

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 552**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2009 E 09812233 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2337563**

54 Título: **Moduladores de la actividad de la aldehidodeshidrogenasa y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

08.09.2008 US 95227 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.07.2014

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND
STANFORD JUNIOR UNIVERSITY (100.0%)
1705 El Camino Real
Palo Alto, CA 94306-1106, US**

72 Inventor/es:

**YANG, WENJIN;
CHEN, CHE-HONG y
MOCHLY-ROSEN, DARIA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 477 552 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moduladores de la actividad de la aldehydeshidrogenasa y métodos de uso de los mismos

5 Antecedente

Las aldehydeshidrogenasas (ALDH) constituyen una familia de enzimas que tienen un papel crítico en la detoxificación de diversos aldehídos xenogénicos y biogénicos citotóxicos. Existen al menos 19 miembros/isozimas de la familia ALDH, donde las diversas isozimas pueden presentar diferente especificidad por el sustrato y/o localización celular con respecto a otros miembros de la familia.

Los aldehídos citotóxicos derivan de varias fuentes. Por ejemplo, las fuentes ambientales (externas) de aldehídos incluyen que son el resultado del consumo de etanol, el consumo de fuentes de alimentos, o de la ingestión de materiales peligrosos tales como cloruro de vinilo, plaguicidas, herbicidas, etc. Los aldehídos que pueden ser citotóxicos se pueden producir también biológicamente, por ejemplo, como resultado de estreses oxidativos tales como los que se producen en la isquemia, irradiación, o metabolismo o bioconversión de precursores celulares tales como neurotransmisores y fármacos. La acumulación de niveles citotóxicos de aldehídos, y/o defectos en la enzima ALDH, se han implicado en varias enfermedades y dolencias, o en un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. La gama de enfermedades implicadas incluye enfermedades neurodegenerativas, envejecimiento, cáncer, infarto de miocardio, ictus, dermatitis, diabetes, y enfermedades hepáticas.

La aldehydeshidrogenasa-2 (ALDH2) mitocondrial está codificada en el genoma nuclear y se transporta en la mitocondria. ALDH2 es una proteína tetramérica compuesta de cuatro subunidades idénticas, consistiendo cada una en 500 restos de aminoácidos. Este tetrámero se puede considerar como dímero o dímeros. La interfaz entre monómeros que forman un dímero es diferente y más extensa que la interfaz entre los dos dímeros que forman el tetrámero. Cada subunidad está compuesta por tres dominios principales: el dominio catalítico, la coenzima o dominio de unión a NAD⁺, y el dominio de oligomerización.

Existe necesidad en la técnica de moduladores de la actividad enzimática de la aldehydeshidrogenasa. Bibliografía

Larson y col. (2005) J. Virol. Chem. 280:30550; Li y col., (2006) J. Clin. Invest. 116:506; Publicación de la Patente de los Estados Unidos N°. 20050171043; WO 2005/057213; WO 2008/112164.

35 Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que funcionan como moduladores de la actividad de la aldehydeshidrogenasa; y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. La presente invención proporciona métodos terapéuticos que implican administrar un compuesto sujeto, o una composición farmacéutica sujeto.

40 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A y la Figura 1B proporcionan la secuencia de aminoácidos de la ALDH2 humana (SEC ID N°: 1) y la secuencia de aminoácidos de una variante E487K de la ALDH2 humana, respectivamente.

Las Figuras 2A y 2B proporcionan secuencias de aminoácidos de la ALDH1 ilustrativas.

La Figura 3 proporciona una secuencia de aminoácidos de la ALDH3 ilustrativa.

La Figura 4 representa esquemáticamente un ensayo enzimático de la aldehydeshidrogenasa fluorescente.

50 Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término "aldehydeshidrogenasa" o "ALDH" se refiere a una enzima que oxida un aldehído (por ejemplo, un aldehído xenogénico, un aldehído biogénico, o un aldehído producido a partir de un compuesto que se ingiere, inhala, o absorbe) a su correspondiente ácido en una reacción dependiente de NAD⁺ o una reacción dependiente de NADP⁺. Por ejemplo, ALDH oxida los aldehídos derivados de la rotura de los compuestos, por ejemplo, los compuestos tóxicos que se ingieren, que se absorben, que se inhalan, o que se producen durante el metabolismo normal. Un ejemplo de un aldehído biogénico es acetaldehído producido como un producto de actividad de la alcoholdehidrogenasa en etanol ingerido.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aldehydeshidrogenasa" o "ALDH" se refiere a una enzima que oxida un aldehído (por ejemplo, un aldehído xenogénico, un aldehído biogénico, o un aldehído producido a partir de un compuesto que se ingiere, inhala, o absorbe) a su correspondiente ácido en una reacción dependiente de NAD⁺ o una reacción dependiente de NADP⁺. Por ejemplo, ALDH oxida los aldehídos derivados de la rotura de los compuestos, por ejemplo, los compuestos tóxicos que se ingieren, que se absorben, que se inhalan, que se producen como resultado del estrés oxidativo, o que se producen durante el metabolismo normal, por ejemplo, la conversión de retinaldehído a ácido retinoico. Un ejemplo de un aldehído biogénico es acetaldehído producido como un producto de actividad de la alcoholdehidrogenasa en etanol ingerido. Una aldehydeshidrogenasa puede presentar también

actividad esterasa y/o actividad reductasa.

El término "ALDH" abarca la ALDH que se encuentra en el citosol, en la mitocondria, microsoma, u otro compartimento celular. El término "ALDH" abarca la ALDH que se encuentra principalmente en uno o unos pocos tejidos, por ejemplo, córnea, saliva, hígado, etc., o en citoblastos y embriones. El término "ALDH" abarca cualquiera de las isozimas ALDH conocidas, incluyendo ALDH1, ALDH2, ALDH3, ALDH4, ALDH5, etc.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aldehidodeshidrogenasa mitocondrial-2" o "ALDH2" se refiere a una enzima que oxida un aldehído (por ejemplo, un aldehído xenogénico, un aldehído biogénico, o un aldehído producido a partir de un compuesto que se ingiere, inhala, o absorbe) a su correspondiente ácido en una reacción dependiente de NAD⁺. Por ejemplo, ALDH2 oxida los aldehídos derivados de la rotura de los compuestos, por ejemplo, los compuestos tóxicos que se ingieren, que se absorben, que se inhalan, o que se producen durante el metabolismo normal. La ALDH2 mitocondrial se encuentra naturalmente en mitocondrias.

El término "ALDH2" abarca la ALDH2 de diversas especies. Las secuencias de aminoácidos de la ALDH2 de diversas especies están públicamente disponibles. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de la ALDH2 humana se encuentra con los N^{os} de Acceso del GenBank AAH02967 y NP_000681; una secuencia de aminoácidos de la ALDH2 de ratón se encuentra con el N^o de Acceso del GenBank NP_033786; una secuencia de aminoácidos de la ALDH2 de rata se encuentra con el N^o de Acceso del GenBank NP_115792. El término "ALDH2" abarca una aldehidodeshidrogenasa que presenta especificidad por el sustrato, por ejemplo, que oxida preferentemente los aldehídos alifáticos. El término "ALDH2" abarca un polipéptido enzimáticamente activo que tiene al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 %, de identidad de la secuencia de aminoácidos con los aminoácidos 18-517 de la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N^o: 1 (Figura 1A) o SEC ID N^o: 2 (Figura 1B).

El término "ALDH2" tal como se usa en el presente documento abarca también fragmentos, proteínas de fusión, y variantes (por ejemplo, variantes que tienen una o más sustituciones de aminoácidos, adiciones, deleciones, y/o inserciones) que retienen la actividad enzimática de la ALDH2. Variantes de la ALDH2 específicas enzimáticamente activas, o fragmentos, proteínas de fusión, y similares se pueden verificar adaptando los métodos descritos en el presente documento. Un ejemplo de una variante de ALDH2 es un polipéptido ALDH2 que comprende una sustitución Glu-por-Lys en la posición de aminoácido 487 de la ALDH2 humana, tal como se representa gráficamente en la Figura 1B (aminoácido 504 de la SEC ID N^o:2), o en una posición correspondiente al aminoácido 487 de la ALDH2 humana. Esta mutación se denomina "mutación E487K"; la "variante E487K"; o como el "polimorfismo Glu504Lys". Véase, por ejemplo, Larson y col. (2005) J. Biol. Chem. 280:30550; y Li y col. (2006) J. Clin. Invest. 116:506. Una variante de ALDH2 retiene al menos aproximadamente un 1 % de la actividad enzimática de una enzima ALDH2 natural. Por ejemplo, la variante E487K retiene al menos aproximadamente un 1 % de la actividad de una enzima que comprende la secuencia de aminoácidos representada gráficamente en la Figura 1A (SEC ID N^o:1). "ALDH2" incluye una enzima que convierte el acetaldehído en ácido acético, por ejemplo, donde el acetaldehído se forma *in vivo* mediante la acción de la alcohol deshidrogenasa o del metanol ingeridos.

Tal como se usa en el presente documento, "ALDH1" se refiere a una aldehidodeshidrogenasa citosólica que oxida un aldehído (por ejemplo, un aldehído xenogénico, un aldehído biogénico, o un aldehído producido a partir de un compuesto que se ingiere, inhala, o absorbe) a su correspondiente ácido en una reacción dependiente de NAD⁺.

El término "ALDH1" abarca ALDH1 de diversas especies. Las secuencias de aminoácidos de la ALDH1 de diversas especies están públicamente disponibles. Véase, por ejemplo, N^{os} de acceso del GenBank AAC51652 (ALDH1 de Homo sapiens); NP_000680 (ALDH1 de Homo sapiens); AAH61526 (ALDH1 de Rattus norvegicus); AA105194 (ALDH1 de Bos taurus); y NP_036051 (ALDH1 de Mus musculus). El término "ALDH1" tal como se usa en el presente documento abarca fragmentos, proteínas de fusión, y variantes (por ejemplo, variantes que tienen una o más sustituciones de aminoácidos, adiciones, deleciones, y/o inserciones) que retienen la actividad enzimática de la ALDH1. El término "ALDH1" abarca una aldehidodeshidrogenasa que oxida aldehídos aromáticos, incluyendo los de naftaldehído, fenantrenaldehído, y la serie de cumarinaldehídos, así como aldehídos poliaromáticos complejos. El término "ALDH1" abarca una aldehidodeshidrogenasa citosólica. ALDH1 no acepta la coenzima NADP⁺, sino que en vez de esto usa la coenzima NAD⁺.

El término "ALDH1" abarca un polipéptido enzimáticamente activo que tiene al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 %, de identidad de la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N^o: 3 o en la SEC ID N^o: 4 (representadas gráficamente en las Figuras 2A y 2B, respectivamente).

El término "ALDH3" abarca la ALDH3 de diversas especies. Las secuencias de aminoácidos de la ALDH3 de diversas especies están públicamente disponibles. Véase, por ejemplo, N^{os} de acceso del GenBank AAB26658 (ALDH3 de Homo sapiens), NP_000683 (ALDH3 de Homo sapiens), P30838 (ALDH3 de Homo sapiens), NP_001106196 (ALDH3 de Mus musculus), y AAH70924 (ALDH3 de Rattus norvegicus). el término "ALDH3" tal como se usa en el presente

- 5 documento abarca también fragmentos, proteínas de fusión, y variantes (por ejemplo, variantes que tienen una o más sustituciones de aminoácidos, adiciones, deleciones, y/o inserciones) que retienen la actividad enzimática de la ALDH3. El término "ALDH3" abarca una aldehidodeshidrogenasa que presenta aldehídos aromáticos, por ejemplo, aldehídos aromáticos oxidantes de la serie del 2-naftaldehído, pero inactivos para los 1-naftaldehídos y aldehídos poliaromáticos superiores. El término "ALDH3" abarca una aldehidodeshidrogenasa que puede usar NAD⁺ y NADP⁺ como sustratos simultáneos. El término "ALDH3" abarca la aldehidodeshidrogenasa que se encuentra naturalmente en la saliva y en la córnea.
- 10 El término "ALDH3" abarca un polipéptido enzimáticamente activo que tiene al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 %, de identidad de la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 5 (como se representa gráficamente en la Figura 3).
- 15 El término "ALDH5" (denominado también "semialdehidodeshidrogenasa succínica") abarca una enzima dependiente de NAD⁺ que oxida el semialdehído a succinato. ALDH5 está implicada en el catabolismo del ácido 4-aminobutírico (GABA). La ALDH5 que se produce naturalmente se puede encontrar en la mitocondria de las células eucariotas. El término "ALDH5" abarca un polipéptido enzimáticamente activo que tiene al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 %, de identidad de la secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos que se muestra con el N° de acceso del GenBank AAH34321.
- 20 El término "compuesto aislado" significa un compuesto que se ha separado sustancialmente de, o enriquecido con respecto a, otros compuestos que se producen en la naturaleza. los compuestos aislados son al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 % puros, al menos aproximadamente el 95 % puros, al menos aproximadamente el 98 % puros, o al menos aproximadamente el 99 % puros, en peso. La presente invención se entiende que comprende diastereómeros así como en sus formas racémicas y enantioméricamente puras resueltas, y en sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 "Tratar" o "tratamiento" de una dolencia o enfermedad incluye: (1) evitar al menos un síntoma de las dolencias, es decir, lo que ocasiona que un síntoma clínico no se desarrolle significativamente en un mamífero que puede estar expuesto a o predisposto a la enfermedad pero que no experimenta o muestra aún los síntomas de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas, o (3) aliviar la enfermedad, es decir, producir la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.
- 30 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero u otro sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente, en combinación con otro agente, o solo en una o más dosis, para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto que se va a tratar.
- 35 Los términos "sujeto", "individuo", y "paciente" se usan de manera indistinta para un miembro o miembros de cualquier especie de mamífero o no de mamífero que puede tener una necesidad de métodos, composiciones y tratamientos farmacéuticos descritos en el presente documento. Los sujetos y pacientes incluyen de esta manera, sin limitación, primates (incluyendo seres humanos), caninos, felinos, ungulados (por ejemplo, equinos, bovinos, porcinos (por ejemplo, cerdos)), aves, y otros sujetos mamíferos humanos y no humanos que tienen importancia comercial (por ejemplo, animales de ganadería y domesticados) son de particular interés.
- 40 "Mamífero" se refiere a un miembro o miembros de cualquier especie de mamífero, e incluye, a modo de ejemplo, caninos; felinos; equinos; bovinos; ovinos; roedores, etc., y primates, por ejemplo, seres humanos. Modelos animales no humanos, especialmente mamíferos, por ejemplo, un primate no humano, un murino (por ejemplo, un ratón, una rata), lagomorfos, etc., se puede usar para investigaciones experimentales.
- 45 El término "forma farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un compuesto sujeto calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente farmacéuticamente aceptable, portador o vehículo. Las especificaciones de las formas farmacéuticas novedosas de la presente invención dependen del compuesto concreto empleado y del efecto que se va a conseguir, y de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el hospedador.
- 50 El término "condiciones fisiológicas" se entiende que abarca aquellas condiciones compatibles con las células vivas, por ejemplo, predominantemente las condiciones de temperatura, pH, salinidad, etc., que son compatibles con las células vivas.
- 55 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", "diluyente farmacéuticamente aceptable", "portador farmacéuticamente aceptable", y "adyuvante farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente, diluyente, portador, y adyuvante que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que son generalmente seguros, no tóxicos y ni
- 60
- 65

biológicamente ni de otra manera indeseables, e incluyen un excipiente, diluyente, portador, y adyuvante que son aceptables para el uso veterinario así como para el uso farmacéutico humano. "Un excipiente, diluyente, portador y adyuvante farmacéuticamente aceptables" como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluyen uno y más de uno de dicho excipiente, diluyente, portador, y adyuvante.

5 Tal como se usa en el presente documento, se entiende que una "composición farmacéutica" abarca una composición adecuada para la administración a un sujeto, tal como un mamífero, especialmente un ser humano. En general un "composición farmacéutica" es estéril, y está exenta de contaminantes que son capaces de estimular una respuesta indeseable en el sujeto (por ejemplo, el(los) compuesto(s) en la composición farmacéutica es(son) de calidad farmacéutica). Se pueden diseñar composiciones farmacéuticas para la administración a sujetos o pacientes en necesidad de las mismas mediante numerosas rutas de administración diferentes que incluyen la oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, intratraqueal y similar. En algunas realizaciones la composición es adecuada para la administración mediante una ruta transdérmica, usando un potenciador de la penetración diferente que el dimetilsulfóxido (DMSO). En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración mediante una ruta diferente de la administración transdérmica. Una composición farmacéutica incluirá en algunas realizaciones un compuesto sujeto y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, un excipiente farmacéuticamente aceptable es diferente de DMSO.

20 Tal como se usa en el presente documento, los "derivados farmacéuticamente aceptables" de un compuesto de la invención incluyen sales, ésteres, éteres enólicos, éteres enólicos, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, sus hidratos o profármacos. Los expertos en la técnica pueden preparar fácilmente dichos derivados utilizando métodos conocidos para dicha derivatización. Los compuestos producidos se pueden administrar a animales o seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son y son tanto farmacéuticamente activos como profármacos.

25 Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que tiene la actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidribenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 4-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor se sustituye por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o coordinadas con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

40 Un "éster farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de la invención significa una éster que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor, e incluye, pero no se limita a, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, ésteres de cicloalquilo y heterociclilo de grupos ácidos, incluyendo, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácido fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos.

50 Un "éter enólico farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de la invención significa un éter enólico que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor, e incluye, pero no se limita a, derivados de fórmula $C=C(OR)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo.

55 Un "solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de la invención significa un complejo de solvato o hidrato que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor, e incluye, pero no se limita a, complejos de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente o agua, o 1 a aproximadamente 100, o 1 a aproximadamente 10, o 1 a aproximadamente 2, 3 o 4, moléculas de disolvente o agua.

60 "Profármacos" significa cualquier compuesto que libera un fármaco progenitor activo de acuerdo con una o más de las fórmulas genéticas que se muestran a continuación *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de una o más de las fórmulas genéticas que se muestran a continuación se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la fórmula genérica de tal manera que las modificaciones se pueden escindir *in vivo* para liberar el compuesto progenitor. Los profármacos incluyen compuestos de una o más de las fórmulas genéricas que se muestran a continuación donde un grupo hidroxilo, amino, o sulfidrido en una o más de las fórmulas genéricas que se muestran a continuación se unen a cualquier grupo que se puede escindir *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, o sulfidrido libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres, (por ejemplo, acetato, formato, y derivados de benzoato), carbamatos (por

ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en compuestos de una o más de las fórmulas genéricas que se muestran a continuación, y similares.

5 El término "grupo orgánico" y "radical orgánico" tal como se usa en el presente documento significa cualquier grupo que contiene carbono, incluyendo grupos hidrocarburo que se clasifican como un grupo alifático, grupo cíclico, grupo aromático, sus derivados funcionalizados y/o sus diversas combinaciones. El término "grupo alifático" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado saturado o insaturado y que abarca grupos alquilo, alqueno, y grupos alquino, por ejemplo. El término "grupo alquilo" significa un grupo o cadena de hidrocarburo lineal o ramificado saturado, sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁ a C₈) que incluye, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, heptilo, 10 isopropilo, n-octilo, dodecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, y similares. Los sustituyentes adecuados incluyen carboxi, carboxi protegido, amino, amino protegido, halo, hidroxilo, hidroxilo protegido, nitro, ciano, amino monosustituido, amino monosustituido protegido, amino disustituido, alcoxi C₁ a C₇, acilo C₁ a C₇, aciloxi C₁ a C₇, y similares. El término "alquilo sustituido" significa el grupo alquilo anteriormente definido sustituido de una a tres veces por un hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, ciano, halo, trifluorometilo, amino monosustituido, amino disustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior, carboxi, carboxi protegido, o un carboxi, amino, y/o una sal de hidroxilo. Tal como se usa junto con los sustituyentes de los anillos de heteroarilo, los términos "(cicloalquil)alquilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido" son tal como se define a continuación sustituidos con los mismos grupos que se relacionan para un grupo "alquilo sustituido". El término "grupo alqueno" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado insaturado, con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, tales como un grupo vinilo. El término "grupo alquino" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado insaturado, con uno o más triples enlaces carbono-carbono. El término "grupo cíclico" significa un grupo hidrocarburo de anillo cerrado que se clasifica como un grupo alicíclico, grupo aromático, o grupo heterocíclico. El término "grupo alicíclico" significa un grupo hidrocarburo cíclico que tiene propiedades que se asemejan a las de los grupos alifáticos. El término "grupo aromático" o "grupo arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático mono o policíclico, y puede incluir uno o más heteroátomos, y que se definen adicionalmente a continuación. 20 El término "grupo heterocíclico" significa un hidrocarburo de anillo cerrado en el que uno o más de los átomos en el anillo son un elemento diferente del carbono (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.), y que se definen adicionalmente a continuación.

