는 전기화학적 펌프, 삼투 펌프, 전기삼투적 펌프, 증기압 펌프, 또는 삼투 파열 매트릭스일 수 있으며, 예를 들어, 약물은 중합체에 포함되고 중합체는 약물-주입된 중합 물질(예를 들어, 생물 분해되는, 약물-주입된 중합 물질)의 분해와 동시에 일어나는 약물 조제물의 방출을 제공한다. 다른 구체예에서, 약물 방출 장치는 전기확산 시스템, 전해질 펌프, 비등성 펌프, 압전기 펌프, 가수분해 시스템 등을 기초로 한다.
- [0459] 기계적 및 전기기계적 인퓨전 펌프를 기초로 하는 약물 방출 장치는 또한 본 발명과 함께 사용하기에 적합할 수 있다. 이러한 장치의 예는, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,692,147; 4,360,019; 4,487,603; 4,360,019; 4,725,852, 등에 기술된 것들을 포함한다. 일반적으로, 대상 치료 방법은 다양한 보충가능하고, 비교환식 펌프 시스템 중 어떤 것도 사용하여 수행될 수 있다. 펌프 및 다른 대류 시스템은 시간에 걸쳐 그것의 일반적으로 더 일반되고, 조절된 방출 때문에 일반적으로 바람직하다. 삼투 펌프는 더 일반된 조절 방출 및 상대적으로 작은 크기의 조합된 이점 때문에 일부 구체예에서 사용된다(예를 들어, PCT 공개된 출원 번호 WO 97/27840 및 미국특허 번호 5,985,305 및 5,728,396 참조). 본 발명에서 사용에 적당한 대표적인 삼투적으로-작동되는 장치는, 반드시 제한되는 것은 아니지만, 미국 특허 번호 3,760,984; 3,845,770; 3,916,899; 3,923,426; 3,987,790; 3,995,631; 3,916,899; 4,016,880; 4,036,228; 4,111,202; 4,111,203; 4,203,440; 4,203,442; 4,210,139; 4,327,725; 4,627,850; 4,865,845; 5,057,318; 5,059,423; 5,112,614; 5,137,727; 5,234,692; 5,234,693; 5,728,396; 등을 포함한다.
- [0460] 일부 구체예에서, 약물 전달 장치는 이식가능한 장치이다. 약물 전달 장치는 당업계에 잘 공지된 방법 및 장치를 사용하여 어떤 적당한 이식 자리에 이식될 수 있다. 하기 설명되는 바와 같이, 이식 자리는 약물 전달 장치가 삽입되고 위치되는 피험자의 신체 내 자리이다. 이식 자리는, 반드시 제한되는 것은 아니지만, 피부말, 피하, 근육내, 또는 피험자의 신체 내 다른 적당한 자리를 포함한다.
- [0461] 일부 구체예에서, 활성제는 이식가능한 약물 전달 시스템, 예를 들어, 대상 활성제의 투여를 제공하기 위한 프로그램이 가능한 시스템을 사용하여 전달된다. 대표적인 프로그램가능한, 이식가능한 시스템은 이식가능한 인퓨전 펌프를 포함한다. 대표적인 이식가능한 인퓨전 펌프, 또는 이러한 펌프와 관련하여 유용한 장치는 예를 들어, 미국 특허 번호 4,350,155; 5,443,450; 5,814,019; 5,976,109; 6,017,328; 6,171,276; 6,241,704; 6,464,687; 6,475,180; 및 6,512,954에 기술된다. 본 발명에 적용될 수 있는 추가의 대표적인 장치는 Synchroned 인퓨전 펌프(Medtronic)이다.
- [0462] 적당한 부형제 비히클은, 예를 들어, 물, 식염수, 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등, 및 그것의 조합이다. 게다가, 필요하다면, 본 비히클은 소량의 습윤제 또는 에멀전화제 또는 pH 완충제와 같은 보조 물질을 함유할 수 있다. 이러한 투약 형태를 제조하기 위한 실제 방법은 공지되어 있으며, 또는 당업자에게 명백하다. 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 17th edition, 1985 참조. 투여할 조성물 또는 조제물은 어쨌든 치료되는 피험자에서 요망되는 상태를 이루기에 적합한 약제의 양을 함유할 것이다.
- [0463] 경구 조제물
- [0464] 일부 구체예에서, 대상 활성 약제는 이러한 약제가 필요한 개체에게 경구 전달을 위해 조제된다.
- [0465] 경구 전달을 위해, 대상 활성 약제를 포함하는 대상 조제물은 일부 구체예에서, 장-용해성 코팅 물질을 포함할 것이다. 적당한 장-용해성 코팅 물질은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 프탈산아세테이트(PVPA), Eudragit™, 및 셀락을 포함한다.
- [0466] 적당한 경구 조제물의 하나의 비제한적 예로서, 대상 활성제는 하나 이상의 약제학적 부형제와 함께 조제되고 미국 특허 6,346,269에 기술되는 바와 같이 장 코팅으로 코팅된다. 예를 들어, 대상 활성제 및 안정제를 포함하는 용액은 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 코어로 코팅되어 활성제-코팅된 코어를 형성하고; 하부-코팅층은 활성제-코팅된 코어에 사용되는데, 그 다음 장 코팅 층으로 코팅된다. 코어는 일반적으로 약제학적으로 비활성인 성분, 예컨대, 락토오스, 전분, 만니톨, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소듐 스타치 글리콜레이트, 염화나트륨, 염화칼륨, 염료, 알긴산의 염, 활석, 이산화티타늄, 스테아르산, 스테아레이트, 마이크로결정질 셀룰로오스, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 프로판일

트리아세테이트, 2염기성 인산칼슘, 3염기성 인산나트륨, 황산칼슘, 시클로텍스트린, 및 피마자 오일을 포함한다. 대상 활성제에 대한 적당한 용매는 수성 용매를 포함한다. 적당한 안정제는 알칼리금속 및 알칼리토금속, 인산염의 염기 및 유기산 염 및 유기 아민을 포함한다. 하부 코팅층은 하나 이상의 접착제, 가소제 및 점착성향상제 중 하나 이상을 포함한다. 적당한 점착성향상제는, 활석, 스테아르산, 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 카올린 및 에어로실을 포함한다. 적당한 접착제는 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 젤라틴, 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC), 비닐 아세테이트(VA), 폴리비닐 알코올(PVA), 메틸 셀룰로오스 (MC), 에틸 셀룰로오스 (EC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 쟁탄검, 알긴산, 알긴산의 염, Eudragit™, 메틸 아크릴산/메틸 메타크릴레이트와 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP)의 공중합체를 포함한다. 적당한 가소제는 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 프로판일 트리아세테이트 및 피마자 오일을 포함한다. 적당한 장-용해성 코팅 물질은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 프탈산 아세테이트(PVPA), Eudragit™ 및 셀락을 포함한다.

[0467] 적당한 경구 조제물은 또한 하기 중 어떤 것과 함께 조제되는 대상 활성제를 포함한다: 마이크로과립(예를 들어, 미국 특허 6,458,398 참조); 생분해성 마크로머(예를 들어, 미국 특허 6,703,037 참조); 생분해성 히드로겔(예를 들어, Graham and McNeill (1989) *Biomaterials* 5:27-36); 생분해성 미립자 벡터(예를 들어, 미국 특허 5,736,371); 생체흡수가능한 락톤 폴리머(예를 들어, 미국 특허 5,631,015 참조); 서방출 단백질 폴리머(예를 들어, 미국 특허 6,699,504; Pelias Technologies, Inc. 참조); 폴리(락티드-코-글리콜리드/폴리에틸렌 글리콜 블록 공중합체(예를 들어, 미국 번호 6,630,155; Atrix Laboratories, Inc. 참조); 생체에 적합한 폴리머 및 폴리머 내에서 분산되는 금속 양이온-안정화된 약제의 입자를 포함하는 조성물(예를 들어, 미국 특허 6,379,701; Alkermes Controlled Therapeutics, Inc. 참조); 및 마이크로스피어(예를 들어, 미국 특허 6,303,148; Octoplus, B.V. 참조).

[0468] 적당한 경구 제제는 또한 하기 중 어떤 것과 함께 대상 활성제를 포함한다: 담체, 예컨대 Emisphere® (Emisphere Technologies, Inc.); TIMERx, 텍스트로오스의 존재하에서 수 중 강한 바인더 겔을 형성하는 쟁탄과 로거스트 쿵 김을 조합하는 친수성 매트릭스(Penwest); Geminex™ (Penwest); Procise™ (GlaxoSmithKline); SAVIT™ (Mistral Pharma Inc.); RingCap™ (Alza Corp.); Smaratrix® (Smaratrix Technologies, Inc.); SQZgel™ (MacroMed, Inc.); Geomatrix™ (Skye Pharma, Inc.); Oros® Tri-layer (Alza Corporation) 등.

[0469] 또한 미국 특허 6,296,842(Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.); 미국 특허 6,187,330 (Scios, Inc.) 등에서 설명되는 것과 같은 조제물이 적당하다.

[0470] 또한 본원에서 장 흡수 향상제를 포함하는 조제물이 적당하다. 적당한 장 흡수 향상제는, 제한되는 것은 아니지만, 칼슘 킬레이터(예를 들어, 시트레이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산); 계면활성제(예를 들어, 소듐 도데실 술페이트, 담즙산, 팔미토일카르니틴, 및 지방산의 나트륨 염); 독소(예를 들어, 밀착결합 독소) 등을 포함한다.

[0471] 구강 조제물

[0472] 경구 조제물은 마우스 린스, 츄잉검, 로젠지 등을 포함하며, 경구 제제는 ALDH 작용제를 포함하고, 조제물이 약 15초 내지 약 2시간, 또는 2시간 이상 구강 내에 머무르는 것을 의미한다. 예를 들어서, 일부 구체예에서, 대상 경구 조제물은 약 15초 내지 약 30초, 약 30초 내지 약 60초, 약 1분 내지 약 5분, 약 5분 내지 약 15분, 약 15분 내지 약 30분, 약 30분 내지 약 1시간, 약 1시간 내지 약 2시간, 또는 2시간 이상의 기간 동안 구강에 남겨 지는데 적당하다. 대표적인 경구 조제물은, 예를 들어, 마우스 워시, 마우스 린스, 츄잉검, 로젠지, 마우스 스트립, 마우스 스프레이, 치약, 치아겔 등을 포함한다.

[0473] 사용되는 담체의 선택은 조성물이 구강에 도입되는 방법에 의해 결정될 수 있다. 치약(치아겔 등을 포함)가 사용된다면, "치약 담체"는 예를 들어, 미국 특허 3,988,433에서 개시되는 바와 같이 선택된다(예를 들어, 연마제료, 비누거품제, 바인더, 보습제, 향미제 및 감미제 등). 마우스 린스가 사용된다면, "마우스 린스 담체"는 예를 들어, 미국 특허 3,988,433에서 개시되는 바와 같이 선택된다(예를 들어, 물, 향미제, 및 감미제 등을 포함). 유사하게, 마우스 스프레이가 사용된다면, "마우스 스프레이 담체"가 선택되고 또는 로젠지가 사용된다면

"로젠지 담체"가 선택되며(예를 들어, 캔디 베이스), 캔디 베이스는 예를 들어 미국 특허 4,083,955에서 개시되며; 츄잉검이 사용된다면, "츄잉검 담체"는 예를 들어, 미국 특허 4,083,955에서 개시되는 바와 같이 선택된다(예를 들어, 검 베이스, 향미제 및 감미제를 포함). 사체(sachet)가 사용된다면, "사체 담체"가 선택된다(예를 들어, 사체 백, 향미제 및 감미제). 대상 경구 조제물의 제조에 적당한 담체는 당업계에 잘 공지되어 있다. 그것의 선택은 맛, 비용 및 저장 안정성과 같은 2차적 사항에 의존할 수 있다.

[0474] ALDH 작용제 및 하나 이상의 담체에 더하여, 대상 구강 조제물은 하나 이상의 첨가제, 예를 들어, 향카리에스제(불소 이온으로서 약 0.05% 내지 약 0.3%); 향치석제(약 0.1% 내지 약 13%); 치아 미백제; 향미생물제; 효소 등을 포함할 수 있다.

[0475] 일부 구체예에서, 구강에 사용을 위한 대상 경구 조성물은 치약, 치아겔 또는 치분이다. 이러한 치약 및 치아겔의 성분은 일반적으로 하나 이상의 치아 연마제(약 5% 내지 약 50%), 계면활성제(약 0.5% 내지 약 10%), 증점제(약 0.1% 내지 약 5%), 보습제(약 10% 내지 약 55%), 향미제(약 0.04% 내지 약 2%), 감미제(약 0.1% 내지 약 3%), 착색제(약 0.01% 내지 약 0.5%) 및 물(약 2% 내지 약 45%)을 포함한다. 이러한 치약 또는 치아겔은 또한 하나 이상의 향카리에스제(불소 이온으로서 약 0.05% 내지 약 0.3%), 및 향치석제(약 0.1% 내지 약 13%)를 포함할 수 있다. 물론 분말은 실질적으로 모든 비-액체 성분을 함유한다.

[0476] 츄잉검 조성물은, ALDH 작용제에 더하여, 하나 이상의 검 베이스(약 50% 내지 약 99%), 향미제(약 0.4% 내지 약 2%) 및 감미제(약 0.01% 내지 약 20%)를 포함할 수 있다.

[0477] 마우스 스프레이를 포함하는 적당한 마우스워시는, ALDH 작용제에 더하여 하나 이상의 물(약 45% 내지 약 95%), 에탄올(약 0% 내지 약 25%), 보습제(약 0% 내지 약 50%), 계면활성제(약 0.01% 내지 약 7%), 향미제(약 0.04% 내지 약 2%), 감미제(약 0.1% 내지 약 3%), 및 착색제(약 0.001% 내지 약 0.5%)를 포함할 수 있다. 이러한 마우스워시 및 마우스 스프레이는 또한 하나 이상의 향카리에스제(불소 이온으로서 약 0.05% 내지 약 0.3%), 및 향치석제(약 0.1% 내지 약 3%)를 포함할 수 있다.

[0478] 대상 로젠지는, ALDH 작용제에 더하여, 하나 이상의 적당한 성분을 포함한다. 본원에서 사용되는 "로젠지"는 브레스민트; 트로키; 파스틸; 마이크로캡슐; 및 냉동건조 형태(케이크, 웨이퍼, 얇은 필름, 정제)를 포함하는 속용형 고체 형태; 및 압축된 정제를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "속용형 고체 형태"는 고체 투약 형태가 구강에 고체 투약 형태를 넣은 후 약 60초 미만, 약 15초 미만, 또는 약 5초 미만으로 용해하는 것을 의미한다. 속용형 고체 형태는 예를 들어, WO 95/33446 및 WO 95/11671에서 개시된다. 로젠지는 가향된 베이스 내에 치료제를 포함하는 원반형 고체를 포함한다. 베이스는 단단한 얼음사탕, 글리세린화된 젤라틴 또는 당과 충분한 점액의 조합으로 형태를 제공할 수 있다. 이들 투약 형태는 일반적으로 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.sup.th Ed., Vol. II, Chapter 92, 1995에서 기술된다. 로젠지 조성물(압축된 정제 형태)는 하나 이상의 충전제(압축가능한 당), 향미제, 및 윤회제를 포함할 수 있다. 적당한 마이크로캡슐은 미국 특허 5,370,864에서 개시된다.

[0479] 대상 경구 조제물이 연마제를 포함할 때, 적당한 연마제는, 예를 들어, 겔 및 침전물을 포함하는 실리카, 불용성 소듐 폴리메타포스페이트, 수화알루미나, 탄산칼슘, 오르소인산이칼슘 2수화물, 피로인산칼슘, 인산삼칼슘, 폴리메타인산칼슘 및 수지 연마 재료, 예컨대, 우레아 및 포름알데히드의 미립자 축합 생성물을 포함한다.

[0480] 대상 경구 조제물이 계면활성제를 포함할 때, 적당한 계면활성제는 예를 들어, 사코시네이트 계면활성제, 이세티오네이트 계면활성제 및 타우레이트 계면활성제를 포함한다. 적당한 계면활성제는 사르코시네이트 계면활성제, 이세티오네이트 계면활성제 및 타우레이트 계면활성제의 알칼리금속 또는 암모늄염을 포함한다. 예를 들어, 적당한 계면활성제는 다음의 나트륨 및 칼륨염을 포함한다: 라우로일 사르코시네이트, 미리스토일 사르코시네이트, 팔미토일 사르코시네이트, 스테아로일 사르코시네이트 및 올레오일 사르코시네이트. 적당한 음이온성 계면활성제는 알킬 라디칼에서 10 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 알킬술포네이트의 수용성 염 및 10 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 지방산의 술폰화된 모노글리세라이드의 수용성 염을 포함하며; 라우릴황산나트륨 및 코코넛 모노글리세라이드 술폰산나트륨은 이런 종류의 음이온성 계면활성제의 예이다. 적당한 양이온성 계면활성제는 약 8 내지 18개의 탄소 원자를 함유하는 하나의 긴 알킬 사슬을 갖는 지방족 4차 암모늄 화합물의 유도체, 예컨대 라우릴 트리메틸암모늄 클로라이드; 세틸 피리디늄 클로라이드; 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드; 디-이소부틸페녹시에틸-디메틸벤질암모늄 클로라이드; 코코넛 알킬트리메틸암모늄 나이트라이드; 세틸피리디늄 플루오라이드 등을 포함한다. 적당한 비이온성 계면활성제는 Pluronic, 알킬페놀의 폴리에틸렌 옥사이드 축합물, 프포필렌옥사이드와 에틸렌디아민의 반응 생성물의 에틸렌 옥사이드의 축합으로부터 유도되는 생성물, 지방족 알코올의 에틸렌 옥사이드 축합물, 장쇄 3차 아민 옥사이드, 장쇄 3차 포스포 옥사이드, 장쇄 디알킬 술폰시드

및 이러한 물질의 혼합물들을 포함한다. 적당한 양쪽이온성 합성 계면활성제는 지방족 4차 암모늄, 포스포늄 및 술포늄 화합물의 유도체를 포함하며, 이때 지방족 라디칼은 직쇄 또는 분지될 수 있고, 지방족 계면활성제중 하나는 약 8 내지 18개의 탄소 원자를 함유하고, 하나는 음이온성 수용성기, 예를 들어, 카르복시, 술포네이트, 술페이트, 포스페이트 또는 포스포네이트를 함유한다. 적당한 베타인 계면활성제는 알킬디메틸 베타인 및 아미도베타인을 포함한다. 알킬디메틸 베타인은 데실 베타인 또는 2-(N-데실-N,N-디메틸암모니오)아세테이트, 코코 베타인 또는 2-(N-코코-N,N-디메틸암모니오)아세테이트, 미리스틸 베타인, 팔미틸 베타인, 라우릴 베타인, 세틸 베타인, 세틸 베타인, 스테아릴 베타인 등을 포함한다. 아미도베타인은 코코아미도에틸 베타인, 코코아미도 프로필 베타인, 라우리아미도프로필 베타인 등에 의해 나타낸다.

[0481] 상기 주목한 바와 같은, 대상 경구 조제물은 항치석제를 포함할 수 있다. 적당한 항치석제는 폴리아크릴레이트 및 말레산 무수물의 공중합체 또는 산 및 메틸 비닐 에테르(예를 들어, Gantrez)를 포함하는 음이온성 폴리머 뿐만 아니라, 예를 들어, 폴리아미노 프로판 술포산(AMPS), 시트르산아연 3수화물, 폴리펩티드(예컨대, 폴리아스파르트산 및 폴리글루탐산), 및 그것의 혼합물을 포함한다.

[0482] 상기 주목한 바와 같이, 대상 경구 조제물은 불소와 같은 항카리에스제를 포함할 수 있다. 적당한 불소 이온 공급원은 불화 제1 주석, 불화나트륨, 불화칼륨, 일불소인산나트륨 등을 포함한다.

[0483] 상기 주목한 바와 같이, 대상 경구 조제물은 치아 미백제를 포함할 수 있으며, 적당한 치아 미백제는, 예를 들어, 운모, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 규산마그네슘, 규산알루미늄마그네슘, 이산화티탄, 산화아연, 레드 산화철, 브라운 산화철, 옐로 산화철, 블랙 산화철, 페릭암모늄 페로시아나이드, 망간 바이올렛, 울트라마린, 나일론 분말, 폴리에틸렌 분말, 메타크릴레이트 분말, 폴리스티렌 분말, 실크 분말, 결정질 셀룰로오스, 전분, 티탄화운모, 산화철티탄화운모, 옥시염화 비스무트, 및 그것의 혼합물을 포함한다.

[0484] 적당한 습윤제는, 예를 들어, 식용 다가알코올, 예컨대, 글리세린, 소르비톨, 자일리톨, 부틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 프로필렌 글리콜, 특히 소르비톨 및 글리세린을 포함한다.

[0485] 적당한 증점제는, 예를 들어, 폴리머, 카라기난, 히드록시에틸 셀룰로오스, 라포나이트 및 셀룰로오스 에테르의 수용성 염, 예컨대, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 및 카르복시메틸 히드록시에틸 셀룰로오스 나트륨을 포함한다. 카라야검, 쟁탄검, 아라비아검, 및 트라켄거스검과 같은 천연 검이 또한 사용될 수 있다. 콜로이드 마그네슘 알루미늄 실리케이트 또는 미세하게 나누어진 실리카는 증점제의 부분으로서 사용되어 질감을 더 개선시킬 수 있다. 증점제 또는 겔화제의 대표적인 종류는 가교된 아크릴산의 호모폴리머와 펜타에리트리트의 알킬에테르 또는 수크로오스의 알킬 에테르, 또는 카르보머의 종류를 포함한다. 락티드 및 글리콜라이드 모노머의 공중합체, 약 1,000 내지 약 120,000 (평균)의 범위에서 분자량을 갖는 공중합체가 또한 사용될 수 있다.

[0486] 적당한 향미제는, 예를 들어, 노르발폴 오일, 페퍼민트 오일, 스피어민트 오일, 클로브썩 오일, 멘솔, 아네톨, 메틸 살리실레이트, 유칼립톨, 카시아, 1-멘틸 아세테이트, 세이지, 유계놀, 파슬리 오일, 옥사논, 알파-이리손, 마조람, 레몬, 오렌지, 프로페닐 구아에톨, 신나몬, 바닐린, 티몰, 리나놀, CGA로서 알려진 신남알데히드 글리세롤 아세탈 및 그것의 혼합물을 포함한다.

[0487] 적당한 당미제는, 예를 들어, 수크로오스, 글루코오스, 사카린, 텍스트로오스, 레볼로오스, 락토오스, 만니톨, 소르비톨, 프럭토오스, 말토오스, 자일리톨, 사카린 염, 타우마틴, 아스파르탐, D-트립토판, 디히드로칼콘, 아세살팜 및 시클라메이트 염, 특히 시클라메이트나트륨 및 사카린나트륨, 및 그것의 혼합물을 포함한다.

[0488] 대상 경구조제물은 향미생물제를 포함할 수 있다. 이러한 약제 중에서 할로겐화된 디페닐 에테르와 같은 수불용성 비-양이온성 향미생물제, 페놀 및 그것의 동족체를 포함하는 페놀 화합물, 모노 및 폴리-알킬 및 방향족 할로페놀, 레조르시놀 및 그것의 유도체, 비스페놀 화합물 및 할로겐화된 살리실아닐라이드, 벤조산 에스테르, 및 할로겐화된 카르바닐리드가 포함된다. 수용성 향미생물제는 그 중에서도 암모늄염 및 비스-비쿠아미드염을 포함한다. 트리클로산 모노포스페이트는 추가적인 수용성 향미생물제이다. 4차 암모늄 염은 4차 질소 상의 1 또는 2개의 치환기가 약 8 내지 약 20, 전형적으로 약 10 내지 약 18개의 탄소 원자를 갖는 한편, 남은 치환기(예를 들어, 알킬 또는 벤질기)가 더 낮은 수의 탄소 원자, 예컨대, 약 1 내지 약 7개의 탄소 원자, 예를 들어, 메틸 또는 에틸 기를 갖는 것을 포함한다. 도데실 트리메틸 암모늄 브로마이드, 테트라데실피리디늄 클로라이드, 도미펜 브로마이드, N-테트라데실-4-에틸 피리디늄 클로라이드, 도데실 디메틸(2-페녹시에틸)암모늄 브로마이드, 벤질 디메틸스테아릴 암모늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 4차화된 5-아미노-1,3-비스(2-에틸-헥실)-5-메틸-헥사히드로피리미딘, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드 및 메틸 벤즈에토늄 클로라이드는 전형적인 4차 암모늄 항박테리아제의 예이다. 다른 적당한 화합물은 비스[4-(R-아미노)-1-피리디늄]알칸을 포함

한다. 다른 적당한 향미생물제, 예컨대, 구리 비스글리시네이트, 구리 글리시네이트, 아연 시트레이트, 및 아연 락테이트가 또한 포함될 수 있다. 다른 향미생물제는 클로르헥시딘, 트리클로산, 트리클로산 모노포스페이트, 및 티몰과 같은 플레이버 오일을 포함한다.

[0489] 대상 경구 조제물은 하나 이상의 효소를 더 포함할 수 있다. 유용한 효소는 프로테아제, 용해효소, 플라그 매트릭스 억제제 및 옥시다아제의 범주에 속하는 것을 포함하며; 프로테아제는 파파인, 켈신, 트립신, 피신, 브로멜린을 포함하며; 세포벽 용해 효소는 라이소자임을 포함하고; 플라그 매트릭스 억제제는 텍스트라나아제, 무타나아제를 포함하며; 산화효소는 글루코오스 옥시다아제, 락테이트 옥시다아제, 갈락토오스 옥시다아제, 요산 옥시다아제, 겨자무 퍼옥시다아제, 미엘로퍼옥시다아제, 락토퍼옥시다아제, 클로로퍼옥시다아제를 포함하는 퍼옥시다아제를 포함한다. 옥시다아제는 또한 향미생물 특성에 더하여 미백/클리닝 활성을 가진다.

[0490] 치과 도구

[0491] 치과 도구는 치아 및 구강 내 다른 조직과 접촉을 위한 도구를 포함하며, 치과 도구는 ALDH 작용제를 포함하는 조성물이 코팅되고 및/또는 함침된다. 치과 도구는 치실 또는 치과용 테이프; 칩; 줄; 필름; 및 폴리머 섬유를 포함하는 섬유가 함침될 수 있다.

[0492] 흡입 조제물

[0493] 대상 ALDH 작용제는 일부 구체예에서 흡입 경로를 위한 약제학적 전달 시스템의 수단에 의해 환자에 투여될 것이다. 대상 ALDH 작용제는 흡입에 의해 투여에 적당한 형태로 조제될 수 있다. 투여의 흡입 경로는 흡입된 약물이 혈액뇌 장벽을 우회할 수 있다는 이점을 제공한다. 약제학적 전달 시스템은 기관지의 점막내층에 대상 ALDH 작용제의 전달에 의한 호흡기 치료에 적당한 것이다. 이 발명은 용기로부터 대상 ALDH 작용제를 배출하기 위해 압축된 기체의 분말에 의존하는 시스템을 이용할 수 있다. 에어로졸 또는 가압된 패키지가 이 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0494] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "에어로졸"은 치료 적용의 자리에 압력하에서 분사제 가스로써 매우 미세한 액체 또는 고체 입자 담체를 말하는 것으로서 그것의 통상적인 의미로 사용된다. 약제학적 에어로졸이 본 발명에 사용될 때, 에어로졸은 대상 ALDH 작용제를 함유하며, 이는 유체 담체와 분사제의 혼합물에서 용해, 현탁 또는 에멀전화될 수 있다. 에어로졸은 용액, 현탁액, 에멀전, 분말, 또는 반-고체 제제의 형태일 수 있다. 에어로졸은 환자의 호흡관을 통해 미세한, 고체 입자 또는 액체 미스트로서 투여를 위해 의도된다. 당업자에게 공지된 다양한 종류의 분사제가 이용될 수 있다. 적당한 분사제는, 제한되는 것은 아니지만, 탄화수소, 또는 다른 적당한 기체를 포함한다. 압축된 에어로졸의 경우에, 투약단위는 계량된 양을 전달하는 수치를 제공함으로써 결정될 수 있다.

