201540718

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201540718 A

(43)公開日： 中華民國 104 (2015) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：104108111 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 10 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D491/052(2006.01)*
A61K31/5025(2006.01) *A61K31/4188(2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2008/10/28 美國 61/109,081
2009/07/15 美國 61/225,827

(71)申請人：史丹佛大學董事會 (美國) THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JR. UNIVERSITY (US)
美國

(72)發明人：蒙利 達力亞 MOCHLY-ROSEN, DARIA (US)；陳哲宏 CHEN, CHE-HONG (US)；楊文津 YANG, WENJIN (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：25 共 238 頁

(54)名稱

醛脫氫酶調節劑及其用法

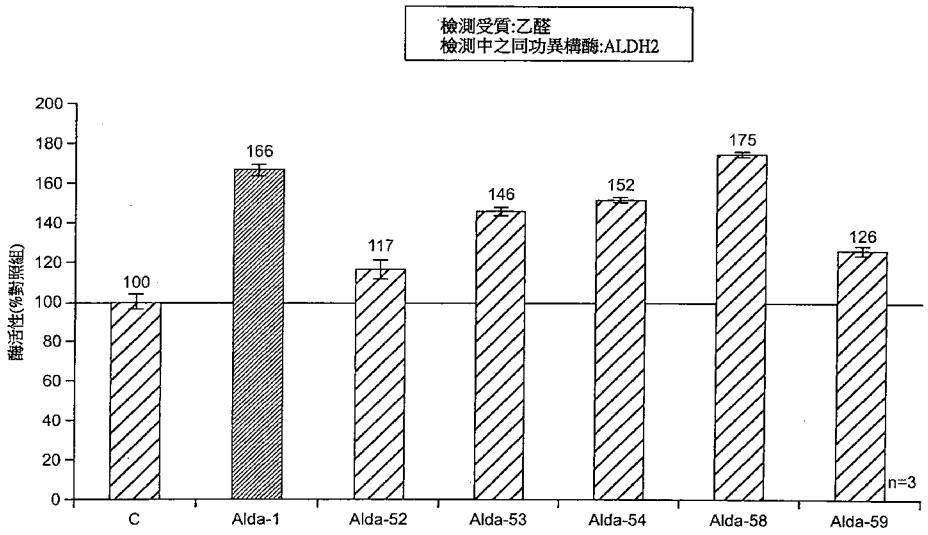
MODULATORS OF ALDEHYDE DEHYDROGENASE AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

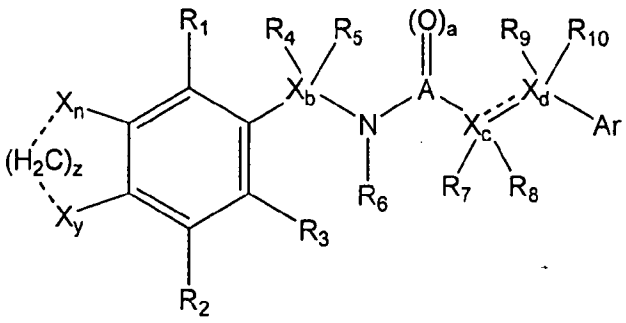
本發明揭示內容提供作為醛脫氫酶(ALDH)酶活性調節劑之化合物，以及包含該等化合物之組成物及調配物。本發明揭示內容提供包括投予主題化合物或主題醫藥組成物的治療方法。

The present disclosure provides compounds that function as modulators of aldehyde dehydrogenase (ALDH) enzymatic activity, as well as compositions and formulations comprising the compounds. The present disclosure provides therapeutic methods involving administering a subject compound, or a subject pharmaceutical composition.

圖1



式(I)



式 I

201540718

發明摘要

※申請案號：104108111 (TW201540718分割)

※申請日：098 年 10 月 23 日　　※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

醛脫氫酶調節劑及其用法

Modulators of aldehyde dehydrogenase and methods of use thereof

【中文】

本發明揭示內容提供作爲醛脫氫酶（ALDH）酶活性調節劑之化合物，以及包含該等化合物之組成物及調配物。本發明揭示內容提供包括投予主題化合物或主題醫藥組成物的治療方法。

【英文】

The present disclosure provides compounds that function as modulators of aldehyde dehydrogenase (ALDH) enzymatic activity, as well as compositions and formulations comprising the compounds. The present disclosure provides therapeutic methods involving administering a subject compound, or a subject pharmaceutical composition.

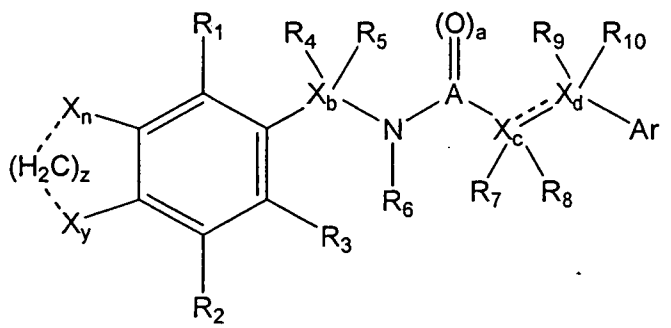
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

式(I)



式 I

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】(中文/英文)

醛脫氫酶調節劑及其用法

Modulators of aldehyde dehydrogenase and methods of use thereof

【技術領域】

本發明關於作爲醛脫氫酶（ALDH）酶活性調節劑之化合物，以及包含該等化合物之組成物及調配物。

前後參照

本案主張 2008 年 10 月 28 日申請之美國臨時專利申請案編號 61/109,081 及 2009 年 7 月 15 日申請之美國臨時專利申請案編號 61/225,827 的權利，該等申請案係以引用方式全文併入本文。

有關聯邦獎助研究之說明

美國政府對於按照國家衛生研究院所授予之研究項目 AA11147 的本發明具有特定權利。

【先前技術】

醛脫氫酶(ALDH)構成一個在各種胞毒性異種及生物醛之去毒作用中扮演重要角色的酶家族。ALDH 家族中至少有 19 個成員/同功異構酶，其中各種同功異構酶可展現

不同之受質專一性及/或相對於家族其他成員的細胞定位。

胞毒性醛係自各種來源衍生。例如，醛之環境（外部）來源包括來自乙醇消耗、來自食物來源消耗、來自攝取危險性物質（諸如氯乙烯、殺害蟲劑、除草劑等）或來自吸入危險性物質（諸如香煙煙霧、工業污染等）中所發現者等。可能爲胞毒性之醛亦可生物性地製得（例如，內源性），例如，因氧化應力之結果，諸如發生於局部缺血、照射或新陳代謝或細胞前驅物（諸如神經遞質）及藥物之生物轉化。醛之胞毒性水平的累積及 ALD 酶中之缺陷已涉及各式各樣之疾病及病狀，或涉及疾病發展風險之增高。所涉及之疾病的範圍包括神經退化性疾病、老化、癌症、心肌梗塞、中風、皮膚炎、糖尿病、白內障及肝疾病。

技術界需要調節 ALDH 酶活性之藥劑。

文獻

美國專利公告編號 2008/0153926;WO 2008/122164。

【發明內容】

本發明揭示內容提供作爲醛脫氫酶調節劑（ALDH）酶活性之化合物，以及包含該等化合物之組成物及調配物。本發明揭示內容提供包括投予主題化合物或標的醫藥組成物的治療方法。

定義

本發明所使用之術語“醛脫氫酶”或“ALDH”係表示以 NAD^+-依賴性或 $NADP^+$-依賴性反應將醛（例如，異種醛、生物醛或自所攝取、吸入或吸收之化合物產生的醛）氧化成爲其對應之酸的酶。例如，ALDH 將自化合物分解衍生之醛氧化，該化合物係例如所攝取、吸收、吸入、因氧化應力而產生或在正常代謝期間所產生（例如，視黃醛轉化成視黃酸）的毒性化合物。生物醛之一實例係爲醇脫氫酶活性對攝取之乙醇作用產生的產物乙醛。醛脫氫酶可展現酯酶活性及／或還原酶活性。

術語“ALDH”包括在細胞溶質、粒線體、微粒體或其他細胞區室中所發現之 ALDH。術語“ALDH”包括主要在一個或少數組織中發現之 ALDH，該組織係例如角膜、唾液、肝等，或在幹細胞及胚胎中。術語“ALDH”包括任何已知之 ALDH 同功異構酶，包括 ALDH1、ALDH2、ALDH3、ALDH4、ALDH5 等。

本發明所使用之術語“粒線體醛脫氫酶-2”或“ALDH2”係表示以 NAD^+-依賴性反應將醛（例如，異種醛、生物醛或自所攝取、吸入或吸收之化合物產生的醛）氧化成爲其對應之酸的酶。例如，ALDH2 將自化合物分解衍生之醛氧化，該化合物係例如所攝取、吸收、吸入或在正常代謝期間所產生的毒性化合物。粒線體 ALDH2 係自然地於粒線體中發現。

術語“ALDH2”包括來自各種種類之 ALDH2。來自

各種種類之 ALDH2 胺基酸序列係可公開取得。例如，人類 ALDH2 胺基酸序列係見於 GenBank 登錄號碼 AAH02967 及 NP_000681；小鼠 ALDH2 胺基酸序列係見於 GenBank 登錄號碼 NP_033786；且大鼠 ALDH2 胺基酸序列係見於 GenBank 登錄號碼 NP_115792。術語“ALDH2”包括展現受質專一性之醛脫氫酶，例如，優先氧化脂族醛。術語“ALDH2”包括對於 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 所列胺基酸序列之胺基酸 18 至 517 具有至少約 75%，至少約 80%，至少約 85%，至少約 90%，至少約 95%，至少約 98%，至少約 99%，或 100%之胺基酸序列一致性的酶活性多肽。

術語“ALDH2”使用於本發明時亦包括保留 ALDH2 酶活性之片段、融合蛋白及變體（例如具有一或多個胺基酸取代、加成、缺失及／或嵌入之變體）。專一性酶活性 ALDH2 變體、片段、融合蛋白及諸如此類者可藉由修改本發明所述方法而得到證實。ALDH2 變體之實例有 ALDH2 多肽，其包含位於成熟人類 ALDH2 胺基酸位置 487（如圖 5B 所示）（SEQ ID NO:2 之胺基酸 504），或在對應於人類 ALDH2 胺基酸 487 之位置的 Glu-對-Lys 取代。此種突變稱爲“E487K 突變”；“E487K 變體”；或稱爲“Glu504Lys 多型態”。參見，例如 Larson 等人（2005）*J. Biol. Chem.* 280:30550；及 Li 等人（2006）*J. Clin. Invest.* 116:506。ALDH2 變體保留對應野生型 ALDH2 酶之至少約 1%的酶活性。例如，E487K 變體保留

包含圖 5A 所示胺基酸序列（SEQ ID NO:1）之酶的至少約 1%活性。“ALDH2”包括將乙醛轉化成乙酸之酶，例如，其中藉醇脫氫酶對於所攝取乙醇之作用而於體內形成乙醛。

本發明所使用之“ALDH1”係表示細胞溶質醛脫氫酶，其以 NAD^+-依賴反應將醛（例如，異種醛、生物醛或自所攝取、吸入或吸收之化合物產生的醛）氧化成爲其對應之酸。

術語“ALDH1”包括來自各種種類之 ALDH1。來自各種種類之 ALDH1 胺基酸序列係可公開取得。參見，例如 GenBank 登錄號碼 AAC51652（*Homo sapiens* ALDH1）；NP_000680（*Homo sapiens* ALDH1）；AAH61526（*Rattus norvegicus* ALDH1）；AAI05194（*Bos taurus* ALDH1）；及 NP_036051（*Mus musculus* ALDH1）。術語“ALDH1”使用於本發明時亦包括保留 ALDH1 酶活性之片段、融合蛋白及變體（例如具有一或多個胺基酸取代、加成、缺失及／或嵌入之變體）。術語“ALDH1”包括將芳族醛氧化之醛脫氫酶，該等醛包括視黃醛、萘甲醛、菲甲醛及香豆素醛系列，以及複合多芳族醛。術語“ALDH1”包括細胞溶質醛脫氫酶。

術語“ALDH1”包括對 SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:4 所列之胺基酸序列（個別出示於圖 6A 及 6B 中）具有至少約 75%，至少約 80%，至少約 85%，至少約 90%，至少約 95%，至少約 98%，至少約 99%，或 100%胺基酸

序列一致性的酶活性多肽。

術語“ALDH3”包括來自各種種類之 ALDH3。來自各種種類之 ALDH3 胺基酸序列係可公開取得。參見，例如 GenBank 登錄號碼 AAB26658（*Homo sapiens* ALDH3）、NP_000683（*Homo sapiens* ALDH3），P30838（*Homo sapiens* ALDH3）、NP_001106196（*Mus musculus* ALDH3）及 AAH70924（*Rattus norvegicus* ALDH3）。術語“ALDH3”使用於本發明時亦包括保留 ALDH3 酶活性之片段、融合蛋白及變體（例如具有一或多個胺基酸取代、加成、缺失及／或嵌入之變體）。術語“ALDH3”包括對芳族醛展現專一性之醛脫氫酶，例如將 2-萘甲醛系列之芳族醛氧化，但對 1-萘甲醛及較高碳之多芳族醛無活性。術語“ALDH3”包括可同時使用 NAD^+及 $NADP^+$兩者共同受質之醛脫氫酶。術語“ALDH3”包括於胃中、於肺中、於唾液中及於角膜中自然發現之醛脫氫酶。

術語“ALDH3”包括對 SEQ ID NO:5 所列之胺基酸序列（如圖 7 所示）具有至少約 75%，至少約 80%，至少約 85%，至少約 90%，至少約 95%，至少約 98%，至少約 99%，或 100%胺基酸序列一致性的酶活性多肽。

術語“ALDH5”（亦稱爲“琥珀半醛脫氫酶”）包括將琥珀半醛氧化成琥珀酸酯之 NAD^+-依賴酶。ALDH5 係涉及 4-胺基丁酸（GABA）之分解代謝。天然 ALDH5 可於真核細胞之粒線體中發現。術語“ALDH5”包括對圖 12 所列之胺基酸序列（SEQ ID NO:6）具有至少約 75%，

至少約 80%，至少約 85%，至少約 90%，至少約 95%，至少約 98%，至少約 99%，或 100%胺基酸序列一致性的酶活性多肽。

術語“經單離之化合物”意指化合物實質上自與其自然並存之其他化合物分離或相對地增濃。經單離之化合物至少約 80 重量%，至少約 90 重量%純，至少約 98 重量%純，或至少約 99 重量%純。本發明揭示內容意以包括非鏡像異構物以及其消旋及離析、鏡像異構純之形式及醫藥上可接受之鹽。

病狀或疾病之“進行治療”或“治療”係包括：（1）預防該病狀之至少一種症狀，即，使可能暴露於該疾病或易罹患該疾病但尚未經受或展現疾病症狀之哺乳類不會明顯發展出臨床症狀，（2）抑制疾病，即，停止或減輕疾病或其症狀的發展，或（3）緩解疾病，即，造成疾病或其臨床症狀之消退。

“治療有效量”或“有效量”意指化合物在投藥於哺乳類或其他受試者以治療疾病時，在與另一種藥劑組合或單獨使用下，於單一或多劑量下，足以進行該疾病治療的量。該“治療有效量”會視化合物、疾病及其嚴重性與待治療受試者之年齡、體重等而改變。

術語“受試者”、“個體”及“患者”在本文中可交換使用於可能需要本發明所述之醫藥方法、組成物及治療的任何哺乳類或非哺乳類種類之成員或成員等。受試者及患者因此無限制地包括靈長類（包括人類及非人類靈長

類）、犬、貓、有蹄類（例如馬、牛、豚（例如豬））、禽及其他受試者。人類及具有經濟重要性之非人類哺乳類（例如家畜及馴養動物）特別重要。

“哺乳類”係表示任何哺乳類種類之成員或成員等，且包括例如犬類；貓類；馬類；牛類；綿羊類；齧齒類等，及靈長類，例如人類。實驗研究可使用非人類動物模型，尤其是哺乳類，例如非人類靈長類、鼠類（例如小鼠，大鼠）、兎形類等。

“與…組合”或“共同投藥”使用於本發明時，在投予第一種化合物及至少第二種化合物之情況下，係表示例如以下用法：在投予第二種化合物之整個過程中投予第一種化合物；第一種化合物投藥一段時間，此段投藥時間與第二種化合物之投藥重疊，例如在第二種化合物投藥之前先開始第一種化合物之投藥，且在第二種化合物投藥結束之前先結束第一種化合物之投藥；在第一種化合物投藥之前先開始第二種化合物之投藥，且在第一種化合物投藥結束之前先結束第二種化合物之投藥；在第二種化合物投藥開始之前先開始第一種化合物之投藥，且在第一種化合物投藥結束之前先結束第二種化合物之投藥；在第一種化合物投藥開始之前先開始第二種化合物之投藥，且在第二種化合物投藥結束之前先結束第一種化合物之投藥。同樣地，“組合”亦可表示涉及二或更多種化合物之投藥的方案。“與…組合”使用於本發明時亦係表示投予二或更多種可以相同或相異調配物、藉相同或相異路徑且以相同或

相異劑型類型投藥之化合物。

術語“單元劑型”使用於本發明時，係表示適於作爲人類及動物受試者之單元劑量的物理上不連續之單元，每一單元各含有預定量（經計算足以產生所需效果之量）之本發明揭示的化合物，結合有醫藥上可接受之稀釋劑、載劑或佐藥。本發明揭示之新穎單元劑型的規格視所採用之特定化合物及欲達成之效果及於宿主中與各化合物有關之藥物動力學而定。

術語“生理狀況”意以涵蓋與活細胞相容之狀況，例如具有與活細胞相容之溫度、pH、鹽度等之優勢水性狀況。

“醫藥上可接受之賦形劑”、“醫藥上可接受之稀釋劑”、“醫藥上可接受之載劑”及“醫藥上可接受之佐劑”意指可用於製備醫藥組成物之賦形劑、稀釋劑、載劑及佐劑，其大體上安全、無毒且非生物上或其他方面所不期望，且包括獸醫使用以及人類醫藥使用上可接受之賦形劑、稀釋劑、載劑及佐劑。說明書及申請專利範圍所使用之“醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑、載劑及佐劑”包括一種或一種以上之該種賦形劑、稀釋劑、載劑及佐劑。

本發明所使用之“醫藥組成物”意以涵蓋適於投藥給受試者（諸如哺乳類，尤其是人類）的組成物。通常，“醫藥組成物”係無菌，不含可在受試者身上引出不期望之反應的污染物（例如醫藥組成物中之化合物（等）係醫藥級）。醫藥組成物可設計用以經由數種不同投藥路徑投

藥給有需要之受試者或患者，包括經口、經頰、直腸、非經腸、腹膜內、皮內、氣管內及諸如此類者。某些具體實施態樣中，組成物適於使用除二甲基亞碸（DMSO）以外之滲透增強劑藉經皮路徑投藥。其他具體實施態樣中，醫藥組成物適於藉由除經皮投藥之外的路徑投藥。醫藥組成物在某些具體實施態樣中會包括主題化合物及醫藥上可接受之賦形劑。某些具體實施態樣中，醫藥上可接受之賦形劑係 DMSO 以外者。

本發明所使用之本發明化合物“醫藥上可接受之衍生物”係包括其鹽類、酯類、烯醇醚、烯醇酯、縮醛、縮酮、原酸酯、半縮醛、半縮酮、酸、鹼、溶劑合物、水合物或前藥。該等衍生物可由熟習此技術者使用已知用於該種衍化的方法而輕易地製備。所製得之化合物可投藥於動物或人類，而無實質毒性作用，且係爲醫藥活性或爲前藥。

化合物之“醫藥上可接受之鹽”意指係爲醫藥上可接受且具有親代化合物之所需醫藥活性的鹽。該等鹽包括：（1）酸加成鹽，以下列無機酸形成者，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類者；或以下列有機酸形成者：諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、甘醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-（4-羥基苯甲醯基）苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺

酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡萄庚酸、4,4'-亞甲基雙-（3-羥基-2-烯（ene）-1-甲酸）、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、穀胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及諸如此類者；或（2）當親代化合物中存在之酸性質子被金屬離子例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或銨離子所置換時形成之鹽；或以有機鹼諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇（tromethamine）、N-甲基還原葡糖胺及諸如此類者形成之配位物。

本發明化合物“醫藥上可接受之酯”意指醫藥上可接受且具有親代化合物之所需醫藥活性的酯，且包括但不限於酸性基團（包括但不限於甲酸、磷酸、次膦酸、磺酸、亞磺酸及硼酸）之烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基及雜環酯。

本發明化合物之“醫藥上可接受之烯醇醚”意指醫藥上可接受且具有親代化合物之所需醫藥活性的烯醇醚，且包括但不限於式 C=C(OR)之衍生物，其中 R 係爲氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基或雜環基。

本發明化合物之“醫藥上可接受之溶劑合物或水合物”意指醫藥上可接受且具有親代化合物之所需醫藥活性的溶劑合物或水合物錯合物，且包括但不限於本發明化合物與一或多個溶劑或水分子（或 1 至約 100 個，或 1 至約 10 個，或一至約 2、3 或 4 個溶劑或水分子）的錯合物。

“前藥”意指當該種前藥投藥於哺乳類受試者時，於體內釋出符合下文所示之一或多個通式的活性親代藥物的任一化合物。具有以下所示之一或多個通式的化合物之前藥係藉由修飾存在於該通式化合物中之官能基，使得該修飾可於體內切割以釋出該親代化合物而製備。前藥包括具有一或多個下文所示通式之化合物，其中在一或多個下文所示通式中之羥基、胺基或巯基係鍵結於可在體內切割以個別再生成游離羥基、胺基或巯基的任一基團。前藥之實例包括但不限於具有一或多個下文所示通式之化合物中羥基官能基的酯（例如乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物）、胺基甲酸酯（例如 N,N-二甲基胺基羰基），及諸如此類者。

術語“有機基”及“有機基團”使用於本發明時意指任一含碳基團，包括分類爲脂族基團、環狀基團、芳族基團、其經官能化衍生物及／或其各種組合物之烴基。術語“脂族基團”意指飽和或不飽和直鏈或分支鏈烴基，且包括例如烷基、烯基及炔基。術語“烷基”意指經取代或未經取代、飽和直鏈或分支鏈烴基或鏈（例如 C_1 至 C_8），包括例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基、庚基、異丙基、正辛基、十二烷基、十八烷基、戊基、2-乙基己基及諸如此類者。適當之取代基包括羧基、經保護之羧基、胺基、經保護之胺基、鹵基、羥基、經保護之羥基、硝基、氰基、經單取代之胺基、經保護之經單取代之胺基、經二取代之胺基、C_1 至 C_7 烷氧基、C_1 至 C_7 醯基、C_1 至 C_7 醯

基氧基及諸如此類者。術語“經取代烷基”意指經以下基團取代一至三次之前文定義烷基：羥基、經保護之羥基、胺基、經保護之胺基、氰基、鹵基、三氟甲基、經單取代胺基、經二取代胺基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、羧基、經保護之羧基或羧基、胺基及／或羥基鹽。與雜芳基環之取代基共同使用時，術語“經取代（環烷基）烷基”及“經取代環烷基”係如下文所定義經如“經取代烷基”所列之相同基團所取代。術語“烯基”意指具有一或多個碳-碳雙鍵之未飽和、直鏈或分支鏈烴基，諸如乙烯基。術語“炔基”意指具有一或多個碳-碳參鍵之未飽和、直鏈或分支鏈烴基。術語“環狀基團”意指閉合環烴基，分類爲脂環族基團、芳族基團或雜環族基團。術語“脂環族基團”意指具有類似於脂族基團之性質的環狀烴基。術語“芳族基團”或“芳基”意指單-或多環芳族烴基，且可包括一或多個雜原子，並進一步定義於下文。術語“雜環性基團”意指閉合環烴，其中環中一或多個原子係爲除碳以外之元素（例如氮、氧、硫等），且係進一步定義於下文。

“有機基團”可經官能化，不然或包含與有機基團有關之額外官能性，諸如羧基、胺基、羥基及諸如此類者，此等基團可經保護或未經保護。例如短語“烷基”係打算不僅包括純開鏈飽和烴烷基取代基，諸如甲基、乙基、丙基、第三丁基及諸如此類者，亦包括帶有技術界已知之其他取代基諸如羥基、烷氧基、烷基磺醯基、鹵原子、氰

基、硝基、胺基、羧基等的烷基取代基。因此，“烷基”包括醚類、酯類、鹵烷基、硝基烷基、羧基烷基、羥基烷基、磺基烷基等。

術語“鹵基”及“鹵素”係表示氟、氯、溴或碘基。可有一或多個鹵素，此鹵素係相同或相異。特別重要之鹵素係包括氯基及溴基。

術語“鹵烷基”係表示經一或多個鹵原子取代的如前文定義之烷基。鹵原子可相同或相異。術語“二鹵烷基“係表示經兩個鹵基取代的如前文描述之烷基，該兩鹵基可相同或相異。術語“三鹵烷基“係表示經三個鹵基取代的如前文描述之烷基，該三鹵基可相同或相異。術語“全鹵烷基”係表示如前文定義之鹵烷基，其中該烷基中之每個氫原子各已由鹵原子所置換。術語“全氟烷基”係表示如前文定義之鹵烷基，其中該烷基中之每個氫原子各已由氟基所置換。

術語“環烷基”意指單-、雙-或三環飽和環，其係完全飽和或部分未飽和。該種基團之實包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、環辛基、順-或反十氫萘、雙環[2.2.1]庚-2-烯、環己-1-烯基、環戊-1-烯基、1,4-環辛二烯基及諸如此類者。

術語“（環烷基）烷基”意指前述環烷基環中之一經取代的前文定義之烷基。該種基團之實例包括（環己基）甲基、3-（環丙基）-正丙基、5-（環戊基）己基、6-（金剛烷基）己基，及諸如此類者。

術語“經取代苯基”指明經一或多個部分體取代之苯基，某些情況下爲一、二或三個部分體，該部分體係選自鹵素、羥基、經保護之羥基、氰基、硝基、三氟甲基、C_1至C_7烷基、C_1至C_7烷氧基、C_1至C_7醯基、C_1至C_7醯基氧基、羧基、氧羧基、經保護之羧基、羧基甲基、經保護之羧基甲基、羥基甲基、經保護之羥基甲基、胺基、經保護之胺基、（經單取代）胺基、經保護之（經單取代）胺基、（經二取代）胺基、羧醯胺、經保護之羧醯胺、*N*-（C_1至C_6烷基）羧醯胺、經保護之*N*-（C_1至C_6烷基）羧醯胺、*N*,*N*-二（C_1至C_6烷基）羧醯胺、三氟甲基、*N*-（（C_1至C_6烷基）磺醯基）胺基、*N*-（苯基磺醯基）胺基或苯基，其係經取代或未經取代，使得例如產生聯苯基或萘基。

術語“經取代苯基”之實例包括單-或二（鹵基）苯基，諸如2,3或4-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,3或4-溴苯基、3,4-二溴苯基、3-氯-4-氟苯基、2,3或4-氟苯基及諸如此類者；單或二（羥基）苯基，諸如2,3，或4-羥基苯基、2,4-二羥基苯基、其經保護之-羥基衍生物及諸如此類者；硝基苯基，諸如2,3，或4-硝基苯基；氰基苯基，例如2,3或4-氰基苯基；單-或二（烷基）苯基，諸如2,3，或4-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,3或4-（異丙基）苯基、2,3，或4-乙基苯基、2,3或4-（正丙基）苯基及諸如此類者；單或二（烷氧基）苯基，例如2,6-二甲氧苯基、2,3或4-（異丙

氧）苯基、2,3 或 4-（第三丁氧基）苯基、3-乙氧-4-甲氧苯基及諸如此類者；2,3 或 4-三氟甲基苯基；單-或二羧基苯基或（經保護之羧基）苯基，諸如 2,3 或 4-羧基苯基或 2,4-二（經保護之羧基）苯基；單-或二（羥基甲基）苯基或（經保護之羥基甲基）苯基，諸如 2,3 或 4-（經保護之羥基甲基）苯基或 3,4-二（羥基甲基）苯基；單-或二（胺基甲基）苯基或（經保護之胺基甲基）苯基，諸如 2,3 或 4-（胺基甲基）苯基或 2,4-（經保護之胺基甲基）苯基；或單-或二（*N*-（甲基磺醯基胺基））苯基，諸如 2,3 或 4-（*N*-（甲基磺醯基胺基））苯基。而且，術語“經取代苯基”表示經二取代之苯基，其中取代基係相異，例如 3-甲基-4-羥基苯基、3-氯-4-羥基苯基、2-甲氧-4-溴苯基、4-乙基-2-羥基苯基、3-羥基-4-硝基苯基、2-羥基-4-氯苯基及諸如此類者。

術語“（經取代苯基）烷基”意指附於前述烷基中之一的前述經取代苯基中之一。該等基團之實例包括如 2-苯基-1-氯乙基、2-（4'-甲氧苯基）乙基、4-（2',6'-二羥基苯基）正己基、2-（5'-氰基-3'-甲氧苯基）正戊基、3-（2',6'-二甲基苯基）正丙基、4-氯-3-胺基苄基、6-（4'-甲氧苯基）-3-羧基（正己基）、5-（4'-胺基甲基苯基）-3-（胺基甲基）正戊基、5-苯基-3-側氧基-正戊-1-基、（4-羥基萘-2-基）甲基及諸如此類者。

如前所述，術語“芳族”或“芳基”係表示六員碳環性環。亦如前所述地，術語“雜芳基”表示具有 1 至 4 個

雜原子，諸如氧、硫及／或氮原子，尤其是氮（單獨或與硫或氧環原子結合）的隨意經取代五員或六員環。

而且，前述隨意經取代五員或六員環可隨意稠合於芳族 5-員或 6-員環系統。例如該等環可隨意稠合於芳族 5-員或 6-員環系統，諸如吡啶或三唑系統，且較佳係稠合於苯環。

以下環系統係爲術語“雜芳基”所示雜環（不論經取代或未經取代）基團之實例：噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、咪唑基、異噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、噁嗪基、三嗪基、噻二嗪基四唑并、1,5-[b]嗒嗪基及嘌呤基，以及苯并稠合衍生物，例如苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基及吲哚基。

前述隨意經取代雜芳基環之取代基係來自一至三個鹵基、三鹵基甲基、胺基、經保護之胺基、胺基鹽、經單取代胺基、經二取代胺基、羧基、經保護之羧基、羧酸鹽、羥基、經保護之羥基、羥基之鹽、低碳烷氧基、低碳烷硫基、烷基、經取代烷基、環烷基、經取代環烷基、（環烷基）烷基、經取代（環烷基）烷基、苯基、經取代苯基、苯基烷基及（經取代苯基）烷基。雜芳基之取代基係如前文定義，或若爲三鹵基甲基，則可爲三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基或三碘甲基。結合前文針對雜芳基環所述之取代基時，“低碳烷氧基”意指 C_1 至 C_4 烷氧基，同樣地，“低碳烷硫基”意指 C_1 至 C_4 烷硫基。

術語“（經單取代）胺基”係表示具有一個選自以下基團的取代基之胺基：苯基、經取代苯基、烷基、經取代烷基、C_1 至 C_4 醯基、C_2 至 C_7 烯基、C_2 至 C_7 經取代烯基、C_2 至 C_7 炔基、C_7 至 C_{16} 烷基芳基、C_7 至 C_{16} 經取代烷基芳基及雜芳基。（經單取代）胺基可另外具有術語“經保護之（經單取代）胺基”所涵蓋之胺基-保護基。術語“（經二取代）胺基”係表示具有兩個選自以下基團之取代基的胺基：苯基、經取代苯基、烷基、經取代烷基、C_1 至 C_7 醯基、C_2 至 C_7 烯基、C_2 至 C_7 炔基、C_7 至 C_{16} 烷基芳基、C_7 至 C_{16} 經取代烷基芳基及雜芳基。該兩取代基可相同或相異。

術語“雜芳基（烷基）”表示於任一位置被雜芳基取代之如前文定義烷基，如前文所定義。

“隨意”或“隨意地”意指後述之事件、環境、特色或元件可能但非必需發生，且描述係包括事件或環境發生之情況及不發生之情況。例如“隨意經單-或二-烷基取代之雜環基”意指該烷基可能但非必要存在，且描述包括雜環基經烷基單取代或二取代之情況，及雜環基不經烷基取代之情況。

具有相同分子式但性質或其原子鍵結順序或其原子於空間中之排列不同的化合物稱爲“異構物”。原子在空間中排列不同之異構物係稱爲“立體異構物”。彼此不爲鏡像之立體異構物係稱爲“非鏡像異構物”，而彼此係爲非可重疊鏡像者係稱爲“鏡像異構物”。當化合物具有不對

稱中心時，例如其係鍵結於四個不同基團，則可能有一對鏡像異構物。鏡像異構物可由其不對稱中心之絕對組態來描述特徵，且以 Cahn 及 Prelog 之 R-及 S-定序法則或以分子旋轉偏光平面之方式來加以描述，並稱爲右旋或左旋（即，個別爲（+）或（-）-異構物）。對掌性化合物可存在爲個別鏡像異構物或其混合物之形式。含有等比例鏡像異構物之混合物稱爲“消旋混合物”。

主題化合物可具有一或多個不對稱中心；該等化合物因此可製成個別（R）-或（S）-立體異構物或爲其混合物形式。除非另有指示，否則說明書及申請專利範圍中之特定化合物的描述或命名係打算同時包括個別鏡像異構物及其混合物、消旋物或其他形式。用以決定立體化學及分離立體異構物之方法係技術界所熟知（參見，例如“Advanced Organic Chemistry”, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992 第四章討論）。

“與…組合”使用於本發明時係表示以下之使用情況：例如在第二種化合物之整個投藥過程中投予第一種化合物；第一種化合物投藥一段時間，此段時間與第二種化合物之投藥重疊，例如第一種化合物之投藥係在第二種化合物之投藥之前開始且第一種化合物之投藥係於第二種化合物之投藥結束之前結束；第二種化合物之投藥係於第一種化合物之投藥之前開始且第二種化合物之投藥係於第一種化合物之投藥結束之前結束；第一種化合物之投藥係於第二種化合物之投藥開始之前開始且第二種化合物之投藥

係於第一種化合物之投藥結束之前結束；第二種化合物之投藥係於第一種化合物之投藥開始之前開始且第一種化合物之投藥係於第二種化合物之投藥結束之前結束。同樣地，“組合”亦可表示涉及二或更多種化合物之投藥的方案。“與…組合”使用於本發明時亦係表示投予二或更多種可以相同或相異調配物、藉相同或相異路徑且以相同或相異劑型類型投藥之化合物。

在進一步描述本發明之前，應瞭解本發明不限於所述之特定具體實施態樣，嚴格說來係可（當然）改變。亦應瞭解本發明所用之術語係僅用以描述特定具體實施態樣，不打算構成限制，因爲本發明範圍僅受限於所附申請專利範圍。

當提供一範圍之值時，應瞭解介於該範圍之上限與下限之間的居中值（除非前後文另外明確指示，否則係至下限單位之十分之一）及所述範圍中之任何其他所述或居中值，係包含於本發明內。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於該等小範圍內，亦涵蓋於本發明內，受限於所述範圍中之任何特別排除之極限。雖然所述範圍包括其中一或兩極限，但本發明亦包括排除該等所包括極限中之任一或二者的範圍。

除非另有定義，否則本發明所用之所有技術及科學術語皆具有與一般熟習本發明所屬技術者一般所瞭解相同的意義。雖然類似或等同於本發明所述之任何方法及材料皆亦可用於本發明之實施或測試，但現在描述較佳方法及材

料。本發明所提及之所有刊物皆以引用方式併入本文，以揭示且描述與所列刊物有關之方法及／或材料。

必需注意的是，在使用於本文及所附申請專利範圍時，單數形式之“一”及“該”係包括複數之所指對象，除非內文另有明確指示。因此，例如引用“一 ALDH 促效劑”包括複數種該等促效劑，且引用“該調配物”係包括引用一或多種調配物及熟習此技術者已知之等效物等等。另外應注意的是申請專利範圍可經選擇以排除任何隨意選用之元素。同樣地，此陳述係打算在使用與申請專利範圍元素之逐一列舉有關的該種排他性術語如“單獨”、“僅有”及諸如此類者或使用"負面"限制時作爲前置基礎。

僅針對在本案申請日期之前的揭示內容提供本文所討論之刊物。絕非視爲承認本發明無權憑藉先前發明而居於該刊物之前。此外，所提供之刊物日期可能異於實際公開日期，該等日期可能需個別確認。

發明詳述

本發明揭示內容提供作爲醛脫氫酶（ALDH）酶活性調節劑之化合物，以及包含該等化合物之組成物及調配物。本發明揭示內容提供包括投予主題化合物或標的醫藥組成物的治療方法。

ALDH（例如 ALDH1、ALDH2、ALDH3、ALDH4、ALDH5 等）促效劑可用於治療各種病症，包括例如涉及局部缺血應力、氧化應力、與自由基有關之慢性疾病、與

自由基有關之急性疾病、對硝化甘油不敏感（例如在心絞痛及心臟衰竭中）、高血壓、周圍動脈疾病、糖尿病、白內障、與年齡有關之黃斑部退化、因吸煙所致之肺部疾病、癌症、神經退化性疾病、乙醇耐受不良及骨質疏鬆症之病狀。

ALDH 促效劑亦可用於調節胚胎形成、幹細胞再生、發育及分化。ALDH 促效劑亦可用於各種皮膚治療。ALDH 促效劑亦可用於降低個體體內諸如乙醇、甲醇、乙二醇單甲基醚、聚氯乙烯、異種醛及生物醛之化合物的濃度。ALDH 促效劑可用於降低醛於個體體內之濃度，其中該醛係攝取、吸入或吸收而來或該醛係於體內自所攝取、吸入或吸收之化合物形成，其中 ALDH 促效劑將該醛濃度降低至毒性濃度以下。ALDH 促效劑亦可用於降低個體體內之一化合物濃度，該化合物在被攝取、吸收或吸入時產生 ALDH 之醛受質。本發明揭示內容提供包括投予主題化合物或標的醫藥組成物的治療方法。

醛脫氫酶調節劑

本發明揭示內容係提供作爲 ALDH 酶活性調節劑之化合物；及包含該等化合物之醫藥組成物。調節劑係包括促效劑（本文亦稱爲“活化劑”）。

某些具體實施態樣中，待治療之個體係爲人類。某些具體實施態樣中，待依主題方法治療之人類係爲具有兩個“野生型” ALDH2 對偶基因者，例如由該兩野生型

ALDH2 對偶基因編碼之 ALDH2 在成熟蛋白位置 487 具有穀胺酸（包括前導肽之蛋白質的胺基酸 504），如圖 5A 所描繪。其他具體實施態樣中，待依主題方法治療之人類係爲具有一或兩個“ALDH2*2”對偶基因者，例如由一或兩個 ALDH2 對偶基因編碼之 ALDH2 包含離胺酸作爲成熟蛋白之胺基酸位置 487（包括前導肽之蛋白質的胺基酸 504），如圖 5B 所描述。E487K 多型態係爲半顯性多型態，產生 ALDH2 四合體，其酶活性明顯低於“野生型”ALDH2。因此，對於 ALDH2*2 對偶基因爲異質體或同質體的個體具有遠低於對於“野生型”ALDH2 對偶基因爲同質體之個體的體內 ALDH2 活性水準。預期對於 ALDH2*2 對偶基因爲異質體或同質體之個體會自主題 ALDH2 促效劑之治療得益，因爲該種個體體內之 ALDH2 活性水準特別低，故預期 ALDH2 活性水準之任何增加皆可提供治療效果。ALDH2 活性之任何增加皆有助於治療諸如局部缺血病症的病狀，有助於增加該等個體對硝化甘油等之反應性，如下文所更詳細討論。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑選擇性地調節（例如增加）特定 ALDH 同功異構酶之酶活性。例如某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑選擇性地增加 ALDH1 酶活性。例如某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH1 酶活性，但未實質地增加除 ALDH1 外之 ALDH 同功異構酶的相同酶活性，例如 ALDH 促效劑使除 ALDH1 外之 ALDH 同功異構酶的酶活性增加（若

真的必要）不多於約 15%，例如少於 15%，少於 10%，少於 5%，或少於 1%。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑選擇性地調節（例如增加）ALDH2 之酶活性。例如某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH2 酶活性，但未實質地增加除 ALDH2 外之 ALDH 同功異構酶的相同酶活性，例如 ALDH 促效劑使除 ALDH2 外之 ALDH 同功異構酶的酶活性增加（若真的必要）不多於約 15%，例如少於 15%，少於 10%，少於 5%，或少於 1%。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑選擇性地調節（例如增加）ALDH3 之酶活性。例如某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH3 酶活性，但未實質地增加除 ALDH3 外之 ALDH 同功異構酶的相同酶活性，例如 ALDH 促效劑使除 ALDH3 外之 ALDH 同功異構酶的酶活性增加（若真的必要）不多於約 15%，例如少於 15%，少於 10%，少於 5%，或少於 1%。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑選擇性地調節（例如增加） ALDH5 之酶活性。例如某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH5 酶活性，但未實質地增加除 ALDH5 外之 ALDH 同功異構酶的相同酶活性，例如 ALDH 促效劑使除 ALDH5 外之 ALDH 同功異構酶的酶活性增加（若真的必要）不多於約 15%，例如少於 15%，少於 10%，少於 5%，或少於 1%。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑增加

ALDH2 及 ALDH1 兩者之酶活性。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH2 及 ALDH1 兩者之酶活性，但未實質地增加除 ALDH2 及 ALDH1 之外的 ALDH 同功異構酶的酶活性。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH1 及 ALDH2 兩者之酶活性，其中該 ALDH2 包含位在成熟蛋白之胺基酸 487 的離胺酸（包括前導肽之蛋白質的胺基酸 504），如圖 5B 所描述。

主題 ALDH 促效劑在某些具體實施態樣中增加 ALDH 對特定受質或受質類型的酶活性。例如某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH3 酶對於複合多芳族醛諸如菲甲醛的酶活性。作爲另一實例，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH1 酶對受質諸如苯基乙醛或視黃醛的酶活性。作爲另一實例，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH1 酶對菲系列之萘甲醛衍生物的酶活性。作爲另一實例，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH3 酶對長鏈脂族醛（例如辛基醛、癸基醛及諸如此類者）的酶活性。作爲另一實例，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH 酶對於芳族醛（例如 6-甲氧基-2-萘甲醛、2-萘甲醛、6-二甲基胺基-2-萘甲醛等）的酶活性。作爲另一實例，主題 ALDH 促效劑增加 ALDH2 酶對於乙醛的酶活性。

某些具體實施態樣中，調節 ALDH 活性之化合物調節 ALDH 之脫氫酶活性，例如該化合物調節脫氫酶將醛（例如異種醛、生物醛或自所攝取、吸入或吸收之化合物產生的醛）氧化成對應之酸的活性。其他具體實施態樣中，調

節 ALDH 活性之化合物調節 ALDH 之酯酶活性。其他具體實施態樣中，調節 ALDH 活性之化合物調節 ALDH 之還原酶活性。例如 ALDH 可經其還原酶活性將硝化甘油轉化成氧化氮（NO）。

如前所述，某些具體實施態樣中，調節 ALDH 活性之化合物調節 ALDH 之脫氫酶活性，例如該化合物調節脫氫酶將醛（例如異種醛、生物醛或自所攝取、吸入或吸收之化合物產生的醛）氧化成對應之酸的活性。

各式各樣之化合物可產生 ALDH2 之醛受質。可產生 ALDH2 之醛受質的化合物非限制實例包括乙醇；各式各樣之殺昆蟲劑；工業毒素，諸如氯乙烯（例如聚氯乙烯）；及丙酮酸鹽。例如化合物被哺乳類攝取、吸收（例如經由皮膚）或吸入，隨後於哺乳類體內轉化成 ALDH2 之醛受質。

生物醛包括由哺乳類產生之醛，例如由哺乳類所代謝產生。生物醛之非限制實例包括丙二醛（MDA）；3,4-二羥基苯基乙醛（DOPAL）；3,4-二羥基苯基乙醇醛（DOPEGAL）；己醛；丙烯醛；乙二醛；巴豆醛；反-2-壬烯醛；4-側氧基-2-壬烯醛；4-羥基-2-壬烯醛（HNE）（參見例如 Ellis, Pharmacology & Therapeutics（2007）115:13, Picklo and Montine（2007）J Alzheimers Dis. 12:185）；3-胺基丙醛（3-AP）、多胺氧化酶之產物；酪胺酸、絲胺酸及蘇胺酸之醛產物（參見 Wood 等人，Brain Res（2006）1095；190）；及視黃醛（參見例如 Chen 等

人，Molecular Pharmacology（1994）46:88）。

異種醛包括哺乳類自哺乳類外之來源攝取、吸收或吸入之醛。異種醛包括例如甲醛及戊二醛（例如 McGregor 等人，Crit Rev Toxicol（2006）36:821 及 Pandey 等人 Hum Exp. Toxicol.（2000）19:360）；氯乙醛（參見例如 Richardson 等人，Mutat. Research（2007）636:178）；存在於香煙之煙中的反應性醛（參見 Simth 等人，Inhal. Toxicol.（2006）18:667）；及存在於食物來源中之反應性醛（參見，例如 Feron 等人（1991）*Mut. Res.* 259:363；Wang 等人（2008）*J. Mol. Cell. Cardiol.* 44:1016）。

係爲粒線體 ALDH2 及細胞溶質 ALDH1 受質之化合物的非限制實例包括 3,4-二羥基苯基乙醛（DOPAL）；3,4-二羥基苯基乙醇醛（DOPEGAL）；丙烯醛；甲醛；乙醛；丙醛；正-丁醛；己醛；庚醛；戊醛；辛基醛；癸醛；視黃醛；3-羥基苯甲醛；2,5-二羥基苯甲醛；苯基乙醛；3-苯基丙醛（參見，例如 Want 等人，（2002）*Drug Metabolism and Disposition 30:69*）；肉桂醯基及氫肉桂醯基醛及其衍生物醛（例如對-硝基肉桂醛、對-（二甲基胺基）肉桂醛、氫肉桂醛、α-苯基丙醛）；苯甲醛及其衍生物醛（例如 2,4-二硝基-苯甲醛、鄰-硝基-苯甲醛、對-硝基-苯甲醛、對-甲基-苯甲醛、間-甲基-苯甲醛、對-甲氧-苯甲醛、對-（二甲基胺基）-苯甲醛、間-甲氧-苯甲醛、間-羥基-苯甲醛、3,4-二甲氧-苯甲醛、鄰-甲氧-苯甲

醛）；萘甲醛及其衍生物醛（例如 5-溴-1-萘甲醛、5-硝基-1-萘甲醛、6-[O-$(CH_2)_5$-COOH]-2-萘甲醛、6-（二甲基胺基）-2-萘甲醛）；香豆素-4-甲醛及其衍生物醛（例如 7-乙醯氧基-香豆素-4-甲醛、7-（二甲基胺基）-香豆素-4-甲醛、7-甲氧-香豆素-4-甲醛、6,7-二甲氧-香豆素-4-甲醛）；喹啉、喹啉酮甲醛及其衍生物醛（例如喹啉-3-甲醛、7-（二甲基胺基）-2-喹啉酮-4-甲醛、喹啉-4-甲醛、6-甲氧-2-喹啉酮-4-甲醛）；菲-9-甲醛；吲哚-3-醛、吲哚-3-乙醛；5-甲氧吲哚-3-甲醛；3-吡啶甲醛；茀-2-甲醛（參見，例如 Klyosov,（1996）*Biochemstry 35:4457*）；4-羥基壬烯醛；丙二醛；3,4-二羥基苯基乙醛；及 5-羥基吲哚-3-乙醛。參見，而且，例如 Williams 等人（2005）*Anal. Chem.* 77:3383；Marchitti 等人（2007）*Pharmacol. Rev.* 59:125；及 Hoffman and Maser（2007）*Drug Metab. Rev.* 39:87。

ALDH 活化劑

本發明揭示內容提供 ALDH 促效劑（亦稱爲“活化劑”）；及包含 ALDH 促效劑之醫藥組成物。主題 ALDH 促效劑可用於治療各式各樣之病症，包括例如涉及局部缺血應力、與自由基有關之慢性疾病、與自由基有關之急性疾病、對硝化甘油不敏感（例如在心絞痛及心臟衰竭中）、高血壓、糖尿病、癲癇發作、癌症、急性心肌梗塞、中風、皮膚損傷、皮膚炎、動脈粥樣硬化、阿茲海默

症（Alzheimer's Disease）、帕金森氏症（Parkinson's Disease）、白內障、皮膚老化及其他皮膚病症之病狀（參見，例如 Dreno 等人（2007）*Dermatology* 214:260）、粉刺（參見，例如 Boisnic 等人（2005）*Int J Tissue React.* 27：91）、異常脫髮（參見，例如 Everts 等人（2004）*J Invest Dermatol* 123:258 -263；及 Everts 等人（2007）*Journal of Investigative Dermatology* 127:1593-1604）及骨質疏鬆症之病狀。主題 ALDH 促效劑亦可用於酒精、甲醇中毒、乙二醇單甲基醚中毒及因其他異體或生物醛化合物而致之中毒的解毒。主題 ALDH 促效劑亦可用於治療酒精濫用。主題 ALDH 促效劑亦可用於調節胚胎形成及幹細胞再生、分化及發育（參見，例如 Mic and Duester（2003）*Developmental Biology* 264：191-201, Douville 等人（2008）*Stem Cells Dev.* Jun 23（付印前之電子版；PMID 18573038）。