30 Los "grupos orgánicos" se pueden funcionalizar o comprender de otra manera funcionalidades adicionales asociadas con el grupo orgánico, tales como carboxilo, amino, hidroxilo, y similares, que puede estar protegido o no protegido. Por ejemplo, se pretende que la frase "grupo alquilo" incluya no solo los sustituyentes alquilo de un hidrocarburo saturado de cadena abierta puro, tales como metilo, etilo, propilo, t-butilo, y similares, sino también los sustituyentes alquilo que soportan sustituyentes adicionales conocidos en la materia, tales como hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, átomos de halógeno, ciano, nitro, amino, carboxilo, etc. De esta manera, "grupo alquilo" incluye éteres, ésteres, haloalquilos, nitroalquilos, carboxialquilos, hidroxialquilos, sulfoalquilos, etc. 35

Los términos "halo" y "halógeno" se refieren a flúor, cloro, grupos bromo o yodo. Puede haber uno o más halógenos, que son iguales o diferentes. Los halógenos de particular interés incluyen grupos cloro y bromo.

40 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que se ha definido anteriormente que está sustituido por uno o más átomos de halógeno. Los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes. El término "dihaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que se describe anteriormente que está sustituido por dos grupos halo, que pueden ser iguales o diferentes. El término "trihaloalquilo" se refiere a un grupo haloalquilo que se define anteriormente que está sustituido por tres grupos halo, que pueden ser iguales o diferentes. El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo haloalquilo que se define anteriormente donde cada átomo de hidrógeno en el grupo alquilo se ha sustituido por un átomo de halógeno. El término "perfluoroalquilo" se refiere a un grupo haloalquilo que se define anteriormente donde cada átomo de hidrógeno en el grupo alquilo se ha sustituido por un átomo de flúor. 45

50 El término "cicloalquilo" significa un anillo mono, bi, o tricíclico saturado que está completamente saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos de dicho grupo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, cis- o trans decalina, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, ciclohex-1-enilo, ciclopent-1-enilo, 1,4-ciclooctadienilo, y similares.

55 El término "(cicloalquil)alquilo" significa el grupo alquilo anteriormente definido sustituido por uno de los anteriores anillos de cicloalquilo. Los ejemplos de dicho grupo incluyen (ciclohexil)metilo, 3-(ciclopropil)-n-propilo, 5-(ciclopentil)hexilo, 6-(adamantil)hexilo, y similares.

60 El término "fenilo sustituido" especifica un grupo fenilo sustituido con uno o más restos, y en algunos casos uno, dos, o tres restos escogidos entre los grupos que consisten en halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁ a C₇, alcoxi C₁ a C₇, acilo C₁ a C₇, aciloxi C₁ a C₇, carboxi, oxicarboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, amino, amino protegido, amino (monosustituido), amino (monosustituido) protegido, amino (disustituido), carboxamida, carboxamida protegida, N-(alquil C₁ a C₆)carboxamida, N-(alquil C₁ a C₆)carboxamida protegida, N,N-di(alquil C₁ a C₆)carboxamida, trifluorometilo, N-(alquil C₁ a C₆)sulfonil)amino, N-(fenilsulfonil)amino o fenilo, sustituido o no sustituido, de tal manera que, por ejemplo, da como resultado un grupo bifenilo o naftilo. 65

Los ejemplos del término "fenilo sustituido" incluyen un grupo mono o di(halo) fenilo tal como 2, 3 o 4 clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2, 3 o 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2, 3 o 4-fluorofenilo y similares; un grupo mono o di(hidroxi)fenil tal como 2, 3, o 4-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, sus derivados hidroxí y similares; un grupo nitrofenilo tal como 2, 3, 0 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo, 2, 3 o 4-cianofenilo; un grupo mono o di(alquil)fenilo tal como 2, 3, o 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2, 3 o 4-(isopropil)fenilo, 2, 3, o 4-etilfenilo, 2, 3 o 4 (n-propil)fenilo y similares; un grupo mono o di(hidroxi)fenilo, por ejemplo, 2,6-dimetiloxifenilo, 2, 3 o 4-(isopropoxi)fenilo, 2, 3 o 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y similares; 2, 3 o 4-trifluorometilfenilo; un grupo mono o dicarboxifenilo o un grupo (carboxi)fenilo protegido tal como 2, 3 o 4-carboxifenilo o 2,4-di(carboxi)fenilo protegido; un mono o di(hidroxi)metilfenilo o (hidroximetil)fenilo protegido tal como 2, 3 or 4-(hidroximetil)fenil o 3,4- di(hidroximetil)fenilo; a mono o di(aminometil)fenilo o (aminometil)fenilo protegido tal como 2, 3 o 4-(aminometil)fenilo o 2,4-(aminometil)fenilo protegido; o un mono- o di(N-(metilsulfonilamino))fenilo tal como 2, 3 o 4-(N-(metilsulfonilamino))fenilo. Asimismo, el término "fenilo sustituido" representa grupos fenilo disustituídos donde los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4- bromofenilo, 4-edil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxy-4-clorofenilo y similares.

El término "(fenil)alquilo sustituido" significa uno de los grupos fenilo anteriormente sustituidos unido a uno de los grupos alquilo anteriormente descritos. Los ejemplos de dichos grupos incluyen 2-fenil-1-choroetilo, 2-(4'-metoxifenil)etilo, 4-(2',6'-dihidroxifenil)n-hexilo, 2-(5'-ciano-3'-metoxifenil)n-pentilo, 3-(2',6'-dimetilfenil)n-propilo, 4-choro-3- aminobencilo, 6-(4'-metoxifenilo)-3-carboxi(n-hexilo), 5-(4'-aminometilfenil)-3-(aminometil)n-pentilo, 5-fenil-3-oxo-n-pent-1-ilo, (4-hidroxinaft-2-yl)metil y similares.

Tal como se ha señalado anteriormente, el término "aromático" o "arilo" se refiere a anillos carbocíclicos de seis miembros. Tal como se ha señalado anteriormente, el término "heteroarilo" denota anillos de cinco miembros o seis miembros opcionalmente sustituidos, tal como átomos de oxígeno, átomos de azufre y/o nitrógeno, En nitrógeno particularmente, tanto solos como junto con átomos de azufre u oxígeno del anillo.

Adicionalmente, los anillos de cinco miembros o seis miembros opcionalmente sustituidos anteriores pueden fusionarse opcionalmente en un sistema de anillo de 5 miembros o 6 miembros. Por ejemplo, los anillos se pueden fusionar opcionalmente con un sistema de anillo de 5 miembros o 6 miembros aromático tal como un sistema de piridina o triazol, y preferentemente a un anillo de benceno.

Los siguientes sistemas de anillo son ejemplos de radicales heterocíclicos (tanto sustituidos como no sustituidos) denotados por el término tienilo del "heteroarilo", furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, triazinilo, tiadiazinil tetrazolo, 1,5-[b]piridazinil y purinilo, así como derivados benzo-fusionados, por ejemplo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo e indolilo.

Los sustituyentes para los anteriores anillos de heteroarilo opcionalmente sustituidos tienen de uno a tres halo, trihalometilo, amino, amino protegido, sales de amino, amino monosustituido, amino disustituido, carboxi, carboxi protegido, sales de carboxilato, hidroxí, hidroxí protegido, sales de un grupo hidroxí, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo, y (fenil)alquilo sustituido Los sustituyentes para el grupo heteroarilo se han definido anteriormente, o en el caso de trihalometilo, pueden ser trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, o triyodometilo. tal como se usa con los anteriores sustituyentes para los anillos de heteroarilo, Tal como se usa junto con los sustituyentes de los anillos de heteroarilo, "alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi C₁ a C₄, de igual forma, "alquiltio inferior" significa un grupo alquiltio C₁ a C₄.

El término "amino(monosustituido)" se refiere a un grupo amino con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, acilo C₁ a C₄, alqueno C₂ a C₇, alqueno C₂ a C₇ sustituido, alquinilo C₂ a C₇, alquilarilo C₇ to C₁₆, alquilarilo C₇ a C₁₆sustituido y un grupo heteroarilo. El amino (monosustituido) puede tener adicionalmente un grupo protector de amino abarcado por el término "amino (monosustituido) protegido" El término "amino(disustituido)" se refiere a grupos amino con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, acilo C₁ a C₇, alqueno C₂ a C₇, alquinilo C₂ a C₇, alquilarilo C₇ to C₁₆, alquilarilo C₇ a C₁₆sustituido y heteroarilo. Los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

El término "heteroaril(alquilo)" denota un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, sustituido en cualquier posición mediante un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento, circunstancia, característica, o elemento puede, pero no es necesario que se produzca, y que la descripción incluye casos donde dicho acontecimiento o circunstancia tiene lugar y casos en los que no tiene lugar. Por ejemplo, "grupo heterociclo opcionalmente mono o disustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede, pero no es necesario que esté presente, y la descripción incluye situaciones donde el grupo heterociclo está mono o disustituido con un grupo alquilo y situaciones donde el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de la unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y aquellos que no son imágenes especulares superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, se une a cuatro grupos diferentes, es posible una pareja de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en la que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levorrotatoria (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir tanto como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Un compuesto sujeto puede poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden por tanto producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como sus mezclas. Salvo que se indique otra cosa, la descripción o denominación de un compuesto concreto en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se pretende que incluya enantiómeros individuales y las mezclas, racémicas o de otra forma, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la materia (véase, por ejemplo, la discusión en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

"En combinación con" tal como se usa en el presente documento se refiere a los usos donde, por ejemplo, el primer compuesto se administra durante el curso completo de administración del segundo compuesto; donde el primer compuesto se administra durante un periodo de tiempo que se solapa con la administración del segundo compuesto, por ejemplo, donde la administración del primer compuesto que comienza antes de la administración del segundo compuesto y la administración del primer compuesto finaliza antes de que finalice la administración del segundo compuesto; donde la administración del segundo compuesto que comienza antes de la administración del primer compuesto y la administración del segundo compuesto finaliza antes de que finalice la administración del primer compuesto; donde la administración del primer compuesto que comienza antes de que comience la administración del primer compuesto y la administración del segundo compuesto finaliza antes de que finalice la administración del primer compuesto; donde la administración del segundo compuesto que comienza antes de que comience la administración del primer compuesto y la administración del primer compuesto finaliza antes de que finalice la administración del segundo compuesto. De este modo, "en combinación" puede referirse también a un régimen que implica la administración de dos o más compuestos. "En combinación con" tal como se usa en el presente documento se refiere a la administración de dos o más compuestos que se pueden administrar en la misma o diferentes formulaciones, mediante rutas iguales o diferentes, y en el mismo o diferente tipo de forma farmacéutica.

Antes de que se describa adicionalmente la presente invención, Debe entenderse que esta invención no se limita a las realizaciones concretas descritas, como tales pueden, por supuesto, variar. Debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento es a fin de describir solo realizaciones concretas, y no se pretende que sea limitante, debido a que el alcance de la presente invención se limitará solo por las reivindicaciones adjuntas.

Donde se proporciona un intervalo de valores, debe entenderse que cada valor que interviene, hasta el décimo de la unidad del límite inferior a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de este intervalo y de cualquier valor indicado o interviniente en este intervalo indicado, está abarcado en la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse de forma independiente en los intervalos más pequeños, y también están incluidos en la invención, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Donde el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de aquellos límites incluidos están también incluidos en la invención.

A no ser que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento para llevar a la práctica o en el ensayo de la presente invención, se describen ahora los métodos y materiales preferidos.

Se debe indicar que, tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, Las formas singulares "un", "uno", y "el" incluyen los referentes plurales a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un agonista de ALDH" incluye una pluralidad de dichos agonistas y la referencia a "la composición farmacéutica" incluye la referencia a una o más composiciones farmacéuticas y sus equivalentes conocidos por los expertos en la materia, y así sucesivamente. Se señala además que las reivindicaciones pueden representarse para excluir cualquier elemento opcional. De este modo, se pretende que esta indicación sirva como antecedente base para el uso de dicha terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y similares junto con la enumeración de los elementos reivindicados, o el uso de una limitación "negativa".

Las publicaciones descritas en el presente documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe tomarse como una admisión de

que la presente invención no tiene el derecho de anteceder a publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que pueden necesitar confirmarse de forma independiente.

5 Descripción detallada

La presente invención proporciona compuestos tal como se define en la reivindicación 1 que funcionan como moduladores de la actividad enzimática de la aldehidodeshidrogenasa (ALDH), así como las composiciones y formulaciones que comprenden los compuestos. La presente invención proporciona métodos terapéuticos que implican administrar un compuesto sujeto, o una composición farmacéutica sujeto.

Agonistas de ALDH (por ejemplo, ALDH1, ALDH2, ALDH3, ALDH4, ALDH5, etc.) son útiles para tratar varios trastornos, incluyendo, por ejemplo, dolencias que implican estrés isquémico, enfermedades crónicas asociadas a radicales libres, enfermedades agudas asociadas a radicales libres, insensibilidad a la nitroglicerina (por ejemplo, en angina e insuficiencia cardíaca), hipertensión, diabetes, y osteoporosis. Los agonistas de ALDH son también útiles para reducir el nivel en un individuo de un compuesto tal como etanol, metanol, monoetil éter de etilenglicol, poli(cloruro de vinilo), aldehídos xenogénicos, y aldehídos biogénicos. Los agonistas de ALDH son también útiles para reducir el nivel en un individuo de un compuesto que, cuando se ingiere, absorbe, o inhala, proporciona un aumento en un sustrato aldehído para la ALDH. La presente invención proporciona métodos terapéuticos que implican administrar un compuesto sujeto, o una composición farmacéutica sujeto.

En algunas realizaciones, los individuos que se van a tratar son seres humanos. En algunas realizaciones, un ser humano que se va a tratar de acuerdo con un método sujeto es uno que tiene dos alelos ALDH2 "naturales", por ejemplo, la ALDH2 codificada por los dos alelos ALDH2 naturales tiene un ácido glutámico en la posición 487, Tal como se representa gráficamente en la Figura 1A. En otras realizaciones, un ser humano que se va a tratar de acuerdo con un método sujeto es uno que tiene dos alelos ALDH2*2", por ejemplo, la ALDH2 codificada por uno o ambos alelos ALDH2 comprende una lisina como aminoácido en la posición 487, Tal como se representa gráficamente en la Figura 1B. El polimorfismo E487K es un polimorfismo semidominante, y da como resultado un tetrámero de ALDH2 que tiene una actividad enzimática significativamente menor que la ALDH2 "natural". Por tanto, los individuos que son heterocigóticos u homocigóticos para el alelo ALDH2*2 tienen niveles de actividad de la ALDH2 *in vivo* mucho menores que los individuos que son homocigóticos para el alelo ALDH2 "natural". Se espera que los individuos que son heterocigóticos u homocigóticos para el alelo ALDH2*2 se beneficien del tratamiento con un agonista de ALDH2 sujeto, debido a que el nivel de actividad de ALDH2 en dichos individuos es particularmente bajo, y se esperaría que cualquier aumento de los niveles de actividad de ALDH2 proporcione un efecto terapéutico. Cualquier aumento en la actividad de ALDH2 sería beneficioso en el tratamiento de dolencias tales como trastornos isquémicos, aumentando la sensibilidad de dichos individuos a la nitroglicerina, etc., tal como se detalla en lo sucesivo.

MODULADORES DE LA ALDEHIDODESHIDROGENASA

La presente invención proporciona compuestos que funcionan como moduladores de la actividad de la aldehidodeshidrogenasa (ALDH); y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. La presente invención proporciona compuestos que funcionan como moduladores de la actividad de la aldehidodeshidrogenasa-2 (ALDH2); y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta la actividad de una enzima ALDH2 "natural". En otras realizaciones, una agonista de ALDH sujeto aumenta la actividad de una enzima de ALDH2 variante que comprende una sustitución E^K en el aminoácido 487 de la enzima madura. En algunas realizaciones, un ser humano que se va a tratar de acuerdo con un método sujeto es uno que tiene dos alelos ALDH2 "naturales", por ejemplo, la ALDH2 codificada por los alelos ALDH2 naturales tiene un ácido glutámico en la posición 487 de la proteína madura (aminoácido 504 de la proteína que incluye el péptido líder), Tal como se representa gráficamente en la Figura 1A. En otras realizaciones, un ser humano que se va a tratar de acuerdo con un método sujeto es uno que tiene dos alelos ALDH2*2", por ejemplo, la ALDH2 codificada por uno o ambos alelos ALDH2 comprende una lisina como aminoácido en la posición 487 de la proteína madura (aminoácido 504 de la proteína que incluye el péptido líder), Tal como se representa gráficamente en la Figura 1B. El polimorfismo E487K es un polimorfismo semidominante, y da como resultado un tetrámero de ALDH2 que tiene una actividad enzimática significativamente menor que la ALDH2 "natural". Por tanto, los individuos que son heterocigóticos u homocigóticos para el alelo ALDH2*2 tienen niveles de actividad de la ALDH2 *in vivo* mucho menores que los individuos que son homocigóticos para el alelo ALDH2 "natural". Se espera que los individuos que son heterocigóticos u homocigóticos para el alelo ALDH2*2 se beneficien del tratamiento con un agonista de ALDH2 sujeto, debido a que el nivel de actividad de ALDH2 en dichos individuos es particularmente bajo, y se esperaría que cualquier aumento de los niveles de actividad de ALDH2 proporcione un efecto terapéutico. Cualquier aumento en la actividad de ALDH2 sería beneficioso en el tratamiento de dolencias tales como trastornos isquémicos, aumentando la sensibilidad de dichos individuos a la nitroglicerina, etc., tal como se detalla en lo sucesivo.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto modula selectivamente (por ejemplo, aumenta) una actividad enzimática de una isozima ALDH concreta. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta selectivamente una actividad enzimática de ALDH1. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de

ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de ALDH1, pero no aumenta sustancialmente la misma actividad enzimática de una isozima ALDH diferente de ALDH1, por ejemplo, el agonista de ALDH aumenta una misma actividad enzimática de una isozima ALDH diferente de ALDH1, en todo caso, pero no más de aproximadamente un 15 %, por ejemplo, en menos de un 15 %, inferior al 10 %, inferior al 5 %, o menos de un 1 %.

5 En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto modula selectivamente (por ejemplo, aumenta) una actividad enzimática de una isozima ALDH concreta. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta selectivamente una actividad enzimática de ALDH2. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de ALDH2, pero no aumenta sustancialmente la misma actividad enzimática de una isozima ALDH diferente de ALDH2, por ejemplo, el agonista de ALDH aumenta una actividad enzimática de una isozima ALDH diferente de ALDH2, en todo caso, pero no más de aproximadamente un 15 %, por ejemplo, en menos de un 15 %, inferior al 10 %, inferior al 5 %, o menos de un 1 %.

15 En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto modula selectivamente (por ejemplo, aumenta) una actividad enzimática de una isozima ALDH concreta. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta selectivamente una actividad enzimática de ALDH3. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de ALDH3, pero no aumenta sustancialmente la misma actividad enzimática de una isozima ALDH diferente de ALDH3, por ejemplo, el agonista de ALDH aumenta una actividad enzimática de una isozima ALDH diferente de ALDH3, en todo caso, pero no más de aproximadamente un 15 %, por ejemplo, en menos de un 15 %, inferior al 10 %, inferior al 5 %, o menos de un 1 %.

25 En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta la actividad enzimática de ALDH2 y ALDH1. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta la actividad enzimática de ALDH2 y ALDH1, pero no aumenta sustancialmente la actividad enzimática de una isozima ALDH diferente de ALDH2 y ALDH1. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta la actividad enzimática de ALDH1 y ALDH2, donde la ALDH2 comprende una lisina en el aminoácido 487 de la proteína madura (aminoácido 504 de la proteína que incluye el péptido líder) tal como se representa en la Figura 1B.

30 Un agonista de ALDH sujeto aumentará en algunas realizaciones una actividad enzimática de un ALDH para un sustrato o clase concreta de sustratos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de una enzima ALDH3 para los aldehído poliaromáticos tales como fenantrenaldehído. Como otro ejemplo, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de una enzima ALDH1 para un sustrato tal como fenilacetaldhído. Como otro ejemplo, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de una enzima ALDH1 para un derivado de naftaldehído de la serie del fenantreno. Como otro ejemplo, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de una enzima ALDH3 para un aldehído alifático de cadena larga (por ejemplo, 6-metilox-2-naftaldehído; 2-naftaldehído; 6-dimetilamino-2-naftaldehído; etc.). Como otro ejemplo, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de una enzima ALDH2 (cualquier variante natural o E487K, o ambas) para acetaldhído.

40 En algunas realizaciones, un compuesto que modula la actividad de ALDH modula una actividad deshidrogenasa de ALDH, por ejemplo, el compuesto modula la actividad deshidrogenasa oxidando un aldehído (por ejemplo, un aldehído xenogénico, un aldehído biogénico, o un aldehído producido a partir de un compuesto que se ingiere, inhala, o absorbido) para el ácido correspondiente. En otras realizaciones, un compuesto que modula la actividad de ALDH modula una actividad esterasa de ALDH. En otras realizaciones, un compuesto que modula la actividad de ALDH modula una actividad reductasa de ALDH. Por ejemplo, ALDH puede convertir la nitroglicerina en óxido nítrico (NO) mediante su actividad reductasa.