[0495] 대상 ALDH 작용제는 또한 가스 내에서 실질적으로 균일한 크기의 매우 미세한 액체 입자를 발생시키는 도구인 네블라이저로 전달을 위해 조제될 수 있다. 예를 들어, 예를 들어, 대상 ALDH 작용제를 함유하는 액체는 방울로서 분산된다. 작은 방울은 네블라이저의 아울렛 튜브를 통한 공기의 흐름에 의해 이동될 수 있다. 결과 미스트는 환자의 호흡관을 침투한다.

[0496] 윤활제, 담체, 또는 분사제와 함께 또는 없이 대상 ALDH 작용제를 함유하는 분말 조성물은 치료가 필요한 포유동물에 투여될 수 있다. 본 발명의 이 구체예는 흡입에 의해 분말 약제학적 조성물을 투여하기 위한 통상적인 장치로 수행될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 분말 혼합물 및 락토오스 또는 전분과 같은 적당한 분말 베이스는 예를 들어, 캡슐 또는 카트리지, 예를 들어, 젤라틴 또는 블리스터 팩에서 단위투약 형태로 존재할 수 있으며, 이것으로부터 분말은 흡입기의 도움으로 투여될 수 있다.

[0497] 대상 방법과 함께 사용될 수 있는 몇몇 다른 종류의 흡입 방법이 있으며, ALDH 작용제는 흡입을 통해 전달된다. 대상 ALDH 작용제는 흡입을 위해 기본적으로 3가지의 다른 종류의 조제물에서 조제될 수 있다. 우선, 대상 ALDH 작용제는 낮은 비등점 분사제와 함께 조제될 수 있다. 이러한 조제물은 일반적으로 통상적인 정량흡입기(MDI's)에 의해 투여된다. 그러나, 통상적인 MDI's는 변형되어 미국 특허 5,404,871 및 5,542,410에서 논의되는 환자의 호흡 부피 및 유량을 측정하는 기술을 이용함으로써 반복가능한 용량을 얻기 위한 능력을 증가시킬 수 있다.

[0498] 또 다르게는, 대상 ALDH 작용제는 수용액 또는 에탄올 용액으로 조제될 수 있고 통상적인 네블라이저에 의해 전달될 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 용액 조제물은 미국 특허 5,497,763; 5,544,646; 5,718,222; 및 5,660,166에서 개시되는 것과 같은 장치 및 시스템을 사용하여 에어로졸화된다.

[0499] 대상 ALDH 작용제는 건조 분말 조제물로 조제될 수 있다. 이러한 조제물은 분말의 에어로졸 미스트를 만든 후 건조 분말 조제물을 단순히 흡입함으로써 투여될 수 있다. 이것을 수행하기 위한 기술은 미국 특허 5,775,320 및 미국 특허 5,740,794에서 기술된다.

[0500] **투약 및 용량**

[0501] 치료되어야 하는 피험자 및 질환 및 투여 경로에 따라서, 대상 화합물은, 예를 들어, 1일에 0.1 µg 내지 500 mg/kg 체중, 예를 들어, 1일에 약 0.1 µg/kg 체중 내지 1일에 약 1 µg/kg 체중, 1일에 약 1 µg/kg 체중 내지 1일에 약 25 µg/kg 체중, 1일에 약 25 µg/kg 체중 내지 1일에 약 50 µg/kg 체중, 1일에 약 50 µg/kg 체중 내지 1일에 약 100 µg/kg 체중, 1일에 약 100 µg/kg 체중 내지 1일에 약 500 µg/kg 체중, 1일에 약 500 µg/kg 체중 내지 1일에 약 1 mg/kg 체중, 1일에 약 1mg/kg 내지 1일에 약 25 mg/kg 체중, 1일에 약 25mg/kg 내지 1일에 약 50 mg/kg 체중, 1일에 약 50mg/kg 내지 1일에 약 100 mg/kg 체중, 1일에 약 100mg/kg 내지 1일에 약 250 mg/kg 체중 또는 1일에 약 250 mg/kg 내지 1일에 약 500 mg/kg 체중의 투약량으로 투여될 수 있다. 일반적으로 다른 포유동물에 대한 치료 효과의 효능은 래트에서 보다 사람에게서 전형적으로 20, 30 또는 심지어 40배 더 적은 용량(단위 체중당)으로 매우 다양하기 때문에, 범위는 넓다. 유사하게 투여 방식은 투약량에 큰 효과를 가질 수 있다. 따라서, 예를 들어, 경구 투약은 주사 용량의 약 10배 일 수 있다. 더 높은 용량은 전달의 국소화된 경로를 위해 사용될 수 있다.

[0502] 예를 들어, 대상 ALDH2 활성 조절자는 용량 당 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 용량 당 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 75 mg, 약 75 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 125 mg, 약 125 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 175 mg, 약 175 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 225 mg, 약 225 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 450 mg, 약 450 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 750 mg, 또는 약 750 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 투여될 수 있다.

[0503] 대표적인 투약은 정맥 투여에 적당한 용액; 1일 2 내지 6회 섭취되는 정제, 또는 비율적으로 더 높은 함량의 활성 성분을 함유하는 1일 1회 섭취되는 1회-방출 캡슐 또는 정제일 수 있다. 시간-방출 효과는 다른 pH 값에서 용해하는 캡슐 재료에 의해, 삼투압에 의해 서서히 방출되는 캡슐에 의해, 또는 조절된 방출의 어떤 다른 공지된 수단에 의해 얻어질 수 있다.

[0504] 당업자는 용량 수준이 구체적 화합물의 기능, 증상의 중증도 및 부작용에 대한 피험자의 민감함에 따라 다양할 것임을 용이하게 인식할 것이다. 주어진 화합물에 대한 바람직한 투약량은 다양한 수단에 의해 당업자에 의해 용이하게 결정될 것이다.

[0505] 비록 사용되는 투약은 달성되어야 하는 임상적 목표에 따라 다양할 것이지만, 적당한 투약 범위는 일부 구체예에서, 개체에 화합물의 투여 약 24시간 후에 치료되어야 하는 개체로부터 취한 혈액 샘플 중에 대상 화합물을 약 1 µg 내지 약 1,000 µg 또는 약 10,000 µg 까지 제공하는 것이다.

[0506] 시럽, 엘릭시르 및 현탁액과 같은 경구 또는 직장 투여를 위한 단위 투약 형태가 제공될 수 있으며, 각각의 투약 단위, 예를 들어, 티스푼, 테이블스푼의 정제 또는 좌약은 본 발명의 하나 이상의 화합물을 함유하는 조성물의 미리 결정된 양을 함유한다. 유사하게, 주사 또는 정맥 내 투여를 위한 단위 투약 형태는 멸균수, 식염수 또는 다른 약제학적으로 허용가능한 담체 중의 용액으로서 조성물 중에 화합물(들)을 포함할 수 있다.

[0507] 일부 구체예에서, 수회 용량의 대상 화합물이 투여된다. 대상 화합물의 투여 빈도는 다양한 인자 중 어떤 것, 예를 들어, 증상의 중증도 등에 따라서 다양할 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 화합물은 1개월 당 1회, 1개월 당 2회, 1개월 당 3회, 격주(qow), 1주일에 1회(qw), 1주일에 2회(biw), 1주일에 3회(tiw), 1주일에 4회, 1주일에 4회, 1주일에 5회, 1주일에 6회, 격일(qod), 매일(qd), 1일 2회(bid), 또는 1일 3회(tid) 투여된다. 상기 논의된 바와 같이, 일부 구체예에서, 대상 화합물은 연속적으로 투여된다.

[0508] 대상 화합물의 투여의 지속 기간, 예를 들어, 대상 화합물이 투여되는 시간의 기간은 다양한 인자 중 어떤 것, 예를 들어, 환자 반응 등에 따라서 다양할 수 있다. 예를 들어, 대상 화합물은 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1 개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년, 또는 그 이상에 이르는 시간의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 대상 화합물은 개체의 평생동안 투여된다.

**[0509] 투여 경로**

**[0510]** 대상 ALDH 활성 조절자는 생체 내 및 생체 밖 방법뿐 아니라 전신 및 국소화된 투여 경로를 포함하는 약물 전달에 적당한 어떤 이용가능한 방법 및 경로를 사용하여 개체에 투여된다. 투여는 급성(예를 들어, 단기간, 예를 들어, 1회 투여, 1일 내지 1주 동안의 투여), 또는 만성(예를 들어, 장기간, 예를 들어, 1 주 이상의 투여, 예를 들어, 약 2주 내지 약 1개월, 약 1개월 내지 약 3개월, 약 3개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 1년, 또는 1년 이상의 시간의 기간에 걸친 투여)일 수 있다.

**[0511]** 통상적인 및 약제학적으로 허용가능한 투여 경로는 비강내, 근육내, 기관내, 피하, 피부내, 경피, 허밀, 국소 도포, 정맥내, 안구(예를 들어, 국소적으로 눈에, 유리체강내) 직장, 비강, 경구, 및 기타 장용 및 비경구의 투여 경로를 포함한다. 필요하다면, 투여경로는 약제 및/또는 요망되는 효과에 따라서 필요에 따라 조합되고 또는 조절될 수 있다. 화합물은 1회 용량 또는 수회용량으로 투여될 수 있다.

**[0512]** 활성 약제는 전신 또는 국소화된 경로를 포함하여 통상적인 약물의 전달에 적합한 어떤 이용가능한 통상적인 방법 및 경로를 사용하여 숙주에 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 의해 생각되는 투여 경로는, 반드시 제한되는 것은 아니지만, 장, 비경구 또는 흡입 경로를 포함한다.

**[0513]** 흡입 투여 이외의 투여의 비경구 경로는, 반드시 제한되는 것은 아니지만, 국소, 경피, 피하, 근육내, 안와내, 피막내, 척추내, 흉골내 및 정맥내 경로, 즉, 소화관을 통하는 것 이외의 투여 경로를 포함한다. 비경구 투여는 약제의 전신 또는 국소 전달을 달성하기 위해 수행될 수 있다. 전신 전달이 요망되는 경우, 투여는 전형적으로 약제학적 제제의 침윤적 또는 전신적으로 흡수되는 국소 또는 점막 투여를 수반한다.

**[0514]** 약제는 또한 장용 투여에 의해 피험자에게 전달될 수 있다. 투여의 장용 경로는, 반드시 제한되는 것은 아니지만, 경구 및 직장(예를 들어, 좌약을 사용) 전달을 포함한다.

**[0515]** 피부 또는 점막을 통한 약제의 투여 방법은, 반드시 제한되는 것은 아니지만, 적당한 약제학적 제제, 경피 전달, 주사 및 상피 투여의 국소 도포를 포함한다. 경피 전달, 흡수 프로모터 또는 이온영동법은 적당한 방법이다. 이온영동의 전달은 며칠 또는 그 이상의 기간 동안 손상되지 않은 피부를 통하여 전기적 펄스를 통해 지속적으로 그것의 생성물을 전달하는 상업적으로 이용가능한 "패치"를 사용하여 수행될 수 있다.

**[0516] 치료 방법**

**[0517]** 본 발명은 대상 작용제의 유효한 양, 또는 대상 길항제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 일반적으로 포함하는 다양한 치료 방법을 제공한다. 대상 ALDH 작용제는, 예를 들어, 허혈성 스트레스를 포함하는 질병, 만성 자유-라디칼 관련 질환, 급성 자유-라디칼 관련 질환, 니트로글리세린에 무감각(예를 들어, 앙기나 및 심부전에서), 고혈압, 말초동맥질환, 당뇨병, 백내장, 노인황반변성, 흡연으로부터 초래되는 폐 질환, 암, 신경변성질환, 및 골다공증을 포함하는 다양한 질환을 치료하는데 적당하다. 대상 ALDH 길항제는 암 화학치료제 또는 다른 표준 암 치료법에 대한 암 세포의 민감성을 증가시키는데; 알코올(예를 들어, 에탄올; 에틸 알코올) 불내성을 치료하는데; 알코올(예를 들어, 에탄올; 에틸 알코올) 중독을 치료하는데; 및 니코틴 중독을 치료하는데 적당하다.

**[0518] 허혈성 스트레스를 수반하는 질병을 치료하는 방법**

**[0519]** 본 발명은 개체에서 예방하는 방법을 포함하는, 허혈성 스트레스를 수반하는 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 수반한다. 허혈성 스트레스를 수반하는 질병은 허혈성 질병, 허혈성 사건, 허혈을 초래 할 수 있는 질병, 및 허혈성 사건으로부터 초래되는 질병을 포함한다. 대상 방법에 의한 치료에 잘 따르는 허혈성 스트레스를 수반하는 질환은, 제한되는 것은 아니지만, 심근 경색 (예를 들어, 급성 심근 경색증), 심장 수술, 뇌외상, 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 척수손상, 지주막하출혈, 다양한 기관에 대한 허혈이 일어나는 대수술, 기관 이식, 사지 허혈(예를 들어, 1형 또는 2형 당뇨병으로부터 초래됨) 등을 포함하는 어떤 질병 또는 사건으로부터 초래되는 허혈을 포함한다.

**[0520]** 일부 구체예에서, 본 약제는 예측되거나 또는 예상된 허혈성 사건 전, 예를 들어, 허혈성 사건의 약 1 시간 내지 약 1 주일 전에, 예를 들어, 예측되거나 또는 예상된 허혈성 사건의 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 8 시간, 약 8 시간 내지 약 12 시간, 약 12 시간 내지 약 16 시간, 약 16 시간 내지 약 24 시간, 약 24 시간 내지 약 36 시간, 약 36 시간 내지 약 48 시간, 약 48 시간 내지 약 72 시간, 또는 약 72 시간 내지 약 1 주일 전에 투여된다.

**[0521]** 활성제에 의한 사전 처리는, 특정 환경 하에서, 예를 들어, 피험자가 이미 뇌졸중을 경험했을 때, 피험자가 막

심장 수술 등을 받으려는 때에 바람직하다. 예를 들어, 뇌졸중을 이미 경험한 환자는 두번째 뇌졸중을 경험할 증가된 확률을 가질 것이다. 일시적인 허혈성 공격의 여지가 있는 피험자는 또한 뇌졸중의 증가된 위험을 가진다. 지주막하 출혈을 겪는 피험자는 혈관을 수축하는 혈관경련에 의해 유발되는 허혈성 사건을 추가로 경험할 수도 있다. 뇌와 같은 기관에 외상을 경험한 피험자는 또한 허혈성 사건의 여지가 있다. 연장된 시간의 기간에 걸쳐 수술을 받은 피험자는 또한 허혈성 사건의 여지가 있다. 상기 상황은 피험자가 대상 ALDH 작용제에 의한 사전치료로부터 이익을 얻을 때의 상황들을 예시한다.

[0522] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 허혈성 사건 후 투여된다. 예를 들어, 대상 ALDH 작용제는 심허혈, 재관류 손상, 뇌혈관질환, 급성 심근 경색증, 지주막하 출혈, 및 외상과 같은 허혈성 사건의 부작용을 감소시키는데 효과적이다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 허혈성 사건 후 1 분 내지 15 시간 내, 예를 들어, 약 1 분 내지 약 5 분, 약 5 분 내지 약 10 분, 약 10 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 약 60 분, 약 60 분 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 8 시간, 약 8 시간 내지 약 12 시간, 또는 약 12 시간 내지 약 15 시간에 투여된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH2 작용제의 증가된 농도는 허혈성 사건 후 적어도 몇 시간 내지 며칠 동안 혈장에서 유지된다.

[0523] 일부 구체예에서, 예를 들어, 대상 ALDH 작용제는 급성심근경색증(AMI) 후 1 분 내지 15 시간 내, 예를 들어, 약 1 분 내지 약 5 분, 약 5 분 내지 약 10 분, 약 10 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 약 60 분, 약 60 분 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 8 시간, 약 8 시간 내지 약 12 시간, 또는 약 12 시간 내지 약 15 시간 이내에 AMI를 경험하는 개체에 투여된다.

[0524] **눈 질환을 치료하는 방법**

[0525] 본 발명은 눈 질환, 예를 들어, 백내장을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 필요한 개체에게 투여하는 단계를 수반한다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제는 ALDH3 작용제일 것이다. ALDH 작용제는 눈 투여를 위해, 예를 들어, 눈에 국소 투여, 눈에 주입(예를 들어, 유리체강내 주입), 또는 눈에 일부 다른 경로의 투여를 위해 조제될 것이다. 대상 ALDH 작용제와 함께 치료될 수 있는 눈 질환은, 예를 들어, 노화관련 백내장, 2차적 백내장, 외상적 백내장, 선천성 백내장, 노인황반변성, 방사선성 백내장 등을 포함한다.

[0526] 백내장에 대한 위험 인자는 UV-광에 노출(4-히드록시-2-노넬알과 같은 독성 알데히드의 생성을 초래), 담배연기에 노출(담배연기는 아크롤레인과 같은 고량의 반응성 알데히드를 함유한다)이다. 예를 들어, Jia et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Jan;48(1):339-48. PMID: 17197552; J Dong et al., Neurochem. 2007 Nov;103(3):1041-52. PMID: 17935603; Papa et al., Free Radic Biol Med. 2003 May 1 ; 34(9):1178-89. PMID: 12706498; King et al. J Exp Zool. 1998 Sep-Oct 1; 282(1-2):12-7. PMID: 9723161) 참조. 본 명세서는 백내장의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 일반적으로 ALDH 작용제, 예를 들어, 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 필요한 개체에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0527] 대상 ALDH 작용제는 눈 질환(예를 들어, 백내장, 노인황반변성 등)을 치료하기 위해 필요한 개체에게 투여될 수 있으며, ALDH 작용제는 예를 들어, 눈물의 형태로 국소적으로 투여된다. 또 다르게는, 대상 ALDH 작용제는 다른 눈의 투여경로, 예를 들어, 유리체강내로 투여될 수 있다.

[0528] 대상 ALDH 작용제는 눈 질환의 치료를 위해 1개월 당 1회, 1개월에 2회, 1개월에 3회, 격주(qow), 1주일에 1회(qw), 1주일에 2회(biw), 1주일에 3회(tiw), 1주일에 4회, 1주일에 4회, 1주일에 5회, 1주일에 6회, 격일(qod), 매일(qd), 1일 2회(qid), 또는 1일 3회(tid) 투여된다. 대상 ALDH 작용제는 약 3개월 내지 약 1년, 1년 내지 10년, 또는 10년 이상의 시간 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0529] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제가 백내장의 치료를 위해 투여될 때, ALDH 작용제는 백내장 수술 전 또는 후에 투여된다.

[0530] **피부 질환의 치료 방법**

[0531] 본 명세서는 피부질환을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 필요한 개체에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0532] 대상 ALDH 작용제로 치료될 수 있는 피부 질환은, 제한되는 것은 아니지만, 방사선피부염, 아토피피부염, 선반, 피부에 자외선 손상, 피부 노화, 및 조기탈모를 포함한다.

[0533] 일부 구체예에서, 피부질환의 치료를 위해, 대상 ALDH 작용제는 피부에 국소적으로, 예를 들어, 피부 질환에 의



해 영향받는 피부의 영역에서 투여된다.

- [0534] 본 명세서는 적어도 외모의 미세한 선, 주름, 피부 거칠기, 및 모공 크기를 줄이는 방법을 추가로 제공한다. 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 개체의 피부에 국소적으로 투여하는 단계를 수반한다. 일부의 이들 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 레틴알데히드를 레티노산으로 변환시키는 ALDH 효소의 활성을 증가시키는 것이다. 일부의 이들 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 상기 설명한 바와 같이 피부에 국소 투여를 위해 조제된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 레틴알데히드와 함께 조제된다. 예를 들어, 미국 특허 6,544,531 참조. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 레틴알데히드 및 글리콜산과 함께 조제된다.
- [0535] 본 명세서는 추가로 여드름을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효량을 개체의 피부에 국소적으로 투여하는 단계를 수반한다. 일부의 이들 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 레틴알데히드를 레티노산으로 변환하는 ALDH 효소의 활성을 증가시키는 것이다.
- [0536] **상피 세포에서 방사선-유발 손상의 치료방법**
- [0537] 본 명세서는 상피 세포에서 방사선- 및 화학요법-유발 손상을 치료하는 방법을 제공한다. 암 치료에 사용되는 방사선은 상피 세포에서 손상을 야기할 수 있으며, 방사선 점막염 및 방사선 피부염과 같은 질환을 초래한다. 암 화학요법은 또한 점막염을 야기할 수 있다. 본 명세서는 점막염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 필요한 개체(예를 들어, 두경부암에 대한 방사선 치료를 받고, 암치료의 결과로서 방사선 점막염을 갖는 개체; 암 치료를 위해 골반 또는 복부의 방사선을 받고, 방사선의 결과로서 점막염을 갖는 개체; 암 화학요법을 받고 화학요법의 결과로서 점막염을 갖는 개체)에게 투여하는 단계를 수반한다.
- [0538] 본 명세서는 방사선 피부염을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것이 필요한 개체에 투여하는 단계를 수반한다. ALDH 작용제는 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제일 수 있다. 다른 구체예에서, ALDH 작용제는 예를 들어, 2008/122164에서 개시되는 ALDH 작용제이다. 방사선 피부염은 암 방사선치료, 심장카테터법(예를 들어, Schecter et al. (2003) *J. Drugs Dermatol.* 2:425) 및 형광투시법 절차로부터 초래될 수 있다. 대상 방법은 하나 이상의 양성자 방사선, 형광투시 방사선, 자외 방사선, 알파 방사선, 베타 방사선 및 감마 방사선에 대한 노출로부터 야기되는 방사선 피부염에 적당하다. 일부 구체예에서, 대상 방법은 암 방사선치료의 결과로서 발생하는 방사선 피부염의 치료를 제공한다. 대상 방법은 또한 방사선 공격, 핵 사고, 또는 다른 방사선 노출의 결과로서 방사선에 노출된 사람을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0539] 방사선 피부염을 치료하는 대상 방법은 하나 이상의 방사선 피부염의 증상을 완화시킬 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, ALDH 작용제의 "유효한 양"은 하나 이상의 방사선 피부염의 증상을 완화시키는, 예를 들어, 하나 이상의 방사선 피부염의 해로운 증상을 감소시키는 양이며, 이러한 증상은, 예를 들어, 탈모, 부종, 건조표피탈락, 습성 표피탈락, 궤양, 출혈, 및 피부 세포 궤사를 포함한다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제의 "유효한 양"은 ALDH 작용제의 치료의 부재하에서 중증도 및/또는 지속기간과 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 70% 이상으로써 방사선 피부염의 중증도 및/또는 지속기간을 감소시키는 양이다.
- [0540] ALDH 작용제, 또는 ALDH 작용제를 포함하는 조제물은 피부, 두피, 구강, 코식도 시스템, 위장관, 및 비뇨생식계에 적용된다.
- [0541] 방사선 피부염을 치료하는 대상 방법은 방사선에 피부 영역의 노출 전, 동안 또는 후에 피부 영역에 ALDH 작용제를 포함하는 대상 조제물을 국소적으로 적용하는 단계를 포함한다.
- [0542] 일부 구체예에서, ALDH 작용제의 유효한 양을 포함하는 조성물은 필요하다면, 1일 1 내지 6회 피부(예를 들어, 영향이 미치는 영역, 또는 영향이 미치도록 되는 영역)에 적용된다.
- [0543] 일부 구체예에서, ALDH 작용제의 유효한 양을 포함하는 조성물은 개체가 이온화된 방사선에 노출되기 전에 개체의 피부에 사용된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, ALDH 작용제의 유효한 양을 포함하는 조성물은 이온화 방사선(예를 들어, 암 방사선치료)에 개체의 노출 전에 약 5분 내지 약 15분, 약 15분 내지 약 30분, 약 30분 내지 약 1시간, 약 1시간 내지 약 4시간, 약 4시간 내지 약 8시간, 약 8시간 내지 약 12시간, 약 12시간 내지 약 18시간, 약 18시간 내지 약 24시간, 약 1일 내지 약 2일, 약 2일 내지 약 3일, 약 3일 내지 약 4일, 또는 약 4일 내지 약 5일에 개체의 피부에 적용된다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제의 수회 적용은 이온화 방사선에 개체의 노출 전에, 약 12시간 내지 약 24시간, 약 1일 내지 약 2일, 약 2일 내지 약 3일, 약 3일 내지 약 4일, 또는 약

4일 내지 약 5일의 시간 기간 내에 수행된다.

[0544] 다른 구체예에서, ALDH 작용제의 유효한 양을 포함하는 조성물은 개체가 이온화 방사선에 노출된 후 개체의 피부에 적용되며, 예를 들어, ALDH 작용제의 유효한 양이 이온화 방사선에 노출 후, 약 5분 내지 약 10분, 약 10분 내지 약 15분, 약 15분 내지 약 30분, 약 30분 내지 약 1시간, 약 1시간 내지 약 4시간, 약 4시간 내지 약 8시간, 약 8시간 내지 약 12시간, 약 12시간 내지 약 18시간, 또는 약 18시간 내지 약 24시간 개체의 피부에 적용된다.

[0545] 다른 구체예에서, ALDH 작용제의 유효한 양을 포함하는 조성물은 개체가 이온화 방사선에 노출되기 전과 개체가 이온화 방사선에 노출된 후 피부에 적용된다.

[0546] ALDH 작용제의 수회 적용은, 예를 들어, 막 암 방사선치료를 받은 개체 또는 암 방사선치료를 받았던 개체의 피부에서 수회 국소 적용으로 수행될 수 있다. 예를 들어, ALDH 작용제는 적절하게는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 2일에 1회, 일주일에 2회, 또는 1주일에 1회 피부에 적용될 수 있으며, 개체의 피부에 ALDH 작용제의 투여 빈도는, 예를 들어, 방사선 피부염의 중증도, 방사선 피부염의 예상된 중증도, 개체의 연령 등을 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0547] 방사선 치료는, 예를 들어, 1일당 1.8 Gy 내지 1일당 2 Gy, 또는 1일당 1.5 Gy 내지 1일당 1.8Gy를 포함할 수 있다. 예를 들어, 방사선 치료는 분별될 수 있는 20 Gy 내지 40 Gy, 45 Gy 내지 60 Gy, 또는 60 Gy 내지 80 Gy를 포함할 수 있다(예를 들어, 개체는 1일 당 1.5 Gy 내지 1일당 1.8 Gy, 또는 1일당 1.8 Gy 내지 2 Gy를 받는다).

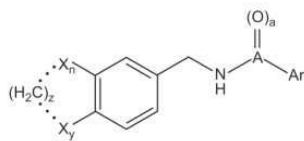
[0548] 일부 구체예에서, 대상 방법은 이온화 방사선의 용인되는 양의 증가를 제공한다. 따라서, 일부 구체예에서, 대상 치료 방법은 a) 이온화 방사선의 투여량을 필요한 개체(예를 들어, 암 방사선치료로 치료가능한 암을 갖는 개체)에 투여하는 단계; 및 b) ALDH 작용제의 유효한 양을 개체에 국소적으로 또는 국부적으로 투여하는 단계, ALDH 작용제는 방사선 피부염의 정도 또는 중증도를 감소시키는데 효과적이며, 이온화 방사선의 용량은 개체가 ALDH 작용제에 의한 치료의 부존재에서 견딜 수 있는 용량보다 더 높은 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 또는 30%이상이다.

[0549] ALDH 작용제

[0550] 상기 주목한 바와 같이, 일부 구체예에서, 상피 세포에 방사선-유발된 손상을 치료하는 대상 방법과 함께 투여되는 ALDH 작용제는 대상 작용제일 것이다. 다른 구체예에서, ALDH 작용제는 예를 들어, WO 2008/122164에서 개시되는 바와 같은 ALDH 작용제이다.