與在不存在促效劑下之 ALDH 多肽的酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使 ALDH 多肽之酶活性增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與於不存在促效劑下之 ALDH

多肽的脫氫酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使 ALDH 多肽之脫氫酶活性（例如脫氫酶將醛（例如異種醛、生物醛或自所攝取、吸入或吸收之化合物產生的醛）氧化成對應之酸的活性）增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與在不存在促效劑下之 ALDH 多肽的酯酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使 ALDH 多肽之酯酶活性增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與在不存在促效劑下之 ALDH 多肽的還原酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使 ALDH 多肽之還原酶活性增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約

60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之 ALDH2 多肽的酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使包含 SEQ ID NO:1 中所列胺基酸序列（描述於圖 5A）或如 SEQ ID NO:1 胺基酸 18 至 517 所列序列的 ALDH2 多肽的酶活性增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之 ALDH2 多肽的脫氫酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使包含 SEQ ID NO:1 中所列胺基酸序列（描述於圖 5A）或如 SEQ ID NO:1 之胺基酸 18 至 517 所列序列之 ALDH2 多肽的脫氫酶活性（例如脫氫酶將醛（例如異種醛、生物醛或自所攝取、吸入或吸收之化合物產生的醛）氧化成對應之酸的活性）增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約

60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之 ALDH2 多肽的酯酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使包含 SEQ ID NO:1 中所列胺基酸序列（描述於圖 5A）或如 SEQ ID NO:1 胺基酸 18 至 517 所列序列的 ALDH2 多肽的酶活性增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之 ALDH2 多肽的還原酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使包含 SEQ ID NO:1 中所列胺基酸序列（描述於圖 5A）或如 SEQ ID NO:1 胺基酸 18 至 517 所列序列的 ALDH2 多肽的還原酶活性增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約

10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之 ALDH2 多肽的酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使包含 SEQ ID NO:2 中所列胺基酸序列（描述於圖 5B）或如 SEQ ID NO:2 胺基酸 18 至 517 所列序列的 ALDH2 多肽的酶活性增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之 ALDH2 多肽的脫氫酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使包含 SEQ ID NO:2 中所列胺基酸序列（描述於圖 5B）或如 SEQ ID NO:2 之胺基酸 18 至 517 所列序列之 ALDH2 多肽的脫氫酶活性（例如脫氫酶將醛（例如異種醛、生物醛或自所攝取、吸入或吸收之化合物產生的醛）氧化成對應之酸的活性）增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約

10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之 ALDH2 多肽的酯酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使包含 SEQ ID NO:2 中所列胺基酸序列（描述於圖 5B）或如 SEQ ID NO:2 胺基酸 18 至 517 所列序列的 ALDH2 多肽的酶活性增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之 ALDH2 多肽的還原酶活性比較時，主題 ALDH 促效劑使包含 SEQ ID NO:2 中所列胺基酸序列（描述於圖 5B）或如 SEQ ID NO:2 胺基酸 18 至 517 所列序列的 ALDH2 多肽的還原酶活性增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之ALDH1多肽的酶活性比較時，主題ALDH促效劑使包含SEQ ID NO:3或4所列之胺基酸序列（個別描述於圖6A及6B）的ALDH1多肽之酶活性（例如醛脫氫酶活性、還原酶活性或酯酶活性）增加至少約5%，至少約10%，至少約15%，至少約20%，至少約25%，至少約30%，至少約35%，至少約40%，至少約45%，至少約50%，至少約60%，至少約70%，至少約80%，至少約90%，至少約100%（或兩倍），至少約2.5倍，至少約5倍，至少約10倍，至少約15倍，至少約20倍，至少約25倍，或至少約50倍，或大於50倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之ALDH3多肽的酶活性比較時，主題ALDH促效劑使包含SEQ ID NO:5所列之胺基酸序列（描述於圖7）的ALDH3多肽之酶活性（例如醛脫氫酶活性、還原酶活性或酯酶活性）增加至少約5%，至少約10%，至少約15%，至少約20%，至少約25%，至少約30%，至少約35%，至少約40%，至少約45%，至少約50%，至少約60%，至少約70%，至少約80%，至少約90%，至少約100%（或兩倍），至少約2.5倍，至少約5倍，至少約10倍，至少約15倍，至少約20倍，至少約25倍，或至少約50倍，或大於50倍。

某些具體實施態樣中，與於促效劑不存在下之ALDH5多肽的酶活性比較時，主題ALDH促效劑使包含

圖 12 所列之胺基酸序列（SEQ ID NO:6）的 ALDH5 多肽之酶活性（例如醛脫氫酶活性、還原酶活性或酯酶活性）增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100%（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑對 ALDH2 爲專一性（例如具選擇性），例如主題 ALDH2 促效劑增加 ALDH2 酶之酶活性，但未實質地增加細胞溶質醛脫氫酶-1（ALDH1）之相同酶活性，例如當於使 ALDH2 酶之相同酶活性增加至少約 5%或更高的濃度下使用時，主題 ALDH2 促效劑使 ALDH1 酶的酶活性之增加（若真的必要）少於約 15%，少於約 10%，少於約 5%，少於約 2%，或少於約 1%。某些具體實施態樣中，主題 ALDH2 促效劑未實質地增加醇脫氫酶（ADH）之酶活性，例如當於使 ALDH2 酶之酶活性增加至少約 5%或更高的濃度下使用時，主題 ALDH2 促效劑使 ADH 之酶活性（若真的必要）的增加少於約 5%，少於約 2%，或少於約 1%。

例如某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑對 ALDH2 爲專一性（例如具選擇性），例如主題 ALDH2 促效劑增加 ALDH2 酶之脫氫酶活性，但未實質地增加細胞

溶質醛脫氫酶-1（ALDH1）之脫氫酶活性，例如當於使ALDH2酶之脫氫酶活性增加至少約5%或更高的濃度下使用時，主題ALDH2促效劑使ALDH1酶的脫氫酶活性之增加（若真的必要）少於約15%，少於約10%，少於約5%，少於約2%，或少於約1%。某些具體實施態樣中，主題ALDH2促效劑未實質地增加醇脫氫酶（ADH）之酶活性，例如當於使ALDH2酶之脫氫酶活性增加至少約5%或更高的濃度下使用時，主題ALDH2促效劑使ADH之脫氫酶活性（若真的必要）的增加少於約5%，少於約2%，或少於約1%。

某些具體實施態樣中，主題ALDH促效劑對ALDH1爲專一性（例如具選擇性），例如主題ALDH促效劑增加ALDH1酶之酶活性，但未實質地增加任何其他ALDH同功異構酶之相同酶活性，例如當於使ALDH1酶之相同酶活性增加至少約15%或更高的濃度下使用時，主題ALDH促效劑使除ALDH1以外的ALDH同功異構酶的酶活性增加（若真的必要）少於約15%，少於約10%，少於約5%，少於約2%，或少於約1%。

某些具體實施態樣中，主題ALDH促效劑對ALDH3爲專一性（例如具選擇性），例如主題ALDH促效劑增加ALDH3酶之酶活性，但未實質地增加任何其他ALDH同功異構酶之相同酶活性，例如當於使ALDH3酶之相同酶活性增加至少約15%或更高的濃度下使用時，主題ALDH促效劑使除ALDH3以外的ALDH同功異構酶的酶活性增

加（若真的必要）少於約 15%，少於約 10%，少於約 5%，少於約 2%，或少於約 1%。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑對 ALDH5 爲專一性（例如具選擇性），例如主題 ALDH 促效劑增加 ALDH5 酶之酶活性，但未實質地增加任何其他 ALDH 同功異構酶之相同酶活性，例如當於使 ALDH5 酶之相同酶活性增加至少約 15%或更高的濃度下使用時，主題 ALDH 促效劑使除 ALDH5 以外的 ALDH 同功異構酶的酶活性增加（若真的必要）少於約 15%，少於約 10%，少於約 5%，少於約 2%，或少於約 1%。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑同時增加 ALDH1 及 ALDH2 兩者之酶活性，但未實質地增加任何其他 ALDH 同功異構酶之相同酶活性，例如當於使 ALDH1 及 ALDH2 酶之相同酶活性增加至少約 15%或更高的濃度下使用時，主題 ALDH 促效劑使除 ALDH1 及 ALDH2 以外之 ALDH 同功異構酶的酶活性增加（若真的必要）少於約 15%，少於約 10%，少於約 5%，少於約 2%，或少於約 1%。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑之 EC_{50}（半數最大有效濃度）係約 1 nM 至約 1 mM（例如約 1 nM 至約 10 nM，約 10 nM 至約 15 nM，約 15 nM 至約 25 nM，約 25 nM 至約 50 nM，約 50 nM 至約 75 nM，約 75 nM 至約 100 nM，約 100 nM 至約 150 nM，約 150 nM 至約 200 nM，約 200 nM 至約 250 nM，約 250 nM 至約 300

nM，約 300 nM 至約 350 nM，約 350 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 450 nM，約 450 nM 至約 500 nM，約 500 nM 至約 750 nM，約 750 nM 至約 1 μM，約 1 μM 至約 10 μM，約 10 μM 至約 25 μM，約 25 μM 至約 50 μM，約 50 μM 至約 75 μM，約 75 μM 至約 100 μM，約 100 μM 至約 250 μM，約 250 μM 至約 500 μM，或約 500 μM 至約 1 mM）。

例如某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑對粒線體 ALDH2 之脫氫酶活性之 EC_{50} 係約 1 nM 至約 1 mM（例如約 1 nM 至約 10 nM，約 10 nM 至約 15 nM，約 15 nM 至約 25 nM，約 25 nM 至約 50 nM，約 50 nM 至約 75 nM，約 75 nM 至約 100 nM，約 100 nM 至約 150 nM，約 150 nM 至約 200 nM，約 200 nM 至約 250 nM，約 250 nM 至約 300 nM，約 300 nM 至約 350 nM，約 350 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 450 nM，約 450 nM 至約 500 nM，約 500 nM 至約 750 nM，約 750 nM 至約 1 μM，約 1 μM 至約 10 μM，約 10 μM 至約 25 μM，約 25 μM 至約 50 μM，約 50 μM 至約 75 μM，約 75 μM 至約 100 μM，約 100 μM 至約 250 μM，約 250 μM 至約 500 μM，或約 500 μM 至約 1 mM）。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH2 促效劑對包含 SEQ ID NO:1 中所列胺基酸序列（描述於圖 5A）或如 SEQ ID NO:1 之胺基酸 18 至 517 所列序列之 ALDH2 多肽的 EC_{50} 係約 1 nM 至約 1 mM（例如約 1 nM 至約 10 nM，

約 10 nM 至約 15 nM，約 15 nM 至約 25 nM，約 25 nM 至約 50 nM，約 50 nM 至約 75 nM，約 75 nM 至約 100 nM，約 100 nM 至約 150 nM，約 150 nM 至約 200 nM，約 200 nM 至約 250 nM，約 250 nM 至約 300 nM，約 300 nM 至約 350 nM，約 350 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 450 nM，約 450 nM 至約 500 nM，約 500 nM 至約 750 nM，約 750 nM 至約 1 μM，約 1 μM 至約 10 μM，約 10 μM 至約 25 μM，約 25 μM 至約 50 μM，約 50 μM 至約 75 μM，約 75 μM 至約 100 μM，約 100 μM 至約 250 μM，約 250 μM 至約 500 μM，或約 500 μM 至約 1 mM）。

例如某些具體實施態樣中，主題 ALDH2 促效劑對包含 SEQ ID NO:1 中所列胺基酸序列（描述於圖 5A）或如 SEQ ID NO:1 之胺基酸 18 至 517 所列序列之 ALDH2 多肽的脫氫酶活性之 EC_{50} 係約 1 nM 至約 1 mM（例如約 1 nM 至約 10 nM，約 10 nM 至約 15 nM，約 15 nM 至約 25 nM，約 25 nM 至約 50 nM，約 50 nM 至約 75 nM，約 75 nM 至約 100 nM，約 100 nM 至約 150 nM，約 150 nM 至約 200 nM，約 200 nM 至約 250 nM，約 250 nM 至約 300 nM，約 300 nM 至約 350 nM，約 350 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 450 nM，約 450 nM 至約 500 nM，約 500 nM 至約 750 nM，約 750 nM 至約 1 μM，約 1 μM 至約 10 μM，約 10 μM 至約 25 μM，約 25 μM 至約 50 μM，約 50 μM 至約 75 μM，約 75 μM 至約 100 μM，約 100 μM

至約 250μM，約 250μM 至約 500μM，或約 500μM 至約 1 mM）。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH2 促效劑對包含 SEQ ID NO:2 中所列胺基酸序列（描述於圖 5B）或如 SEQ ID NO:2 之胺基酸 18 至 517 所列序列之 ALDH2 多肽的 EC_{50} 係約 1 nM 至約 1 mM（例如約 1 nM 至約 10 nM，約 10 nM 至約 15 nM，約 15 nM 至約 25 nM，約 25 nM 至約 50 nM，約 50 nM 至約 75 nM，約 75 nM 至約 100 nM，約 100 nM 至約 150 nM，約 150 nM 至約 200 nM，約 200 nM 至約 250 nM，約 250 nM 至約 300 nM，約 300 nM 至約 350 nM，約 350 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 450 nM，約 450 nM 至約 500 nM，約 500 nM 至約 750 nM，約 750 nM 至約 1μM，約 1μM 至約 10μM，約 10μM 至約 25μM，約 25μM 至約 50μM，約 50μM 至約 75μM，約 75μM 至約 100μM，約 100μM 至約 250 μM，約 250μM 至約 500μM，或約 500μM 至約 1 mM）。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH2 促效劑對包含 SEQ ID NO:2 所列胺基酸序列（描述於圖 5B）或如 SEQ ID NO:2 胺基酸 18-517 所列序列之 ALDH2 多肽的脫氫酶活性之 EC_{50} 係約 1 nM 至約 1 mM（例如約 1 nM 至約 10 nM，約 10 nM 至約 15 nM，約 15 nM 至約 25 nM，約 25 nM 至約 50 nM，約 50 nM 至約 75 nM，約 75 nM 至約 100 nM，約 100 nM 至約 150 nM，約 150 nM 至約 200 nM

，約 200 nM 至約 250 nM，約 250 nM 至約 300 nM，約 300 nM 至約 350 nM，約 350 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 450 nM，約 450 nM 至約 500 nM，約 500 nM 至約 750 nM，約 750 nM 至約 1 μM，約 1 μM 至約 10 μM，約 10 μM 至約 25 μM，約 25 μM 至約 50 μM，約 50 μM 至約 75 μM，約 75 μM 至約 100 μM，約 100 μM 至約 250 μM，約 250 μM 至約 500 μM，或約 500 μM 至約 1 mM）。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑對 ALDH1 多肽之酶活性（例如醛脫氫酶活性、酯酶活性、還原酶活性）的 EC_{50} 係約 1 nM 至約 1 mM（例如約 1 nM 至約 10 nM，約 10 nM 至約 15 nM，約 15 nM 至約 25 nM，約 25 nM 至約 50 nM，約 50 nM 至約 75 nM，約 75 nM 至約 100 nM，約 100 nM 至約 150 nM，約 150 nM 至約 200 nM，約 200 nM 至約 250 nM，約 250 nM 至約 300 nM，約 300 nM 至約 350 nM，約 350 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 450 nM，約 450 nM 至約 500 nM，約 500 nM 至約 750 nM，約 750 nM 至約 1 μM，約 1 μM 至約 10 μM，約 10 μM 至約 25 μM，約 25 μM 至約 50 μM，約 50 μM 至約 75 μM，約 75 μM 至約 100 μM，約 100 μM 至約 250 μM，約 250 μM 至約 500 μM，或約 500 μM 至約 1 mM）。

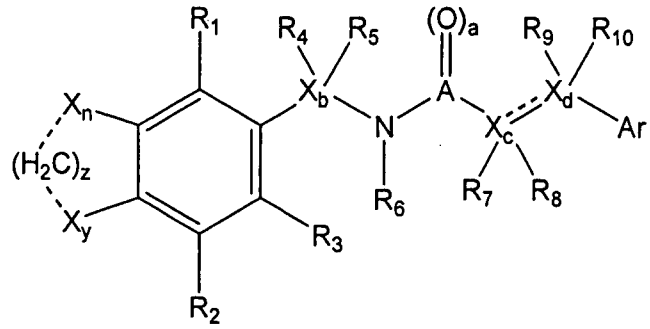
某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑對 ALDH3 多肽之酶活性（例如醛脫氫酶活性、酯酶活性、還原酶活

性）的 EC_{50} 係約 1 nM 至約 1 mM（例如約 1 nM 至約 10 nM，約 10 nM 至約 15 nM，約 15 nM 至約 25 nM，約 25 nM 至約 50 nM，約 50 nM 至約 75 nM，約 75 nM 至約 100 nM，約 100 nM 至約 150 nM，約 150 nM 至約 200 nM，約 200 nM 至約 250 nM，約 250 nM 至約 300 nM，約 300 nM 至約 350 nM，約 350 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 450 nM，約 450 nM 至約 500 nM，約 500 nM 至約 750 nM，約 750 nM 至約 1 μM，約 1 μM 至約 10 μM，約 10 μM 至約 25 μM，約 25 μM 至約 50 μM，約 50 μM 至約 75 μM，約 75 μM 至約 100 μM，約 100 μM 至約 250 μM，約 250 μM 至約 500 μM，或約 500 μM 至約 1 mM）。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑對 ALDH5 多肽之酶活性（例如醛脫氫酶活性、酯酶活性、還原酶活性）的 EC_{50} 係約 1 nM 至約 1 mM（例如約 1 nM 至約 10 nM，約 10 nM 至約 15 nM，約 15 nM 至約 25 nM，約 25 nM 至約 50 nM，約 50 nM 至約 75 nM，約 75 nM 至約 100 nM，約 100 nM 至約 150 nM，約 150 nM 至約 200 nM，約 200 nM 至約 250 nM，約 250 nM 至約 300 nM，約 300 nM 至約 350 nM，約 350 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 450 nM，約 450 nM 至約 500 nM，約 500 nM 至約 750 nM，約 750 nM 至約 1 μM，約 1 μM 至約 10 μM，約 10 μM 至約 25 μM，約 25 μM 至約 50 μM，約 50 μM 至約 75 μM，約 75 μM 至約 100 μM，約 100 μM 至約 250

μM，約 250μM 至約 500μM，或約 500.μM 至約 1 mM）。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之通式 I 化合物：



式 I

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中⋯（虛線）係爲隨意存在之鍵；其中 z 係爲整數 0、1 或 2；

其中┈係爲隨意存在之雙鍵；

其中各個 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9 及 R_{10} 獨立地選自 H；C；N；O；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環狀基團；經取代或未經取代雜環性基團；經取代或未經取代之芳基；及經取代或未經取代之雜芳基；

其中 A 係爲 C 或 S；且其中當 A = C 時，a = 1；且其中當 A = S 時，a = 2；

其中 X_b 係爲 C、N、O 或 S；其中 b 係爲整數 0 或

1；

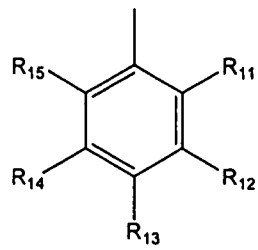
其中 X_c 係爲 C、N、O 或 S；其中 c 係爲整數 0 或 1；

其中 X_d 係爲 C、N、O 或 S；其中 d 係爲整數 0 或 1；且

其中 Ar 係選自經取代芳基、未經取代芳基、經取代雜芳基及未經取代雜芳基；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

例如某些具體實施態樣中，式 I 之 Ar 係爲：



其中 R_{11}-R_{15} 各獨立地選自 H；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環狀基團；經取代或未經取代之雜環性基團；經取代或未經取代之芳基；及經取代或未經取代之雜芳基。某些具體實施態樣中，式 I 之 Ar 係爲經取代萘基（例如甲氧-經取代萘基）。

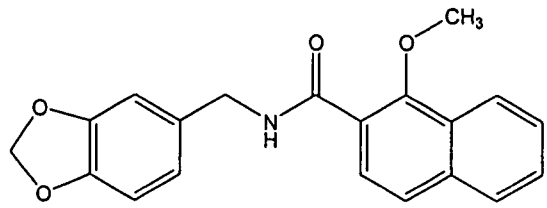
其他具體實施態樣中，式 I 之 Ar 係爲經取代或未經取代之雜環性基團（例如經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之吡嗪、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之嗒嗪、經取代或未經取代之吡咯、經取代或未經取代之呋喃、經取代或未經取代之吡唑、經取代或未

經取代之噁唑、經取代或未經取代之異噁唑、經取代或未經取代之噻唑、經取代或未經取代之咪唑、經取代或未經取代之噻吩、經取代或未經取代之喹啉或經取代或未經取代之異喹啉基）。某些具體實施態樣中，式 I 之 Ar 係爲經取代噻吩基（例如 2-羧酸經醯胺取代之噻吩基）。

其他具體實施態樣中，式 I 之 Ar 係爲經取代或未經取代之雜環性基團（例如經取代或未經取代之吡啶、噻唑、咪唑、噻吩、喹啉、異喹啉或呋喃基）。某些具體實施態樣中，式 I 之 Ar 係爲經取代吡啶-氧化物。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-52 之結構：

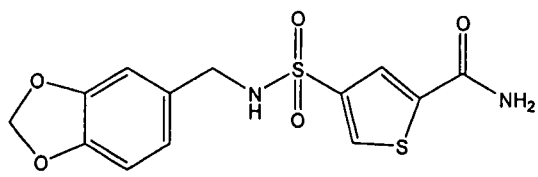
化合物Alda-52



化合物 Alda-52：1-甲氧-萘-2-甲酸（苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基）-醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-59 之結構：

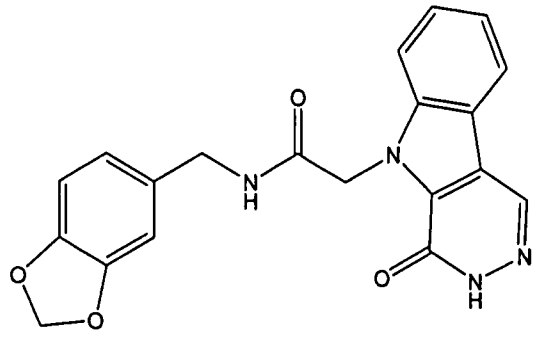
化合物Alda-59



化合物 Alda-59：4-[（苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基）-胺基磺醯基]-噻吩-2-甲酸醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-72 之結構：

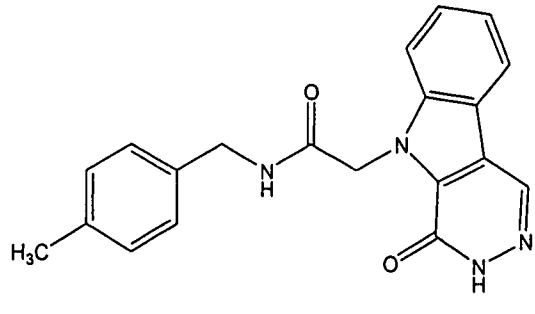
化合物Alda-72



化合物 Alda-72：*N*-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基-2-（1-側氧基-1,2-二氫-2,3,9-三氮雜-芴-9-基）-乙醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-71 之結構：

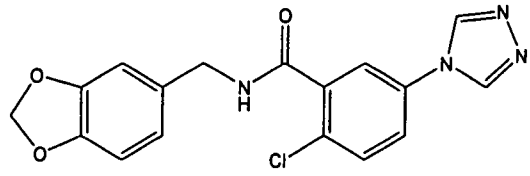
化合物Alda-71



化合物 Alda-71：*N*-（4-甲基-苄基）-2-（1-側氧基-1,2-二氫-2,3,9-三氮雜-芴-9-基）-乙醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-53 之結構：

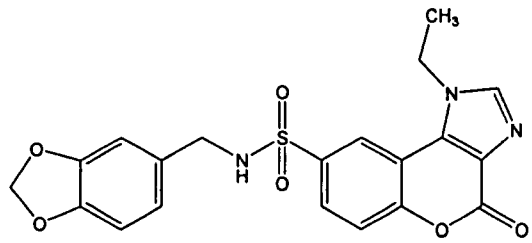
化合物Alda-53



化合物 Alda-53：*N*-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基-2-氯-5-[1,2,4]三唑-4-基-苯甲醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-54 之結構：

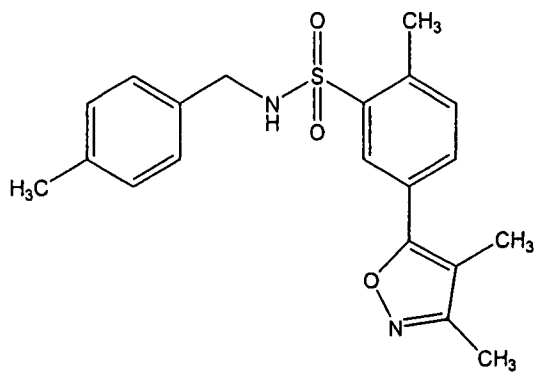
化合物Alda-54



化合物 Alda-54：1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-8-磺酸（苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基）-醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-61 之結構：

化合物Alda-61

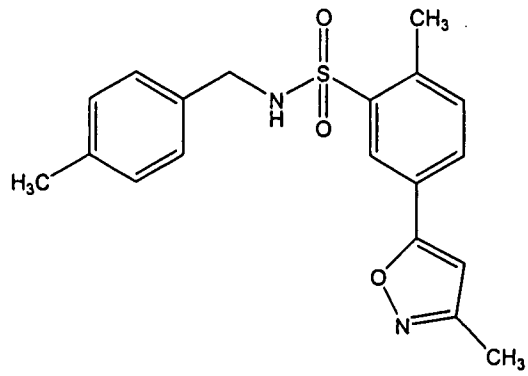


化合物 Alda-61：5-（3,4-二甲基-異噁唑-5-基）-2-甲

基-*N*-（4-甲基-苄基）-苯磺醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-60 之結構：

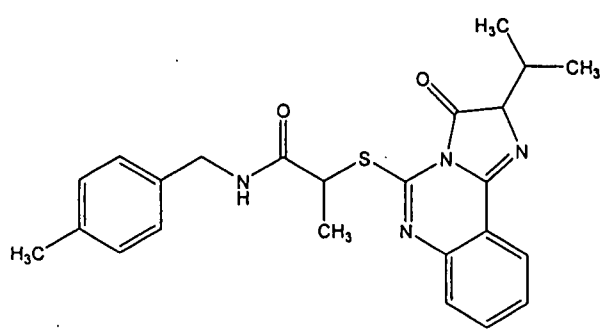
化合物Alda-60



化合物 Alda-60：2-甲基-*N*-（4-甲基-苄基）-5-（3-甲基-異噁唑-5-基）-苯磺醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-66 之結構：

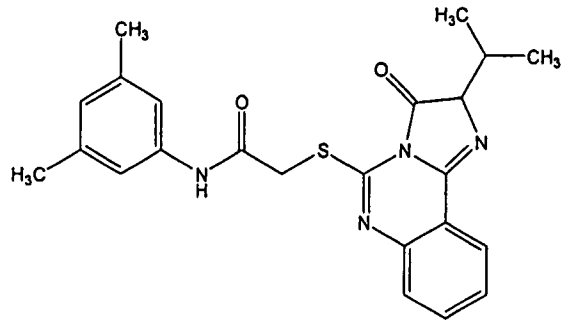
化合物Alda-66



化合物 Alda-66：2-（2-異丙基-3-側氧基-2,3-二氫-咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-基硫烷基）-*N*-（4-甲基-苄基）-丙醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-65 之結構：

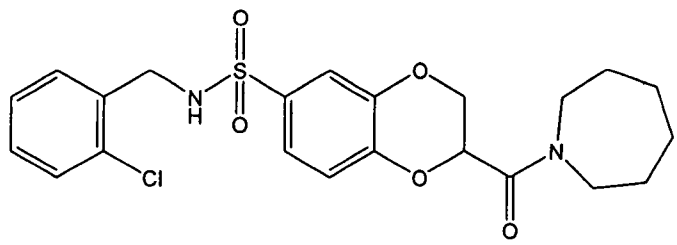
化合物Alda-65



化合物 Alda-65：*N*-（3,5-二甲基-苯基）-2-（2-異丙基-3-側氧基-2,3-二氫-咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-基硫烷基）-乙醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-64 之結構：

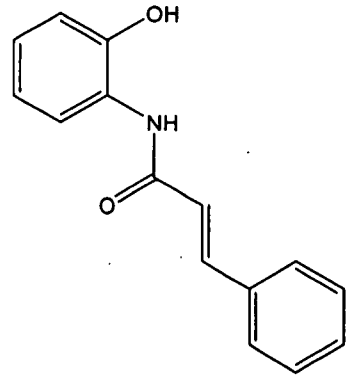
化合物Alda-64



化合物 Alda-64：2-（氮雜環庚烷-1-羰基）-*N*-（2-氯-苄基）-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁英（dioxine）-6-磺醯胺。

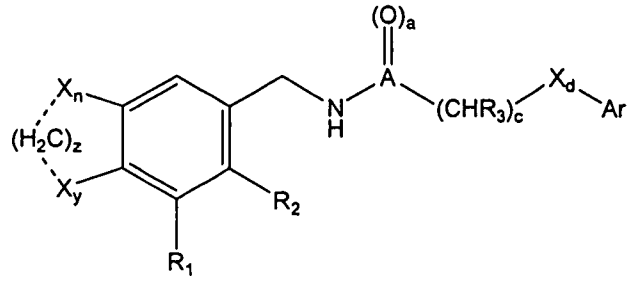
某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-84 之結構：

化合物Alda-84



化合物 Alda-84：N-（2-羥基-苯基）-3-苯基-丙烯醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之通式 Ia 化合物：



式 Ia

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中┈（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且┈不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，┈不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中 A = C 或 S，且其中當 A = C 時，a = 1；且其中當 A = S 時，a = 2；

其中 R_1、R_2 及 R_3 各獨立地選自 H；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；脂族基團、烷基；經取代烷基；經取代或未經取代烯基；及經取代或未經取代炔基；

其中 c 係爲整數 0 或 1；

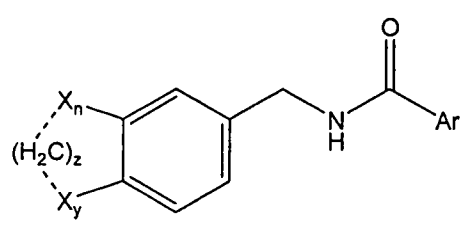
其中 X_d 係爲 C、N、O 或 S；其中 d 係爲整數 0 或 1；且

其中 Ar 係選自經取代芳基、未經取代芳基、經取代雜芳基及未經取代雜芳基；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

某些具體實施態樣中，以下化合物係爲例示非限制性式 Ia 化合物：Alda-52、Alda-59、Alda-72、Alda-71、Alda-53、Alda-54、Alda-61、Alda-60、Alda-66 及 Alda-64。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之子通式 Ib 之化合物：



式 Ib

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中⋯（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且⋯不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，⋯不

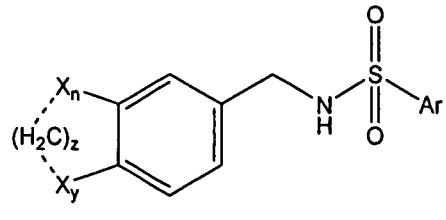
爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中 Ar 係選自經取代芳基、未經取代芳基、經取代雜芳基及未經取代雜芳基；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

某些具體實施態樣中，以下化合物係爲例示非限制之式 Ib 化合物：Alda-52 及 Alda-53。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之子通式 Ic 之化合物：



式 Ic

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中⋯（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且⋯不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，⋯不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

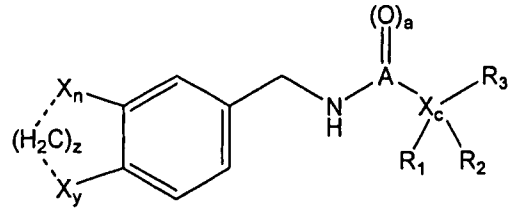
其中 Ar 係選自經取代芳基、未經取代芳基、經取代雜芳基及未經取代雜芳基；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

某些具體實施態樣中，以下 化合物係爲例示非限制

式 Ic 化合物：Alda-59、Alda-60、Alda-61 及 Alda-64。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之子通式 Id 之化合物：



式 Id

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中┈（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且┈不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，┈不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中 A = C 或 S，且其中當 A = C 時，a = 1；且其中當 A = S 時，a = 2；

其中 X_c 係爲 C、N、O 或 S；其中 c 係爲整數 0 或 1；且

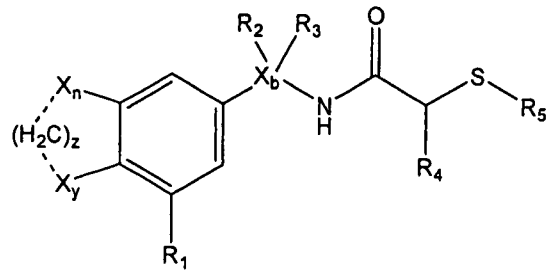
其中 R_1 及 R_2 各獨立地選自 H；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；脂族基團、烷基；經取代烷基；經取代或未經取代烯基；及經取代或未經取代炔基；

其中 R_3 係選自經取代多環基團、未經取代多環基團、經取代雜多環基團及未經取代雜多環基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

某些具體實施態樣中，以下化合物係爲例示非限制式 Id 化合物：Alda-71、Alda-72 及 Alda-54。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之子通式 Ie 之化合物：



式 Ie

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中┈（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且┈不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，┈不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中 X_b 係爲 C、N、O 或 S；其中 c 係爲整數 0 或 1；且

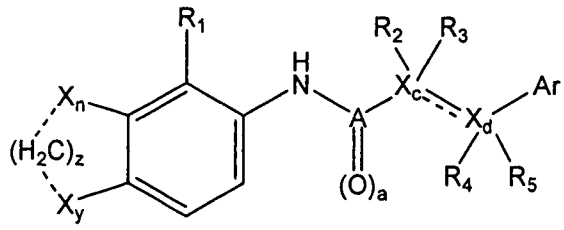
其中 R_1、R_2、R_3 及 R_4 各獨立地選自 H；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；脂族基團、烷基；經取代烷基；經取代或未經取代烯基；及經取代或未經取代炔基；

其中 R_5 係選自經取代多環基團、未經取代多環基團、經取代雜多環基團及未經取代雜多環基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

某些具體實施態樣中，以下化合物係爲例示非限制之式 Ie 化合物：Alda-65 及 Alda-66。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之通式 If 化合物：



式 If

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中⋯（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且⋯不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，⋯不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中┄係爲隨意存在之雙鍵；

其中 A = C 或 S，且其中當 A = C 時，a = 1；且其中當 A = S 時，a = 2；

其中 R_1、R_2、R_3、R_4 及 R_5 各獨立地選自 H；-OH；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；脂族基團、烷基；經取代烷基；經取代或未經取代烯基；及經取代或未經取代炔基；

其中 X_c 係爲 C、N、O 或 S；其中 c 係爲整數 0 或 1；

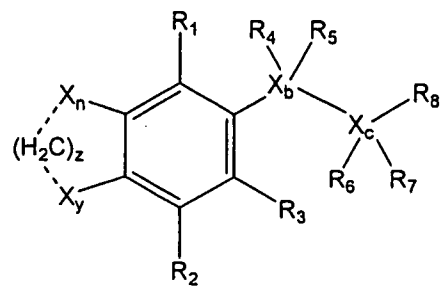
其中 X_d 係爲 C、N、O 或 S；其中 c 係爲整數 0 或 1；且

其中 Ar 係選自經取代芳基、未經取代芳基、經取代雜芳基及未經取代雜芳基；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

式 If 之例示非限制化合物係爲 Alda-84。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之通式 II 化合物：



式 II

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中⋯（虛線）係爲隨意存在之鍵；其中 z 係爲整數 0、1 或 2；

其中 R_1 至 R_7 各獨立地選自 H；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環狀基團；經取代或未經取代之雜環性基團；經取代或未經取代之芳基；及經取代或未經取代之雜芳基；

其中 X_b 係爲 C、N、O 或 S；其中 b 係爲整數 0 或 1；

其中 X_c 係爲 C、N、O 或 S；其中 c 係爲整數 0 或 1；且

其中 R_8 係選自經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環狀基團；經取代或未經取代之雜環性基團；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之雙環狀基團；經取代或未經取代之雜雙環狀基團；經取代或未經取代之多環基團；及經取代或未經取代之雜多環基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

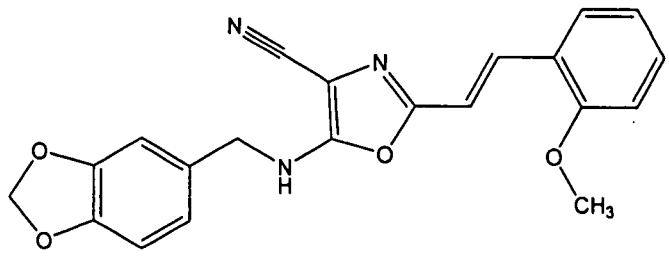
例如某些具體實施態樣中，式 II 之 R_8 係爲經取代或未經取代之雜環性基團（例如經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之吡嗪、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之嗒嗪、經取代或未經取代之吡咯、經取代或未經取代之呋喃、經取代或未經取代之吡唑、經取代或未經取代之噁唑、經取代或未經取代之異噁唑、經取代或未經取代之噻唑、經取代或未經取代之咪唑、經取代或未經取代之噻吩、經取代或未經取代之喹啉或經取代或未經取代之異喹啉基）。某些具體實施態樣中，式 II 之 R_8 係爲經取代吡咯啶-2-酮基、經取代吡咯并[2,3-d]嘧啶基、經取代吡唑并[3,4-d]嘧啶基、經取代吡嗪-2-酮基，或經取代 4,5,6,7-四氫-四唑并[1,5-a]嘧啶基。

其他具體實施態樣中，式 II 之 R_8 係爲經取代或未經取代之雜環性基團（例如經取代或未經取代之吡啶、噻

唑、咪唑、噻吩、喹啉、異喹啉或呋喃基）。某些具體實施態樣中，式 II 之 R_8 係爲經取代吡啶-氧化物。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-58 之結構：

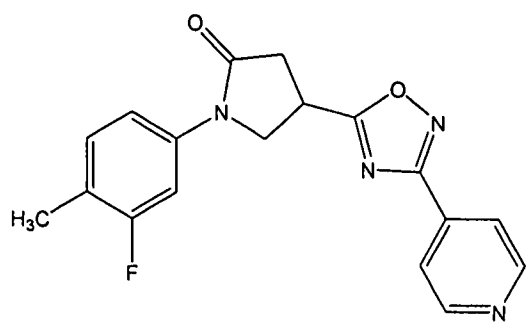
化合物Alda-58



化合物 Alda-58：5-[（苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基）-胺基]-2-[2-（2-甲氧-苯基）-乙烯基]-噁唑-4-甲腈。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-70 之結構：

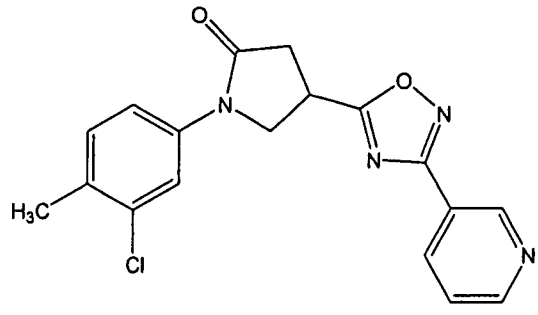
化合物Alda-70



化合物 Alda-70：1-（3-氟-4-甲基-苯基）-4-（3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基）-吡咯啶-2-酮。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-69 之結構：

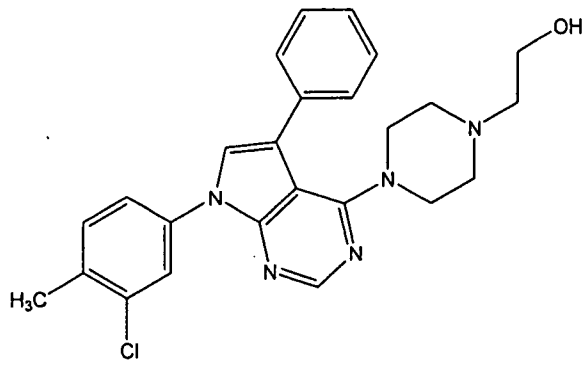
化合物Alda-69



化合物 Alda-69：1-（3-氯-4-甲基-苯基）-4-（3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基）-吡咯啶-2-酮。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-73 之結構：

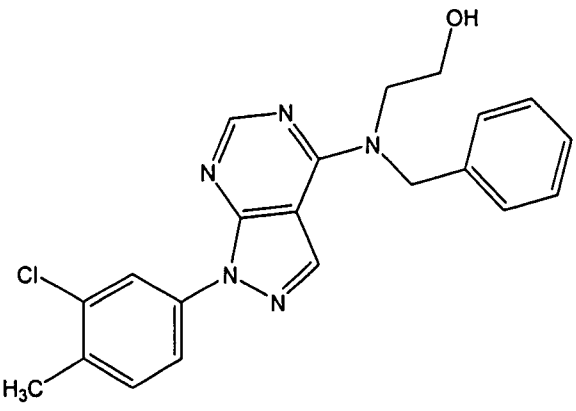
化合物Alda-73



化合物 Alda-73：2-{4-[7-（3-氯-4-甲基-苯基）-5-苯基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-乙醇。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-67 之結構：

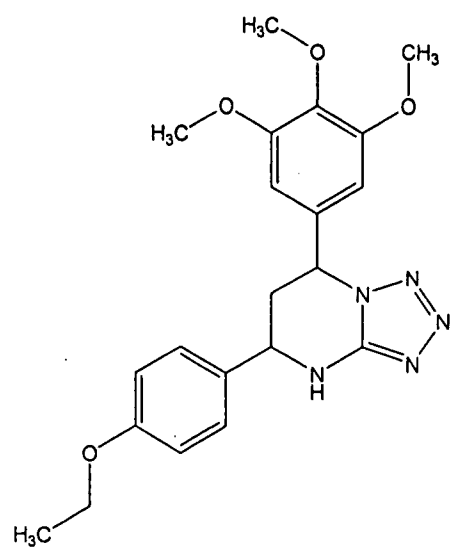
化合物Alda-67



化合物 Alda-67：2-{苄基-[1-（3-氯-4-甲基-苯基）-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基}-乙醇。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-68 之結構：

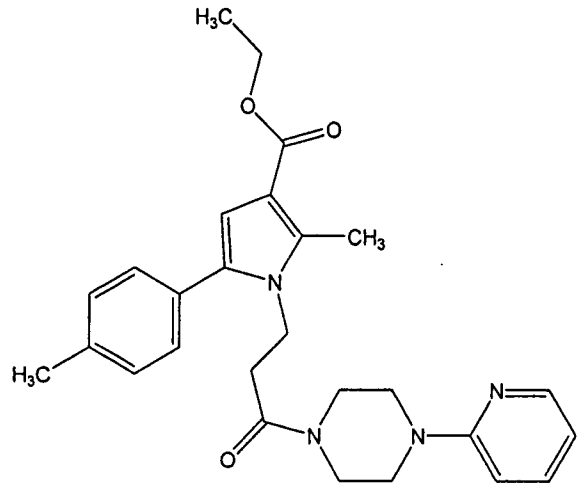
化合物Alda-68



化合物 Alda-68：5-（4-乙氧-苯基）-7-（3,4,5-三甲氧-苯基）-4,5,6,7-四氫-四唑并[1,5-*a*]嘧啶。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-56 之結構：

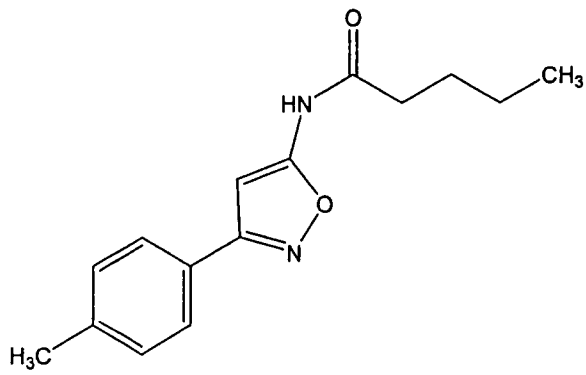
化合物Alda-56



化合物 Alda-56：2-甲基-1-[3-側氧基-3-（4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基）-丙基]-5-對-甲苯基-1*H*-吡咯-3-甲酸乙基酯。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-57 之結構：

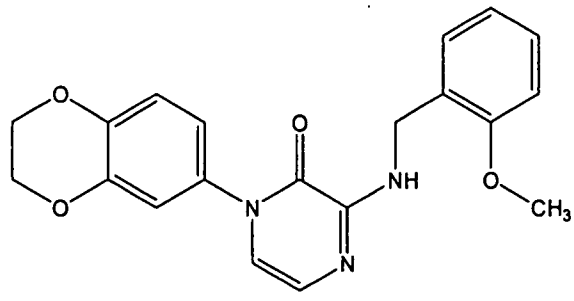
化合物Alda-57



化合物 Alda-57：戊酸（3-對-甲苯基-異噁唑-5-基）-醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-63 之結構：

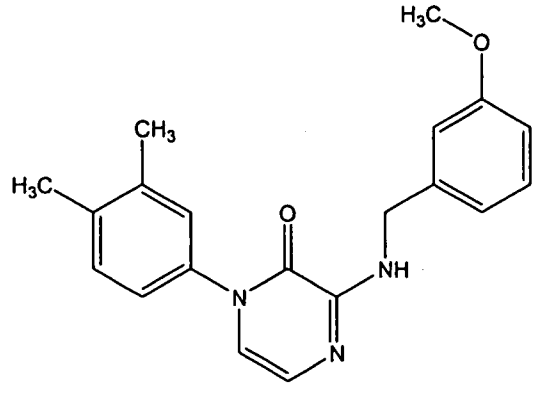
化合物Alda-63



化合物 Alda-63：1-（2,3-二氫-苯并[1,4]二惡英-6-基）-3-（2-甲氧-苄基胺基）-1*H*-吡嗪-2-酮。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-62 之結構：

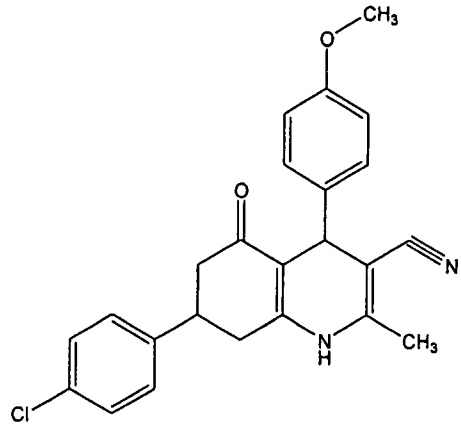
化合物Alda-62



化合物 Alda-62：1-（3,4-二甲基-苯基）-3-（3-甲氧-苄基胺基）-1*H*-吡嗪-2-酮。

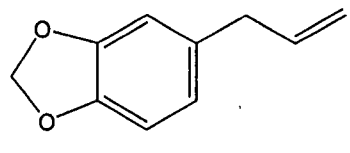
某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-83 之結構：

化合物Alda-83



化合物 Alda-83：7-（4-氯-苯基）-4-（4-甲氧-苯基）-2-甲基-5-側氧基-1,4,5,6,7,8-六氫-喹啉-3-甲腈。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之黃樟素之結構：

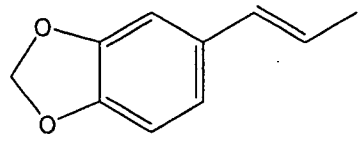


黃樟素係爲 5-（2-丙烯基）-1,3-苯并二氧雜環戊烯。

某些具體實施態樣中，特別排除黃樟素（5-（2-丙烯基）-1,3-苯并二氧雜環戊烯）。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之異黃樟素之結構：

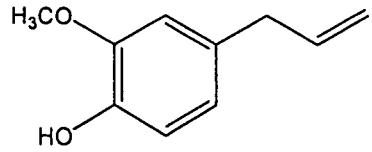
異黃樟素



異黃樟素係爲 5-丙烯基-苯并[1,3]二氧雜環戊烯。某些具體實施態樣中，特別排除異黃樟素。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之丁香酚之結構：