50 Tal como se ha señalado anteriormente, en algunas realizaciones, un compuesto que modula la actividad de ALDH modula una actividad deshidrogenasa de ALDH, por ejemplo, el compuesto modula la actividad deshidrogenasa oxidando un aldehído (por ejemplo, un aldehído xenogénico, un aldehído biogénico, o un aldehído producido a partir de un compuesto que se ingiere, inhala, o absorbido) para el ácido correspondiente.

55 Varios compuestos puede proporcionar un aumento de los sustratos de aldehído para la ALDH (por ejemplo, ALDH2). Los ejemplos no limitantes de compuestos que pueden proporcionar un aumento de los sustratos de aldehído para la ALDH incluyen etanol; varios insecticidas; toxinas industriales tales como cloruros de vinilo (por ejemplo, cloruro de polivinilo); y piruvato. Por ejemplo, un compuesto se ingiere, absorbe (por ejemplo, a través de la piel), o inhala, por un mamífero y se convierte posteriormente en el mamífero en un sustrato aldehído para la ALDH.

60 Los aldehídos biogénicos incluyen aldehídos que se producen por un mamífero, por ejemplo, se producen metabólicamente por un mamífero. Los ejemplos no limitantes de aldehídos biogénicos incluyen ácidos grasos co-6 poliinsaturados, tales como malondialdehído (MDA); 3,4-dihidroxifenilacetaldhído (DOPAL); 3,4-dihidroxifenilglicolaldehído (DOPEGAL); hexanal; acroleína; glioxal; crotonaldehído; trans-2-nonenal; 4-oxo-2-nonenal; y 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) (véase por ejemplo, Ellis, *Pharmacology & Therapeutics* (2007) 115:13; Picklo y Montine (2007) *J Alzheimers Dis.* 12185); 3-aminopropanal (3-AP), un producto de poliamina oxidasa; y productos de tirosina, serina y treonina (véase Wood y col, *Brain Res* (2006)1095; 190); y retinaldehído (véase por ejemplo Chen y col, *Molecular Pharmacology* (1994) 46:88). Un ejemplo de un aldehído biogénico es acetaldhído

formado como un producto de actividad de la alcoholdehidrogenasa en etanol ingerido.

Los aldehídos xenogénicos incluyen los aldehídos ingeridos, absorbidos o inhalados por un mamífero a partir de una fuente externa al mamífero. los aldehídos xenogénicos incluyen, por ejemplo, formaldehído y glutaraldehído (por ejemplo, McGregor y col., Crit Rev Toxicol (2006) 36:821 y Pandey y col Hum Exp. Toxicol. (2000) 19 360); cloroacetaldehído (véase, por ejemplo, Richardson y col., Mutat. Research (2007) 636:178); y aldehídos reactivos presentes en cigarrillos (véase Aimth y col., Inhal. Toxicol. (2006) 18667).

Los ejemplos no limitantes de compuestos que son sustratos para la ALDH incluyen 3,4-dihidroxifenilacetaldéhid (DOPAL); 3,4-dihidroxifenilglicolaldehído (DOPEGAL); acroleína; formaldehído; acetaldéhid; propionaldehído; n-butilaldehído; capronaldehído; heptaldehído; pentaldehído; octilaldehído; decilaldehído; retinaldehído; 3-hidroxibenzaldehído; 2,5-dihidroxibenzaldehído; fenilacetaldéhid; 3-fenilpropionaldehído (véase, por ejemplo, Want y col. (2002) Drug Metabolism and Disposition 30:69J; aldehídos de cinamoilo e hidrocinaoilo y sus aldehídos derivados (por ejemplo, p-nitrocinaoaldehído, p-(dimetilamino)cinaoaldehído, hidrocinaoaldehído, y fenilpropionaldehído); benzaldehído y sus aldehídos derivados (por ejemplo 2,4-dinitro-benzaldehído, o-nitro-benzaldehído, p-nitro-benzaldehído, p-metil-benzaldehído, m-metilbenzaldehído, p-metoxi-benzaldehído, p-(dimetilamino)-benzaldehído, m-metoxi-benzaldehído, m-hidroxi-benzaldehído, 3,4-dimetoxi-benzaldehído, o-metoxi-benzaldehído); naftaldehído y sus aldehídos derivados (por ejemplo, 5-bromo-1-naftaldehído, 5-nitro-1-naftaldehído, 6-[O-(CH₂)₅-COOH]-2-naftaldehído, 6-(dimetilamino)-2-naftaldehído); coumarin-4-carboxaldehído y sus aldehídos derivados (por ejemplo, 7-acetoxi-coumarin-4-carboxaldehído, 7-(dimetilamino)-coumarin-4-carboxaldehído, 7-metoxi-coumarin-4-carboxaldehído, 6,7-dimetoxi-coumarin-4-carboxaldehído); quinolina, quinolinona carboxaldehído, y sus aldehídos derivados (por ejemplo, quinolina-3-carboxaldehído, 7-(dimetilamino)-2-quinolinona-4-carboxaldehído, quinolina-4-carboxaldehído, 6-metoxi-2-quinolinona-4-carboxaldehído); fenantreno-9-carboxaldehído; indol-3-aldehído, indol-3-acetaldehído; 5-metoxindol-3-carboxaldehído; 3-piridincarboxaldehído; fluoreno-2-carboxaldehído (véase, por ejemplo, Klyosov, (1996) Biochemistry 35:4457J; 4-hydroxynonenal; malondialdehyde; 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde; and 5-hydroxyindole-3-acetaldehyde. Véase, también, por ejemplo, Williams y col. (2005) Anal. Chem. 77:3383; Marchitti y col. (2007) Pharmacol. Rev. 59:125; y Hoffman y Maser (2007) Drug Metab. Rev. 39:87.

Agonistas de ALDH

La presente invención proporciona agonistas de ALDH (denominados también "activadores"); y las composiciones farmacéuticas que comprenden agonistas de ALDH. En otras realizaciones, un agonista de ALDH sujeto es selectivo para ALDH2. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto es también un agonista para una o más isozimas de ALDH además de para ALDH2. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto es también un agonista de ALDH2 y ALDH1. En otras realizaciones, un agonista de ALDH sujeto es también un agonista de ALDH2 y ALDH3. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en el documento WO 2008/112164 se excluye específicamente.

Un agonista de ALDH sujeto es útil para tratar varios trastornos, incluyendo, por ejemplo, dolencias que implican estrés isquémico, enfermedades crónicas asociadas a radicales libres, enfermedades agudas asociadas a radicales libres, insensibilidad a la nitroglicerina (por ejemplo, en angina e insuficiencia cardíaca), hipertensión, diabetes, convulsiones, cáncer, infarto agudo de miocardio, ictus, daño en la piel, dermatitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y osteoporosis. Un agonista de ALDH sujeto es también útil en la detoxificación de la dependencia del alcohol, envenenamiento por metanol, envenenamiento por monoetil éter de etilenglicol, y envenenamiento debido a otros compuestos de aldehído xenogénicos o biogénicos.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto presenta solubilidad mejorada en una solución fisiológica. Una "solución fisiológica" incluye diversos fluidos corporales (por ejemplo, sangre, suero, plasma, fluido cerebroespinal, orina, etc.); tampones tales como tampón Tris, ácido N-(2-Hidroxietil)piperazina-N'-(2-etanosulfónico) (HEPES), ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), sal sódica del ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), ácido 3-(N-Morfolino)propanosulfónico (MOPS), ácido N-tris[hidroximetil]metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS); una solución salina fisiológica (por ejemplo, NaCl 0,9 %); y similares. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene una solubilidad de entre aproximadamente 10 mM a aproximadamente 100 mM o más (por ejemplo, entre aproximadamente 10 mM a aproximadamente 25 mM, entre aproximadamente 25 mM a aproximadamente 50 mM, entre aproximadamente 50 mM a aproximadamente 75 mM, entre aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM, o más de 100 mM) en NaCl al 0,9 % a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 22 °C a aproximadamente 40 °C (por ejemplo, entre aproximadamente 22 °C a aproximadamente 25 °C, entre aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C, entre aproximadamente 30 °C a aproximadamente 35 °C, entre aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C).

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto presenta solubilidad mejorada en una solución fisiológica, en comparación con un compuesto descrito en, por ejemplo, WO 2008/112164. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto presenta al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos

aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 3 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 7 veces, al menos aproximadamente 10 veces, o más de 10 veces, una solubilidad aumentada en un líquido (por ejemplo, un líquido biológicamente compatible; un líquido farmacéuticamente aceptable), en comparación con la solubilidad de otro agonista de ALDH (por ejemplo, un compuesto descrito en el documento WO 2008/112164) en el mismo líquido. Como ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene una solubilidad de entre aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 1 g/ml en agua a 22 °C, por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene una solubilidad de entre aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 700 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, o entre aproximadamente 800 mg/ml a aproximadamente 1 g/ml en agua a 22 °C. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene una solubilidad de entre aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 700 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, o entre aproximadamente 800 mg/ml a aproximadamente 1 g/ml en una solución acuosa a 22 °C, una solubilidad de entre aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 700 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, o entre aproximadamente 800 mg/ml a aproximadamente 1 g/ml en un disolvente orgánico a 22 °C. En algunas realizaciones, a 22 °C. en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene una solubilidad de entre aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml en agua a 22 °C, en una solución acuosa a 22 °C, o en un disolvente orgánico a 22 °C.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto presenta una biodisponibilidad potenciada, por ejemplo, una biodisponibilidad oral aumentada. Por ejemplo, la biodisponibilidad puede ser mayor del 60 %, mayor del 65 %, mayor del 70 %, mayor del 75 %, mayor del 80 %, mayor del 85 %, mayor del 90 %, mayor del 95 %, mayor del 98 %, o mayor del 99 %.

Un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de un polipéptido ALDH en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad enzimática del polipéptido ALDH en ausencia del agonista.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad deshidrogenasa (por ejemplo, la actividad deshidrogenasa oxidando un aldehído (por ejemplo, un aldehído xenogénico, un aldehído biogénico, o un aldehído producido a partir de un compuesto que se ingiere, inhala, o absorbe) al correspondiente ácido) de un polipéptido ALDH en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad deshidrogenasa del polipéptido ALDH en ausencia del agonista.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta la actividad esterasa de un polipéptido ALDH en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos

aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad esterasa del polipéptido ALDH en ausencia del agonista.

5 En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta la actividad reductasa de un polipéptido ALDH en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad reductasa del polipéptido ALDH en ausencia del agonista.

20 En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de un polipéptido ALDH2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:1 (representada gráficamente en la Figura 1A), o que se muestra en los aminoácidos 18-517 de la SEC ID N°:1, en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad enzimática del polipéptido ALDH2 en ausencia del agonista.

30 En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad deshidrogenasa (por ejemplo, la actividad deshidrogenasa oxidando un aldehído (por ejemplo, un aldehído xenogénico, un aldehído biogénico, o un aldehído producido a partir de un compuesto que se ingiere, inhala, o absorbido) para el correspondiente ácido) de un polipéptido ALDH2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:1 (representada gráficamente en la Figura 1A), o que se muestra en los aminoácidos 18-517 de la SEC ID N°:1, en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad deshidrogenasa del polipéptido ALDH2 en ausencia del agonista.

45 En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad esterasa de un polipéptido ALDH2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:1 (representada gráficamente en la Figura 1A), o que se muestra en los aminoácidos 18-517 de la SEC ID N°:1, en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad esterasa del polipéptido ALDH2 en ausencia del agonista.

55 En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad reductasa de un polipéptido ALDH2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:1 (representada gráficamente en la Figura 1A), o que se muestra en los aminoácidos 18-517 de la SEC ID N°:1, en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad reductasa del polipéptido ALDH2 en ausencia del agonista.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de un polipéptido ALDH2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:2 (representada gráficamente en la Figura 1B), o que se muestra en los aminoácidos 18-517 de la SEC ID N°:2, en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad enzimática del polipéptido ALDH2 en ausencia del agonista.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad deshidrogenasa (por ejemplo, la actividad deshidrogenasa oxidando un aldehído (por ejemplo, un aldehído xenogénico, un aldehído biogénico, o un aldehído producido a partir de un compuesto que se ingiere, inhala, o absorbido) para el correspondiente ácido) de un polipéptido ALDH2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:2 (representada gráficamente en la Figura 1B), o que se muestra en los aminoácidos 18-517 de la SEC ID N°:2, en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad deshidrogenasa del polipéptido ALDH2 en ausencia del agonista.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad esterasa de un polipéptido ALDH2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:2 (representada gráficamente en la Figura 1B), o que se muestra en los aminoácidos 18-517 de la SEC ID N°:2, en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad esterasa del polipéptido ALDH2 en ausencia del agonista.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad reductasa de un polipéptido ALDH2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:2 (representada gráficamente en la Figura 1B), o que se muestra en los aminoácidos 18-517 de la SEC ID N°:2, en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad reductasa del polipéptido ALDH2 en ausencia del agonista.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática (por ejemplo, una actividad aldehidodeshidrogenasa, una actividad reductasa, o una actividad esterasa) de un polipéptido ALDH1 que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:3 o 4 (representada gráficamente en las Figuras 2A y 2B, respectivamente), en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad enzimática del polipéptido ALDH1 en ausencia del agonista.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática (por ejemplo, una actividad aldehidodeshidrogenasa, una actividad reductasa, o una actividad esterasa) de un polipéptido ALDH3 que comprende

una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:5 (representada gráficamente en la Figura 3), en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces, o más de 50 veces, cuando se compara con la actividad enzimática del polipéptido ALDH3 en ausencia del agonista.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto es específico para (por ejemplo, selectivo para) ALDH2, por ejemplo, un agonista de ALDH2 sujeto aumenta una actividad enzimática de una enzima ALDH2, pero no aumenta sustancialmente la misma actividad enzimática de la aldehidodeshidrogenasa-1 citosólica (ALDH1), por ejemplo, un agonista de ALDH2 sujeto aumenta una actividad enzimática de una enzima ALDH1, en todo caso, en menos de aproximadamente 15 %, menor de aproximadamente 10 %, menor de aproximadamente 5 %, menor de aproximadamente 2 %, o menos de aproximadamente el 1 %, cuando se usa a una concentración que aumenta la misma actividad enzimática de una enzima ALDH2 en al menos aproximadamente un 5 % o más. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH2 sujeto no aumenta sustancialmente la actividad enzimática de la alcohol deshidrogenasa (ADH), por ejemplo, un agonista de ALDH2 sujeto aumenta una actividad enzimática de una ADH, en todo caso, en menos de aproximadamente 5 %, menor de aproximadamente 2 %, o menos de aproximadamente el 1 %, cuando se usa a una concentración que aumenta la actividad enzimática de una enzima ALDH2 en al menos aproximadamente un 5 % o más.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto es específico para (por ejemplo, selectivo para) ALDH2, por ejemplo, un agonista de ALDH2 sujeto aumenta una actividad deshidrogenasa de una enzima ALDH2, pero no aumenta sustancialmente la actividad deshidrogenasa de la aldehidodeshidrogenasa-1 citosólica (ALDH1), por ejemplo, un agonista de ALDH2 sujeto aumenta una actividad deshidrogenasa de una enzima ALDH1, en todo caso, en menos de aproximadamente 15 %, menor de aproximadamente 10 %, menor de aproximadamente 5 %, menor de aproximadamente 2 %, o menos de aproximadamente el 1 %, cuando se usa a una concentración que aumenta la actividad deshidrogenasa de una enzima ALDH2 en al menos aproximadamente un 5 % o más. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH2 sujeto no aumenta sustancialmente la actividad deshidrogenasa de una alcohol deshidrogenasa (ADH), por ejemplo, un agonista de ALDH2 sujeto aumenta una actividad deshidrogenasa de una ADH, en todo caso, en menos de aproximadamente 5 %, menor de aproximadamente 2 %, o menos de aproximadamente el 1 %, cuando se usa a una concentración que aumenta la actividad deshidrogenasa de una enzima ALDH2 en al menos aproximadamente un 5 % o más.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto es específico para (por ejemplo, selectivo para) ALDH1, por ejemplo, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de una enzima ALDH1, pero no aumenta sustancialmente la misma actividad enzimática de cualquier otra isozima ALDH, por ejemplo, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de una isozima ALDH diferente de ALDH1, en todo caso, en menos de aproximadamente 15 %, menor de aproximadamente 10 %, menor de aproximadamente 5 %, menor de aproximadamente 2 %, o menos de aproximadamente el 1 %, cuando se usa a una concentración que aumenta la misma actividad enzimática de una enzima ALDH1 en al menos aproximadamente un 15 % o más.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto es específico para (por ejemplo, selectivo para) ALDH3, por ejemplo, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de una enzima ALDH3, pero no aumenta sustancialmente la misma actividad enzimática de cualquier otra isozima ALDH, por ejemplo, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de una isozima ALDH diferente de ALDH3, en todo caso, en menos de aproximadamente 15 %, menor de aproximadamente 10 %, menor de aproximadamente 5 %, menor de aproximadamente 2 %, o menos de aproximadamente el 1 %, cuando se usa a una concentración que aumenta la misma actividad enzimática de una enzima ALDH3 en al menos aproximadamente un 15 % o más.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de ALDH1 y ALDH2, pero no aumenta sustancialmente la misma actividad enzimática de cualquier otra isozima ALDH, por ejemplo, un agonista de ALDH sujeto aumenta una actividad enzimática de una isozima ALDH diferente de ALDH1 y ALDH2, en todo caso, en menos de aproximadamente 15 %, menor de aproximadamente 10 %, menor de aproximadamente 5 %, menor de aproximadamente 2 %, o menos de aproximadamente el 1 %, cuando se usa a una concentración que aumenta la misma actividad enzimática de una enzima ALDH1 y una enzima ALDH2 en al menos aproximadamente un 15 % o más.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene una CE_{50} de entre aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1 mM o más, por ejemplo, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 nM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 15 nM, de aproximadamente 15 nM a aproximadamente 25 nM, de aproximadamente 25 nM a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 50 nM a aproximadamente 75 nM, de aproximadamente 75 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 150 nM, de

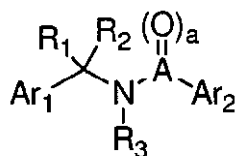
de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 150 nM, de aproximadamente 150 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 250 nM, de aproximadamente 250 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 350 nM, de aproximadamente 350 nM a aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 400 nM a aproximadamente 450 nM, de aproximadamente 450 nM a aproximadamente 500 nM, de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 750 nM, de aproximadamente 750 nM a aproximadamente 1 μ M, entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 10 μ M, entre aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 25 μ M, entre aproximadamente 25 μ M a aproximadamente 50 μ M, entre aproximadamente 50 μ M a aproximadamente 75 μ M, entre aproximadamente 75 μ M a aproximadamente 100 μ M, entre aproximadamente 100 μ M a aproximadamente 250 μ M, entre aproximadamente 250 μ M a aproximadamente 500 μ M, o de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 1 nM.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH2 sujeto tiene una CE_{50} para la actividad deshidrogenasa de un polipéptido ALDH2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°:2 (representada gráficamente en la Figura 1B), o que se muestra en los aminoácidos 18-517 de la SEC ID N°:2, o entre aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1 mM, por ejemplo, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 nM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 15 nM, de aproximadamente 15 nM a aproximadamente 25 nM, de aproximadamente 25 nM a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 50 nM a aproximadamente 75 nM, de aproximadamente 75 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 150 nM, de aproximadamente 150 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 250 nM, de aproximadamente 250 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 350 nM, de aproximadamente 350 nM a aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 400 nM a aproximadamente 450 nM, de aproximadamente 450 nM a aproximadamente 500 nM, de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 750 nM, de aproximadamente 750 nM a aproximadamente 1 μ M, entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 10 μ M, entre aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 25 μ M, entre aproximadamente 25 μ M a aproximadamente 50 μ M, entre aproximadamente 50 μ M a aproximadamente 75 μ M, entre aproximadamente 75 μ M a aproximadamente 100 μ M, entre aproximadamente 100 μ M a aproximadamente 250 μ M, entre aproximadamente 250 μ M a aproximadamente 500 μ M, o entre aproximadamente 500 μ M a aproximadamente 1 mM.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene una EC_{50} para una actividad enzimática (por ejemplo, una actividad aldehidodeshidrogenasa, una actividad esterasa, una actividad reductasa) de un polipéptido ALDH1 de entre aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1 mM, por ejemplo, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 nM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 15 nM, de aproximadamente 15 nM a aproximadamente 25 nM, de aproximadamente 25 nM a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 50 nM a aproximadamente 75 nM, de aproximadamente 75 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 150 nM, de aproximadamente 150 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 250 nM, de aproximadamente 250 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 350 nM, de aproximadamente 350 nM a aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 400 nM a aproximadamente 450 nM, de aproximadamente 450 nM a aproximadamente 500 nM, de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 750 nM, de aproximadamente 750 nM a aproximadamente 1 μ M, entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 10 μ M, entre aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 25 μ M, entre aproximadamente 25 μ M a aproximadamente 50 μ M, entre aproximadamente 50 μ M a aproximadamente 75 μ M, entre aproximadamente 75 μ M a aproximadamente 100 μ M, entre aproximadamente 100 μ M a aproximadamente 250 μ M, entre aproximadamente 250 μ M a aproximadamente 500 μ M, o de aproximadamente 500 μ M a aproximadamente 1 mM.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene una EC_{50} para una actividad enzimática (por ejemplo, una actividad aldehidodeshidrogenasa, una actividad esterasa, una actividad reductasa) de un polipéptido ALDH3 de entre aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1 mM, por ejemplo, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 nM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 15 nM, de aproximadamente 15 nM a aproximadamente 25 nM, de aproximadamente 25 nM a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 50 nM a aproximadamente 75 nM, de aproximadamente 75 nM a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 150 nM, de aproximadamente 150 nM a aproximadamente 200 nM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 250 nM, de aproximadamente 250 nM a aproximadamente 300 nM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 350 nM, de aproximadamente 350 nM a aproximadamente 400 nM, de aproximadamente 400 nM a aproximadamente 450 nM, de aproximadamente 450 nM a aproximadamente 500 nM, de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 750 nM, de aproximadamente 750 nM a aproximadamente 1 μ M, entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 10 μ M, entre aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 25 μ M, entre aproximadamente 25 μ M a aproximadamente 50 μ M, entre aproximadamente 50 μ M a aproximadamente 75 μ M, entre aproximadamente 75 μ M a aproximadamente 100 μ M, entre aproximadamente 100 μ M a aproximadamente 250 μ M, entre aproximadamente 250 μ M a aproximadamente 500 μ M, o de aproximadamente 500 μ M a aproximadamente 1 mM.