[0551] WO 2008/122164에서 개시되며 상피 세포에 대한 방사선-유발된 손상을 치료하는 대상 방법과 함께 사용에 적당한 ALDH 작용제는 하기 나타내는 바와 같은 화학식 VI의 화합물:

[0552] (화학식 VI)



[0553]

[0554] [상기식에서, X<sub>n</sub> 및 X<sub>y</sub>는 각각 독립적으로 H, C, N, O, 또는 할로젠 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I)이고;

[0555] ... (점선)은 선택적인 결합이며;

[0556] z는 정수 0, 1, 또는 2이고, 단, 1) X = 할로젠일 때, z = 0이고, ...은 결합이 아니고; 2) z = 0, X = O일 때, ...은 결합이 아니고, 하나 이상의 산소 원자(X)가 존재하며, 산소는 메틸기에 부착되고;

[0557] n은 정수 0 또는 1이고;

[0558] y는 정수 0 또는 1이고;

[0559] A = C 또는 S이고, A = C일 때 a = 1이고; A = S일 때 a = 2이고;

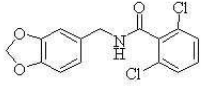
[0560] Ar이 페닐 또는 티오펜 환일 때; Ar은 위치(들) 오르소에서 메틸, 할로, 트리플루오로메틸, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 카르보닐 또는 술포닐 기로 선택적으로 치환되고; Ar은 할로젠

메타 또는 파라에 의해 카르보닐 또는 술폰닐기로 선택적으로 치환되고; Ar이 티오펜 환일 때, 카르보닐 또는 술폰닐 기는 2 또는 3위치에서 티오펜 환에 부착된다]

[0561] 또는 그것의 프로-드러그, 약학적으로 허용가능한 염, 유사체, 또는 유도체를 포함한다.

[0562] 적당한 ALDH 작용제의 예는 하기 나타내는 바와 같은 화합물 1-4, 또는 WO 2008/122164에서 개시되는 어떤 화합물을 포함한다.

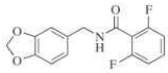
[0563] 화합물 1



[0564] 화합물 1 : (N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-2,6-디클로로벤즈아미드). 화합물 1은 또한 Alda-1로서 언급된다.

[0565] 화합물 2는 하기 구조를 가진다:

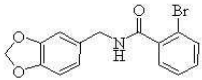
[0566] (화합물 2)



[0567] 화합물 2 : (N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-2,6-디플루오로벤즈아미드)

[0568] 화합물 3은 하기 구조를 가진다:

[0569] (화합물 3)

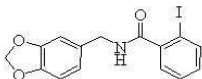


[0570] 화합물 3 : (N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-2-브로모벤즈아미드).

[0571] 일부 구체예에서, 화합물 1, 화합물 2, 및 화합물 3 중 하나 이상은 명확하게 제외된다.

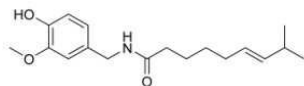
[0572] 화합물 4는 하기 구조를 가진다:

[0573] (화합물 4)



[0574] 화합물 4 : (N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-2-요오도벤즈아미드).

[0575] ALDH 작용제의 추가적인 예는 캡사이신이다. 캡사이신은 하기 구조를 가진다:



[0576] **만성 및 급성 자유-라디칼 관련 질병을 치료하는 방법**

[0577] 본 발명 명세서는 개체에서 급성 및 만성 자유-라디칼 관련 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 필요한 개체에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0578] **급성 자유-라디칼 관련 질환**

[0579] 본 발명은 개체에서 급성 자유-라디칼 관련 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 수반한다. 대상 방법에 의한 치료에 따르는 급성 자유 라디칼-관련 질환은 발작 (Patel et al. (2001) *Journal of Neurochemistry* 79:1065-1069); UV 노출

로부터 초래되는 피부 손상, 및 피부의 광손상(예를 들어, "선번(sunburn)" (Aldini et al. (2007) *Chem Res Toxicol.* 20(3):416-23); 급성 열 피부 화상(Pintaudi et al. (2000) *Free Radic Res.* 33(2):139-46); 및 조직 고산소혈증(예를 들어, 고산소혈증-유발 만성 폐 질환; 및 기관지폐 이형성증) (Xu et al. (2006) *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 291(5):L966-75)을 포함한다.

[0585] 본 발명은 개체에서 선번(sunburn)을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 수반한다. 일부 구체예에서, 선번을 치료하기 위한 대상 방법은 선번에 의해 영향을 받는 피부의 영역에 대상 ALDH 작용제를 포함하는 조제물을 국소적으로 적용하는 것을 포함한다.

[0586] 본 발명은 개체에서 발작을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 수반한다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 발작이 일어난 후, 예를 들어, 발작 후 약 1 분 내지 약 5 분, 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 약 1 시간, 또는 약 1 시간 내지 약 4 시간 내에 투여된다. 다른 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 예방적으로 투여되며, 예를 들어, 대상 ALDH 작용제는 과거 발작의 경험이 있는 개체에게 다른 발작이 일어나는 가능성을 감소시키기 위해 투여된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 유효한 양은 발작의 중증도, 발작의 빈도, 및 발작의 지속시간 중 적어도 하나를 감소시키기에 유효한 양이다.

[0587] **만성 자유-라디칼 관련 질환**

[0588] 본 발명은 개체에서 만성 자유-라디칼 관련 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 수반한다. 대상 방법에 의한 치료에 따르는 만성 자유 라디칼-관련 질환은 파킨슨병 및 알츠하이머병과 같은 신경 퇴행성 질환(Burke et al. (2003) *Neurol. Dis.* 2(2):143; 및 Ohta and Ohsawa (2006) *J. Alzheimer's Disease* 9(2):155); 근육위축가쪽경화증(ALS); 암, 예로써, 식도암(Chen et al. (2006) *Int J Cancer* 2119(12):2827-31); 상기도소화기계 암(Hashibe et al. (2006) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15(4):696-703); 두경부 편평 세포암중(Hashimoto et al. (2006) *Tumour Biol.* 27(6):334-8; Yokoyama et al. (2005) *Alcohol.* 35(3):175-85); 죽상동맥경화증과 같은 심혈관질환(Narita et al. (2003) *Ultrasound in Medicine and Biology* 29(10):1415-1419); 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 만성 자유 라디칼-관련 질환은 대상 ALDH 작용제에 의한 만성(예를 들어, 매일의) 치료에 의해 치료한다.

[0589] 본 발명은 알츠하이머병(AD)을 겪고 있는 개체에서 AD를 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 수반한다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 "유효한 양"은 적어도 개체에서 사고기능의 감소를 늦추는 것에 효과적인 양이다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 "유효한 양"은 치료받는 개체에서 기억력을 개선시키기에 효과적인 양이다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 약 3 개월 내지 약 6 개월, 약 6 개월 내지 약 1 년, 또는 1년 이상의 시간의 기간에 걸쳐 개체의 전신에 투여된다.

[0590] 본 발명은 개체에서 파킨슨병을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 개체에게 투여하는 것을 수반한다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 "유효한 양"은 파킨슨 병의 하나 이상의 증상을 완화하는 것에 효과적인 양이다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 "유효한 양"은 질병의 진행을 늦추는 것에 효과적인 양이다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 약 3 개월 내지 약 6 개월, 약 6 개월 내지 약 1 년, 또는 1년 이상의 시간의 기간에 걸쳐 개체의 전신에 투여된다.

[0591] **심장 질환을 치료하는 방법**

[0592] 본 발명 명세서에는 양기나, 심부전과 같은 질환, 양기나 및 심부전에서 니트로글리세린에 무감각(Li et al. (2006) *J. Clin. Invest.* 116:506-511), 고혈압(Asselin et al. (2006) *Free Radical Biol, and Med.* 41:97), 및 심장병을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 필요한 개체에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0593] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 니트로글리세린 치료와 함께 개체에게 투여된다. 대상 ALDH 작용제 및 니트로글리세린은 투여의 동일한 경로(예를 들어, 경구, 허밀, 경피, 허 통과 등)에 의해 투여될 수 있다. 또 다르게는, 대상 ALDH2 작용제 및 니트로글리세린은 투여의 다른 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 예를 들어, 니트로글리세린은 허밀, 허통과, 경피, 또는 경구적으로 투여되며; 대상 ALDH 작용제는 투여(예를 들어, 정맥내, 근육내 등)의 다른 경로를 통해 투여된다. ALDH 작용제는 니트로글리세린의 투여 전, 동안, 또는

후에 투여될 수 있다.

- [0594] 대상 ALDH2 작용제의 유효한 양은 니트로글리세린과 조합치료법으로 투여될 때, ALDH 작용제의 투여 후, 약 1 분 내지 약 2 분, 약 2 분 내지 약 3 분, 약 3 분 내지 약 4 분, 약 4 분 내지 약 5 분, 또는 약 5 분 내지 약 10 분의 시간의 기간 내에, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 또는 그 이상에 의해 양기나를 감소시키는데 효과적인 양이다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제 및 니트로글리세린은 예를 들어, 서로 약 2분 내, 약 1분 내, 또는 약 30초 내로 실질적으로 동시에 투여된다. 용어 "니트로글리세린과의 조합치료법"은 니트로글리세린과 실질적으로 동시에 대상 ALDH 작용제의 투여; 니트로글리세린의 투여 전 대상 ALDH 작용제의 투여; 니트로글리세린의 투여 후 대상 ALDH 작용제의 투여; 등을 포함한다.
- [0595] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 유효한 양은 고혈압을 치료하기에, 예를 들어, 개체에서 하나 이상의 고혈압의 증상 또는 징후를 감소시키기에 효과적인 양이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 유효한 양은 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 25%, 또는 그 이상으로써 개체에서 혈압을 감소시키기에 또는 정상 범위내로 개체의 혈압을 초래하기에 효과적인 양이다.
- [0596] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 유효한 양은, 심장병을 치료하기에, 예를 들어, 개체에서 심장병의 하나 이상의 증상 또는 징후를 감소시키기에 효과적인 양이다. 주어진 ALDH 작용제가 심장병을 치료하기에 효과적인지 여부는 심장병을 평가하는 표준 방법, 예를 들어, 심전도, 혈관 촬영도 등을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0597] **해독 방법**
- [0598] 본 발명은 개체에서 독성 화합물의 수준을 감소시키는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 수반한다. 본 방법은 화합물(예를 들어, 이종 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡수 또는 흡입될 때 ALDH에 대한 알데히드 기질을 초래하는 화합물)의 독성 수준과 관련되거나 또는 화합물의 독성 수준으로부터 초래되는 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 수반하며, 개체에서 화합물의 수준은 비-독성 수준으로 감소된다.
- [0599] 대상 방법을 사용하는 개체에서 수준을 감소시킬 수 있는 독성 화합물은, 제한되는 것은 아니지만, 에탄올, 메탄올, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 이종 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡수 또는 흡입되는 화합물의 생체 내 대사에 의해 생성된 알데히드를 포함한다. 대상 ALDH 작용제는 1회 이상의 투여량으로 투여될 때, 에탄올, 메탄올, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 이종 알데히드, 생물기원 알데히드, 또는 섭취, 흡수 또는 흡입되는 화합물의 생체 내 대사에 의해 생성된 알데히드와 같은 화합물의 독성 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 알데히드는 아세트알데히드이다.
- [0600] 예로써, 대상 ALDH 작용제는 과량의 알코올(예를 들어, 에탄올) 소비 후 개체에 투여되며; 개체에서 알코올 또는 알데히드(예를 들어, 에탄올의 대사산물인 알데히드)의 독성 수준은 ALDH 작용제에 의한 치료 전에 개체에서 알코올 또는 알데히드 수준과 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상으로써 감소된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH 작용제의 투여 후 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 1 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 8 시간, 또는 그 이상 안에, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상으로써 독성 알코올 또는 알데히드를 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH 작용제의 투여 후 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 1 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 8 시간, 또는 그 이상 안에 독성 알코올 또는 알데히드 수준을 비-독성 수준으로 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다.
- [0601] 예로써, 대상 ALDH 작용제는 과량의 알코올(예를 들어, 에탄올) 소비 후 개체에 투여되며; 개체에서 아세트알데히드의 수준은 ALDH 작용제에 의한 치료 전에 개체에서의 알코올 또는 알데히드 수준과 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 이상으로써 감소된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH 작용제의 투여 후, 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 1 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 8 시간, 또는 그 이상 안에 적

어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상으로써 아세트알데히드 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다.

[0602] 본 발명은 알데히드 독성을 감소시키는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 투여하는 것을 수반한다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제의 유효한 양은 알데히드 독성의 하나 이상의 증상을 감소시키기에 효과적인 양이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, ALDH 작용제의 유효한 양은 과량의 에탄올 소비의 하나 이상의 증상을 감소시키기에 효과적인 양이며, 이러한 증상은, 예를 들어, 두통, 탈수, 피로, 구역, 구토, 설사, 허약, 불안, 과민반응, 광선 공포, 음성과민 등을 포함한다.

[0603] 예로써, 대상 ALDH2 작용제는 독성 수준의 알데히드(예를 들어, 과량의 에탄올 소비 후)를 가지는 개체에 투여되며; 개체에서의 알데히드의 독성 수준은 ALDH 작용제의 치료 전 개체에서의 알데히드의 수준과 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상으로써 감소된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH2 작용제는 ALDH2 작용제의 투여 후 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 1 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 8 시간 또는 그 이상 안에 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상으로써 독성 알데히드를 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH2 작용제는 ALDH2 작용제의 투여 후 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 1 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 8 시간, 또는 그 이상 안에 독성 알데히드 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다.

[0604] 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 예를 들어, 상기 기술한 바와 같은 과량의 에탄올 소비 후 에탄올과 알데히드 둘 다의 수준을 감소시킨다.

[0605] 다른 예에서, 대상 ALDH 작용제는 메탄올 또는 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르의 독성 수준을 가지는 개체에 투여되며; 메탄올 또는 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르의 독성 수준은 ALDH 작용제로 치료 전 개체에서의 메탄올 또는 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 수준과 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상으로써 감소된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는, ALDH 작용제의 투여 후, 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 1 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 8 시간, 또는 그 이상 안에, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상으로써 독성 메탄올 또는 에틸렌 글리콜을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는, ALDH 작용제의 투여 후, 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 1 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 8 시간, 또는 그 이상 안에 독성 메탄올 또는 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다.

[0606] 다른 예로써, 대상 ALDH 작용제는, 약물 독성, 예를 들어, 약물(예를 들어, 약제학적 화합물, 불법 약물 등)의 섭취, 흡수 또는 흡입 후 알데히드의 독성 수준을 나타내는 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 알데히드는 신체 내 약물의 물질대사에 의해, 약물의 섭취, 흡수 또는 흡입 후에 생성된다. 알데히드의 독성 수준은 ALDH 작용제에 의한 치료 전 개체에서의 알데히드의 수준과 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상으로써 감소된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH 작용제의 투여 후, 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 1 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 8 시간, 또는 그 이상 안에, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상에 의해 독성 알데히드를 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH 작용제의 투여 후, 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 1 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 8 시간, 또는 그 이상 안에 독성 알데히드 수준을 비-독성 수준으로 감소시키는데 효과적인 양으로 투여된다.

**[0607] 살술리놀 수준을 감소시키는 방법**

**[0608]** 본 발명은 개체에서 살술리놀 수준을 감소시키는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH2 작용제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 수반한다. 살술리놀 (1-메틸-6,7-디히드록시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)은 아세트알데히드와의 도파민의 축합 생성물이다. 아세트알데히드는 에탄올의 대사 산물이다. 혈장 살술리놀 수준은 비-알코올 중독자와 비교하여 알코올 중독자에서 더 높다. 살술리놀 수준의 감소는 알코올 중독을 감소시키는데 유용하다.

**[0609]** 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 유효한 양이 과량의 알코올(예를 들어, 에탄올) 소비 후 그것을 필요로 하는 개체에게 투여되며; 유효한 양은 ALDH 작용제에 의한 치료 전 개체에서 살술리놀 수준과 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상으로써 개체에서 살술리놀 수준의 감소를 제공한다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 유효한 양은 어떤 시기(예를 들어, 반드시 과량의 알코올 소비 후는 아님)에 그것을 필요로 하는 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 ALDH 작용제의 투여 후, 약 5 분 내지 약 15 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 1 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 8 시간, 또는 그 이상 안에, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상으로써 살술리놀 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다. 일부의 이들 구체예에서, 개체는 알코올중독으로 진단된 사람이다. 알코올중독의 증상 및 진단은 예를 들어, Enoch and Goldman (2002) *American Family Physician* 65:441에서 기술된다.

**[0610] 당뇨병을 치료하는 방법**

**[0611]** 본 발명은 당뇨병의 치료 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 수반한다. 일부 구체예에서, 당뇨병을 치료하는 대상 방법은 당뇨병, 예를 들어, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 말초신경병증 등의 결과인 질환의 치료를 제공한다.

**[0612]** 일부 구체예에서, 대상 ALDH 작용제는 작용제에 의한 치료의 부재하에서 혈액 글루코오스 수준과 비교할 때, 개체에서 혈액 글루코오스 수준을 감소시키기에, 예를 들어, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%만큼 개체 내 혈액 글루코오스 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제의 유효한 양은 혈액 글루코오스 수준을 정상 범위로 감소시키기에 효과적인 양이다. 정상의 공복시 혈액 글루코오스 수준은 식사전에 전형적으로 약 70 mg/dL 내지 약 110 mg/dL의 범위에 있다. 식사 2시간 후 정상의 혈액 글루코오스 수준은 보통 약 120 mg/dL 미만이다. 경구 내당 시험(약 75 g 글루코오스를 함유하는 당 용액을 마시는 단계; 그 후 당 용액을 마신 후 다양한 시간에 혈액 글루코오스 수준을 측정하는 단계를 수반) 동안 정상의 혈액 글루코오스 수준은 당 용액을 마신 2 시간 후 140 mg/dL 미만; 및 당 용액을 마신 0 내지 2 시간 사이의 모든 관독에서 200 mg/dL 미만을 포함한다. 혈액 글루코오스 수준은 또한 때때로 mmol/L로 표현된다. 정상 혈액 글루코오스 수준은 일반적으로 약 4 mmol/L 및 8 mmol/L이다. 정상 혈액 글루코오스 수준은 일반적으로 식사 90분 후 약 10 mmol/L 미만이고; 식사 전에 약 4 mmol/L 내지 약 7 mmol/L이다.

**[0613]** 일부 구체예에서, 대상 치료 방법은 당뇨병의 치료를 위해 대상 ALDH 작용제를 투여하는 것과, 적어도 두 번째 치료제(예를 들어, 인슐린)를 공동-투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용에 적당한 인슐린은, 제한되는 것은 아니지만, 속효성 인슐린, 세미렌테, NPH, 렌테, 프로타민아연인슐린(PZI), 울트라렌테, 인슐린 글라진, 인슐린 아스파르트, 아실화된 인슐린, 모노머 인슐린, 초활성 인슐린, 간 선택적 인슐린, 및 어떤 다른 인슐린 유사체 또는 유도체, 및 앞서 설명한 것 중의 어떤 혼합물을 포함한다. 본원에서 사용에 적당한 인슐린은, 제한되는 것은 아니지만, 미국 특허 번호 4,992,417; 4,992,418; 5,474,978; 5,514,646; 5,504,188; 5,547,929; 5,650,486; 5,693,609; 5,700,662; 5,747,642; 5,922,675; 5,952,297; 및 6,034,054; 및 공개된 PCT 출원 WO 00/121197; WO 09/010645; 및 WO 90/12814에 개시된 인슐린 형태를 포함한다. 인슐린 유사체는, 제한되는 것은 아니지만, 초활성 인슐린 유사체, 모노머 인슐린, 및 간 선택적 인슐린 유사체를 포함한다.

**[0614] 골다공증을 치료하는 방법**

**[0615]** 본 발명은 골다공증을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 대상 ALDH 작용제의 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 수반한다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제의 "유효한 양"은 개체에서 뼈 밀도를 증가시키기에 효과적인 양이다. 다른 구체예에서, ALDH 작용제의 유효한 양은 뼈 밀도 손실의 속도를 감소시키기에

효과적인 양이다.

**[0616] 두경부암을 치료하는 방법**

[0617] 본 발명 명세서는 두경부암, 예를 들어, 두경부 영역에서 발생하는 또는 일어하는 암(예를 들어, 독성 알데히드 또는 환원된 ALDH 활성의 축적의 결과로서), 예를 들어, 비강, 부비강, 입술, 입, 침샘, 목, 후두에 발생하는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 일반적으로 ALDH 작용제, 예를 들어, ALDH1 작용제, ALDH2 작용제, 또는 ALDH3 작용제, 또는 2이상의 ALDH1 작용제, ALDH2 작용제, 및 ALDH3 작용제의 조합의 유효한 양을 필요한 개체에게 투여하는 방법을 수반한다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제는 대상 ALDH 작용제이다. 다른 구체예에서, ALDH 작용제는 WO 2008/122164에서 개시되는 ALDH 작용제이다.

[0618] 일부 구체예에서, 대상 방법은 ALDH 작용제의 유효한 양을 두경부암의 발생의 위험이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, ALDH 작용제의 유효한 양은 개체가 두경부암이 발생할 위험을 감소시키는데 유효한 양이다. 예를 들어, 베텔 퀴드(betel quid)의 습관적인 사용자인 개체(예를 들어, 습관적으로 베텔 퀴드를 씹는 개체). 베텔 퀴드는 베텔 잎과 빈랑자의 조합이다. 베텔 퀴드(때때로 담배와 조합)는 씹어지며; 습관적인, 장기간의 베텔 퀴드의 사용은 경구 및 식도 편평상피세포암의 높은 위험과 관련된다.

[0619] 일부 구체예에서, 대상 방법은 유효한 양의 ALDH 작용제를 개체에 투여하는 단계를 수반하며, 개체는 베텔 퀴드의 습관적인 사용 때문에 경구 또는 식도 편평상피세포암이 발생하는 일반적인 모집단보다 더 큰 위험에 있고, ALDH 작용제는 전신으로 또는 국소적으로 투여된다. 구강에 국소적 투여는 경구 조제물, 예를 들어, 상기 설명한 바와 같은 마우스 린스, 치약, 로젠지, 츄잉검, 치아겔, 치분 등인 ALDH 작용제를 투여함으로써 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, 1회 이상의 투여로 투여될 때, ALDH 작용제의 유효한 양은 개체가 두경부암을 발생시킬 위험을 감소시키는데 유효한, 예를 들어, ALDH 작용제로 치료되지 않는 개체에서 위험과 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 80% 이상으로써 위험을 감소시키는데 유효한 양이다.

[0620] 일부 구체예에서, ALDH 작용제는 두경부암을 갖는 개체에 투여된다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제는 단독으로, 예를 들어, 어떤 다른 항암제의 공동투여 없이 단독요법으로 투여된다. 다른 구체예에서, ALDH 작용제는 표준 암치료(예를 들어, 화학요법, 방사선 치료, 수술, 또는 그것의 조합)와 함께 투여된다. 예를 들어, 후두암은 1)방사선 치료; 2) 수술(예를 들어, 레이저 절개 수술); 3) 시스플라틴/5-FU 조합 치료 후 방사선 치료; 또는 4) 방사선 치료와 시스플라틴 치료와 조합하여 ALDH 작용제의 투여에 의해 치료될 수 있다. 다른 비-제한적 예로서, 구강암은 1) 수술; 2) 방사선 치료(예를 들어, 외부방사선치료 또는 간질내착상 방사선 치료); 또는 3) 수술과 방사선 치료의 조합과 함께 ALDH 작용제의 투여에 의해 치료될 수 있다.

[0621] 대상 방법은 적당한 대조군과 비교할 때, 전체 종양의 근절까지 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%로써 종양 부하를 감소시키는데 효과적이다. 따라서, 이들 구체예에서 대상 ALDH 작용제의 "유효량"은, 표준 암 치료와 함께 투여될 때, 적당한 대조군과 비교하여 종양의 전체 근절까지 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%로써 종양 부하를 감소시키는데 유효하다. 실험적 동물 시스템에서, 적당한 대조군은 약제로 처리되지 않은 유전적으로 동일한 동물일 수 있다. 비-실험적 시스템에서, 적당한 대조군은 약제를 투여하기 전 존재하는 종양부하일 수 있다. 다른 적당한 대조군은 위약 대조군일 수 있다.

[0622] 종양부하가 감소되었는지 여부는 제한되는 것은 아니지만, 고품종양 질량을 측정; 세포학적 분석을 사용하여 종양 세포 수를 카운트; 형광활성 세포분류기(예를 들어, 종양-관련 항원에 특이적인 항원을 사용); 컴퓨터 단층 촬영 스캐닝, 자기공명 이미징, 및/또는 종양크기를 추정 및/또는 모니터링하기 위한 종양의 x-레이 이미징; 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액, 혈청, 혈장 등) 내 종양-관련 항원의 양을 측정 등의 어떤 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

**[0623] 암의 치료를 위한 조합 치료**

[0624] 본 명세서는 암을 치료하는 방법을 제공하며, 예를 들어, ALDH 작용제는 암 화학치료제 또는 방사선 치료와 같은 다른 표준 암 치료에서 암 세포를 민감하게 하는데 적합하다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제는 대상 ALDH 작용제이다. 다른 구체예에서, ALDH 작용제는 WO 2008/122164에서 개시되는 바와 같은 ALDH 작용제이다.

[0625] 일부 구체예에서, 대상 방법은 개체에서 암세포의 수를 감소시키고 및/또는 종양질량을 감소시키는데 필요로 되는 화학치료제의 양 또는 이온화 방사선의 양의 감소를 제공한다. 따라서, 예를 들어, 일부 구체예에서, 본 명



세서는 암을 갖는 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 일반적으로 a) ALDH 작용제; 및 b) 암 화학치료제를 투여하는 단계를 수반하며, ALDH 작용제 및 암 화학치료제는 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 90% 이상으로써 종양 세포의 수 및/또는 개체에서 종양 질량을 감소시키는데 유효한 조합된 유효량으로 투여되며, 암 화학치료제의 용량은 단독요법으로 투여될 때(ALDH 작용제의 공동투여 없이), 암 세포의 수 또는 종양 질량의 동일한 감소를 제공하도록 요구되는 화학치료제의 용량보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 또는 25% 이상 더 낮다.

[0626] 일부 구체예에서, 본 발명은 암을 갖는 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 a) ALDH 작용제; 및 b) 이온화 방사선을 투여하는 단계를 수반하며, ALDH 작용제 및 이온화 방사선은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 90% 이상으로써 개체에 종양 세포 및/또는 종양 질량의 수를 감소시키는데 유효한, 조합된 유효량으로 투여되며, 이온화 방사선의 양은 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 또는 25% 이상, 단독요법(ALDH 작용제의 공동투여 없이)으로 투여될 때 암세포의 수 또는 종양질량의 동일한 감소를 제공하는데 필요로 되는 이온화 방사선의 양보다 더 낮다.

[0627] 방사선 치료는, 제한되는 것은 아니지만, 빔과 같은 외부에 사용되는 공급원 또는 작은 방사성 공급원의 이식물 중 하나로부터 전달되는 x-레이 또는 감마 레이를 포함한다. 예를 들어, 방사선 치료는 외부방사선치료 및 근접 치료를 포함한다.

[0628] 화학치료제는 암 세포의 증식을 감소시키고, 세포살상제 및 세포정지제를 포함하는 비-펩티드(즉, 비-단백질) 화합물이다. 화학치료제의 비-제한적 예는 알킬화제, 니트로소우레아, 대사길항물질, 항종양 항생물질, 식물(빈카) 알칼로이드, 및 스테로이드 호르몬을 포함한다.

[0629] 세포 증식을 감소시키도록 작용하는 약제는 당업계에 공지되어 있고 널리 사용된다. 이러한 약제는 질소머스타드, 니트로소우레아, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트 및 제한되는 것은 아니지만, 메클로르에타민, 시클로포스파미드 (Cytosan™), 멜파란(L-사르콜리신), 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 세무스틴(메틸 - CCNU), 스트렙토소신, 클로로조토신, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부숴판, 다카르바진, 및 테모졸로미드를 포함하는 트리아젠과 같은 알킬화제를 포함한다.