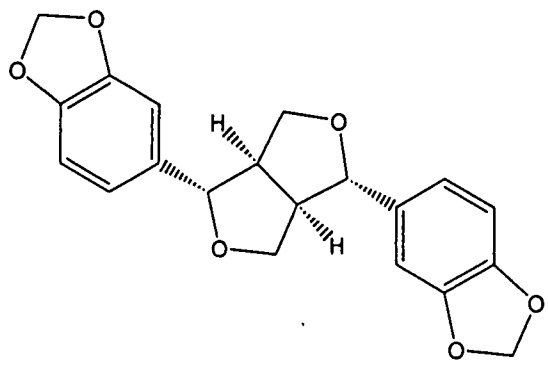
丁香酚



丁香酚係爲 4-烯丙基-2-甲氧-酚。某些具體實施態樣中，特別排除丁香酚。

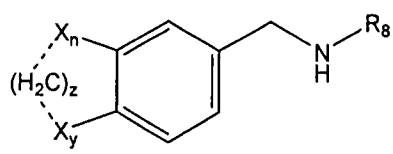
某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之芝麻素之結構：

芝麻素



芝麻素係爲 5,5'-（1S,3aR,4S,6aR）-四氫-1H,3H-呋喃[3,4-c]呋喃-1,4-二基雙（1,3-苯并二氧雜環戊烯）。某些具體實施態樣中，特別排除芝麻素。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之子通式 IIa 之化合物：



式 IIa

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中 ⋯ （虛線）係爲隨意存在之鍵；

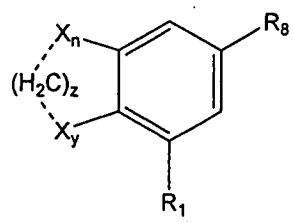
其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且┈不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，┈不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中 R_8 係選自經取代芳基、未經取代芳基、經取代雜芳基及未經取代雜芳基；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

某些具體實施態樣中，以下化合物係爲例示非限制式 IIa 化合物：Alda-58。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之子通式 IIb 之化合物：



式 IIb

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中┈（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且┈不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，┈不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中 R_1 係選自 H；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；脂族基團、烷基；經取代烷基；經取代或未經取代烯基；

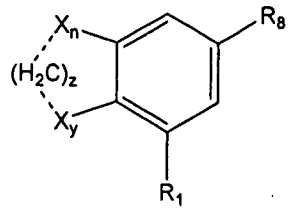
及經取代或未經取代炔基；

其中 R_8 係選自經取代環狀基團、未經取代環狀基團、經取代雜環性基團及未經取代雜環性基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

某些具體實施態樣中，以下化合物係爲式 IIb 之例示非限制化合物：Alda-69、Alda-70、Alda-62 及 Alda-63。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之子通式 IIc 之化合物：



式 IIc

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中⋯（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且⋯不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，⋯不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

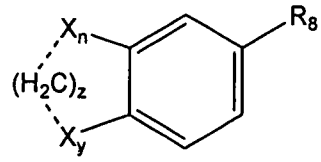
其中 R_1 係選自 H；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；脂族基團、烷基；經取代烷基；經取代或未經取代烯基；及經取代或未經取代炔基；

其中 R_8 係選自經取代雙環狀基團、未經取代雙環狀基團、經取代雜雙環狀基團及未經取代雜雙環狀基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

某些具體實施態樣中，以下化合物係爲例示非限制之式 IIc 化合物：Alda-67、Alda-68、Alda-73、Alda-83 及芝麻素。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之子通式 IId 之化合物：



式 IId

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；其中 n 係爲整數 0 或 1；其中 y 係爲整數 0 或 1；

其中┈（虛線）係爲隨意存在之鍵；

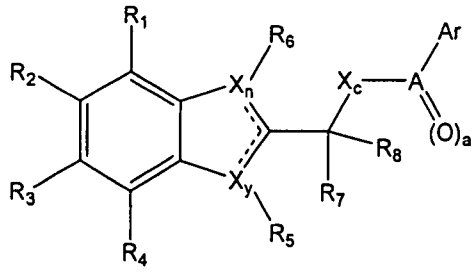
其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且┈不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，┈不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中 R_8 係選自經取代芳基、未經取代芳基、經取代雜芳基及未經取代雜芳基；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

某些具體實施態樣中，以下化合物係爲例示非限制之式 IId 化合物：Alda-56 及 Alda-57。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之通式 III 化合物：



式 III

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 C、N、O 或 S；其中 n 係爲整數 0、1 或 2；其中 y 係爲整數 0、1 或 2；

其中┄係爲隨意存在之雙鍵；

其中各個 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7 及 R_8 獨立地選自 H；C；N；O；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環狀基團；經取代或未經取代之雜環性基團；經取代或未經取代之芳基；及經取代或未經取代之雜芳基；

其中 A 係爲 C 或 S；且其中當 A = C 時，a = 1；且其中當 A = S 時，a = 2；

其中 X_c 係爲 C、N、O 或 S；其中 c 係爲整數 0 或 1；

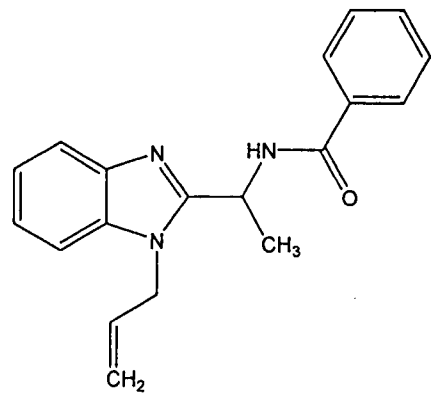
其中 Ar 係選自經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環狀基團；經取代或未經取代之雜環性基團；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之雙環狀基團；經取代或未經取代之雜雙環狀基團；經取代或未經取代之多環基團；及經取代或未經取代之雜多環基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

例如某些具體實施態樣中，式 III 之 Ar 係經取代或未經取代之雜環性基團（例如經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之吡嗪、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之嗒嗪、經取代或未經取代之吡咯、經取代或未經取代之呋喃、經取代或未經取代之吡唑、經取代或未經取代之噁唑、經取代或未經取代之異噁唑、經取代或未經取代之噻唑、經取代或未經取代之咪唑、經取代或未經取代之噻吩、經取代或未經取代之喹啉，或經取代或未經取代之異喹啉基）。

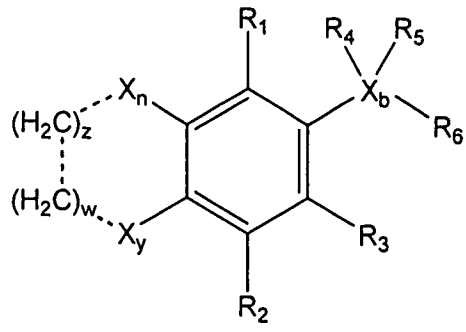
某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之化合物 Alda-81 之結構：

化合物Alda-81



化合物 Alda-81：N-[1-（1-烯丙基-1H-苯并咪唑-2-基）-乙基]-苯甲醯胺。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之通式 IV 化合物：



式 IV

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 C、N、O 或 S；其中 n 係爲整數 0、1 或 2；其中 y 係爲整數 0、1 或 2；

其中┈（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0 或 1，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且┈不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，┈不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中 w 係爲整數 0 或 1，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且┈不爲鍵時，w = 0；且 2）當 w = 0，X = O，┈不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中各個 R_1、R_2、R_3、R_4 及 R_5 獨立地選自 H；C；N；O；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；經取代或未經取代烷氧基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環狀基團；經取代或未經取代之雜環性基團；經取代或未經取代之芳基；及經取代或未經取代之雜芳基；

其中 X_b 係爲 C、N、O 或 S；其中 b 係爲整數 0 或 1；

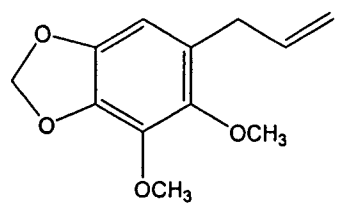
其中 R_6 係選自經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環狀基團；經取代或未經取代之雜環性基團；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之雙環狀基團；經取代或未經取代之雜雙環狀基團；經取代或未經取代之多環基團；及經取代或未經取代之雜多環基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

例如某些具體實施態樣中，式 IV 之 R_6 係經取代或未經取代烯基，例如經取代或未經取代之乙烯基、經取代或未經取代之丙烯基、經取代或未經取代之烯丙基及諸如此類者。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有下文所示之蒔蘿油腦之結構：

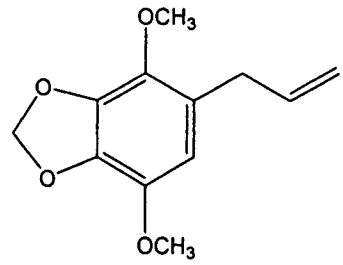
蒔蘿油腦



蒔蘿油腦係爲 6-烯丙基-4,5-二甲氧-苯并[1,3]二氧雜環戊烯。某些具體實施態樣中，特別排除蒔蘿油腦。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有如下文所示之芹菜腦之結構：

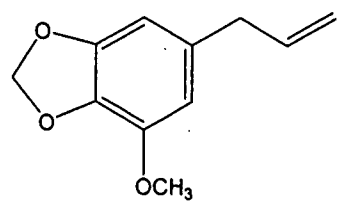
芹菜腦



芹菜腦係爲 5-烯丙基-4,7-二甲氧-苯并[1,3]二氧雜環戊烯。某些具體實施態樣中，特別排除芹菜腦。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有如下文所示之肉豆蔻精的結構：

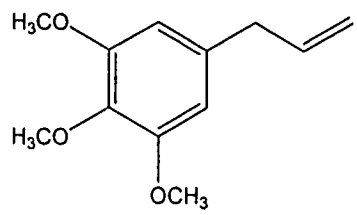
肉豆蔻精



肉豆蔻精係爲 4-甲氧-6-丙-2-烯基-苯并[1,3]二氧雜環戊烯。某些具體實施態樣中，特別排除肉豆蔻精。

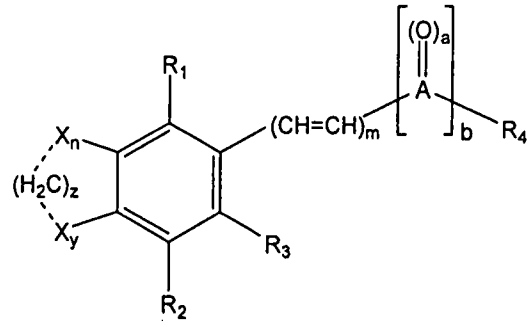
某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有如下文所示之欖素的結構：

欖素



欖素係爲 5-烯丙基-1,2,3-三甲氧-苯。某些具體實施態樣中，特別排除欖素。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之通式 V 化合物：



式 V

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 C、N、O 或 S；其中 n 係爲整數 0、1 或 2；其中 y 係爲整數 0、1 或 2；

其中┈（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0 或 1，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且┈不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，┈不爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中各個 R_1、R_2 及 R_3 係獨立地選自 H；C；N；O；鹵基（例如溴、氟、氯、碘）；經取代或未經取代烷氧基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環狀基團；經取代或未經取代之雜環性基團；經取代或未經取代之芳基；及經取代或未經取代之雜芳基；

其中 m 係爲 1 至 10 之整數；

其中 A 係爲 C 或 S；且其中當 A = C 時，a = 1；且其中當 A = S 時，a = 2；

其中 b 係爲整數 0 或 1；

其中 R_4 係選自羥基、胺基、經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環狀基團；經取代或未經取代之雜環性基

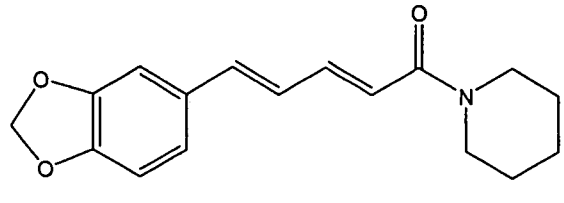
團；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之雙環狀基團；經取代或未經取代之雜雙環狀基團；經取代或未經取代之多環基團；及經取代或未經取代之雜多環基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

例如某些具體實施態樣中，式 V 之 R_4 係爲經取代或未經取代之雜環性基團（例如經取代或未經取代之哌啶、經取代或未經取代之哌喃、經取代或未經取代之哌喃酮、經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之吡嗪、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之嗒嗪、經取代或未經取代之吡咯、經取代或未經取代之呋喃、經取代或未經取代之吡唑、經取代或未經取代之噁唑、經取代或未經取代之異噁唑、經取代或未經取代之噻唑、經取代或未經取代之咪唑、經取代或未經取代之噻吩、經取代或未經取代之喹啉，或經取代或未經取代之異喹啉基）。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有如下文所示之胡椒鹼的結構：

胡椒鹼

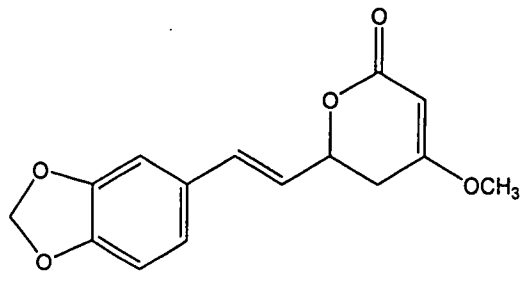


胡椒鹼係爲 1-[5-（1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基）-1-側氧基-2,4-戊二烯基]哌啶。某些具體實施態樣中，特別排除胡椒鹼。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有如下文

所示之醉人素的結構：

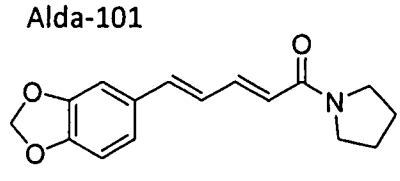
醉人素



醉人素係爲 6-（2-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基-乙烯基）-4-甲氧-5,6-二氫-哌喃-2-酮。某些具體實施態樣中，特別排除醉人素。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-101）：

Alda-101

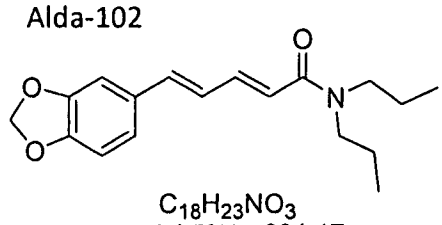


$C_{16}H_{17}NO_3$
確實質量：271.12
Mol. Wt.: 271.31

。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-102）：

Alda-102

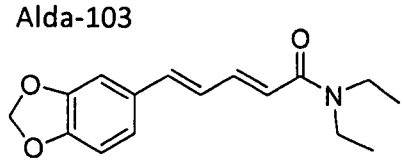


$C_{18}H_{23}NO_3$
確實質量：301.17
Mol. Wt.: 301.38

。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-103）：

Alda-103

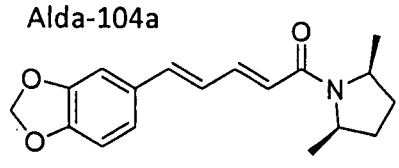


$C_{16}H_{19}NO_3$
確實質量：273.14
Mol. Wt.: 273.33

。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-104a）：

Alda-104a

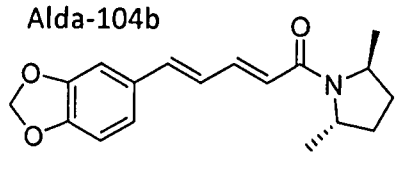


$C_{18}H_{21}NO_3$
確實質量：299.15
Mol. Wt.: 299.36

。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-104b）：

Alda-104b

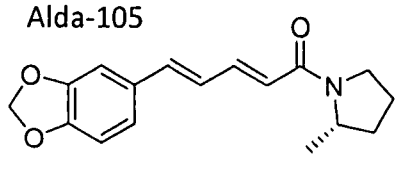


$C_{18}H_{21}NO_3$
確實質量：299.15
Mol. Wt.: 299.36

。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-105）：

Alda-105

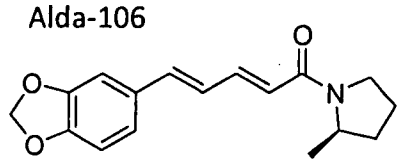


$C_{17}H_{19}NO_3$
確實質量：285.14
Mol. Wt.: 285.34

。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-106）：

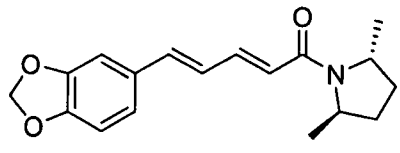
Alda-106



$C_{17}H_{19}NO_3$
確實質量：285.14
Mol. Wt.: 285.34

。

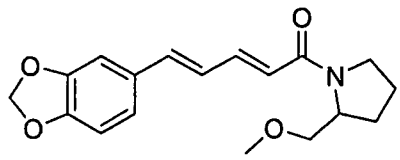
某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-108）：



(Alda-108)

。

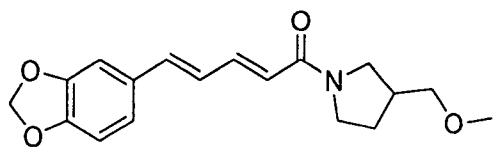
某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-109）：



(Alda-109)

。

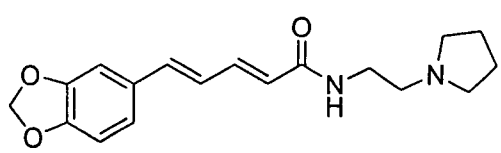
某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-110）：



(Alda-110)

。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結構（Alda-111）：

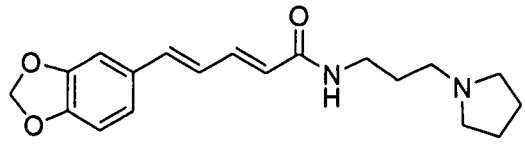


(Alda-111)

。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下結

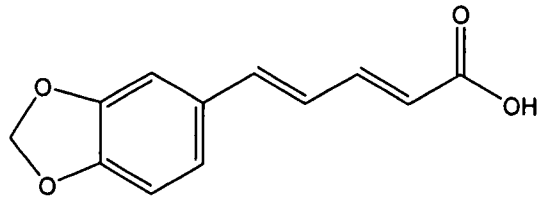
構（Alda-112）：



(Alda-112)。

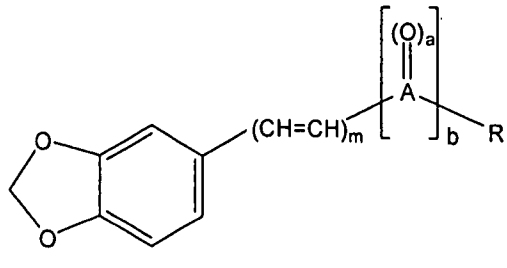
某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑具有以下所示 5-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基-戊-2,4-二烯酸之結構：

5-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基-戊-2,4-二烯酸



某些具體實施態樣中，特別排除 5-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基-戊-2,4-二烯酸。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係爲下文顯示之通式 Va 化合物：



式 Va

其中 m 係爲 1 至 10 之整數；

其中 A 係爲 C 或 S；且其中當 A = C 時，a = 1；且其中當 A = S 時，a = 2；

其中 b 係爲整數 0 或 1；

其中 R 係選自經取代或未經取代之苯基；脂族基團、烷基；經取代烷基；烯基；炔基；經取代或未經取代之環

狀基團；經取代或未經取代之雜環性基團；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之雙環狀基團；經取代或未經取代之雜雙環狀基團；經取代或未經取代之多環基團；及經取代或未經取代之雜多環基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

某些具體實施態樣中，以下化合物係爲例示非限制之式 Va 化合物：胡椒鹼及醉人素。

特定具體實施態樣中，特別自式 Va 化合物排除 5-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基-戊-2,4-二烯酸。

化合物是否爲 ALDH 促效劑可立即確認。ALDH 之脫氫酶活性檢測係技術界已知，且可使用任何已知檢測。脫氫酶檢測之實例係得見於各種刊物，包括例如 Sheikh 等人（（1997）*J. Biol. Chem.* 272:18817-18822）；Vallari 及 Pietruszko（1984）*J. Biol. Chem.* 259:4922；及 Farres 等人（（1994）*J. Biol. Chem.* 269:13854-13860）。

作爲脫氫酶活性檢測之實例，AlDH 醛脫氫酶活性係於 25°C 在 50 mM 焦磷酸鈉 HCl 緩衝劑，pH 9.0，100 mM 磷酸鈉緩衝劑，pH 7.4，或 50 mM 磷酸鈉緩衝劑，pH 7.4（其中緩衝劑包括 NAD^+（例如 0.8 mM NAD^+，或更高，例如 1 mM, 2 mM，或 5 mM NAD^+）及醛受質，諸如 14 μM 丙醛）中檢測。於 340 nm 使用分光光度計偵測 NAD^+之減少，或使用螢光顯微光度計測量螢光之增加。酶活性可使用標準光譜法檢測，例如藉由於 340 nm 測量

氧化形式之菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）還原成其還原形式 NADH 的還原反應，如 US 2005/0171043 及 WO 2005/057213 所述，且如圖 4 所示意圖解。例示檢測中，反應係於 25°C 在 0.1 焦磷酸鈉（NaPPi）緩衝劑，pH 9.0，2.4 mM NAD^+及 10 mM 作爲受質之乙醛中進行。酶活性係於 340 nm 藉 NAD^+還原成 NADH 之還原反應測量，如 US 2005/0171043 及 WO 2005/057213 所述。或者，NADH 之產生可結合另一個消耗 NADH 且提供可偵測信號之酶催性反應。該種酶催性反應之實例係爲基於氫傳遞酶之反應，此反應將雷沙紫（resazurin）還原成其氧化螢光化合物試鹵靈（resorufin），如 US 2005/0171043 及 WO 2005/057213 所述，且如圖 4 所示意圖解。於 590 nm 之螢光試鹵靈（resorufin）偵測針對 ALDH 醛脫氫酶酶活性之任何變化提供放大且更靈敏之信號。$NADP^+$可用於取代此檢測中之 NAD^+。某些具體實施態樣中，使用除圖 4 所描述之受質以外的受質。適當之受質包括但不限於辛基醛、苯基乙醛、視黃醛及 4-羥基壬烯醛。雖然描述於圖 4 之反應顯示使用經純化之 ALDH2，但可使用其他 ALDH 多肽（例如 ALDH1、AlDH3、AlDH5 等）。檢測中所使用之酶可經純化（例如至少約 75%純，至少約 80%純，至少約 85%純，至少約 90%純，至少約 95%純，至少約 98%純，或至少約 99%純）。重組 ALDH 酶亦可使用於檢測。

作爲另一實例，化合物對於 ALDH 多肽之醛脫氫酶活

性的影響可如 Wierzchowski 等人（（1996）*Analytica Chimica Acta* 319:209）所述般進行檢測，其中使用螢光合成受質，例如 7-甲氧-1-萘甲醛。例如反應可包括 7-甲氧-1-萘甲醛、NAD^+、ALDH 多肽及待測試之 ALDH 促效劑；測量螢光（激發，330 nm；發射 390 nm）作爲酶活性之示值讀數。

化合物是否增加 ALDH 多肽之酯酶活性可使用針對酯酶活性之任何已知檢測來測定。例如 ALDH 之酯酶活性可藉由在室溫，於 25 mM *N*,*N*-雙（2-羥基乙基）-2-胺基乙烷磺酸（BES）（pH 7.5）（含有 800 μM 乙酸對-硝基苯酯作爲受質）中，在所添加 NAD^+不存在或存在下，於 400 nm 偵測對-硝基酚之形成速率而測定。硝基酚可使用在 400 nm 之 pH-依賴性莫耳消光係數 16 $mM^{-1}cm^{-1}$。參見，例如 Larson 等人（2007）*J. Biol. Chem.* 282:12940）。ALDH2 之酯酶活性可藉由在 50 mM Pipes（pH 7.4）中，以 1 mM 乙酸對-硝基苯酯作爲受質，於 400 nm 測量對-硝基酚形成速率而測定。對-硝基酚鹽可使用在 400 nm 之莫耳消光係數 18.3×10^3 $M^{-1}cm^{-1}$，計算其形成速率。參見，例如 Ho 等人（2005）*Biochemistry* 44:8022）。

化合物是否增加 ALDH 之還原酶活性可藉由使用任何針對還原酶活性之已知檢測來測定。ALDH 之還原酶活性可藉由使用薄層層析（TLC）或液體閃爍光譜術方法，使用經輻射性標記之受質，測量 1,2-甘油二硝酸酯及 1,3-甘

油二硝酸酯形成速率而測定。例如 0.1 mM 或 1 mM GTN（甘油三硝酸酯）以含有 100 mM KPi（pH 7.5），0.5 mM EDTA，1 mM NADH，1 mM NADPH 之檢測混合物（1 ml）於 ALDH2 存在下培育。於 37°C 培育約 10 分鐘至約 30 分鐘後，停止反應，以 3x4 ml 乙醚萃取 GTN 及其代謝物並結合，且藉氮流蒸發蒸發溶劑。最終體積保持在乙醇中低於 100μl，用於後續 TLC 分離及閃爍計數。參見，例如 Zhang 及 Stamler（2002）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:8306。

如前所述，某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係純的（例如至少 80 重量%，至少約 90 重量%純，至少約 98 重量%純，或至少約 99 重量%純）。

天然萃取物

本發明揭示內容亦提供於天然萃取物中之 ALDH 促效劑，例如植物及其他天然含有 ALDH 促效劑之有機體的萃取物。天然調配物及萃取物可包含以重量計如下列之量的 ALDH 促效劑：約 0.01%至約 30%，或約 30%至約 80%，例如約 0.01%至約 0.05%，約 0.05%至約 0.1%，約 0.1%至約 0.5%，約 0.5%至約 1%，約 1%至約 2.5%，約 2.5%至約 5%，約 5%至約 7.5%，約 7.5%至約 10%，約 10%至約 12.5%，約 12.5%至約 15%，約 15%至約 20%，約 20%至約 25%，或約 25%至約 30%。某些具體實施態樣中，主題天然調配物或天然萃取物係包含以

重量計爲下列之量的 ALDH 促效劑：約 30%至約 35%，約 35%至約 40%，約 40%至約 45%，約 45%至約 50%，約 50%至約 60%，約 60%至約 70%，或約 70%至約 80%。本發明所使用之“天然調配物”或“天然萃取物”可包括 ALDH 促效劑之植物或其他天然來源的組份，但未排除包含一般不會在 ALDH 促效劑之植物來源中發現的組份（例如“天然調配物”或“天然萃取物”可包括一般不會在 ALDH 促效劑之植物來源或其他天然來源中發現的附加組份）。

植物或植物之一部分可單一次或順序地以水溶液、醇、極性有機溶劑及非極性有機溶劑中之一或多種萃取。某些具體實施態樣中，ALDH 促效劑係水溶性（親水性）且係存在於天然萃取物之水相中。例如某些具體實施態樣中，植物或植物之一部分係以 100%水萃取。其他具體實施態樣中，ALDH 促效劑係疏水性，且存在於天然萃取物之有機相中。例如植物或植物之一部分可使用有機溶劑萃取，諸如乙酸乙酯或二氯甲烷。例如某些具體實施態樣中，植物或植物之一部分係以醇（例如甲醇或丁醇）萃取。例如某些具體實施態樣中，植物或植物之一部分係以甲醇：氯仿（1：1 體積：體積）萃取。例如某些具體實施態樣中，植物或植物之一部分係以甲醇：水 95：5 至 1：1 萃取。某些具體實施態樣中，植物或植物之一部分順序地以醇、隨之以醇：氯仿混合物萃取。極性有機溶劑包括例如四氫呋喃、乙腈、丙酮及異丙醇。某些具體實施

態樣中，植物或植物之一部分係以極性有機溶劑萃取。萃取方法係技術界已知，且描述於例如美國專利編號7,282,150及7,172,772中。

天然萃取物可藉由於以下溫度萃取植物或植物之一部分而製得：係約15℃至約20℃，約20℃至約25℃，約25℃至約30℃，約30℃至約35℃，約35℃至約40℃，約40℃至約45℃，約45℃至約50℃，約50℃至約60℃，約60℃至約70℃，約70℃至約80℃，約80℃至約90℃，或約90℃至約100℃。

天然萃取物包括整體植物或植物之一或多個部分之萃取物，其中植物部分包括葉、莖、地下莖、根、塊莖、球莖、花、樹皮、種子、果實及諸如此類者。因此，ALDH促效劑之來源包括例如整體植物或植物之一或多個部分，其中植物部分包括葉、莖、地下莖、塊莖、球莖、根、花、樹皮、種子、果實及諸如此類者。在萃取之前，可在植物或植物之一部分上施以一或多個處理步驟；例如在萃取之前，可將植物或植物之一部分乾燥、磨粉、冷凍、汽蒸、磨碎、粉碎或發酵。粉碎可藉由進行均質化、磨製、碾碎、截斷、摻合、裁切及撕裂中之一或多種而達成。

亦考慮接受二或更多個萃取物的組合（例如來自相同植物之二或更多個不同植物部分的萃取物；來自二或更多種同屬之植物的萃取物，其中該植物係爲二或更多種不同品種；來自二或更多種不同屬之二或更多種植物的萃取物；水性萃取物及醇萃取物之組合物；水性萃取物及極性

有機溶劑萃取物之組合物；水性萃取物及非極性有機溶劑萃取物之組合物）；等等。

主題天然萃取物可調配成任何習用形式，例如口含片、膠囊、粉末、液體溶液、凝膠等。可於天然萃取物添加各式各樣之組份中之任一種，包括例如填料、黏合劑、甜味劑、調味劑及其他成份。幾乎任一種已知用於製備經口劑量醫藥品或天然補充品之賦形劑皆可使用。該等賦形劑之實例非限制地包括卡波姆（carbomer）、羧基甲基纖維素鈉、纖維素、糊精、右旋糖、乙基纖維素、果糖、明膠、瓜爾膠、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、葡萄糖、麥芽糊精、甘露糖醇、甲基纖維素、微晶纖維素、聚甲基丙烯酸酯、普維酮（povidone）、山梨糖醇、澱粉、蔗糖、糖、蔗糖素、甜菊及調味劑。

醫藥組成物，劑量，投藥路徑

本發明揭示內容提供包含主題 ALDH 促效劑之醫藥組成物。術語“ALDH 促效劑”及“ALDH 活化劑”於本文亦稱爲“活性劑”。主題 ALDH 促效劑與一或多種醫藥上可接受之賦形劑調配。各式各樣醫藥上可接受之賦形劑皆係技術界已知，不需於本文中詳細討論。醫藥上可接受之賦形劑已廣泛描述於各種刊物中，包括例如 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 等人編輯第 7 版 Lippincott, Williams, & Wilkins；及 Handbook of Pharmaceutical Excipients（2000）A.H. Kibbe 等人編輯第 3 版 Amer. Pharmaceutical Assoc。

醫藥上可接受之賦形劑，諸如佐藥、佐劑、載劑或稀釋劑係公眾可輕易取得。而且，醫藥上可接受之輔助物質，諸如 pH 調整及緩衝劑、張力調整劑、安定劑、潤濕劑及諸如此類者，係公眾可輕易取得。

術語“單元劑型”使用於本發明時，係表示適於作爲人類及動物受試者之單元劑量的物理上不連續之單元，每一單元各含有預定量（經計算足以產生所需效果之量）之主題活性劑，結合有醫藥上可接受之稀釋劑、載劑或佐藥。主題活性劑之規格視所採用之特定化合物及待達成之效果以及與各化合物於宿主體內的相關藥力學而定。

在主題方法中，主題 ALDH 促效劑可使用任何可產生所期望之成效的適宜方式投藥至宿主，該成效係例如減輕疾病、減輕疾病症狀等。因此，主題 ALDH 促效劑可併入各式各樣用以治療性投藥的調配物中。更特別的是主題 ALDH 促效劑可藉由與適當、醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合而調配成醫藥組成物，且可調配成固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、粉末、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑及氣溶膠。

適當之賦形劑佐藥有例如水、鹽水、右旋糖、甘油、

乙醇，或諸如此類者及其組合。此外，若需要，佐藥可含有少量之輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑或 pH 緩衝劑。製備該等劑型之實際方法係已知，或熟習此技術者即將明瞭。參見，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania，1985 年第 17 版。待投藥之組成物或調配物無論如何都含有適於在待治療之受試者身上達成所需狀態的量之藥劑。

在醫藥劑型中，主題 ALDH 促效劑（“活性劑”）可於其醫藥上可接受之鹽的形式下投藥，或主題活性劑可單獨或適當地結合以及組合其他醫藥活性化合物使用。以下方法及賦形劑係僅供例示而絕不限制。

就經口製劑而言，主題活性劑可單獨使用或與適當之添加劑組合製得錠劑、粉末、顆粒或膠囊，例如使用習用添加劑，諸如乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；與黏合劑組合，諸如結晶纖維素、纖維素衍生物、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；與崩解劑組合，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或羧基甲基纖維素鈉；與潤滑劑組合，諸如滑石或硬脂酸鎂；且若需要，則與稀釋劑、緩衝劑、增濕劑、防腐劑及調味劑組合。

主題活性劑可藉由將其溶解、懸浮或乳化於水性或非水性溶劑（諸如植物或其他類似油、合成脂族酸甘油酯、較高碳數脂族酸或丙二醇之酯）中而調配成注射用製劑；若需要，則使用習用添加劑，諸如促溶解劑、等張劑、懸浮劑、乳化劑、安定劑及防腐劑。

主題活性劑可使用於待經由吸入來投藥的氣溶膠調配物中。主題活性劑可調配於經加壓之可接受推進劑，諸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮及諸如此類者。

而且，主題活性劑可藉由與各式各樣之基質（諸如乳化基質或水溶性基質）混合而製得栓劑。活性劑可經由栓劑進行直腸投藥。栓劑可包括佐藥，諸如可可脂、聚乙二醇及聚乙二醇單甲基醚，其於體溫下熔融，而於室溫下固化。

可提供經口或直腸投藥用之單元劑型，諸如糖漿、酏劑及懸浮液，其中每一劑量單元（例如一茶匙量、一湯匙量、錠劑或栓劑）含有預定量之主題活性劑。同樣地，用於注射或靜脈內投藥之單元劑型可包含組成物形式之主題活性劑，該組成物係爲在無菌水、正常鹽水或另一種醫藥上可接受之載劑中之溶液形式。

主題活性劑可調配用於藉注射投藥。一般，注射組成物係製備爲液體溶液或懸浮液形式；亦可製備適於在注射前溶於液體佐藥中之溶液或於其中之懸浮液形式的固體形式。該製劑亦可加以乳化或將活性成份封裝於脂質體佐藥中。

眼用調配物

主題活性劑可加以調配以供眼部輸送，例如其中主題活性劑係經調配以於液體形式下輸送至眼睛（例如眼滴劑），或用以注射入眼睛內或眼睛周圍。

主題活性劑可調配於眼用醫藥組成物。眼用醫藥組成物可適用於以溶液、懸浮液、軟膏、乳霜形式或以固體嵌入物形式局部投藥至眼睛。包含主題活性劑之眼用調配物可含有 0.01 至 5%，或 0.1 至 2%主題活性劑。可採用較高劑量如例如約 10%或較低劑量，只要該劑量可有效地治療眼睛病症（例如白內障）。就單一劑量而言，可將介於 0.001 至 5.0 mg 之間，例如 0.005 至 2.0 毫克，或 0.005 至 1.0 mg 之主題活性劑施加至人類眼睛。

主題活性劑可適宜地與非毒性醫藥有機載劑或與非毒性醫藥無機載劑摻合。適當之醫藥上可接受之載劑有例如水、水與水可溶混溶劑（諸如低碳烷醇或芳烷醇）、植物油、聚烷二醇、基於石油之膠、乙基纖維素、油酸乙酯、羧基甲基-纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮、肉豆蔻酸異丙酯、環糊精（Loftsson and Sefansson（2002）*Acta Ophthalmol. Scand.* 80:144）及其他習用之可接受載劑。醫藥製劑亦可含有非毒性輔助物質，諸如乳化劑、防腐劑、潤濕劑、配合劑及諸如此類者，例如聚乙二醇 200、300、400 及 600、聚乙二醇 1,000、1,500、4,000、6,000 及 10,000，抗細菌組份，諸如四級銨化合物，已知具有冷式滅菌性質且在使用時非損害性之苯基汞鹽，乙汞硫柳酸鈉，對羥苯甲酸甲酯及丙酯，苄醇，苯基乙醇，緩衝成份諸如硼酸鈉、乙酸鈉、葡萄糖酸鹽緩衝劑及其他習用成份，諸如單月桂酸山梨醇酐、三乙醇胺、油酸酯、聚環氧乙烷山梨醇酐單棕櫚酸酯、磺基琥珀酸二辛基鈉、單硫甘

油、硫代山梨糖醇、伸乙二胺四乙酸及諸如此類者。

另外，適當之眼用佐藥可用以作爲本發明目的之載劑介質，包括習用磷酸鹽緩衝劑佐藥系統、等張硼酸佐藥、等張氯化鈉佐藥、等張硼酸鈉佐藥及諸如此類者。醫藥製劑亦可爲微粒調配物形式。醫藥製劑亦可爲固體嵌入物形式。例如可使用固體水溶性聚合物作爲供醫藥使用之載劑。用以形成嵌入物之聚合物可爲任何水溶性非毒性聚合物，例如纖維素衍生物，諸如甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、（羥基低碳烷基纖維素）、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素；丙烯酸鹽，諸如聚丙烯酸鹽、丙烯酸乙酯、聚丙烯醯胺；天然產物，諸如明膠、藻酸鹽、果膠、黃蓍樹膠、刺梧桐膠、鹿角菜、瓊脂、阿拉伯膠；澱粉衍生物，諸如乙酸澱粉、羥基甲基澱粉醚、羥基丙基澱粉，以及其他合成衍生物，諸如聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚乙烯基甲基醚、聚環氧乙烷、經中和之卡波姆及漢生膠、結冷膠及該聚合物之混合物。

包含主題活性劑之醫藥製劑可進一步包括一或多種非毒性輔助物質，諸如在使用時非損害性之抗細菌組份，例如乙汞硫柳酸鈉、氯化烷基二甲基苄基銨、對羥苯甲酸甲酯及丙酯、溴化苄基十二烷基三甲基銨、苄醇、氯己定（chlorhexidine）或苯基乙醇；緩衝成份，諸如硼酸鈉、乙酸鈉、檸檬酸鈉，或葡萄糖酸鹽緩衝劑；及其他習用成份，諸如氯化鈉、單月桂酸山梨醇酐、三乙醇胺、聚環氧乙烷山梨醇酐單棕櫚酸酯、伸乙二胺四乙酸及諸如此類

者。

局部調配物

主題活性劑可經調配以供局部投藥至皮膚之用。例如主題活性劑可與一或多種皮膚可接受之賦形劑。

術語“皮膚可接受之”使用於本發明時，意指所述組成物或其組份適於與人類皮膚接觸使用，而不會有異常毒性、不相容性、不安定性、過敏反應及諸如此類者。

某些具體實施態樣中，主題活性劑係與皮膚活性之酸調配。適當之皮膚活性之酸包括羥基酸、抗壞血酸、甘醇酸、磷酸抗壞血酯鎂、磷酸抗壞血酯鈉、抗壞血酸鈉、抗壞血酸葡萄糖苷、水楊酸、類脂酸、二氫類脂酸及其組合。某些具體實施態樣中，該皮膚活性之酸係爲α-羥基酸。α-羥基酸包括蘋果酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、檸檬酸及任何前述者之組合。某些具體實施態樣中，主題活性劑係與皮膚活性之酸及下列化合物中之一或多種調配：氫氧化銨（mmonium hydroxide）、鹼金屬氫氧化物、烷醇胺（alkanolamine）、胺基酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀、二乙醇胺、三乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇（二甲基MEA）、胺基丁醇、精胺酸及離胺酸。

適當之賦形劑包括潤膚劑；保濕劑；胍；甘醇酸及乙醇酸鹽（例如銨及四級烷基銨）；乳酸及乳酸鹽（例如銨及四級烷基銨）；其多變形式中之任一種的蘆薈（例如蘆薈凝膠）；糖及澱粉衍生物（例如經烷氧基化葡萄糖）；

醣醛酸；乳醯胺單乙醇胺；乙醯胺單乙醇胺；及諸如此類者。

可採用各式各樣之潤膚劑以產生本發明揭示內容之調理組份。此等潤膚劑可選自以下類型中之一或多種：三酸甘油酯，包括但不限於植物及動物脂肪及油，諸如蓖麻油、可可脂、葵花油、棉籽油、玉米油、橄欖油、魚肝油、杏仁油、酪梨油、棕櫚油、芝麻油、角鯊烯、石栗油及大豆油；乙醯甘油酯，諸如乙醯化單甘油酯；具有 10 至 20 個碳原子之脂肪酸的烷基酯，其包括但不限於脂肪酸之甲基、異丙基及丁基酯，諸如月桂酸己酯、月桂酸異己酯、棕櫚酸異己酯、棕櫚酸異丙酯、油酸癸酯、油酸異癸酯、硬脂酸十六烷酯、硬脂酸癸酯、異硬脂酸異丙酯、己二酸二異丙酯、己二酸二異己酯、己二酸二-十六烷酯、癸二酸二異丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯及乳酸鯨蠟酯；具有 10 至 20 個碳原子之脂肪酸的烯基酯，諸如肉豆蔻酸油酯、硬脂酸油酯及油酸油酯；具有 10 至 20 個碳原子之脂肪酸，諸如天竺葵酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、異硬脂酸、羥基硬脂酸、油酸、亞油酸、蓖麻油酸、花生酸、山萮酸及芥酸；具有 10 至 20 個碳原子之脂肪醇，諸如月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、十六烷醇、硬脂醇、異硬脂醇、羥基硬脂醇、油醇、蓖麻油醇、山萮醇、二十二烯醇及 2-辛基十二烷醇；脂肪醇醚，諸如具有 10 至 20 個碳原子之經丙氧基化脂肪醇，包括但不限於連接有 1 至 50 個環氧丙烷基之月桂醇、鯨蠟醇、硬脂

醇、異硬脂醇、油醇及膽固醇；羊毛脂及羊毛脂衍生物，諸如羊毛脂、羊毛脂油、羊毛脂蠟、羊毛脂醇、羊毛脂脂肪酸、羊毛酸異丙酯、經乙氧基化羊毛脂、經乙氧基化羊毛脂醇、經乙氧基化膽固醇、經丙氧基化羊毛脂醇、經乙醯基化羊毛脂醇、羊毛脂醇亞油酸酯、羊毛脂醇蓖麻油酸酯、羊毛脂醇蓖麻油酸酯之乙酸酯、經乙氧基化醇-酯之乙酸酯、羊毛脂之氫解、經乙氧基化山梨糖醇羊毛脂及液體與半固體羊毛脂吸收基質；多羥基醇酯，諸如乙二醇單-及二-脂肪酸酯、二乙二醇單-及二-脂肪酸酯、聚乙二醇（200-6000）單-及二-脂肪酸酯、丙二醇單-及二-脂肪酸酯、聚丙二醇 2000 單油酸酯、聚丙二醇 2000 單硬脂酸酯、甘油單-及二-脂肪酸酯、聚甘油聚脂肪酯、經乙氧基化甘油單硬脂酸酯、1,2-丁二醇單硬脂酸酯、1,2-丁二醇二硬脂酸酯、聚環氧乙烷多元醇脂肪酸酯、山梨醇酐脂肪酸酯及聚環氧乙烷山梨醇酐脂肪酸酯；蠟酯，諸如蜂蠟、鯨蠟、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、硬脂酸硬脂酯；形成醚酯之混合物；及植物蠟，包括但不限於巴西蠟及小燭樹蠟；及膽固醇脂肪酸酯。

適於使用多羥基醇型保濕劑。典型多羥基醇包括聚烷二醇，且更佳爲伸烷基多元醇及其衍生物，包括丙二醇、二丙二醇、三丙二醇、聚乙二醇及其衍生物、山梨糖醇、羥基丙基山梨糖醇、赤藻糖醇、異赤醇、異戊四醇、木糖醇、葡萄糖醇（glucitol）、甘露糖醇、己二醇、1,3-丁二醇、1,2,6-己三醇、甘油、經乙氧基化甘油、經丙氧基化

甘油、2-吡咯啶酮-5-甲酸鈉、可溶性膠原、明膠及其混合物。

亦可使用於本發明的有胍；甘醇酸及乙醇酸鹽（例如銨及四級烷基銨）；乳酸及乳酸鹽（例如銨及四級烷基銨）；各種形式之蘆薈（例如蘆薈凝膠）；糖及澱粉衍生物（例如經烷氧基化葡萄糖）；醣醛酸；乳醯胺單乙醇胺；乙醯胺單乙醇胺；及其混合物。

包含主題活性劑之組成物可包括皮膚可接受之親水性稀釋劑。親水性稀釋劑之非限制實例有水、有機親水性稀釋劑諸如低碳單價醇（例如 C_1-C_4 醇）及低分子量二醇及多元醇，包括丙二醇、聚乙二醇（例如分子量 200-600 克/莫耳）、聚丙二醇（例如分子量 425-2025 克/莫耳）、甘油、丁二醇、1,2,4-丁三醇、山梨糖醇酯、1,2,6-己三醇、乙醇、異丙醇、山梨糖醇酯、丁二醇、醚丙醇、經乙氧基化之醚、經丙氧基化之醚及其組合。包含主題活性劑之組成物可含有約 60% 至約 99.99% 之親水性稀釋劑。

包含主題活性劑之組成物可包括皮膚可接受之載劑。適當之載劑的實例有包含親水相及疏水相之乳液，該親水相包含親水性組份，例如水或其他親水性稀釋劑，而疏水相包含疏水性組份，例如脂質、油或油狀物質。親水相會分散於疏水相中，或相反，以個別形成親水性或疏水性分散及連續相，取決定組成物成份。在乳化技術中，術語"分散相"係熟習此技術者熟知之術語，意指該相以懸浮於連續相中且被連續相包圍之小顆粒或液滴形式存在。分散

相亦稱爲內部或不連續相。該乳液可爲或可包含（例如三相或其他多相乳液）、水包油乳液或油包水乳液，諸如聚矽氧包水之乳液。水包油乳液可包含約 1%至約 50%之分散疏水相及約 1%至約 98%之連續親水相；油包水乳液可包含約 1%至約 98%之分散親水相及約 1%至約 50%之連續疏水相。

主題活性劑可與一般賦形劑、稀釋劑或載劑調配，形成洗劑、乳霜、溶液、懸浮液、粉末、氣溶膠、乳液、油膏、軟膏及諸如此類者。適於該等調配物之賦形劑、稀釋劑及載劑包括緩衝劑，以及填料與增量劑，諸如澱粉、纖維素、糖、甘露糖醇及矽質衍生物。亦可包括黏合劑，諸如羧基甲基纖維素、羥基甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素及其他纖維素衍生物、藻酸鹽、明膠及聚乙烯基吡咯啶酮。可包括增濕劑，諸如甘油，崩解劑，諸如碳酸鈣及碳酸氫鈉。亦可包括延遲溶解之用劑，諸如石臘。亦可包括吸回加速劑，諸如四級銨化合物。可包括表面活性劑，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯。可添加吸附載劑，諸如高嶺土及膨潤土。亦可包括潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣及硬脂酸鎂，及固體聚乙基二醇。亦可添加防腐劑。包含主題 ALDH 促效劑之組成物可包括增稠劑，諸如纖維素及／或纖維素衍生物。包含主題 ALDH 促效劑之組成物可包括樹膠，諸如漢生膠、瓜爾膠或碳膠或阿拉伯膠，或備擇之聚（乙二醇）、膨潤土及蒙脫土及諸如此類者。

包含主題 ALDH 促效劑之組成物可進一步包括一或多

種額外用劑，諸如例如抗氧化劑、表面活性劑、防腐劑、膜形成、角質溶解或粉刺溶解劑、香料、調味劑及著色劑。可添加抗氧化劑，諸如第三丁基氫醌、經丁基化羥基茴香醚、經丁基化羥基甲苯及α-生育酚及其衍生物。

包含主題 ALDH 促效劑之組成物可進一步包括例如視黃醛（例如 0.01%至約 1%，例如 0.1%）、甘醇酸（例如 2%至約 10%，例如 6%）等。

而且，包含主題 ALDH 促效劑之組成物可進一步包括一或多種額外療劑，例如抗菌劑、止痛劑、消炎劑及諸如此類者，取決於例如所治療之病狀。

連續輸送

某些具體實施態樣中，主題活性劑係藉連續輸送系統輸送。術語“連續輸送系統”在本發明可與“受控輸送系統”相互交換使用，且涵蓋連續（例如受控）輸送裝置（例如泵）與導管、注射裝置及諸如此類者組合，技術界已知各式各樣之組合。

機械或電機輸液泵亦可適當地與主題方法一起使用。該等裝置之實例包括在例如美國專利編號 4,692,147；4,360,019；4,487,603；4,360,019；4,725,852；5,820,589；5,643,207；6,198,966；及諸如此類者所述裝置。通常，活性劑之輸送可使用任一種各式各樣之可重填泵系統達成。泵提供相對於時間爲一致而受控之釋放。某些具體實施態樣中，藥劑係爲在藥物不可滲透儲藥器中之

液體調配物，以連續方式輸送至個體。

於一具體實施態樣中，藥物輸送系統係至少部分可植入裝置。可植入裝置可使用技術界熟知之方法及裝置植入於任何適當之植入部位。植入部位係爲受試者體內導入並安置藥物輸送裝置的部位。植入部位包括但非必要限制於皮膚下、皮下、肌內或受試者體內其他適當之部位。皮下植入部位使用於某些具體實施態樣中，因爲藥物輸送裝置之植入及移除便利。