Un agonista de ALDH2 puede ser un compuesto de Fórmula I genérica, tal como se muestra a continuación:

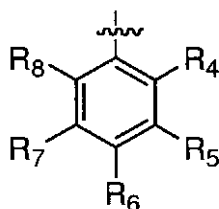


Fórmula I

donde cada uno de R_1 , R_2 , y R_3 se selecciona de forma independiente de H; un halo (por ejemplo, bromo, flúor, cloro, yodo); un grupo fenilo sustituido o no sustituido; un grupo alifático, un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cíclico sustituido o no sustituido; un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido; un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido; donde A es C y donde $a = 1$; y

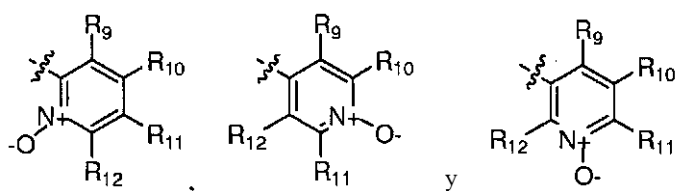
donde Ar_1 y Ar_2 se seleccionan de forma independiente entre un grupo arilo sustituido, un grupo arilo no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido, y un grupo heteroarilo no sustituido; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, casos

Por ejemplo, en algunos casos, Ar_1 de Fórmula I son de forma independiente:



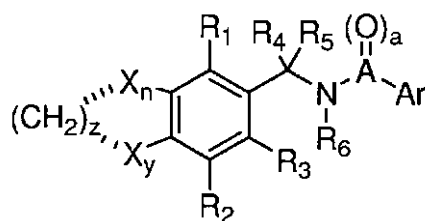
donde R_4 - R_8 se seleccionan cada uno de forma independiente entre H; un halo (por ejemplo, bromo, flúor, cloro, yodo); un grupo fenilo sustituido o no sustituido; un grupo alifático, un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cíclico sustituido o no sustituido; un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido; y un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, Ar_1 de Formula I son de forma independiente un grupo heterociclo sustituido o no sustituido, por ejemplo, una piridina sustituida o no sustituida, un tiazol, un imidazol, un tiofeno, una quinolina, una isoquinolina, o un grupo furano.

En los casos ilustrativos de Fórmula I, Ar_2 de Formula I es, de forma independiente, un óxido de piridina sustituido. Por ejemplo, En las realizaciones ilustrativas de Fórmula I, Ar_2 de Formula I es, de forma independiente, un óxido de piridina sustituido seleccionado entre las fórmulas,



donde R_9 - R_{12} se selecciona cada uno de forma independiente entre H; un halo (por ejemplo, bromo, flúor, cloro, yodo); un grupo alifático; un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cíclico sustituido o no sustituido; un éter; una amina sustituida o no sustituida; un éster; y un grupo amida.

Un agonista de ALDH puede ser un compuesto de Fórmula II genérica, tal como se muestra a continuación:

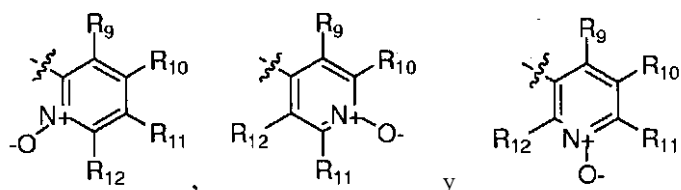


Fórmula II

donde X_n y X_y son cada uno de forma independiente O; donde n es el número entero 1; donde y es el número entero 1; donde \cdots (línea punteada) es un enlace; donde z es el número entero 1; donde A es C, y donde a = 1;

donde Ar es óxido de piridina sustituido seleccionado a partir de una fórmula que se muestra a continuación,

5



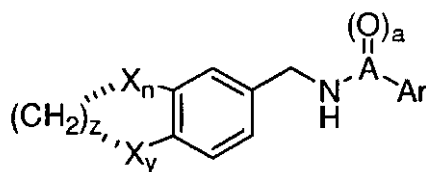
donde R_9 - R_{12} se selecciona cada uno de forma independiente entre un grupo que incluye, H; un halo (por ejemplo, bromo, flúor, cloro, yodo); un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un éter; una amina sustituida o no sustituida; un éster; y un grupo amida.

10

donde R_1 - R_6 se selecciona cada uno de forma independiente entre H; un halo (por ejemplo, bromo, flúor, cloro, yodo); un grupo fenilo sustituido o no sustituido; un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; un grupo arilo no sustituido; un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido; un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo, o uno de sus derivados,

15

En algunos casos, un agonista de ALDH puede ser un compuesto de Fórmula la genérica, tal como se muestra a continuación:



Fórmula Ia

20

donde X_n y X_y son cada uno de forma independiente H, C, N, O, o un halógeno (por ejemplo, F, Br, Cl, o I);

donde \cdots (línea punteada) es un enlace opcional;

donde z es el número entero 0, 1, o 2, con la condición que: 1) z = 0 cuando X = halógeno y \cdots no es un enlace; y 2) cuando z = 0, X = O, \cdots no es un enlace, y están presentes uno o más átomos de oxígeno (X), el oxígeno se une a un grupo metilo;

25

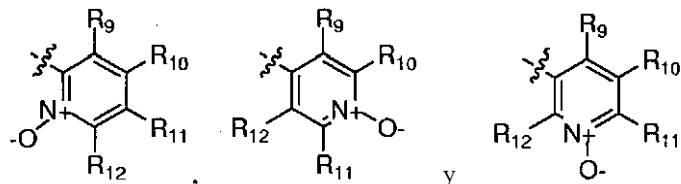
donde n es el número entero 0 o 1;

donde y es el número entero 0 o 1;

donde A = C y donde a = 1;

donde Ar es de forma independiente un óxido de piridina sustituido seleccionado a partir de la siguiente fórmula,

30



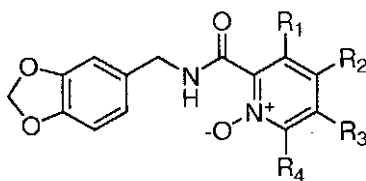
donde R_9 a R_{12} se selecciona cada uno de forma independiente entre un grupo que incluye, pero sin limitación, H; un halo (por ejemplo, bromo, flúor, cloro, yodo); un grupo alifático; un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cíclico sustituido o no sustituido; un éter; una amina sustituida o no sustituida; un éster; y un grupo amida; o una sal, de los mismos.

35

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene la estructura de la Fórmula a, tal como se muestra a continuación.

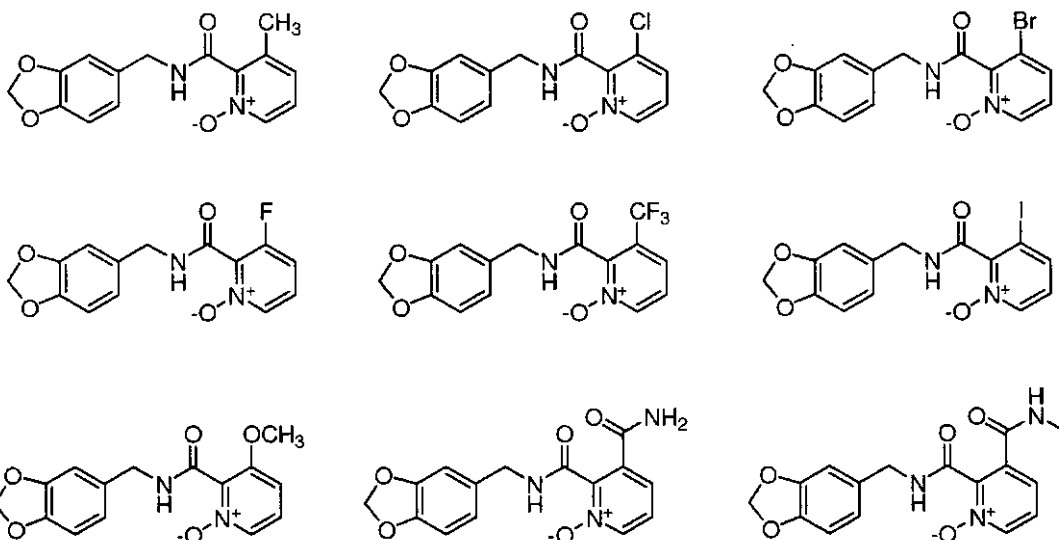
40

Fórmula a:



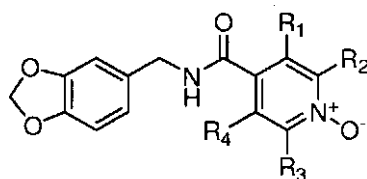
5 donde R₁ a R₄ se selecciona cada uno de forma independiente entre, pero sin limitación, H; un halo (por ejemplo, bromo, flúor, cloro, yodo); un grupo alifático; un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cíclico sustituido o no sustituido; un éter; una amina sustituida o no sustituida; un grupo éster o un grupo amida; o una sal, de los mismos.

10 Los siguientes son compuestos ilustrativos, no limitante comprendidos en la Fórmula a.



15 En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene la estructura de la Fórmula b, tal como se muestra a continuación.

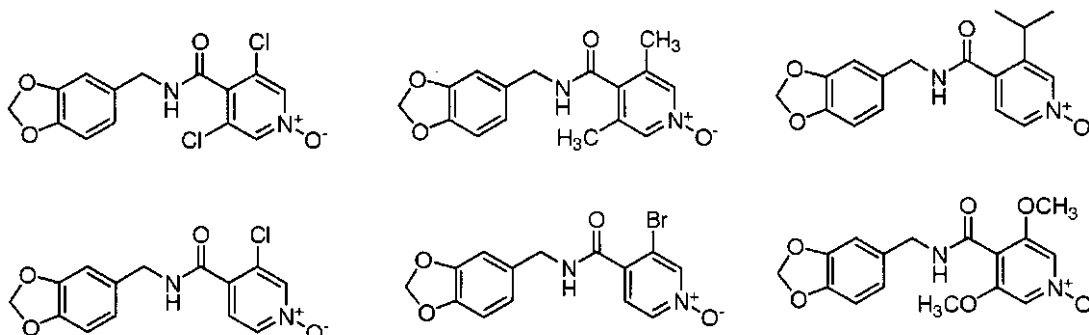
Fórmula b:



20 donde R₁ a R₄ se selecciona cada uno de forma independiente entre, pero sin limitación, H; un halo (por ejemplo, bromo, flúor, cloro, yodo); un grupo alifático; un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cíclico sustituido o no sustituido; un éter; una amina sustituida o no sustituida; un éster; y un grupo amida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

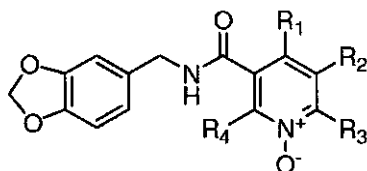
25

Los siguientes son compuestos ilustrativos, los compuestos no limitantes de Fórmula b:



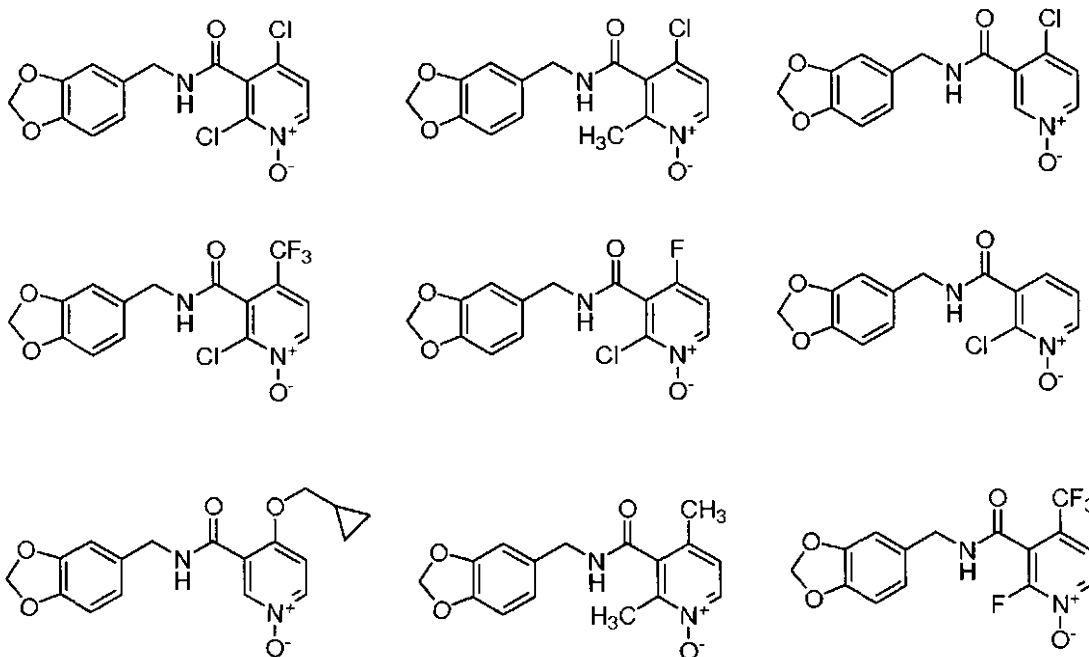
- 5 En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto tiene la estructura de la Fórmula c, tal como se muestra a continuación.

Fórmula c:



- 10 donde R₁ a R₄ se selecciona cada uno de forma independiente entre dicho grupo, pero sin limitación, H; un halo (por ejemplo, bromo, flúor, cloro, yodo); un grupo alifático; un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cíclico sustituido o no sustituido; un éter; una amina sustituida o no sustituida; un éster; y un grupo amida; o una sal, de los mismos.
- 15

Los siguientes son compuestos ilustrativos, los compuestos no limitantes de Fórmula c:



- 20
- 25 Cuando un compuesto es un agonista de ALDH se puede discernir con facilidad. Se conocen los ensayos para la actividad de la deshidrogenasa de ALDH, y se puede usar cualquier ensayo conocido. Los ejemplos de ensayos de deshidrogenasa se encuentran en diversas publicaciones, incluyendo, por ejemplo, Sheikh y col. ((1997) J. Biol. Chem. 272:18817-18822); Vallari y Pietruszko (1984) J. Biol. Chem. 259:4922; y Farres y col. ((1994) J. Biol. Chem.

269:13854-13860).

Como ejemplo de un ensayo para la actividad de la deshidrogenasa, se evaluó la actividad de la aldehidodeshidrogenasa ALDH a 25 °C en tampón de HCl pirofosfato de sodio 50 mM, pH 9,0, tampón fosfato de sodio 100 mM, pH 7,4, o tampón fosfato de sodio 50 mM, pH 7,4, donde el tampón incluye NAD⁺ (por ejemplo, NAD⁺ 0,8 mM, o mayor, por ejemplo, 1 mM, 2 mM, o NAD⁺ 5 mM) y un sustrato de aldehído tal como propionaldehído 14 μM. Se vigiló la reducción del NAD⁺ a 340 nm usando un espectrofotómetro, o mediante el aumento de la fluorescencia usando un fluoromicrofotómetro. Se puede evaluar la actividad enzimática utilizando un método espectrofotométrico normalizado, por ejemplo, midiendo una reacción reductora de la forma oxidada de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) a su forma reducida, NADH, a 340 nm, tal como se describe en el documento US 2005/0171043; y en el documento WO 2005/057213, y como se representa esquemáticamente en la Figura 4. En un ensayo ilustrativo, La reacción se llevó a cabo a 25 °C en tampón pirofosfato de sodio 0,1 (NaPPi), pH 9,0, NAD⁺ 2.4 mM y acetaldehído 10 mM como sustrato. Se midió la actividad enzimática mediante una reacción reductora de NAD⁺ a NADH a 340 nm, tal como se describe en el documento US 2005/0171043; y en el documento WO 2005/057213. Alternativamente, se puede acoplar la producción de NADH con otra reacción enzimática que consume NADH y que proporciona una señal detectable. Un ejemplo de dicha reacción enzimática es una reacción basada en diaforasa, que reduce la resazurina a su compuesto fluorescente oxidado resofurina, tal como se describe en el documento US 2005/0171043; y en el documento WO 2005/057213, y como se representa esquemáticamente en la Figura 4. La detección de la resofurina fluorescente a 590 nm proporciona señales amplificadas y más sensibles para cualquier cambio en la actividad enzimática de la aldehidodeshidrogenasa ALDH. NADP⁺ se puede usar en lugar de NAD⁺ en este ensayo. En algunas realizaciones, se usa un sustrato diferente del sustrato representado gráficamente en la Figura 4. Los sustratos adecuados incluyen, pero no se limitan a, octilaldehído, fenilacetaldehído, retinaldehído, y 4-hidroxinonenal. Aunque la reacción representada gráficamente en la Figura 4 muestra el uso de ALDH2 purificada, se pueden usar otros polipéptidos ALDH (por ejemplo, ALDH1, ALDH3, ALDH5, etc.). La enzima usada en el ensayo se puede purificar (por ejemplo, al menos aproximadamente el 75 % pura, al menos aproximadamente el 80 % pura, al menos aproximadamente el 85 % pura, al menos aproximadamente el 90 % pura, al menos aproximadamente el 95 % pura, al menos aproximadamente el 98 % pura, o al menos aproximadamente el 99 % pura). La enzima ALDH recombinante se puede usar también en el ensayo.

Como otro ejemplo, el efecto de un compuesto sobre la actividad de la aldehidodeshidrogenasa de un polipéptido ALDH se puede evaluar tal como se describe en Wierzchowski y col. ((1996) *Analytica Chimica Acta* 319:209), en el que usa un sustrato sintético fluorógeno, por ejemplo, 7-metoxi-1-naftaldehído. Por ejemplo, la reacción podría incluir 7-metoxi-1- naftaldehído, NAD⁺, un polipéptido ALDH, y se va a ensayar un agonista ALDH; fluorescencia (excitación, 330 nm; emisión a 390 nm) se midió como una lectura de la actividad enzimática.

Se puede determinar si un compuesto aumenta una actividad esterasa de ALDH usando cualquier ensayo conocido para la actividad esterasa. Por ejemplo, se puede determinar la actividad esterasa de ALDH2 vigilando la velocidad de formación del p-nitrofenol a 400 nm en ácido N,N-Bis (2-hidroxiethyl)-2-amino etanosulfónico 25 mM (BES) (pH 7,5) con 800 μM de acetato de p-nitrofenilo como sustrato a temperatura ambiente en ausencia o presencia de NAD⁺ añadido. Se puede usar un coeficiente de extinción molar dependiente del pH de 16 mM⁻¹cm⁻¹ a 400 nm para el nitrofenol. Véase, por ejemplo, Larson y col. (2007) *J. Biol. Chem.* 282:12940). Se puede determinar la actividad esterasa de ALDH midiendo la velocidad de formación del p-nitrofenol a 400 nm en Pipes 50 mM (pH 7,4) con p-nitrofenilacetato 1 mM como sustrato. Se puede usar un coeficiente de extinción molar de 18,3 x 10³ M⁻¹cm⁻¹ a 400 nm para p-nitrofenolato para calcular su velocidad de formación.. Véase, por ejemplo, Ho y col. (2005) *Biochemistry* 44:8022).