[0630] 항대사제는, 제한되는 것은 아니지만, 시타라빈(CYTOSAR-U), 시토신 아라비노시드, 플루오로우라실(5-FU), 플록스우리딘 (FudR), 6-티오구아닌, 6-메르캅토피린(6-MP), 펜토스타틴, 5-플루오로우라실(5-FU), 메토티렉세이트, 10-프로파르길-5,8-디데아자폴레이트(PDDF, CB3717), 5,8-디데아자테트라히드로폴산(DDATHF), 류코보린, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 젠시타빈을 포함하는 폴산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체, 및 아데노신 데아미나아제 억제제를 포함한다.

[0631] 적당한 천연 생성물 및 그것의 유도체(예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생물질, 효소, 림포카인, 및 에피도도필로톡신)는, 제한되는 것은 아니지만, Ara-C, 파클리탁셀(Taxol®)

, 도세탁셀 (Taxotere®)

, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나아제, 아자티오프린; 브레퀴나르; 알칼로이드, 예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신 등; 포도필로톡신, 예를 들어, 에토포시드, 테니포시드 등; 항생물질, 예를 들어, 안트라사이클린, 다우노루비신 히드로클로라이드(다우노마이신, 루비도마이신, 세루비딘), 이다루비신, 독소루비신, 에피루비신 및 모르폴리노 유도체 등; 페녹시존 비스시클로펩티드, 예를 들어, 닥티노마이신; 염기성 글리코펩티드, 예를 들어, 블레오마이신; 안트라퀴논 글리코시드, 예를 들어, 폴리카마이신(미트라마이신); 아지리노피롤로 인돌디온, 예를 들어, 미토마이신; 거대고리 면역억제제, 예를 들어, 시클로스포린, FK-506 (타크롤리무스, 프로그래프), 라파마이신 등; 등을 포함한다.

[0632] 다른 항-증식 세포살상제는 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 시클로포스파미드, 이포사미드, 및 드롤록사핀이다.

[0633] 항증식성 활성을 가지는 미세소관에 영향을 미치는 약제는 또한 사용에 적당하며, 제한되는 것은 아니지만, 알로콜히친 (NSC 406042), 할리콘드린 B (NSC 609395), 콜히친(NSC 757), 콜히친 유도체(예를 들어, NSC 33410),

돌스타틴 10 (NSC 376128), 마이탄신(NSC 153858), 리족신(NSC 332598), 파클리탁셀(Taxol<sup>®</sup>)

), Taxol<sup>®</sup>

유도체, 도세탁셀(Taxotere<sup>®</sup>)

), 티오펜히친(NSC 361792), 트리틸 시스테린, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트, 제한되는 것은 아니지만, 에포틸론 A, 에포틸론 B를 포함하는 천연 및 합성 에포틸론, 디스코테르몰리드; 에스트라무스틴, 노코다졸 등을 포함한다.

[0634] 사용에 적당한 호르몬 조절자 및 스테로이드(합성 유사체를 포함)는, 제한되는 것은 아니지만, 아드레노코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손, 텍사메타손, 등; 에스트로겐 및 프로게스테론, 예를 들어, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 에스트라디올, 클로미펜, 타목시펜; 등; 및 아드레노코르티칼 억제제, 예를 들어, 아미노글루테티미드; 17 $\alpha$ -에티닐에스트라디올; 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스토라톤, 메틸프레드니솔론, 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 히드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 류프롤리드, 플루타미드(Drogenil), 토레미펜(Fareston), 및 Zoladex<sup>®</sup>

를 포함한다. 에스트로겐은 증식 및 분화를 자극하며; 따라서, 에스트로겐 수용체에 결합하는 화합물은 이 활성을 차단하기 위해 사용된다. 코르티코스테로이드는 T 세포 증식을 억제할 수 있다.

[0635] 다른 화학치료제는 금속 착물, 예를 들어, 시스플라틴(시스-DDP), 카르보플라틴, 등; 우레아, 예를 들어, 히드록시우레아; 및 히드라진, 예를 들어, N-메틸히드라진; 에피도필로톡신; 토포이소머라아제 억제제; 프로카르바진; 미토잔트론; 류코보린; 테가푸르 등을 포함한다. 다른 관심의 항-증식제는 면역억제제, 예를 들어, 미코페놀산, 탈리도미드, 테스옥시스페르구알린, 아자스포린, 레플로노마이드, 미조리빈, 아자스피란(SKF 105685); Iressa<sup>®</sup>

(ZD 1839, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리닐)프로폭시)퀴나졸린); 등을 포함한다.

[0636] "탁산"은 파클리탁셀, 및 어떤 활성 탁산 유도체 또는 프로드러그를 포함한다. "파클리탁셀"(예를 들어, 도세탁셀, TAXOL<sup>™</sup>, TAXOTERE<sup>™</sup>(도세탁셀의 형성), 파클리탁셀의 10-데스아세틸 유사체 및 파클리탁셀의 3'-N-데스벤조일-3'-N-t-부톡시카르보닐 유사체와 같은 유사체, 조제물, 및 유도체를 포함하는 것으로 본원에서 이해되어야 함)은 당업자에게 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조될 수 있고(또한 WO 94/07882, WO 94/07881, WO 94/07880, WO 94/07876, WO 93/23555, WO 93/10076; 미국 특허 번호 5,294,637; 5,283,253; 5,279,949; 5,274,137; 5,202,448; 5,200,534; 5,229,529; 및 EP 590,267 참조), 또는 예를 들어, Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. (*Taxus brevifolia*제의 T7402; 또는 *Taxus yannanensis*제의 T-1912)를 포함하는 다양한 상업적 공급원으로부터 얻어진다.

[0637] 파클리탁셀은 파클리탁셀의 보통의 화학적으로 이용가능한 형태 뿐 아니라, 유사체 및 유도체(예를 들어, 상기 주목한 바와 같은 Taxotere<sup>™</sup> 도세탁셀) 및 파클리탁셀 접합체(예를 들어, 파클리탁셀-PEG, 파클리탁셀-텍스트란, 또는 파클리탁셀-크실로오스)를 말하는 것으로 이해되어야 한다.

[0638] 또한 용어 "탁산"은 친수성 유도체와 친유성 유도체를 둘 다 포함하는 다양한 공지된 유도체를 포함한다. 탁산 유도체는, 제한되는 것은 아니지만, 국제 특허 출원 번호 WO 99/18113에 기술된 갈락토오스 및 만노오스 유도체; WO 99/14209에 기술된 피페라지노 및 다른 유도체; WO 99/09021, WO 98/22451, 및 미국 특허 번호 5,869,680에 기술된 탁산 유도체; WO 98/28288에 기술된 6-티오 유도체; 미국 특허 번호 5,821,263에 기술된 술펜아미드 유도체; 및 미국 특허 번호 5,415,869에 기술된 탁셀 유도체를 포함한다. 추가로, 제한되는 것은 아니지만, WO 98/58927; WO 98/13059; 및 미국 특허 번호 5,824,701에 기술된 것을 포함하는 파클리탁셀의 프로드러그를 포함한다.

[0639] 본 발명의 방법과 관련하여 사용하기에 적당한 생물학적 반응 조절제는, 제한되는 것은 아니지만, (1) 티로신 키나아제(RTK) 활성의 억제제; (2) 세린/트레오닌 키나아제 활성의 억제제; (3) 종양-관련 항원 길항제, 예로써, 종양 항원에 특이적으로 결합하는 항체; (4) 아폽토시스 수용체 작용제; (5) 인터류킨-2; (6) IFN- $\alpha$ ;

(7) IFN- $\gamma$  (8) 콜로니자극인자; (9) 혈관신생의 억제제; 및 (10) 종양 괴사 인자의 길항제를 포함한다.

**[0640] 흡연-유발된 폐암을 치료하는 방법**

**[0641]** 본 명세서는 흡연-유발된 폐암, 예를 들어, 흡연에 연장된 노출(직접 또는 간접적)로부터 초래되는 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.

**[0642]** 담배 연기에 존재하는 적어도 6가지의 독성물은 건강상의 위협으로서 특정 관심이 있다: 아크롤레인, 아세트알데히드, 아크릴로니트릴, 벤젠, 1,3-부타디엔, 및 포름알데히드. 아크롤레인은 높은 독성지수를 가지며 술포히드릴기와 반응함으로써 산화적 스트레스를 야기한다. 아크롤레인은 포름알데히드, 아세트알데히드, 및 4-히드록시노넨알보다 더 독성이며(10-1000배) 흡연자들의 호흡관에서 80 microm에 도달할 수 있다. (예를 들어: 1. Liu et. al. *Journal of Neurochemistry*, 2007, 103, 2690-2700. 2. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. 4-히드록시노넨알, 말론알데히드 및 관련 알데히드의 화학 및 생화학. *Free Radic Biol Med*. 1991 ;11:81-128. 3. Nguyen E, Picklo MJ Sr. 과산화지방질의 알켄알 생성물에 의한 숙신 세미알데히드 탈수소효소의 억제. *Biochim Biophys Acta*. 2003, 1637:107-112. 4. Eiserich JP, van der Vliet A, Handelman GJ, Halliwell B, Cross CE. 항산화영양과 흡연-유발된 생체분자 손상: 복합체 상호작용. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(suppl 6): 1490S-1500S. 참조).

**[0643]** 흡연-유발된 폐 암을 치료하는 대상 방법으로서 일반적으로 ALDH 작용제의 유효한 양을 필요한 개체에 투여하는 단계를 수반한다. 일부 구체예에서, ALDH 작용제는 대상 ALDH 작용제이다. 다른 구체예에서, ALDH 작용제는 WO 2008/122164에서 개시되는 바와 같은 ALDH 작용제이다.

**[0644]** 흡연-유발된 폐암을 치료하는 대상 방법은 적당한 대조군과 비교할 때, 종양의 전체 근절까지 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%로써 폐 암 종양 부하를 감소시키는 것에 효과적이다. 따라서, 이들 구체예에서, 대상 ALDH 작용제의 "유효한 양"은 적당한 대조군과 비교할 때, 종양의 전체 근절까지 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%로써 종양 부하를 감소시키는 것에 효과적이다. 실험의 동물 시스템에서, 적당한 대조군은 약제로 처리하지 않은 유전적으로 동일한 동물일 수 있다. 비-실험적 시스템에서, 적당한 대조군은 약제를 투여하기 전에 존재하는 종양부하일 수 있다. 다른 적당한 대조군은 위약 대조군일 수 있다.

**[0645]** 종양부하가 감소되었는지 여부는 제한되는 것은 아니지만, 고품종양 질량을 측정; 세포학적 분석을 사용하여 종양 세포 수를 카운트; 형광활성 세포분류기(예를 들어, 종양-관련 항원에 특이적인 항원을 사용); 컴퓨터 단층촬영 스캐닝, 자기공명 이미징, 및/또는 종양크기를 추정 및/또는 모니터링하기 위한 종양의 x-레이 이미징; 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액, 혈청, 혈장 등) 내 종양-관련 항원의 양을 측정 등의 어떤 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

**[0646]** 일부 구체예에서, ALDH 작용제는 단독치료로서 투여된다. 다른 구체예에서, ALDH 작용제는 하나 이상의 1) 표준 암 화학치료제; 2) 폐암에 대한 방사선 치료; 및 3) 암에 대한 수술적 처치(예를 들어, 폐로부터 암 조직의 수술적 제거)와 조합하여 투여된다.

**[0647] 처리에 적당한 피험자**

**[0648]** 대상 ALDH 작용제로 치료에 적당한 대상은 상기 설명된 질환으로 고통받는 개체; 상기 설명된 질환이 발생할 위험에 있는 개체; 대상 ALDH 작용제 이외의 약제로 상기 설명한 질환에 대해 치료받고, 이러한 치료에 반응하지 않거나, 또는 이러한 치료에 처음에 반응했지만 이후에 재발한 개체; 상기 설명한 질환에 대해 대상 ALDH 작용제 이외의 약제로 치료가 어려운 개체; 및 상기 설명한 질환에 대해 대상 ALDH 작용제 이외의 약제로 치료를 견딜 수 없는 개체를 포함한다. 대상 ALDH 작용제에 의한 치료에 적당한 대상은 하기 설명하는 질환을 갖는 것으로 진단된 개체를 포함한다.

**[0649] ALDH 작용제를 투여하는 단계를 수반하는 방법**

**[0650]** 대상 ALDH 작용제의 투여를 수반하는 대상 치료 방법은 상기 주목한 바와 같이, 산화적 스트레스와 관련되거나 산화성 스트레스로부터 초래되는 질환 또는 질병; 니트로글리세린 무감각과 관련된 질환 또는 질병; 에틸 알코올, 알데히드, 메탄올, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 생물기원 또는 이중 알데히드 등의 독성 수준과 관련된 질환 또는 질병; 관상동맥질환, 양기나 등과 같은 심장 질환 및 질병을 포함하는 다양한 질환을 치료하는데 적당하다. 일부 구체예에서, 개체는 도 5A에서 도시되는 바와 같은 아미노산 서열을 가지는 ALDH2를 암호화하는

ALDH2 대립유전자에 동형접합인 사람이다. 다른 구체에에서, 개체는 하나 또는 두 개의 ALDH2\*2 대립유전자를 지니는 사람이며, ALDH2\*2 대립유전자는 도 5B에 도시되는 바와 같은 E487K 변이체를 가지는 ALDH2를 암호화한다.

[0651] 동아시아 인구의 대략 40%는 반우성 ALDH2\*2 대립유전자를 지닌다. 이러한 개체는 안면홍조, 구역 및 빈맥 중 하나 이상을 포함하는 에탄올 소비에 대한 반응을 특징으로 가질 수 있다. 게다가, ALDH2\*2 개체는 또한 양기나 및 관상동맥질환과 같은 이러한 장애에 대한 니트로글리세린 치료에 덜 반응한다. ALDH2\*2 대립유전자에 이형접합 또는 동형접합인 개체는 대상 ALDH2 작용제의 투여를 수반하는 대상 방법에 의한 치료에 적당하다.

[0652] **허혈성 스트레스와 관련된 질병을 치료하는 방법**

[0653] 대상 ALDH 작용제에 의한 치료에 적당한 피험자는 심장 수술을 받도록 예정된 개체 또는 심장 수술을 받은 개체; 뇌졸중을 경험한 개체; 뇌외상을 겪은 개체; 수술이 연장된 개체; 심근경색(예를 들어, 급성 심근경색증)을 앓은 개체; 뇌혈관질환에 걸린 개체; 척수손상을 가지는 개체; 지주막하 출혈을 가지는 개체; 및 기관 이식을 받을 개체를 포함한다. 대상 ALDH 작용제에 의한 치료에 적당한 피험자는 또한 허혈성 사지 장애, 예를 들어, 1형 또는 2형 당뇨병을 가지는 개체를 포함한다.

[0654] **눈 질환을 치료하는 방법**

[0655] ALDH 작용제(예를 들어, 대상 ALDH 작용제)에 의한 치료에 적당한 피험자는 눈 질환을 갖는 개체를 포함한다. 눈 질환은, 예를 들어, 노화관련 백내장, 2차적 백내장, 외상적 백내장, 선천성 백내장, 노인황반변성, 방사선성 백내장 등을 포함한다.

[0656] **피부 질환을 치료하는 방법**

[0657] ALDH 작용제(예를 들어, 대상 ALDH 작용제)로 치료에 적당한 피험자는 피부 질환을 갖는 개체를 포함한다. 피부 질환은, 예를 들어, 방사선 피부염, 아토피피부염, 선반, 피부에 자외선 손상, 피부 노화, 및 조기탈모를 포함한다.

[0658] **상피 세포에서 방사선-유발된 손상을 치료하는 방법**

[0659] ALDH 작용제로 치료에 적당한 피험자는 우연히 또는 암 방사선 치료와 같은 의료적 치료에 의해 이온화 방사선에 노출된 개체를 포함한다.

[0660] **급성 자유-라디칼 관련 질병을 치료하는 방법**

[0661] 대상 ALDH 작용제와 관련된 치료에 적당한 피험자는 발작이 있거나 경험한 개체; UV 노출로부터 초래된 피부 손상을 가지는 개체; 피부의 광손상을 가지는 개체; 급성 열 피부 화상을 가지는 개체; 및 조직 고산소혈증을 겪은 개체를 포함한다.

[0662] **만성 자유-라디칼 관련 질환을 치료하는 방법**

[0663] 대상 ALDH 작용제에 의한 치료에 적당한 피험자는 알츠하이머병, 파킨슨병, 근육위축가쪽경화증 또는 기타 신경 퇴행성 질병으로 진단된 개체; 죽상동맥경화증을 가지는 개체; 식도암을 가지는 개체; 두경부 편평 세포암종을 가지는 개체; 및 상기도소화기계 암을 가지는 개체를 포함한다.

[0664] **심장 질환을 치료하는 방법**

[0665] 대상 ALDH 작용제에 의한 치료에 적당한 피험자는 양기나를 가지는 개체; 심부전을 가지는 개체; 양기나 또는 심부전의 치료에서 니트로글리세린에 무감각을 나타내는 개체; 고혈압을 가지는 개체; 및 심장병을 가지는 개체를 포함한다.

[0666] **해독 방법**

[0667] 대상 ALDH 작용제에 의한 치료에 적당한 피험자는, 예를 들어, 독성 화합물의 섭취를 통해, 독성 화합물의 흡입을 통해, 화합물의 독성 수준의 섭취 또는 흡입을 통해, 또는 정상적인 대사 동안 알데히드의 생성을 통해 알데히드의 독성 수준을 가지는 개체를 포함한다. 이러한 개체는, 제한되는 것은 아니지만, 섭취된 또는 흡입된 에탄올, 메탄올, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 또는 기타 이종 또는 생물기원 화합물을 가지는 개체를 포함한다. 예를 들어, 이러한 개체는, 섭취된 또는 흡입된 살충제, 곰팡이 제거제, 또는 기타 이러한 화합물을 가지는 개체; 과량의 수준의 에탄올을 소비한 개체; 등을 포함한다.

[0668] **당뇨병을 치료하는 방법**

[0669] 대상 ALDH 작용제에 의한 치료에 적당한 피험자는 1형 또는 2형 당뇨병을 가지는 개체를 포함한다. 치료에 적당한 피험자는 1형 당뇨병으로 진단된 개체를 포함하며, 이러한 개체는 약 126 mg/dL 초과 공복시 혈액 글루코오스 수준을 가지는 것을 포함한다. 이러한 개체는 2-시간 글루코오스 부하 검사(경구로 75 g 무수 글루코오스) 후 약 200 mg/dL 초과 혈액 글루코오스 수준을 가지는 것을 포함한다. 치료에 적당한 피험자는 2형 당뇨병으로 진단된 개체; 2형 당뇨병으로 아직 진단되지 않았지만 2형 당뇨병으로 진행할 위험에 있는 개체, 예를 들어, 25 초과의 체질량지수(킬로그램 체중을 신장(미터)의 제곱으로 나눔)를 가지는 개체, 예를 들어, 약 25 내지 약 27, 약 27 내지 약 30, 또는 30 초과의 체질량지수를 가지는 개체를 포함한다.

[0670] **암을 치료하는 방법**

[0671] 상기 기술한 바와 같이 암의 치료를 위해 대상 ALDH 길항제에 의한 치료에 적당한 피험자는 고품종양을 가지는 개체를 포함한다. 고품 종양은, 제한되는 것은 아니지만, 조직구성 림프종, 뇌, 비노생식관, 림프계, 위, 후두 및 폐선암 및 소세포 폐암을 포함하는 폐의 암을 포함한다.

[0672] 대상 방법을 사용하여 치료될 수 있는 상피성 암은, 제한되는 것은 아니지만, 식도암, 간암, 기저세포암(피부암의 형태), 편평세포암종(다양한 조직), 이행상피종양(방광의 악성신 생물)을 포함하는 방광암종, 기관지암, 결장암, 결장직장암종, 위암, 폐의 소세포암 및 비소세포암을 포함하는 폐암, 부신피질암, 갑상선암, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 선암, 땀샘암, 피지샘암, 유두갑상선암, 유두갑상선암, 췌장낭선암, 수양암, 신세포암, 관상피내암 또는 담관암, 용모암, 정상피종, 태생성 암종, 빌름스종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 골형성암, 상피암, 및 상피암종 등을 포함한다.

[0673] 대상 방법을 사용하여 치료될 수 있는 육종은, 제한되는 것은 아니지만, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 척색종, 골원성육종, 골육종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 증피종, 유잉육종(Ewing's sarcoma), 평활근육종, 횡문근육종, 및 다른 부드러운 조직 육종을 포함한다.

[0674] 대상 방법을 사용하여 치료될 수 있는 다른 고품 종양은, 제한되는 것은 아니지만, 신경교종, 정상세포종, 소모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 핍지교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종 및 망막모세포종을 포함한다.

[0675] 대상 방법을 사용하여 치료될 수 있는 골수는, 제한되는 것은 아니지만, a) 만성 골수증식성 질환(다능성 조혈모세포의 종양성 질환); b) 급성 골수성 백혈병(다능성 조혈모세포 또는 제한된 분화능력의 조혈세포의 종양성 형질전환); c) B-세포 CLL, T-세포 CLL 전립프구성 백혈병, 및 모양 세포성 백혈병을 포함하는 만성 림프성 백혈병(CLL; 면역학적으로 미숙하고 기능적으로 무능한 소림프구의 클론 증식), 및 d) 급성 림프아세포 백혈병(림프아구의 축적을 특징으로 함)을 포함한다. 대상 방법을 사용하여 치료될 수 있는 림프종은, 제한되는 것은 아니지만, B-세포 림프종(예를 들어, 버킷 림프종); 호지킨 림프종 등을 포함한다.

[0676] **변이체 ALDH**

[0677] 본 발명 명세서에서는 변이체 ALDH 폴리펩티드를 제공한다. 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 ALDH2의 E487K과 동일한 위치에서 글루탐산-대-리신(E→K) 변화를 포함한다(예를 들어, 성숙 ALDH2의 E487인(도 5A에서 볼드체로 나타내는 MLRAAARFGPRLGRRLL 펩티드 없이), 도 5A에서 도시되는 ALDH2 아미노산 서열의 E501). E→K 치환은 ALDH 폴리펩티드의 효소 활성을 감소시킨다. 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 ALDH 폴리펩티드의 효소 활성을 증가시키는 확인하는 약제에 유용하다. 따라서, 본 발명 명세서에서는 또한 ALDH의 효소 활성을 증가시키는 약제의 확인을 위한 스크리닝 방법에서 폴리펩티드를 사용하는 방법을 제공한다.

[0678] 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 재조합적으로, 예를 들어, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 합성하고, 적당한 숙주 세포에서 핵산을 발현시킴으로써 생성될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 재조합체이다. 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 다른, 비-ALDH 폴리펩티드 또는 다른 거대분자로부터 분리될 수 있고, 일부 구체예에서, 정제될 것이고, 예를 들어, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 99% 초과 순도로 정제될 것이다.

[0679] 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 야생형 ALDH 폴리펩티드와 비교하여 감소된 효소 활성을 나타낸다. 예를 들어, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 대응하는 야생형 ALDH 폴리펩티드의 효소 활성의 약 80%미만, 약 70%미만, 약 60%미만, 약 50%미만, 약 40%미만, 약 30%, 또는 약 25% 미만인 효소 활성을 나타낸다.

- [0680] 예로서, 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 도 6A 또는 도 6B에서 설명하는 아미노산과 비교하여 적어도 E488K 치환을 포함하며, 도 6A 또는 도 6B에서 설명되는 아미노산 서열을 포함하는 ALDH1 폴리펩티드의 효소 활성의 약 80%미만, 약 70%미만, 약 60%미만, 약 50%미만, 약 40%미만, 약 30%, 또는 약 25% 미만인 효소 활성을 나타낸다.
- [0681] 다른 예로서, 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 도 7에서 설명하는 아미노산 서열과 비교하여 적어도 E447K 치환을 포함하며, 도 7에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하는 ALDH3 폴리펩티드의 효소 활성의 약 80%미만, 약 70%미만, 약 60%미만, 약 50%미만, 약 40%미만, 약 30%, 또는 약 25% 미만인 효소 활성을 나타낸다.
- [0682] 다른 예로서, 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 도 12에서 설명하는 아미노산 서열과 비교하여 적어도 E523K 치환을 포함하며, 도 12에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하는 ALDH5 폴리펩티드의 효소 활성의 약 80%미만, 약 70%미만, 약 60%미만, 약 50%미만, 약 40%미만, 약 30%, 또는 약 25% 미만인 효소 활성을 나타낸다.
- [0683] 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 도 6A 또는 도 6B에서 설명되는 아미노산 서열과 비교하여 적어도 E488K 치환을 포함하며, 도 6A 또는 도 6B에서 설명하는 아미노산의 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%를 갖는 아미노산 서열, 약 400 aa 내지 약 450 aa, 또는 약 450 aa 내지 약 501 aa의 연속적인 신장과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 도 6A 또는 도 6B에서 설명되는 아미노산 서열을 포함하며, 도 6A 또는 도 6B에서 설명되는 아미노산과 비교하여 E488K 치환을 포함한다.
- [0684] 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 도 7에서 설명하는 아미노산 서열과 비교하여 적어도 E447K 치환을 포함하고, 도 7에서 설명하는 아미노산 서열의 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%를 갖는 아미노산 서열, 약 350 aa 내지 약 400 aa, 또는 약 400 aa 내지 약 453 aa의 연속적 신장과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 도 7에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하고, 도 7에서 설명하는 아미노산 서열과 비교하여 E447K 치환을 포함한다.
- [0685] 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 도 12에서 설명하는 아미노산과 비교하여 적어도 E523K 치환을 포함하며, 도 12에서 설명하는 아미노산의 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%를 갖는 아미노산 서열, 약 400 aa 내지 약 450 aa, 약 450 aa 내지 약 500 aa, 또는 약 500 aa 내지 약 535 aa을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 도 12에서 설명하는 아미노산 서열을 포함하며, 도 12에서 설명하는 아미노산 서열과 비교하여 E523K 치환을 포함한다.
- [0686] 일부 구체예에서, 대상 변이체 ALDH는 융합 폴리펩티드, 예를 들어, 융합 파트너와 함께 프레임에서 융합된 대상 변이체 ALDH를 포함하는 폴리펩티드이며, 융합 파트너는 ALDH 이외의 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, 융합 파트너는 대상 ALDH 폴리펩티드의 아미노 말단에 부착된다. 다른 구체예에서, 융합 파트너는 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드의 카르복실 말단에 부착된다. 다른 구체예에서, 융합 파트너는 변이체 ALDH 폴리펩티드에 대한 내부 위치에서 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드에 프레임 내 융합된다. 적당한 융합 파트너는, 제한되는 것은 아니지만, 헤마그글루티닌, FLAG, 등을 포함하는 에피토프 태그와 같은 면역학적 태그; 제한되는 것은 아니지만, 형광성 단백질, 효소(예를 들어,  $\beta$ -갈락토시다아제, 루시페라아제, 고추냉이 퍼옥시다아제(horse radish peroxidase) 등), 등을 포함하는 검출가능한 신호를 제공하는 단백질; 융합 단백질의 정제 또는 분리를 촉진하는 폴리펩티드, 예를 들어, 6His 태그 (예를 들어, ALDH/6His), 글루타티온-S-트랜스페라아제 등과 같은 금속 이온 결합 폴리펩티드; 세포내 위치설정을 제공하는 폴리펩티드; 및 세포로부터 분비를 제공하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0687] 일부 구체예에서, 융합 파트너는 에피토프 태그이다. 일부 구체예에서, 융합 파트너는 금속 킬레이트 펩티드이다. 일부 구체예에서, 금속 킬레이트 펩티드는 히스타민 멀티머, 예를 들어, (His)<sub>6</sub>이다. 일부 구체예에서, (His)<sub>6</sub> 멀티머는 변이체 ALDH의 아미노 말단에 융합되고; 다른 구체예에서, (His)<sub>6</sub> 멀티머는 변이체 ALDH의 카르복실 말단에 융합된다. (His)<sub>6</sub>-변이체 ALDH 융합 단백질은 다양한 이용가능한 니켈 친화 킬럼 중 어떤 것(예를 들어, His-결합 수지, Novagen)을 사용하여 정제된다.