適用於本發明之藥物釋出裝置可基於各式各樣操作模式中之任一種。例如藥物釋出裝置可基於擴散系統、對流系統或易侵蝕系統（例如以侵蝕爲主之系統）。例如，藥物釋出裝置可爲電化學泵、滲透泵、電滲透泵、蒸汽壓泵或滲透脹破基質，例如其中藥物併入聚合物內，聚合物提供藥物調配物之釋放，伴隨有載藥聚合物材料之降解（例如生物可降解載藥聚合物材料）。其他具體實施態樣中，藥物釋出裝置係基於電擴散系統、電解泵、泡騰泵、壓電泵、水解系統等。

基於機械或電機輸液泵之藥物釋出裝置亦可適用於主題方法中。該等裝置之實例包括例如美國專利編號4,692,147；4,360,019；4,487,603；4,360,019；4,725,852及諸如此類者所述之裝置。通常，主題治療方法可使用各式各樣之再填注、非可交換泵系統中之任一種達成。通常以泵及其他對流系統較佳，因其通常相對於時間有較一致、受控之釋出。某些具體實施態樣中使用滲透泵，因其

結合較一致受控之釋出且尺寸相對小之優點（參見，例如PCT公開申請案編號WO 97/27840及美國專利編號5,985,305及5,728,396）。適於與主題治療方法聯合使用之例示滲透驅動裝置包括但非必要限制於美國專利編號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；及諸如此類者所述之裝置。

某些具體實施態樣中，藥物輸送裝置係爲可植入裝置。藥物輸送裝置可於任何適當之植入部位使用技術界所熟知之方法及裝置植入。如下文所述，植入部位係爲在受試者體內導入並安置藥物輸送裝置之部位。植入部位包括但非必要限制於皮膚下、皮下、肌內或受試者體內其他適當之部位。

某些具體實施態樣中，使用可植入藥物輸送系統（例如可程式化以提供主題活性劑之投藥的系統）輸送活性劑。例示之可程式化、可植入系統包括可植入輸液泵。例示之可植入輸液泵，或可與該泵連合使用之裝置係描述於例如美國專利編號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；及6,512,954。可適用於主題方法

之另一例示裝置爲 Synchromed 輸液泵（Medtronic）。

適當之賦形劑佐藥有例如水、鹽水、右旋糖、甘油、乙醇，或諸如此類者及其組合。此外，若需要，佐藥可含有少量之輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑或 pH 緩衝劑。製備該等劑型之實際方法係已知，或熟習此技術者即將明瞭。參見，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania，1985 年第 17 版。待投藥之組成物或調配物無論如何都含有適於在待治療之受試者身上達成所需狀態的量之藥劑。

經口調配物

某些具體實施態樣中，主題活性劑係經調配以供經口輸送至需要該種藥劑之個體。

就經口輸送而言，包含主題活性劑之主題調配物在某些具體實施態樣中會包括腸溶性塗覆材料。適當之腸溶性塗覆材料包括乙酸乙酸琥珀酸羥基丙基甲基纖維素（HPMCAS）、苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素（HPMCP）、乙酸苯二甲酸纖維素（CAP）、聚乙烯基苯二甲酸乙酸酯（PVPA）、Eudragit™ 及蟲膠。

作爲適當經口調配物之一非限制實例，主題活性劑係與一或多種醫藥賦形劑調配且塗覆腸塗層，如美國專利編號 6,346,269 所述。例如，將包含主題活性劑及安定劑之溶液塗覆於包含醫藥上可接受之賦形劑的核心上，以形成塗有活性劑之核心；將次塗層施加於塗有活性劑之核心，

此核心隨後塗覆腸塗層。該核心通常包括醫藥非活性組份，諸如乳糖、澱粉、甘露糖醇、羧基甲基纖維素鈉、澱粉乙醇酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、顏料、藻酸之鹽、滑石、二氧化鈦、硬脂酸、硬脂酸酯、微晶纖維素、甘油、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯、丙基三乙酸酯、磷酸氫鈣、磷酸三鈉、硫酸鈣、環糊精及蓖麻油。適用於主題活性劑之溶劑包括水性溶液。適當之安定劑包括鹼金屬及鹼土金屬、磷酸鹽之鹼及有機酸鹽及有機胺。次塗層包含一或多種黏著劑、塑化劑及抗膠黏劑。適當之抗膠黏劑包括滑石、硬脂酸、硬脂酸酯、硬脂基反丁烯二酸鈉、甘油山萮酸酯、高嶺土及 aerosil。適當之添加劑包括聚乙烯基吡咯啶酮（PVP）、明膠、羥基乙基纖維素（HEC）、羥基丙基纖維素（HPC）、羥基丙基甲基纖維素（HPMC）、乙酸乙烯酯（VA）、聚乙烯醇（PVA）、甲基纖維素（MC）、乙基纖維素（EC）、苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素（HPMCP）、乙酸苯二甲酸纖維素（CAP）、漢生膠、藻酸、藻酸之鹽、Eudragit™、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸酯與聚乙烯基乙酸酯苯二甲酸酯（PVAP）之共聚物。適當之塑化劑包括甘油、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯、丙基三乙酸酯及蓖麻油。適當之腸溶性塗覆材料包括乙酸乙酸琥珀酸羥基丙基甲基纖維素（HPMCAS）、苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素（HPMCP）、乙酸苯二甲酸纖維素（CAP）、聚乙烯基苯二甲酸乙酸酯（PVPA）、Eudragit™及蟲膠。

適當之經口調配物亦包括與任一種以下物質調配之主題活性劑：微顆粒（參見，例如美國專利編號6,458,398）；生物可降解巨分子（參見，例如美國專利編號 6,703,037）；生物可降解水凝膠（參見，例如 Graham及 McNeill（1989）*Biomaterials* 5:27-36）；生物可降解微粒媒介體（參見，例如美國專利編號 5,736,371）；生物可吸收內酯聚合物（參見，例如美國專利編號5,631,015）；緩釋型蛋白質聚合物（參見，例如美國專利編號 6,699,504；Pelias Technologies, Inc.）；聚（交酯-共-乙交酯/聚乙二醇嵌段共聚物（參見，例如美國專利編號 6,630,155；Atrix Laboratories, Inc.）；包含生物可相容聚合物及分散於聚合物內而經金屬陽離子安定化之用劑粒子的組成物（參見，例如美國專利編號 6,379,701；Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.）；及微球（參見，例如美國專利編號 6,303,148；Octoplus, B.V.）。

適當之經口調配物亦包括含有任何以下物質之主題活性劑：載劑，諸如 Emisphere®（Emisphere Technologies, Inc.）；TIMERx，結合漢生膠及刺魂豆樹膠之親水性基質，其於右旋糖存在下，於水中形成強黏合劑凝膠（Penwest）；Geminex ™（Penwest）；Procise ™（GlaxoSmithKline）；SAVIT ™（Mistral Pharma Inc.）；RingCap™（Alza Corp.）；Smartrix®（Smartrix Technologies, Inc.）；SQZgel™（MacroMed, Inc.）；Geomatrix ™（Skye Pharma, Inc.）；Oros® Tri-layer

（Alza Corporation）；及諸如此類者。

亦適用者有諸如美國專利編號 6,296,842（Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.）；美國專利編號 6,187,330（Scios, Inc.）；及諸如此類者所描述之調配物。

亦適用於本發明者有包含小腸吸收促進劑之調配物。適當之小腸吸收促進劑括但不限於鈣鉗合劑（例如檸檬酸根，伸乙二胺四乙酸）；表面活性劑（例如硫酸十二酯鈉、膽鹽、棕櫚醯肉鹼及脂肪酸之鈉鹽）；毒素（例如閉合小帶毒素）；及諸如此類者。

口腔調配物

經口調配物進一步包括漱口水、口香糖、口含片及諸如此類者，其中經口調配物係包含 ALDH 促效劑，且其中刻意使調配物停留於口腔中歷時約 15 秒至約 2 小時，或多於 2 小時。例如某些具體實施態樣中，主題經口調配物適於保留於口腔中歷時約 15 秒至約 30 秒，約 30 秒至約 60 秒，約 1 分鐘至約 5 分鐘，約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至約 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，或多於 2 小時。例示之經口調配物包括例如漱口劑、漱口水、口香糖、口含片、防咬條、口腔噴劑、牙膏、牙用凝膠、牙粉等。

待使用載劑之選擇可由將組成物導入口腔內之方式決定。若欲使用牙膏（包括牙用凝膠等），則“牙膏載劑”係如例如美國專利編號 3,988,433 所揭示般地選擇（包含

例如研磨材料、起泡劑、黏合劑、保濕劑、調味劑及甜味劑等）。若欲使用漱口水，則“漱口水載劑”係例如美國專利編號 3,988,433 所揭示般的選擇（包含例如水、調味劑及甜味劑等）。同樣地，若欲使用口腔噴劑，則選擇“口腔噴劑載劑”，或若欲使用口含片，則選擇“口含片載劑”（例如糖果基質），糖果基質係揭示於例如美國專利編號 4,083,955；若欲使用口香糖，則選擇“口香糖載劑”（包含例如膠基質、調味劑及甜味劑），如例如美國專利編號 4,083,955 所揭示。若欲使用囊袋，則選擇“囊袋載劑”（例如囊袋之袋、調味劑及甜味劑）。適於製備主題經口調配物之載劑係技術界所熟知。其選擇可取決於次要考慮，諸如味道、成本及及擱置安定性。

除了 ALDH 促效劑及一或多種載劑外，主題口腔調配物亦可包括一或多種額外用劑，例如防齲劑（以氟離子計約 0.05％至約 0.3％）；防菌斑劑（約 0.1％至約 13％）；牙齒潔白劑；抗菌劑；酶；及諸如此類者。

某些具體實施態樣中，使用於口腔之主題經口組成物係爲牙膏、牙用凝膠或牙粉。該等牙膏及牙用凝膠之組份通常包括一或多種牙科磨料（約 5％至約 50％）、表面活性劑（約 0.5％至約 10％）、增稠劑（約 0.1％至約 5％）、保濕劑（約 10％至約 55％）、調味劑（約 0.04％至約 2％）、甜味劑（約 0.1％至約 3％）、著色劑（約 0.01％至約 0.5％）及水（約 2％至約 45％）。該種牙膏或牙用凝膠可亦包括一或多種防齲劑（以氟離子計約 0.05

%至約 0.3%）及防菌斑劑（約 0.1%至約 13%）。當然，牙粉含有實質所有非液體組份。

口香糖組成物可在 ALDH 促效劑之外另外包括一或多種膠基質（約 50%至約 99%）、調味劑（約 0.4%至約 2%）及甜味劑（約 0.01%至約 20%）。

適當之漱口劑，包括口腔噴劑，可在 ALDH 促效劑之外另外包括一或多種以下用劑：水（約 45%至約 95%）、乙醇（約 0%至約 25%）、保濕劑（約 0%至約 50%）、表面活性劑（約 0.01%至約 7%）、調味劑（約 0.04%至約 2%）、甜味劑（約 0.1%至約 3%）及著色劑（約 0.001%至約 0.5%）。該種漱口劑及口腔噴劑可亦包括一或多種防齲劑（以氟離子計約 0.05%至約 0.3%）及防菌斑劑（約 0.1%至約 3%）。

主題口含片在 ALDH 促效劑之外另外包括一或多種適當之組份。“口含片”使用於本發明時包括：呼吸薄荷（breath mints）；片劑；菱錠；微膠囊；及快速溶解固體形式，包括冷凍乾燥形式（塊狀物、薄片、薄膜、錠劑）；及壓錠。術語“快速溶解固體形式”使用於本發明時意指該固體劑型在將該固體劑型放置於口腔中後，於少於約 60 秒，少於約 15 秒，或少於約 5 秒內溶解。快速溶解固體形式係揭示於例如 WO 95/33446 及 WO 95/11671。口含片包括包含在經調味基質中之療劑的盤形固體。該基質可爲硬糖果、甘油化明膠或糖與足以使其成形之膠漿的組合。此等劑型概括描述於 Remington：The Science and

Practice of Pharmacy, 19.sup.th Ed., Vol. II, Chapter 92, 1995 中。口含片組成物（壓錠型）可包括一或多個種填料（可壓縮糖）、調味劑及潤滑劑。適當之微膠囊係揭示於例如美國專利編號 5,370,864。

當主題經口調配物包含磨料時，適當之磨料包括例如二氧化矽，包括凝膠及沉澱物、不可溶聚偏磷酸鈉、水合氧化鋁、碳酸鈣、正磷酸二鈣二水合物、焦磷酸鈣、磷酸三鈣、聚偏磷酸鈣及樹脂狀研磨材料，諸如脲與甲醛之縮合產物的微粒。

當主題經口調配物包含表面活性劑時，適當之表面活性劑包括例如肌胺酸酯表面活性劑、2-羥乙磺酸酯表面活性劑及牛磺酸酯表面活性劑。適當之表面活性劑包括肌胺酸酯表面活性劑、2-羥乙磺酸酯表面活性劑及牛磺酸酯表面活性劑之鹼金屬或銨鹽。例如適當之表面活性劑包括以下之鈉鹽及鉀鹽：月桂醯肌胺酸酯、肉豆蔻醯肌胺酸酯、棕櫚醯肌胺酸酯、硬脂醯肌胺酸酯及油醯肌胺酸酯。適當之陰離子性表面活性劑包括在烷基中具有 10 至 18 個碳原子之硫酸烷酯的水溶性鹽，及具有 10 至 18 個碳原子之脂肪酸的磺化單甘油酯之水溶性鹽；硫酸月桂酯鈉及椰子磺酸單甘油酯鈉係爲此類陰離子性表面活性劑之實例。適當之陽離子性表面活性劑包括具有一條含約 8 至 18 個碳原子之長烷基鏈的脂族四級銨化合物之衍生物，諸如氯化月桂基三甲基銨；氯化鯨蠟基吡啶鎓；溴化鯨蠟基三甲基銨；氯化二異丁基苯氧基乙基-二甲基苄基銨；亞硝酸椰

子烷基三甲基銨；氟化鯨蠟基吡啶鎓；及諸如此類者。適當之非離子性表面活性劑包括 Pluronics、烷基酚之聚環氧乙烷縮合物、環氧乙烷與環氧丙烷及伸乙二胺之反應產物進行縮合衍生的產物、脂族醇之環氧乙烷縮合物、長鏈三級胺氧化物、長鏈三級膦氧化物、長鏈二烷基亞碸及該等物質之混合物。適當之兩性離子合成表面活性劑包括脂族四級銨、鏻及銃化合物之衍生物，其中該脂族基團可爲直鏈或分支鏈，且其中一個脂族取代基含有約 8 至 18 個碳原子，且一個含有陰離子性促水溶性基團，例如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。適當之甜菜鹼表面活性劑包括烷基二甲基甜菜鹼及醯胺甜菜鹼。烷基二甲基甜菜鹼包括癸基甜菜鹼或 2-（N-癸基-N,N-二甲基銨基）乙酸、椰油甜菜鹼或 2-（N-椰油-N,N-二甲基銨基）乙酸、肉豆蔻基甜菜鹼、棕櫚基甜菜鹼、月桂基甜菜鹼、鯨蠟基甜菜鹼、鯨蠟基甜菜鹼、硬脂基甜菜鹼等。醯胺基甜菜鹼係以椰油醯胺基乙基甜菜鹼、椰油醯胺基丙基甜菜鹼、月桂醯胺基丙基甜菜鹼及諸如此類者作爲實例。

如前所述，主題經口調配物可包括防菌斑劑。適當之防菌斑劑包括合成陰離子性聚合物，包括聚丙烯酸酯及順丁烯二酸酐或酸及甲基乙烯基醚之共聚物（例如 Gantrez），以及例如聚胺基丙烷磺酸（AMPS）、檸檬酸鋅三水合物、多肽（諸如聚天冬胺酸及聚穀胺酸）及其混合物。

如前所述，主題經口調配物可包括防齲劑，諸如氟化

物。適當之氟離子來源包括氟化亞錫、氟化鈉、氟化鉀、單氟磷酸鈉等。

如前所述，主題經口調配物可包括牙齒潔白劑，其中適當之牙齒潔白劑包括例如雲母、碳酸鎂、碳酸鈣、矽酸鎂、矽酸鋁鎂、二氧化矽、二氧化鈦、氧化鋅、紅色氧化鐵、棕色氧化鐵、黃色氧化鐵、黑色氧化鐵、亞鐵氰化鐵銨、錳紫、群青、尼龍粉末、聚乙烯粉末、甲基丙烯酸酯粉末、聚苯乙烯粉末、絲粉末、結晶纖維素、澱粉、加鈦雲母、氧化鐵加鈦雲母、氧氯化鉍及其混合物。

適當之保濕劑包括例如可食性多羥基醇，諸如甘油、山梨糖醇、木糖醇、丁二醇、聚乙二醇及丙二醇，尤其是山梨糖醇及甘油。

適當之增稠劑包括例如聚合物、鹿角菜膠、羥基乙基纖維素、合成鋰皂石及纖維素醚之水溶性鹽，諸如羧基甲基纖維素鈉及羧基甲基羥基乙基纖維素鈉。亦可使用天然樹膠，諸如刺梧桐膠、漢生膠、阿拉伯膠及黃蓍樹膠。可使用膠態矽酸鋁鎂或細粉狀二氧化矽作爲增稠劑之一部分，以進一步改善質地。增稠劑或膠凝劑之例示類型包括以異戊四醇之烷基醚或蔗糖之烷基醚交聯之丙烯酸均聚物類型，或卡波姆（carbomer）。亦可使用乳酸交酯及乙交酯單體之共聚物，分子量在約 1,000 至約 120,000（數量平均）之共聚物。

適當之調味劑包括例如鹿蹄草油、薄荷油、留蘭香油、丁香油、薄荷醇、大茴香腦、水楊酸甲酯、桉油醇、

桂皮、乙酸 1-薄荷酯、鼠尾草、丁香酚、洋芹油、噁烷酮（oxanone）、α-鳶尾酮（irisone）、墨角蘭、檸檬、柳橙、丙烯基乙基創木酚、肉桂、香草素、百里酚、胡蒌油醇、稱爲 CGA 之肉桂醛甘油縮醛及其混合物。

適當之甜味劑包括例如蔗糖、葡萄糖、糖精、右旋糖、果糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、果糖、麥芽糖、木糖醇、糖精鹽、索馬甜（thaumatin）、阿斯巴甜（aspartame）、D-色胺酸、二氫查酮、艾司沙芬（acesulfame）及環己胺磺酸鹽，尤其是環己胺磺酸鈉及糖精鈉及其混合物。

主題經口調配物可包括抗微生物劑。包括於該種藥劑中的有水不溶性非陽離子抗微生物劑，諸如鹵化二苯基醚，包括酚及其同系物之酚類化合物，單及多-烷基及芳族鹵基酚，間苯二酚及其衍生物，雙酚類化合物及鹵化水楊醯替苯胺、苯甲酸酯、及鹵化碳醯替苯胺。水溶性抗微生物劑特別包括四級銨鹽及雙-雙胍鹽。單磷酸三氯生係爲附加之水溶性抗微生物劑。四級銨用劑包括其中一或兩個位於四級氮上之取代基具有約 8 至約 20、一般約 10 至約 18 個碳原子之碳鏈長度（一般爲烷基），而其餘取代基（例如烷基或苄基）具有較低碳原子數，諸如約 1 至約 7 個碳原子，例如甲基或乙基。溴化十二烷基三甲基銨、氯化十四烷基吡啶鎓、溴化度米芬（domiphen bromide）、氯化 N-十四烷基-4-乙基吡啶鎓、溴化十二烷基二甲基（2-苯氧基乙基）銨、氯化苄基二甲基硬脂基

銨、氯化鯨蠟基吡啶鎓、季胺化 5-胺基-1,3-雙（2-乙基-己基）-5-甲基-六氫嘧啶、氯化苄二甲烴銨、氯化苄乙氧銨（benzethonium chloride）及氯化甲基苄乙氧銨係一般四級銨抗微生物劑之例示。其他適當之化合物包括雙[4-（R-胺基）-1-吡啶鎓]烷。亦可包括其他適當之抗微生物劑，諸如雙甘胺酸銅、甘胺酸銅、檸檬酸鋅及乳酸鋅。其他抗微生物劑包括氯己定（chlorhexidine）、三氯生，單磷酸三氯生及調味油，諸如百里酚。

主題經口調配物可進一步包括一或多種酶。可使用之酶包括屬於蛋白酶、溶解酶、菌斑基質抑制劑及氧化酶範疇之酶：蛋白酶包括木瓜酶、胃蛋白酶、胰蛋白酶、無花果蛋白酶、鳳梨酶；細胞壁溶解酶包括溶菌酶；菌斑基質抑制劑包括葡萄糖酶、變聚糖酶；且氧化酶包括葡萄糖氧化酶、乳酸酯氧化酶、半乳糖氧化酶、脲酸氧化酶、過氧化酶（包括山葵過氧化酶、脊髓過氧化酶、乳過氧化酶、氯過氧化酶）。除了抗微生物性質外，氧化酶亦具有增白/清潔活性。

牙科用具

牙科用具包含用以與牙齒及口腔中其他組織接觸之用具，其中該牙科用具係塗覆及／或浸泡包含 ALDH 促效劑之組成物。牙科用具可爲浸泡纖維，包括牙線或牙帶；片粒；條；薄膜；及聚合物纖維。

吸入式調配物

主題 ALDH 促效劑在某些具體實施態樣中會藉用於吸入路徑之醫藥輸送系統來投藥給患者。主題 ALDH 促效劑可調配成適於藉吸入投藥之形式。吸入投藥路徑提供所吸入藥物可旁通經過血-腦障壁之優點。醫藥輸送系統係爲適於藉著將主題 ALDH 促效劑輸送至支氣管之黏膜襯層進行呼吸治療者。本發明可採用取決於壓縮氣體自容器射出主題 ALDH 促效劑之能力的系統。可採用氣溶膠或加壓包裝以達此目的。

本發明所使用之術語“氣溶膠”係使用其習用意義，表示於壓力下藉推進劑氣體載送至治療施加部位之極細液體或固體粒子。當本發明中採用醫藥氣溶膠時，氣溶膠含有可溶解、懸浮或乳化於流體載劑及推進劑之混合物中的主題 ALDH 促效劑。氣溶膠可爲溶液、懸浮液、乳液、粉末或半固體製劑形式。氣溶膠刻意以固體細粒或以液霧形式經由患者呼吸道投藥。可採用一般技術者已知之各種類型推進劑。適當之推進劑包括但不限於烴或其他適當之氣體。若爲加壓氣溶膠，則劑量單元可藉由提供輸送經計量之量的閥而決定。

主題 ALDH 促效劑亦可調配成使用噴霧器輸送，此噴霧器係爲在氣體中生成實質均勻尺寸之極細液粒的儀器。例如將含有主題 ALDH 促效劑之液體分散成液滴。小液滴可藉氣流載送通經噴霧器之出口管。形成之霧穿透進入患者之呼吸道內。

含有主題 ALDH 促效劑之粉末組成物（含有或不含潤滑劑、載劑或推進劑）可投藥至需要治療之哺乳類。發明之此具體實施態樣可使用習用藉吸入投予粉末醫藥組成物之裝置來進行。例如，化合物與適當之粉末基質（諸如乳糖或澱粉）之粉末混合物可呈單元劑型，例如在膠囊或藥筒中（例如明膠），或鼓泡包裝，粉末借助吸入器自該劑型投藥。

有數種不同類型之吸入方法論，可在與主題方法（其中 ALDH 促效劑係經吸入輸送）相關之情況下採用。主題 ALDH 促效劑可調配成基本上三種不同類型之吸入用調配物。首先，主題 ALDH 促效劑可與低沸點推進劑調配。該等調配物通常係藉習用計量劑量吸入器（MDI's）投藥。然而，習用 MDI's 可經修飾以增加利用技術測量患者吸氣容積及流率，得到可重複投藥的能力，如美國專利 5,404,871 及 5,542,410 所討論。

或者，主題 ALDH 促效劑可調配於水溶液或乙醇溶液中且藉習用噴霧器輸送。某些具體實施態樣中，該等溶液調配物係使用裝置及系統（諸如美國專利 5,497,763；5,544,646；5,718,222；及 5,660,166 所揭示）氣溶膠化。

主題 ALDH 促效劑可調配成乾燥粉末調配物。該等調配物可在產生粉末之氣溶膠霧之後，藉著單純吸入乾燥粉末而投藥。用以實現此過程之技術係描述於美國專利 5,775,320 及美國專利 5,740,794 之內。

劑量及用藥

視受試者及待治療之病狀且視投藥路徑而定，主題化合物可於以下劑量下投藥：例如 0.1 微克至 500 毫克/公斤體重/日（例如約 0.1 微克/公斤體重/日至約 1 微克/公斤體重/日，約 1 微克/公斤體重/日至約 25 微克/公斤體重/日，約 25 微克/公斤體重/日至約 50 微克/公斤體重/日，約 50 微克/公斤體重/日至約 100 微克/公斤體重/日，約 100 微克/公斤體重/日至約 500 微克/公斤體重/日，約 500 微克/公斤體重/日至約 1 毫克/公斤體重/日，約 1 毫克/公斤體重/日至約 25 毫克/公斤體重/日，約 25 毫克/公斤體重/日至約 50 毫克/公斤體重/日，約 50 毫克/公斤體重/日至約 100 毫克/公斤體重/日，約 100 毫克/公斤體重/日至約 250 毫克/公斤體重/日，或約 250 毫克/公斤體重/日至約 500 毫克/公斤體重/日）。該範圍寬大，因爲通常對不同哺乳類之療效的效力隨劑量而大幅改變，一般對人較對大鼠小（每單位體重）20、30 或甚至 40 倍。同樣地，投藥模式可對劑量具有巨大影響。因此，例如經口劑量可爲注射劑量之約 10 倍。局部輸送路徑可使用較高劑量。

例如主題 ALDH2 活性調節劑可於以下之量下投藥：約 1 毫克至約 1000 毫克/劑，例如約 1 毫克至約 5 毫克，約 5 毫克至約 10 毫克，約 10 毫克至約 20 毫克，約 20 毫克至約 25 毫克，約 25 毫克至約 50 毫克，約 50 毫克至約 75 毫克，約 75 毫克至約 100 毫克，約 100 毫克至約 125 毫克，約 125 毫克至約 150 毫克，約 150 毫克至約 175 毫

克，約 175 毫克至約 200 毫克，約 200 毫克至約 225 毫克，約 225 毫克至約 250 毫克，約 250 毫克至約 300 毫克，約 300 毫克至約 350 毫克，約 350 毫克至約 400 毫克，約 400 毫克至約 450 毫克，約 450 毫克至約 500 毫克，約 500 毫克至約 750 毫克，或約 750 毫克至約 1000 毫克/劑。

例示之劑量可爲適於靜脈內投藥之溶液；每日服用二或六次之錠劑，或一日服用一次之單次釋放型膠囊或錠劑含有比例上較高含量之活性成份等。限時釋放效果可藉由膠囊材料得到，該膠囊材料係於不同 pH 值下溶解，藉滲透壓緩緩釋放，或藉任何已知之控制釋放膠囊，或藉任何已知受控釋放方式。

熟習此技術者會輕易地理解劑量高低可隨特定化合物、症狀之嚴重性及個體對副作用之敏感性而改變。特定化合物之較佳劑量可輕易由熟習此技術者藉各式各樣之方式決定。

雖然所使用劑量將取決於擬達成之臨床主題，但在某些具體實施態樣中，適當之劑量範圍係爲在將化合物投藥於所治療個體之後約 24 小時，在自個體取得之血液試樣中提供最高達約 1 微克至約 1,000 微克或約 10,000 微克主題化合物的量。

可提供經口或直腸投藥用之單元劑型，諸如糖漿、酏劑及懸浮液，其中每一劑量單元（例如一茶匙量、一湯匙量、錠劑或栓劑）含有預定量之含一或多種本發明化合物

之組成物。同樣地，用於注射或靜脈內投藥之單元劑型可包含組成物形式之化合物，該組成物係爲在無菌水、正常鹽水或另一種醫藥上可接受之載劑中之溶液形式。

某些具體實施態樣中，投予多劑之主題化合物。主題化合物（“活性劑”）之投藥頻率可取決於各式各樣之因素中之任一項，例如症狀之嚴重性等。例如某些具體實施態樣中，主題化合物每月投藥一次、每月兩次、每月三次、隔週（qow）、每週一次（qw）、每週兩次（biw）、每週三次（tiw）、每週四次、每週五次、每週六次、隔日（qod）、每日（qd）、每日兩次（bid）或每日三次（tid）。如前文所討論，某些具體實施態樣中，主題化合物係連續地投藥。

主題化合物之投藥歷程時間，例如投予主題化合物之一段時間，可取決於各式各樣因素中之任一項，例如患者反應等。例如主題化合物可投藥歷經以下一段時間：約一日至約一週，約兩週至約四週，約一個月至約兩個月，約兩個月至約四個月，約四個月至約六個月，約六個月至約八個月，約八個月至約一年，約 1 年至約 2 年，或約 2 年至約 4 年，或更久。某些具體實施態樣中，係於個體之整個生命週期投予主題化合物。

投藥路徑

主題 ALDH 促效劑係使用適於藥物輸送之任何有效方法及路徑投藥於個體，包括體內及體外方法，以及全身及

局部投藥路徑。投藥可爲急性（例如持續時間短，例如單次投藥，投藥一日至一週），或慢性（例如持續時間長，例如投藥一週以上，例如投藥週期時間係約 2 週至約一個月，約一個月至約 3 個月，約 3 個月至約 6 個月，約 6 個月至約 1 年或一年以上）。

習用且醫藥上可接受之投藥路徑包括鼻內、肌內、氣管內、皮下、皮內、經皮、舌下、局部施用、靜脈內、眼部（例如局部投予眼睛、玻璃體內等）、直腸、鼻、經口及其他經腸及非經腸投藥路徑。若需要，則可結合投藥路徑，或視藥劑及／或所需效果而加以調整。化合物可單劑或分多劑投藥。

主題活性劑可使用適於輸送習用藥物之任何有效習用方法及路徑投藥於宿主，包括全身或局部路徑。通常，本發明考慮接受之投藥路徑包括但非必要限制於經腸、非經腸及吸入路徑。

除吸入投藥以外之非經腸投藥路徑係包括但非必要限制於局部、經皮、皮下、肌內、眶內、關節囊內、脊椎內、胸骨內、眼部及靜脈內路徑，即，除經由消化道以外之任何投藥路徑。可進行非經腸投藥以進行藥劑之全身或局部輸送。當期望全身輸送時，投藥一般包括侵入性或全身性吸收之醫藥製劑局部或黏膜投藥。

藥劑亦可藉經腸投藥輸送至受試者。經腸投藥路徑包括但非必要限制於經口及直腸（例如使用栓劑）輸送。

主題 ALDH 促效劑經皮膚或黏膜投藥之方法包括但非

必要限制於局部施加適當之醫藥製劑、經皮傳送、注射及表皮投藥。就經皮傳送而言，吸收促進劑或離子電滲爲適當之方法。離子電滲傳送可使用市售“貼片”達成，其經由電脈衝透過完整皮膚連續輸送其產物歷經數日或更久。

治療方法

本發明揭示內容提供各種治療方法，通常包括將有效量之主題促效劑投藥於有需要之個體。主題 ALDH 促效劑適於治療各式各樣之病症，包括例如以下病狀：涉及局部缺血應力、氧化應力、與自由基有關之慢性疾病、與自由基有關之急性疾病、對硝化甘油不敏感（例如在心絞痛及心臟衰竭中）、高血壓、周圍動脈疾病、糖尿病、白內障、與年齡有關之黃斑部退化、因吸煙所致之肺部疾病、癌症、神經退化性疾病及骨質疏鬆症。主題 ALDH 促效劑適於使癌症細胞對癌症化療劑或其他標準癌症療法增加敏感性；用於治療酒精（例如乙醇；乙基醇）不耐症；用於治療酒精（例如乙醇；乙基醇）成癮；及用於治療麻醉藥成癮。

治療涉及局部缺血應力之病狀的方法

本發明揭示內容提供用於治療個體涉及局部缺血應力之病狀的方法，包括預防方法，該方法通常包括於有需要之個體身上投予有效量之主題 ALDH 促效劑。涉及局部缺血應力之病狀包括局部缺血病狀、局部缺血現象、可導致

局部缺血之病狀及因局部缺血現象而產生的病狀。可用主題方法治療而涉及局部缺血應力之病狀包括由以下任一病狀或現象產生的局部缺血，包括但不限於心肌梗塞（例如急性心肌梗塞）、心臟手術、腦創傷、腦血管疾病、中風、脊髓損傷、蛛膜下出血、重大手術（其中發生各種器官之局部缺血）、器官移植、肢體局部缺血（例如由第 1 型或第 2 型糖尿病產生）、周圍動脈疾病及諸如此類者。

某些具體實施態樣中，藥劑係於預測或預期局部缺血現象之前投藥，例如在局部缺血現象之前約 1 小時至約 1 週，例如在預測預測或預期局部缺血現象之前約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 8 小時，約 8 小時至約 12 小時，約 12 小時至約 16 小時，約 16 小時至約 24 小時，約 24 小時至約 36 小時，約 36 小時至約 48 小時，約 48 小時至約 72 小時，或約 72 小時至約 1 週。

在特定情況下，期望以活性劑預先治療，例如當受試者已經受中風時、當受試者即將進行心臟手術時等。例如已經歷中風之患者經歷第二次中風之機率增高。易發生瞬時局部缺血發作之受試者亦具有增高之中風危險性。罹患蛛膜下出血之受試者可能經受由血管痙攣（緊縮血管）誘發的進一步局部缺血現象。罹患器官（諸如腦）腫瘤之受試者亦易患有局部缺血現象。進行長時間週期之手術的受試者亦易患有局部缺血現象。前述情況例示受試者會因以主題 ALDH 促效劑預先治療而得益之狀況。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係於局部缺血現象後投藥。例如，主題 ALDH 促效劑有效減輕局部缺血現象之負面影響，諸如心臟局部缺血、再灌流損傷、腦血管疾病、急性心肌梗塞、蛛膜下出血及創傷。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係於局部缺血現象之後的 1 分鐘至 15 小時內投藥，例如約 1 分鐘至約 5 分鐘，約 5 分鐘至約 10 分鐘，約 10 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至約 60 分鐘，約 60 分鐘至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 8 小時，約 8 小時至約 12 小時，或約 12 小時至約 15 小時。某些具體實施態樣中，在局部缺血現象後，增高之主題 ALDH2 促效劑濃度於血漿中保持至少數小時至數日。

例如某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係於 AMI 後之 1 分鐘內至 15 小時內投藥於已罹患急性心肌梗塞（AMI）之個體，例如約 1 分鐘至約 5 分鐘，約 5 分鐘至約 10 分鐘，約 10 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至約 60 分鐘，約 60 分鐘至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 8 小時，約 8 小時至約 12 小時，或約 12 小時至約 15 小時。

治療眼部病症之方法

本發明揭示內容提供用於治療眼部病症例如白內障之方法，該方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體。某些具體實施態樣中，ALDH 促效劑

係爲 ALDH3 促效劑。ALDH 促效劑會經調配以用於眼部投藥，例如局部投藥於眼睛、注射至眼睛內（例如玻璃體內注射），或某些投藥於眼睛之其他路徑。可使用主題 ALDH 促效劑治療之眼部病症包括例如與年齡有關之白內障、繼發性白內障、創傷性白內障、先天性白內障、與年齡有關之黃斑部退化、輻射性白內障等。

在白內障之風險中，特別是暴露於 UV 光（其可導致毒性醛諸如 4-羥基-2-壬烯醛之生成）、暴露於香煙煙霧（香煙煙霧含有高量之反應性醛，諸如丙烯醛）。參見，例如 Jia 等人，Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Jan；48（1）:339-48. PMID：17197552；J Dong 等人，Neurochem. 2007 Nov；103（3）:1041-52. PMID：17935603；Papa 等人，Free Radic Biol Med. 2003 May 1；34（9）:1178-89. PMID：12706498；King 等人 J Exp Zool. 1998 Sep-Oct 1；282（1-2）:12-7. PMID：9723161）。本發明揭示內容提供治療白內障之方法，該等方法大體上包括在有需要之個體身上投予有效量之 ALDH 促效劑，例如主題 ALDH 促效劑。

主題 ALDH 促效劑可投藥於有需要之個體以治療眼部病症（例如白內障、與年齡有關之黃斑部退化等），其中該 ALDH 促效劑係局部投藥於眼睛，例如使用眼滴劑形式。或者，主題 ALDH 促效劑可藉另一種眼部投藥路徑投藥，例如玻璃體內。

主題 ALDH 促效劑可每月投藥一次、每月兩次、每月

三次、隔週（qow）、每週一次（qw）、每週兩次（biw）、每週三次（tiw）、每週四次、每週五次、每週六次、隔日（qod）、每日（qd）、每日兩次（bid）或每日三次（tid），以治療眼部病症。主題 ALDH 促效劑可投藥持續一段時間，約 3 個月至約 1 年，1 年至 10 年，或 10 年以上。

某些具體實施態樣中，其中主題 ALDH 促效劑係投藥以治療白內障，該 ALDH 促效劑係於白內障手術之前或之後投藥。

治療皮膚病症之方法

本發明揭示內容提供用於治療皮膚病症之方法，該方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體。

可使用主題 ALDH 促效劑治療之皮膚病症包括但不限於輻射性皮膚炎、異位性皮膚炎、曬傷、皮膚紫外線輻射傷害、皮膚老化及過早及過早脫髮。

某些具體實施態樣中，用於治療皮膚病症時，主題 ALDH 促效劑係局部投藥於皮膚，例如受到皮膚病症影響的皮膚區域。

本發明揭示內容進一步提供至少減輕外表細紋、皺紋、皮膚粗糙及毛細孔的方法。該等方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑局部投藥於個體之皮膚。在有些此等具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係增加 ALDH

酶將視黃醛轉化成視黃酸之活性者。在有些此等具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係經調配以供局部投藥於皮膚，如前文所述。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係與視黃醛調配在一起。參見，例如美國專利編號 6,544,531。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係與視黃醛及甘醇酸調配在一起。

本發明揭示內容進一步提供治療粉刺之方法。該等方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑局部投藥於個體之皮膚。在有些此等具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係增加 ALDH 酶將視黃醛轉化成視黃酸之活性者。

治療由輻射線誘發之上皮細胞傷害的方法

本發明揭示內容提供治療由輻射線-及化療-引發之上皮細胞傷害的方法。癌症療法中所使用之輻射線可對上皮細胞造成傷害，導致諸如輻射性黏膜炎及輻射性皮膚炎之病症。癌症化療亦可造成黏膜炎。本發明揭示內容提供治療黏膜炎之方法，該方法大體上包括在有需要之個體（例如已對頭部及頸部癌症進行輻射治療之個體及已因癌症治療而有輻射性黏膜炎之個體；已進行骨盆或腹部之輻射以治療癌症的個體及已因輻射線而有黏膜炎之個體；已進行癌症化療之個體及已因化療而有黏膜炎之個體）身上投予有效量之主題 ALDH 促效劑。

本發明揭示內容提供治療輻射性皮膚炎之方法，該等方法大體上包括在有需要之個體身上投予有效量之 ALDH

促效劑。ALDH 促效劑在某些具體實施態樣中係爲主題 ALDH 促效劑。其他具體實施態樣中，ALDH 促效劑係爲在例如 WO 2008/122164 中所揭示之 ALDH 促效劑。輻射性皮膚炎可來自癌症輻射線治療、心導管檢查術（參見，例如 Schecter 等人（2003）*J. Drugs Dermatol.* 2:425）及螢光程序。主題方法適於治療因爲暴露於質子輻射、螢光輻射、紫外線輻射、α 輻射、β 輻射及γ 輻射中之一或多種而產生之輻射性皮膚炎。某些具體實施態樣中，主題方法提供因爲癌症輻射線治療所產生輻射性皮膚炎之治療。主題方法亦可用於治療暴露於因爲輻射線攻擊、核事故或其他輻射暴露所致暴露於輻射者。

治療輻射性皮膚炎之主題方法可改善輻射性皮膚炎之一或多種症狀。因此，某些具體實施態樣中，“有效量”之 ALDH 促效劑係爲改善輻射性皮膚炎之一或多種症狀的量，例如輻射性皮膚炎之一或多個有害症狀的嚴重性，其中該等症狀係包括例如脫毛、水腫、乾性脫屑期、濕性脫屑期、潰瘍、出血及皮膚細胞壞死。某些具體實施態樣中，ALDH 促效劑之“有效量”係爲與不存在以 ALDH 促效劑治療之嚴重性及／或歷程時間比較下，將輻射性皮膚炎之嚴重性及／或縮短其歷程時間減輕至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，或多於 70%的量。

ALDH 促效劑，或包含 ALDH 促效劑之調配物係施加

於以下之一或多處：皮膚、頭皮、口腔、鼻食道系統、腸胃道及泌尿生殖系統。

治療輻射性皮膚炎之主題方法包括將包含在該皮膚區域暴露於輻射之前、之間或之後，將 ALDH 促效劑之主題組成物局部施加於該皮膚區域上的步驟。

某些具體實施態樣中，將包含有效量之 ALDH 促效劑的組成物視需要施加於皮膚（例如受影響區域，或將受影響區域）一至六次/日。

某些具體實施態樣中，在使個體暴露於電離輻射之前，將包含有效量之 ALDH 促效劑的組成物施加於個體之皮膚。例如，某些具體實施態樣中，在個體暴露於電離輻射（例如癌症輻射療法）之前約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至約 1 小時，約 1 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 8 小時，約 8 小時至約 12 小時，約 12 小時至約 18 小時，約 18 小時至約 24 小時，約 1 日至約 2 日，約 2 日至約 3 日，約 3 日至約 4 日，或約 4 日至約 5 日將包含有效量之 ALDH 促效劑的組成物施加於個體之皮膚。某些具體實施態樣中，在個體暴露於電離輻射之前，於約 12 小時至約 24 小時，約 1 日至約 2 日，約 2 日至約 3 日，約 3 日至約 4 日，或約 4 日至約 5 日之時間週期內進行多次 ALDH 促效劑施加。

其他具體實施態樣中，包含有效量之 ALDH 促效劑的組成物係在個體暴露於電離輻射後施加於個體之皮膚，例如在個體暴露於電離輻射之後約 5 分鐘至約 10 分鐘，約

10 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至約 1 小時，約 1 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 8 小時，約 8 小時至約 12 小時，約 12 小時至約 18 小時，或約 18 小時至約 24 小時，將有效量之 ALDH 促效劑施加於個體之皮膚。

其他具體實施態樣中，在使個體暴露於電離輻射之前及個體暴露於電離輻射之後兩時間皆將包含有效量之 ALDH 促效劑的組成物施加於個體之皮膚。

可進行多次施加 ALDH 促效劑，例如多次局部施加於即將進行癌症輻射療法之個體或已進行癌症輻射療法之個體的皮膚。例如，ALDH 促效劑可每日一次、每日兩次、每日三次、每日四次、隔日一次、每週兩次或每週一次適當地施加至皮膚，其中 ALDH 促效劑投藥於個體皮膚的頻率取決於各種因素，包括例如輻射性皮膚炎之嚴重性、輻射性皮膚炎之預期嚴重性、個體年齡等。

該輻射性療法包括例如 1.8 Gy/日至 2 Gy/日，或 1.5 Gy/日至 1.8 Gy/日。例如輻射性療法可包括 20 Gy 至 40 Gy，45 Gy 至 60 Gy，或 60 Gy 至 80 Gy，其可分次（例如，使得該個體接收 1.5 Gy/日至 1.8 Gy/日，或 1.8 Gy/日至 2 Gy/日）。

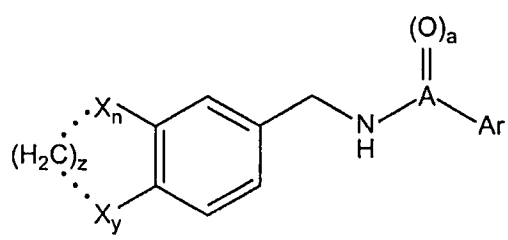
某些具體實施態樣中，主題方法提供電離輻射之耐受劑量的增加。因此，某些具體實施態樣中，主題治療方法包括：a）在有需要之個體身上投予（例如具有癌症且可以癌症輻射性療法治療之個體）一劑量之電離輻射；及

b）局部或區域地於個體身上投予有效量之 ALDH 促效劑，其中該 ALDH 促效劑可有效的降低輻射性皮膚炎之程度或嚴重性，且其中電離輻射之劑量較個體在不存在 ALDH 促效劑治療下可耐受之劑量高出至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，或多於 30%。

ALDH 促效劑

如前所述，某些具體實施態樣中，與治療輻射誘發之傷害的主題方法聯合投藥於上皮細胞之 ALDH 促效劑係爲主題 ALDH 促效劑。其他具體實施態樣中，ALDH 促效劑係爲在例如 WO 2008/122164 中所揭示之 ALDH 促效劑。

揭示於 WO 2008/122164 中且適於與治療輻射誘發之傷害的主題方法聯合使用於上皮細胞的 ALDH 促效劑包括通式 VI 化合物如下文所示：



式 VI

其中 X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素（例如 F、Br、Cl 或 I）；

其中⋯（虛線）係爲隨意存在之鍵；

其中 z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1）當 X = 鹵素且⋯不爲鍵時，z = 0；且 2）當 z = 0，X = O，⋯不

爲鍵，且存在一或多個氧原子（X）時，氧係連接於甲基；

其中 n 係爲整數 0 或 1；

其中 y 係爲整數 0 或 1；

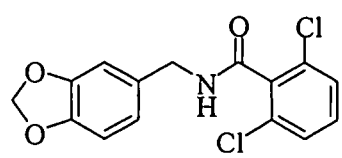
其中 A = C 或 S，且其中當 A = C 時，a = 1；且其中當 A = S 時，a = 2；

其中 Ar 係爲苯基或噻吩環；其中 Ar 係隨意在與羰基或磺醯基成鄰位之位置經一或多個選自以下的取代基所取代：甲基、鹵基、三氟甲基，或苯基；其中 Ar 係隨意經與羰基或磺醯基成間位或對位之鹵素所取代；且其中，當 Ar 係噻吩環時，羰基或磺醯基係連接至噻吩環之 2 或 3 位置；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

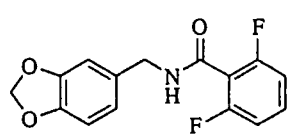
適當之 ALDH 促效劑的實例係包括如下所示之化合物 1 至 4，或 WO 2008/122164 所揭示之任一化合物

化合物1



化合物 1：（N-（1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基）-2,6-二氯苯甲醯胺）。化合物 1 亦稱爲 Alda-1。

化合物 2 具有結構：

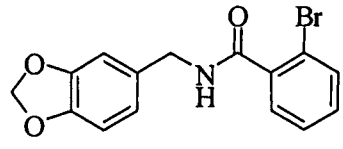


化合物2

化合物 2：（N-（1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基）-2,6-二氟苯甲醯胺）

化合物 3 具有結構：

化合物3

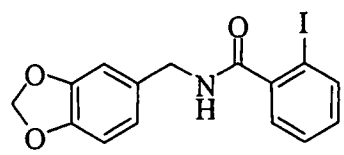


化合物 3：（N-（1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基）-2-溴苯甲醯胺）。

某些具體實施態樣中，特別排除化合物 1、化合物 2 及化合物 3 中之一或多種。

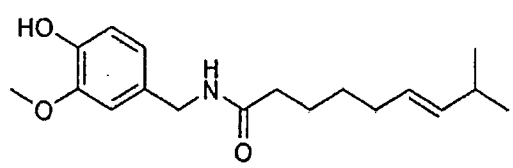
化合物 4 具有結構：

化合物4



化合物 4：（N-（1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基）-2-碘苯甲醯胺）。

ALDH 促效劑之額外實例係爲辣椒鹼。辣椒鹼具有結構：



。

治療與自由基有關之慢性及急性疾病的方法

本發明揭示內容提供用於治療個體與自由基有關之急

性及慢性疾病的方法，該方法大體上包括將有效量之主題ALDH促效劑投藥於有需要之個體。

與自由基有關之急性病症

本發明揭示內容提供用於治療個體與自由基有關之急性疾病，該方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體。可以主題方法治療而與自由基有關之急性病症包括癲癇發作（Patel 等人（2001）*Journal of Neurochemistry* 79:1065-1069）；因暴露於 UV 所致之皮膚損傷及皮膚之日光性傷害（例如“曬傷”）（Aldini 等人（2007）*Chem Res Toxicol.* 20（3）:416-23）；急性皮膚熱灼傷（Pintaudi 等人（2000）*Free Radical Res.* 33（2）:139-46）；及組織含氧過多（例如含氧過多誘發之慢性肺疾；及支氣管性發育不良）（Xu 等人（2006）*Am J. Phsiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 291（5）:L966-75）。

本發明揭示內容提供用於治療個體曬傷之方法，該方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體。某些具體實施態樣中，用於治療曬傷之主題方法包含將包含主題 ALDH 促效劑之調配物局部施加於皮膚受到曬傷影響的區域。