Se puede determinar si un compuesto aumenta una actividad reductasa de ALDH usando cualquier ensayo conocido para la actividad reductasa. Se puede determinar una actividad reductasa de ALDH midiendo la velocidad de formación del dinitrato de 1,2-glicerilo y del dinitrato de 1,3-glicerilo utilizando una cromatografía en capa fina (TLC) o un método de espectrometría por centelleo líquido, utilizando un sustrato marcado radioactivamente. Por ejemplo, se incubaron 0,1 mM o 1 mM de GTN (trinitrato de glicerilo) con la mezcla de ensayo (1 ml) que contenía 100 mM de KPi (pH 7,5), EDTA 0,5 mM, NADH 1 mM, NADPH 1 mM en presencia de ALDH2. Tras una incubación a 37 °C durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 30 minutos, se detuvo la reacción y se extrajeron GTN y sus metabolitos con 3 x 4 ml de éter y se combinaron, y el disolvente se evaporó mediante una corriente de nitrógeno. El volumen final se mantuvo en menos de 100 ml para la separación de TLC posterior y se hizo el recuento mediante centelleo. Véase, por ejemplo, Zhang y Stamler (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:8306.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, DOSIFICACIONES, RUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista ALDH sujeto. Los términos "agonista de ALDH" y "activador de ALDH" se denominan también en el presente documento "agente activo". Se formula un agonista ALDH sujeto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se conocen en la materia una amplia variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables y no se necesitan describirse en detalle en el presente documento. Se han descrito ampliamente los excipientes farmacéuticamente aceptables en varias publicaciones, incluyendo, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20^o edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (1999) H.C. Ansel y col., eds., 7^a ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; and *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2000) A.H. Kibbe y col.,

eds., 3ª ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, están fácilmente disponibles al público. Además, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes para ajustar el pH y agentes tamponantes, agentes de ajuste de la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes y similares, están fácilmente disponibles al público.

El término "forma farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un agente activo sujeto calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente farmacéuticamente aceptable, portador o vehículo. Las especificaciones para el agente activo sujeto dependen del compuesto concreto empleado y del efecto que se va a conseguir, y de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el hospedador.

En los métodos sujeto, se puede administrar un agonista de ALDH sujeto al hospedador usando cualquier medio conveniente capaz de dar lugar al resultado deseado, por ejemplo, la reducción de la enfermedad, la reducción de un síntoma de una enfermedad, etc. De esta manera, se puede incorporar un agonista de ALDH sujeto en varias formulaciones para la administración terapéutica. Más particularmente, se puede formular un agonista de ALDH sujeto en las composiciones farmacéuticas mediante combinación con portadores o diluyentes adecuados, farmacéuticamente aceptables, y se puede formular en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles.

Vehículos excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol, o similares, y sus combinaciones. Además, si se desea, el vehículo puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsificantes o agentes tamponadores del pH. Los métodos actuales para preparar este tipo de formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 17ª edición, 1985. La composición o formulación a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad del agente adecuada para conseguir el estado deseado en el sujeto que se está tratando.

En las formas farmacéuticas, un agonista de ALDH sujeto ("agente activo") se puede administrar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, o se puede usar un agente activo sujeto solo o en asociación adecuada, así como en combinación, con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ilustrativos y no son en ninguna manera limitantes.

Para las preparaciones orales, se puede usar un agente activo sujeto solo o en combinación con los aditivos adecuados para preparar los comprimidos, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes tamponadores, agentes humectantes, agentes conservantes y aromatizantes.

Se puede formular un agente activo sujeto en preparaciones para la inyección disolviéndolas, suspendiéndolas o emulsionándolas en un disolvente acuoso o no acuoso, tales como aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes suspensores, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes.

Se puede utilizar un agente activo sujeto en la formulación en aerosol para administrarse mediante inhalación. se puede formular un agente activo sujeto en propelentes presurizados aceptables tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

Adicionalmente, un agente activo sujeto se puede preparar en supositorios mezclando varias bases tales como bases emulsificantes o bases solubles en agua. Se puede administrar un agente activo por vía rectal mediante un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carboceras y monometil éteres de polietilenglicol, que funden a temperatura corporal, se solidifican además a temperatura corporal.

Las formas farmacéuticas para la administración oral o rectal tales como jarabes, elixires, y suspensiones, se pueden proporcionar donde cada unidad de dosificación, por ejemplo, una cucharadita, una cucharada, comprimido o supositorio, contiene una cantidad predeterminada del agente activo sujeto. De igual forma, las formas farmacéuticas para administración por inyección o intravenosa pueden comprender un agente activo sujeto en una composición como una solución en agua estéril, solución salina normal u otro portador farmacéuticamente aceptable.

Se puede formular un agente activo sujeto en preparaciones para la inyección. Usualmente, las composiciones inyectables se preparan como soluciones o suspensiones líquidas; se pueden preparar también formas sólidas para

solución en, o suspensiones en, vehículos líquidos antes de la inyección. Se puede emulsionar también la preparación o encapsularse el ingrediente activo en vehículos de liposomas.

Formulaciones oculares

5 Se puede formular un agente activo sujeto en preparaciones para la administración ocular, por ejemplo, donde un agente activo sujeto se formula para la administración al ojo en forma líquida (por ejemplo, gotas oculares), o para la inyección en o alrededor del ojo.

10 Se puede formular un agente activo sujeto en una composición farmacéutica oftálmica. Se puede adaptar la composición farmacéutica oftálmica para la administración tópica al ojo en forma de soluciones, suspensiones, pomadas, cremas o como una inserción sólida. Las formulaciones oftálmicas que comprenden un agente activo sujeto pueden contener de un 0,01 a un 5 %, o de 0,1 a 2 % de agente activo sujeto. Se pueden emplear dosificaciones mayores de, por ejemplo, aproximadamente 10 % o dosificaciones menores con la condición de que la dosis sea eficaz en el tratamiento de un trastorno del ojo (por ejemplo, cataratas). Para una dosis única, se puede aplicar a partir de 15 entre 0,001 a 5,0 mg, por ejemplo, de 0,005 a 2,0 mg, o de 0,05 a 1,0 mg de un agente activo sujeto al ojo humano.

Un agente activo sujeto se puede premezclar de manera conveniente con un portador orgánico farmacéutico no tóxico, o con un portador inorgánico farmacéutico no tóxico. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son, 20 por ejemplo, agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua tales como alcoholes o aralcoholes inferiores, aceites vegetales, polialquilenglicoles, gelatina de petróleo, etilcelulosa, oleato de etilo, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, miristato de isopropilo y otros portadores aceptables empleados convencionalmente. La preparación farmacéutica puede contener también sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes emulsionantes, conservantes, agentes humectantes, agentes de volumen y similares, como por ejemplo, polietilenglicoles 200, 300, 25 400 y 600, carboceras 1000, 1.500, 4.000, 6.000 y 10.000, componentes antibacterianos tales como compuestos de amonio cuaternario, sales fenilmercúricas conocidas por tener propiedades esterilizantes en frío y que no son perjudiciales en el uso, timerosal, metil y propil parabeno, alcohol bencílico, fenil etanol, ingredientes tamponantes tales como borato de sodio, acetatos de sodio, tampones de gluconato, y otros ingredientes convencionales tales como monolaurato de sorbitán, trietanolamina, oleato, monopalmitato de sorbitán polioxietileno, dioctil sulfosuccinato de sodio, monotioglicerol, tiosorbitol, ácido etilendiamina tetracético, y similares. 30

Adicionalmente, se pueden usar vehículos oftálmicos adecuados como medios portadores para el presente fin incluyendo sistemas de vehículos de tampón fosfato convencionales, vehículos de ácido bórico isotónicos, vehículos de cloruro de sodio isotónicos, vehículos de borato de sodio isotónicos y similares. La preparación farmacéutica puede estar también en la forma de una formulación de micropartículas. La preparación farmacéutica puede estar también en 35 la forma de una inserción sólida. Por ejemplo, se puede usar un polímero sólido soluble en agua como el portador para el medicamento. El polímero usado para formar la inserción puede ser cualquier polímero no tóxico soluble en agua, por ejemplo, derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxi(alquilo inferior) celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa; acrilatos tales como sales de ácidos 40 poliacrílicos, acrilatos de etilo, poli(acrilamidas); productos naturales tales como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, karaya, chondrus, agar, acacia; los derivados de almidón tales como acetato de almidón, éteres de hidroximetil almidón, hidroxipropil almidón, así como otros derivados sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinilmetil éter, óxido de polietileno, carbopol neutralizado y goma xantana, goma gellan, y las mezclas de dicho polímero. 45

Una preparación farmacéutica que comprende un agente activo sujeto puede incluir además una o más sustancias auxiliares no tóxicas tales como componentes antibacterianos que no sean perjudiciales en el uso, por ejemplo, timerosal, cloruro de benzalconio, metil y propil parabeno, bromuro de bencildodecinio, alcohol bencílico, clorhexidina, o feniletanol; ingredientes tamponantes tales como borato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, o tampones de gluconato; y otros ingredientes convencionales tales como cloruro de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, monopalmitato de sorbitán polioxietileno, ácido etilendiaminotetracético, y similares. 50

Formulaciones tópicas

55 Se puede formular un agente activo sujeto para la administración tópica a la piel. Por ejemplo, Se puede formular un agente activo sujeto con uno o más excipientes dermatológicamente aceptables.

El término "dermatológicamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa que las composiciones o los componentes de las mismas descritos de esta manera son adecuadas para el uso en contacto 60 con piel humana sin toxicidad excesiva, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y similares.

Los excipientes adecuados incluyen emolientes; humectantes; guanidina; sales de ácido glicólico y glicolato (por ejemplo, amonio y alquil amonio cuaternario); sales de ácido láctico y lactato (por ejemplo, amonio y alquil amonio cuaternario); aloe vera en cualquiera de su variedad de formas (por ejemplo, aloe vera gel); derivados de azúcar y almidón (por ejemplo, glucosa alcoxilada); ácido hialurónico; lactamida monoetanolamina; acetamida monoetanolamina; y similares. 65

Se puede emplear varios emolientes para dar como resultado el componente acondicionador de la presente invención. Estos emolientes se pueden seleccionar a partir de una o más de las siguientes clases: ésteres de triglicéridos, que incluyen, pero no se limitan a, grasas y aceites vegetales y animales tales como aceite de ricino, manteca de cacao, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo, escualeno, aceite de kikui y aceite de soja; ésteres de acetoglicéridos, tales como monoglicéridos acetilados; ésteres de alquilo de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono que incluyen, pero no se limitan a, metilo, isopropilo, y ésteres de butilo de ácidos grasos tales como laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de isohexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo esterato de decilo, isoestearato de isopropilo, adipato de diisopropilo, adipato de diisohexilo, adipato de dihexildecilo, sebacato de diisopropilo, lauril lactato, lactato de miristilo, y lactato de cetilo; ésteres de alqueno de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono tales como miristato de oleilo, estearato de oleilo, y oleato de oleilo; ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono tales como ácido pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico, y ácidos erúcicos; alcoholes grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono tales como laurilo, miristilo, cetilo, hexadecilo, estearilo, isoestearilo, hidroxiestearilo, oleilo, ricinoleilo, behenilo, erucilo, y alcoholes de 2-octil dodecanilo; éteres de alcoholes grasos tales como alcoholes grasos propoxilados de 10 a 20 átomos de carbono que incluyen, pero no se limitan a, laurilo, cetilo, estearilo, isoestearilo, oleilo, y alcoholes de colesterol, que tienen unido a los anteriores de 1 a 50 grupos de óxido de propileno; lanolina y derivados de lanolina tales como lanolina, aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina, lanolato de isopropilo, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilada, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilada, alcoholes de lanolina acetilada, alcoholes de linoleato lanolina, alcoholes de ricinoleato lanolina, alcoholes de ricinoleato acetato de lanolina, ésteres de acetato de alcoholes etoxilados, hidrogenólisis de lanolina, sorbitol lanolina etoxilada, bases de absorción de lanolina líquida y semisólida; ésteres de alcoholes polihídricos tales como ésteres de ácidos mono y digrasos de etilenglicol, ésteres de ácidos mono y digrasos de dietilenglicol, ésteres de ácidos mono y digrasos de polietilenglicol (200-6000), ésteres de ácidos mono y digrasos de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, ésteres de ácidos mono y digrasos de glicerilo, de poliglicerol poligraso, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,2 butilenglicol, diestearato de 1,2 butilenglicol, éster de ácido graso de polioxietilen poliol, ésteres de ácido graso de sorbitán, y ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán; ésteres céreos tales como cera de abeja, esperma de ballena, miristato de miristilo, estearato de estearilo; que forman una mezcla de éteres ésteres; y ceras vegetales que incluyen, pero sin limitación, ceras de carnaúba y candelilla; ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores.

Son adecuados para el uso los humectantes de tipo alcohol polihídrico. Los alcoholes polihídricos típicos incluyen polialquilenglicoles y de forma más preferible alquilen polioles y sus derivados, que incluyen propilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, polialquilenglicol y sus derivados, sorbitol, hidroxipropil sorbitol, eritritol, treitol, pentaeritritol, xilitol, glucitol, manitol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado, 2-pirrolidona-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, gelatina y sus mezclas.

Son también útiles en el presente documento; sales de ácido glicólico y glicolato (por ejemplo, amonio y alquil amonio cuaternario); sales de ácido láctico y lactato (por ejemplo, amonio y alquil amonio cuaternario); aloe vera en cualquiera de su variedad de formas (por ejemplo, aloe vera gel); derivados de azúcar y almidón (por ejemplo, glucosa alcoxilada); ácido hialurónico; lactamida monoetanolamina; acetamida monoetanolamina; y mezclas de los mismos.

Una composición que comprende un agente activo sujeto puede incluir un diluyente hidrófilo dermatológicamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de diluyentes hidrófilos son agua, diluyentes hidrófilos orgánicos tales como alcoholes monovalentes inferiores (por ejemplo, alcoholes C₁-C₄) y glicoles y polioles de bajo peso molecular, que incluyen propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, peso molecular 200-600 g/mol), polipropilenglicol (por ejemplo, peso molecular 425-2025 g/mol), glicerol, butilenglicol, 1,2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, isopropanol, ésteres de sorbitol, butanodiol, propanol éter, éteres etoxilados, éteres propoxilados y sus combinaciones. Una composición que comprende un agente activo sujeto puede contener entre aproximadamente 60 % y aproximadamente 99,99 % de un diluyente hidrófilo.

Una composición que comprende un agente activo sujeto puede incluir un portador dermatológicamente aceptable. Un ejemplo de portador adecuado es una emulsión que comprende una fase hidrófila que comprende un componente hidrófilo, por ejemplo, agua u otro diluyente hidrófilo, y una fase hidrófoba que comprende un componente hidrófobo, por ejemplo, un lípido, aceite o material oleoso. La fase hidrófila se dispersará en la fase hidrófoba, o viceversa, para formar respectivamente fases hidrófilas o hidrófobas dispersas y continuas, dependiendo de los ingredientes de la composición. en la tecnología de emulsión, el término "fase dispersa" es un término bien conocido por un experto en la materia que significa que la fase existe como partículas o gotículas pequeñas que se suspenden en y están rodeadas por una fase continua. La fase dispersa se conoce también como fase interna o discontinua. La emulsión puede ser o comprender (por ejemplo, en una emulsión trifásica o multifásica) una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite tal como una emulsión de agua en silicón. las emulsiones de aceite en agua pueden comprender entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 50 % de la fase hidrófoba dispersa y entre aproximadamente 1 % a aproximadamente 98 % de la fase hidrófila continua; las emulsiones de agua en aceite pueden comprender entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 98 % de la fase hidrófila dispersa y entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 50 % de la fase hidrófoba continua.

Se puede formular un agente activo sujeto con excipientes comunes, diluyentes, o portadores, y formarse en lociones, cremas, soluciones, suspensiones, polvos, aerosoles, emulsiones, ungüentos, pomadas y similares. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, y portadores que son adecuados para dichas formulaciones incluyen tampones, así como cargas y extensores tales como almidón, celulosa, azúcares, manitol, y derivados silícicos. Se pueden incluir también agentes de unión tales como carboximetil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina, y polivinilpirrolidona. Se pueden incluir agentes hidratantes tales como glicerol, agentes desintegrantes tales como carbonato de calcio y bicarbonato de sodio. Se pueden incluir también agentes para retardar la solución tales como parafina. Se pueden incluir también aceleradores de la resorción tales como compuestos de amonio cuaternario. Se pueden incluir agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol. Se pueden añadir portadores adsorptivos tales como caolín y bentonita. Lubricantes tales como talco, estearato de calcio y magnesio, y se pueden incluir también polietilglicoles sólidos. se pueden añadir también conservantes. Una composición que comprende un agonista de ALDH sujeto puede incluir agentes espesantes tales como celulosa y/o derivados de celulosa. Una composición que comprende un agonista de ALDH sujeto puede incluir gomas tales como goma xantana, goma guar o goma carbo o goma arábica, o alternativamente poli(etilenglicoles), bentonitas y montmorillonitas, y similares.

Una composición que comprende un agonista de ALDH sujeto puede incluir adicionalmente uno o más agentes adicionales tales como, por ejemplo, antioxidantes, tensioactivos, conservantes, agentes queratolíticos o comedolíticos formadores de película, perfumantes, aromatizantes, y colorantes. Antioxidantes tales como t-butilhidroquinona, hidroxianisol butilado, se puede añadir hidroxitolueno butilado y a-tocoferol y sus derivados.

Adicionalmente, La composición que comprende un agonista de ALDH sujeto puede incluir adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, agentes antimicrobianos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, y similares, dependiendo, por ejemplo, de la dolencia que se está tratando.

Liberación continua

En algunas realizaciones, un agente activo sujeto se libera mediante un sistema de liberación continua. El término "sistema de liberación continua se usa de manera indistinta en el presente documento con sistema de liberación controlada y abarca dispositivos de liberación continua (por ejemplo, controlada) (por ejemplo, bombas) en combinación con catéteres, dispositivos de inyección, y similares, una amplia variedad de los cuales se conocen en la materia.

Las bombas de infusión mecánicas o electromecánicas pueden ser también adecuadas para el uso con la presente invención. los ejemplos de dichos dispositivos incluyen los descritos en, por ejemplo, patente de los Estados Unidos números 4.692.147; 4.360.019; 4.487.603; 4.360.019; 4.725.852; 5.820.589; 5.643.207; 6.198.966; y similares. Por lo general, la liberación del agente activo se puede llevar a cabo usando cualquiera de varios sistemas de bombeo rellenables. Las bombas proporcionan liberación controlada consistente, en el tiempo. En algunas realizaciones, el agente está en una formulación líquida en un depósito impermeable al fármaco, y se libera de una manera continua al individuo.

En una realización, el sistema de liberación del fármaco es un dispositivo al menos parcialmente implantable. El dispositivo implantable se puede implantar en cualquier sitio de implante utilizando métodos y dispositivos bien conocidos en la técnica. Un sitio de implante es un sitio en el cuerpo de un sujeto en el cual se introduce y sitúa un dispositivo de liberación de fármaco. Los sitios de implante incluyen, pero no se limitan necesariamente a subdérmicos, subcutáneos, intramuscular, u otro sitio adecuado en el cuerpo de un sujeto. Los sitios de implante subcutáneos se usan en algunas realizaciones debido a la conveniencia del implante y a la eliminación del dispositivo de liberación del fármaco.

Los dispositivos de liberación del fármaco adecuados para el uso en la invención pueden basarse en cualquiera de varios modos de funcionamiento. Por ejemplo, el dispositivo de liberación del fármaco puede basarse en un sistema difusivo, un sistema convectivo, o un sistema erosionable (por ejemplo, un sistema basado en la erosión). Por ejemplo, el dispositivo de liberación del fármaco puede ser una bomba electroquímica, una bomba osmótica, una bomba electroosmótica, una bomba de presión a vapor, o una matriz impulsora osmótica, por ejemplo, donde el fármaco se incorpora en un polímero y el polímero proporciona la liberación de la formulación del fármaco de manera simultánea con la degradación de un material polimérico impregnado en fármaco (por ejemplo, un material polimérico impregnado en fármaco, biodegradable). En otras realizaciones, el dispositivo de liberación del fármaco se basa en un sistema de electrodifusión, una bomba electrolítica, una bomba efervescente, una bomba piezoeléctrica, un sistema hidrolítico, etc.

Los dispositivos de liberación del fármaco basados en una bomba de infusión mecánica o electromecánica pueden ser también adecuados para el uso con la presente invención. los ejemplos de dichos dispositivos incluyen los descritos en, por ejemplo, patente de los Estados Unidos números 4.692.147; 4.360.019; 4.487.603; 4.360.019; 4.725.852, y similares. Por lo general, el método de tratamiento sujeto se puede llevar a cabo usando cualquiera de varios sistemas de bombeo rebles, no intercambiables. Se prefieren generalmente bombas y otros sistemas conectivos debido a su liberación controlada generalmente más consistente, en el tiempo. Las bombas osmóticas se usan en algunas

realizaciones debido a sus ventajas combinadas de liberación controlada más consistente y tamaño relativamente pequeños (véase, por ejemplo, solicitud PCT publicada nº WO 97/27840 y Patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.985.305 y 5.728.396)). Los dispositivos impulsados osmóticamente ilustrativos adecuados para el uso en la invención incluyen, pero no se limitan necesariamente a, los descritos en las Patentes de los Estados Unidos números 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; y similares.