[0688] **조성물**

[0689] 본 명세서는 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드를 포함하는 조성물을 제공한다. 대상 ALDH 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 하나 이상의 염, 예를 들어, NaCl, MgCl, KCl, MgSO<sub>4</sub>, 등; 완충제, 예를 들어, 트리스 완충제, N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄술폰산) (HEPES), 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산(MES), 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 나트륨 염(MES), 3-(N-모르폴리노)프로판술폰산(MOPS), N-트리스[히드록시메틸]메틸-3-아미노프로판술폰산(TAPS), 등; 가용화제; 세제, 예를 들어, 비-이온성 세제, 예컨대, Tween-20 등; 프로테아제 억제제 등을 포함할 수 있다.

[0690] **핵산**

[0691] 본 발명 명세서는 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 추가로 제공한다. 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 핵산은 "변이체 ALDH 핵산"으로서 본원에서 언급된다.

[0692] 대상 변이체 ALDH 핵산은 일부 구체예에서, 발현 벡터이다. 일부 구체예에서, 발현 벡터는 원핵 숙주 세포에서 발현에 적합하다. 다른 구체예에서, 발현 벡터는 진핵 숙주 세포에서 발현에 적합하다.

[0693] 발현 벡터는 전사 및 번역 개시 영역을 제공할 것이며, 유도성 또는 구성적일 수 있고, 암호화 영역은 전사 개시 영역, 및 전사 및 번역 종결 영역의 전사 조절 하에 작동가능하게 연결된다. 따라서, 예를 들어, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있으며, 변이체 ALDH 폴리펩티드-암호화 뉴클레오티드 서열은 전사 조절 요소(예를 들어, 프로모터)에 작동가능하게 연결되며, 전사 조절 요소는 유도성 또는 구성적일 수 있다.

[0694] 발현 벡터는 일반적으로 프로모터 서열 근처에 위치되는 편리한 제한 자리를 가져서 이중 단백질을 코딩하는 핵산 서열의 삽입을 제공한다(예를 들어, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열의 삽입을 제공). 발현 숙주에서 작동가능한 선택가능한 마커가 존재할 수 있다. 적당한 발현 벡터는, 제한되는 것은 아니지만, 바이러스 벡터(예를 들어, 백신 바이러스; 폴리오바이러스; 아데노바이러스(예를 들어, Li et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 35:2543 2549, 1994; Borrás et al., Gene Ther 6:515 524, 1999; Li and Davidson, PNAS 92:7700 7704, 1995; Sakamoto et al., H Gene Ther 5:1088 1097, 1999; WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191 ; WO 94/28938; WO 95/1 1984 및 WO 95/00655 참조); 아데노-관련 바이러스(예를 들어, Ali et al., Hum Gene Ther 9:81 86, 1998, Flannery et al., PNAS 94:6916 6921, 1997; Bennett et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 38:2857 2863, 1997; Jomary et al., Gene Ther 4:683 690, 1997, Rolling et al., Hum Gene Ther 10:641 648, 1999; Ali et al., Hum Mol Genet 5:591 594, 1996; Srivastava in WO 93/09239, Samulski et al., J. Vir. (1989) 63:3822-3828; Mendelson et al., Virol. (1988) 166:154-165; 및 Flotte et al., PNAS (1993) 90: 10613-10617 참조); SV40; 단순 헤르페스 바이러스; 인간 면역 결핍 바이러스 (예를 들어, Miyoshi et al., PNAS 94:10319 23, 1997; Takahashi et al., J Virol 73:7812 7816, 1999 참조); 레트로바이러스 벡터(예를 들어, 무린 백혈병 바이러스, 비장괴사바이러스, 및 라우스 육종 바이러스, 하비육종 바이러스, 조류백혈병 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 골수중식성 육종 바이러스 및 유방암 바이러스) 등을 기반으로 한 바이러스 벡터를 포함한다.

[0695] 수많은 적당한 발현 벡터가 당업자에게 공지되어 있고, 다수는 상업적으로 이용가능하다. 하기 벡터는 예로써, 진핵 숙주 세포: pXT1, pSG5 (Stratagene), pSVK3, pBPV, pMSG, 및 pSVLSV40 (Pharmacia)에 대해 제공된다. 그러나, 어떤 다른 벡터가 숙주 세포와 양립가능하다면 사용될 수 있다.

[0696] 적당한 발현 벡터는, 제한되는 것은 아니지만, 바콜로바이러스 벡터, 박테리오파지벡터, 플라스미드, 파지미드, 코스미드, 포스미드, 박테리아 인공 염색체, 바이러스 벡터(예를 들어, 백신 바이러스, 폴리오바이러스, 아데노 바이러스, 아데노-관련 바이러스, SV40, 단순 헤르페스 바이러스 등), P1-계 인공 염색체, 효모 플라스미드, 효모 인공 염색체, 및 관심의 특정 숙주에 특이적인 어떤 다른 벡터(예컨대, E. coli 및 효모)를 포함한다. 하기 벡터들은 예로써; 박테리아 숙주 세포에 대해: pQE 벡터(Qiagen), pBluescript 플라스미드, pNH 벡터, 람다-ZAP 벡터(Stratagene); pTrc99a, pKK223-3, pDR540, 및 pRIT2T (Pharmacia); 진핵 숙주 세포에 대해: pXT1, pSG5 (Stratagene), pSVK3, pBPV, pMSG, 및 pSVLSV40 (Pharmacia)가 제공된다. 그러나, 어떤 다른 플라스미드 또는 다른 벡터는 그것이 숙주 세포와 양립가능하다면 사용될 수 있다.

[0697] 이용되는 숙주/벡터 시스템에 의존하여, 구성적이고 유도가능한 프로모터, 전사 인핸서 요소, 전사 터미네이터 등을 포함하는 어떤 다수의 적당한 전사 및 번역 조절 요소가 발현 벡터에서 사용될 수 있다(예를 들어, Bitter

et al. (1987) *Methods in Enzymology*, 153:516-544).

[0698] 원핵 숙주 세포에서 사용을 위한 적당한 프로모터는, 제한되는 것은 아니지만, 박테리오파지 T7 RNA 폴리머라아제 프로모터; trp 프로모터; lac 오페론 프로모터; 하이브리드 프로모터, 예를 들어, lac/tac 하이브리드 프로모터, tac/trc 하이브리드 프로모터, trp/lac 프로모터, T7/lac 프로모터; trc 프로모터; tac 프로모터 등; araBAD 프로모터; 생체내 조절 프로모터, 예컨대, ssaG 프로모터 또는 관련 프로모터(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 20040131637), pagC 프로모터(Pulkkinen and Miller, *J. Bacteriol.*, 1991 : 173(1): 86-93; Alpuche-Aranda et al., PNAS, 1992; 89(21): 10079-83), nirB 프로모터(Harborne et al. (1992) *Mol. Micro.* 6:2805-2813), 등 (예를 들어, Dunstan et al. (1999) *Infect. Immun.* 67:5133-5141; McKelvie et al. (2004) *Vaccine* 22:3243-3255; 및 Chatfield et al. (1992) *Biotechnol.* 10:888-892 참조); sigma70 프로모터, 예를 들어, 일치 sigma70 프로모터(예를 들어, GenBank Accession Nos. AX798980, AX798961, 및 AX798183 참조); 고정상 프로모터, 예를 들어, dps 프로모터, spv 프로모터 등; 병원성 섬 SPI-2로부터 유래된 프로모터(예를 들어, W096/17951 참조); actA 프로모터(예를 들어, Shetron-Rama et al. (2002) *Infect. Immun.* 70:1087-1096); rpsM 프로모터(예를 들어, Valdivia and Falkow (1996). *Mol. Microbiol.* 22:367-378 참조); tet 프로모터(예를 들어, Hillen.W. and Wissmann,A. (1989) In Saenger.W. and Heinemann,U. (eds), *Topics in Molecular and Structural Biology*, Protein-Nucleic Acid Interaction. Macmillan, London, UK, Vol. 10, pp. 143-162 참조); SP6 프로모터(예를 들어, Melton et al. (1984) *Nucl. Acids Res.* 12:7035-7056 참조) 등을 포함한다.

[0699] 효모에서, 구성적 또는 유도성 프로모터를 함유하는 다수의 벡터가 사용될 수 있다. 검토를 위해, *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 2, 1988, Ed. Ausubel, et al., Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience, Ch. 13; Grant, et al., 1987, *Expression and Secretion Vectors for Yeast*, in *Methods in Enzymology*, Eds. Wu & Grossman, 31987, Acad. Press, N. Y., Vol. 153, pp.516-544; Glover, 1986, *DNA Cloning*, Vol. II, IRL Press, Wash., D.C., Ch. 3; and Bitter, 1987, *Heterologous Gene Expression in Yeast*, *Methods in Enzymology*, Eds. Berger & Kimmel, Acad. Press, N.Y., Vol. 152, pp. 673-684; 및 *The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces*, 1982, Eds. Strathern et al., Cold Spring Harbor Press, Vols. I and II 참조. ADH 또는 LEU2와 같은 구성적 효모 프로모터 또는 GAL과 같은 유도성 프로모터가 사용될 수 있다(*Cloning in Yeast*, Ch. 3, R. Rothstein In: *DNA Cloning Vol. 11, A Practical Approach*, Ed. DM Glover, 1986, IRL Press, Wash., D.C.).

[0700] 적당한 진핵 프로모터(진핵세포에서 기능적인 프로모터)의 비-제한적 예는 CMV 즉시 초기, HSV 티미딘 키나아제, 초기 및 후기 SV40, 레트로바이러스로부터의 LTR, 및 마우스 메탈로티오네인-I를 포함한다. 적절한 벡터 및 프로모터의 선택은 당업자의 수준 내에서 용이하다. 발현 벡터는 또한 번역 개시 및 전사 종결자에 대한 리보솜 결합 자리를 함유할 수 있다. 발현 벡터는 또한 발현을 증폭시키는 적절한 서열일 수 있다.

[0701] 대상 재조합 벡터는 일부 구체에서, 하나 이상의 선택가능한 마커를 포함할 것이다. 게다가, 발현 벡터는 다수의 구체에서, 하나 이상의 선택가능한 마커 유전자를 함유하여 형질변환된 숙주 세포의 선택을 위한 표현형, 예컨대, 디히드로플레이트 환원효소 또는 진핵세포 배양물에 대한 네오마이신 저항, 또는 예컨대 *E. coli*와 같은 원핵 숙주 세포에서 테트라사이클린 또는 암피실린 저항을 제공한다.

[0702] **숙주 세포**

[0703] 본 명세서는 대상 변이체 ALDH 핵산, 예를 들어, 대상 변이체 ALDH 발현 벡터를 포함하는 유전적으로 변형된 숙주 세포를 제공한다. 적당한 숙주 세포는 단세포의 미생물 및 다세포 독립체로서 시험관 내 배양물에서 성장한 다세포 유기체의 세포를 포함한다. 적당한 숙주 세포는 박테리아 세포, 예컨대, 에스케리히아 콜리(*Escherichia coli*); 효모 세포, 예컨대, 사카로미세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*), 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 한세놀라 폴리모르파(*Hansenula polymorpha*), 클루이베르마이세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*), 야로위아 리폴리티카(*Yarrowia lipolytica*), 칸디다 유틸리스(*Candida utilis*), 쉬조사카로미세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*) 등; 곤충 세포, 예컨대, 드로소필라 멜라노가스터(*Drosophila melanogaster*) 세포; 양서류 세포, 예컨대, Xenopus cells; 포유동물 세포, 예컨대 CHO 세포, 3T3 세포 등을 포함한다.

[0704] **스크리닝 방법**

[0705] 본 발명 명세서는 ALDH 작용제를 확인하는 방법을 제공한다. 본 방법은 일반적으로 ALDH 효소에 대한 기질의 존재하에서, 감소된 효소 활성을 갖는 대상 변이체 ALDH 효소와 시험 화합물을 접촉시키는 단계; 및 변이체 ALDH



효소의 효소 활성에서 시험 화합물의 효과를 결정하는 단계를 수반한다. 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드의 효소 활성을 증가시키는 약제는 야생형 ALDH 폴리펩티드의 활성을 증가시키는 후보자 약제이다.

- [0706] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "결정하는"은 정량적 및 정성적 결정을 둘 다 언급하며, 용어 "결정하는"은 "분석하는", "측정하는" 등과 함께 본원에서 서로바꾸어 사용된다.
- [0707] 용어 "후보자 약제", "시험 약제", "약제", "물질" 및 "화합물"은 본원에서 서로 바꾸어 사용된다. 후보자 약제는 수많은 화학적 분류, 전형적으로 합성, 반-합성 또는 자연적으로 발생하는 무기 또는 유기 분자를 포함한다. 후보자 약제는 합성 또는 천연 화합물의 거대 라이브러리에서 발견되는 것을 포함한다. 예를 들어, 합성 화합물 라이브러리는 Maybridge Chemical Co. (Trevillet, Cornwall, UK), ComGenex (South San Francisco, CA), 및 MicroSource (New Milford, CT)로부터 상업적으로 이용가능하다. 희귀 화합물질 라이브러리는 Aldrich (Milwaukee, Wis.)로부터 이용가능하다. 또 다르게는, 박테리아, 진균, 식물 및 동물 추출물의 형태인 천연 화합물의 라이브러리는 Pan Labs (Bothell, WA)로부터 이용가능하거나 또는 용이하게 생산가능하다.
- [0708] 후보자 약제는 50 이상 및 약 10,000 달톤 미만의 분자량을 갖는 소 유기 또는 무기 화합물일 수 있으며, 예를 들어, 후보자 약제는 약 50 달톤 내지 약 100 달톤, 약 100 달톤 내지 약 150 달톤, 약 150 달톤 내지 약 200 달톤, 약 200 달톤 내지 약 500 달톤, 약 500 달톤 내지 약 1000 달톤, 약 1,000 달톤 내지 약 2500 달톤, 약 2500 달톤 내지 약 5000 달톤, 약 5000 달톤 내지 약 7500 달톤, 또는 약 7500 달톤 내지 약 10,000 달톤의 분자량을 가질 수 있다. 후보자 약제는 단백질, 특히 수소 결합과 구조적 상호작용에 필요한 작용기를 포함할 수 있고, 적어도 아민, 카르보닐, 히드록실 또는 카르복실기를 포함할 수 있고, 적어도 2개의 기능적 화학기를 함유할 수 있다. 후보자 약제는 하나 이상의 상기 작용기로 치환되는 순환적 탄소 또는 헤테로고리 구조 및/또는 방향족 또는 다방향족 구조를 포함할 수 있다. 후보자 약제는 또한 펩티드, 다당류, 지방산, 스테로이드, 퓨린, 피리미딘, 유도체, 구조적 유사체 또는 그것의 조합을 포함하는 생분자 중에서 발견된다.
- [0709] 본 발명의 분석은 대조군을 포함하며, 적당한 대조군은 샘플(예를 들어, 시험 약제의 부재하에서 대상 변이체 ALDH 효소 및 기질을 포함하는 샘플)을 포함한다. 일반적으로, 복수의 분석 혼합물은 다른 약제 농도와 병행하여 실행되어 다양한 농도에서 다른 반응을 얻는다. 전형적으로, 이들 농도 중 하나는 음성 대조군으로서, 즉, 농도 0에서 또는 검출 수준 이하에서 작용한다.
- [0710] 다양한 다른 시약이 스크리닝 분석에 포함될 수 있다. 이들은 염, 중성 단백질, 예를 들어, 알부민, 세제 등과 같은 시약을 포함하며, 최적의 효소 활성을 가능하게 하고 및/또는 비-특이적 또는 배경 활성을 감소시키기 위해 사용되는 약제를 포함한다. 프로테아제 억제제, 항-미생물제 등과 같은 분석의 효능을 개선시키는 시약이 사용될 수 있다. 분석 혼합물의 성분은 필요한 활성을 제공하는 어떤 순서에 첨가된다. 배양은 임의의 적당한 온도, 전형적으로 4°C 내지 40°C에서 수행된다. 배양 기간은 최적의 활성을 위해 선택되지만, 또한 최적화되어 빠른 고속대량 스크리닝을 가능하게 한다. 전형적으로 0.1시간 내지 1시간이 충분할 것이다.
- [0711] 관심의 시험 화합물이 시험 화합물의 부재하에서 변이체 ALDH 폴리펩티드의 효소 활성과 비교할 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100% (또는 2-배), 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배, 또는 50-배 초과로써, 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드의 효소 활성을 증가시키는 화합물이다.
- [0712] 일부 구체예에서, 관심의 시험 화합물은 약 1 nM 내지 약 1 mM, 예를 들어, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 75 nM 내지 약 100 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 300 nM, 약 300 nM 내지 약 350 nM, 약 350 nM 내지 약 400 nM, 약 400 nM 내지 약 450 nM, 약 450 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 750 nM, 약 750 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 약 75 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 250 μM, 약 250 μM 내지 약 500 μM, 또는 약 500 μM 내지 약 1 mM의 EC<sub>50</sub>을 가진다.
- [0713] 후보자 약제는 어떤 세포독성 활성을 평가하며, 이는 트리판 블루 다이 익스클루션, MTT (3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐-2H-테트라졸륨 브로마이드) 분석 등과 같은 잘 공지된 분석을 사용하여 분석에서 사용된 세포에 대해 나타낼 수 있다. 세포독성 활성을 나타내지 않는 약제는 후보자 약제로 고려된다.
- [0714] 다수의 구체예에서, 스크리닝 방법은 시험관내에서 무세포 분석으로 수행된다. 일부 구체예에서, 시험관내 무세

포 분석은 정제된 변이체 ALDH를 사용할 것이며, "정제된"은 오염물 또는 어떤 다른 원치않는 성분이 없음을 말한다. 대상 스크리닝 방법에 적당한 정제된 변이체 ALDH는 적어도 약 50% 순도, 적어도 약 60% 순도, 적어도 약 70% 순도, 적어도 약 75% 순도, 적어도 약 80% 순도, 적어도 약 85% 순도, 적어도 약 90% 순도, 적어도 약 95% 순도, 적어도 약 98% 순도, 적어도 약 99% 순도, 또는 99% 초과 순도이다.

[0715] 정제된 변이체 ALDH는 일부 구체예에서 하나 이상의 안정화제의 첨가에 의해 안정화되어 효소 활성을 얻을 것이다. 일부 구체예에서, 정제된 변이체 ALDH의 용액은 변이체 ALDH의 수용액 및 약 10% 내지 약 50% 글리세롤, 예를 들어, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 또는 약 45% 내지 약 50% 글리세롤을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 ALDH의 용액은 하나 이상의 킬레이트제(예를 들어, EDTA 또는 EGTA); NaCl, MgCl<sub>2</sub>, KCl, 등과 같은 염; 완충제, 예컨대 Tris 완충제, 인산완충식염수, 인산나트륨 완충제, 등; 하나 이상의 프로테아제 억제제; 등을 추가로 포함한다.

[0716] 일부 구체예에서, 대상 스크리닝 방법은 시험관내 무세포 분석이다. 일부 구체예에서, 대상 스크리닝 방법에서 사용된 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 재조합 변이체 ALDH이다. 일부 구체예에서, 대상 스크리닝 방법에 사용되는 대상 변이체 ALDH 폴리펩티드는 변이체 ALDH 융합 폴리펩티드이다.

[0717] ALDH 효소 활성을 위한 분석은 당업계에 공지되어 있고, 어떤 공지된 분석은 대상 스크리닝 방법에 사용될 수 있다. 분석의 예는 예를 들어, Sheikh et al. ((1997) *J. Biol. Chem.* 272: 18817-18822) 및 Farres et al. ((1994) *J. Biol. Chem.* 269:13854-13860)를 포함하는 다양한 간행물에서 발견된다. 예를 들어, ALDH 효소 활성은 25°C에서 50 mM 피로인산나트륨 HCl 완충제, pH 9.0, 100 mM 인산 나트륨 완충제, pH 7.4, 또는 50 mM 인산나트륨 완충제, pH 7.4 중에서 분석되며, 완충제는 NAD<sup>+</sup> (예를 들어, 0.8 mM NAD<sup>+</sup>, 또는 그 이상, 예를 들어, 1 mM, 2 mM, 또는 5 mM NAD<sup>+</sup>)와 14 μM 프로피온알데히드, 레틴알데히드, 옥틸알데히드, 페닐아세트알데히드, 4-히드록시노넨알, 등과 같은 기질을 포함한다. NAD<sup>+</sup>의 환원은 분광광도계를 사용하여 340nm에서 또는 형광마이크로포토미터를 사용하는 형광증가에 의해 모니터링된다.

[0718] ALDH 효소 활성은 표준 흡광분광분석을 사용하여, 예를 들어 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드(NAD<sup>+</sup>)의 산화된 형태를 그것의 환원 형태, NADH로 340nm에서 환원 반응을 측정함으로써 US 2005/0171043 또는 WO 2005/057213에서 설명하는 바와 같이 분석될 수 있다. 대표적인 분석에서, 반응은 25°C에서 0.1 NaPPi 완충제, pH 9.5, 2.4 mM NAD<sup>+</sup> 및 기질로서 10 mM 아세트알데히드 중에서 수행된다. 효소 활성은 US 2005/0171043, 또는 WO 2005/057213에서 340 nm에서 NAD<sup>+</sup>의 NADH로 환원 반응에 의해 측정된다. 또 다르게는, NADH의 생성은 NADH를 소비하고 검출가능한 신호를 제공하는 다른 효소 반응과 커플링될 수 있다. 이러한 효소 반응의 예는 디아포라아제-기초 반응이며, 이는 US 2005/0171043, 또는 WO 2005/057213에서 설명되는 바와 같이 레자주린은 그것의 산화된 형광 화합물 레조루핀으로 바뀐다. 590 nm에서 형광성 레조루핀의 검출은 ALDH 효소 활성에서 어떤 변화에 대해 증폭되고 더 민감한 신호를 제공한다.

[0719] **실시예**

[0720] 하기 실시예는 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 공표 및 기재를 당업자에게 제공하기 위해 제시하며, 본 발명자들이 본 발명자들의 발명으로서 간주하는 것의 범주를 제한하는 것을 의도하지 않으며 하기 실험이 모든 또는 유일한 수행된 실험임을 나타내는 것으로 의도하는 것도 아니다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만, 일부 실험적 오류 및 편차는 고려되어야 한다. 달리 나타내지 않는다면, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨이고, 압력은 대기압에서 또는 대기압 근처이다. 표준 약어, 예를 들어, bp, 염기쌍(들); kb, 킬로베이스(들); pl, 피코리터(들); s 또는 sec, 초(들); min, 분(들); h 또는 hr, 시간(들); aa, 아미노산(들); kb, 킬로베이스(들); bp, 염기쌍(들); nt, 뉴클레오티드(들); i.m., 근육 내(로); i.p., 복강내(로); s.c., 피하(로); 등이 사용될 수 있다. 일부 예에서, 예를 들어, 일부 도면에서, 마이크로몰(μM)은 "uM"로서 나타낸다.

[0721] **실시예 1: ALDH 작용제의 확인 및 특징**

[0722] 화합물을 도 4에서 개략적으로 도시되는 바와 같은 방법을 사용하여 스크리닝하였다. 필수적으로, 본 반응을 25°C에서 0.1 NaPPi 완충제, pH 9.5, 2.4 mM NAD<sup>+</sup> 및 기질로서 10 mM 아세트알데히드에서 수행하였다. 효소 활성

은 340nm에서 NAD<sup>+</sup>에서 NADH로의 환원 반응에 의해 측정된다. 또 다르게는, NADH의 생성은 NADH를 소비하고 검출가능한 신호를 제공하는 다른 효소에 의한 반응과 커플링 될 수 있다. 이러한 효소에 의한 반응의 예는 레자주린에서 그것의 산화된 형광 화합물 레조루핀으로 바뀌는 디아포라아제-기초 반응이다.

[0723] 예를 들어, ALDH 효소 활성화에 대한 120  $\mu$ l 반응 혼합물은 하기 성분들을 포함한다:

[0724] 43  $\mu$ l 150 mM 피로인산나트륨 (NaPPi) 완충제, pH 9.0;

[0725] 30  $\mu$ l 10 mM NAD<sup>+</sup>;

[0726] 15  $\mu$ l 80 mM 아세트알데히드;

[0727] 1  $\mu$ l의 레자주린(H<sub>2</sub>O에서 0.2 mg/ml);

[0728] 1  $\mu$ l의 디아포라아제(1 단위, 예를 들어, 클로스트리디움 클루이베리(*Clostridium kluyveri*) 유래);

[0729] 2  $\mu$ l의 변이체 ALDH2 (예를 들어, 0.5-2  $\mu$ g/ $\mu$ l에서 2  $\mu$ l의 변이체 ALDH2); 및

[0730] 시험할 약제를 포함하는 28  $\mu$ l의 용액, 약제는 적절한 용매에서 재현탁되었다(예를 들어, 수용액, DMSO 등).

[0731] 대략 65,000개 화합물을 스크리닝하였다. 다수의 화합물은 ALDH2의 활성을 증가시키는 것을 확인하였다. 결과를 하기 표 1에 나타낸다.

표 1

| 화합물 | Alda-   | EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) |
|-----|---------|-----------------------------|
| 1   | Alda-52 | 3                           |
| 2   | Alda-59 | 4.6                         |
| 3   | Alda-72 | 2.92                        |
| 4   | Alda-71 | 16.55                       |
| 5   | Alda-53 | 1.09                        |
| 6   | Alda-54 | 1.72                        |
| 7   | Alda-68 | 18.53                       |
| 8   | Alda-61 | 6.44                        |
| 9   | Alda-60 | 4.96                        |
| 10  | Alda-70 | 5.57                        |
| 11  | Alda-69 | 8.9                         |
| 12  | Alda-73 | 3.55                        |
| 13  | Alda-67 | 3.42                        |
| 14  | Alda-66 | 2.66                        |
| 15  | Alda-65 | 8.41                        |
| 16  | Alda-68 | 12.6                        |
| 17  | Alda-56 | 3.65                        |
| 18  | Alda-57 | 1.4                         |
| 19  | Alda-64 | 2.2                         |
| 20  | Alda-63 | 12.39                       |
| 21  | Alda-62 | 14.69                       |

[0732]

ALDH2 활성을 조절하는 화합물 1-21의 활성을 도 1-3 및 8-11에 도시한다. 화합물의 구조를 또한 나타낸다.

[0733]

도 8-11은 ALDH1 활성제 Alda-81, Alda-83, 및 Alda-84의 구조를 도시한다. Alda-81, Alda-83, 및 Alda-84를 E488K ALDH1 돌연변이 재조합 단백질에 대해 130,000개의 화합물의 고속대량 스크리닝에 의해 확인하였다. 스크리닝 분석은 아세트알데히드 대신에 옥틸알데히드(장쇄 지방족 알데히드) 및 페닐아세트알데히드(방향족 알데히드의 예)를 사용하였다. 도 9는 ALDH 작용제의 기질 선택성의 예를 나타낸다. 도 10 및 11은 ALDH 작용제의 기질 선택성 및 ALDH 동질효소 선택성을 보여준다. 도 10 및 11은 ALDH 작용제의 기질 선택성 및 ALDH 동질효소 선택성을 보여준다.