本發明揭示內容提供用於治療個體癲癇發作之方法，該方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係在已發生癲癇發作之後投藥，例如在癲癇發作後約 1 分鐘

至約 5 分鐘，約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至約 1 小時，或約 1 小時至約 4 小時內。其他具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係預防性投藥，例如將主題 ALDH 促效劑投藥於以往已發生過癲癇發作的個體，以降低發生另一次癲癇發作的可能性。某些具體實施態樣中，有效量之主題 ALDH 促效劑係爲可有效的降低癲癇發作之嚴重性、癲癇發作之頻率及癲癇發作之歷程時間中之至少一項。

與自由基有關之慢性疾病

本發明揭示內容提供用於治療個體與自由基有關之慢性疾病，該方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體。可使用主題方法治療而與自由基有關之慢性病症包括神經退化性疾病，諸如帕金森氏症（Parkinson's Disease）及阿茲海默症（Alzheimer's Disease）（Burke 等人（2003）*Neurol. Dis.* 2（2）:143；and Ohta and Ohsawa（2006）*J. Alzheimer's Disease* 9（2）:155）；肌萎縮性側索硬化（ALS）；癌症，諸如食道癌（Chen 等人（2006）*Int J Cancer* 2119（12）:2827-31）；上呼吸消化道癌（Hashibe 等人（2006）*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15（4）:696-703）；頭頸鱗狀上皮細胞癌（Hashimoto 等人（2006）*Tumour Biol.* 27（6）:334-8；Yokoyama 等人（2005）*Alcohol.* 35（3）:175-85）；周圍動脈疾病（參見，例如 Wenzel 等

人（2008）*Cardiovasc. Res.* 80:280；及 Pipinos 等人（2006）*Free Radical Biol. Med.* 41:262）；心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化（Narita 等人（2003）*Ultrasound in Medicine and Biology* 29（10）:1415-1419）；及諸如此類者。某些具體實施態樣中，與自由基有關之慢性病症係藉主題 ALDH 促效劑慢性（例如每日）治療。

本發明揭示內容提供一種用於治療罹患阿茲海默症（Alzheimer's Disease）（AD）之個體的 AD 之方法，該方法通常包括在個體身上投予有效量之主題 ALDH 促效劑。某些具體實施態樣中，“有效量”之主題 ALDH 促效劑係爲可有效的至少減緩個體之認知功能下降。某些具體實施態樣中，“有效量”之主題 ALDH 促效劑係爲可有效的改善待治療之個體的記憶。某些具體實施態樣中，將主題 ALDH 促效劑全身性地投予該個體，時間週期係約 3 個月至約 6 個月，約 6 個月至約 1 年，或多於 1 年。

本發明揭示內容提供一種用於治療個體之帕金森氏症（Parkinson's Disease）的方法，該方法通常包括在個體身上投予有效量之主題 ALDH 促效劑。某些具體實施態樣中，“有效量”之主題 ALDH 促效劑係爲可有效地改善帕金森氏症（Parkinson's Disease）之一或多種症狀的量。某些具體實施態樣中，“有效量”之主題 ALDH 促效劑係爲可有效的減緩疾病之進展。某些具體實施態樣中，將主題 ALDH 促效劑全身性地投予該個體，時間週期係約 3 個月至約 6 個月，約 6 個月至約 1 年，或多於 1 年。

治療心臟病狀的方法

本發明揭示內容提供治療諸如心絞痛、心臟衰竭、在心絞痛及心臟衰竭中對硝化甘油不敏感（Li 等人（2006）*J. Clin. Invest.* 116:506-511）、高血壓（Asselin 等人（2006）*Free Radical Biol. and Med.* 41:97）及心臟疾病之病症的方法。該等方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑係結合硝化甘油一起投藥至個體。主題 ALDH 促效劑及硝化甘油可藉相同投藥路徑投藥（例如經口、舌下、經皮、經舌等）。在備擇方式中，主題 ALDH 促效劑及硝化甘油可藉不同投藥路徑投藥。例如某些具體實施態樣中，硝化甘油係舌下、經舌、經皮或經口投藥；且主題 ALDH 促效劑係經由不同投藥路徑投藥（例如靜脈內、肌內等）。ALDH 促效劑可在投予硝化甘油之前、之期間或之後投藥。

有效量之主題 ALDH 促效劑係爲當與硝化甘油以組合療法投藥時之量，可在投予 ALDH 促效劑後之約 1 分鐘至約 2 分鐘，約 2 分鐘至約 3 分鐘，約 3 分鐘至約 4 分鐘，約 4 分鐘至約 5 分鐘，或約 5 分鐘至約 10 分鐘之一段時間內，有效的將心絞痛減經至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑及硝化甘油係實質

同時投藥，例如彼此隔約兩分鐘內，約 1 分鐘內，或約 30 秒內。術語“與硝化甘油組合治療”包括主題 ALDH 促效劑實質上與硝化甘油同時投藥；在硝化甘油之前投予主題 ALDH 促效劑；在硝化甘油之後投予主題 ALDH 促效劑；等。

某些具體實施態樣中，有效量之主題 ALDH 促效劑係爲可有效地治療高血壓之量，例如減輕個體之一或多個高血壓症狀或適應症。例如，在某些具體實施態樣中，有效量之主題 ALDH 促效劑係爲可有效地將個體之血壓降低至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，或至少約 25%，或以上，或將個體之血壓調至正常範圍內的量。

某些具體實施態樣中，有效量之主題 ALDH 促效劑係爲可有效地治療心臟病之量，例如減輕個體之一或多個心臟病症狀或適應症。已知之 ALDH 促效劑是否可有效的治療心臟病可使用評估心臟功能之標準方法例如心電圖、血管造影術、及諸如此類者來決定。

解毒方法

本發明揭示內容提供降低毒性化合物於個體身上之濃度的方法，該方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體。本發明揭示內容提供治療與化合物（例如異種醛；生物醛；或當攝取、吸收或吸入時產生 ALDH 之醛受質的化合物）毒性濃度有關或由其所致之病

症的方法，該方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體，如此將該化合物於個體身上之濃度降低至非毒性濃度。

可使用主題方法降低其在個體身上之濃度的毒性化合物係包括但不限於乙醇、甲醇、乙二醇單甲基醚、異種醛、生物醛及所攝取、吸收或吸入之化合物於體內之新陳代謝所產生的醛。主題 ALDH 促效劑投藥量係當以一或多個劑量投藥時可有效地降低化合物（諸如乙醇、甲醇、乙二醇單甲基醚、異種醛、生物醛，或所攝入、吸收或吸入之化合物因體內代謝而產生的醛）之毒性水準。某些具體實施態樣中，該醛係爲乙醛。

舉例而言，主題 ALDH 促效劑係在過度酒精（例如乙醇）消耗後投藥至個體；且個體身上酒精或醛（例如乙醇之代謝產物的醛）之毒性濃度與在以 ALDH 促效劑治療之前的個體身上酒精濃度比較，係降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的在投予 ALDH 促效劑後約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 6 小時，或約 6 小時至約 8 小時，或更長時間內，使毒性酒精或醛濃度降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，

至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的在投予 ALDH 促效劑後約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 6 小時，或約 6 小時至約 8 小時，或更長時間內，使毒性酒精或醛濃度降低至非毒性濃度。

舉例而言，主題 ALDH 促效劑係在過量（例如乙醇）消耗後投藥至個體；個體身上之乙醛濃度較以 ALDH 促效劑治療之前的個體身上之酒精或醛濃度降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的在投予 ALDH 促效劑後約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 6 小時，或約 6 小時至約 8 小時，或更長時間內，使乙醛濃度降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。

本發明揭示內容提供降低醛毒性之方法，該方法大體上包括投予有效量之主題 ALDH 促效劑。某些具體實施態樣中，有效量之 ALDH 促效劑係爲可有效地減輕醛毒性之一或多個症狀的量。例如某些具體實施態樣中，有效量之

ALDH 促效劑係爲可有效地減輕過量乙醇消耗的一或多個症狀之量，其中該等症狀包括例如頭痛、脫水、疲倦、噁心、嘔吐、腹瀉、虛弱、焦慮、易怒、畏光、恐懼症等。

舉例而言，主題 ALDH 促效劑係投藥至具有毒性濃度之醛的個體（例如在過量乙醇消耗後）；且個體身上毒性濃度之醛與在以 ALDH 促效劑治療之前於個體身上的醛濃度比較，降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的在投予 ALDH 促效劑後約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 6 小時，或約 6 小時至約 8 小時，或更長時間內，使毒性醛濃度降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的在投予 ALDH 促效劑後約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 6 小時，或約 6 小時至約 8 小時，或更長時間內，使毒性醛濃度降低至非毒性濃度。

某些具體實施態樣中，如前文所述，主題 ALDH 促效劑同時降低乙醇及醛兩者之濃度，例如在過量乙醇消耗

後。

作爲另一實例，主題 ALDH 促效劑係投藥至具有毒性濃度之甲醇或乙二醇單甲基醚的個體；且與以 ALDH 促效劑治療之前個體身上之甲醇或乙二醇單甲基醚濃度比較，毒性濃度之甲醇或乙二醇單甲基醚係減少至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的在投予 ALDH 促效劑後約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 6 小時，或約 6 小時至約 8 小時，或更長時間內，使毒性甲醇或乙二醇單甲基醚濃度降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的在投予 ALDH 促效劑後約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 6 小時，或約 6 小時至約 8 小時，或更長時間內，使毒性甲醇或乙二醇單甲基醚濃度降低至非毒性濃度。

作爲另一實例，主題 ALDH 促效劑係投藥至展現藥物毒性之個體，例如在攝入、吸收或吸入藥物（例如醫藥化合物非法藥物等）之後毒性濃度的醛。某些具體實施態樣

中，醛係在攝入、吸收或吸入藥物之後因爲藥物於體內代謝所產生。與在以 ALDH 促效劑治療之前於個體身上的醛濃度比較之下，醛之毒性濃度係降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的在投予 ALDH 促效劑後約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 6 小時，或約 6 小時至約 8 小時，或更長時間內，使毒性醛濃度降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的在投予 ALDH 促效劑後約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 6 小時，或約 6 小時至約 8 小時，或更長時間內，使毒性醛濃度降低至非毒性濃度。

降低豬毛菜酚濃度之方法

本發明揭示內容提供降低個體身上豬毛菜酚濃度之方法，該方法大體上包括在個體身上投予有效量之主題 ALDH 促效劑。豬毛菜酚（1-甲基-6,7-二羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉）係爲多巴胺與乙醛之縮合產物。乙醛係爲乙醇

之代謝產物。血漿豬毛菜酚濃度在酒精中較非酒精中爲高。降低豬毛菜酚濃度可用於減少酒精成癮。

某些具體實施態樣中，有效量之主題 ALDH 促效劑係在過量酒精（例如乙醇）消耗之後投藥至有需要之個體；其中該有效量提供使個體豬毛菜酚濃度在與於 ALDH 促效劑治療之前在個體身上的豬毛菜酚濃度比較之下，降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。某些具體實施態樣中，有效量之主題 ALDH 促效劑係於任何時間投藥至有需要之個體（例如非必要於過量酒精消耗之後）。某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的在投予 ALDH 促效劑後約 5 分鐘至約 15 分鐘，約 15 分鐘至約 30 分鐘，約 30 分鐘至 1 小時，約 1 小時至約 2 小時，約 2 小時至約 4 小時，約 4 小時至約 6 小時，或約 6 小時至約 8 小時，或更長時間內，使豬毛菜酚濃度降低至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或以上。在有些此等具體實施態樣中，該個體係爲已診斷有酒精中毒之個體。酒精中毒之症狀及診斷係描述於（例如 Enoch and Goldman（2002）*American Family Physician* 65:441。

治療糖尿病之方法

本發明揭示內容提供治療糖尿病之方法，該等方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體。某些具體實施態樣中，治療糖尿病之主題方法係對於因糖尿病所致之病症提供治療，例如糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變及諸如此類者。

某些具體實施態樣中，主題 ALDH 促效劑投藥量係可有效的降低個體之血糖濃度，例如與未使用促效劑治療之血糖濃度比較下，個體之血糖濃度降低至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 40%，或至少約 50%。某些具體實施態樣中，有效量之 ALDH 促效劑係爲可有效地將血糖濃度降至正常範圍之量。餐前正常空腹血糖濃度一般係於約 70 mg/dL 至約 110 mg/dL。餐後 2 小時正常血糖濃度通常低於約 120 mg/dL。在經口葡萄糖耐受性試驗期間之正常血糖濃度（包括飲用含有約 75 g 葡萄糖之糖溶液；之後在飲用糖溶液後之各個不同時間測量血糖濃度）包括：在飲用糖溶液後 2 小時低於 140 mg/dL；且在飲用糖溶液後 0 及 2 小時間之所有讀數皆低於 200 mg/dL。血糖濃度有時亦以 mmol/L 表示。正常血糖濃度通常介於約 4 mmol/L 及 8 mmol/L 之間。在餐後 90 分鐘之正常血糖濃度通常低於約 10 mmol/L；且餐前約 4 mmol/L 至約 7 mmol/L。

某些具體實施態樣中，主題治療方法係包含投予主題 ALDH 促效劑及共同投予至少第二種療劑（例如胰島素）以治療糖尿病。適用於本發明之胰島素係包括但不限於短

效胰島素、半慢胰島素（semilente）、NPH、緩慢胰島素、精蛋白鋅胰島素（PZI）、超慢胰島素、甘精胰島素、速效胰島素（insulin aspart）、醯化胰島素、單體胰島素、超活性胰島素、肝選擇性胰島素及任何其他胰島素類似物或衍生物及任何前述者之混合物。適用於本發明之胰島素包括但不限於美國專利編號 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；及 6,034,054；及公開 PCT 申請案

WO 00/121197；WO 09/010645；及 WO 90/12814 所揭示之胰島素形式。胰島素類似物包括但不限於超活性胰島素類似物、單體胰島素及肝專一性胰島素類似物。

治療骨質疏鬆症之方法

本發明揭示內容提供治療骨質疏鬆症之方法，該等方法大體上包括將有效量之主題 ALDH 促效劑投藥於有需要之個體。某些具體實施態樣中，“有效量”之 ALDH 促效劑係爲可有效增加個體之骨骼密度的量。其他具體實施態樣中，“有效量”之 ALDH 促效劑係爲可有效地降低骨骼密度流失速率之量。

治療頭頸癌之方法

本發明揭示內容提供治療頭頸癌之方法，例如在頭部

或頸部區域發生或產生的癌症（例如因爲毒性醛累積或因ALDH 活性降低所致），例如發生於鼻腔、鼻竇、在嘴唇上、口腔中、唾腺中、喉嚨、或於喉頭之癌症。在有需要之個體身上投予有效量之 ALDH 促效劑，例如 ALDH1 促效劑、ALDH2 促效劑或 ALDH3 促效劑，或 ALDH1 促效劑、ALDH2 促效劑及 ALDH3 促效劑中二或更多種之組合。某些具體實施態樣中，該 ALDH 促效劑係爲主題 ALDH 促效劑。其他具體實施態樣中，該 ALDH 促效劑係爲 WO 2008/122164 所揭示 ALDH 促效劑。

某些具體實施態樣中，主題方法包括於處於發展頭頸癌之風險的個體身上投予有效量之 ALDH 促效劑，其中有效量之 ALDH 促效劑係爲可有效地降低個體發展頭頸癌之風險的量。例如，個體係爲檳榔成癮者（例如習慣嚼食檳榔的個體）。檳榔係爲荖藤葉及檳榔子之組合。有時煙草與檳榔結合。檳榔（有時與煙草結合）係用嚼食；習慣長期使用檳榔結合高風險之口腔及食道鱗狀上皮細胞癌。

某些具體實施態樣中，主題方法包括將有效量之 ALDH 促效劑投藥於個體，該個體因爲習慣使用檳榔而處於大於一般族群發展口腔或食道鱗狀上皮細胞癌（頭頸癌）的風險下，其中該 ALDH 促效劑係全身性或局部地投藥。局部投藥於口腔可藉由將處於經口調配物中之 ALDH 促效劑局部投藥於口腔而完成，例如漱口水、牙膏、口含片、口香糖、牙用凝膠、牙粉及諸如此類者，如前文所述。某些具體實施態樣中，有效量之 ALDH 促效劑係爲當

以一或多個劑量投藥時，可有效的降低個體發展頭頸癌之風險的量，例如在與未以 ALDH 促效劑治療之個體的風險比較下，可有效的使風險降低至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或多於 80%。

某些具體實施態樣中，ALDH 促效劑係投藥至具有頭頸癌之個體。某些具體實施態樣中，ALDH 促效劑係單獨投藥，例如使用單藥療法而未共同投予任何其他抗癌劑。其他具體實施態樣中，ALDH 促效劑係於結合標準癌症治療（例如化療、輻射性療法、手術或其組合）下投藥。例如喉癌可藉由投予 ALDH 促效劑結合以下療法治療：1）輻射性療法；2）手術（例如雷射切除手術）；3）順鉑/5-FU 組合療法，接著輻射性療法；或 4）輻射性療法及順鉑治療。作爲其他非限制實例，口腔癌可藉由投予 ALDH 促效劑結合以下療法而進行治療：1）手術；2）輻射性療法 （例如體外輻射線療法或間質植入輻射性療法）；或 3）手術及輻射性療法之組合。

當與適當之對照組比較時，主題方法可有效的將腫瘤負荷減少至少約 5%，至少約 10%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 50%，至少約 75%，至少約 85%，或至少約 90%，最高達到腫瘤完全根除。因此，在此等具體實施態樣中，"有效量"之主題 ALDH 促效劑係爲當與標準癌症療法組合投藥時，與適當之對照組比較，可有效的將

腫瘤負荷減少至少約 5%，至少約 10%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 50%，至少約 75%，至少約 85%，或至少約 90%，最高達到腫瘤完全根除的量。在實驗動物系統中，適當之對照組可爲未以該藥劑治療之遺傳上一致的動物。在非實驗系統中，適當之對照組可爲在投予該藥劑之前存在的腫瘤負荷。其他適當之對照組可爲安慰劑對照組。

腫瘤負荷是否降低可使用任一已知方法決定，包括但不限於測量實體腫瘤塊；使用細胞學檢測計數腫瘤細胞數量；螢光-活化細胞分類（例如使用對腫瘤相關抗原具專一性之抗體）；腫瘤之電腦斷層掃描、磁振造影及／或 x-射線成像以以估計及／或偵測腫瘤大小；測量生物試樣（例如血液、血清、血漿等）中與腫瘤有關之抗原的數量；及諸如此類者。

用以治療癌症之組合療法

本發明揭示內容提供用於治療癌症之方法，例如 ALDH 促效劑適於增加癌細胞對癌症化療劑或其他標準癌症療法諸如輻射性療法之敏感性的情況。某些具體實施態樣中，該 ALDH 促效劑係爲主題 ALDH 促效劑。其他具體實施態樣中，該 ALDH 促效劑係爲 WO 2008/122164 所揭示 ALDH 促效劑。

某些具體實施態樣中，主題方法提供用以減少個體之癌細胞數量及／或縮小腫瘤塊所需的的化療藥劑用量或電

離輻射劑量的降低。因此，例如某些具體實施態樣中，本發明揭示內容提供一種治療已患有癌症之個體的癌症之方法，該方法通常包括投予：a）ALDH 促效劑；及 b）癌症化療劑，其中該 ALDH 促效劑及癌症化療劑係於結合有效量下投藥，可有效地使個體中腫瘤細胞及／或腫瘤塊減少至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，或多於 90%，其中該癌症化療劑之劑量係較以單藥療法（未共同投予該 ALDH 促效劑）投藥時提供之癌症細胞數目或腫瘤塊相同減量所需化療劑的量低至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，或多於 25%。

某些具體實施態樣中，本發明揭示內容提供一種治療已患有癌症之個體的癌症之方法，該方法通常包括投予：a）ALDH 促效劑；及 b）電離輻射，其中該 ALDH 促效劑及電離輻射係於結合有效量下投藥，可有效地使個體中腫瘤細胞及／或腫瘤塊減少至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，或多於 90%，其中該電離輻射之劑量係較以單藥療法（未共同投予該 ALDH 促效劑）投藥時提供之癌症細胞數目或腫瘤塊相同減量所需化療劑的量低至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，或多於 25%。

輻射性療法包括但不限於來自外加來源（諸如光束）

或藉由植入小輻射源所輸送之 x-射線或γ射線。例如，輻射性療法包括體外輻射線療法及近接放射治療。

化療劑係非肽類（即，非蛋白質）化合物，減少癌細胞之增生，且涵蓋胞毒劑及細胞抑制劑。化療劑之非限制實例包括烷基化劑、亞硝基脲、抗代謝劑、抗腫瘤抗生素、植物（長春花）鹼及類固醇激素。

發揮減少細胞增生之功用的藥劑係技術界已知且廣泛使用。該等藥劑包括烷基化劑，諸如氮芥、亞硝基脲、吖丙烷衍生物、磺酸根烷酯及三氮烯，包括但不限於環氮芥、環磷醯胺（Cytoxan™）、美法侖（melphalan）（L-異芳芥）、卡氮芥（carmustine）（BCNU）、氯乙環己并硝脲（lomustine）（CCNU）、甲環己并硝脲（semustine）（甲基-CCNU）、鏈脲佐菌素、氯脲菌素（chlorozotocin）、尿嘧啶芥、氮芥（chlormethine）、伊弗醯胺（ifosfamide）、氯芥苯丁酸（chlorambucil）、哌血生（pipobroman）、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基硫代磷醯胺、白消安（busulfan）、氮烯唑胺（dacarbazine）及替莫唑胺（temozolomide）。

抗代謝劑包括葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺嘌呤核苷脫胺酶抑制劑，包括但不限於阿拉伯糖基胞嘧啶（CYTOSAR-U）、胞嘧啶阿拉伯醣、氟尿嘧啶（5-FU）、氟尿苷（FudR）、6-硫鳥嘌呤、6-巰基嘌呤（6-MP）、噴司他汀（pentostatin）、5-氟尿嘧啶（5-FU）、胺甲基葉酸、10-炔丙基-5,8-二脫氮葉酸酯（PDDF,

CB3717）、5,8-二脫氮四氫葉酸（DDATHF）、菊白葉酸、磷酸氟達拉賓（fludarabine phosphate）、噴司他汀（pentostatine）及吉西他賓（gemcitabine）。

適當之天然產物及其衍生物（例如長春花鹼、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴介質及表鬼臼毒素）包括但不限於 Ara-C、太平洋紫杉醇（Taxol®）、多西紫杉醇（docetaxel）（Taxotere®）、脫氧咖啡霉素（deoxycoformycin）、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酸酶、硫唑嘌呤；布喹那（brequinar）；生物鹼，例如長春新鹼、長春花鹼、長春瑞濱（vinorelbine）、長春地辛（vindesine）等；鬼臼毒素，例如伊妥普賽（etoposide）、坦尼多塞等。；抗生素，例如蒽環類藥物、鹽酸道諾魯比辛（daunorubicin hydrochloride）（紅比黴素、柔毛徵素、柔紅黴素）、依達黴素（idarubicin）、阿黴素、泛愛黴素及嗎啉基衍生物等；吩噁嗪酮雙環肽，例如放射菌素；基本糖肽，例如博來黴素；蒽醌糖苷，例如光輝黴素（mithramycin）；蒽二酮，例如雙羥蒽；一氮一烯三環基吡咯并吲哚二酮，例如絲裂黴素；巨環免疫抑制劑，例如環孢黴素、FK-506（大環哌南（tacrolimus，prograf））、雷帕黴素等；及諸如此類者。

其他抗增生胞毒劑有拿唯賓（navelbene）、CPT-11、瑞寧得（anastrazole）、來曲唑（letrazole）、卡培多濱（capecitabine）、瑞洛沙芬（reloxafine）、環磷醯胺、異環磷醯胺（ifosamide）及卓洛沙芬

（droloxafine）。

具有抗增生活性之微管影響劑亦適用於且包括但不限於異構秋水仙素（NSC 406042）、軟海棉素 B（NSC 609395）、秋水仙素（NSC 757）、秋水仙素衍生物（例如 NSC 33410）、多拉司汀（dolstatin 10）（NSC 376128）、美坦生（maytansine）（NSC 153858）、根瘤菌素（rhizoxin）（NSC 332598）、太平洋紫杉醇（Taxol®）、Taxol®衍生物、多西紫杉醇（docetaxel）（Taxotere®）、硫代秋水仙素（NSC 361792）、三苯甲基半胱胺酸、硫酸長春花鹼、硫酸長春新鹼、天然及合成埃博黴素包括但不限於埃博黴素 A（eopthilone A）、埃博黴素 B、迪司可莫萊（discodermolide）；雌莫司汀（estramustine）、諾考達唑（nocodazole）及諸如此類者。

適用之激素調節劑及類固醇（包括合成類似物）包括但不限於腎上腺皮質類固醇，例如普賴松（prednisone）、地塞米松（dexamethasone）等；動情激素及妊娠素，例如己酸羥基黃體素、乙酸甲羥黃體素、乙酸美皆斯妥（megestrol acetate）、動情二醇、檸檬酸克樂米芬（clomiphene）、檸檬酸它莫西芬（tamoxifen）等；及腎上腺皮質抑制劑，例如胺基格魯米特（aminoglutethimide）；17α-乙炔基動情二醇；二乙基二苯乙烯春情素、睾固酮、氟羥甲基睾酮、丙酸屈他雄酮、睾內酯、甲基去氫皮質醇、甲基-睾固酮、去氫皮質醇、

曲安奈德（triamcinolone）、氯烯雌醚（chlorotrianisene）、羥基黃體素、胺基格魯米特、雌莫司汀（estramustine）、乙酸甲羥黃體素、柳培林（leuprolide）、氟達醯胺（Flutamide）（Drogenil）、托瑞米芬（Toremifene）（Fareston）及 Zoladex®。動情激素刺激增生及分化；因此，使用結合於動情激素受體之化合物阻斷此活性。皮質類固醇可抑制 T 細胞增生。

其他化療劑包括金屬錯合物，例如順鉑（cis-DDP）、碳鉑等；脲，例如羥基脲；及肼類，例如 N-甲基肼；表毒蕈肽；拓樸異構酶抑制劑；丙卡巴肼；雙羥蒽；菊白葉酸；喃氟啶（tegafur）；等。其他重要之抗增生劑包括免疫抑制劑，例如黴酚酸、沙利竇邁（thalidomide）、脫氧精胍菌素（desoxyspergualin）、氮雜孢靈素（azasporine）、來氟米特（leflunomide）、咪唑立賓（mizoribine）、氮雜螺烷（SKF 105685）；Iressa®（ZD 1839, 4-（3-氯-4-氟苯基胺基）-7-甲氧-6-（3-（4-嗎啉基）丙氧基）喹唑啉）；等。

“紫杉鹼”包括太平洋紫杉醇，以及任何活性紫杉鹼衍生物或前藥。“太平洋紫杉醇”（應瞭解其在此係包括類似物、調配物及衍生物，諸如例如多西紫杉醇（docetaxel）、紫杉醇™，TAXOTERE™（多西紫杉醇（docetaxel）之調配物）、太平洋紫杉醇之 10-脫乙醯基類似物及太平洋紫杉醇之 3’N-脫苯甲醯基-3’N-第三丁氧基羰基類似物）可採用熟習此技術者已知之技術輕易製備

（亦參見 WO 94/07882、WO 94/07881、WO 94/07880、WO 94/07876、WO 93/23555、WO 93/10076；美國專利編號 5,294,637；5,283,253；5,279,949；5,274,137；5,202,448；5,200,534；5,229,529；及 EP 590,267），或得自各式各樣之市售來源，包括例如 Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.（得自 *Taxus brevifolia* 之 T7402；或得自 *Taxus yannanensis* 之 T-1912）。

應理解太平洋紫杉醇不僅表示太平洋紫杉醇之一般化學可取得形式，亦表示類似物及衍生物（例如前述 Taxotere™ 多西紫杉醇（docetaxel））及太平洋紫杉醇共軛物（例如太平洋紫杉醇-PEG、太平洋紫杉醇-聚葡糖，或太平洋紫杉醇-木糖）。

術語“紫杉鹼”內亦包括各式各樣之已知衍生物，同時包括親水性衍生物及疏水性兩種衍生物。紫杉鹼衍生物包括但不限於國際專利申請案編號 WO 99/18113 所述之半乳糖及甘露糖衍生物；WO 99/14209 所述之哌嗪基及其他衍生物；WO 99/09021、WO 98/22451 及美國專利編號 5,869,680 所述之紫杉鹼衍生物；WO 98/28288 所述之 6-硫代衍生物；美國專利編號 5,821,263 所述之亞磺醯胺衍生物；及美國專利編號 5,415,869 所述之紫杉醇衍生物。進一步包括太平洋紫杉醇之前藥，包括但不限於 WO 98/58927；WO 98/13059；及美國專利編號 5,824,701 所述者。

適用於與本發明方法有關之用途的生物反應修飾劑包

括但不限於（1）酪胺酸激酶（RTK）活性抑制劑；（2）絲胺酸/蘇胺酸激酶活性抑制劑；（3）與腫瘤相關之抗原拮抗劑，諸如專一性含合於腫瘤抗原之抗體；（4）細胞凋亡受體促效劑；（5）間白素-2；（6）IFN-α；（7）IFN-γ；（8）群落刺激因子；（9）血管生成之抑制劑；及（10）腫瘤壞死因子拮抗劑。

治療香煙煙霧所誘發之肺癌的方法

本發明揭示內容提供治療香煙煙霧所誘發之肺癌的方法，例如因爲長期暴露於香煙煙霧（直接或二手煙）所致之肺癌。

存在於香煙煙霧之毒物中至少有六種係爲特別令人關注之健康危險因子：丙烯醛、乙醛、丙烯腈、苯、1,3-丁二烯及甲醛。丙烯醛具有高危害指數且因爲與巯基反應而造成氧化應力。丙烯醛較甲醛、乙醛及 4-羥基壬烯醛更具毒性（10-1000 倍）且在吸煙者呼吸道流體中可達到 80 μM（參見例如：1. Liu 等人 Journal of Neurochemistry, 2007, 103, 2690-2700. 2. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med. 1991;11:81-128.* 3. Nguyen E, Picklo MJ Sr. Inhibition of succinic semialdehyde dehydrogenase activity by alkenal products of lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta. 2003;1637:107-112.* 4. Eiserich JP, van der Vliet A,

Handelman GJ, Halliwell B, Cross CE. Dietary antioxidants and cigarette smoke-induced biomolecular damage: a complex interaction. *Am J Clin Nutr. 1995 ; 62 (suppl* 6）:1490S-1500S.）。

作爲治療香煙煙霧所誘發之肺癌的主題方法通常包括在有需要之個體身上投予有效量之 ALDH 促效劑。某些具體實施態樣中，該 ALDH 促效劑係爲主題 ALDH 促效劑。其他具體實施態樣中，該 ALDH 促效劑係爲 WO 2008/122164 所揭示 ALDH 促效劑。

當與適當之對照組比較時，治療香煙煙霧所誘發之肺癌的主題方法可有效的將肺癌腫瘤負荷減少至少約 5%，至少約 10%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 50%，至少約 75%，至少約 85%，或至少約 90%，最高達到腫瘤完全根除。因此，在此等具體實施態樣中，“有效量”之主題 ALDH 促效劑係爲當與適當之對照組比較時，可有效的將腫瘤負荷減少至少約 5%，至少約 10%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 50%，至少約 75%，至少約 85%，或至少約 90%，最高達到腫瘤完全根除的量。在實驗動物系統中，適當之對照組可爲未以該藥劑治療之遺傳上一致的動物。在非實驗系統中，適當之對照組可爲在投予該藥劑之前存在的腫瘤負荷。其他適當之對照組可爲安慰劑對照組。

腫瘤負荷是否降低可使用任一已知方法決定，包括但不限於測量實體腫瘤塊；使用細胞學檢測計數腫瘤細胞數

量；螢光-活化細胞分類（例如使用對腫瘤相關抗原具專一性之抗體）；腫瘤之電腦斷層掃描、磁振造影及／或 x-射線成像以以估計及／或偵測腫瘤大小；測量生物試樣（例如血液、血清、血漿等）中與腫瘤有關之抗原的數量；及諸如此類者。

某些具體實施態樣中，ALDH 促效劑係以單藥療法投藥。其他具體實施態樣中，ALDH 促效劑係與以下一或多種藥劑結合投藥：1）標準癌症化療劑；2）肺癌之輻射性治療；及 3）癌症之手術治療（例如手術自肺移除癌症組織）。

適於治療之受試者

適於以主題 ALDH 促效劑治療之受試者包括罹患前述病狀之個體；處於發展前述病狀之危險下的個體；已以除主題 ALDH 促效劑之外的藥劑治療前述病狀的個體及對該種治療無反應之個體，或開始對該種療法有反應，但隨後復發的個體；對藥劑之治療無反應且難以使用除主題 ALDH 促效劑以外之藥劑治療前述病狀的個體；及無法耐受以除主題 ALDH 促效劑以外之藥劑治療前述病狀的個體。適於以主題 ALDH 促效劑治療之受試者係包括已診斷具有下述病狀的個體。

涉及投予 ALDH 促效劑之方法

涉及投予主題 ALDH 促效劑之主題治療方法適於治療

如前所述之各種病狀，包括與氧化應力有關或由彼所致之病症或病狀；與硝化甘油之不敏感性有關之病症或病狀；與乙醇、醛、甲醇、乙二醇單甲基醚、生物遺傳或異種醛等之毒性濃度有關病症或病狀；及心臟疾病與病狀，諸如冠狀動脈疾病、心絞痛等。在有些具體實施態樣中，個體係爲人類，其對於編碼具有圖 5A 所述胺基酸序列之 ALDH2 的 ALDH2 對偶基因係同質體。其他具體實施態樣中，該個體係爲帶有一或兩個 ALDH2*2 對偶基因之人類，其中 ALDH2*2 對偶基因編碼具有 E487K 變體之 ALDH2，如圖 5B 所描述。

約 40%東亞人口帶有半顯性 ALDH2*2 對偶基因。該等個體之特徵是對乙醇消耗之反應，包括臉紅、噁心及心跳過速中之一或多種。此外，AlDH2*2 個體對於諸如心絞痛之病症及冠狀動物疾病的硝化甘油治療亦較無反應。對於 ALDH2*2 對偶基因爲異質體或同質體之個體適於以包括投予主題 ALDH 促效劑之主題方法治療。

治療與局部缺血應力有關之病狀的方法

適於以主題 ALDH 促效劑治療之受試者包括已預定進行心臟手術或已進行心臟手術之個體；已經中風之個體；已患有腦部創傷之個體；已經長時間手術之個體；已罹患心肌梗塞（例如急性心肌梗塞）之個體、即將進行預定心臟分流手術之個體；罹患腦血管疾病之個體；具有脊髓損傷之個體；具有蛛膜下出血之個體；及將接受器官移植之

個體。適於以主題 ALDH 促效劑治療之受試者亦包括具有局部缺血性肢體障礙的個體（例如因第 1 型或第 2 型糖尿病所致）的個體。

治療眼部病症之方法

適於以 ALDH 促效劑（例如主題 ALDH 促效劑）治療之受試者包括具有眼部病症之個體。眼部病症包括例如與年齡相關之白內障、繼發性白內障、創傷性白內障、先天性白內障、與年齡有關之黃斑部退化、輻射性白內障等。

治療皮膚病症之方法

適於以 ALDH 促效劑（例如主題 ALDH 促效劑）治療之受試者包括具有皮膚病症之個體。皮膚病症包括例如輻射性皮膚炎、異位性皮膚炎、曬傷、紫外線對皮膚之輻射性傷害、皮膚老化及過早脫髮。

治療由輻射線誘發之上皮細胞傷害的方法

適於以 ALDH 促效劑治療之受試者包括意外或因醫學治療（諸如癌症輻射療法）而已暴露於電離輻射之個體。

治療與自由基有關之急性疾病的方法

適於以主題 ALDH 促效劑治療之受試者包括具有或已經癲癇發作之個體；具有因 UV 暴露所致皮膚損傷之個

體；具有皮膚之日光性傷害的個體；具有急性皮膚熱灼傷的個體；及患有組織氧過多之個體。

治療與自由基有關之慢性疾病的方法

適於以主題 ALDH 促效劑治療之受試者包括已診斷具有阿茲海默症（Alzheimer's Disease）、帕金森氏症（Parkinson's Disease），肌萎縮性側索硬化，或其他神經退化性疾病的個體；具有動脈粥樣硬化之個體；具有食道癌之個體；具有頭頸鱗狀上皮細胞癌的個體；及具有上呼吸消化道癌之個體。

治療心臟病症之方法

適於以主題 ALDH 促效劑治療之受試者包括具有心絞痛之個體；具有心臟衰竭之個體；在心絞痛或心臟衰竭之治療中展現對硝化甘油不敏感的個體；具有高血壓之個體；及具有心臟疾病之個體。

解毒方法

適於以主題 ALDH 促效劑治療之受試者包括具有毒性濃度之醛的個體，例如經由攝入毒性化合物、經由吸入毒性化合物、經由攝入或吸入毒性濃度之化合物，或經由正常代謝期間製造醛。該等個體包括但不限於已攝入或吸入乙醇、甲醇、乙二醇單甲基醚，或其他異體或生物醛化合物或產生生物醛之化合物的個體。例如該等個體包括攝入

或吸入殺蟲劑、殺真菌劑或其他該種化合物的個體；已消耗過大濃度之乙醇的個體；及諸如此類者。

治療糖尿病之方法

適於以主題 ALDH 促效劑治療之受試者包括具有第 1 型或第 2 型糖尿病之個體。適於治療之受試者包括已診斷患有第 1 型糖尿病的個體，其中該等個體包括空腹血糖濃度大於約 126 mg/dL 的個體。該等個體包括在兩小時葡萄糖耐受性試驗（經口 75 g 無水葡萄糖）之後的血糖濃度大於約 200 mg/dL。適於治療之受試者包括已診斷具有第 2 型糖尿病之個體；尚未診斷具有第 2 型糖尿病但處於發展第 2 型糖尿病之風險下的個體，例如身體質量指數（以公斤計之體重除以身高（以米計）平方）大於 25 之個體，例如身體質量指數約 25 至約 27，約 27 至約 30，或大於 30 之個體。

治療癌症之方法

適於以 ALDH 促效劑組合癌症化療劑及／或電離輻射治療的受試者包括具有癌症之個體。該等方法可用於治療各式各樣之癌症，包括癌瘤、肉瘤、白血病及淋巴瘤。因此，個體可具有癌症，諸如癌瘤、肉瘤、白血病或淋巴瘤。某些具體實施態樣中，該個體具有因長期暴露於香煙煙霧所致之肺癌。

可使用主題方法治療之癌瘤包括但不限於食道癌、肝

細胞癌、基底細胞癌（一種皮膚癌形式）、鱗狀上皮細胞癌（各種組織）、膀胱癌包括移行上皮細胞癌（膀胱之惡性腫瘤）、支氣管上皮癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、肺癌包括肺部小細胞癌及非小細胞癌、腎上腺皮質癌、甲狀腺癌、胰臟癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳突癌、乳突狀腺癌、胰囊腺癌、髓質癌、腎細胞癌、原位腺管癌或膽管癌、絨毛囊癌、精母細胞瘤、胚胎性癌、Wilm 氏腫瘤、子宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、骨源性癌、上皮癌及鼻咽癌等。

可使用主題方法治療之肉瘤包括但不限於纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肉瘤、軟骨肉瘤、椎索瘤、原骨性肉瘤、骨肉瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑液膜瘤、中皮瘤、Ewing 氏肉瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤及其他軟組織肉瘤。

可使用主題方法治療之其他實體腫瘤包括但不限於神經膠瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管環細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、腦膜瘤、黑色素細胞瘤、神經母細胞瘤及視網膜胚細胞瘤。

可使用主題方法治療之白血病包括但不限於 a）慢性骨髓性增生性症候群（多潛能造血幹細胞之腫瘤病症）；b）急性骨髓性白血病（多潛能造血幹細胞或具有限制鍵合潛能之造血細胞之腫瘤轉變）；c）慢性淋巴球性白血病（CLL；免疫上不成熟且功能不全之小淋巴細胞的群落

增生），包括 B-細胞 CLL、T-細胞 CLL 前淋巴球白血病及髮樣細胞白血病；及 d）急性淋巴母細胞白血病（特徵爲淋巴母細胞累積）。可使用主題方法治療之淋巴瘤包括但不限於 B-細胞淋巴瘤（例如 Burkitt 氏淋巴瘤）；Hodgkin 氏淋巴瘤；及諸如此類者。

變體 ALDH

本發明揭示內容提供變體 ALDH 多肽。主題變體 ALDH 多肽包含位在等同於 ALDH2 之 E487K（例如描述於圖 5A 之 ALDH2 胺基酸序列的 E501，其係成熟 ALDH2 之 E487（無圖 5A 以粗體字表示之 MLRAAARFGPRLGRRLL））之位置上的穀胺酸-至-離胺酸（E→K）改變。該 E→K 取代降低 ALDH 多肽之酶活性。主題變體 ALDH 多肽可用於鑑定增加 ALDH 多肽之酶活性的用劑。因此，本發明揭示內容亦提供於篩選方法中使用多肽鑑定增加 ALDH 酶活性之用劑的方法。

主題變體 ALDH 多肽可重組地製得，例如藉由合成核酸，此核酸包含編碼主題變體 ALDH 多肽之核苷酸序列，且於適當之宿主細胞中表現核酸。因此，某些具體實施態樣中，該主題變體 ALDH 多肽係爲重組。主題變體 ALDH 多肽可自其他非 ALDH、多肽或其他巨分子單離出來，在某些具體實施態樣中進行純化，例如會有至少約 70%，至少約 75%，至少約 80%，至少約 85%，至少約 90%，至少約 95%，至少約 98%，至少約 99%，或大於 99%

純。

主題變體 ALDH 多肽展現較野生型 ALDH 多肽低之酶活性。例如，主題變體 ALDH 多肽展現之酶活性低於對應野生型 ALDH 多肽酶活性之約 80%，低於約 70%，低於約 60%，低於約 50%，低於約 40%，低於約 30%，或低於約 25%。

舉例而言，某些具體實施態樣中，主題變體 ALDH 多肽與圖 6A 或圖 6B 所列胺基酸序列比較，至少包含 E488K 取代，且展現之酶活性係低於包含圖 6A 或圖 6B 所列胺基酸序列之 ALDH1 多肽酶活性之約 80%，低於約 70%，低於約 60%，低於約 50%，低於約 40%，低於約 30%，或低於約 25%。

作爲另一實例，某些具體實施態樣中，主題變體 ALDH 多肽與圖 7 所列胺基酸序列比較，至少包含 E447K 取代，且展現之酶活性係低於包含圖 7 所列胺基酸序列之 ALDH3 多肽酶活性之約 80%，低於約 70%，低於約 60%，低於約 50%，低於約 40%，低於約 30%，或低於約 25%。

作爲另一實例，某些具體實施態樣中，主題變體 ALDH 多肽與圖 12 所列胺基酸序列比較，至少包含 E523K 取代，且展現之酶活性係低於包含圖 12 所列胺基酸序列之 ALDH5 多肽酶活性之約 80%，低於約 70%，低於約 60%，低於約 50%，低於約 40%，低於約 30%，或低於約 25%。

某些具體實施態樣中，主題變體 ALDH 多肽與圖 6A 或圖 6B 所列胺基酸序列比較，至少包含 E488K 取代，且包含對圖 6A 或 6B 所列胺基酸序列之鄰接延展約 400 aa 至約 450 aa，或約 450 aa 至約 501 aa 具有至少約 75%，至少約 80%，至少約 85%，至少約 90%，至少約 95%，至少約 98%，或至少約 99%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。某些具體實施態樣中，與圖 6A 或圖 6B 所列之胺基酸序列比較下，主題變體 ALDH 多肽包含圖 6A 或圖 6B 所列之胺基酸序列，且包含 E488K 取代。

某些具體實施態樣中，主題變體 ALDH 多肽與圖 7 所列胺基酸序列比較，至少包含 E447K 取代，且包含對圖 7 所列胺基酸序列之鄰接延展約 350 aa 至約 400 aa，或約 400 aa 至約 453 aa 具有至少約 75%，至少約 80%，至少約 85%，至少約 90%，至少約 95%，至少約 98%，或至少約 99%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。某些具體實施態樣中，與圖 7 所列之胺基酸序列比較下，主題變體 ALDH 多肽包含圖 7 所列之胺基酸序列，且包含 E447K 取代。

某些具體實施態樣中，主題變體 ALDH 多肽與圖 12 所列胺基酸序列比較，至少包含 E523K 取代，且包含對圖 12 所列胺基酸序列之鄰接延展約 400 aa 至約 450 aa，或約 450 aa 至約 500 aa，或約 500 aa 至約 535 aa 具有至少約 75%，至少約 80%，至少約 85%，至少約 90%，至少約 95%，至少約 98%，或至少約 99%胺基酸序列一致

性之胺基酸序列。某些具體實施態樣中，與圖 12 所列之胺基酸序列比較下，主題變體 ALDH 多肽包含圖 12 所列之胺基酸序列，且包含 E523K 取代。

某些具體實施態樣中，主題變體 ALDH 係融合多肽，例如包含與融合配偶體同框融合之主題變體 ALDH 的多肽，其中融合配偶體係爲除 ALDH 以外之多肽。某些具體實施態樣中，該融合配偶體係連接於主題變體 ALDH 多肽之胺基末端。其他具體實施態樣中，該融合配偶體係連接於主題變體 ALDH 多肽之羧基末端。其他具體實施態樣中，該融合配偶體係於框內融合至位在變體 ALDH 多肽內部之主題變體 ALDH 多肽。適當之融合配偶體包括免疫標籤，諸如抗原決定區標籤，包括但不限於血球凝集素、FLAG 及諸如此類者；提供可偵測訊息之蛋白質，包括但不限於螢光蛋白質、酶（例如 β-半乳糖苷酶、螢光素酶、山葵過氧化酶等）及諸如此類者；幫助融合蛋白之純化及單離之多肽（例如金屬離子結合多肽，諸如 6His 標籤（例如變體 ALDH/6His、麩胱甘肽-S-轉移酶及諸如此類者；提供次細胞定位之多肽；及提供來自細胞之分泌的多肽。

某些具體實施態樣中，該融合配偶體係爲抗原決定區標籤。某些具體實施態樣中，該融合配偶體係爲金屬鉗合肽。某些具體實施態樣中，金屬鉗合肽係爲組胺酸多聚體，例如$(His)_6$。某些具體實施態樣中，$(His)_6$ 多聚體係融合至變體 ALDH 之胺基末端；其他具體實施態樣中，

$(His)_6$ 多聚體係融合至變體 ALDH 之羧基末端。$(His)_6$-變體 ALDH 融合蛋白係使用各式各樣市售鎳親和性管柱中任一種（例如 His-結合樹脂，Novagen）純化。

組成物

本發明揭示內容提供一種包含主題變體 ALDH 多肽之組成物。包含主題變體 ALDH 多肽之組成物可包括下列一或多種：鹽（例如 NaCl、MgCl、KCl、$MgSO_4$ 等；緩衝劑（例如 Tris 緩衝劑、N-（2-羥基乙基）哌嗪-N'-（2-乙烷磺酸）（HEPES）、2-（N-嗎啉基）乙烷磺酸（MES）、2-（N-嗎啉基）乙烷磺酸鈉鹽（MES）、3-（N-嗎啉基）丙烷磺酸（MOPS）、N-參[羥基甲基]甲基-3-胺基丙烷磺酸（TAPS）等；促溶劑；清潔劑（例如非離子性清潔劑，諸如 Tween-20 等；蛋白酶抑制劑；及諸如此類者。

核酸

本發明揭示內容進一步提供一種核酸，其包含編碼主題變體 ALDH 多肽之核苷酸序列。包含編碼主題變體 ALDH 多肽之核苷酸序列的核酸在本發明係稱爲“變體 ALDH 核酸”。

主題變體 ALDH 核酸在某些具體實施態樣中係爲表現媒介體。某些具體實施態樣中，該表現媒介體適於在原核生物宿主細胞中表現。其他具體實施態樣中，該表現媒介

體適於在真核生物宿主細胞中表現。

該表現媒介體會提供轉錄及轉譯起始區，其可爲可誘發或爲組成性，其中編碼區係於轉錄起始區及轉錄及轉譯終止區之轉錄控制下操作性地鍵合該編碼區。因此，例如主題變體 ALDH 多核苷酸可包含編碼主題變體 ALDH 多肽之核苷酸序列，其中該變體 ALDH 多肽-編碼核苷酸序列係操作性地鍵合於轉錄控制要素（例如啓動子），其中該轉錄控制要素可爲可誘發或爲組成性。