En algunas realizaciones, el sistema de liberación del fármaco es un dispositivo implantable. El dispositivo de liberación del fármaco se puede implantar en cualquier sitio de implante adecuado usando los métodos y dispositivos bien conocidos en la técnica. Tal como se señala más abajo, Un sitio de implante es un sitio en el cuerpo de un sujeto en el cual se introduce y sitúa un dispositivo de liberación de fármaco. Los sitios de implante incluyen, pero no se limitan necesariamente a subdérmicos, subcutáneos, intramuscular, u otro sitio adecuado en el cuerpo de un sujeto.

En algunas realizaciones, un agente activo se libera usando un sistema de liberación del fármaco implantable, por ejemplo, para proporcionar un sistema que es programable para la administración de un agente activo sujeto. los sistemas programables implantables ilustrativos incluyen bombas de infusión implantables. las bombas de infusión implantables ilustrativas, o dispositivos útiles junto con dichas bombas, se describen en, por ejemplo, patente de los Estados Unidos números 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; y 6.512.954. Un dispositivo ilustrativo adicional que se puede adaptar para la presente invención es la bomba de infusión Synchromed (Medtronic).

Los vehículos excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol, o similares, y sus combinaciones. Además, si se desea, el vehículo puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsificantes o agentes tamponadores del pH. Los métodos actuales para preparar este tipo de formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 17^a edición, 1985. La composición o formulación a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad del agente adecuada para conseguir el estado deseado en el sujeto que se está tratando.

Formulaciones orales

En algunas realizaciones, un agente activo sujeto se formula para la liberación oral a un individuo que necesita dicho agente.

Para la administración oral, una formulación sujeto que comprende un agente activo sujeto incluirá en algunas realizaciones un material de revestimiento soluble entérico. El material de revestimiento soluble entérico adecuado incluye acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP), acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato polivinil ftálico (PVPA), EudragitTM, y shellac.

Como ejemplo no limitante de la formulación oral adecuada, un agente activo sujeto se formula con uno o más excipientes farmacéuticos y se reviste con un revestimiento entérico, tal como se ha descrito en la patente de los Estados Unidos nº 6.346.269. Por ejemplo, una solución que comprende un agente activo sujeto y un estabilizante se reviste en un núcleo que comprende excipientes farmacéuticamente aceptables, para formar un núcleo revestido de agente activo; se aplica una subcapa de revestimiento al núcleo revestido de agente activo, que se reviste a continuación con una capa de revestimiento entérico. El núcleo incluye generalmente componentes farmacéuticamente inactivos tales como lactosa, un almidón, manitol, carboximetilcelulosa de sodio, glicolato de almidón sódico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, pigmentos, sales del ácido algínico, talco, dióxido de titanio, ácido esteárico, estearato, celulosa microcristalina, glicerina, polietilenglicol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetato de propanilo, fosfato de calcio dibásico, fosfato de sodio tribásico, sulfato de calcio, ciclodextrina, y aceite de ricino. Los disolventes adecuados para un agente activo sujeto incluyen disolventes acuosos. Los estabilizantes adecuados incluyen metales alcalinos y metales alcalinotérreos, bases de fosfatos y sales de ácidos orgánicos y aminos orgánicas. La subcapa de revestimiento comprende además uno o más de un adhesivo, un plastificante, y un agente antiadherente. Los agentes antiadherentes adecuados incluyen talco, ácido esteárico, estearato, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, caolín y aerosil. Los adhesivos adecuados incluyen polivinil pirrolidona (PVP), gelatina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), acetato de vinilo (VA), alcohol polivinílico (PVA), metil celulosa (MC), etil celulosa (EC), ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP), acetato ftalato de celulosa (CAP), goma xantana, ácido algínico, sales del ácido algínico, copolímero EudragitTM de ácido metil acrílico/metacrilato de metilo con acetato de polivinilo (PVAP). Los plastificantes adecuados incluyen glicerina, polietilenglicol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetato de propanilo y aceite de ricino. El material de revestimiento soluble entérico adecuado incluye acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP), acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato polivinil ftálico (PVPA), EudragitTM, y shellac.

Las formulaciones orales adecuadas incluyen también un agente activo sujeto formulado con cualquiera de los siguientes microgránulos (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos nº 6.458.398); macrómeros

5 biodegradables (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos nº 6.703.037); hidrogeles biodegradables (véase, por ejemplo, Graham y McNeill (1989) Biomaterials 5:27-36); vectores particulados biodegradables (véase por ejemplo, la patente de los Estados Unidos nº 5.736.371); polímeros de lactona bioabsorbibles (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos nº 5.631.015); polímeros de proteína de liberación lenta (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos nº 6.699.504; Pelias Technologies, Inc.); un copolímero en bloque de poli(láctido-co-glicólido/polietilenglicol) (véase por ejemplo, la patente de los Estados Unidos nº 6.630.155; Atrix Laboratories, Inc.); una composición que contiene un polímero biocompatible y partículas de agente estabilizado con un catión metálico dispersado en el polímero (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos nº 6.379.701; Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.); y microesferas (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos nº 6.303.148; Octoplus, B.V.).

15 Las formulaciones orales adecuadas incluyen también un agente activo sujeto con cualquiera de los siguiente: un portador tal como Enu- sphere® (Emisphere Technologies, Inc.); TIMERx, una matriz hidrófila que combina gomas xantana y garrofín que, en presencia de dextrosa, forma un gel aglutinante fuerte en agua (Penwest); Geminex™ (Penwest); Procise™ (GlaxoSmith- Kline); SAVIT™ (Mistral Pharma Inc.); RingCap™ (Alza Corp.); Smatrix® (Smatrix Technologies, Inc.); SQZgel™ (MacroMed, Inc.); Geomatrix™ (Skye Pharma, Inc.); Oros® Tri-layer (Alza Corporation); y similares.

20 Son adecuadas también para el uso formulaciones tales como las descritas en la Patente de los Estados Unidos Nº 6.296.842 (Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.); la patente de los Estados Unidos nº 6.187.330 (Scios, Inc.); y similares.

25 Adecuadas también para el uso son las formulaciones que comprenden un agente potenciador de la absorción intestinal. Los potenciadores de la absorción intestinal adecuados incluyen, pero no se limitan a, quelantes de calcio (por ejemplo, ácido citrato etilendiamina tetracético, tensioactivos (por ejemplo, dodecil sulfato de sodio, sales biliares, palmitoilcarnitina, y sales de sodio de ácidos grasos); toxinas (por ejemplo, toxina de zonula occludens); y similares.

Formulaciones para inhalación

30 Un agonista de ALDH sujeto se administrará en algunas realizaciones a un paciente por medio de un sistema de liberación farmacéutica para la ruta de inhalación. Un agonista de ALDH sujeto se puede formular en una forma adecuada para la administración mediante inhalación. La ruta de administración por inhalación proporciona la ventaja de que se puede derivar el fármaco inhalado a través de la barrera hematoencefálica. El sistema de liberación farmacéutica es uno que es adecuado para el tratamiento respiratorio de un agonista de ALDH sujeto para los revestimientos mucosales de los bronquios. La invención puede utilizar un sistema que depende de la potencia que tiene el gas comprimido de expeler el agonista de ALDH sujeto a partir de un recipiente. Se puede emplear un aerosol de envase presurizado para este fin.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "aerosol" se usa en su sentido convencional en referencia a partículas líquidas o sólidas muy finas transportadas mediante un gas propelente a presión hasta un sitio de aplicación terapéutica. Cuando se emplea un aerosol farmacéutico en la presente invención, el aerosol contiene un agonista de ALDH sujeto, que se puede disolver, suspender, o emulsionar en una mezcla de un fluido portador y un propelente. El aerosol puede estar en la forma de una solución, suspensión, emulsiones, polvo, o preparación semisólida. Los aerosoles empleados en la presente invención se pretende para la administración como partículas sólidas finas o nebulizaciones líquidas a través del tracto respiratorio de un paciente. Se pueden utilizar diversos tipos de propelentes conocidos por un experto en la materia. Los propelentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos u otro gas adecuado. En el caso del aerosol presurizado, la forma farmacéutica se puede determinar proporcionando un valor para liberar una cantidad medida.

50 Un agonista de ALDH sujeto se puede formular también para la liberación con un nebulizador, que es un instrumento que genera partículas líquidas muy finas de tamaño sustancialmente uniforme en un gas. Por ejemplo, un líquido que contiene el agonista de ALDH sujeto se dispersa como gotículas. Las gotículas pequeñas se pueden transportar mediante una corriente de aire a través de un tubo de salida del nebulizador. la nebulización resultante penetra en el tracto respiratorio del paciente.

55 La composición en polvo contiene un agonista de ALDH sujeto, con o sin un lubricante, portador, o propelente, se puede administrar a un mamífero que necesita tratamiento. Esta realización de la invención se puede llevar a cabo con un dispositivo convencional para administrar una composición farmacéutica en polvo mediante inhalación. Por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón puede presentarse en una forma farmacéutica en por ejemplo, cápsulas o cartuchos, por ejemplo, gelatina, o paquetes blíster, a partir de los cuales se puede administrar con la ayuda de un inhalador.

65 Existen varios tipos diferentes de metodologías de inhalación que se pueden emplear junto con la presente invención. Se puede formular un agonista de ALDH sujeto en básicamente tres tipos diferentes de formulaciones para la inhalación. En primer lugar, un agonista de ALDH sujeto con propelentes de bajo punto de ebullición. Dichas forciones se administran generalmente mediante inhaladores de dosis medida convencionales (MDI). Sin embargo, Los MDI

convencionales se pueden modificar con el fin de aumentar la capacidad para obtener una dosificación utilizando tecnología que mide el volumen inspiratorio y el caudal del paciente como se describe en las Patentes de los Estados Unidos 5.404.871 y 5.542.410.

5 Alternativamente, un agonista de ALDH sujeto se puede formular en soluciones acuosas o etanólicas y administrarse mediante nebulizadores convencionales. En algunas realizaciones, dichas formulaciones en solución se aerosolizan utilizando dispositivos y sistemas tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos 5.497.763; 5.544.646; 5.718.222; y 5.660.166.

10 Un agonista de ALDH sujeto se puede formular en formulaciones en polvo seco. Dichas formulaciones se pueden administrar inhalando simplemente la formulación en polvo seco después de crear una nebulización de aerosol del polvo. La tecnología para llevar a cabo esto se describe en la Patente de los Estados Unidos 5.775.320 y la patente de los Estados Unidos 5.740.794.

15 **Dosis y dosificación**

Dependiendo del sujeto y de la dolencia que se está tratando y de la ruta de administración, los compuestos sujeto se pueden administrar en dosificaciones de, por ejemplo, 0,1 mg a 10 mg/kg de peso corporal por día. El intervalo es amplio, debido en general a la eficacia de un efecto terapéutico para diferentes mamíferos varía ampliamente con dosis que son normalmente 20, 30 o incluso 40 veces más pequeñas (por unidad de peso corporal) en el hombre que en la rata. De igual forma, el modo de administración puede tener un gran efecto sobre la dosificación. Por tanto, por ejemplo, las dosificaciones orales pueden ser aproximadamente diez veces la dosis de inyección se pueden usar dosis mayores para las rutas de administración localizadas.

25 Por ejemplo, se puede administrar un modulador de la actividad de ALDH sujeto en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, o de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis.

Una dosificación ilustrativa puede ser una solución adecuada para la administración intravenosa; un comprimido tomado de dos a seis veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación temporal tomada una vez al día que contiene un contenido proporcionalmente mayor de ingrediente activo, etc. El efecto de liberación temporal puede obtenerse mediante los materiales de la cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que liberan lentamente mediante presión osmótica, o mediante cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

45 Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de las dosis pueden variar como una función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos secundarios. Las dosificaciones preferidas para un compuesto dado son fácilmente determinables por los expertos en la materia y mediante varios medios.

Aunque la dosificación utilizada variará dependiendo de las metas clínicas que se van a conseguir, un intervalo de dosificación adecuado en algunas realizaciones es el que proporciona hasta aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 µg o aproximadamente 10.000 µg de un compuesto sujeto en una muestra de sangre tomada del individuo que se está tratando, aproximadamente 24 horas después de la administración del compuesto al individuo.

55 Las formas farmacéuticas para la administración oral o rectal tales como jarabes, elixires, y suspensiones, se pueden proporcionar donde cada unidad de dosificación, por ejemplo, una cucharadita, una cucharada, comprimido o supositorio, contiene una cantidad predeterminada de la composición que contiene uno o más compuestos de la invención. De igual forma, Las formas farmacéuticas para administración por inyección o intravenosas pueden comprender el(los) compuesto(s) en una composición como una solución en agua estéril solución salina normal u otro portador farmacéuticamente aceptable.

60 En algunas realizaciones, se administran múltiples dosis de un compuesto sujeto. La frecuencia de administración de un compuesto sujeto ("agente activo") puede variar dependiendo de cualquiera de varios factores, por ejemplo, la gravedad de los síntomas, etc. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto sujeto se administra una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, en semanas alternas (qw), una a la semana (qw), dos veces a la semana (biw), tres veces a la semana (tiw), cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, en días

alternos (qod), diariamente (qd), dos veces al día (bid), o tres veces al día (tid). Tal como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, un compuesto sujeto se administra continuamente.

La duración de un compuesto sujeto, por ejemplo, el periodo de tiempo durante el cual se administra un compuesto sujeto, puede variar, dependiendo de cualquiera de varios espesantes, por ejemplo, la respuesta del paciente etc. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto sujeto durante un periodo de tiempo que varía entre aproximadamente un día y aproximadamente una semana, entre aproximadamente dos semanas y aproximadamente cuatro semanas, entre aproximadamente un mes y aproximadamente dos meses, entre aproximadamente dos meses y aproximadamente cuatro meses, entre aproximadamente cuatro meses y aproximadamente seis meses, entre aproximadamente seis meses y aproximadamente ocho meses, entre aproximadamente ocho meses y aproximadamente 1 año, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 2 años, o entre aproximadamente 2 años y aproximadamente 4 años, o más. En algunas realizaciones, se administra un compuesto sujeto durante el tiempo de vida del individuo.

15 **Rutas de administración**

Se administra un agonista de ALDH sujeto a un individuo utilizando cualquier método disponible y ruta adecuada para la administración del fármaco, incluyendo métodos *in vivo* y *ex vivo*, así como rutas de administración sistémicas y localizadas. La administración puede ser aguda (por ejemplo, de corta duración, por ejemplo, una única administración, administración durante un día a una semana). o crónica (por ejemplo, de larga duración, por ejemplo, administración durante un tiempo más largo de una semana, por ejemplo, administración durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente un mes, entre aproximadamente un mes y aproximadamente 3 meses, entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 6 meses, entre aproximadamente 6 meses y aproximadamente 1 año, o más de un año).

Las rutas convencionales y farmacéuticamente aceptables de administración incluyen la intranasal intramuscular, intratraqueal, subcutáneos, intradérmica, transdermal, sublingual, aplicación tópica, intravenosa, ocular, rectal, nasal, oral, y otras rutas de administración entéricas y parenterales. Se pueden combinar las rutas de administración, si se desea, o ajustarse dependiendo del agente y/o del efecto deseado. El compuesto se puede administrar en una dosis única como en dosis múltiples.

Se puede administrar un agente activo sujeto a un hospedador utilizando cualquier método convencional disponible y las rutas adecuadas para la administración de fármacos convencionales, incluyendo rutas sistémicas o localizadas. Por lo general, las rutas de administración contempladas por la invención incluyen, pero no se limitan necesariamente a, enteral, parenteral, para inhalación.

Las rutas de administración parenterales diferentes de la administración por inhalación incluyen, pero no se limitan necesariamente a, topical, transdermal, subcutáneos, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, ocular, y rutas intravenosas, es decir, cualquier ruta de administración diferente de a través del canal alimentario la administración parenteral se puede llevar a cabo para efectuar la administración sistémica o local del agente. Donde se desea la administración sistémica, la administración implica normalmente la administración tópica o mucosal invasiva o absorbida sistémicamente de las preparaciones farmacéuticas.

El agente se puede administrar también al sujeto mediante administración entérica. Las rutas de administración entéricas incluyen, pero no se limitan necesariamente a, la administración oral y rectal (por ejemplo), utilizando un supositorio)

Los métodos de administración de un agonista de ALDH sujeto a través de la piel o la mucosa incluyen, pero no se limitan necesariamente a, la aplicación tópica de una preparación farmacéutica adecuada, transmisión transdérmica, administración mediante inyección y epidérmica. Para la transmisión transdérmica, Son métodos adecuados los promotores de la absorción o la iontoforesis. Puede llevarse a cabo la transmisión iontoforética utilizando "parches" comercialmente disponibles que liberan su producto continuamente mediante pulsos eléctricos a través de la piel sin romper durante periodos de algunos días o más.

55 **MÉTODOS DE TRATAMIENTO**

La presente invención proporciona varios métodos de tratamiento, que implica por lo general un sujeto agonista para uso en la administración a un individuo que lo necesita en una cantidad eficaz. Un agonista de ALDH sujeto es adecuado para tratar varios trastornos, incluyendo, por ejemplo, dolencias que implican estrés isquémico, enfermedades crónicas asociadas a radicales libres, enfermedades agudas asociadas a radicales libres, insensibilidad a la nitroglicerina (por ejemplo, en angina e insuficiencia cardiaca), hipertensión, cataratas diabetes, y osteoporosis. Un agonista de ALDH sujeto es adecuado para sensibilizar una célula cancerosa a un agente quimioterapéutico u otro tratamiento contra el cáncer convencional; para tratar una adicción al alcohol, (por ejemplo, etanol; alcohol etílico); y para tratar la adicción a narcóticos.

65 **Métodos para tratar dolencias asociadas con estrés isquémico**

La presente invención proporciona una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto para uso en métodos para tratar dolencias que implican estrés isquémico, que incluyen métodos profilácticos, en un individuo que lo necesita. Las dolencias que implican estrés isquémico incluyen dolencias isquémicas, acontecimientos isquémicos, dolencias que pueden dar lugar a isquemia, y dolencias que son el resultado de un acontecimiento isquémico. Las dolencias que implican estrés isquémico cuyo tratamiento se puede conseguir con un métodos sujeto incluye la isquemia que es resultado de cualquier dolencia o acontecimiento, incluyendo, pero sin limitación, infarto de miocardio (por ejemplo, infarto de miocardio agudo), cirugía cardíaca, traumatismo cerebral, enfermedad cerebrovascular, ictus, lesión de la espina dorsal, hemorragia subaracnoide, cirugía mayor en la que se puede producir isquemia en diferentes órganos, trasplante de órgano, isquemia en una pierna (por ejemplo, resultante de una diabetes de Tipo 1 o Tipo 2), y similares.

En algunas realizaciones, el agente se administra antes de un acontecimiento isquémico, previsto o anticipado, por ejemplo, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1 semana antes del acontecimiento isquémico, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 16 horas, de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, o de aproximadamente 72 horas a aproximadamente 1 semana antes del acontecimiento isquémico previsto o anticipado.

Es deseable en algunas circunstancias el tratamiento con un agente activo, por ejemplo, cuando el sujeto ya ha experimentado un ictus, cuando el sujeto está a punto de someterse cirugía cardíaca, etc. Por ejemplo, un paciente que ya ha experimentado un ictus tendrá una mayor probabilidad de experimentar un segundo ictus. Los sujetos que son susceptibles de experimentar ataques isquémicos transitorios también tendrán un aumento en el riesgo de ictus. Los sujetos que padecen una hemorragia subaracnoide pueden experimentar acontecimientos isquémicos adicionales inducidos por vasoespasmos que constriñen los vasos sanguíneos. Los sujetos que experimentan traumatismos en órganos tales como el cerebro también son susceptibles de un acontecimiento isquémico. Los sujetos que se someten a una cirugía durante un periodo de tiempo prolongado también son susceptibles de un acontecimiento isquémico. Las situaciones anteriores ilustran circunstancias en las que un sujeto se beneficiaría de un pretratamiento con un agonista de ALDH sujeto.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra después de un acontecimiento isquémico. Por ejemplo, un agonista de ALDH sujeto es eficaz para reducir los efectos adversos de un acontecimiento isquémico tal como isquemia cardíaca, lesión por reperfusión, enfermedad cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, hemorragia subaracnoide, y traumatismo. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en un plazo de entre 1 minuto y entre 15 horas, por ejemplo, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos, de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, o de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 15 horas, después del acontecimiento isquémico. En algunas realizaciones, se mantiene una mayor concentración del agonista de ALDH sujeto en el plasma durante al menos de varias horas a varios días después del acontecimiento isquémico.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra a un individuo que ha sufrido un infarto de miocardio agudo (IMA) en un plazo entre 1 minuto y entre 15 horas; por ejemplo, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos, de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, o de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 15 horas, después del IMA.

Métodos para tratar trastornos oculares

La presente invención proporciona una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto para uso en métodos para tratar trastornos oculares, por ejemplo, cataratas en un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, el agonista de ALDH será un agonista de ALDH3. El agonista de ALDH se formulará para administración ocular, por ejemplo, para administración tópica en el ojo, para inyección en el ojo (por ejemplo, inyección intravítrea), o alguna otra ruta de administración al ojo. Los trastornos oculares que se pueden tratar con un agonista de ALDH sujeto incluyen, por ejemplo, cataratas relacionadas con la edad, cataratas secundarias, cataratas traumáticas, cataratas congénitas, cataratas por radiación, etc.