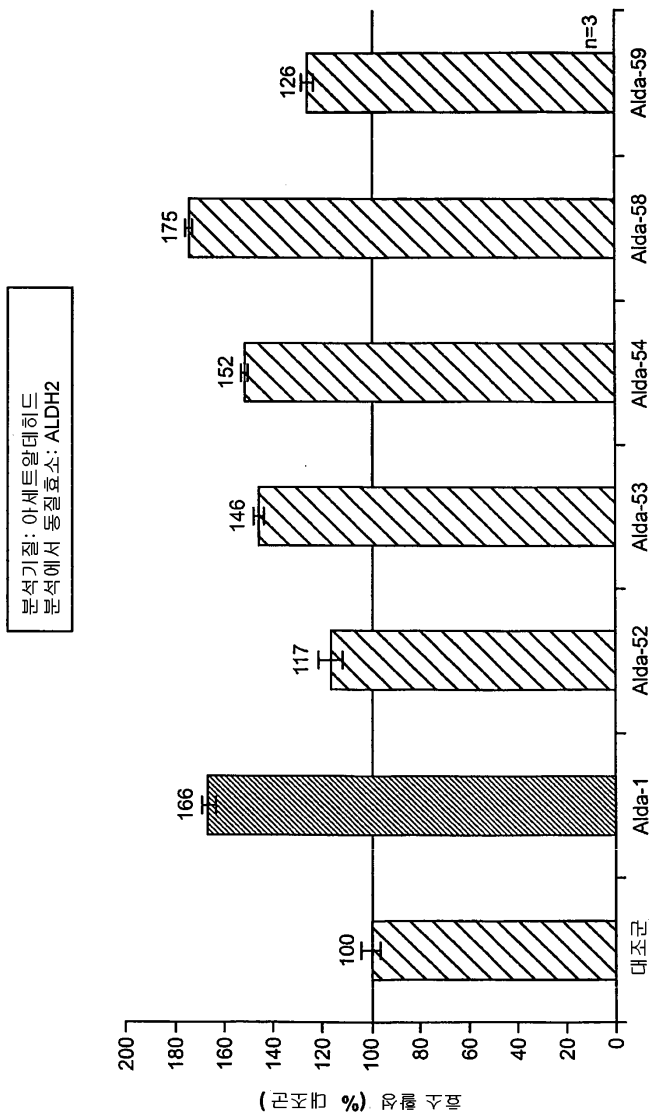
[0734]

- [0735] 실시예 2: 식물-유래된 ALDH 작용제
- [0736] 식물-유래된 화합물 사프롤, 이소사프롤, 피펠린, 세사민, 캅사이신에 대한 시약을 Sigma-Aldrich Chemicals로부터 구입하였고 디히드로메티스티신을 AvaChem Scientific으로부터 구입하였다. 피펠린 관련 화합물, Alda-101 내지 Alda-112를 표준 유기 화학에 의해 합성하였다. 모든 시험 화합물을 디메틸-설폭시드(DMSO)에 용해하여 20 mM의 저장 용액을 얻었다. N-말단에서 다른 제조합 ALDH 동질효소와 His-에피토프 태그를 공개된 방법에 따라서 BL21 *E. coli* 숙주 세포에서 구성, 클로닝 및 발현시켰다(Chen et al., 2008 Science 321 :1493). 박테리아는 30°C에서 단백질 발현을 위한 0.5 mM IPTG 유도를 받았다. 니켈 친화성 컬럼에 의한 제조합 단백질의 정제를 제조업자의 설명서에 따라서 표준 프로토콜을 사용하여 수행하였다(Novagen, WI, USA).
- [0737] ALDH 효소 활성을  $\lambda$  340 nm에서  $\text{NAD}^+$ 에서 NADH으로 환원 반응에서 정제된 제조합 단백질(15 ug)을 사용하여 분광광도계를 사용하여 결정하였다(Rex et al., 1985, *Alcohol Clin Exp Res* 9: 147). 시험 화합물의 존재 하 또는 부재하에서 모든 분석을 25°C에서 0.1 피로인산나트륨 완충제 중에서, pH=9.5, 2.4 mM  $\text{NAD}^+$  및 기질로서 10 mM 아세트알데히드 또는 페닐아세트알데히드로 수행하였다.
- [0738] 도 13은 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 3분 동역학적 분석에서 다른 화합물(50  $\mu\text{M}$ )에 의한 ALDH3의 활성을 도시한다. 효소 활성을 대조군으로서 DMSO 비히클을 단독으로 사용하여 백분율로 나타낸다(100%), (n=3; \*\*p<0.01 vs. 대조군).
- [0739] 도 14는 기질로서 페닐아세트알데히드를 사용하여 3-분 동역학적 분석에서 다른 화합물(50  $\mu\text{M}$ )에 의한 ALDH3의 활성을 도시한다. 효소 활성은 대조군으로서 DMSO 비히클을 단독으로 사용하여 백분율로 나타낸다(100%), (n=3; \*\*p<0.01 vs. 대조군).
- [0740] 도 15는 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 ALDH3 효소 활성에서 사프롤(Alda-89)의 투약 효과를 도시한다. Alda-1가 ALDH3 동질효소의 효소 활성에서 어떤 효과를 갖지 않음을 주목한다(n=3; \*\*p<0.01 vs. 대조군).
- [0741] 도 16은 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 피펠린의 합성 유도체 화합물(Alda-101-Alda-112, 50  $\mu\text{M}$ )에 의한 ALDH3 효소 활성의 활성을 도시한다(n=3; \*\*p<0.01 vs. 대조군).
- [0742] 도 17은 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 ALDH2 동질효소의 효소 활성에서 사프롤의 고농도(Alda-89, 500  $\mu\text{M}$  & 1000  $\mu\text{M}$ )의 억제 효과를 도시한다. 이 억제는 ALDH2 활성제 Alda-1 (40  $\mu\text{M}$ )의 공동 배양에 의해 방지되고 뒤바뀔 수 있다(n=3; \*\*p<0.01 vs. 대조군).
- [0743] 도 18은 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 ALDH2 동질효소의 효소 활성에서 사프롤(Alda-89, 1000  $\mu\text{M}$ )의 억제 효과의 15-분 동역학적 측정을 도시한다. 이 억제는 ALDH2 활성제 Alda-1 (40  $\mu\text{M}$ )의 공동 배양에 의해 방지되고 뒤바뀔 수 있다. 대조군은 DMSO 비히클 단독이다.
- [0744] 실시예 3: ALDH 작용제에 의한 방사선 피부염의 치료
- [0745] 방사선 피부염은 고형 종양에 대해 방사선치료를 받은 사람 환자에 의해 경험되는 통증성 부작용이다. 방사선 피부염은 피부에 급성 산화적 손상에 기인하는 것으로 믿어지며, 과산화지방질 및 4-히드록시노넨알과 같은 반응성 알데히드의 축적을 야기한다. 이 실시예에서, Alda-1은 방사선에 노출 동안 ALDH 활성을 유지함으로써 방사선 피부염을 감소시키는 것으로 보여진다. C57B1/6J 마우스를 200  $\mu\text{l}$ 의 3mM Alda-1 (95% 에탄올 중) 또는 200  $\mu\text{l}$  95% 에탄올 단독(비히클 대조군)의 부재 또는 존재하에서 1일 당 6Gy 감마선 조사에 노출시켰다. Alda-1 또는 에탄올 단독을 국소적으로 전체 10세션 동안 각 방사선 치료 5분 전과 5분 후에 적용하였다(60 Gy 전체, 5세션 후 2일 쉬고 6 Gy/일). 마우스를 안락사시키고 노출된 피부를 해부하였고, 라이시스 버퍼(ALDH2 활성 분석에 대해, 도 18)에서 균질화하거나 또는 4%-파라포름알데히드(조직학적 분석, 도 19)에서 고정시켰다.
- [0746] 도 19 비-조사 대조군 피부와 비교할 때 6Gy 감마방사선이 유의하게 감소된 ALDH 활성을 도시한다. 3mM Alda-1 (95% 에탄올 중)의 국소 투여는 6Gy 감마선조사에 의해 유발된 ALDH의 억제를 유의하게 약화시켰다(n=4, \*P<0.05).
- [0747] 도 20은 C57B1/6J 마우스에서 방사선 후 상피 두께를 도시한다. 상피 두께는 방사선-유발된 피부 손상의 측정으로서 사용된다(Kim et al, 2004 Journal of the American College of Nutrition, Vol. 23, 157-162). 헤마톡실린과 에이오신 자국 피부 부분의 정량분석은 6Gy 조사에 5일 노출에 의해 유발된 상피 두께를 나타내었고, 비히클 대조군과 비교할 때, Alda-1 처리군에서 유의하게 감소되었음을 나타내었다(n=6, \*p<0.05)

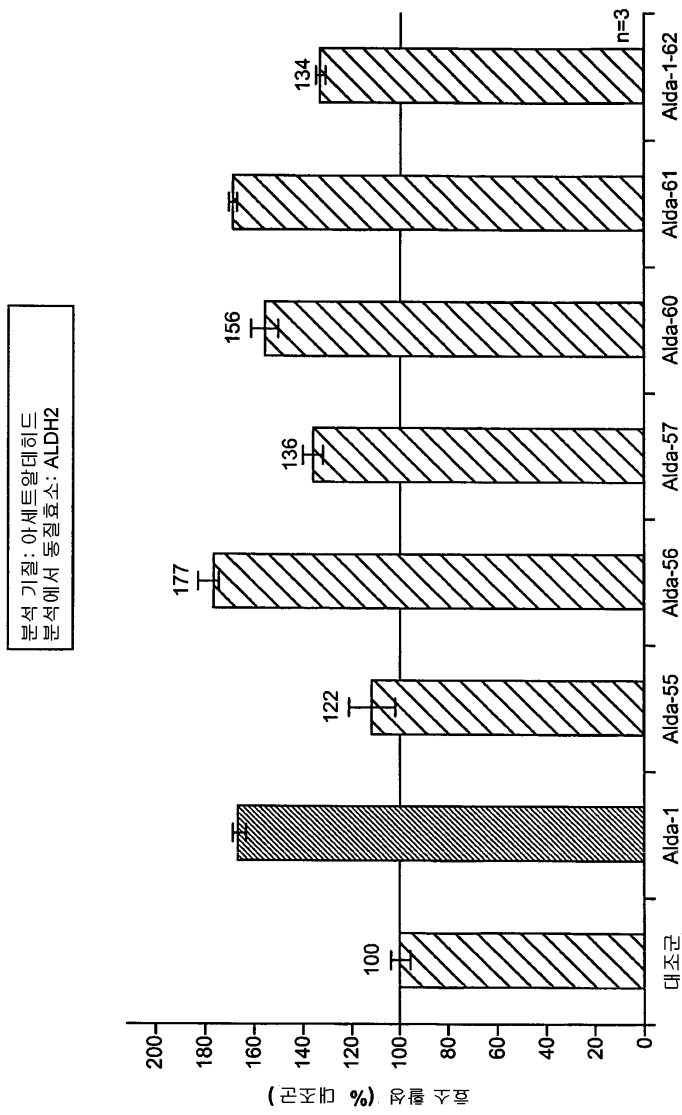
- [0748] 실시예 4: 방사선 치료로 종양을 민감화
- [0749] 방사선 치료의 효과에서 Alda-1의 영향을 결정하기 위해, C57B1/6J 마우스를 SCC VII 뮤린 편평세포 암세포 ( $5 \times 10^5$ )로 피하에 접종하였고 방사선 치료 5분 전 및 5분 후 사용한 Alda-1 (95%에탄올 중에서  $200 \mu\text{l}$ 의 3mM Alda-1) 또는 에탄올( $200 \mu\text{l}$ 의 95% 에탄올)의 부재 또는 존재하에서 방사선치료에 노출시켰다. 종양 부피를 처리 시작에서 종양이 그것의 출발 크기의 4배에 도달할 때까지 매일 측정하였다(Ning et al., 2008, Mol Cancer Therapy 7: 1569-78).
- [0750] 도 21은 방사선 치료 시 Alda-1 치료의 부정적 영향이 없음을 도시한다. 방사선 피부염에서 Alda-1의 치료 적용은 종양 성장을 억제하기 위한 방사선 치료의 효과에 영향을 미치지 않는다. 대조적으로, Alda-1의 처리는 에탄올 비히클 대조군과 비교할 때(녹색선) 방사선 처리(적색선)에서 종양의 종양의 민감성이 유의하게 증가하였다 ( $n=6$ ,  $*p<0.01$ ). Alda-1은 에탄올 처리 마우스(검정선)와 비교할 때 비-조사 마우스(푸른선)에서 종양 성장에서 효과가 없었다
- [0751] 실시예 5: ALDH 작용제에 의한 에탄올의 향상된 대사 및 해독
- [0752] C57B1/6J 마우스(수컷, 25-30g)를 에탄올 섭취의 향상된 해독을 증명하기 위한 실험에서 사용하였다. ALDH 작용제 Alda-1 (83 mg/kg) 및 Alda-89 (166 mg/kg)의 조합 또는 PEG400 비히클 단독을 3.3 g/kg에서 에탄올의 첼린지 15분 전에 동물에 경구로 전달하였다. 에탄올을 또한 47.5% (v/v) 용액으로써 경구로 전달하였다. 수직적인 사육 활동 및 행동적 스코어의 기능적 분석(Majchrowicz, 1975, Psychopharmacologia 43:245-254)을 120분의 기간 동안 에탄올 섭취 후 매 30분 마다 수행하였다. 혈액 알코올 수준(BAL) 측정의 실험 동안 50  $\mu\text{l}$ 의 혈액 샘플을 에탄올 전달 45분의 시점에 각 동물의 복재 정맥으로부터 취하였다. BAL을 Analox 알코올 분석기(Lunenburg, MA)를 사용하여 표준 방법에 의해 결정하였다(Zahr et al., 2009, Neuropsychopharmacology 34, 1427-1442).
- [0753] 도 22는 ALDH 작용제에 의한 에탄올의 향상된 대사 및 해독의 실험적 프로토콜을 도시한다. 처리 및 대조군에 대해 각각 15마리의 동물을 사육 활동(도 23) 및 행동의 스코어링(도 24)에 의한 기능적 분석에 사용하였다. 각각 10마리의 동물을 혈액 알코올 수준의 결정에 사용하였다(도 25).
- [0754] 도 23은 사육 활동에 의한 기능적 분석을 도시한다. 수직적 카운트를 모니터링하였고 에탄올 섭취 후 30, 60, 90 및 120에 3분 기간 동안 각 동물에 대해 합계를 냈다( $n=15$ ;  $**p<0.01$  vs. 비히클 대조군).
- [0755] 도 24는 행동의 스코어링에 의한 기능적 분석을 도시한다. 각 동물을 모니터링하였고 1 : 사육, 2: 진정, 3: 경한 운동실조, 4: 중증의 운동실조, 5: 두위반사의 상실의 할당된 스코어링 시스템을 사용하여 에탄올 섭취 후 30, 60, 90 및 120분에 스코어링하였다. 각 컬럼을 평균 15마리의 동물로서 표현하였다.
- [0756] 도 25는 ALDH 작용제 또는 비히클 단독으로 처리한 동물의 혈액 알코올 수준 측정을 도시한다. 혈액 샘플을 에탄올 섭취 45분 후의 시점에 각 동물로부터 복재정맥으로부터 회수하였다( $n=15$ ;  $**p<0.01$  vs. 비히클 대조군).
- [0757] 본 발명이 그것의 특이적 구체예에 대해 기술된 한편, 본 발명의 정신과 범주로부터 벗어남이 없이 당업자는 다양한 변형을 만들고 동등물을 대신 사용할 수 있음이 이해되어야 한다. 게다가, 다수의 변형이 본 발명의 목적, 정신과 범주에 대한 물질, 과정, 과정 단계 또는 단계들의 특정 상황, 재료, 조성물을 적용하여 만들어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 본원에 첨부되는 청구범위의 범주 내인 것으로 의도된다.

도면

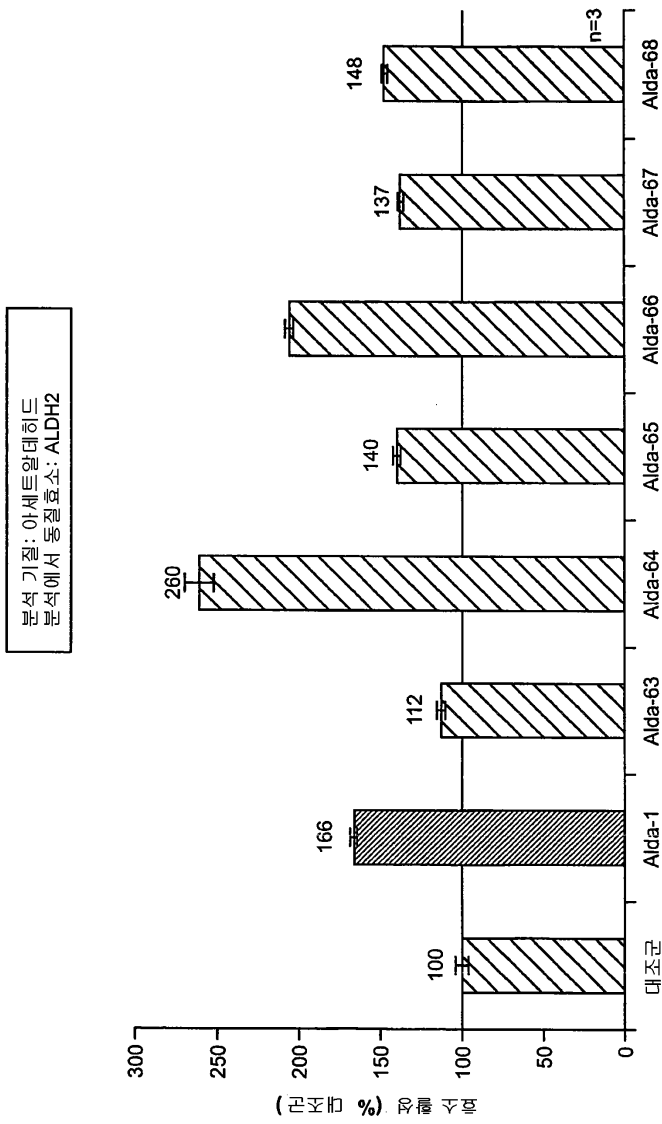
도면1



도면2

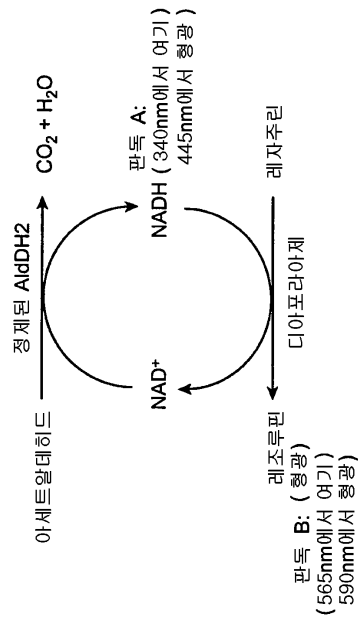


도면3





도면4



도면5a

1 **mlraaarfgp rlgrrllsaa** atqavpapnq qpevfncqif innewhdavs rktftvmps  
 61 tgevicqvae qdkedvdkav kaaraafqlg spwrmdash rgrllnrilad lierdtyla  
 121 aletldngkp yvisylvldld mvlkclryya gwadkyhgkt ipidgdfsfy trhepvvcg  
 181 qilpwnfp11 mqawklgpal atgnvvvmkv aeqptltaly vanlikeagf ppgvvniwpg  
 241 fgptagaايا shedvdkvaf tgstajgrvi qvaagssnlk rvtlelggks pniimsadam  
 301 dwaveqahfa lffngqccc agsrftvqed iydefiversv araksrvvgn pfdskteggp  
 361 qvdetqfkk1 lgyintgkqe gakkllcgggi aadrgyfiqp tvfgdvqdgmm tiakeeifgp  
 421 vmqilkkfkti eevvgranns tyglaaavft kdldkanyis qalqagtww ncydvfgaqs  
 481 pfggykmsgs grelgeyglq ayt~~e~~vtktvtv kvpgkns (SEQ ID NO:1)

도면5b

1 mlraaarfgp rlgrrllsaa atqavpabnq pvefncqif innewhdavs rktfptvnp  
61 tgevicqvae gkdedvckav kaaraafqlg spwrmdash rgrllnrlad lierdrtyla  
121 aletldngkp yvisylvdld mvlkclryya gwadkyhgkt ipidgdfsfy trhepvgvvcg  
181 qipwnfp11 mqawklgp1al atgnvvmkv aeqtblitaly vanlikeagf ppgvwnivpg  
241 fgptaga1a1a shedvkvaf tgsteigrvi qvaagssnlk rvtlelggks pnimsdadm  
301 dwaveqahfa lffngggccc agsrtfvqed iydeifersv araksvvgn pfdskteqgp  
361 qvdetqfkk1 lgyintgkqe gakilcgggi aadryfiq1p tvfgdvqdg1m tiakeeifgp  
421 vmqilkfkt1 eevvgranns tyglaaavft klddkany1s galqagtvw ncydvfgaqs  
481 pfggykmsgs grelgeyglq ayt~~k~~vkktvtv kvpqkns (SEQ ID NO:2)

도면6a

1 msssgtpdpl vlltdlkiqy tkifinnewh dsvsgkfkfpv fnpateeeelc qveegdkedv  
61 dkavkaarqa fqigspwrtn dasergrlly kladlierdr lllatmesmn gqklysnayl  
121 sdllagcikt1 rycagwacki qgrtipidgn fftytrhepi gvcgqiipwn fplvmliwki  
181 gpalscgnv vvkpaetpl talhvaslik eagfppgvvn ivpgytag aiishmdid  
241 kvaftgstev gklikeaagk snlkrvtlel gkspcivla dacldnavef ahgvyfhqg  
301 qcciaasrif veesiydefv rrsverakky ilgnpltpgv tqgpqidkeq ydkildlies  
361 gkkegaklec gggpwnkgy fvqptvfnv tdemriakee ifgvpvgqimk fkslddvikr  
421 anntfyglsa gvftkdicka itissalqag tvwvncygvv saqcpfggfk msgngrelge  
481 ygfheytevk tvtvklsqkn s (SEQ ID NO:3)

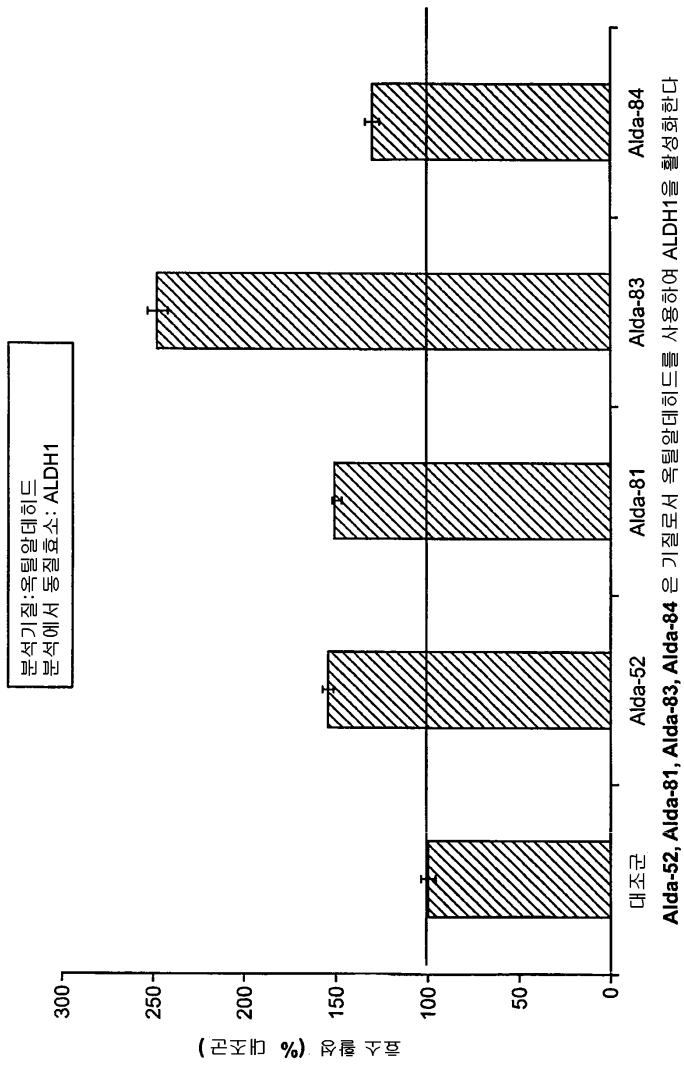
도면6b

1 msssqtldlp vlltdlkigy tkifinnewh dsvsgkkfpv fnpateeeelc qveegdkedv  
61 dkavkaarqa fqigspwrtm dasergilly klaclierdr lllatmesmn ggklysnayl  
121 ndlagcikt1 rycagwadki ggrtipidgn fftytrhepi gvcgqiipwn fplvmliwki  
181 gpaiscgntv vvkpaetpl talhvaslik eagfppgvvn ivpgyptag aaisshmid  
241 kvaftgstev gklikeaagk snlkrvtlel ggkspcivla dadldnavef ahhgvyhgg  
301 qcciaasrif veeslydefv rrsverakky ilgnlptgv tqgqidkeq ykildlies  
361 gkkekaklec gggpwgkgy fvgptvsnv tdenriakee ifgpvqgimk fkslddvikr  
421 anntfyglsa gvftkdidka itissalqag tvwvncygvv saqepfggfk ,msgngrelge  
481 ygfheytevk tvtkisqkn s (SEQ ID NO:4)

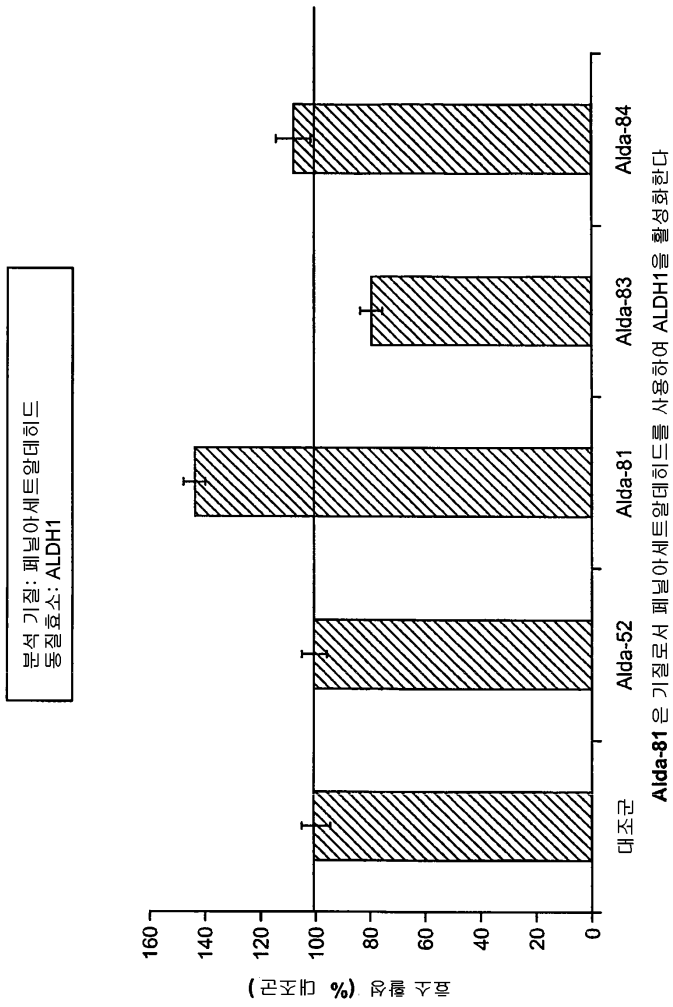
도면7

1 mskiseavkr apaafssgrt rplqfriqqi ealqrligeq eelvgalaa dlhknewnay  
61 yeevvyvlee ieymiqklpe waadepvekt pqtqqdeleyi hsepigvvlv igtwnyppfni  
121 tiqpmvgaia agnsvvlkps elsenmasll atilpqyldk dlypvinggv petteliker  
181 fdhilytgst gvskiimtaa akhltpvtle lggkspcyvd kncdldvacr riawakfms  
241 ggtcvapdyi lcdpsiqnqi veklkslke fygedakksr dygrilsarh fgrvnglieg  
301 qkvayggtgd aatryiapti ltdvdpspvy mqeefgpvl pivcvrlee aiqfinqrek  
361 pialymfssn dkvikkmiae tssggvaand viwhitlhl pfgsvgnsgm gsyhgkksfe  
421 tfsrrrsclv rplmndeglk vryppspakm tqh (SEQ ID NO:5)