表現媒介體通常具有位在啓動子序列附近之適宜限制部位，以提供編碼異源性蛋白質之核酸插入（例如提供編碼主題變體 ALDH 多肽之核苷酸序列的插入）。可存在可於該表現宿主中操作之可選擇標記。適當之表現媒介體包括但不限於病毒媒介體（例如基於疫苗病毒之病毒媒介體；小兒麻痺病毒；腺病毒（參見，例如 Li 等人，Invest Opthalmol Vis Sci 35:2543 2549, 1994；Borras 等人，Gene Ther 6:515 524, 1999；Li and Davidson, PNAS 92:7700 7704, 1995；Sakamoto 等人，H Gene Ther 5:1088 1097, 1999；WO 94/12649, WO 93/03769；WO 93/19191；WO 94/28938；WO 95/11984 及 WO 95/00655）；腺相關病毒（參見，例如 Ali 等人，Hum Gene Ther 9:81 86, 1998, Flannery 等人，PNAS 94:6916 6921, 1997；Bennett 等人，Invest Opthalmol Vis Sci 38:2857 2863, 1997；Jomary 等人，Gene Ther 4:683 690、1997, Rolling 等人，Hum Gene Ther 10:641 648, 1999；Ali 等人，Hum Mol

Genet 5:591 594, 1996；Srivastava 於 WO 93/09239 中，Samulski 等人，J. Vir.（1989）63:3822-3828；Mendelson 等人，Virol.（1988）166:154-165；及 Flotte 等人，PNAS（1993）90:10613-10617）；SV40；單純疱疹病毒；人類免疫不全病毒（參見，例如 Miyoshi 等人，PNAS 94:10319 23, 1997；Takahashi 等人，J Virol 73:7812 7816, 1999）；逆轉錄病毒媒介體（例如鼠類白血病病毒、脾臟壞疽病毒、自逆轉錄病毒諸如 Rous 肉瘤病毒、Harvey 肉瘤病毒、禽白血病病毒、人類免疫不全病毒、骨髓增生性肉瘤病毒及乳腺腫瘤病毒）；及諸如此類者。

許多適當之表現媒介體係熟習此技術者已知，且很多爲市售品。提供以下媒介體例如；供真核生物宿主細胞：pXT1、pSG5（Stratagene）、pSVK3、pBPV、pMSG 及 pSVLSV40（Pharmacia）。然而，任一其他媒介體皆可使用，只要其與宿主細胞相容。

適當之表現媒介體係包括但不限於桿狀病毒媒介體、噬菌體媒介體、質體、噬菌粒、柯西質粒（cosmid）、弗斯質粒（fosmid）、細菌人工染色體、病毒媒介體（例如基於疫苗病毒、小兒麻痺病毒、腺病毒、腺相關病毒、SV40、單純疱疹病毒及諸如此類者之病毒媒介體）、P1-爲主之人工染色體、酵母質體、酵母人工染色體及任何其他對所感興趣之專一性宿主具有專一性之媒介體（諸如大腸桿菌及酵母）。將以下媒介體提供於例如；細菌宿主細胞：pQE 媒介體（Qiagen）、pBluescript 質體、pNH 媒介

體、λ-ZAP 媒介體（Stratagene）；pTrc99a，pKK223-3，pDR540 及 pRIT2T（Pharmacia）；用於真核生物宿主細胞：pXT1，pSG5（Stratagene），pSVK3，pBPV，pMSG 及 pSVLSV40（Pharmacia）。然而，任何其他之質體或其他媒介體皆可使用，只要其與宿主細胞相容。

視所採用之宿主/媒介體系統而定，許多適當之轉錄及轉譯要素包括組成性誘導型啓動子、轉錄促進劑要素、轉錄終結子等中之任一種各可使用於該表現媒介體（參見例如 Bitter 等人（1987）*Methods in Enzymology*, 153:516-544）。

適用於原核生物宿主細胞之啓動子包括但不限於噬菌體 T7 RNA 聚合酶啓動子；trp 啓動子；lac 操縱子啓動子；混成啓動子，例如 lac/tac 混成啓動子、tac/trc 混成啓動子、trp/lac 啓動子、T7/lac 啓動子；trc 啓動子；tac 啓動子及諸如此類者；araBAD 啓動子；體內調節啓動子，諸如 *ssaG* 啓動子或相關啓動子（參見，例如美國專利公告編號 20040131637）、*pagC* 啓動子（Pulkkinen and Miller, *J. Bacteriol.*, 1991：173（1）：86-93；Alpuche-Aranda 等人，PNAS, 1992；89（21）：10079-83）、*nirB* 啓動子（Harborne 等人（1992）*Mol. Micro.* 6:2805-2813）及諸如此類者（參見，例如 Dunstan 等人（1999）*Infect. Immun.* 67:5133-5141；McKelvie 等人（2004）*Vaccine* 22:3243-3255；及 Chatfield 等人（1992）*Biotechnol.* 10:888-892）；sigma70 啓動子（例如一致

sigma70 啓動子（參見，例如 GenBank 登錄號碼 AX798980、AX798961 及 AX798183）；固定相啓動子（例如 *dps* 啓動子、*spv* 啓動子及諸如此類者；自致病島（pathogenicity island） SPI-2 衍生之啓動子（參見，例如 WO96/17951）；actA 啓動子（參見，例如 Shetron-Rama 等人（2002）*Infect. Immun.* 70:1087-1096）；rpsM 啓動子（參見，例如 Valdivia and Falkow（1996）. *Mol. Microbiol.* 22:367-378）；tet 啓動子（參見，例如 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）；SP6 啓動子（參見，例如 Melton 等人（1984）*Nucl. Acids Res.* 12:7035-7056）；及諸如此類者。

在酵母中，可使用許多含有組成性或誘導型啓動子之媒介體。評介參見 Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 2, 1988, Ed. Ausubel 等人，Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience, Ch. 13; Grant 等人，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; and The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces, 1982, Eds. Strathern 等人，Cold Spring Harbor Press, Vols. I and II。可使用組成性酵母啓動子諸如 ADH 或 LEU2 或誘導型啓動子諸如 GAL（Cloning in Yeast, Ch. 3, R. Rothstein In: DNA Cloning Vol. 11, A Practical Approach, Ed. DM Glover, 1986, IRL Press, Wash., D.C.）。

適當之真核生物啓動子（於真核細胞中具有功能之啓動子）的非限制實例包括 CMV 即刻早期（immediate early）、HSV 胸腺激酶、早期及晚期 SV40、來自逆轉錄病毒之 LTR 及小鼠金屬硫蛋白-I。一般技術者完全有能力選擇適當之媒介體及啓動子。該表現媒介體亦可含有用以轉錄起始之核糖體結合部位及轉錄終結子。該表現媒介體亦可包括適於放大表現之序列。

主題重組媒介體在某些具體實施態樣中會包括一或多個可選擇之標記。此外，該表現媒介體會在許多具體實施態樣中含有一或多個可選擇標記基因，以提供用以選擇經轉形宿主細胞之表型性狀，諸如二氫葉酸還原酶或針對真核細胞培養之新黴素抗藥性，或諸如於原核生物宿主細胞諸如大腸桿菌中之四環素或胺苄青黴素抗藥性。

宿主細胞

本發明揭示內容進一步提供經基因修飾之宿主細胞，其包含主題變體 ALDH 核酸，例如主題變體 ALDH 表現

媒介體。適當之宿主細胞包括單細胞微生物，以及在體外培養時爲單細胞實體形式之多細胞有機體細胞。適當之宿主細胞包括細菌細胞，諸如大腸桿菌（*Escherichia coli*）；酵母細胞，諸如啤酒酵母菌（*Saccharomyces cerevisiae*）、畢赤巴斯德酵母（*Pichia pastoris*）、甲醇酵母（*Hansenula polymorpha*）、乳酸克魯維斯酵母（*Kluyveromyces lactis*）、解脂耶氏酵母（*Yarrowia lipolytica*）、*Candida utilis*、粟酒裂殖酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）及諸如此類者；昆蟲細胞，諸如黑腹果蠅（*Drosophila melanogaster*）細胞；兩棲類細胞，諸如有爪類細胞；哺乳類細胞，諸如 CHO 細胞、3T3 細胞及諸如此類者。

篩選方法

本發明揭示內容提供鑑定 ALDH 促效劑之方法。該等方法大體上包括使具有已減低之酶活性的主題變體 ALDH 酶與試驗化合物於變體 ALDH 酶受質存在下接觸；且測定試驗化合物對變體 ALDH 酶之酶活性的影響（若有任何影響）。增加主題變體 ALDH 多肽之酶活性之藥劑係爲用以增加野生型 ALDH 多肽活性的候選藥劑。

本發明所使用之術語“測定”係表示定量及定性兩種測定，因此，術語“測定”在本文中可與“檢測”、“測量”及諸如此類者交換使用。

術語“候選藥劑”、“測試用劑”、“藥劑”、“物

質”及“化合物”在本文中可交換使用。候選藥劑涵蓋許多化學類型，一般爲合成、半合成或天然無機或有機分子。候選藥劑包括在合成或天然化合物之大型資料庫中發現者。例如，合成化合物資料庫係購自 Maybridge Chemical Co.（Trevillet, Cornwall, UK）, ComGenex（South San Francisco, CA）, and MicroSource（New Milford, CT）。一種罕見化學資料庫可取自 Aldrich（Milwaukee, Wis.）。或者，細菌、真菌、植物及動物萃取物形式之天然化合物庫可購自 Pan Labs（Bothell, WA）或可立即製得。

候選藥劑可爲分子量大於 50 且小於約 10,000 道耳吞之小型有機或無機化合物，例如候選藥劑可具有約 50 道耳吞至約 100 道耳吞，約 100 道耳吞至約 150 道耳吞，約 150 道耳吞至約 200 道耳吞，約 200 道耳吞至約 500 道耳吞，約 500 道耳吞至約 1000 道耳吞，約 1,000 道耳吞至約 2500 道耳吞，約 2500 道耳吞至約 5000 道耳吞，約 5000 道耳吞至約 7500 道耳吞，或約 7500 道耳吞至約 10,000 道耳吞之分子量。候選藥劑可包含與蛋白質之結構相互作用所需的官能基，尤其是氫鍵，且可至少包括胺、羰基、羥基或羧基，且可含有至少兩個官能性化學基團。候選藥劑可包含環狀碳或雜環性結構及／或芳族或多芳族結構，其經一或多個前述官能基所取代。在生物分子中亦發現候選藥劑，包括肽、醣類、脂肪酸、類固醇、嘌呤、嘧啶、衍生物、結構類似物或其組合。

本發明檢測包括對照組，其中適當之對照組包括試樣（例如包含主題變體 ALDH 酶及受質而不存在測試用劑之試樣）。通常使用不同藥劑濃度併行進行複數個檢測混合物，以得到對各種濃度之差別反應。一般，此等濃度中之一係作爲陰性對照組，即在零濃度或低於偵測濃度。

各式各樣之其他試劑可包括於篩選檢測中。此等包括試劑如鹽，中性蛋白質，例如蛋白素，清潔劑等，包括用以幫助得到最佳酶活性且/或降低非專一性或背景活性之用劑。可使用改善檢測效率之試劑，諸如蛋白酶抑制劑、抗菌劑等。檢測混合物之組份係依任一種提供必要活性之順序添加。於任何適當之溫度執行培育，一般介於 4℃及 40℃之間。培育週期係針對最佳活性而選擇，但亦可經最佳化以幫助得到迅速高通量篩先。一般介於 0.1 小時及 1 小時即足夠。

令人感興趣之試驗化合物係爲當與不存在試驗化合物之變體 ALDH 多肽的酶活性比較時，使主題變體 ALDH 多肽之酶活性增加至少約 5%，至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，至少約 90%，至少約 100 %（或兩倍），至少約 2.5 倍，至少約 5 倍，至少約 10 倍，至少約 15 倍，至少約 20 倍，至少約 25 倍，或至少約 50 倍，或大於 50 倍之化合物。

某些具體實施態樣中，令人感興趣之試驗化合物之

EC_{50}係約 1 nM 至約 1 mM，例如約 1 nM 至約 10 nM，約 10 nM 至約 15 nM，約 15 nM 至約 25 nM，約 25 nM 至約 50 nM，約 50 nM 至約 75 nM，約 75 nM 至約 100 nM，約 100 nM 至約 150 nM，約 150 nM 至約 200 nM，約 200 nM 至約 250 nM，約 250 nM 至約 300 nM，約 300 nM 至約 350 nM，約 350 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 450 nM，約 450 nM 至約 500 nM，約 500 nM 至約 750 nM，約 750 nM 至約 1 μM，約 1 μM 至約 10 μM，約 10 μM 至約 25 μM，約 25 μM 至約 50 μM，約 50 μM 至約 75 μM，約 75 μM 至約 100 μM，約 100 μM 至約 250 μM，約 250 μM 至約 500 μM，或約 500 μM 至約 1 mM。

候選藥劑使用眾所周知之檢測，諸如靛藍排染法、MTT（溴化 3-（4,5-二甲基噻唑-2-基）-2,5-二苯基-2H-四唑鎓）檢測及諸如此類者，針對任何其可對檢測中所使用之細胞展現的胞毒活性進行評估。將未展現胞毒活性之藥劑視爲候選藥劑。

在許多具體實施態樣中，篩選方法係於體外於無細胞檢測中進行。某些具體實施態樣中，體外無細胞檢測採用經純化變體 ALDH，其中“經純化”係表示不含污染物或任何其他不需要之組份。適於主題篩選方法之經純化變體 ALDH 係至少約 50%純，至少約 60%純，至少約 70%純，至少約 75%純，至少約 80%純，至少約 85%純，至少約 90%純，至少約 95%純，至少約 98%純，至少約 99%純，或大於 99%純。

經純化變體 ALDH 在某些具體實施態樣中藉由添加一或多種安定劑來加以安定化，以保持酶活性。某些具體實施態樣中，經純化變體 ALDH 溶液包含變體 ALDH 水溶液及約 10%至約 50%甘油，例如約 10%至約 15%，約 15%至約 20%，約 20%至約 25%，約 25%至約 30%，約 30%至約 35%，約 35%至約 40%，約 40%至約 45%，或約 45%至約 50%甘油。某些具體實施態樣中，變體 ALDH 溶液進一步包含一或多種鉗合劑（例如 EDTA 或 EGTA）；鹽類，諸如 NaCl、$MgCl_2$、KCl 及諸如此類者；緩衝劑，諸如 Tris 緩衝劑、經磷酸鹽緩衝之鹽水、焦磷酸鈉緩衝劑及諸如此類者；一或多種蛋白酶抑制劑；及諸如此類者。

某些具體實施態樣中，主題篩選方法係爲體外無細胞檢測。某些具體實施態樣中，主題篩選方法中所使用之主題變體 ALDH 多肽係爲重組變體 ALDH。某些具體實施態樣中，主題篩選方法中所使用之主題變體 ALDH 多肽係爲變體 ALDH 融合多肽。

ALDH 酶活性之檢測係技術界已知，且任何已知檢測皆可使用於主題篩選方法。檢測之實例參見各種刊物，包括例如 Sheikh 等人（（1997）*J. Biol. Chem.* 272:18817-18822）及 Farres 等人（（1994）*J. Biol. Chem.* 269:13854-13860）。例如，ALDH 酶活性係於 25°C 在 50 mM 焦磷酸鈉 HCl 緩衝劑（pH 9.0）、100 mM 磷酸鈉緩衝劑（pH 7.4）或 50 mM 磷酸鈉緩衝劑（pH 7.4）中進行

檢測，其中緩衝劑包括 NAD^+（例如 0.8 mM NAD^+，或更高（例如 1 mM，2 mM，或 5 mM NAD^+）及受質，諸如 14 μM 丙醛、視黃醛、辛基醛、苯基乙醛、4-羥基壬烯醛及諸如此類者。於 340 nm 使用分光光度計偵測 NAD^+之減少，或使用螢光顯微光度計測量螢光之增加。

ALDH 酶活性可使用標準光譜法檢測，例如藉由在 340 nm 測量氧化形式之菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）還原成其還原形式 NADH 的還原反應，如 US 2005/0171043 或 WO 2005/057213 所述。例示檢測中，反應係於 25℃在 0.1 NaPPi 緩衝劑，pH 9.5，2.4 mM NAD^+及 10 mM 作爲受質之乙醛中進行。酶活性係於 340 nm 藉 NAD^+還原成 NADH 之還原反應測量，如 US 2005/0171043 或 WO 2005/057213 所述。或者，NADH 之產生可結合另一個消耗 NADH 且提供可偵測信號之酶催性反應。該種酶催性反應之實例係爲基於氫傳遞酶之反應，此反應將雷沙紫（resazurin）還原成其氧化螢光化合物試鹵靈（resorufin），如 US 2005/0171043 或 WO 2005/057213 所述。於 590 nm 之螢光試鹵靈（resorufin）偵測針對 ALDH 酶活性之任何變化提供放大且更靈敏之信號。

【圖式簡單說明】

圖 1 至 3 說明例示化合物對於 ALDH2 酶活性的效果。

圖 4 概要地描述例示螢光醛脫氫酶檢測。

圖 5A 及圖 5B 個別提供人類 ALDH2 的胺基酸序列（SEQ ID NO:1）及人類 ALDH2 之 E487K 變體的胺基酸序列（SEQ ID NO:2）。

圖 6A 及 6B 提供例示之 ALDH1 胺基酸序列。

圖 7 提供例示之 ALDH3 胺基酸序列。

圖 8 描述四種例示之活化劑化合物 Alda-52、Alda-81、Alda-83 及 Alda-84 對使用辛基醛作爲受質之 ALDH1 酶活性的影響。

圖 9 描述四種例示之活化劑化合物--Alda-52、Alda-81、Alda-83 及 Alda-84--對使用苯基乙醛作爲受質之 ALDH1 酶活性的影響。

圖 10 描述五種例示之活化劑化合物-- Alda-52、Alda-81、Alda-83、Alda-84 及 Alda-1 --對使用乙醛作爲受質之 ALDH2 酶活性的影響。

圖 11 描述四種例示之活化劑化合物 -- Alda-52、Alda-81、Alda-83、Alda-84 及 Alda-1 --對使用苯基乙醛作爲受質之 ALDH2 酶活性的影響。

圖 12 提供例示之 ALDH5 胺基酸序列。

圖 13 描述各種化合物對使用乙醛作爲受質之 ALDH3 的活化。

圖 14 描述各種化合物對使用苯基乙醛作爲受質之 ALDH3 的活化。

圖 15 描述黃樟素對使用乙醛作爲受質之 ALDH3 酶活

性的劑量影響。

圖 16 描述稱爲 Alda-101 至 Alda-112 之各種化合物對使用乙醛作爲受質之 ALDH3 酶活性的影響。

圖 17 描述高濃度黃樟素對使用乙醛作爲受質之 ALDH2 酶活性的抑制效果。

圖 18 描述 1000μM 黃樟素對使用乙醛作爲受質之 ALDH2 酶活性的抑制效果之 15 分鐘動力測量值。

圖 19 描述在曝露於 6 Gy 輻照之皮膚中，Alda-1 對 ALDH 活性之影響。

圖 20 描述 Alda-1 對於減輕因輻射線曝露所引發之皮膚損壞的效果。

圖 21 描述 Alda-1 及輻射線對於減少腫瘤生長之效果。

圖 22 描述藉 ALDH 促效劑解去乙醇毒性。

圖 23 描述藉由培養 ALDH 促效劑解去乙醇毒性之活性的功能性分析。

圖 24 描述藉由 ALDH 促效劑解去乙醇毒性之行爲評分的功能性分析。

圖 25 描述 ALDH 促效劑對血液乙醇濃度之影響。

【實施方式】

實施例

以下實施例係用以將如何進行並使用本發明之完全揭示及描述提供給一般技術者，非用以限制本發明者所認定

其發明之範圍，亦非用以表示以下實驗係所執行之所有或僅有的實驗。已努力確認所使用數值（例如數量、溫度等）之準確度，但應考慮某些實驗誤差及偏差。除非另有指示，否則份數係以重量份數計，分子量係爲重量平均分子量、溫度係爲攝氏溫度，而壓力爲正或近氛圍。可使用標準縮寫，例如 bp，鹼對；kb，千鹼基；pl，微微公升；s 或 sec，秒；min，分鐘；h 或 hr，小時；aa，胺基酸；kb，千鹼基；bp，鹼基對；nt，核苷酸；i.m.，肌內；i.p.，腹膜內；s.c.，皮下；及諸如此類者。在某些情況下，例如在某些圖中，微莫耳濃度（μM）係表示爲“uM”。

實施例 1：ALDH 促效劑之鑑定及特徵決定

化合物係使用圖 4 所示意描繪之方法來篩選。基本上，反應係於 25℃在 0.1 NaPPi 緩衝劑，pH 9.5，2.4 mM NAD^+及 10 mM 作爲受質之乙醛中進行。酶活性係藉由 NAD^+還原成 NADH 之還原反應於 340 nm 測定。或者，NADH 之產生可結合另一個消耗 NADH 且提供可偵測信號之酶催性反應。該種酶催性反應之實例有基於氫傳遞酶之反應，此反應將雷沙紫（resazurin）還原成其氧化螢光化合物試鹵靈（resorufin）。

例如，120μl 供 ALDH 酶活性使用之反應混合物係包含以下組份：

43μl 150 mM 焦磷酸鈉（NaPPi）緩衝劑，pH 9.0；

30μl 10 mM NAD^+；

15μl 80 mM 乙醛；

1μl 雷沙紫（resazurin）（於 H_2O 中 0.2 mg/ml）；

1μl 氫傳遞酶（1 單位，例如來自克氏梭菌（*Clostridium kluyveri*））；

2μl 變體 ALDH2（例如 2μl 變體 ALDH2（0.5-2 微克/微升）；及

28μl 包含待測試之用劑的溶液，該用劑已再懸浮於適當之溶劑中（例如水溶液、DMSO 及諸如此類者）。

篩選約 65,000 種化合物。已鑑定出一些增加 ALDH2 之活性的化合物。結果列示於下表 1。

表 1

化合物	Alda-	$EC_{50}(\mu M)$
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

化合物 1 至 21 調節 ALDH2 活性之活性係描述於圖 1 至 3 及 8 至 11 中。亦顯示化合物結構。

圖 8 至 11 描述 ALDH1 活化劑 Alda-81、Alda-83 及 Alda-84 的結構。Alda-81、Alda-83 及 Alda-84 係藉由於高通量下相對於 E488K ALDH1 突變重組蛋白質篩選 130,000 種化合物而鑑定。該篩選檢測係使用辛基醛（較長鏈脂族醛之實例）及苯基乙醛（芳族醛之實例）而非乙

醛。圖 9 顯示 ALDH 促效劑之受質選擇性的實例。圖 10 及 11 顯示 ALDH 促效劑之受質選擇性及 ALDH 同功異構酶選擇性。

實施例 2：植物衍生之 ALDH 促效劑

用於植物衍生化合物的試劑黃樟素、異黃樟素、胡椒鹼、芝麻素、辣椒鹼係購自 Sigma-Aldrich Chemicals，且二氫醉人素係購自 AvaChem Scientific。胡椒鹼相關化合物 Alda-101 至 Alda-112 係藉標準有機化學來合成。所有試驗化合物皆溶於二甲基-亞碸（DMSO）以得到 20 mM 之儲液。在 N 端具有 His-抗原決定區標籤之不同重組 ALDH 同功異構酶係根據公開方法（Chen 等人，2008 Science 321:1493）建構、無性繁殖且於 BL21 大腸桿菌宿主細胞中表現。於 30℃對細菌施以 0.5 mM IPTG 誘發蛋白質表現。重組蛋白質藉親和性鎳管柱進行之純化係使用製造商指示之標準方法進行（Novagen, WI, USA）。

ALDH 酶活性係使用經純化重組蛋白質（15 μg）於 NAD^+至 NADH 於 λ 340 nm（Rex 等人，1985、Al*cohol Clin Exp Res* 9：147）。在試驗化合物存在或不存在下之所有檢測係於 25℃在 0.1 焦磷酸鈉緩衝劑，pH=9.5，2.4 mM NAD+及 10 mM 作爲受質之乙醛或苯基乙醛中進行。

圖 13 描繪：ALDH3 於 3 分鐘動力檢測中藉不同化合物（50 uM）活化使用乙醛作爲受質。酶活性係以百分比表示，使用 DMSO 佐藥單獨作爲對照組（100%），

（n=3；**相對於對照組 p<0.01）。

圖 14 描繪：ALDH3 於 3 分鐘動力檢測中藉不同化合物（50 uM）活化使用苯基乙醛作爲受質。酶活性係以百分比表示，使用 DMSO 佐藥單獨作爲對照組（100%），（n=3；**p<0.01 相對於對照組）。

圖 15 描繪：黃樟素（Alda-89）對使用乙醛作爲受質之 ALDH3 酶活性的劑量效果。請注意 Alda-1 對於 ALDH3 同功異構酶之酶活性不具任何效果（n=3；**p<0.01 相對於對照組）。

圖 16 描繪：ALDH3 酶活性藉胡椒鹼之合成衍生化合物（Alda-101-Alda-112，50 uM）使用乙醛作爲受質（n=3；**p<0.01 相對於對照組）而活化。

圖 17 描繪：高濃度黃樟素（Alda-89，500 uM & 1000 uM）對 ALDH2 同功異構酶在使用乙醛作爲受質下的抑制效果。此抑制可藉 ALDH2 活化劑 Alda-1（40 uM）之共同培育而防止並逆轉（n=3；**p<0.01 相對於對照組）。

圖 18 描繪：黃樟素（Alda-89，1000 uM）對 ALDH2 同功異構酶在使用乙醛作爲受質之酶活性的 15-分鐘動力測量。此抑制可藉 ALDH2 活化劑 Alda-1（40 uM）之共同培育而防止並逆轉。對照組係爲僅有 DMSO 佐藥。

實施例 3：以 ALDH 促效劑治療輻射性皮膚炎

輻射性皮膚炎係爲進行實體腫瘤之輻射療法的人類患

者所承受之痛苦副作用。相性輻射性皮膚炎係因爲對皮膚的急性氧化損傷，導致脂質過氧化且累積反應性醛，諸如4-羥基壬烯醛。此實施例中，Alda-1 顯示藉由在暴露於輻射之期間保持 ALDH 活性而減輕輻射性皮膚炎。C57Bl/6J 小鼠於 200 微升 3mM Alda-1（於 95%乙醇中）或 200 微升單僅有 95%乙醇（佐藥對照組）不存在或存在下暴露於 6Gy γ照射/日（直接施加至經刮毛背部區域歷經 5 分鐘之週期）。在每次輻射性治療之前 5 分鐘及之後 5 分鐘，將 Alda-1 或單僅有乙醇局部施加共 10 次（總共 60 Gy，6 Gy/日，在 5 次後有兩日中斷）。將小鼠處以安樂鼠，解部暴露之皮膚，於細胞溶解緩衝劑（用於 ALDH2 活性檢測，圖 18）中或固定於 4%-對甲醛（用於組織分析，圖 19）。

圖 19 描繪：當與未照射對照組皮膚比較時，6Gy γ輻射大幅降低 ALDH 活性。局部投予 3mM Alda-1（於 95%乙醇中）大幅減弱由 6Gy γ照射所誘發之 ALDH 抑制（n=4, *P<0.05）。

圖 20 描繪：在輻射後於 C57Bl/6J 小鼠中之表皮增厚。表皮增厚係用以作爲輻射誘發之皮膚損傷的量度（Kim 等人，2004 Journal of the American College of Nutrition, Vol. 23, 157-162）。蘇木精及伊紅（H&E）染色皮膚切面之定量分析顯示，當與佐藥對照組比較時，在暴露於 6Gy 照射 5 日所誘發之表皮增厚遠小於 Alda-1 治療組（n=6, *p<0.05）。

實施例 4：增加腫瘤對輻射性治療之敏感性

爲測定 Alda-1 對於輻射性療法功效之影響，C57Bl/6J 小鼠於皮下接種 SCC VII 鼠類鱗狀上皮細胞癌細胞（$5x10^5$）且於輻射前 5 分鐘及輻射後 5 分鐘施加之 Alda-1（200 微升於 95%乙醇中 3mM Alda-1）或乙醇（200 微升 95% 乙醇）存在或不存在下，暴露於輻射性療法（250cGy/日）。每日測量腫瘤體積，直至腫瘤達到其於治療開始時之起始尺寸的四倍大（Ning 等人，2008, Mol Cancer 療法 7:1569-78）。

圖 21 描繪：Alda-1 治療對於輻射性療法無負面影響。於輻射性皮膚炎中治療性施加 Alda-1 不影響輻射性療法抑制腫瘤生長之功效。相對地，當與乙醇佐藥對照組（綠線）比較時，Alda-1 治療實際大幅增加腫瘤對輻射性治療（紅線）之敏感性（n=6, *p<0.01）。與經乙醇治療小鼠（黑線）比較時，Alda-1 對未照射小鼠（藍線）腫瘤生長不具影響。

實施例 5：藉 ALDH 促效劑增強乙醇之代謝及解毒

於實驗中使用 C57Bl/6J 小鼠（雄，25 至 30g）證實增強之乙醇攝入解毒。ALDH 促效劑 Alda-1（83 mg/kg）與 Alda-89（166 mg/kg）組合或單僅有 PEG400 佐藥在以 3.3 g/kg 乙醇測試前 15 分鐘經口輸送至動物。乙醇亦以 47.5%（v/v）溶液經口輸送。在乙醇攝入 120 分鐘週期

後，每 30 分鐘進行功能性分析垂直育成活性及行爲評分（Majchrowicz, 1975, Psychopharmacolgia 43:245-254）。就血液酒精濃度（BAL）測量而言，在乙醇輸送後 45 分鐘之時間點，自每一隻動物之顯靜脈取得 50μl 血液試樣。使用 Analox 酒精分析器（Lunenburg, MA）藉標準方法決定 BAL（Zahr 等人，2009, Neuropsychopharmacology 34, 1427-1442）。

圖 22 描繪：藉 ALDH 促效劑增強乙醇之代謝及解毒的實驗方法。治療組及對照組於藉育成活性（圖 23）及行爲評分（圖 24）之功能性分析中各使用 15 隻動物。各使用 10 隻動物決定血液酒精濃度（圖 25）。

圖 23 描繪：藉育成活性進行之功能性分析。偵測垂直計數，且將每隻動物在乙醇攝入後 30、60、90 及 120 分鐘之 3 分鐘週期總和起來（n=15；**p<0.01 相對於佐藥對照組）。

圖 24 描繪：藉行爲評分進行之功能性分析。在攝入乙醇後 30、60、90 及 120 分鐘偵測每一隻動物，且使用指定評分系統評分：1：育成，2：鎮靜，3：輕度運動失調，4：嚴重運動失調，5：喪失正位反射。每一欄各以 15 隻動物之平均值表示。

圖 25 描繪：經 ALDH 促效劑或僅以佐藥治療之動物的血液酒精濃度測量。在攝入乙醇後 45 分鐘之時間點，自每一隻動物之顯靜脈抽取血液試樣（n=15；**p<0.01 相對於佐藥對照組）。

雖已參照其特定具體實施態樣描述本發明，但熟習此技術者應瞭解可在不脫離本發明真實精神及範圍下進行各種改變且可進行等效物之取代。此外，可針對本發明目標、精神及範圍進行許多修飾以適應特定情況、材料、物質組成、程序、程序步驟或步驟等。預期所有該等修飾皆係所附申請專利範圍之範圍內。

序列表

<110> Leland Stanford Junior 大學董事會
MOCHLY-ROSEN, DARIA
CHEN, CHE-HONG
Yang, Wenjin

<120> 醛脫氫酶調節劑及其用法

<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> 人類

<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> 人類

<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> 人類

<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> 人類

<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> 人類

<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 Glu 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> 人類

<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                 360                 365
```

```
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
```

```
  1 mlraaarfgp rlgrrllsaa atqavpapnq qpevfcnqif innewhdavs rktfptvnps
 61 tgevicqvae gdkedvdkav kaaraafqlg spwrrmdash rgrllnrlad lierdrtyla
121 aletldngkp yvisylvdld mvlkclryya gwadkyhgkt ipidgdffsy trhepvgvcg
181 qiipwnfpll mqawklgpal atgnvvvmkv aeqtpltaly vanlikeagf ppgvvnivpg
241 fgptagaaia shedvdkvaf tgsteigrvi qvaaqgssnlk rvtlelggks pniimsdadm
301 dwaveqahfa lffnqgqccc agsrtfvqed iydefversv araksrvvgn pfdsktegqp
361 qvdetqfkki lgyintgkqe gakllcgggi aadrgyfiqp tvfgdvqdgm tiakeeifgp
421 vmqilkfkti eevvgranns tyglaaavft kdldkanyls qalqagtvwv ncydvfgaqs
481 pfggykmsgs grelgeyglq aytevktvtv kvpqkns (SEQ ID NO:1)
```

```
  1 mlraaarfgp rlgrrllsaa atqavpapnq qpevfcnqif innewhdavs rktfptvnps
 61 tgevicqvae gdkedvdkav kaaraafqlg spwrrmdash rgrllnrlad lierdrtyla
121 aletldngkp yvisylvdld mvlkclryya gwadkyhgkt ipidgdffsy trhepvgvcg
181 qiipwnfpll mqawklgpal atgnvvvmkv aeqtpltaly vanlikeagf ppgvvnivpg
241 fgptagaaia shedvdkvaf tgsteigrvi qvaaqgssnlk rvtlelggks pniimsdadm
301 dwaveqahfa lffnqgqccc agsrtfvqed iydefversv araksrvvgn pfdsktegqp
361 qvdetqfkki lgyintgkqe gakllcgggi aadrgyfiqp tvfgdvqdgm tiakeeifgp
421 vmqilkfkti eevvgranns tyglaaavft kdldkanyls qalqagtvwv ncydvfgaqs
481 pfggykmsgs grelgeyglq aytkvktvtv kvpqkns (SEQ ID NO:2)
```

```
  1 mssgtpdlp vlltdlkiqy tkifinnewh dsvsgkkfpv fnpateeelc qveegdkedv
 61 dkavkaarqa fqigspwrtm dasergrlly kladlierdr lllatmesmn ggklysnayl
121 sdlagciktl rycagwadki qgrtipidgn fftytrhepi gvcgqiipwn fplvmliwki
181 gpalscgntv vvkpaeqtpl talhvaslik eagfppgvvn ivpgygptag aaisshmdid
241 kvaftgstev gklikeaagk snlkrvtlel ggkspcivla dadldnavef ahhgvfyhqg
301 qcciaasrif veesiydefv rrsverakky ilgnpltpgv tqgpqidkeq ydkildlies
361 gkkegaklec gggpwgnkgy fvqptvfsnv tdemriakee ifgpvqqimk fksldd vikr
421 anntfyglsa gvftkdidka itissalqag tvwvncygvv saqcpfggfk msgngrelge
481 ygfheytevk tvtvkisqkn s (SEQ ID NO:3)
```

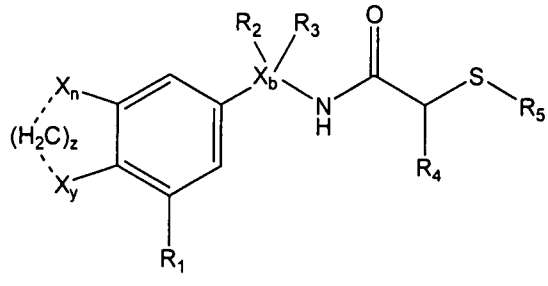
```
  1 mssgtpdlp vlltdlkiqy tkifinnewh dsvsgkkfpv fnpateeelc qveegdkedv
 61 dkavkaarqa fqigspwrtm dasergrlly kladlierdr lllatmesmn ggklysnayl
121 ndlagciktl rycagwadki qgrtipidgn fftytrhepi gvcgqiipwn fplvmliwki
181 gpalscgntv vvkpaeqtpl talhvaslik eagfppgvvn ivpgygptag aaisshmdid
241 kvaftgstev gklikeaagk snlkrvtlel ggkspcivla dadldnavef ahhgvfyhqg
301 qcciaasrif veesiydefv rrsverakky ilgnpltpgv tqgpqidkeq ydkildlies
361 gkkegaklec gggpwgnkgy fvqptvfsnv tdemriakee ifgpvqqimk fksldd vikr
421 anntfyglsa gvftkdidka itissalqag tvwvncygvv saqcpfggfk msgngrelge
481 ygfheytevk tvtvkisqkn s (SEQ ID NO:4)
```

```
  1 mskiseavkr apaafssgrt rplqfriqql ealqrliqeq eqelvgalaa dlhknewnay
 61 yeevvyvlee ieymiqklpe waadepvekt pqtqqdelyi hseplgvvlv igtwnypfnl
121 tiqpmvgaia agnsvvlkps elsenmasll atiipqyldk dlypvinggv pettellker
181 fdhilytgst gvgkiimtaa akhltpvtle lggkspcyvd kncdldvacr riawgkfmns
241 gqtcvapdyi lcdpsiqnqi veklkkslke fygedakksr dygriisarh fqrvmglieg
301 qkvayggtgd aatryiapti ltdvdpqspv mqeeifgpvl pivcvrslee aiqfinqrek
361 plalymfssn dkvikkmiae tssggvaand vivhitlhsl pfggvgnsgm gsyhgkksfe
421 tfshrrsclv rplmndeglk vryppspakm tqh (SEQ ID NO:5)
```