Entre los factores de riesgo para sufrir cataratas se encuentra la exposición a luz UV (que puede dar como resultado la generación de aldehídos tóxicos tales como 4-hidroxi-2-nonenal), la exposición a humo del tabaco (el humo del tabaco

contiene grandes cantidades de aldehídos reactivos, tales como acroleína). Véase, por ejemplo, Jia y col., Invest Ophthalmol Vis Sci., 2007 Ene; 48(1):339-48. PMID: 17197552; J Dong y col., Neurochem. 2007 Nov; 103(3):1041-52. PMID: 17935603; Papa y col., Free Radic Biol Med. 1 de mayo de 2003; 34(9):1178-89. PMID: 12706498; King y col., J Exp Zool. 1998 Sep-Oct 1;282(1-2):12-7. PMID: 9723161). La presente divulgación proporciona métodos para tratar las cataratas, implicando el método por lo general administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un agonista de ALDH, por ejemplo, un agonista de ALDH sujeto.

Un agonista de ALDH sujeto se puede administrar a un individuo que lo necesita para el tratamiento de un trastorno ocular (por ejemplo, catarata), donde el agonista de ALDH se administra al ojo de forma tópica, por ejemplo, en forma de un colirio.

Un agonista sujeto de ALDH se puede administrar una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, en semanas alternas, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, en días alternos, diariamente, dos veces al día, o tres veces al día, para el tratamiento de un trastorno ocular. Un agonista de ALDH sujeto se puede administrar durante un periodo de tiempo de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 1 año, de 1 año a 10 años, o más de 10 años.

En algunas realizaciones, cuando el agonista de ALDH sujeto se administra para el tratamiento de cataratas, el agonista de ALDH se administra antes o después de la cirugía de cataratas.

Métodos para tratar trastornos cutáneos

La presente invención proporciona una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto para uso en métodos para tratar trastornos cutáneos, en un individuo que lo necesita.

Los trastornos cutáneos que se pueden tratar con un agonista de ALDH sujeto incluyen, pero no se limitan a, dermatitis. En algunas realizaciones, para el tratamiento de un trastorno cutáneo, el agonista de ALDH sujeto se administra a la piel forma tópica, por ejemplo, a una zona de la piel afectada por un trastorno cutáneo.

Métodos para tratar enfermedades agudas y crónicas asociadas a radicales libres

La presente invención proporciona métodos para tratar enfermedades agudas y crónicas asociadas a radicales libres en un individuo, implicando los métodos por lo general administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un agonista de ALDH.

Trastornos asociados a radicales libres

La presente invención proporciona métodos para tratar enfermedades agudas asociadas a radicales libres en un individuo, implicando los métodos por lo general administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un agonista de ALDH. Los trastornos agudos asociados a radicales libres cuyo tratamiento se puede conseguir mediante un método sujeto incluyen convulsiones (Patel y col., (2001) Journal of Neurochemistry 79:1065-1069); lesiones cutáneas derivadas de una exposición a UV, y fotolesiones de la piel (por ejemplo, "quemaduras solares") (Aldini y col., (2007) Chem Res Toxicol. 20(3):416-23); lesión cutánea térmica aguda por quemadura (Pintaudi y col. (2000) Free Radical Res. 33(2):139-46); e hiperoxia del tejido (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica inducida por hiperoxia; y displasia broncopulmonar) (Xu y col. (2006) Am J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 291(5):L966-75).

La presente invención proporciona una cantidad eficaz de un agonista de ALDH para uso en métodos para tratar quemaduras solares en un individuo, que lo necesita. En algunas realizaciones, un método sujeto para tratar quemaduras solares comprende aplicar una formulación que comprende un agonista de ALDH sujeto a una zona de la piel afectada por la quemadura solar.

La presente invención proporciona una cantidad eficaz de un agonista de ALDH para uso en métodos para tratar convulsiones en un individuo, implicando los métodos por lo general administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra después de que haya ocurrido una convulsión, por ejemplo, en un plazo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas después de una convulsión. En otras realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra de forma profiláctica, por ejemplo, un agonista de ALDH sujeto se administra a un individuo que ha experimentado una convulsión en el pasado, para reducir la posibilidad de que suceda otra convulsión. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto es una cantidad que es eficaz para reducir al menos uno o más síntomas de la gravedad de una convulsión, la frecuencia de las convulsiones, y la duración de la convulsión.

Enfermedades crónicas asociadas a radicales libres

La presente invención proporciona una cantidad eficaz de un agonista de ALDH para uso en métodos para tratar enfermedades crónicas asociadas a radicales libres en un individuo que lo necesita. Las enfermedades crónicas asociadas a radicales libres cuyo tratamiento es posible con un métodos sujeto incluyen enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer (Burke y col., (2003) *Neurol. Dis.* 2(2):143; y Ohta y Ohsawa (2006) *J. Alzheimer's Disease* 9(2):155); esclerosis lateral amiotrófica (ELA); cáncer tal como cáncer de esófago (Chen y col., (2006) *Int J Cancer* 2119(12):2827-31); cáncer del tracto aerodigestivo superior (Hashibe y col., (2006) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15(4):696-703); carcinoma espinocelular de cabeza y cuello (Hashimoto y col. (2006) *Tumour Biol.* 27(6):334-8; Yokoyama y col. (2005) *Alcohol.* 35(3):175-85); patologías cardiovasculares tales como aterosclerosis (Narita y col., (2003) *Ultrasound in Medicine and Biology* 29(10):1415-1419); y similares. En algunas realizaciones, una enfermedad crónica asociada a radicales libres se trata mediante un tratamiento crónico (por ejemplo, diariamente) con un agonista de ALDH sujeto.

La presente invención proporciona una cantidad eficaz de un agonista de ALDH para uso en métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer (EA) en un individuo que padece EA. En algunas realizaciones, "una cantidad eficaz" de un agonista de ALDH sujeto es una cantidad que es eficaz para ralentizar al menos el deterioro en la función cognitivas en el individuo. En algunas realizaciones, "una cantidad eficaz" de un agonista de ALDH sujeto es una cantidad que es eficaz para mejorar la memoria del individuo que está siendo tratado. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra al individuo de manera sistémica, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 1 año, o más de 1 año.

La presente invención proporciona un agonista de ALDH sujeto para uso en métodos para tratar la enfermedad de Parkinson en un individuo. En algunas realizaciones, "una cantidad eficaz" de un agonista de ALDH sujeto es una cantidad que es eficaz para mejorar uno o más síntomas de la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, "una cantidad eficaz" de un agonista de ALDH sujeto es una cantidad que es eficaz para ralentizar la evolución de la enfermedad. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra al individuo de manera sistémica, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 1 año, o más de 1 año.

Métodos para tratar dolencias cardiacas

La presente invención proporciona un agonista de ALDH sujeto para uso en métodos para tratar trastornos tales como angina, insuficiencia cardiaca, insensibilidad a la nitroglicerina durante el tratamiento de angina o insuficiencia cardiaca (Li y col., (2006) *J. Clin. Invest.* 116:506 -511), hipertensión (Asselin y col. (2006) *Free Radical Biol. and Med.* 41:97), y cardiopatía.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra a un individuo junto con el tratamiento con nitroglicerina. El agonista de ALDH sujeto y la nitroglicerina se pueden administrar por la misma ruta de administración (por ejemplo, oral, sublingual, transdermal, translingual, etc.). Como alternativa, el agonista de ALDH sujeto y la nitroglicerina se pueden administrar por diferentes rutas de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la nitroglicerina se administra por vía sublingual, por vía translingual, por vía transdérmica, o por vía oral; y un agonista de ALDH sujeto se administra por una ruta de administración diferente (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, etc.). El agonista de ALDH se pue administrar antes, durante, o después de la administración de nitroglicerina.

Una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto es una cantidad que, cuando se administra junto con nitroglicerina, es eficaz para reducir la angina en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 minutos, de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 3 minutos, de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 4 minutos, de aproximadamente 4 minutos a aproximadamente 5 minutos, o de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, después de la administración del agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto y nitroglicerina se administran de forma sustancialmente simultánea, por ejemplo, en un plazo de aproximadamente dos minutos, en un plazo de aproximadamente un minuto, o en un plazo de aproximadamente 30 segundos después del otro. La expresión "tratamiento combinado con nitroglicerina" abarca la administración de un agonista de ALDH sujeto de forma sustancialmente simultánea con nitroglicerina; administración de un agonista de ALDH sujeto antes de la administración de nitroglicerina; administración de un agonista de ALDH sujeto después de la administración de nitroglicerina; etc.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto es una cantidad que es eficaz para tratar la hipertensión, por ejemplo, para reducir uno o más síntomas o indicaciones de hipertensión en un individuo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto es una cantidad que es eficaz para reducir la presión sanguínea en el individuo en al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, o al menos aproximadamente 25 %, o más, o llevar la presión sanguínea del individuo al intervalo normal.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto es una cantidad que es eficaz para tratar una cardiopatía, por ejemplo, para reducir uno o más síntomas o indicaciones de cardiopatía en un individuo. Se puede

determinar mediante procedimientos normalizados para evaluar la función cardiaca si un agonista de ALDH dado es eficaz para tratar una cardiopatía, por ejemplo, electrocardiograma, angiograma, y similares.

Métodos de detoxificación

5 La presente invención proporciona un agonista de ALDH sujeto para uso en métodos para reducir los niveles de un compuesto tóxico en un individuo que lo necesita y en métodos para tratar un trastorno asociado o resultante de un nivel tóxico de un compuesto (por ejemplo, un aldehído xenogénico; un aldehído biogénico; o un compuesto que, cuando se ingiere, absorbidos o inhala, ocasiona un aumento en un sustrato aldehído para ALDH), donde el nivel del compuesto en el individuo se reduce hasta un nivel no tóxico.

10 Los compuestos tóxicos cuyos niveles se pueden reducir en un individuo usando un método sujeto incluyen, pero no se limitan a, etanol, metanol, monoetil éter de etilenglicol, aldehídos xenogénicos, aldehídos biogénicos; y un aldehído producido por el metabolismo *in vivo* de un compuesto que es ingerido, absorbidos o inhalado. Un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz, cuando se administra en una o más dosis, para reducir un nivel tóxico de un compuesto tal como etanol, metanol, monoetil éter de etilenglicol, aldehídos xenogénicos, aldehídos biogénicos; o un aldehído producido por el metabolismo *in vivo* de un compuesto que es ingerido, absorbidos o inhalado. En algunas realizaciones, el aldehído es acetaldehído.

15 Como ejemplo, un agonista de ALDH sujeto se administra a un individuo tras un consumo excesivo de alcohol (por ejemplo, etanol); y niveles tóxicos de alcohol o aldehído (por ejemplo, un aldehído que es un producto metabólico de etanol) en el individuo se reducen en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, comparado con los niveles de alcohol o aldehído en el individuo antes del tratamiento con el agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir un nivel tóxico de alcohol o aldehído en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, en un plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o más, después de la administración del agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir un nivel tóxico de alcohol o aldehído hasta un nivel no tóxico en un plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o más, después de la administración del agonista de ALDH.

20 Como ejemplo, un agonista de ALDH sujeto se administra a un individuo tras un consumo excesivo de alcohol (por ejemplo, etanol); y los niveles de aldehído del individuo se reducen en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, comparado con los niveles de alcohol o aldehído en el individuo antes del tratamiento con el agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir un nivel de acetaldehído en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, en un plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o más, después de la administración del agonista de ALDH.

25 La presente invención proporciona un agonista de ALDH sujeto para uso en métodos para reducir la toxicidad debida a aldehído. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agonista de ALDH es una cantidad que es eficaz para reducir uno o más síntomas de la toxicidad debida a aldehído. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agonista de ALDH es una cantidad que es eficaz para reducir uno o más síntomas del consumo excesivo de etanol, donde dichos síntomas incluyen, por ejemplo, dolor de cabeza, deshidratación, fatiga, náusea, vómito, diarrea, debilidad, ansiedad, irritabilidad, fofobia, fonofobia, etc.

30 Como ejemplo, un agonista de ALDH sujeto se administra a un individuo que tiene un nivel tóxico de un aldehído (por ejemplo, tras un consumo excesivo de etanol); y los niveles tóxicos de aldehído del individuo se reducen en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos

aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, comparado con los niveles de aldehído en el individuo antes del tratamiento con el agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir un nivel tóxico de aldehído en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, en un plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o más, después de la administración del agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir un nivel tóxico de aldehído hasta un nivel no tóxico en un plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o más, después de la administración del agonista de ALDH.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto reduce el nivel tanto de etanol como de un aldehído, por ejemplo, tras un consumo excesivo de etanol, tal como se ha descrito anteriormente.

Como otro ejemplo, un agonista de ALDH sujeto se administra a un individuo que tiene niveles tóxicos de metanol o etilenglicol monometil éter; y el nivel tóxico de etilenglicol monometil éter se reduce en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, comparado con el nivel de metanol o etilenglicol monometil éter en el individuo antes del tratamiento con el agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir un nivel tóxico de metanol o etilenglicol monometil éter en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, en un plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o más, después de la administración del agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir un nivel tóxico de metanol o etilenglicol monometil éter hasta un nivel no tóxico en un plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o más, después de la administración del agonista de ALDH.

Como otro ejemplo, un agonista de ALDH sujeto se administra a un individuo que presenta toxicidad debida a fármacos, por ejemplo, un nivel tóxico de un aldehído después de la ingestión, absorción, o inhalación de un fármaco (por ejemplo, un compuesto farmacéutico, una droga, etc.). En algunas realizaciones, el aldehído se produce después de la ingestión, absorción, o inhalación de un fármaco, por el metabolismo del fármaco en el cuerpo. El nivel tóxico de aldehído se reduce en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, comparado con los niveles de aldehído en el individuo antes del tratamiento con el agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir un nivel tóxico de aldehído en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, en un plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o más, después de la administración del agonista de ALDH. En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir un nivel tóxico de aldehído hasta un nivel no tóxico en un plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o más, después de la administración del agonista de ALDH.

Métodos para reducir los niveles de salsolinol

La presente invención proporciona un agonista de ALDH sujeto para uso en métodos para reducir los niveles de salsolinol en un individuo. Salsolinol (1-metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina) es un producto de condensación de dopamina con acetaldehído. Acetaldehído es un producto metabólico del etanol. Los niveles de salsolinol en plasma son mayores en los alcohólicos en comparación con los no alcohólicos. La reducción de los niveles de salsolinol son útiles en la reducción del alcoholismo.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto se administra a un individuo que lo necesita tras un consumo excesivo de alcohol (por ejemplo, etanol); donde la cantidad eficaz proporciona una reducción en los niveles de salsolinol en el individuo de al menos el 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, comparado con los niveles de salsolinol en el individuo antes del tratamiento con el agonista de ALDH. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto se administra a un individuo que lo necesita en cualquier momento (por ejemplo, no necesariamente después de un consumo excesivo de alcohol). En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir un nivel de salsolinol en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o más, en un plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o más, después de la administración del agonista de ALDH. En algunas de estas realizaciones, el individuo es una persona diagnosticada de alcoholismo. Los síntomas y el diagnóstico del alcoholismo, por ejemplo, Enoch y Goldman (2002) American Family Physician 65:441.

Métodos para tratar la diabetes

La presente invención proporciona una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto para uso en métodos para tratar la diabetes, en un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, un método sujeto para tratar la diabetes proporciona el tratamiento de un trastorno que es el resultado de una diabetes, por ejemplo, nefropatía diabética, neuropatía diabética, y similares.

En algunas realizaciones, un agonista de ALDH sujeto se administra en una cantidad que es eficaz para reducir el nivel de glucosa en sangre de un individuo, por ejemplo, para reducir el nivel de glucosa en sangre de un individuo en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, o al menos aproximadamente 50 % cuando se compara con los niveles de glucosa en sangre en ausencia de tratamiento con el agonista. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agonista de ALDH es una cantidad que es eficaz para reducir los niveles de glucosa en sangre hasta un intervalo normal. Los niveles de glucosa en sangre en ayunas normales se encuentran comprendidos normalmente en el intervalo de aproximadamente 70 mg/dl a aproximadamente 110 mg/dl antes de una comida. Los niveles de glucosa en sangre 2 horas después de una comida normales son habitualmente inferiores a aproximadamente 120 mg/dl. Los niveles de glucosa en sangre normales durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa (que implica beber una solución de azúcar que contiene aproximadamente 75 g de glucosa; y medir a continuación los niveles de glucosa en diferentes momentos después de beber la solución de azúcar) incluyen: menos de 140 mg/dl 2 h después de beber la solución de azúcar; y todas las lecturas entre 0 y 2 horas después de beber la solución de azúcar inferiores a 200 mg/dl. Los niveles de glucosa en sangre también se expresan algunas veces en mmol/l. Los niveles de glucosa en sangre normales por lo general están comprendidos entre 4 mmol/l y 8 mmol/l. Los niveles de glucosa en sangre son por lo general inferiores a 10 mmol/l 90 minutos después de una comida, y de aproximadamente 4 mmol/l a aproximadamente 7 mmol/l antes de la comida.

En algunas realizaciones, un método de tratamiento sujeto comprende administrar un agonista de ALDH sujeto, y administrar simultáneamente un segundo agente terapéutico (por ejemplo, insulina) para el tratamiento de la diabetes. La insulina que es adecuada para uso en el presente documento incluye, pero no se limita a, insulina normal, semilenta, NPH, lenta, insulina protamina cinc (PZI), ultralenta, insulina glargina, insulina asparto, insulina acilada, insulina monomérica, insulina superactiva, insulina hepatoselectiva, y cualquier otro análogo o derivado de insulina, y mezclas de cualquiera de las anteriores. La insulina que es adecuada para uso en el presente documento incluye, pero no se limita a, las formas de insulina descritas en las patentes de los Estados Unidos números 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; y 6.034.054; y las solicitudes PCT publicadas WO 00/121197; WO 09/010645; y en el documento WO 90/12814. Los análogos de insulina incluyen, pero no se limitan a, análogos de insulina superactiva, insulinas monoméricas, y análogos de insulina hepatoespecífica.

Métodos para tratar la osteoporosis

La presente invención proporciona una cantidad eficaz de un agonista de ALDH sujeto para uso en métodos para tratar la osteoporosis, en un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, una "cantidad eficaz" de un agonista de ALDH es una cantidad eficaz para aumentar la densidad ósea del individuo. En otras realizaciones, una cantidad eficaz de un agonista de ALDH es una cantidad que es eficaz para reducir la velocidad de pérdida de densidad ósea.

SUJETOS ADECUADOS PARA EL TRATAMIENTO

Los sujetos adecuados para el tratamiento con un agonista de ALDH sujeto incluyen individuos que padecen una dolencia anteriormente descrita; individuos en riesgo de desarrollar una dolencia anteriormente descrita; individuos que se han tratado con una dolencia descrita anteriormente con un agente diferente al agonista de ALDH sujeto, que bien ha fracasado en su respuesta a dicho tratamiento, o que bien inicialmente respondió a dicho tratamiento, pero que posteriormente experimentó una recaída; individuos que son resistentes al tratamiento con un agente diferente al agonista de ALDH sujeto para la dolencia descrita anteriormente; e individuos que no pueden tolerar el tratamiento con un agente diferente al agonista de ALDH sujeto para la dolencia descrita anteriormente. Los sujetos adecuados para el tratamiento con un agonista de ALDH sujeto incluyen individuos que han recibido un diagnóstico de una de las dolencias anteriormente descritas.

Métodos que implican administrar un agonista de ALDH

Un método de tratamiento de un sujeto que implica administrar un agonista de ALDH sujeto es adecuado para tratar varias dolencias, como se ha indicado anteriormente, incluyendo trastornos o dolencias asociado con o resultado del estrés oxidativo; trastornos o dolencias asociados a la insensibilidad a la nitroglicerina; trastornos o dolencias asociados con niveles tóxicos de alcohol etílico, aldehído, metanol, monoetil éter de etilenglicol, aldehídos biogénicos o xenogénicos, etc.; y enfermedades y dolencias cardíacas, tales como arteriopatía coronaria, angina, etc. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano que es homocigótico para un alelo ALDH2 que codifica un ALDH2 que tiene una secuencia de aminoácidos como la representa gráficamente en la Figura 1A. En otras realizaciones, el individuo es un ser humano que transporta uno o dos alelos ALDH2*2, donde el alelo ALDH2*2 codifica un ALDH2 que tiene la variante E487K representado gráficamente en la Figura 1B.

Aproximadamente el 40 % de la población euroasiática lleva el alelo ALDH2*2 semidominante. Dichos individuos se pueden caracterizar por una respuesta al consumo de etanol que incluye uno o más de enrojecimiento facial, náusea, y taquicardia. Además, los individuos ALDH2*2 suelen ser menos sensibles al tratamiento con nitroglicerina para trastornos tales como angina y arteriopatía coronaria. Los individuos que son heterocigóticos u homocigóticos para el alelo ALDH2 son adecuados para el tratamiento con un método sujeto que implica la administración de un agonista de ALDH sujeto.