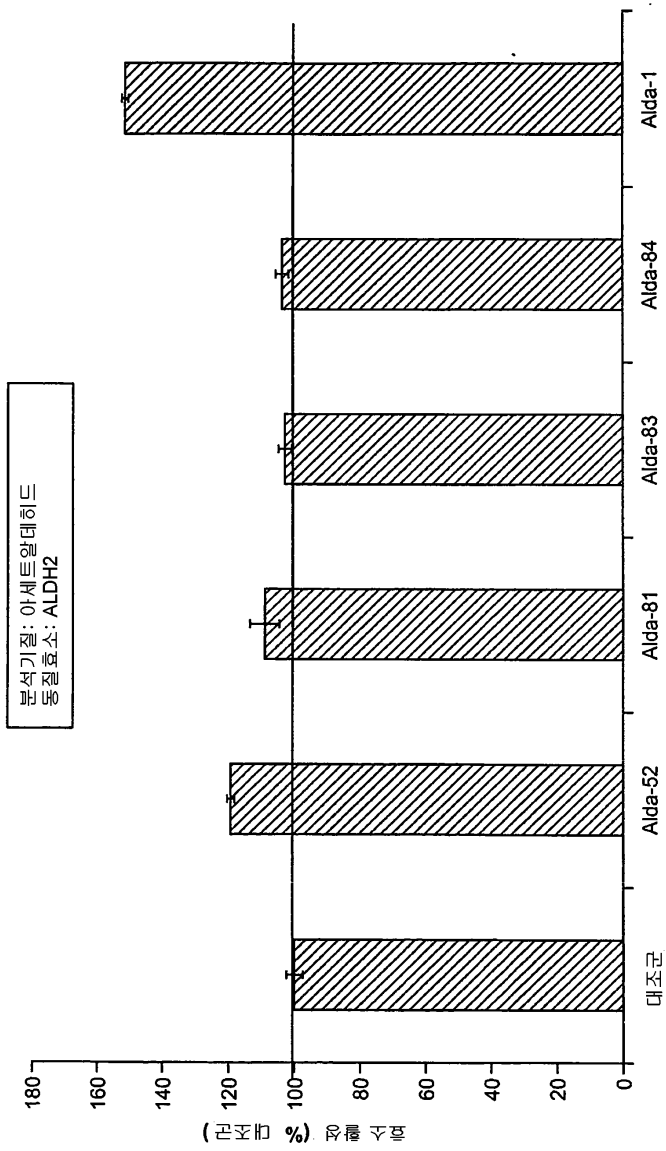
도면8



도면9



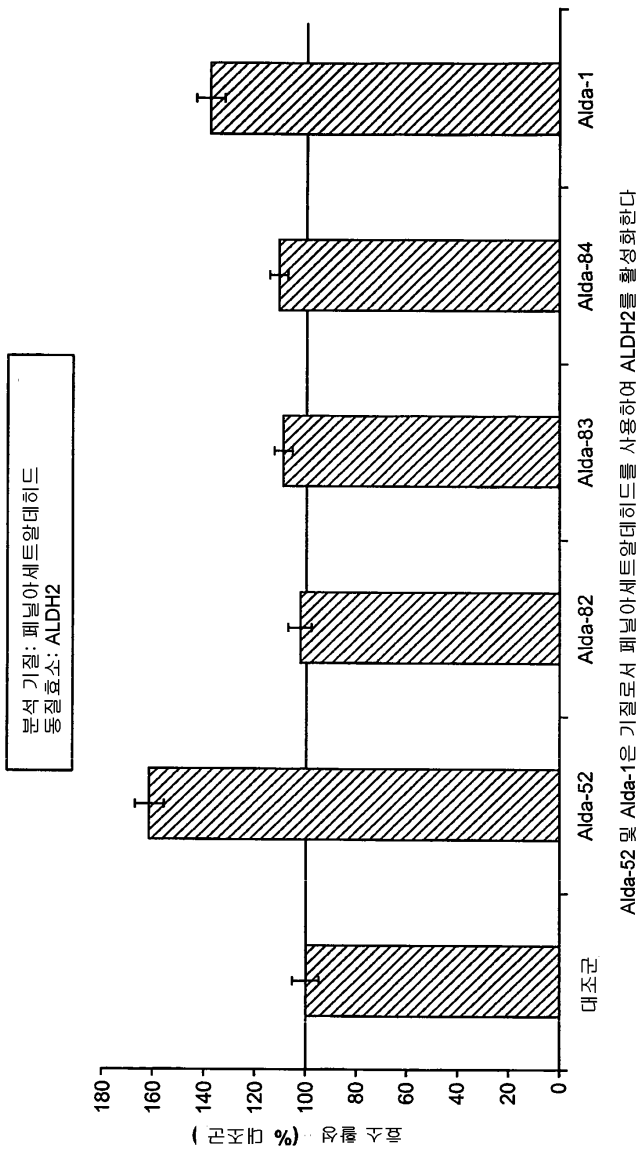
도면10



Alda-52, Alda-81, Alda-1은 기질로서 아세트알데히드를 사용하여 ALDH2를 활성화한다



도면11



도면12

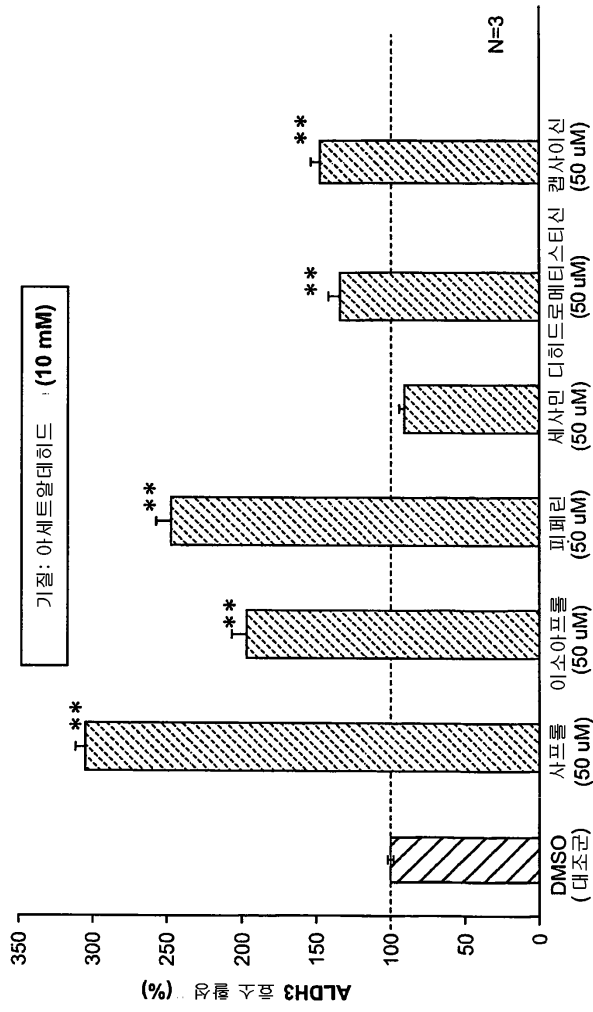
```

1  matciwlrsc garrlgstfp gcrllrpragg lvpasgppag paqlrcyagr laqlsaallr
61  tdsfvgygrwl paaatfpvqd pasgaalgmv adcgvreata avraayefac rrwrevsaker
121  ssllrkwynl miqnkddlar iitaesgkpl keahgeillys afflewsee arrvygdiih
181  tpakdrrealv lkqpigvaav itpwnfpsam itrkvgaala agctvvvkpa edtpfsalal
241  aelasqagip sgvynvlpcs rknakevgea ictdplvski sftgstttgk illhhaansv
301  krsvmelgg1 apfivfclsan vdgavagama skfntggtc vcsngflvqr gihdafvkaf
361  aeamknlrv gngfeegtq gplinekave kvekvndav skgatvvtgg kxhqlgknff
421  eptllcnvtq dmlctheetf gplapvikfd teesaialan aadvglagyf ysqdpaqiwr
481  vaeqlievgmv gvneglissv ecpfggvkqs glgregskyg ideylelkyv cygg1
      (SEQ ID NO:6)

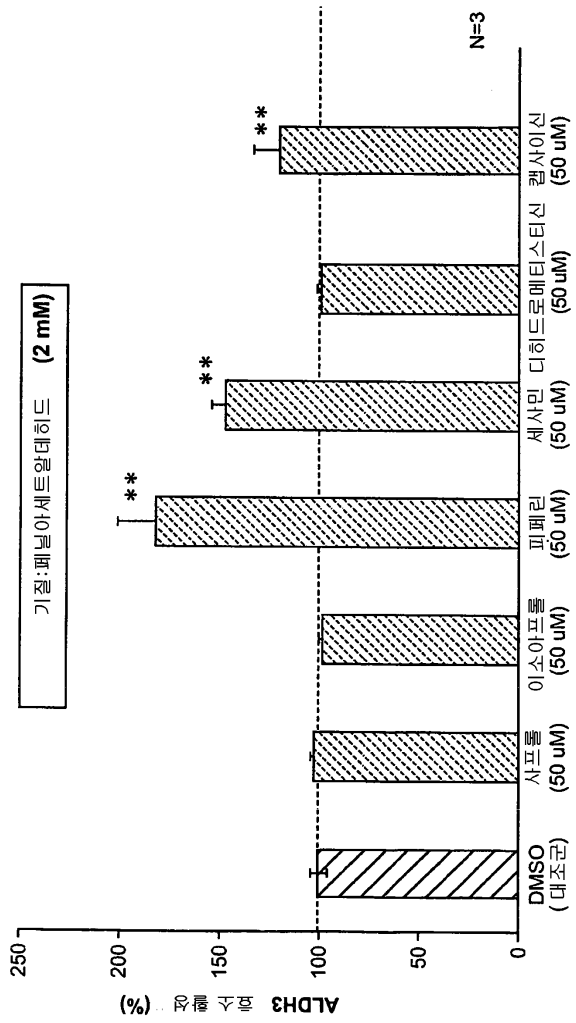
```

4

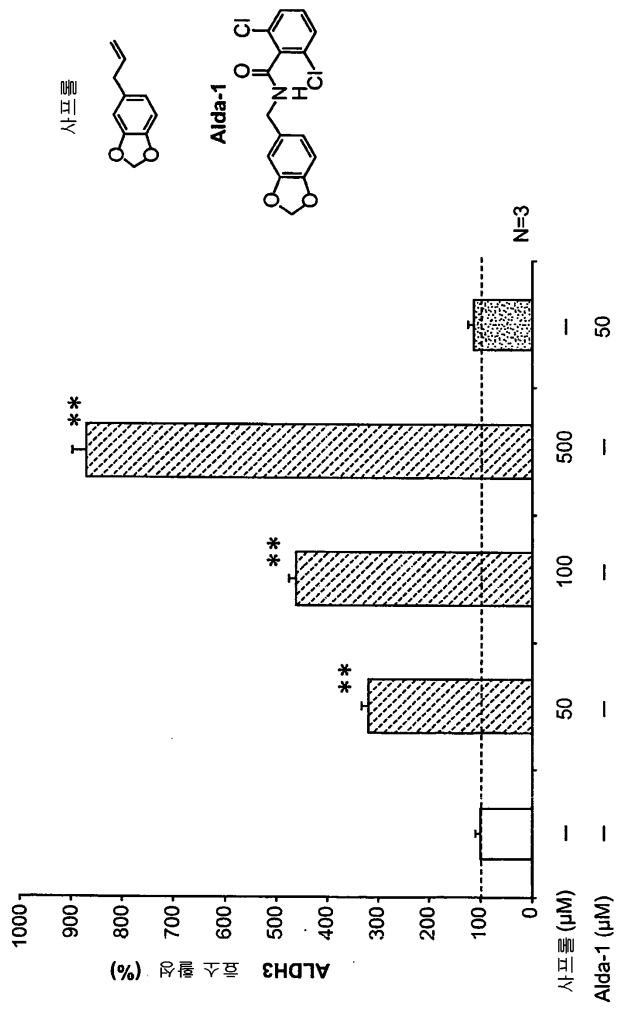
도면13



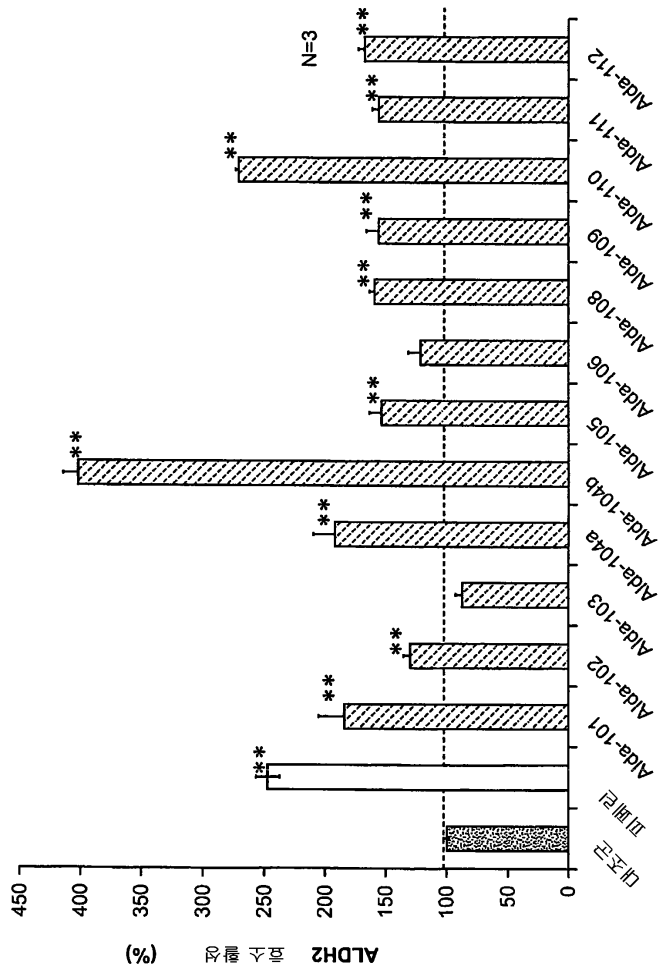
도면14



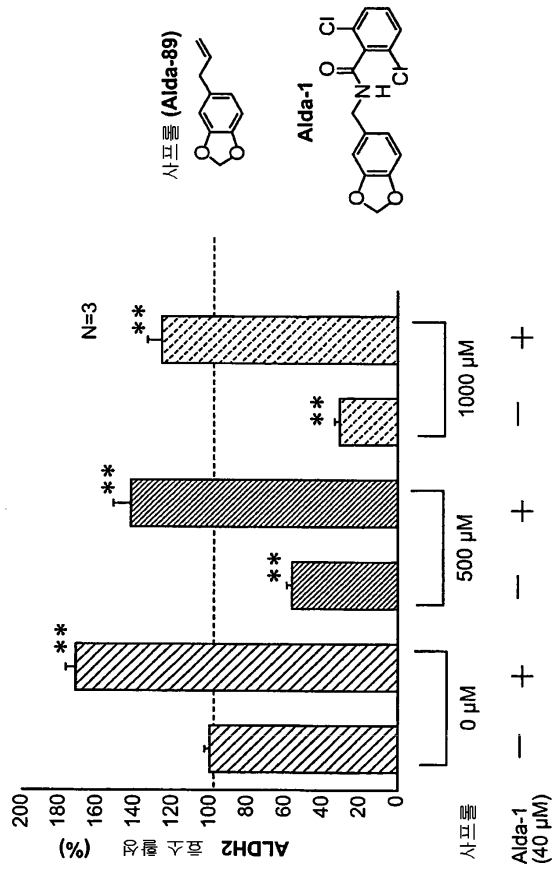
도면15



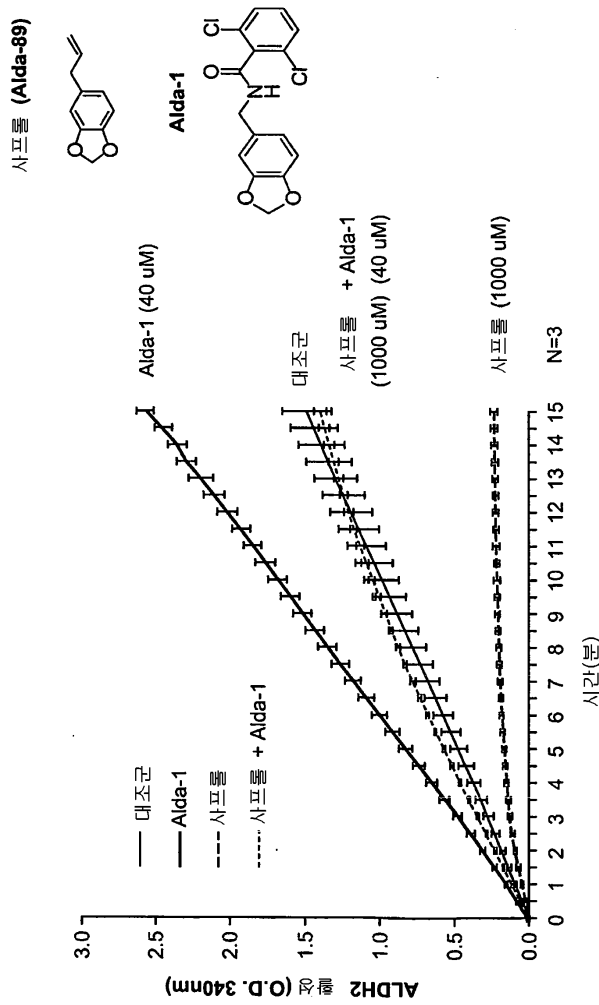
도면16



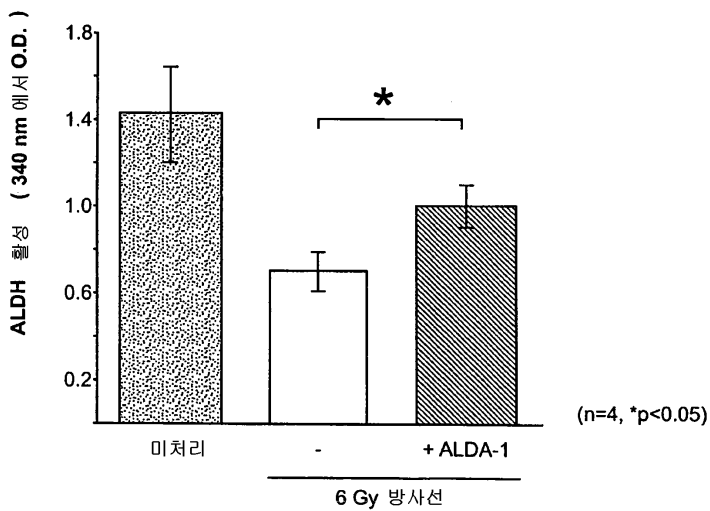
도면17



도면18

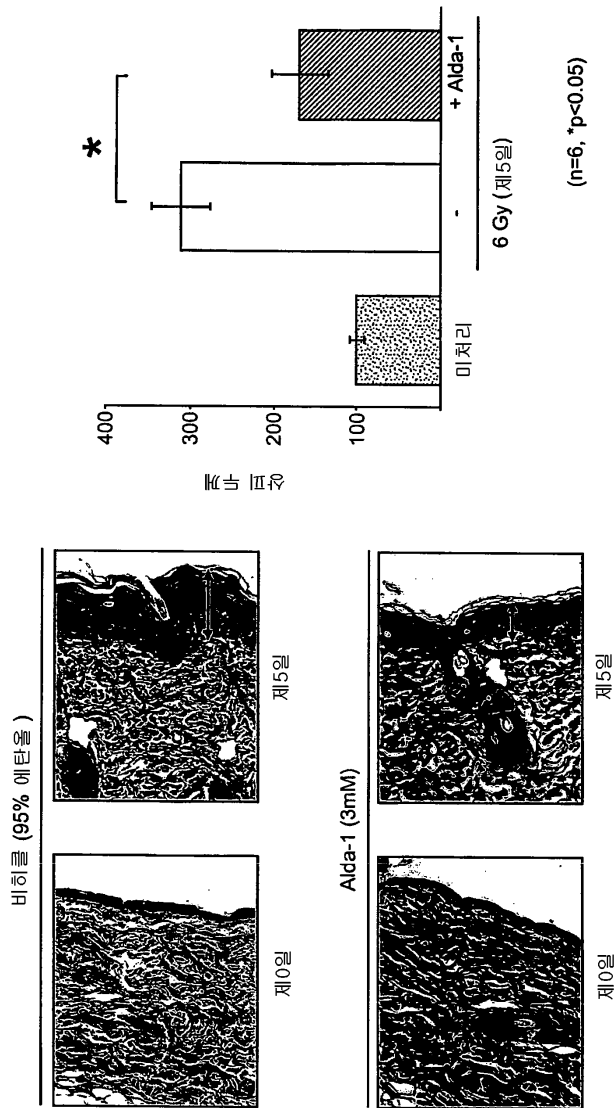


도면19

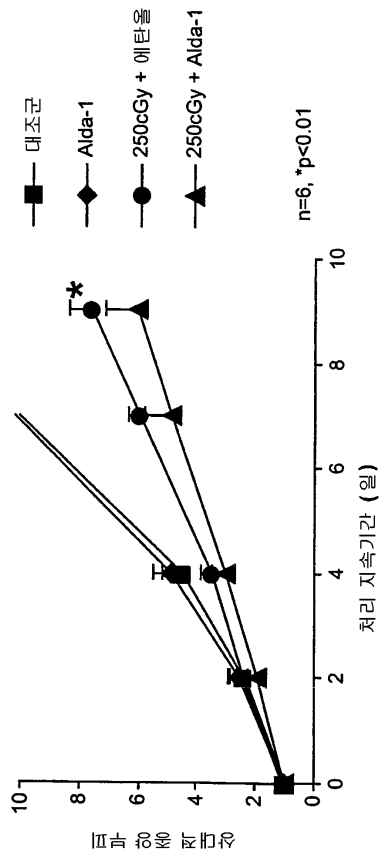




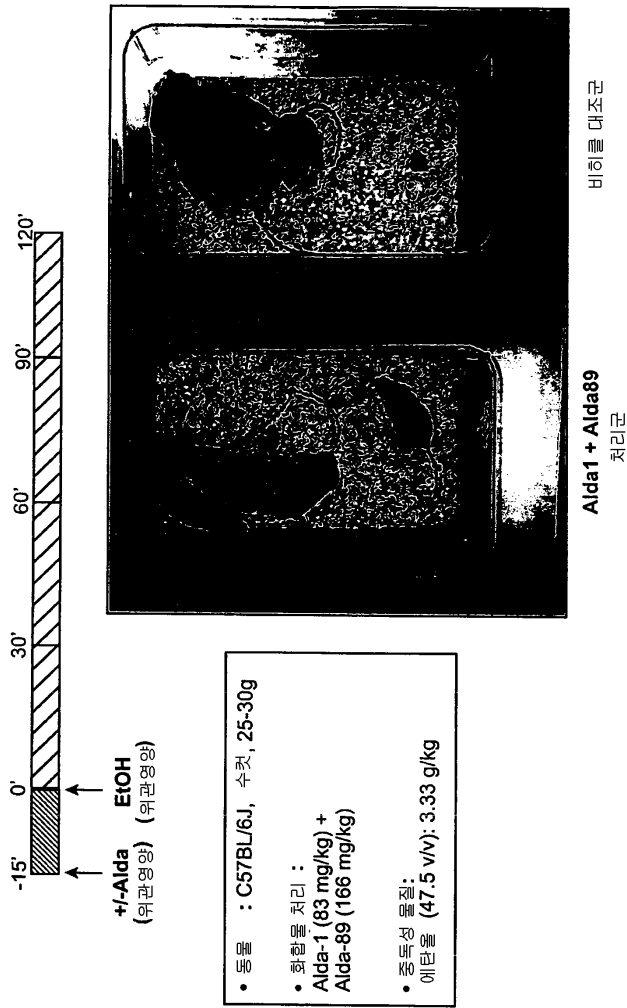
도면20



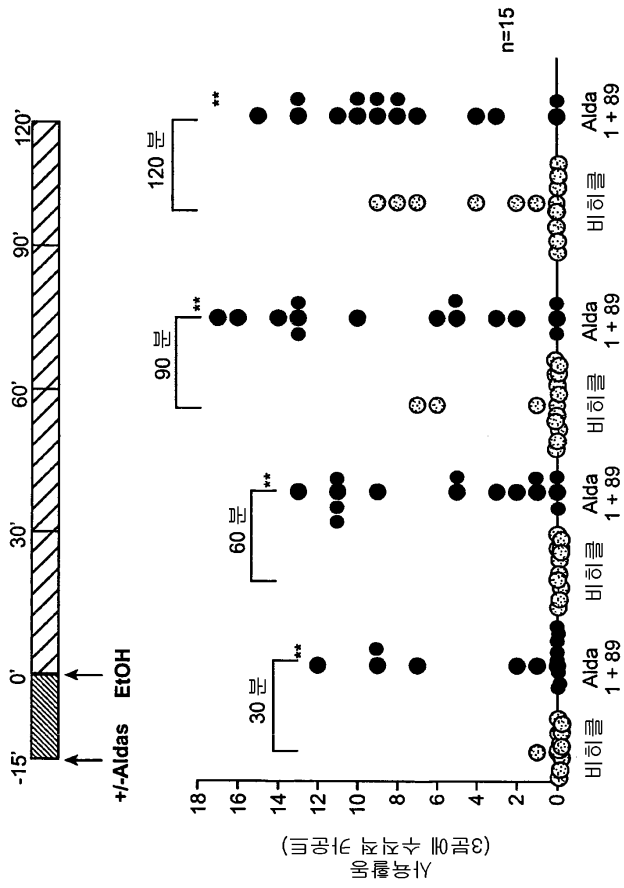
도면21



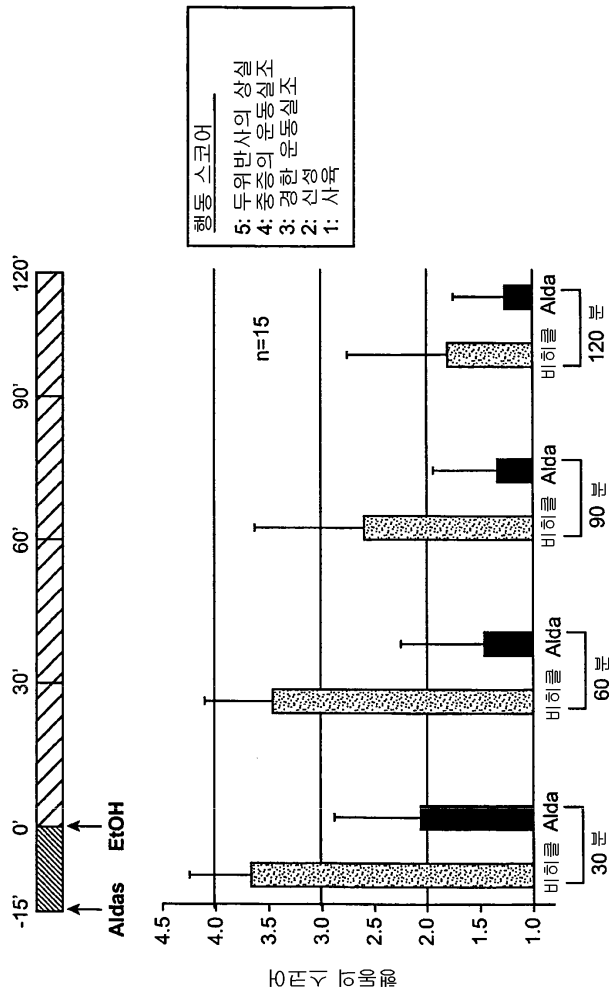
도면22



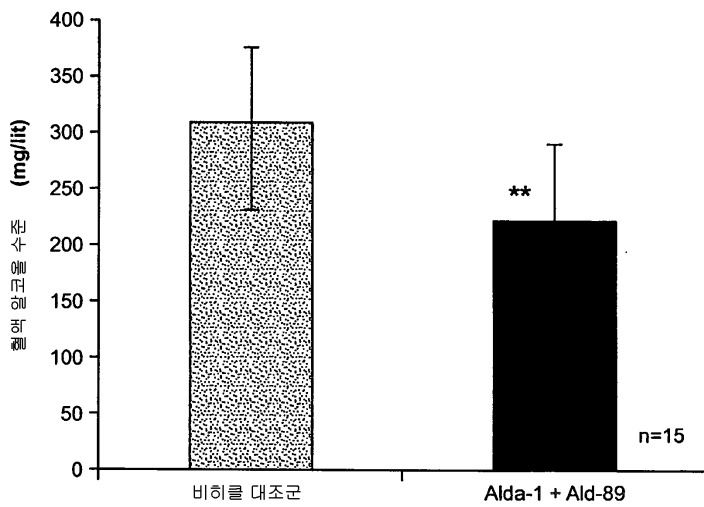
도면23



도면24



도면25



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University

MOCHLY-ROSEN, DARIA

CHEN, CHE-HONG

Yang, Wenjin

<120> Modulators of Aldehyde Dehydrogenase and

Methods of Use Thereof

<130> STAN-622WO

<150> 61/109,081

<151> 2008-10-28

<150> 61/225,827

<151> 2009-07-15

<160> 6

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 517

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Leu Arg Ala Ala Ala Arg Phe Gly Pro Arg Leu Gly Arg Arg Leu