```
  1 matciwlrsc garrlgstfp gcrlrpragg lvpasgpapg paqlrcyagr laglsaallr
 61 tdsfvggrwl paaatfpvqd pasgaalgmv adcgvreara avraayeafc rwrevsaker
121 ssllrkwynl miqnkddlar iitaesgkpl keahgeilys afflewfsee arrvygdiih
181 tpakdrralv lkqpigvaav itpwnfpsam itrkvgaala agctvvvkpa edtpfsalal
241 aelasqagip sgvynvipcs rknakevgea ictdplvski sftgsttgk illhhaansv
301 krvsmelggl apfivfdsan vdqavagama skfrntgqtc vcsnqflvqr gihdafvkaf
361 aeamkknlrv gngfeegttq gplinekave kvekqvndav skgatvvtgg krhqlgknff
421 eptllcnvtq dmlctheetf gplapvikfd teeeaiaian aadvglagyf ysqdpaqiwr
481 vaeqlevgmv gvneglissv ecpfggvkqs glgregskyg ideylelkyv cyggl
    (SEQ ID NO:6)
```

申請專利範圍

1. 一種式(Ie)之化合物：



式(Ie)，

其中：

X_n及X_y各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素；n 係爲整數 0 或 1；y 係爲整數 0 或 1；

┈（虛線）係爲隨意存在之鍵；

z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1)當 X=鹵素且┈不爲鍵時，z=0；且 2)當 z =0、X=O、┈不爲鍵、且存在一或多個氧原子(X)時，氧係連接於甲基；

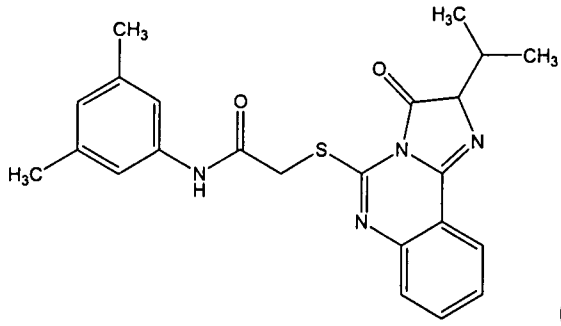
X_b係 C、N、O 或 S；其中 b 係整數 0 或 1；

各個 R_1、R_2、R_3及 R_4獨立地選自 H、鹵基、脂族基團、烷基、經取代烷基、經取代或未經取代之烯基、及經取代或未經取代之炔基；且

R_5係選自經取代之多環基團、未經取代之多環基團、經取代之雜多環基團、及未經取代之雜多環基團；

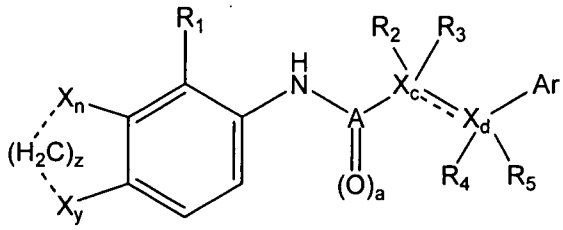
或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有以下之結構：



(Alda-65)。

3. 一種式(If)之化合物：



(If)，

其中：

X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素；n 係爲整數 0 或 1；y 係爲整數 0 或 1；

… （虛線）係爲隨意存在之鍵；

z 係爲整數 0、1 或 2，其限制條件爲：1)當 X=鹵素且…不爲鍵時，z=0；且 2)當 z=0、X=O、…不爲鍵、且存在一或多個氧原子(X)時，氧係連接於甲基；

┄係爲隨意存在之雙鍵；

A=C 或 S，其中當 A=C 時 a=1，且當 A=S 時 a=2；

各個 R_1、R_2、R_3、R_4 及 R_5 獨立地選自 H、OH、鹵基、脂族基團、烷基、經取代烷基、經取代或未經取代之烯基、及經取代或未經取代之炔基；

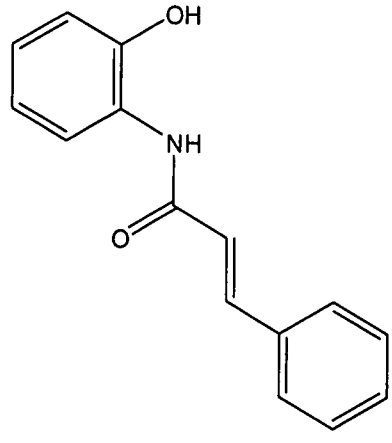
X_c 係 C、N、O 或 S；其中 c 係整數 0 或 1；

X_d 係 C、N、O 或 S；其中 d 係整數 0 或 1；且

Ar 係選自經取代芳基、未經取代芳基、經取代雜芳基及未經取代雜芳基；

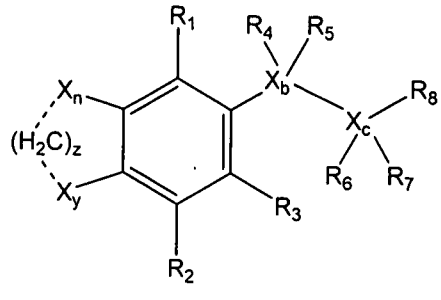
或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中該化合物具有以下之結構：



(Alda-84)。

5. 一種式 II 之化合物：



(II)，

X_n 及 X_y 各獨立地爲 H、C、N、O 或鹵素；n 係爲整數 0 或 1；y 係爲整數 0 或 1；

┈ （虛線）係爲隨意存在之鍵；

z 係爲整數 0、1 或 2；

R_1 至 R_7 各獨立地選自 H、鹵基、經取代或未經取代之苯基、脂族基團、烷基、經取代烷基、烯基、炔基、經取代或未經取代之環狀基團、經取代或未經取代之雜環性基團、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

X_b 係 C、N、O 或 S；其中 b 係整數 0 或 1；

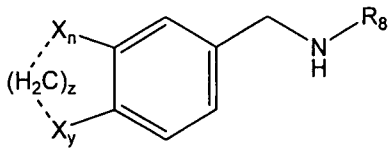
X_c 係 C、N、O 或 S；其中 c 係整數 0 或 1；且

R_8 係選自經取代或未經取代之苯基、脂族基團、烷基、經取代烷基、烯基、炔基、經取代或未經取代之環狀基團、經取代或未經取代之雜環性基團、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雙環狀基團、經取代或未經取代之雜雙環狀基團、經取代或未經取代之多環基團、及經取代或未經取代之雜多環基團；

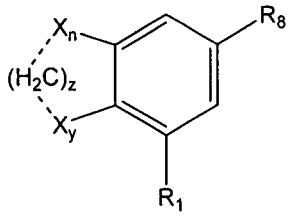
或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R_8 係經取代吡咯啶-2-酮基、經取代吡咯并[2,3-d]嘧啶基、經取代吡唑并[3,4-d]嘧啶基、經取代吡嗪-2-酮基，或經取代4,5,6,7-四氫-四唑并[1,5-a]嘧啶基；或 R_8 係經取代吡啶-氧化物。

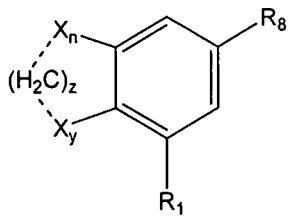
7. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中該化合物係選自：



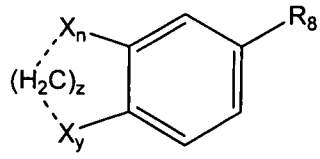
(IIa)、



(IIb)、

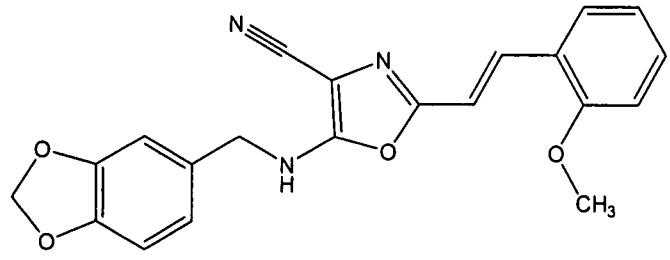


(IIc)、及

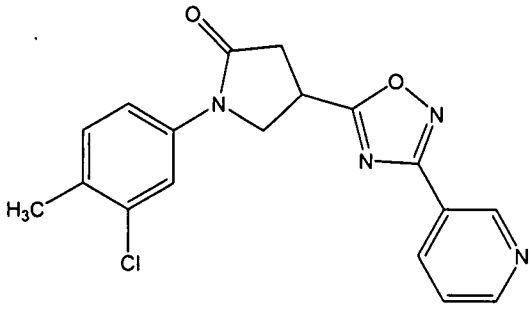


(IId)。

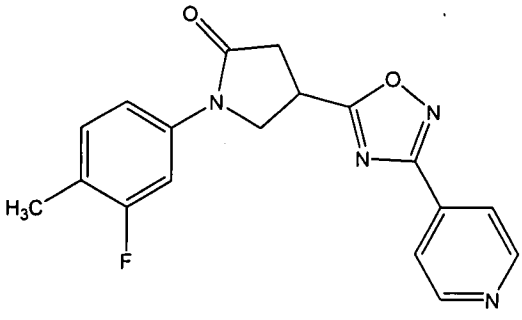
8. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中該化合物係選自：



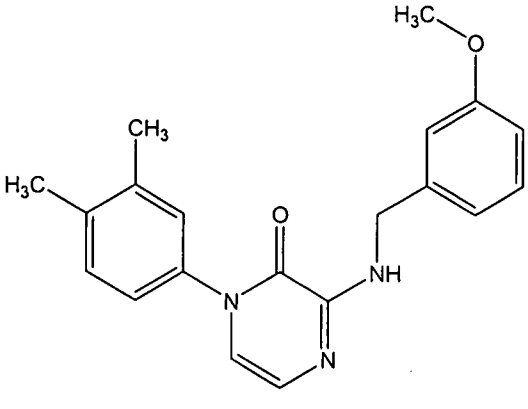
(Alda-58)、



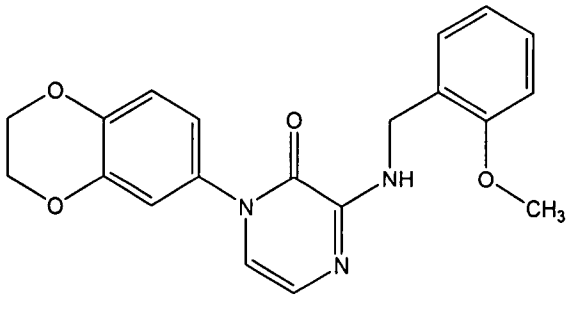
(Alda-69)、



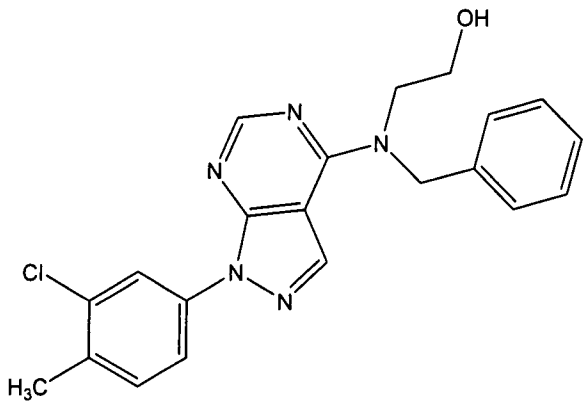
(Alda-70)、



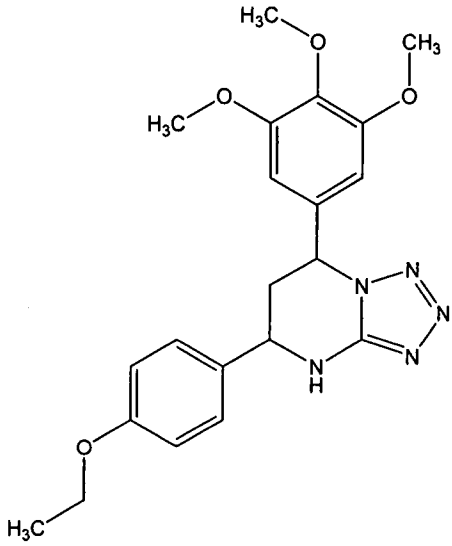
(Alda-62)、



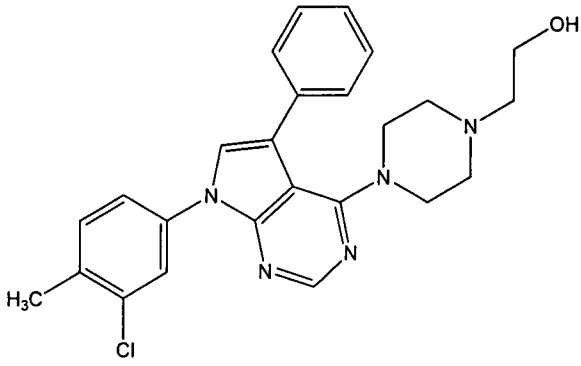
(Alda-63)、



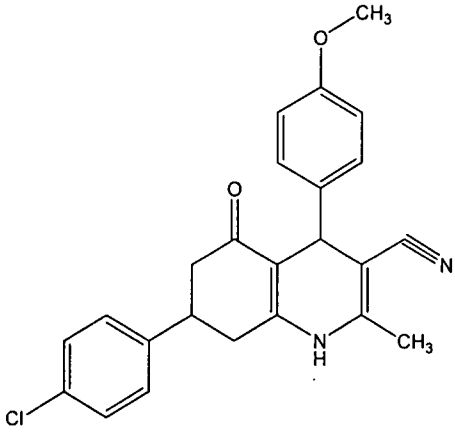
(Alda-67)、



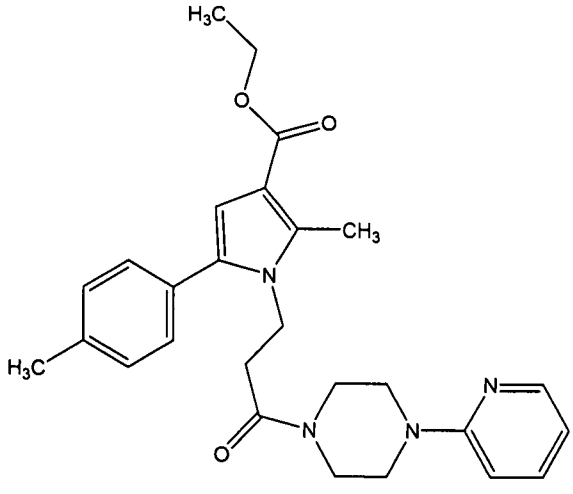
(Alda-68)、



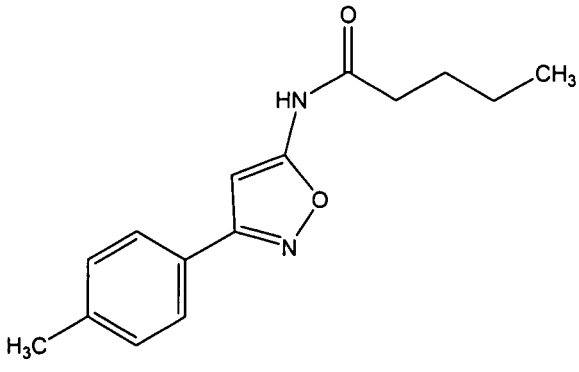
(Alda-73)、



(Alda-83)、

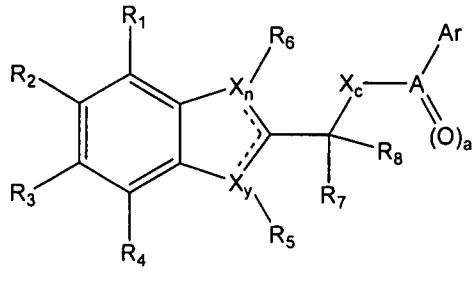


(Alda-56)、及



(Alda-57)。

9. 一種式 III 之化合物：



(III)，

其中：

X_n 及 X_y 各獨立地爲 C、N、O 或 S；n 係爲整數 0、1 或 2；y 係爲整數 0、1 或 2；

··· （虛線）係爲隨意存在之雙鍵；

各個 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7 及 R_8 獨立地選自 H、C、N、O、鹵基、經取代或未經取代之苯基、脂族基團、烷基、經取代烷基、烯基、炔基、經取代或未經取代之環狀基團、經取代或未經取代之雜環性基團、經取代或未經取代之芳基、及經取代或未經取代之雜芳基；

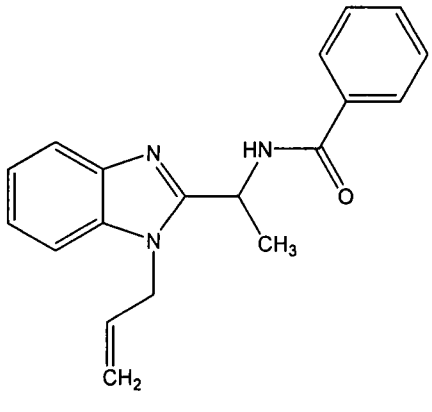
A 係 C 或 S，其中當 A=C 時 a=1，且當 A=S 時 a=2；

X_c 係 C、N、O 或 S，其中 c 係整數 0 或 1；且

Ar 係選自經取代或未經取代之苯基、脂族基團、烷基、經取代烷基、烯基、炔基、經取代或未經取代之環狀基團、經取代或未經取代之雜環性基團、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雙環狀基團、經取代或未經取代之雜雙環狀基團、經取代或未經取代之多環基團、及經取代或未經取代之雜多環基團；

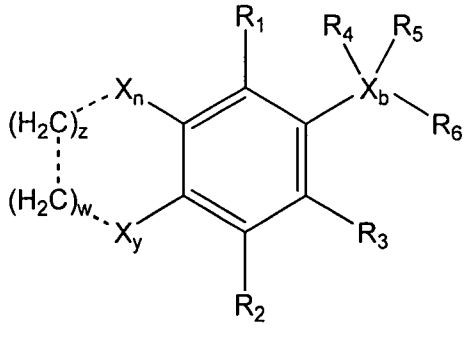
或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中該化合物具有以下之結構：



(Alda-81)。

11. 一種式 IV 之化合物：



式 IV，

X_n 及 X_y 各獨立地爲 C、N、O 或 S；n 係爲整數 0、1 或 2；y 係爲整數 0、1 或 2；

… （虛線）係爲隨意存在之鍵；

z 係爲整數 0 或 1，其限制條件爲：1)當 X=鹵素且…不爲鍵時，z=0；且 2)當 z=0、X=O、…不爲鍵、且存在一或多個氧原子(X)時，氧係連接於甲基；

w 係爲整數 0 或 1，其限制條件爲：1)當 X=鹵素且…不爲鍵時，w=0；且 2)當 w=0、X=O、…不爲鍵、且存在一或多個氧原子(X)時，氧係連接於甲基；

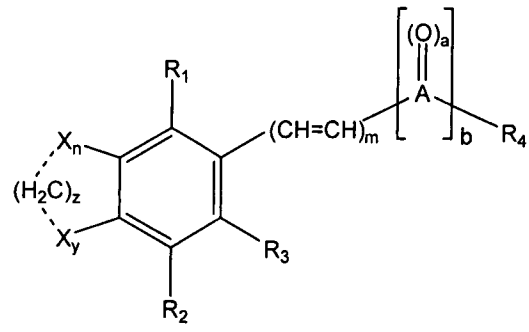
各個 R_1、R_2、R_3、R_4 及 R_5 獨立地選自 H、C、N、O、鹵基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之苯基、脂族基團、烷基、經取代烷基、烯基、炔基、經取代或未經取代之環狀基團、經取代或未經取代之雜環性基團、經取代或未經取代之芳基、及經取代或未經取代之雜芳基；

X_b 係 C、N、O 或 S；其中 b 係整數 0 或 1；

R_6 係選自經取代或未經取代之苯基、脂族基團、烷基、經取代烷基、烯基、炔基、經取代或未經取代之環狀基團、經取代或未經取代之雜環性基團、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雙環狀基團、經取代或未經取代之雜雙環狀基團、經取代或未經取代之多環基團、及經取代或未經取代之雜多環基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

12. 一種式 V 之化合物：



式 V，

其中：

X_n 及 X_y 各獨立地爲 C、N、O 或 S；n 係爲整數 0、1 或 2；y 係爲整數 0、1 或 2；

┈ （虛線）係爲隨意存在之鍵；

z 係爲整數 0 或 1，其限制條件爲：1)當 X=鹵素且┈不爲鍵時，z=0；且 2)當 z=0、X=O、┈不爲鍵、且存在一或多個氧原子(X)時，氧係連接於甲基；

各個 R_1、R_2 及 R_3 獨立地選自 H、C、N、O、鹵基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之苯基、脂族基團、烷基、經取代烷基、烯基、炔基、經取代或未經取代之環狀基團、經取代或未經取代之雜環性基團、經取代或未經取代之芳基、及經取代或未經取代之雜芳基；

m 係爲 1 至 10 之整數；

A 係爲 C 或 S，其中當 A=C 時 a=1，且當 A=S 時 a=2；

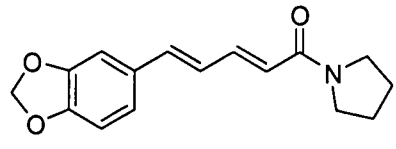
b 係爲整數 0 或 1;

R_4 係選自羥基、經取代或未經取代之苯基、脂族基團、烷基、經取代烷基、烯基、炔基、經取代或未經取代之環狀基團、經取代或未經取代之雜環性基團、經取代或

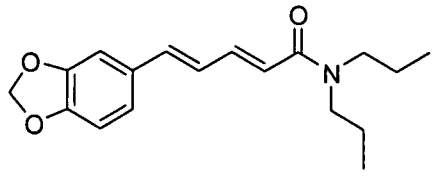
未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雙環狀基團、經取代或未經取代之雜雙環狀基團、經取代或未經取代之多環基團、及經取代或未經取代之雜多環基團；

或其前藥、醫藥上可接受之鹽、類似物或衍生物。

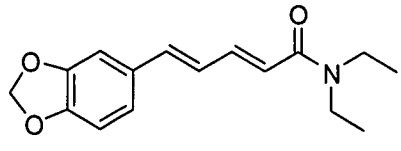
13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中該化合物係選自：



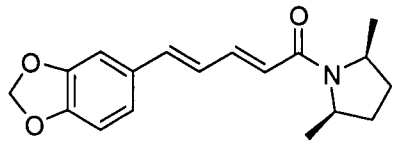
Alda-101、



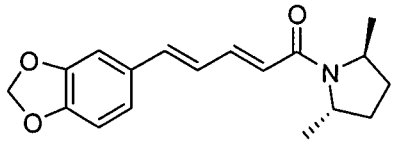
Alda-102、



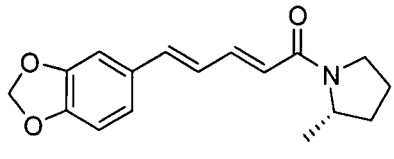
Alda-103、



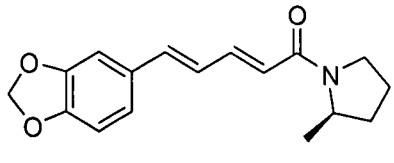
Alda-104a、



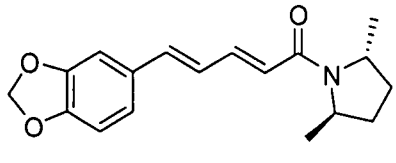
Alda-104b、



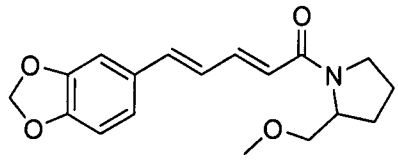
Alda-105、



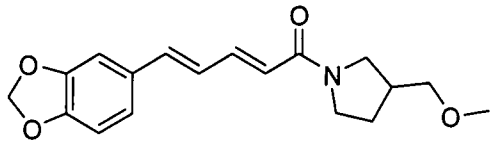
Alda-106、



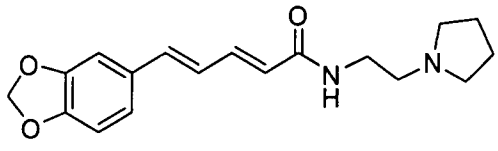
Alda-108、



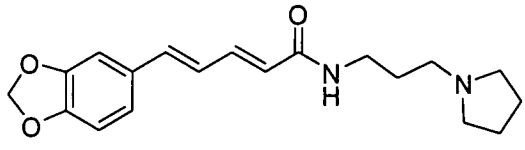
Alda-109、



Alda-110、



Alda-111、及



Alda-112。

14. 一種用於調節醛脫氫酶活性之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物及醫藥上可接受之賦形劑，隨意地其中該醫藥組成物係經調配以供經口輸送使用、供局部輸送至皮膚使用、供眼部輸送使用、供全身輸送使用、供注射使用、供經皮輸送使用、供連續輸送使用、使用可植入泵來輸送、或供輸送至呼吸道使用。

15. 一種用於調節醛脫氫酶活性之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物及醫藥上可接受之賦形劑，其係用於選自以下之方法中：

i) 一種將個體體內以毒性水平存在之醛的水平降低至低於毒性水平之方法，其中該醛係爲生物醛或異種醛；且隨意地其中(a) 該生物醛係乙醛、丙二醛（MDA）、3,4-二羥基苯基乙醛（DOPAL）、3,4-二羥基苯基乙醇醛（DOPEGAL）、己醛、丙烯醛、乙二醛、巴豆醛、反-2-壬烯醛、4-側氧基-2-壬烯醛或 4-羥基-2-壬烯醛

（HNE）；及／或(b)該異種醛係攝取或吸入之環境醛；

ii) 一種治療酒精不耐症、酒精成癮或酒精濫用病症之方法；

iii) 一種治療有需要之個體的急性或慢性自由基相關疾病之方法，隨意地其中該急性自由基相關疾病係爲癲癇發作或對皮膚之日光性傷害；

iv) 一種治療個體之眼部病症的方法，隨意地其中該眼部病症苦爲與年齡相關之白內障、繼發性白內障、創傷性白內障、先天性白內障、與年齡有關之黃斑部退化或輻射性白內障；

v) 一種治療個體表皮細胞之電離輻射誘發傷害的方法，隨意地其中該輻射誘發之傷害可造成輻射性皮膚炎；

vi) 一種降低個體發展頭部及頸部癌症之可能性的方法，隨意地其中該個體係爲使用檳榔上癮者；及

vii) 一種降低個體發展口腔癌或肺癌之可能性的方法，隨意地其中該組成物係經口投藥或被投藥於呼吸道。

16. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中當該用途用於治療個體表皮細胞之電離輻射誘發之傷害時，該組成物係局部投藥於該個體之皮膚或該個體之黏膜表面。

17. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中當該用途用於治療個體表皮細胞之電離輻射誘發之傷害時，該組成物係於該個體暴露於電離輻射之前投藥、於該個體暴露於電離輻射之後投藥、或於該個體暴露於電離輻射之前及之後皆投藥。

18. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中當該用途用於降低個體發展口腔癌或肺癌之可能性時，該組成物係爲牙膏、牙用凝膠、牙粉、漱口水、口香糖，或口含片。

19. 一種用於調節醛脫氫酶活性之醫藥組成物，其包含：

a）如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物；

b）醫藥上可接受之賦形劑；及

c）癌症化療劑；

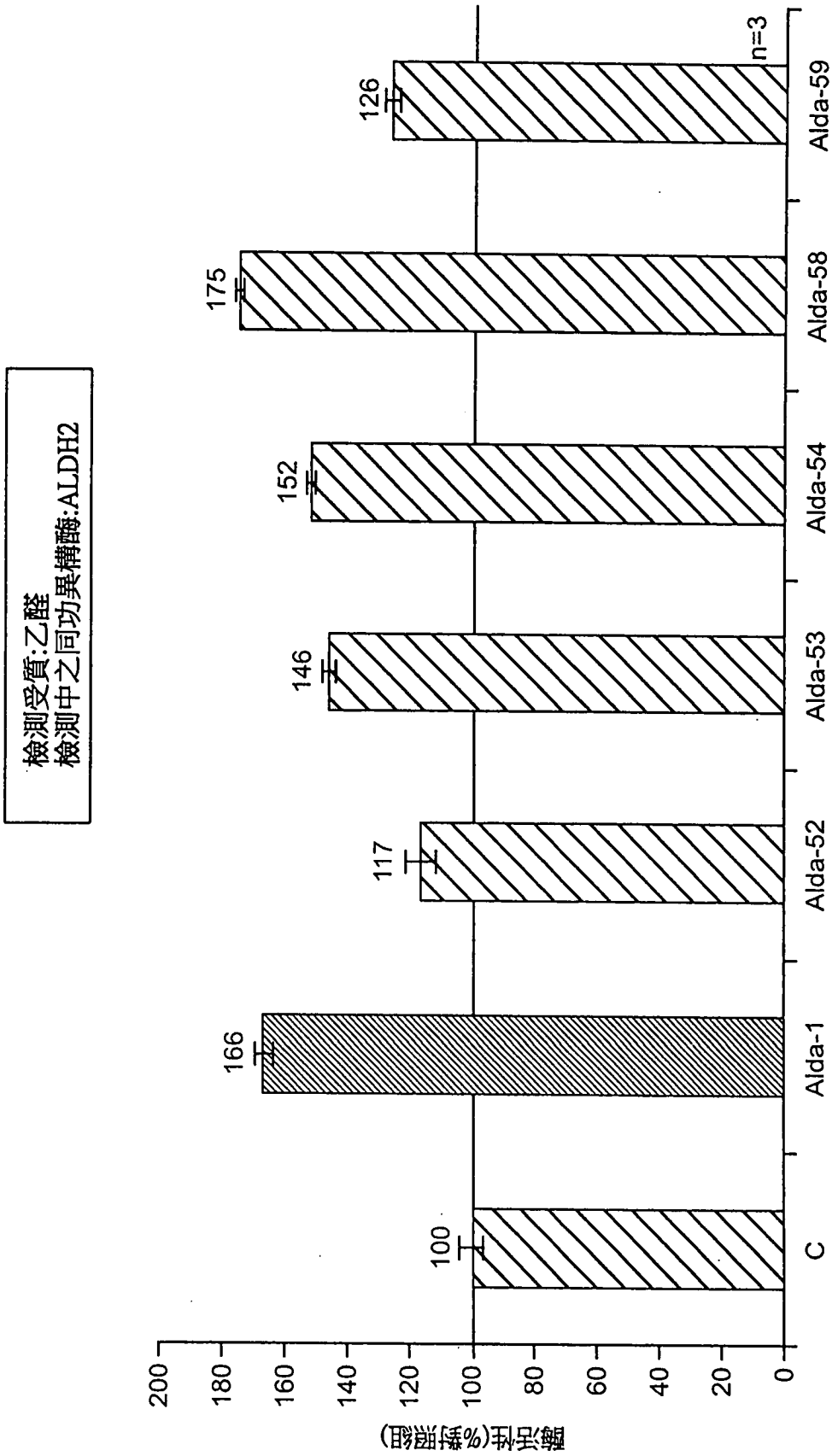
其係用於治療個體癌症之方法，其中該化合物、該醫藥上可接受之賦形劑及該癌症化療劑係以組合之有效量的形式存在。

20. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其更包含癌症化療劑，其中該化療劑係選自烷基化劑、亞硝基脲、抗代謝劑、抗腫瘤抗生素、植物鹼或類固醇激素。

21. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該電離輻射係經由外部束輻射治療或近接放射治療來投予。

圖式

圖1



860580-1

圖2

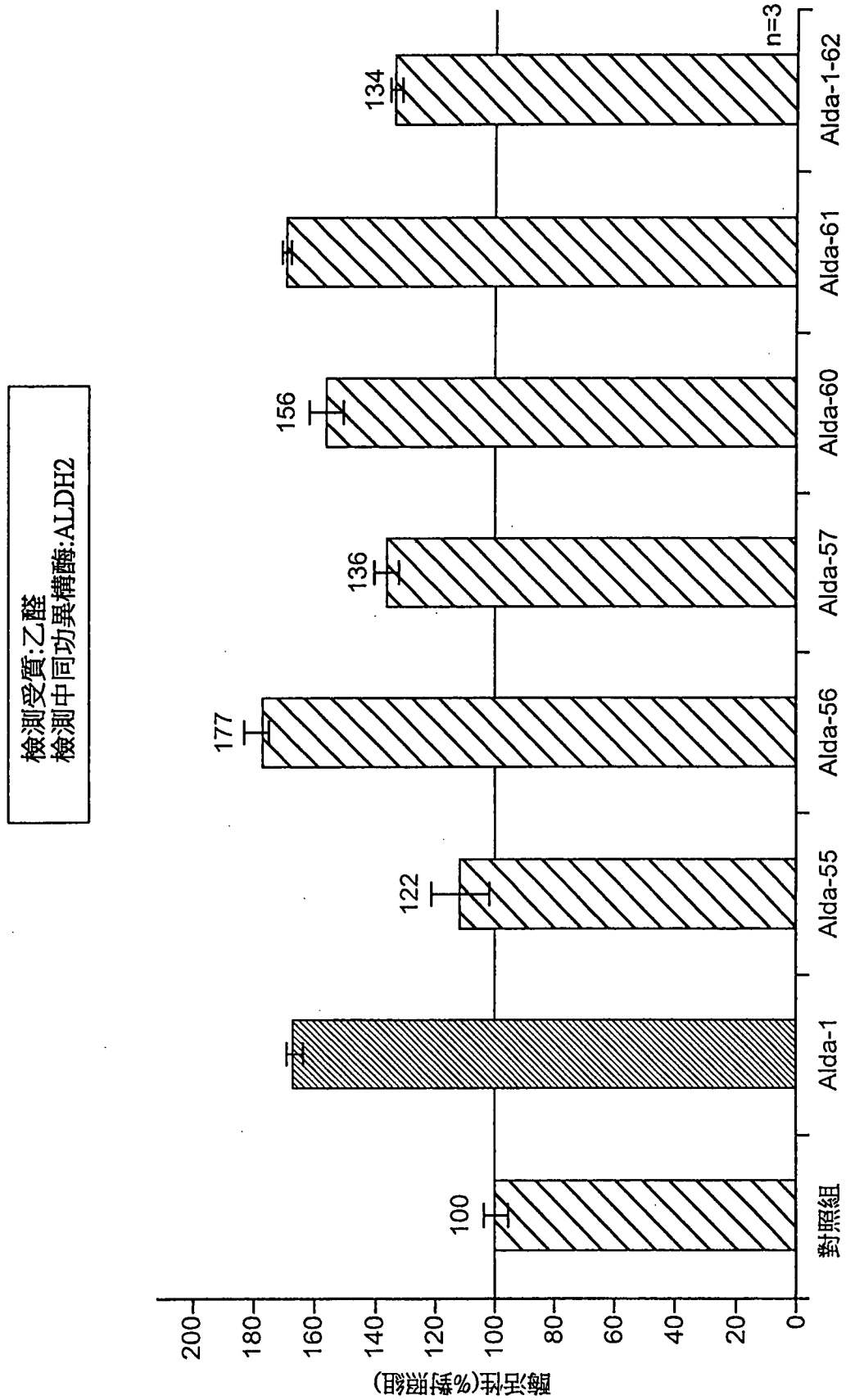

檢測受質:乙醛
檢測中同功異構酶:ALDH2
酵活性(%對照組)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
100
122
177
136
156
134
n=3
對照組
Alda-1
Alda-55
Alda-56
Alda-57
Alda-60
Alda-61
Alda-1-62

圖3

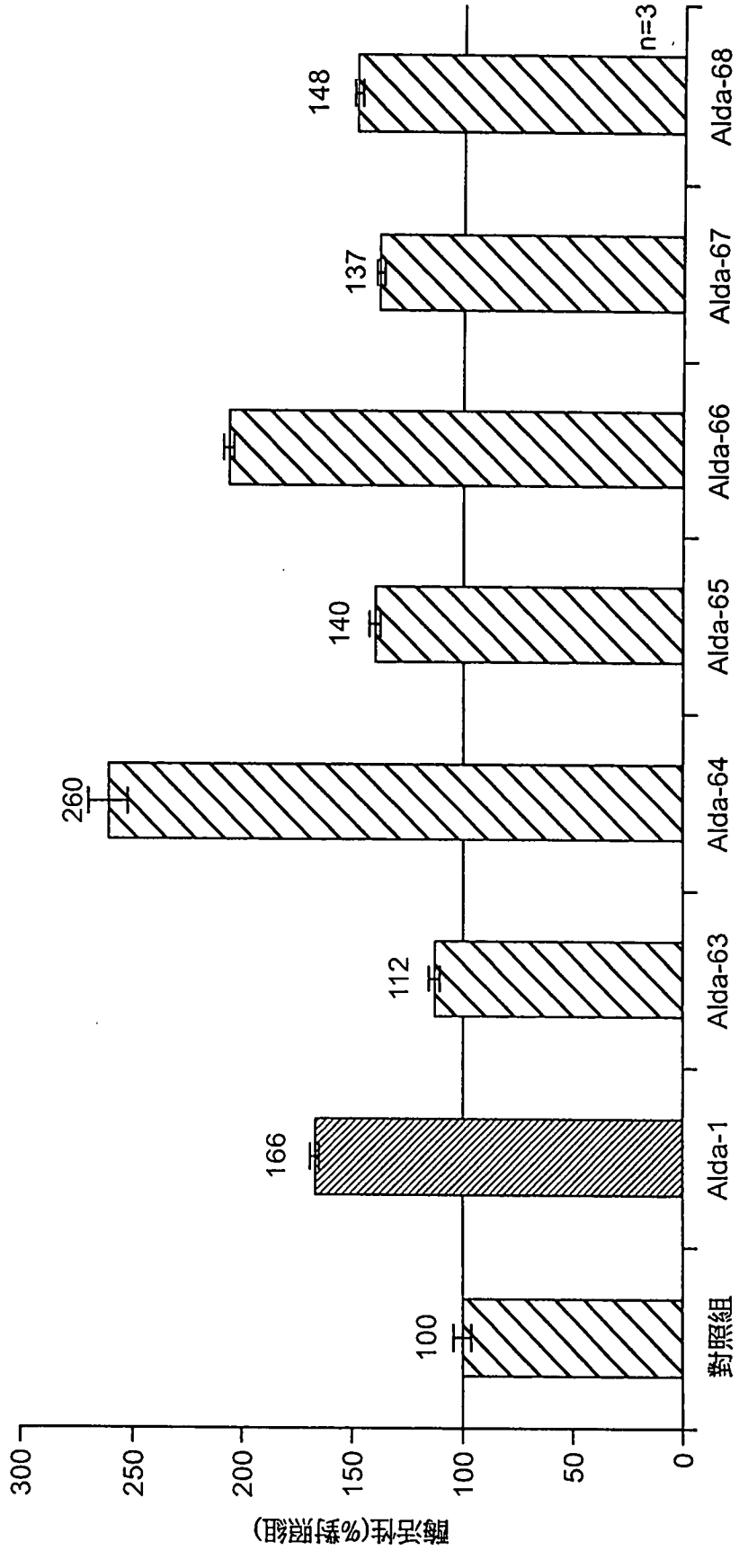

檢測受質:乙醛
檢測中同功異構酶:ALDH2
酵活性(%對照組)
300
250
200
150
100
50
0
100
166
112
260
140
148
137
n=3
對照組
Alda-1
Alda-63
Alda-64
Alda-65
Alda-66
Alda-67
Alda-68

圖4

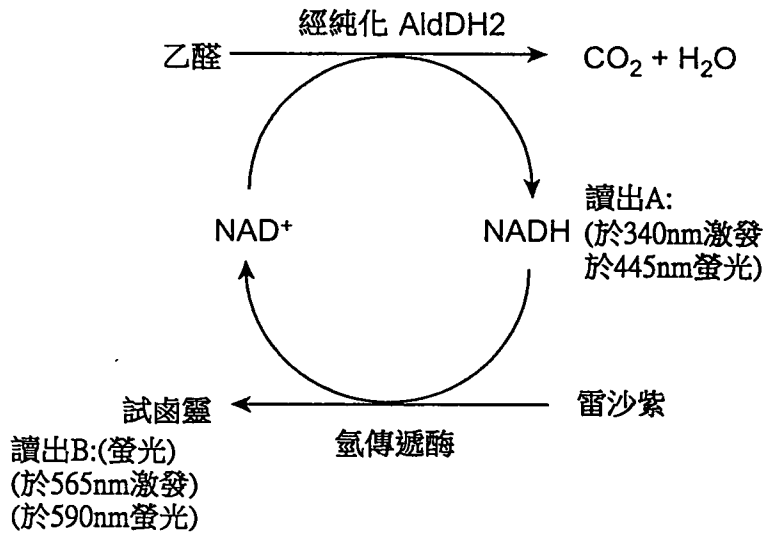

經純化 AldDH2
乙醛
$CO_2 + H_2O$
讀出A:
(於340nm激發
於445nm螢光)
NAD+
NADH
試鹵靈
雷沙紫
氫傳遞酶
讀出B:(螢光)
(於565nm激發)
(於590nm螢光)

圖5A

```
  1 mlraaarfgp rlgrrllsaa atqavpapnq qpevfcnqif innewhdavs rktfptvnps
 61 tgevicqvae gdkedvdkav kaaraafqlg spwrrmdash rgrllnrlad lierdrtyla
121 aletldngkp yvisylvdld mvlkclryya gwadkyhgkt ipidgdffsy trhepvgvcg
181 qiipwnfpll mqawklgpal atgnvvvmkv aeqtpltaly vanlikeagf ppgvvnivpg
241 fgptagaaia shedvdkvaf tgsteigrvi qvaagssnlk rvtlelggks pniimsdadm
301 dwaveqahfa lffnqgqccc agsrtfvqed iydefversv araksrvvgn pfdskteqgp
361 qvdetqfkki lgyintgkqe gakllcgggi aadrgyfiqp tvfgdvqdgm tiakeeifgp
421 vmqilkfkti eevvgranns tyglaaavft kdldkanyls qalqagtvwv ncydvfgaqs
481 pfggykmsgs grelgeyglq aytevktvtv kvpqkns (SEQ ID NO:1)
```

圖5B

```
  1 mlraaarfgp rlgrrllsaa atqavpapnq qpevfcnqif innewhdavs rktfptvnps
 61 tgevicqvae gdkedvdkav kaaraafqlg spwrrmdash rgrllnrlad lierdrtyla
121 aletldngkp yvisylvdld mvlkclryya gwadkyhgkt ipidgdffsy trhepvgvcg
181 qiipwnfpll mqawklgpal atgnvvvmkv aeqtpltaly vanlikeagf ppgvvnivpg
241 fgptagaaia shedvdkvaf tgsteigrvi qvaagssnlk rvtlelggks pniimsdadm
301 dwaveqahfa lffnqgqccc agsrtfvqed iydefversv araksrvvgn pfdskteqgp
361 qvdetqfkki lgyintgkqe gakllcgggi aadrgyfiqp tvfgdvqdgm tiakeeifgp
421 vmqilkfkti eevvgranns tyglaaavft kdldkanyls qalqagtvwv ncydvfgaqs
481 pfggykmsgs grelgeyglq aytkvktvtv kvpqkns (SEQ ID NO:2)
```

圖6A

```
  1 msssgtpdlp vlltdlkiqy tkifinnewh dsvsgkkfpv fnpateeelc qveegdkedv
 61 dkavkaarqa fqigspwrtm dasergrlly kladlierdr lllatmesmn ggklysnayl
121 sdlagciktl rycagwadki qgrtipidgn fftytrhepi gvcgqiipwn fplvmliwki
181 gpalscgntv vvkpaeqtpl talhvaslik eagfppgvvn ivpgygptag aaisshmdid
241 kvaftgstev gklikeaagk snlkrvtlel ggkspcivla dadldnavef ahhgvfyhqg
301 qcciaasrif veesiydefv rrsverakky ilgnpltpgv tqgpqidkeq ydkildlies
361 gkkegaklec gggpwgnkgy fvqptvfsnv tdemriakee ifgpvqqimk fkslddvikr
421 anntfyglsa gvftkdidka itissalqag tvwvncygvv saqcpfggfk msgngrelge
481 ygfheytevk tvtvkisqkn s (SEQ ID NO:3)
```

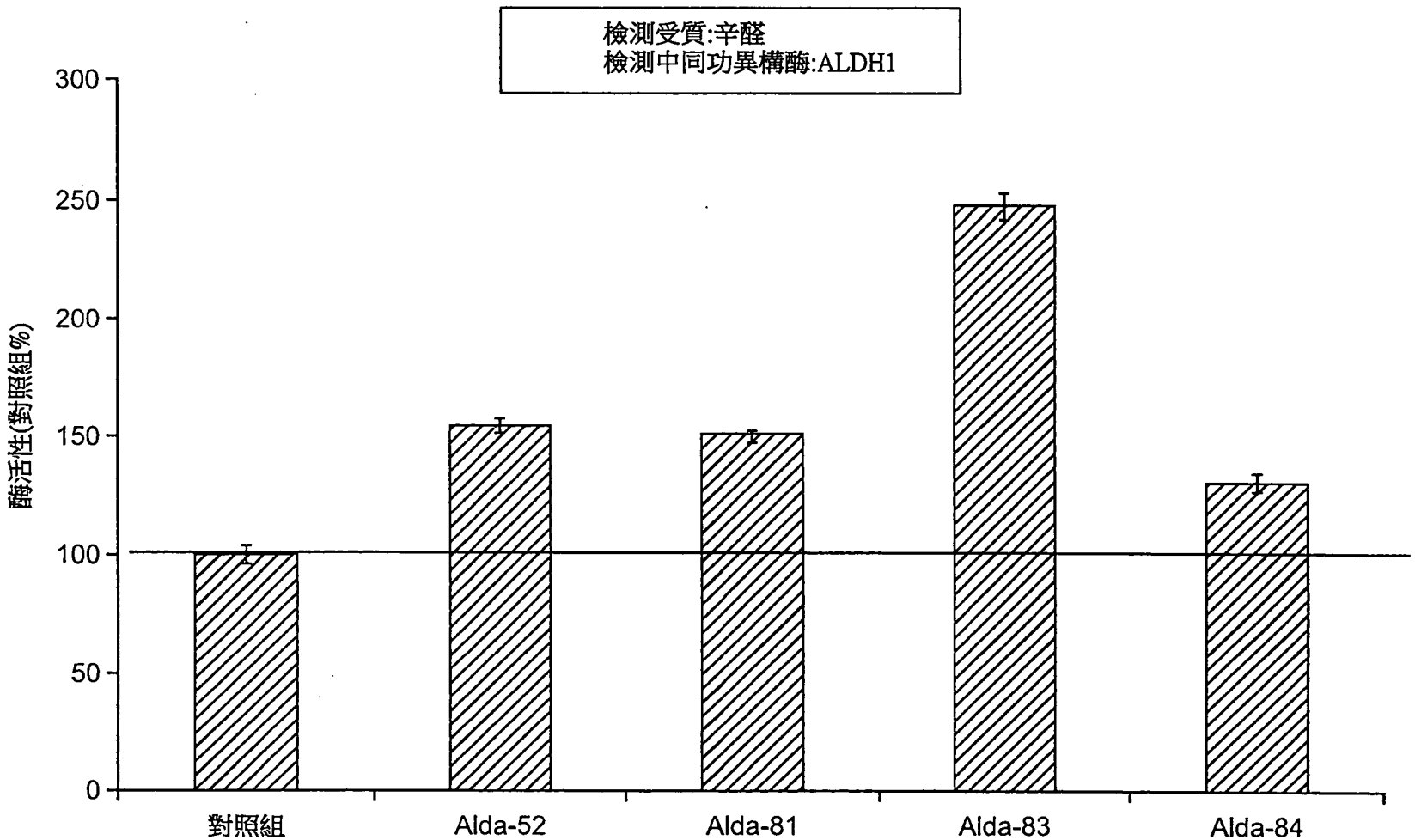
圖6B

```
  1 msssgtpdlp vlltdlkiqy tkifinnewh dsvsgkkfpv fnpateeelc qveegdkedv
 61 dkavkaarqa fqigspwrtm dasergrlly kladlierdr lllatmesmn ggklysnayl
121 ndlagciktl rycagwadki qgrtipidgn fftytrhepi gvcgqiipwn fplvmliwki
181 gpalscgntv vvkpaeqtpl talhvaslik eagfppgvvn ivpgygptag aaisshmdid
241 kvaftgstev gklikeaagk snlkrvtlel ggkspcivla dadldnavef ahhgvfyhqg
301 qcciaasrif veesiydefv rrsverakky ilgnpltpgv tqgpqidkeq ydkildlies
361 gkkegaklec gggpwgnkgy fvqptvfsnv tdemriakee ifgpvqqimk fkslddvikr
421 anntfyglsa gvftkdidka itissalqag tvwvncygvv saqcpfggfk msgngrelge
481 ygfheytevk tvtvkisqkn s (SEQ ID NO:4)
```

圖7

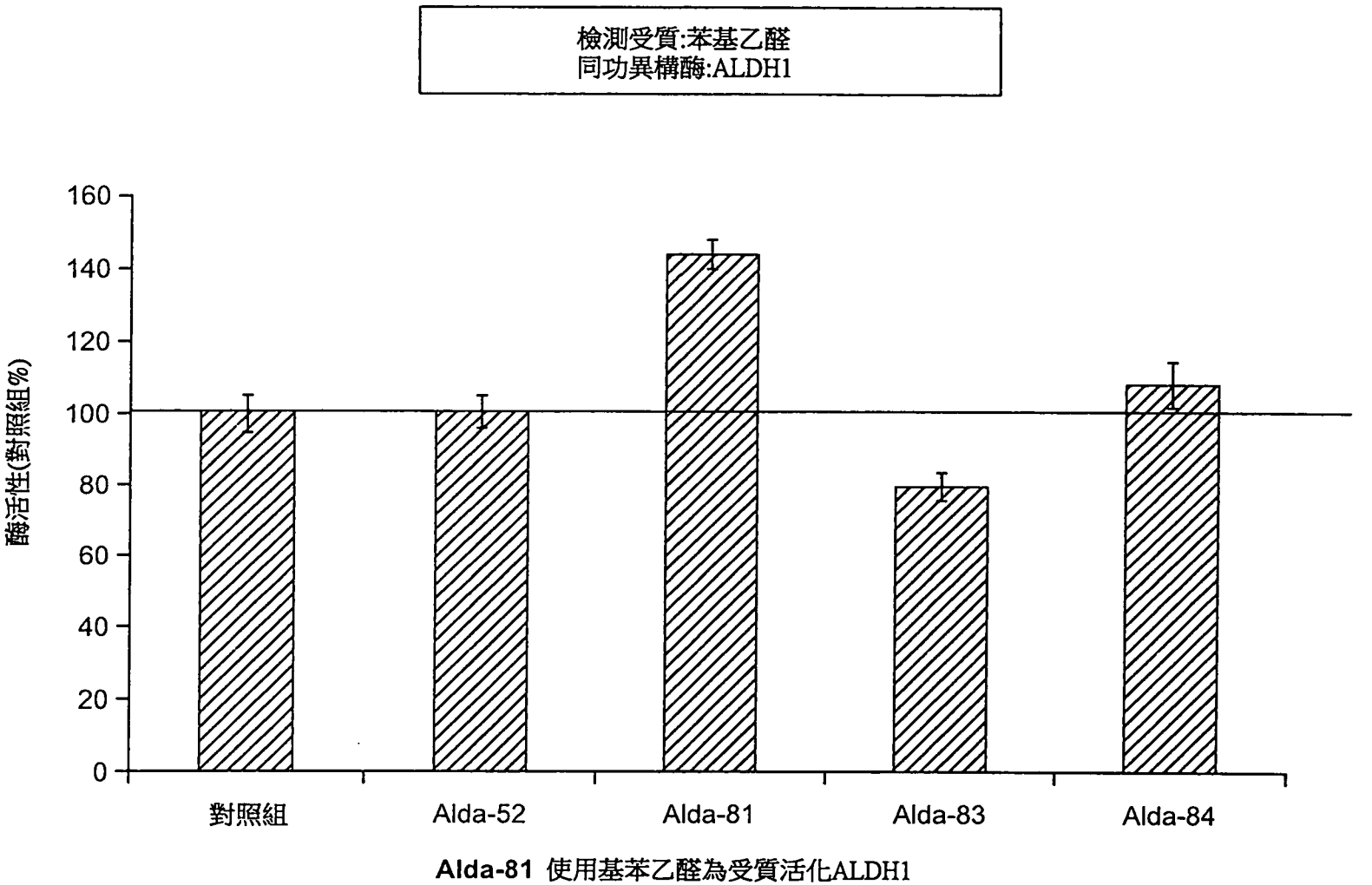
```
  1 mskiseavkr apaafssgrt rplqfriqql ealqrliqeq eqelvgalaa dlhknewnay
 61 yeevvyvlee ieymiqklpe waadepvekt pqtqqdelyi hseplgvvlv igtwnypfnl
121 tiqpmvgaia agnsvvlkps elsenmasll atiipqyldk dlypvinggv pettellker
181 fdhilytgst gvgkiimtaa akhltpvtle lggkspcyvd kncdldvacr riawgkfmns
241 gqtcvapdyi lcdpsiqnqi veklkkslke fygedakksr dygriisarh fqrvmglieg
301 qkvayggtgd aatryiapti ltdvdpqspv mqeeifgpvl pivcvrslee aiqfinqrek
361 plalymfssn dkvikkmiae tssggvaand vivhitlhsl pfggvgnsgm gsyhgkksfe
421 tfshrrsclv rplmndeglk vryppspakm tqh (SEQ ID NO:5)
```

圖8



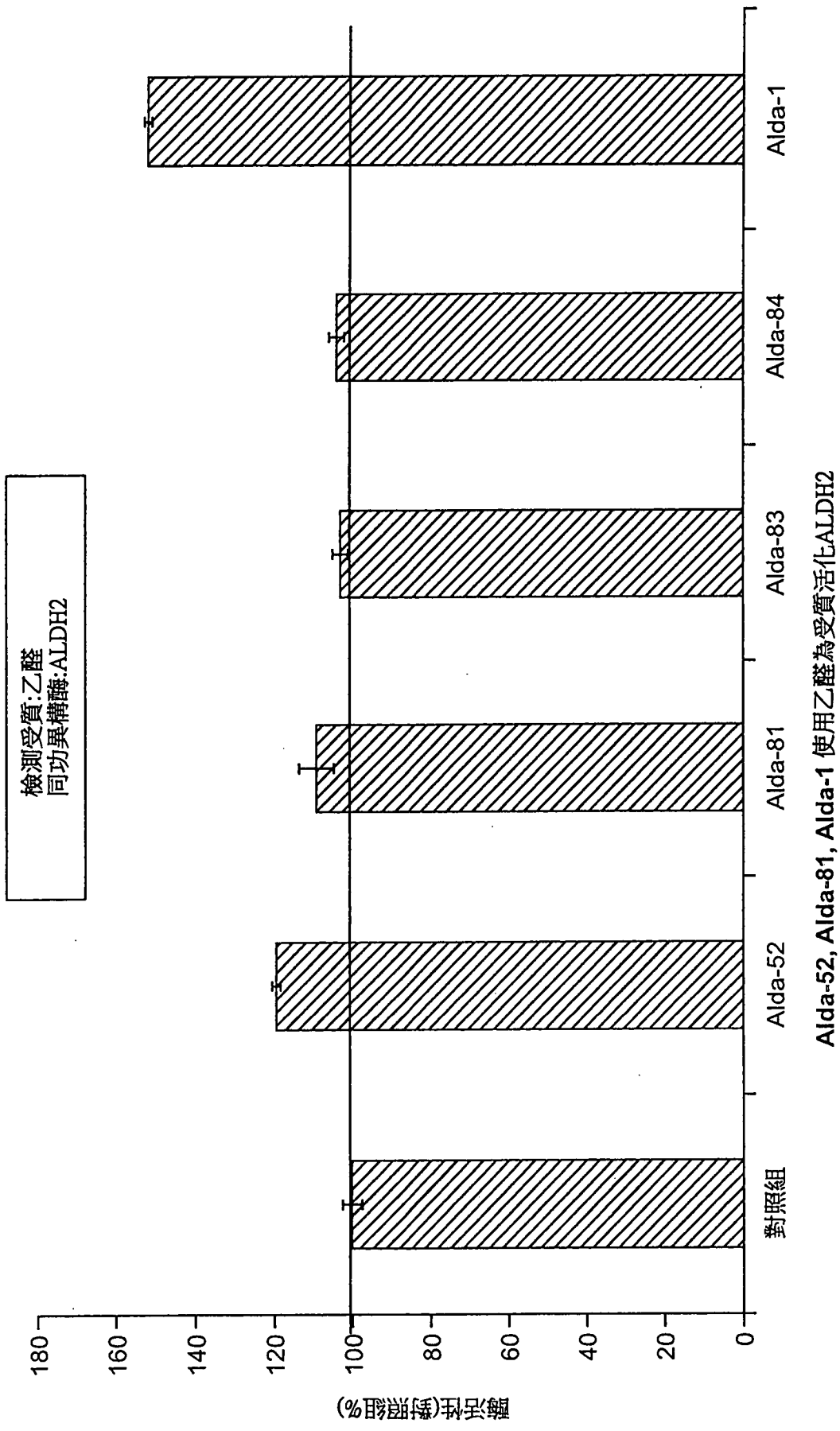
Alda-52, Alda-81, Alda-83, Alda-84 使用辛醛為受質活化ALDH1

圖9



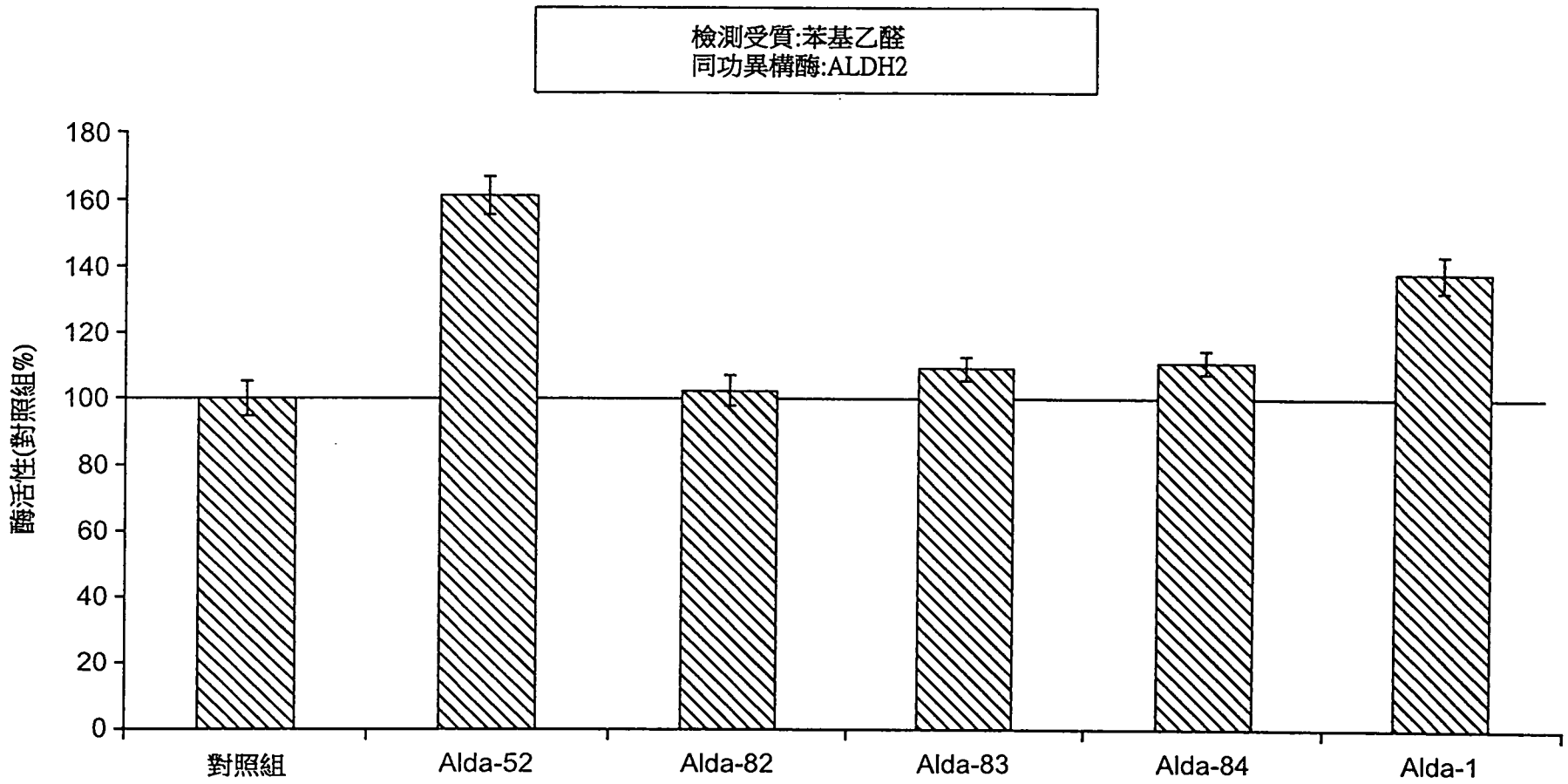
Alda-81 使用基苯乙醛為受質活化ALDH1

圖10



Alda-52, Alda-81, Alda-1 使用乙醛為受質活化ALDH2

圖11



Alda-52 及 **Alda-1** 使用苯基乙醛為受質活化ALDH2

圖12