Métodos para tratar dolencias asociadas con estrés isquémico

Los sujetos adecuados para tratamiento con un agonista de ALDH sujeto incluyen individuos que deben someterse a cirugía cardíaca programada, o que se han sometido a cirugía cardíaca; individuos que han experimentado un ictus; individuos que han padecido un traumatismo cerebral; individuos que se han sometido a una cirugía prolongada; individuos que han padecido un infarto de miocardio (por ejemplo, infarto de miocardio agudo); individuos que padecen una enfermedad cerebrovascular; individuos que tienen una lesión en la espina dorsal; individuos que tienen una hemorragia subaracnoide; e individuos que se van a someter a un trasplante de órgano. Los sujetos adecuados para el tratamiento con un agonista de ALDH sujeto también incluyen individuos que tienen un trastorno isquémico de las piernas, por ejemplo, resultante de una diabetes de Tipo 1 o Tipo 2.

Métodos para tratar enfermedades agudas asociadas a radicales libres

Los sujetos adecuados para tratamiento con un agonista de ALDH sujeto incluyen individuos que padecen o han experimentado una convulsión; individuos que tienen una lesión cutánea derivada de una exposición a UV; individuos que tienen fotor lesiones cutáneas; individuos que tienen una lesión cutánea térmica aguda por quemadura; e individuos que padecen hiperoxia del tejido.

Métodos para tratar enfermedades crónicas asociadas a radicales libres

Los sujetos adecuados para el tratamiento con un agonista de ALDH sujeto incluyen individuos que han recibido un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, u otra enfermedad neurodegenerativa; individuos que tienen aterosclerosis; individuos que tienen cáncer esofágico; individuos que tienen carcinoma epinocelular de cabeza y cuello; e individuos que tienen cáncer en el tracto aerodigestivo superior.

Métodos para tratar dolencias cardíacas

Los sujetos adecuados para el tratamiento con un agonista de ALDH sujeto incluyen individuos que tienen angina; individuos con insuficiencia cardíaca; individuos que presentan una insensibilidad a la nitroglicerina durante el

tratamiento de angina o insuficiencia cardiaca; individuos que tienen hipertensión; e individuos que tienen una cardiopatía.

Métodos de detoxificación

5 Los sujetos adecuados para el tratamiento con un agonista de ALDH sujeto incluyen individuos que tienen niveles tóxicos de un aldehído, por ejemplo, mediante la ingestión de un compuesto tóxico, mediante la inhalación de un compuesto tóxico, mediante la ingestión o inhalación de niveles tóxicos de un compuesto, o mediante la producción del aldehído durante el metabolismo normal. Dichos individuos incluyen, pero no se limitan a, individuos que han ingerido o inhalado etanol, metanol, monoetil éter de etilenglicol, u otros compuestos de aldehído xenogénico o biogénico. Por ejemplo, dichos individuos incluyen individuos que han ingerido o inhalado pesticidas, fungicidas, u otros de dichos compuestos; individuos que han consumido niveles excesivos de etanol; y similares.

Métodos para tratar la diabetes

15 Los sujetos adecuados para el tratamiento con un agonista de ALDH sujeto incluyen individuos que tienen diabetes de Tipo 1 o Tipo 2. Los sujetos adecuados para el tratamiento incluyen sujetos que han recibido un diagnóstico de diabetes mellitus de Tipo 1, donde dichos individuos incluyen los que tienen un nivel de glucosa en sangre superior a aproximadamente 126 mg/dl. Dichos individuos incluyen los que tienen un nivel de glucosa en sangre superior a aproximadamente 200 mg/dl después de una prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas de duración (75 g de glucosa anhidra por vía oral). Los sujetos adecuados para el tratamiento incluyen sujetos que han recibido un diagnóstico de diabetes mellitus de Tipo 2; individuos que aún no han recibido un diagnóstico de diabetes de Tipo 2, pero que están en riesgo de desarrollar diabetes de Tipo 2. por ejemplo, individuos que tienen un índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por su altura (en metros) al cuadrado) mayor de 25. por ejemplo, individuos que tienen un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 27, de aproximadamente 27 a aproximadamente 30, o mayor de 30.

LISTADO DE SECUENCIAS

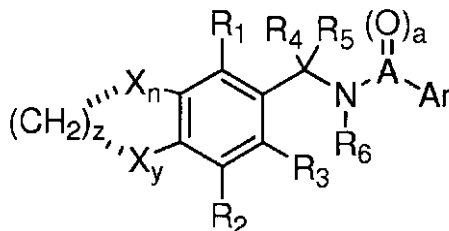
- 30 <110> The Board of Trustees de la Leland Stanford Junior University
- <120> Moduladores de la aldehído deshidrogenasa y métodos de uso de los mismos
- <130>AHB/FP6754113
- 35 <140> 09812233.6
- <141> 2009-09-03
- <150> PCT/US2009/055927
- 40 <151> 2008-09-08
- <150> US 61/095,227
- <151> 2008-09-08
- 45 <160> 5
- <170> FastSEQ para Windows versión 4.0
- <210> 1
- 50 <211> 517
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1
- 55

ES 2 477 552 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II:



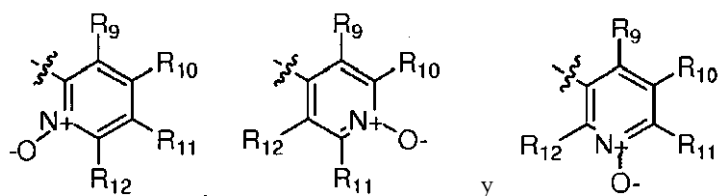
5

donde X_n e X_y son cada uno independientemente O; donde n es el número entero 1; donde y es el número entero 1;

donde \cdots (línea punteada) es un enlace; donde z es el número entero 1;

donde A es C y $a = 1$;

10 donde cada uno de R_1 a R_6 se selecciona independientemente entre H; un halo; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alqueno; un grupo alquino; un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; un grupo arilo no sustituido; y un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido; y donde Ar es un óxido de piridina sustituido seleccionado de una fórmula;



15

donde R_9 a R_{12} se seleccionan cada uno de forma independiente entre H; un halo; un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido; un grupo alqueno; un grupo alquino; un éter; una amina sustituida o no sustituida; un éster; y un grupo amida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

20 donde dicho grupo fenilo sustituido comprende un grupo fenilo sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo C_1 a C_7 , alcoxi C_1 a C_7 , acilo C_1 a C_7 , aciloxi C_1 a C_7 , carboxi, oxicarboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, amino, amino protegido, amino (monosustituido), amino (monosustituido) protegido, amino (disustituido), carboxamida, carboxamida protegida, N-(alquilo C_1 a alquilo C_6)carboxamida, N-(alquilo C_1 a C_6)carboxamida protegida, N,N-di(alquilo C_1 a C_6)carboxamida, trifluorometilo, N-(alquilo C_1 a C_6)sulfonilamino, N-(fenilsulfonil)amino y fenilo,

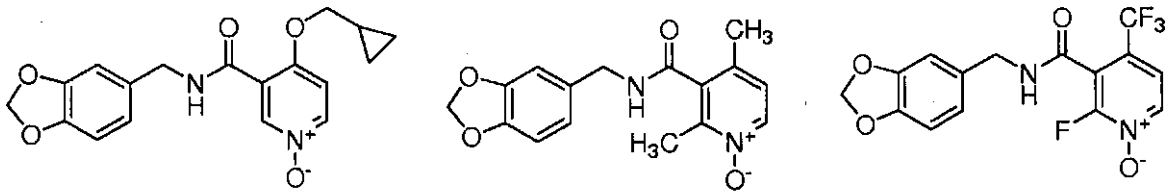
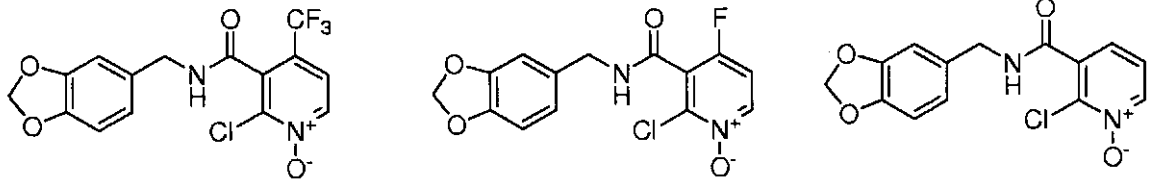
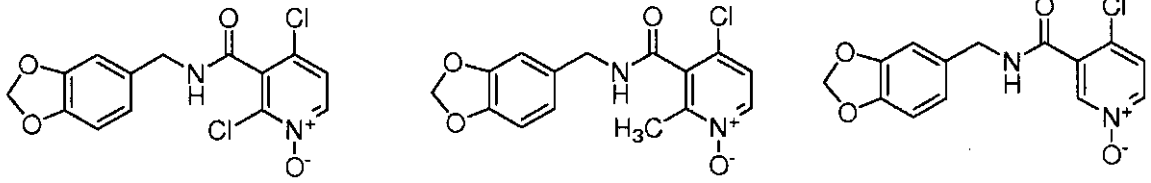
25 donde dicho grupo alquilo sustituido comprende un grupo alquilo sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, ciano, halo, trifluorometilo, amino monosustituido, amino disustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior, carboxi, carboxi protegido, o un carboxi, amino y sal de hidroxilo,

30 donde dicho grupo heterocíclico sustituido comprende un grupo heterocíclico sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo constituido por halo, trihalometilo, amino, amino protegido, sales de amino, amino monosustituido, amino disustituido, carboxi, carboxi protegido, sales de carboxilato, hidroxilo, hidroxilo protegido, sales de un grupo hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, (cicloalquilo)alquilo, (cicloalquilo)alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo y (fenilo sustituido)alquilo, y donde dicha amina sustituida comprende un grupo amino con uno de los sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, acilo C_1 a C_4 , alqueno C_2 a C_7 , alqueno C_2 a C_7 sustituido, alquino C_2 a C_7 , alquilarilo C_7 a C_{16} , alquilarilo C_7 a C_{16} , sustituido y heteroarilo.

40 2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 a R_6 son todos H.

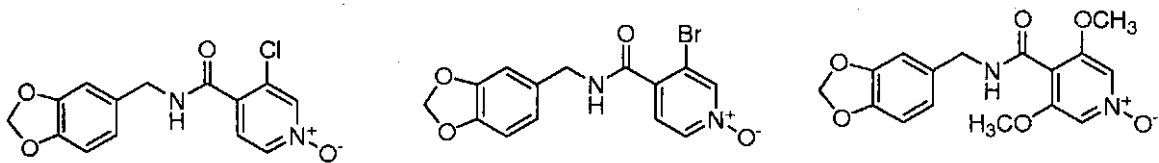
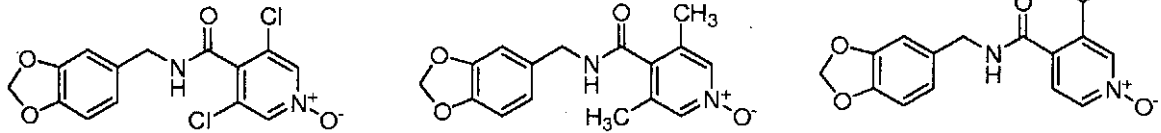
3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una estructura seleccionada entre:

45



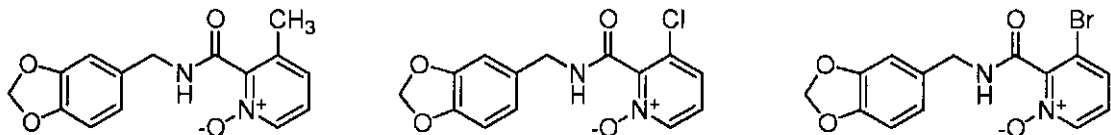
4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una estructura seleccionada entre:

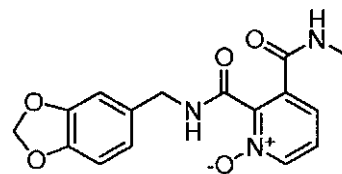
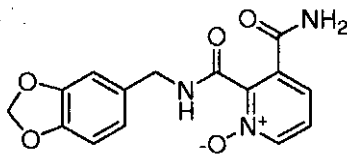
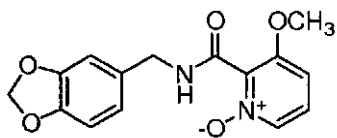
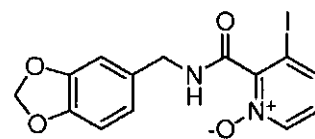
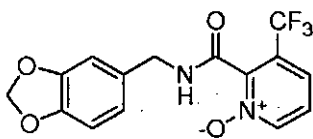
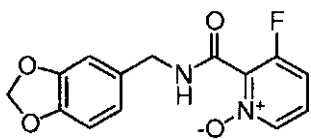
5



5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una estructura seleccionada entre:

10





6. Una composición farmacéutica que comprende:

- 5 a) un compuesto de una de las reivindicaciones anteriores; y
b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso en un método para tratar una dolencia por estrés isquémico en un individuo que lo necesita.

10 8. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 7, donde la dolencia isquémica es isquemia cardiaca o ictus.

15 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso en un método para tratar una dolencia aguda o crónica asociada a radicales libres en un individuo que lo necesita, o para reducir un nivel de un aldehído xenogénico o de un aldehído biogénico presente a un nivel tóxico en un individuo hasta un nivel inferior al tóxico.

20 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso de acuerdo con la reivindicación 9 para reducir un nivel de un aldehído xenogénico o de un aldehído biogénico presente a un nivel tóxico en un individuo hasta un nivel inferior al tóxico.

25 11. La composición de la reivindicación 6 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, donde la composición farmacéutica se administra por una ruta seleccionada entre intramuscular, intravenosa, subcutánea y oral.

12. La composición de la reivindicación 6 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, donde el individuo tiene un alelo ALDH2.

1 **mlraaarfgp rlgrrll**saa atqavpapnq qpevfncqif innewhdavs rktfptvnps
 61 tgevicqvae gdkedvdkav kaaraafqlg spwrmdash rgrllnrlad lierdrtyla
 121 aletldngkp yvisylvdld mvlkclryya gwadkyhgkt ipidgdffsy trhepvgvvcg
 181 qiipwnfp11 mqawklgpal atgnvvvmkv aeqtpltaly vanlikeagf ppgvvniivpg
 241 fgptagaaia shedvdkvaf tgsteigrvi qvaagssnlk rvtlelggks pniimsdadm
 301 dwaveqahfa lffnqqqccc agsrtfvqed iydefversv araksvvgn pfdskteqgp
 361 qvdetqfkki lgyintgkqe galklcggi aadrgyfiqp tvfgdvqdgdm tiakeeifgp
 421 vmqilkfkti eevvgranns tyglaaaavft kdldkanyls qalqagtww ncydvfgaqs
 481 pfggykmsgs grelgeyglq aytevktvtv kvpqkns (SEC ID N°: 1)

FIG. 1A

1 **mlraaarfgp rlgrrll**saa atqavpapnq qpevfncqif innewhdavs rktfptvnps
 61 tgevicqvae gdkedvdkav kaaraafqlg spwrmdash rgrllnrlad lierdrtyla
 121 aletldngkp yvisylvdld mvlkclryya gwadkyhgkt ipidgdffsy trhepvgvvcg
 181 qiipwnfp11 mqawklgpal atgnvvvmkv aeqtpltaly vanlikeagf ppgvvniivpg
 241 fgptagaaia shedvdkvaf tgsteigrvi qvaagssnlk rvtlelggks pniimsdadm
 301 dwaveqahfa lffnqqqccc agsrtfvqed iydefversv araksvvgn pfdskteqgp
 361 qvdetqfkki lgyintgkqe galklcggi aadrgyfiqp tvfgdvqdgdm tiakeeifgp
 421 vmqilkfkti eevvgranns tyglaaaavft aytkvktvtv kvpqkns (SEC ID N°: 2)

FIG. 1B

ALDHI
Homo sapiens
 AAC51652

1 msssgtpdlp vlltdlkiqy tkifinnehw dsvsgkkfpv fnpateeeelc qveegdkedv
 61 dkavkaarqa fqigspwrtm daserglly kladliedr lllatmesmn gklysnayl
 121 sdlagcikt1 rycagwadki qgrtipidgn fftytrhepi gvcgqipwn fplvmliwki
 181 gpalscgnv vvkpaetpl talhvaslik eagfppgvn ivpgygptag aaissmddid
 241 kvaftgstev gklikeaagk snlkrvtlel ggkspcivla dadldnavef ahhgvyfhqg
 301 qcciaasrif veesiydefv rrsverakky ilgnpltpgv tqgpqidkeq ydkildlies
 361 gkkekaklec gggpwnkgy fvqptvfnv tdemriakee ifgvpqgimk fkslddvikr
 421 anntfyglsa gvftkdidka itissalqag twwvncygv saqcpfggfk msgngrelge
 481 ygfheytevk tvtvkisqkn s (SEC ID N°: 3)

FIG. 2A

ALDHI
Homo sapiens
 NM_000689 = secuencia de nucleótidos
 NP_000680 = secuencia de aminoácidos

1 msssgtpdlp vlltdlkiqy tkifinnehw dsvsgkkfpv fnpateeeelc qveegdkedv
 61 dkavkaarqa fqigspwrtm daserglly kladliedr lllatmesmn gklysnayl
 121 ndlagcikt1 rycagwadki qgrtipidgn fftytrhepi gvcgqipwn fplvmliwki
 181 gpalscgnv vvkpaetpl talhvaslik eagfppgvn ivpgygptag aaissmddid
 241 kvaftgstev gklikeaagk snlkrvtlel ggkspcivla dadldnavef ahhgvyfhqg
 301 qcciaasrif veesiydefv rrsverakky ilgnpltpgv tqgpqidkeq ydkildlies
 361 gkkekaklec gggpwnkgy fvqptvfnv tdemriakee ifgvpqgimk fkslddvikr
 421 anntfyglsa gvftkdidka itissalqag twwvncygv saqcpfggfk msgngrelge
 481 ygfheytevk tvtvkisqkn s (SEC ID N°: 4)

FIG. 2B

ALDH3
Homo sapiens
AAB26658

1 mskiseavkr apaafssgrt rplqfrlqqd ealqrliqeq eqelvgalaa dlhknewnay
61 yeevvyvlee ieymiqklpe waadepvekt pqtqqdelyi hseplgvvlv igtwnyfpnl
121 tiqpmvgaia agnsvvlkps elsenmasll atiipqyldk dlypvinggv pettellker
181 fdhilytgst gvgkiimtaa akhltpvtle lggkspcyvd kncdldvacr riawgkfmns
241 gqtcvapdyi lcdpsiqnqi veklkslke fygedakksr dygriisarh fqrvmglieg
301 qkvayggtgd aatryiapti ltdvdpqspv mqeefgvpvl pivcvrsllee aiqfinqrek
361 plalymfssn dkvikkmiae tssggvaand vivhitlhlsl pfggvngsgm gsyhgkksfe
421 tfshrrsciv rplmndeglk vryppspakm tqh (SEC ID N°: 5)

FIG. 3

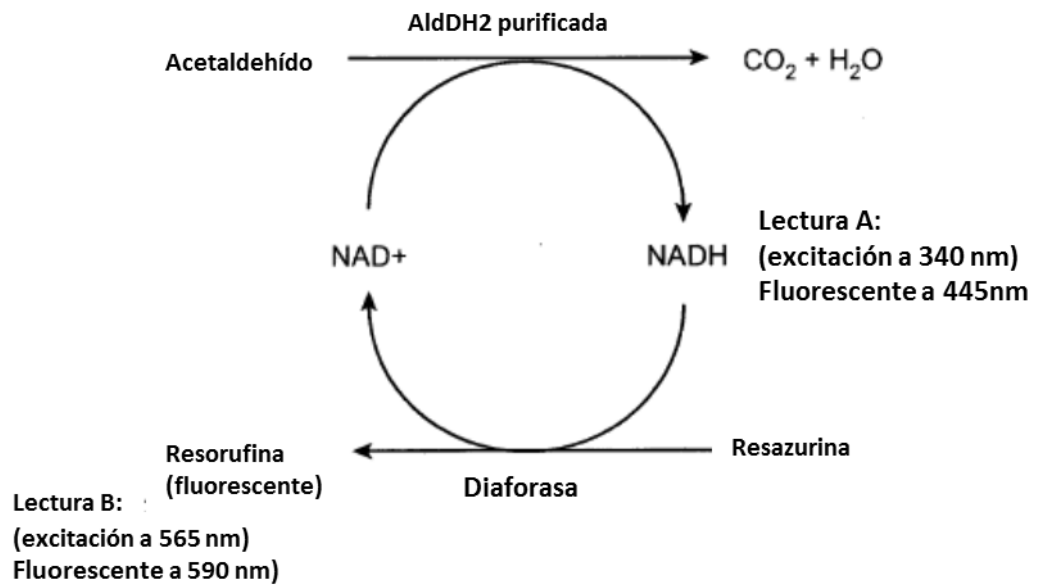


FIG. 4