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |
| Leu Ser Ala Ala Ala Thr Gln Ala Val Pro Ala Pro Asn Gln Gln Pro |     |     |     |
|   | 20  | 25  | 30  |
| Glu Val Phe Cys Asn Gln Ile Phe Ile Asn Asn Glu Trp His Asp Ala |     |     |     |
|   | 35  | 40  | 45  |
| Val Ser Arg Lys Thr Phe Pro Thr Val Asn Pro Ser Thr Gly Glu Val |     |     |     |
|   | 50  | 55  | 60  |
| Ile Cys Gln Val Ala Glu Gly Asp Lys Glu Asp Val Asp Lys Ala Val |     |     |     |
| 65  | 70  | 75  | 80  |
| Lys Ala Ala Arg Ala Ala Phe Gln Leu Gly Ser Pro Trp Arg Arg Met |     |     |     |
|   | 85  | 90  | 95  |
| Asp Ala Ser His Arg Gly Arg Leu Leu Asn Arg Leu Ala Asp Leu Ile |     |     |     |
|   | 100 | 105 | 110 |

Glu Arg Asp Arg Thr Tyr Leu Ala Ala Leu Glu Thr Leu Asp Asn Gly  
 115 120 125  
 Lys Pro Tyr Val Ile Ser Tyr Leu Val Asp Leu Asp Met Val Leu Lys  
 130 135 140  
 Cys Leu Arg Tyr Tyr Ala Gly Trp Ala Asp Lys Tyr His Gly Lys Thr  
 145 150 155 160  
 Ile Pro Ile Asp Gly Asp Phe Phe Ser Tyr Thr Arg His Glu Pro Val  
 165 170 175  
 Gly Val Cys Gly Gln Ile Ile Pro Trp Asn Phe Pro Leu Leu Met Gln  
 180 185 190  
 Ala Trp Lys Leu Gly Pro Ala Leu Ala Thr Gly Asn Val Val Val Met  
 195 200 205  
 Lys Val Ala Glu Gln Thr Pro Leu Thr Ala Leu Tyr Val Ala Asn Leu  
 210 215 220  
 Ile Lys Glu Ala Gly Phe Pro Pro Gly Val Val Asn Ile Val Pro Gly  
 225 230 235 240  
 Phe Gly Pro Thr Ala Gly Ala Ala Ile Ala Ser His Glu Asp Val Asp  
 245 250 255  
 Lys Val Ala Phe Thr Gly Ser Thr Glu Ile Gly Arg Val Ile Gln Val  
 260 265 270  
 Ala Ala Gly Ser Ser Asn Leu Lys Arg Val Thr Leu Glu Leu Gly Gly  
 275 280 285  
 Lys Ser Pro Asn Ile Ile Met Ser Asp Ala Asp Met Asp Trp Ala Val  
 290 295 300  
 Glu Gln Ala His Phe Ala Leu Phe Phe Asn Gln Gly Gln Cys Cys Cys  
 305 310 315 320  
 Ala Gly Ser Arg Thr Phe Val Gln Glu Asp Ile Tyr Asp Glu Phe Val  
 325 330 335  
 Glu Arg Ser Val Ala Arg Ala Lys Ser Arg Val Val Gly Asn Pro Phe  
 340 345 350  
 Asp Ser Lys Thr Glu Gln Gly Pro Gln Val Asp Glu Thr Gln Phe Lys

355 360 365  
Lys Ile Leu Gly Tyr Ile Asn Thr Gly Lys Gln Glu Gly Ala Lys Leu  
370 375 380  
Leu Cys Gly Gly Gly Ile Ala Ala Asp Arg Gly Tyr Phe Ile Gln Pro  
  
385 390 395 400  
Thr Val Phe Gly Asp Val Gln Asp Gly Met Thr Ile Ala Lys Glu Glu  
405 410 415  
Ile Phe Gly Pro Val Met Gln Ile Leu Lys Phe Lys Thr Ile Glu Glu  
420 425 430  
Val Val Gly Arg Ala Asn Asn Ser Thr Tyr Gly Leu Ala Ala Ala Val  
435 440 445  
Phe Thr Lys Asp Leu Asp Lys Ala Asn Tyr Leu Ser Gln Ala Leu Gln  
  
450 455 460  
Ala Gly Thr Val Trp Val Asn Cys Tyr Asp Val Phe Gly Ala Gln Ser  
465 470 475 480  
Pro Phe Gly Gly Tyr Lys Met Ser Gly Ser Gly Arg Glu Leu Gly Glu  
485 490 495  
Tyr Gly Leu Gln Ala Tyr Thr Glu Val Lys Thr Val Thr Val Lys Val  
500 505 510  
Pro Gln Lys Asn Ser  
515  
<210  
> 2  
<211> 517  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 2  
Met Leu Arg Ala Ala Ala Arg Phe Gly Pro Arg Leu Gly Arg Arg Leu  
1 5 10 15  
Leu Ser Ala Ala Ala Thr Gln Ala Val Pro Ala Pro Asn Gln Gln Pro  
20 25 30  
Glu Val Phe Cys Asn Gln Ile Phe Ile Asn Asn Glu Trp His Asp Ala  
35 40 45



Val Ser Arg Lys Thr Phe Pro Thr Val Asn Pro Ser Thr Gly Glu Val  
 50 55 60  
 Ile Cys Gln Val Ala Glu Gly Asp Lys Glu Asp Val Asp Lys Ala Val  
 65 70 75 80  
 Lys Ala Ala Arg Ala Ala Phe Gln Leu Gly Ser Pro Trp Arg Arg Met  
 85 90 95  
 Asp Ala Ser His Arg Gly Arg Leu Leu Asn Arg Leu Ala Asp Leu Ile  
 100 105 110  
 Glu Arg Asp Arg Thr Tyr Leu Ala Ala Leu Glu Thr Leu Asp Asn Gly  
 115 120 125  
 Lys Pro Tyr Val Ile Ser Tyr Leu Val Asp Leu Asp Met Val Leu Lys  
 130 135 140  
 Cys Leu Arg Tyr Tyr Ala Gly Trp Ala Asp Lys Tyr His Gly Lys Thr  
 145 150 155 160  
 Ile Pro Ile Asp Gly Asp Phe Phe Ser Tyr Thr Arg His Glu Pro Val  
 165 170 175  
 Gly Val Cys Gly Gln Ile Ile Pro Trp Asn Phe Pro Leu Leu Met Gln  
 180 185 190  
 Ala Trp Lys Leu Gly Pro Ala Leu Ala Thr Gly Asn Val Val Val Met  
 195 200 205  
 Lys Val Ala Glu Gln Thr Pro Leu Thr Ala Leu Tyr Val Ala Asn Leu  
 210 215 220  
 Ile Lys Glu Ala Gly Phe Pro Pro Gly Val Val Asn Ile Val Pro Gly  
 225 230 235 240  
 Phe Gly Pro Thr Ala Gly Ala Ala Ile Ala Ser His Glu Asp Val Asp  
 245 250 255  
 Lys Val Ala Phe Thr Gly Ser Thr Glu Ile Gly Arg Val Ile Gln Val  
 260 265 270  
 Ala Ala Gly Ser Ser Asn Leu Lys Arg Val Thr Leu Glu Leu Gly Gly  
 275 280 285  
 Lys Ser Pro Asn Ile Ile Met Ser Asp Ala Asp Met Asp Trp Ala Val

290 295 300  
 Glu Gln Ala His Phe Ala Leu Phe Phe Asn Gln Gly Gln Cys Cys Cys

305 310 315 320  
 Ala Gly Ser Arg Thr Phe Val Gln Glu Asp Ile Tyr Asp Glu Phe Val

325 330 335  
 Glu Arg Ser Val Ala Arg Ala Lys Ser Arg Val Val Gly Asn Pro Phe

340 345 350  
 Asp Ser Lys Thr Glu Gln Gly Pro Gln Val Asp Glu Thr Gln Phe Lys

355 360 365  
 Lys Ile Leu Gly Tyr Ile Asn Thr Gly Lys Gln Glu Gly Ala Lys Leu

370 375 380  
 Leu Cys Gly Gly Gly Ile Ala Ala Asp Arg Gly Tyr Phe Ile Gln Pro

385 390 395 400  
 Thr Val Phe Gly Asp Val Gln Asp Gly Met Thr Ile Ala Lys Glu Glu

405 410 415  
 Ile Phe Gly Pro Val Met Gln Ile Leu Lys Phe Lys Thr Ile Glu Glu

420 425 430  
 Val Val Gly Arg Ala Asn Asn Ser Thr Tyr Gly Leu Ala Ala Ala Val

435 440 445  
 Phe Thr Lys Asp Leu Asp Lys Ala Asn Tyr Leu Ser Gln Ala Leu Gln

450 455 460  
 Ala Gly Thr Val Trp Val Asn Cys Tyr Asp Val Phe Gly Ala Gln Ser

465 470 475 480  
 Pro Phe Gly Gly Tyr Lys Met Ser Gly Ser Gly Arg Glu Leu Gly Glu

485 490 495  
 Tyr Gly Leu Gln Ala Tyr Thr Lys Val Lys Thr Val Thr Val Lys Val

500 505 510  
 Pro Gln Lys Asn Ser

515

<210> 3

<211> 501

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ser Ser Ser Gly Thr Pro Asp Leu Pro Val Leu Leu Thr Asp Leu

1 5 10 15

Lys Ile Gln Tyr Thr Lys Ile Phe Ile Asn Asn Glu Trp His Asp Ser

20 25 30

Val Ser Gly Lys Lys Phe Pro Val Phe Asn Pro Ala Thr Glu Glu Glu

35 40 45

Leu Cys Gln Val Glu Glu Gly Asp Lys Glu Asp Val Asp Lys Ala Val

50 55 60

Lys Ala Ala Arg Gln Ala Phe Gln Ile Gly Ser Pro Trp Arg Thr Met

65 70 75 80

Asp Ala Ser Glu Arg Gly Arg Leu Leu Tyr Lys Leu Ala Asp Leu Ile

85 90 95

Glu Arg Asp Arg Leu Leu Leu Ala Thr Met Glu Ser Met Asn Gly Gly

100 105 110

Lys Leu Tyr Ser Asn Ala Tyr Leu Ser Asp Leu Ala Gly Cys Ile Lys

115 120 125

Thr Leu Arg Tyr Cys Ala Gly Trp Ala Asp Lys Ile Gln Gly Arg Thr

130 135 140

Ile Pro Ile Asp Gly Asn Phe Phe Thr Tyr Thr Arg His Glu Pro Ile

145 150 155 160

Gly Val Cys Gly Gln Ile Ile Pro Trp Asn Phe Pro Leu Val Met Leu

165 170 175

Ile Trp Lys Ile Gly Pro Ala Leu Ser Cys Gly Asn Thr Val Val Val

180 185 190

Lys Pro Ala Glu Gln Thr Pro Leu Thr Ala Leu His Val Ala Ser Leu

195 200 205

Ile Lys Glu Ala Gly Phe Pro Pro Gly Val Val Asn Ile Val Pro Gly

210 215 220

Tyr Gly Pro Thr Ala Gly Ala Ala Ile Ser Ser His Met Asp Ile Asp

225                      230                      235                      240  
  
 Lys Val Ala Phe Thr Gly Ser Thr Glu Val Gly Lys Leu Ile Lys Glu  
     245                      250                      255  
 Ala Ala Gly Lys Ser Asn Leu Lys Arg Val Thr Leu Glu Leu Gly Gly  
     260                      265                      270  
 Lys Ser Pro Cys Ile Val Leu Ala Asp Ala Asp Leu Asp Asn Ala Val  
     275                      280                      285  
 Glu Phe Ala His His Gly Val Phe Tyr His Gln Gly Gln Cys Cys Ile  
     290                      295                      300  
  
  
 Ala Ala Ser Arg Ile Phe Val Glu Glu Ser Ile Tyr Asp Glu Phe Val  
 305                      310                      315                      320  
 Arg Arg Ser Val Glu Arg Ala Lys Lys Tyr Ile Leu Gly Asn Pro Leu  
     325                      330                      335  
 Thr Pro Gly Val Thr Gln Gly Pro Gln Ile Asp Lys Glu Gln Tyr Asp  
     340                      345                      350  
 Lys Ile Leu Asp Leu Ile Glu Ser Gly Lys Lys Glu Gly Ala Lys Leu  
     355                      360                      365  
  
  
 Glu Cys Gly Gly Gly Pro Trp Gly Asn Lys Gly Tyr Phe Val Gln Pro  
     370                      375                      380  
 Thr Val Phe Ser Asn Val Thr Asp Glu Met Arg Ile Ala Lys Glu Glu  
 385                      390                      395                      400  
 Ile Phe Gly Pro Val Gln Gln Ile Met Lys Phe Lys Ser Leu Asp Asp  
     405                      410                      415  
 Val Ile Lys Arg Ala Asn Asn Thr Phe Tyr Gly Leu Ser Ala Gly Val  
     420                      425                      430  
  
  
 Phe Thr Lys Asp Ile Asp Lys Ala Ile Thr Ile Ser Ser Ala Leu Gln  
     435                      440                      445  
 Ala Gly Thr Val Trp Val Asn Cys Tyr Gly Val Val Ser Ala Gln Cys  
     450                      455                      460  
 Pro Phe Gly Gly Phe Lys Met Ser Gly Asn Gly Arg Glu Leu Gly Glu  
 465                      470                      475                      480

Tyr Gly Phe His Glu Tyr Thr Glu Val Lys Thr Val Thr Val Lys Ile  
 485 490 495

Ser Gln Lys Asn Ser  
 500

<210> 4

<211> 501

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ser Ser Ser Gly Thr Pro Asp Leu Pro Val Leu Leu Thr Asp Leu  
 1 5 10 15

Lys Ile Gln Tyr Thr Lys Ile Phe Ile Asn Asn Glu Trp His Asp Ser  
 20 25 30

Val Ser Gly Lys Lys Phe Pro Val Phe Asn Pro Ala Thr Glu Glu Glu  
 35 40 45

Leu Cys Gln Val Glu Glu Gly Asp Lys Glu Asp Val Asp Lys Ala Val  
 50 55 60

Lys Ala Ala Arg Gln Ala Phe Gln Ile Gly Ser Pro Trp Arg Thr Met  
 65 70 75 80

Asp Ala Ser Glu Arg Gly Arg Leu Leu Tyr Lys Leu Ala Asp Leu Ile  
 85 90 95

Glu Arg Asp Arg Leu Leu Leu Ala Thr Met Glu Ser Met Asn Gly Gly  
 100 105 110

Lys Leu Tyr Ser Asn Ala Tyr Leu Asn Asp Leu Ala Gly Cys Ile Lys  
 115 120 125

Thr Leu Arg Tyr Cys Ala Gly Trp Ala Asp Lys Ile Gln Gly Arg Thr  
 130 135 140

Ile Pro Ile Asp Gly Asn Phe Phe Thr Tyr Thr Arg His Glu Pro Ile  
 145 150 155 160

Gly Val Cys Gly Gln Ile Ile Pro Trp Asn Phe Pro Leu Val Met Leu  
 165 170 175

Ile Trp Lys Ile Gly Pro Ala Leu Ser Cys Gly Asn Thr Val Val Val  
 180 185 190  
 Lys Pro Ala Glu Gln Thr Pro Leu Thr Ala Leu His Val Ala Ser Leu  
 195 200 205  
 Ile Lys Glu Ala Gly Phe Pro Pro Gly Val Val Asn Ile Val Pro Gly  
 210 215 220  
 Tyr Gly Pro Thr Ala Gly Ala Ala Ile Ser Ser His Met Asp Ile Asp  
 225 230 235 240  
 Lys Val Ala Phe Thr Gly Ser Thr Glu Val Gly Lys Leu Ile Lys Glu  
 245 250 255  
 Ala Ala Gly Lys Ser Asn Leu Lys Arg Val Thr Leu Glu Leu Gly Gly  
 260 265 270  
 Lys Ser Pro Cys Ile Val Leu Ala Asp Ala Asp Leu Asp Asn Ala Val  
 275 280 285  
 Glu Phe Ala His His Gly Val Phe Tyr His Gln Gly Gln Cys Cys Ile  
 290 295 300  
 Ala Ala Ser Arg Ile Phe Val Glu Glu Ser Ile Tyr Asp Glu Phe Val  
 305 310 315 320  
 Arg Arg Ser Val Glu Arg Ala Lys Lys Tyr Ile Leu Gly Asn Pro Leu  
 325 330 335  
 Thr Pro Gly Val Thr Gln Gly Pro Gln Ile Asp Lys Glu Gln Tyr Asp  
 340 345 350  
 Lys Ile Leu Asp Leu Ile Glu Ser Gly Lys Lys Glu Gly Ala Lys Leu  
 355 360 365  
 Glu Cys Gly Gly Gly Pro Trp Gly Asn Lys Gly Tyr Phe Val Gln Pro  
 370 375 380  
 Thr Val Phe Ser Asn Val Thr Asp Glu Met Arg Ile Ala Lys Glu Glu  
 385 390 395 400  
 Ile Phe Gly Pro Val Gln Gln Ile Met Lys Phe Lys Ser Leu Asp Asp  
 405 410 415  
 Val Ile Lys Arg Ala Asn Asn Thr Phe Tyr Gly Leu Ser Ala Gly Val

420 425 430  
Phe Thr Lys Asp Ile Asp Lys Ala Ile Thr Ile Ser Ser Ala Leu Gln

435 440 445  
Ala Gly Thr Val Trp Val Asn Cys Tyr Gly Val Val Ser Ala Gln Cys

450 455 460  
Pro Phe Gly Gly Phe Lys Met Ser Gly Asn Gly Arg Glu Leu Gly Glu  
465 470 475 480

Tyr Gly Phe His Glu Tyr Thr Glu Val Lys Thr Val Thr Val Lys Ile  
485 490 495

Ser Gln Lys Asn Ser

500

<210

> 5

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Ser Lys Ile Ser Glu Ala Val Lys Arg Ala Pro Ala Ala Phe Ser  
1 5 10 15

Ser Gly Arg Thr Arg Pro Leu Gln Phe Arg Ile Gln Gln Leu Glu Ala  
20 25 30

Leu Gln Arg Leu Ile Gln Glu Gln Glu Gln Leu Val Gly Ala Leu  
35 40 45

Ala Ala Asp Leu His Lys Asn Glu Trp Asn Ala Tyr Tyr Glu Glu Val

50 55 60

Val Tyr Val Leu Glu Glu Ile Glu Tyr Met Ile Gln Lys Leu Pro Glu  
65 70 75 80

Trp Ala Ala Asp Glu Pro Val Glu Lys Thr Pro Gln Thr Gln Gln Asp  
85 90 95

Glu Leu Tyr Ile His Ser Glu Pro Leu Gly Val Val Leu Val Ile Gly  
100 105 110

Thr Trp Asn Tyr Pro Phe Asn Leu Thr Ile Gln Pro Met Val Gly Ala

115                      120                      125  
 Ile Ala Ala Gly Asn Ser Val Val Leu Lys Pro Ser Glu Leu Ser Glu  
 130                      135                      140  
 Asn Met Ala Ser Leu Leu Ala Thr Ile Ile Pro Gln Tyr Leu Asp Lys  
 145                      150                      155                      160  
 Asp Leu Tyr Pro Val Ile Asn Gly Gly Val Pro Glu Thr Thr Glu Leu  
 165                      170                      175  
 Leu Lys Glu Arg Phe Asp His Ile Leu Tyr Thr Gly Ser Thr Gly Val  
  
 180                      185                      190  
 Gly Lys Ile Ile Met Thr Ala Ala Ala Lys His Leu Thr Pro Val Thr  
 195                      200                      205  
 Leu Glu Leu Gly Gly Lys Ser Pro Cys Tyr Val Asp Lys Asn Cys Asp  
 210                      215                      220  
 Leu Asp Val Ala Cys Arg Arg Ile Ala Trp Gly Lys Phe Met Asn Ser  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Gln Thr Cys Val Ala Pro Asp Tyr Ile Leu Cys Asp Pro Ser Ile  
  
 245                      250                      255  
 Gln Asn Gln Ile Val Glu Lys Leu Lys Lys Ser Leu Lys Glu Phe Tyr  
 260                      265                      270  
 Gly Glu Asp Ala Lys Lys Ser Arg Asp Tyr Gly Arg Ile Ile Ser Ala  
 275                      280                      285  
 Arg His Phe Gln Arg Val Met Gly Leu Ile Glu Gly Gln Lys Val Ala  
 290                      295                      300  
 Tyr Gly Gly Thr Gly Asp Ala Ala Thr Arg Tyr Ile Ala Pro Thr Ile  
  
 305                      310                      315                      320  
 Leu Thr Asp Val Asp Pro Gln Ser Pro Val Met Gln Glu Glu Ile Phe  
 325                      330                      335  
 Gly Pro Val Leu Pro Ile Val Cys Val Arg Ser Leu Glu Glu Ala Ile  
 340                      345                      350  
 Gln Phe Ile Asn Gln Arg Glu Lys Pro Leu Ala Leu Tyr Met Phe Ser  
 355                      360                      365



Ser Asn Asp Lys Val Ile Lys Lys Met Ile Ala Glu Thr Ser Ser Gly  
 370 375 380  
 Gly Val Ala Ala Asn Asp Val Ile Val His Ile Thr Leu His Ser Leu  
 385 390 395 400  
 Pro Phe Gly Gly Val Gly Asn Ser Gly Met Gly Ser Tyr His Gly Lys  
 405 410 415  
 Lys Ser Phe Glu Thr Phe Ser His Arg Arg Ser Cys Leu Val Arg Pro  
 420 425 430  
 Leu Met Asn Asp Glu Gly Leu Lys Val Arg Tyr Pro Pro Ser Pro Ala  
 435 440 445  
 Lys Met Thr Gln His  
 450  
 <210> 6  
 <211> 535  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 6  
 Met Ala Thr Cys Ile Trp Leu Arg Ser Cys Gly Ala Arg Arg Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Phe Pro Gly Cys Arg Leu Arg Pro Arg Ala Gly Gly Leu Val  
 20 25 30  
 Pro Ala Ser Gly Pro Ala Pro Gly Pro Ala Gln Leu Arg Cys Tyr Ala  
 35 40 45  
 Gly Arg Leu Ala Gly Leu Ser Ala Ala Leu Leu Arg Thr Asp Ser Phe  
 50 55 60  
 Val Gly Gly Arg Trp Leu Pro Ala Ala Ala Thr Phe Pro Val Gln Asp  
 65 70 75 80  
 Pro Ala Ser Gly Ala Ala Leu Gly Met Val Ala Asp Cys Gly Val Arg  
 85 90 95  
 Glu Ala Arg Ala Ala Val Arg Ala Ala Tyr Glu Ala Phe Cys Arg Trp  
 100 105 110

Arg Glu Val Ser Ala Lys Glu Arg Ser Ser Leu Leu Arg Lys Trp Tyr  
 115 120 125

Asn Leu Met Ile Gln Asn Lys Asp Asp Leu Ala Arg Ile Ile Thr Ala  
 130 135 140

Glu Ser Gly Lys Pro Leu Lys Glu Ala His Gly Glu Ile Leu Tyr Ser  
 145 150 155 160

Ala Phe Phe Leu Glu Trp Phe Ser Glu Glu Ala Arg Arg Val Tyr Gly  
 165 170 175

Asp Ile Ile His Thr Pro Ala Lys Asp Arg Arg Ala Leu Val Leu Lys  
 180 185 190

Gln Pro Ile Gly Val Ala Ala Val Ile Thr Pro Trp Asn Phe Pro Ser  
 195 200 205

Ala Met Ile Thr Arg Lys Val Gly Ala Ala Leu Ala Ala Gly Cys Thr  
 210 215 220

Val Val Val Lys Pro Ala Glu Asp Thr Pro Phe Ser Ala Leu Ala Leu  
 225 230 235 240

Ala Glu Leu Ala Ser Gln Ala Gly Ile Pro Ser Gly Val Tyr Asn Val  
 245 250 255

Ile Pro Cys Ser Arg Lys Asn Ala Lys Glu Val Gly Glu Ala Ile Cys  
 260 265 270

Thr Asp Pro Leu Val Ser Lys Ile Ser Phe Thr Gly Ser Thr Thr Thr  
 275 280 285

Gly Lys Ile Leu Leu His His Ala Ala Asn Ser Val Lys Arg Val Ser  
 290 295 300

Met Glu Leu Gly Gly Leu Ala Pro Phe Ile Val Phe Asp Ser Ala Asn  
 305 310 315 320

Val Asp Gln Ala Val Ala Gly Ala Met Ala Ser Lys Phe Arg Asn Thr  
 325 330 335

Gly Gln Thr Cys Val Cys Ser Asn Gln Phe Leu Val Gln Arg Gly Ile  
 340 345 350

His Asp Ala Phe Val Lys Ala Phe Ala Glu Ala Met Lys Lys Asn Leu

355 Arg Val Gly Asn Gly Phe Glu Glu Gly Thr Thr Gln Gly Pro Leu Ile  
 370 375 380  
 Asn Glu Lys Ala Val Glu Lys Val Glu Lys Gln Val Asn Asp Ala Val  
 385 390 395 400  
 Ser Lys Gly Ala Thr Val Val Thr Gly Gly Lys Arg His Gln Leu Gly  
 405 410 415  
 Lys Asn Phe Phe Glu Pro Thr Leu Leu Cys Asn Val Thr Gln Asp Met  
 420 425 430  
  
 Leu Cys Thr His Glu Glu Thr Phe Gly Pro Leu Ala Pro Val Ile Lys  
 435 440 445  
 Phe Asp Thr Glu Glu Glu Ala Ile Ala Ile Ala Asn Ala Ala Asp Val  
 450 455 460  
 Gly Leu Ala Gly Tyr Phe Tyr Ser Gln Asp Pro Ala Gln Ile Trp Arg  
 465 470 475 480  
 Val Ala Glu Gln Leu Glu Val Gly Met Val Gly Val Asn Glu Gly Leu  
 485 490 495  
  
 Ile Ser Ser Val Glu Cys Pro Phe Gly Gly Val Lys Gln Ser Gly Leu  
 500 505 510  
 Gly Arg Glu Gly Ser Lys Tyr Gly Ile Asp Glu Tyr Leu Glu Leu Lys  
 515 520 525  
 Tyr Val Cys Tyr Gly Gly Leu  
 530 535