```
  1 matciwlrsc garrlgstfp gcrlrpragg lvpasgpapg paqlrcyagr laglsaallr
 61 tdsfvggrwl paaatfpvqd pasgaalgmv adcgvreara avraayeafc rwrevsaker
121 ssllrkwynl miqnkddlar iitaesgkpl keahgeilys afflewfsee arrvygdiih
181 tpakdrralv lkqpigvaav itpwnfpsam itrkvgaala agctvvvkpa edtpfsalal
241 aelasqagip sgvynvipcs rknakevgea ictdplvski sftgstttgk illhhaansv
301 krvsmelggl apfivfdsan vdqavagama skfrntgqtc vcsnqflvqr gihdafvkaf
361 aeamkknlrv gngfeegttq gplinekave kvekqvndav skgatvvtgg krhqlgknff
421 eptllcnvtq dmlctheetf gplapvikfd teeeaiaian aadvglagyf ysqdpaqiwr
481 vaeqlevgmv gvneglissv ecpfggvkqs glgregskyg ideylelkyv cyggl
```

(SEQ ID NO:6)

圖13

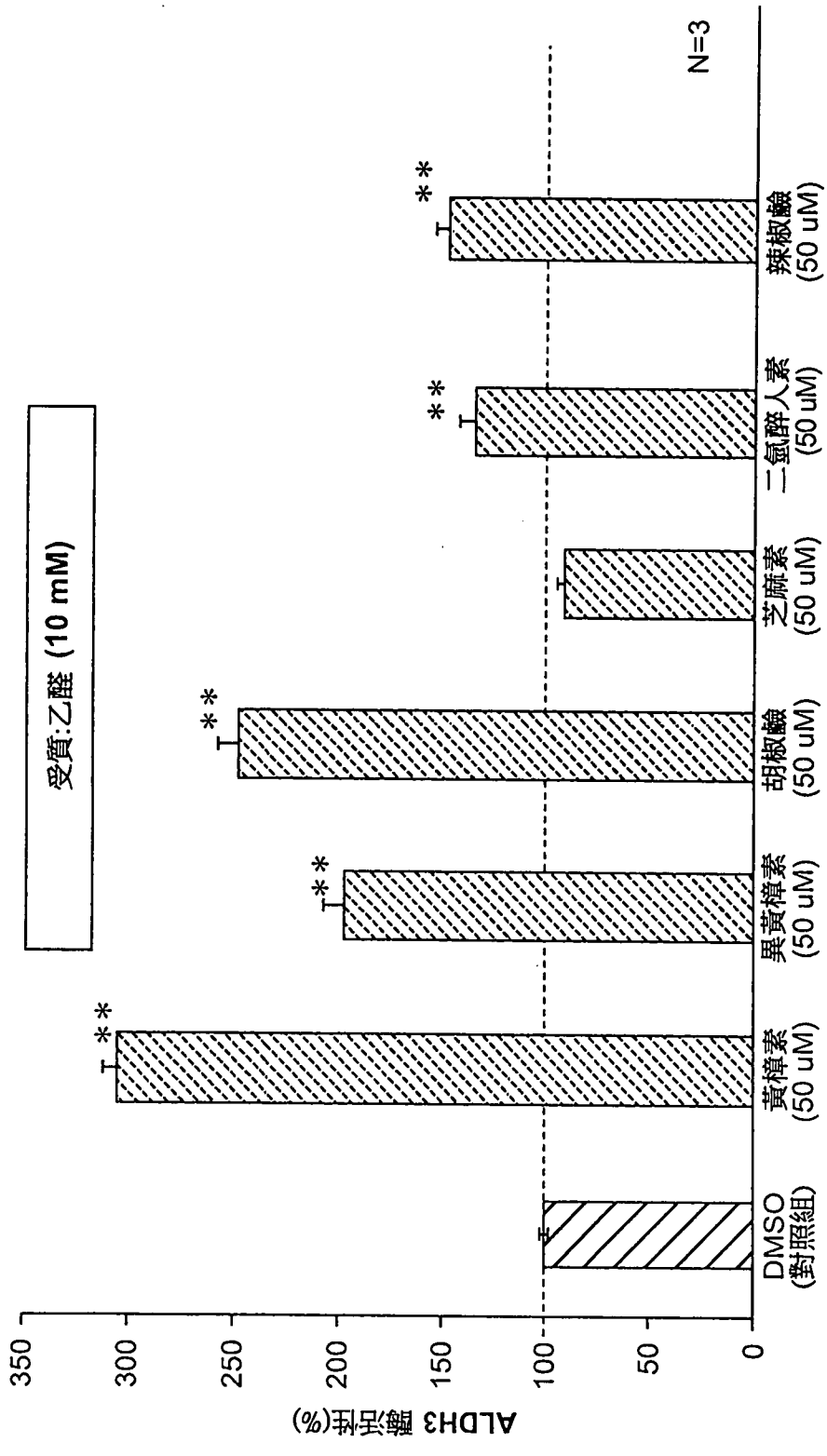

受質:乙醛 (10 mM)
ALDH3 酵活性(%)
350
300
250
200
150
100
50
0
N=3
DMSO (對照組)
黃樟素 (50 uM)
異黃樟素 (50 uM)
胡椒鹼 (50 uM)
芝麻素 (50 uM)
二氫醉人素 (50 uM)
辣椒鹼 (50 uM)
**

圖14

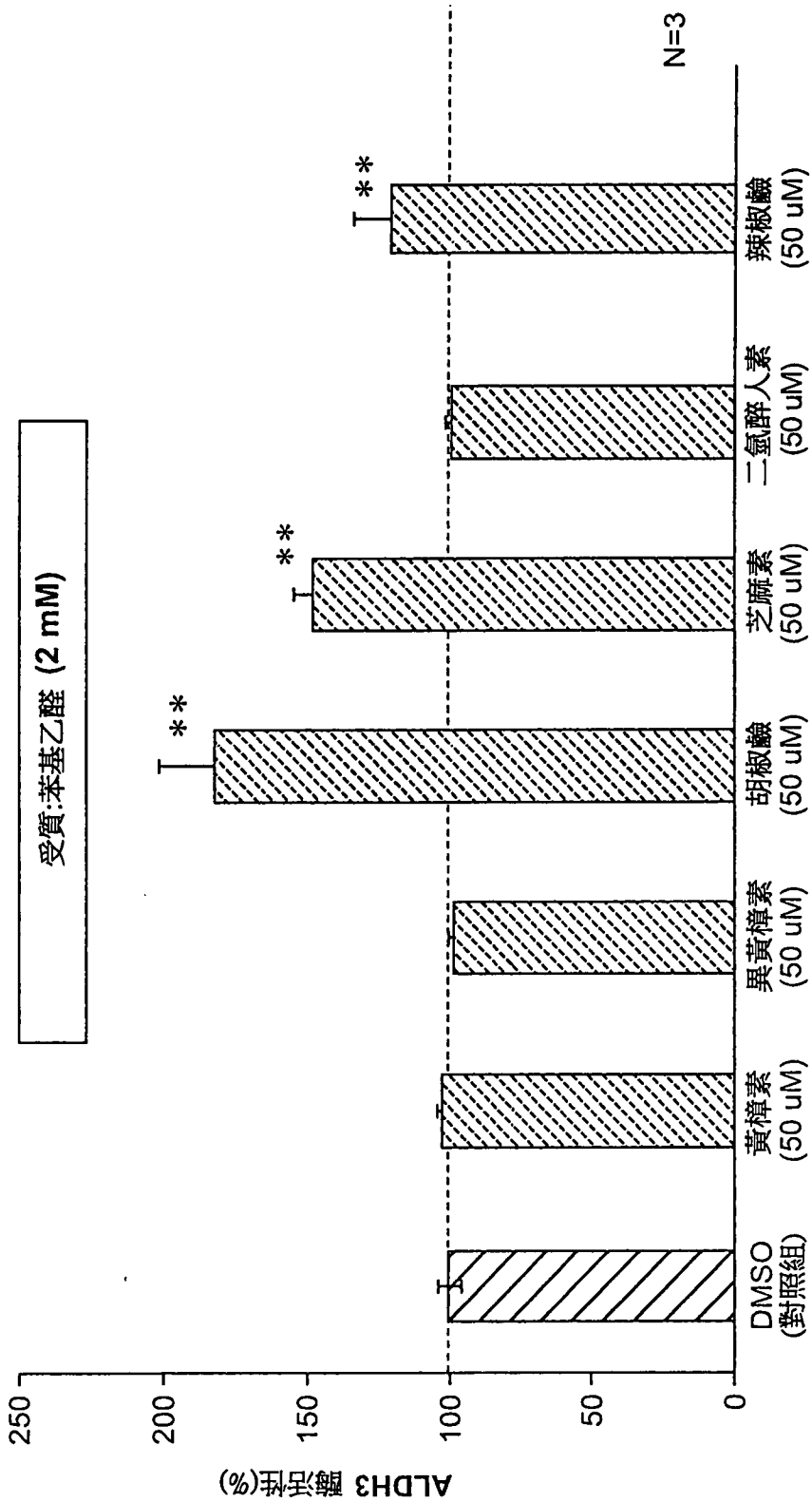

受質:苯基乙醛 (2 mM)
ALDH3 酵活性(%)
250
200
150
100
50
0
N=3
**
**
**
DMSO
(對照組)
黃樟素
(50 uM)
異黃樟素
(50 uM)
胡椒鹼
(50 uM)
芝麻素
(50 uM)
二氫醉人素
(50 uM)
辣椒鹼
(50 uM)

圖15

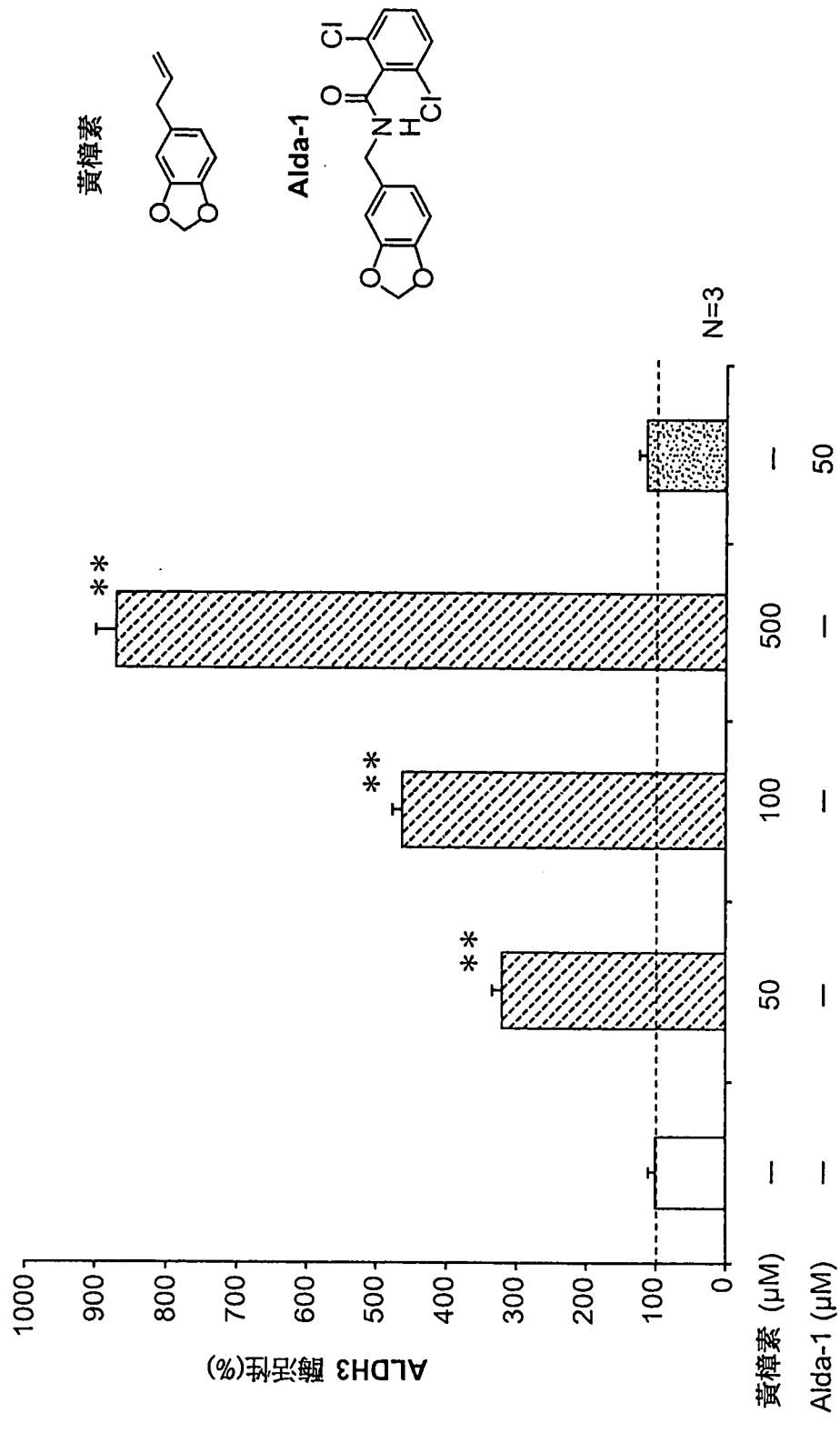

黃樟素
Alda-1
Cl
O
N
H
Cl
N=3
ALDH3 酵活性(%)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
**
**
**
黃樟素 (μM) — 50 100 500 —
Alda-1 (μM) — — — — 50

圖16

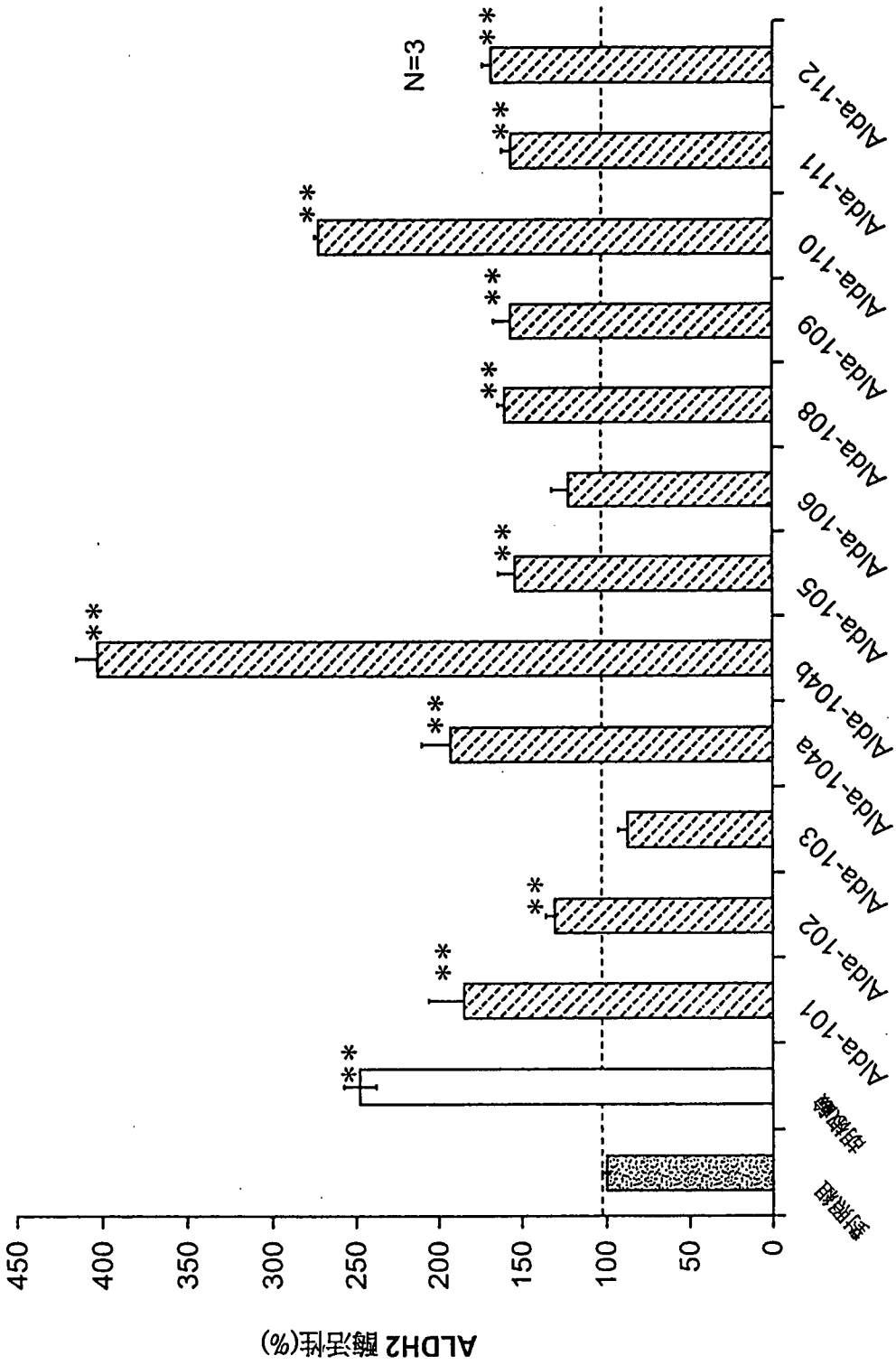

ALDH2 酵活性(%)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
對照組
硝酸鹽
Alda-101
Alda-102
Alda-103
Alda-104a
Alda-104b
Alda-105
Alda-106
Alda-108
Alda-109
Alda-110
Alda-111
Alda-112
N=3
**

圖17

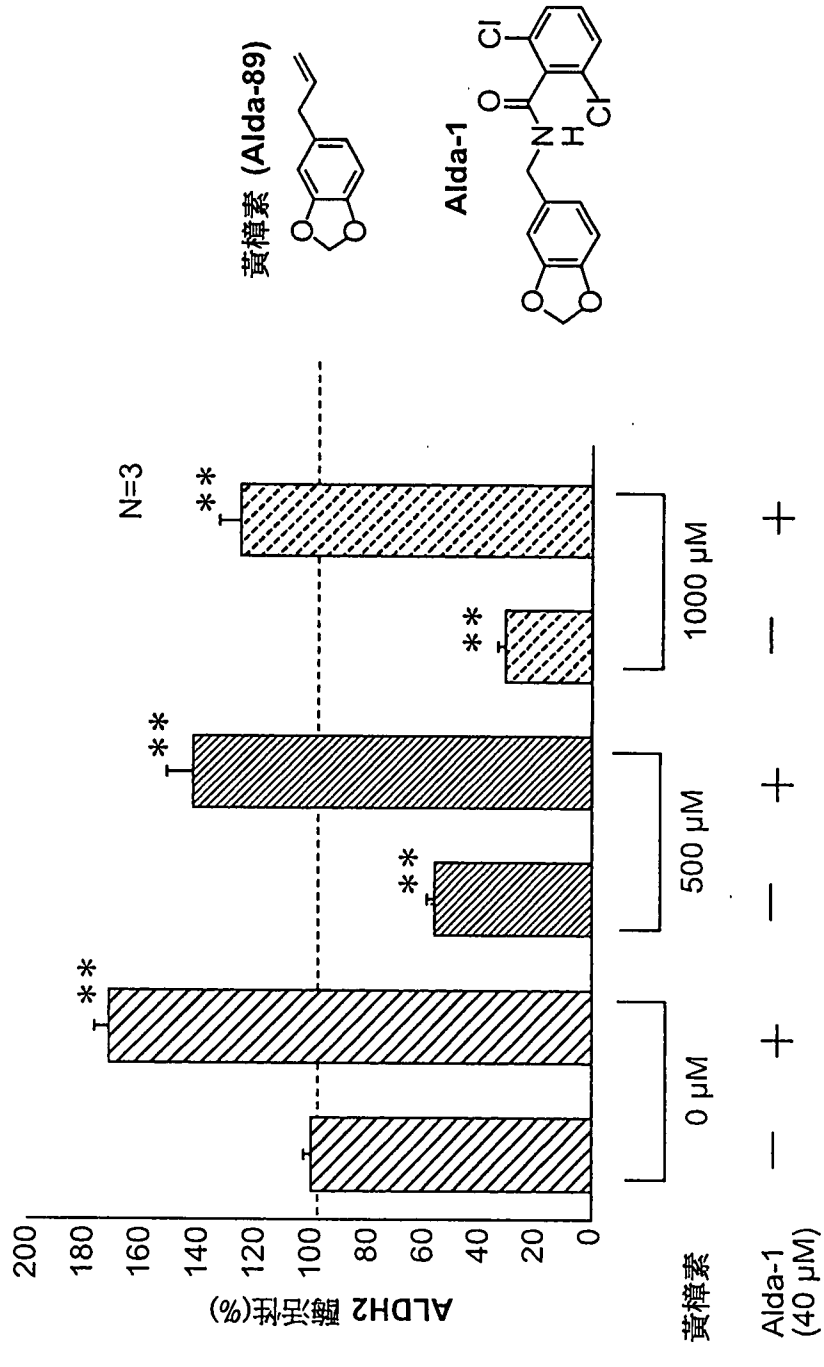
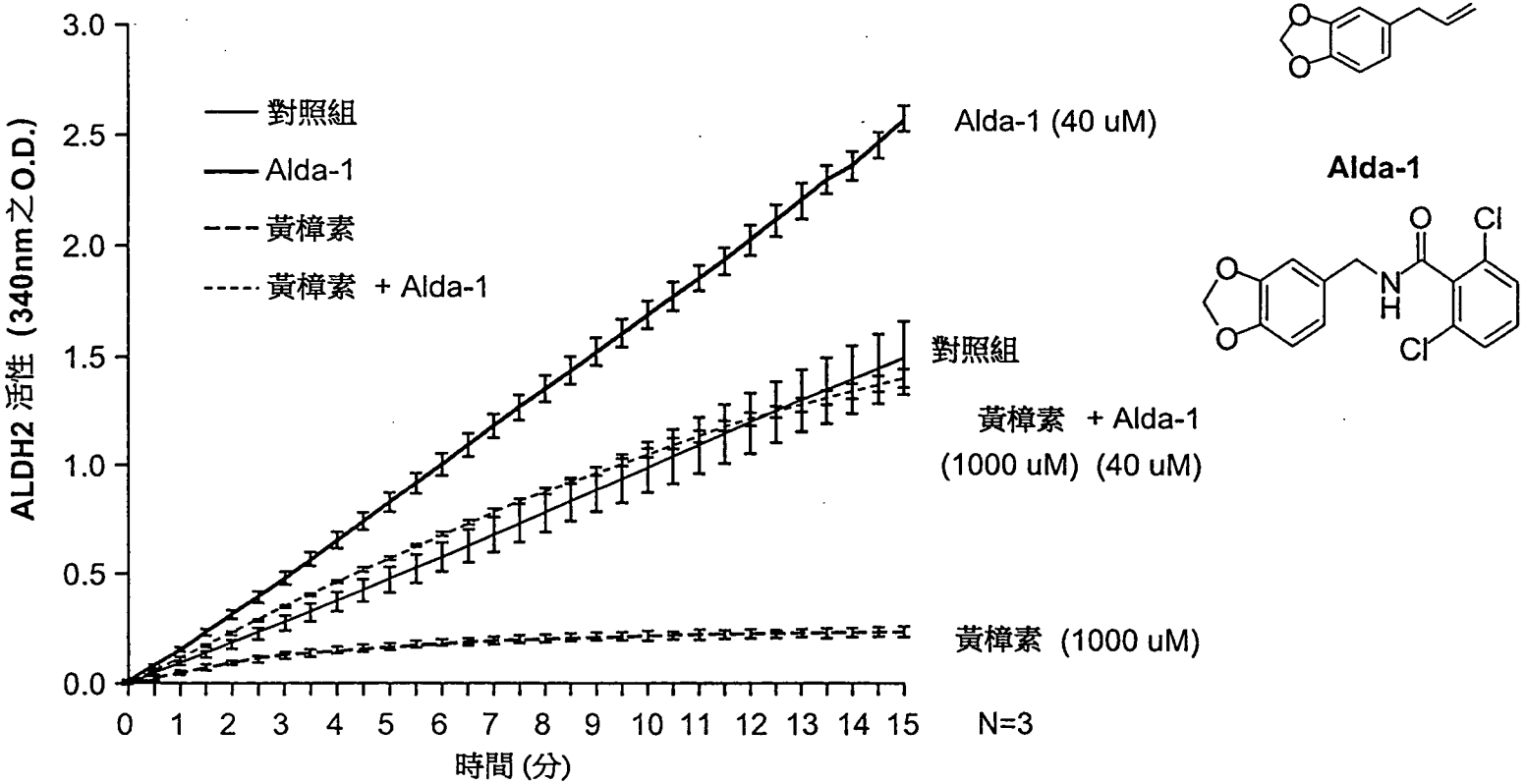

黃樟素 (Alda-89)
Alda-1
ALDH2 酵活性(%)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
N=3
**
**
**
**
**
0 μM
500 μM
1000 μM
黃樟素
Alda-1 (40 μM)
—
+
—
+
—
+

圖18



黃樟素 (Alda-89)

Alda-1

圖19

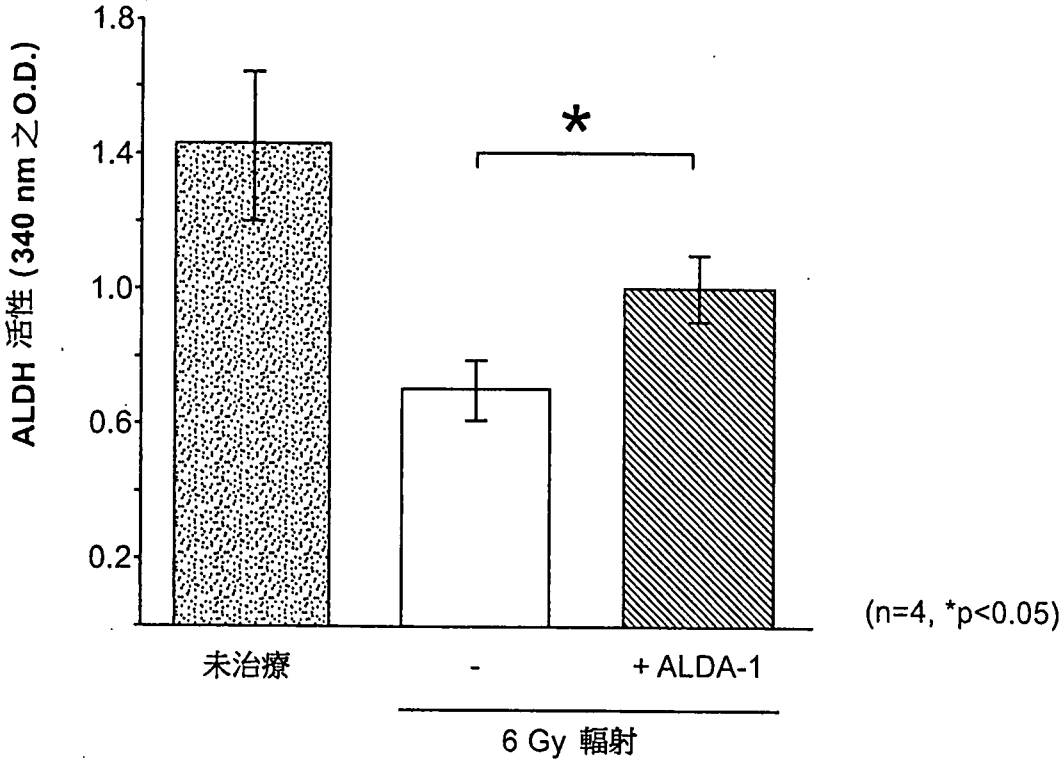
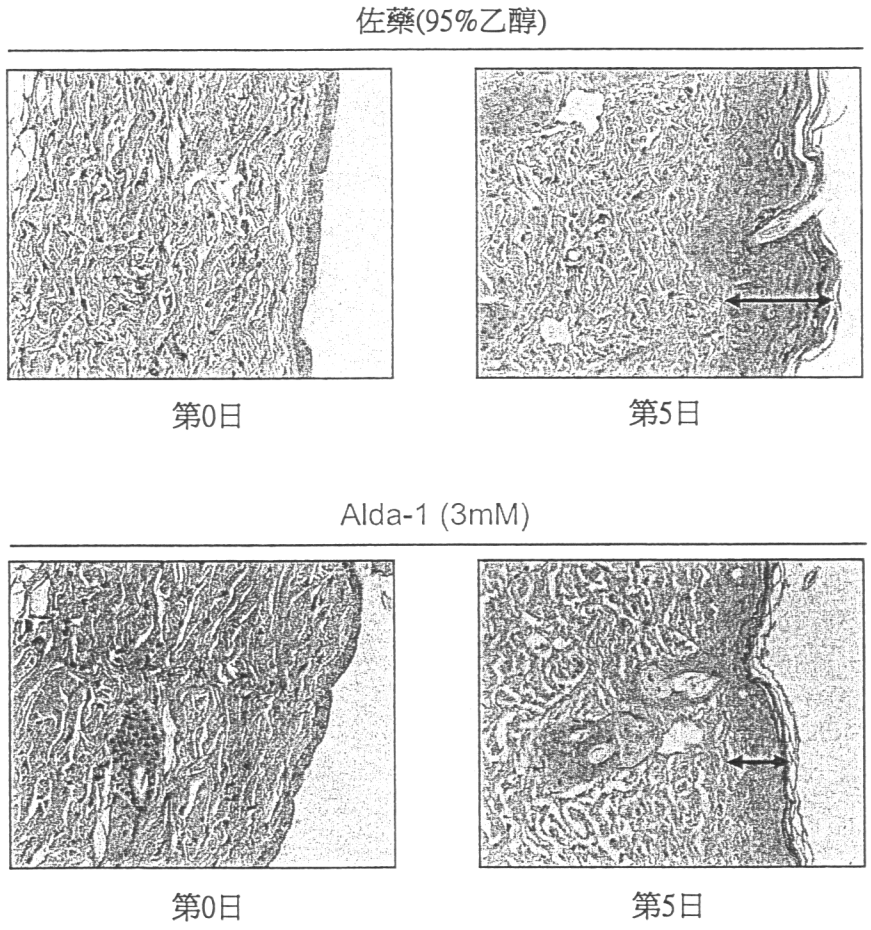


圖20


佐藥(95%乙醇)
第0日
第5日
Alda-1 (3mM)
第0日
第5日

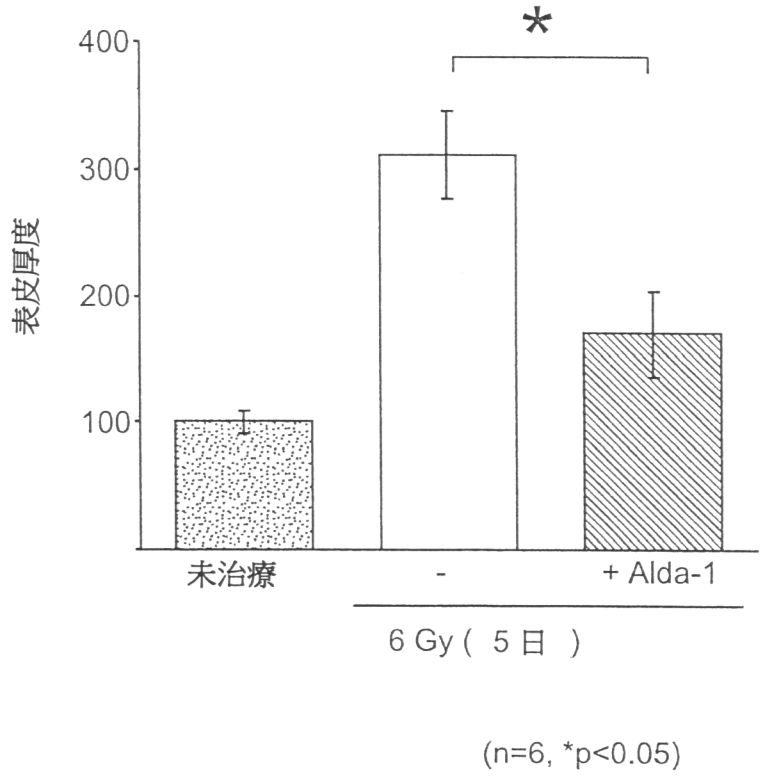

*
400
300
200
100
表皮厚度
未治療
-
+ Alda-1
6 Gy (5 日)
(n=6, *p<0.05)

圖21

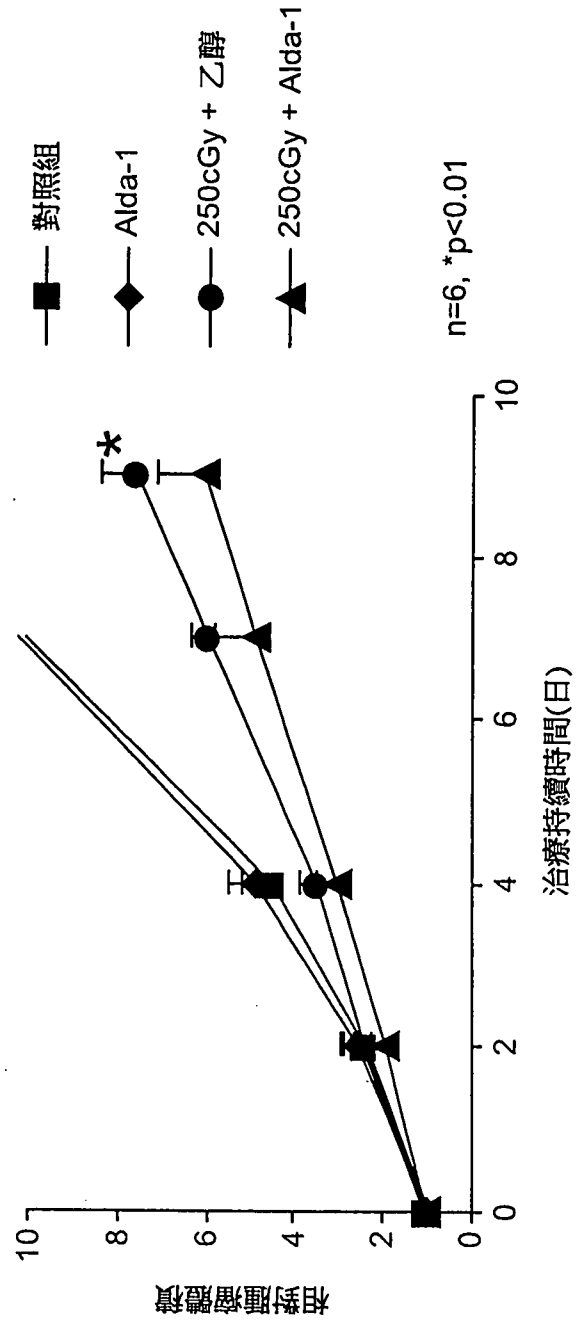
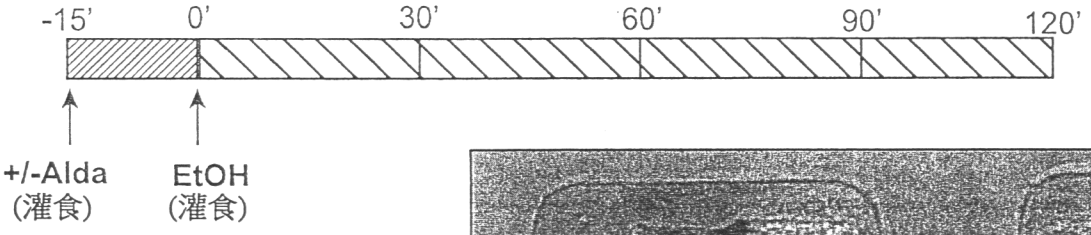
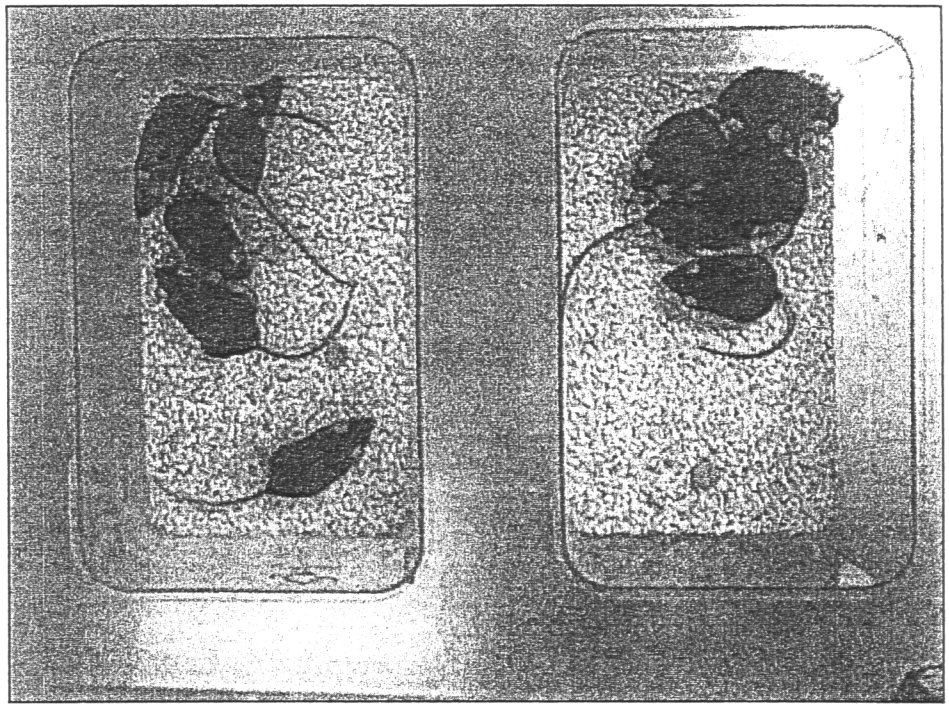

對照組
Alda-1
250cGy + 乙醇
250cGy + Alda-1
n=6, *p<0.01
*
相對腫瘤體積
治療持續時間(日)
0
2
4
6
8
10

圖22



- 動物: C57BL/6J, 雄 , 25-30g
- 化合物治療:
  Alda-1 (83 mg/kg) +
  Alda-89 (166 mg/kg)
- 致毒劑:
  乙醇 (47.5 v/v): 3.33 g/kg



Alda1 + Alda89
治療組

佐藥對照組

圖23

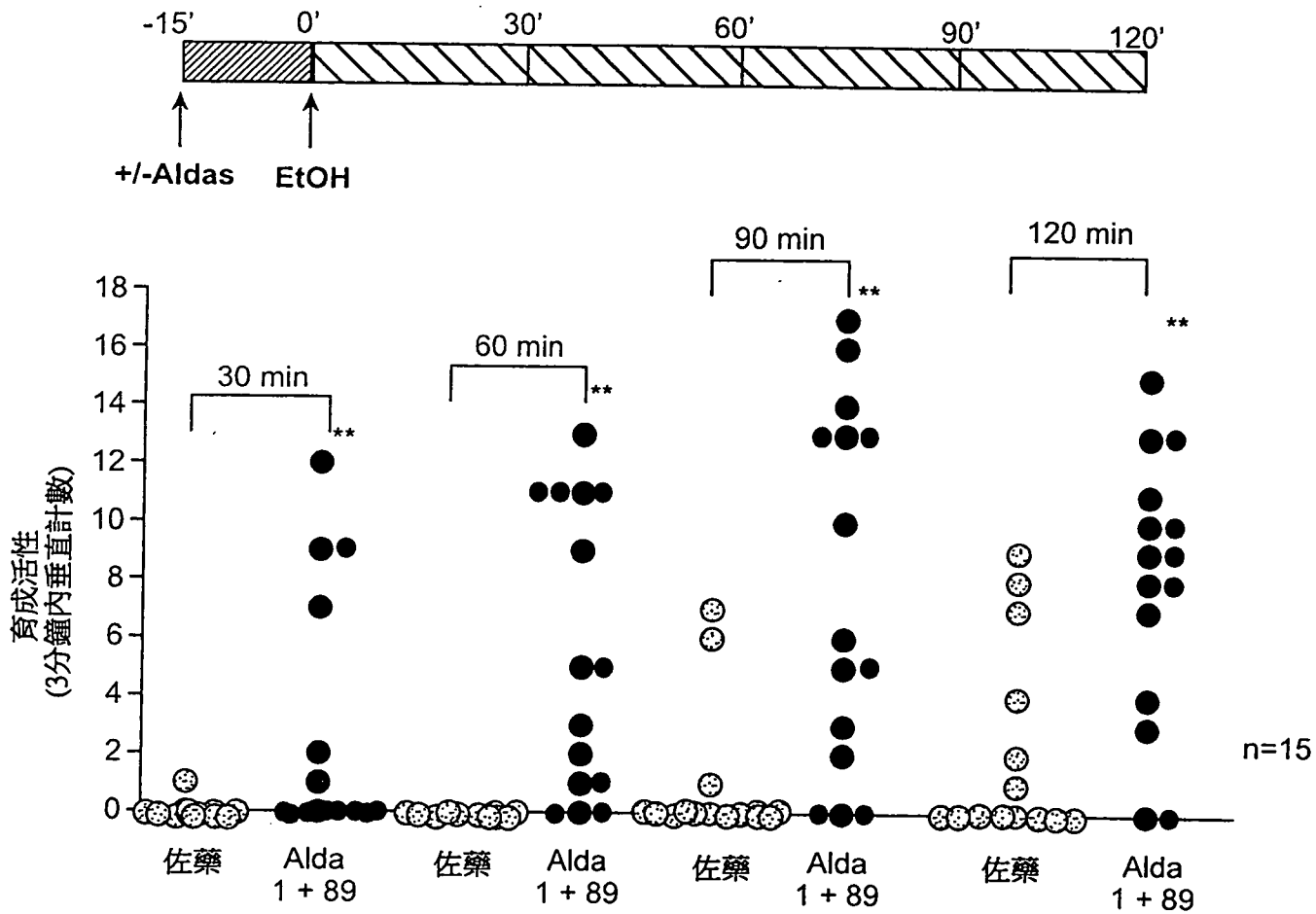

-15'
0'
30'
60'
90'
120'
+/-Aldas
EtOH
30 min
60 min
90 min
120 min
**
育成活性
(3分鐘內垂直計數)
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
n=15
佐藥
Alda
1 + 89

圖24

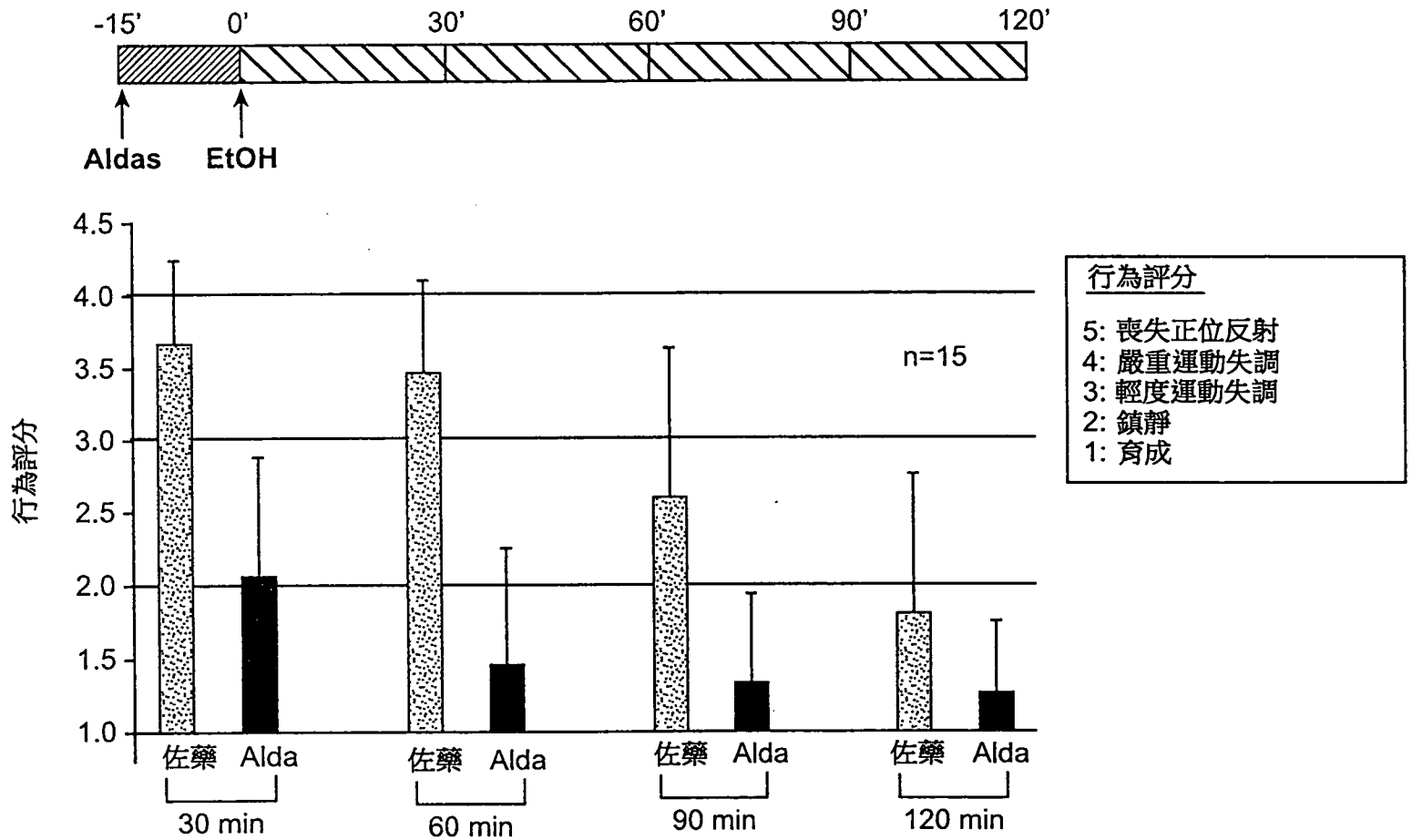
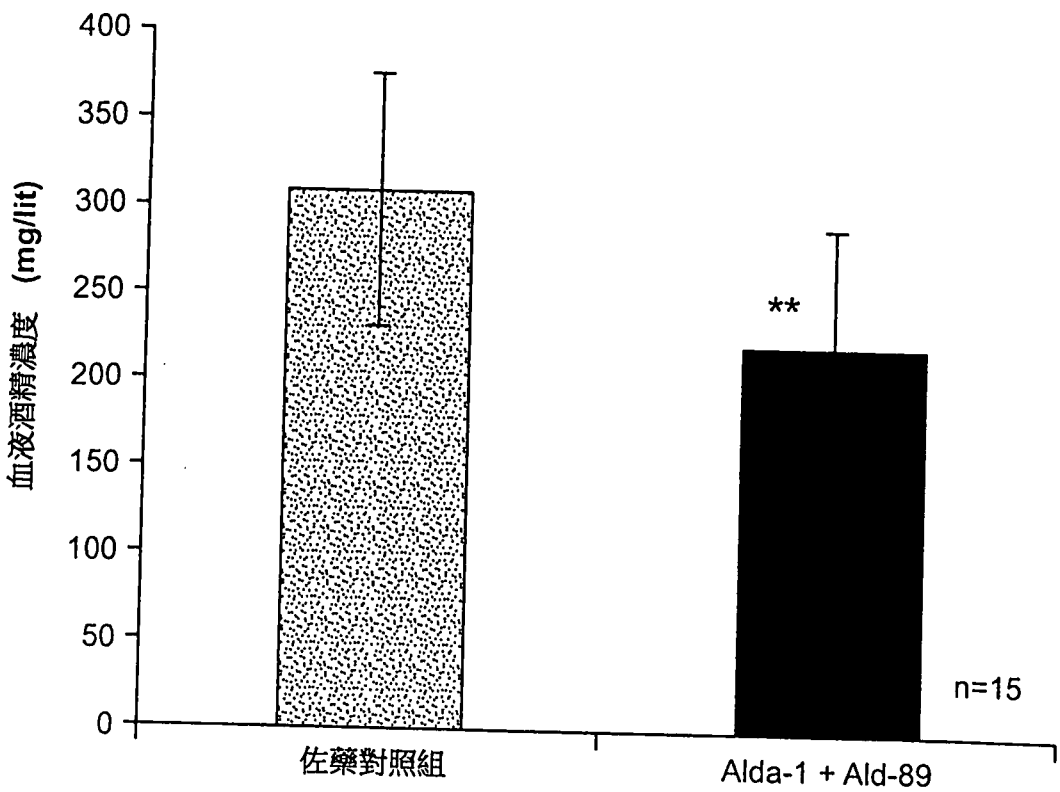

-15'
0'
30'
60'
90'
120'
Aldas
EtOH
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
行為評分
n=15
佐藥
Alda
30 min
60 min
90 min
120 min
行為評分
5: 喪失正位反射
4: 嚴重運動失調
3: 輕度運動失調
2: 鎮靜
1: 育成

圖25


400
350
300
250
200
150
100
50
0
血液酒精濃度 (mg/lit)
**
n=15
佐藥對照組
Alda-1 + Ald-89