



(21)申請案號：101100587

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07C403/00 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

A61K31/10 (2006.01)

A61K31/122 (2006.01)

A61K31/365 (2006.01)

A61K31/7028 (2006.01)

(30)優先權：2011/01/21 美國

61/435,201

2011/10/07 美國

61/544,910

(71)申請人：國鼎生物科技股份有限公司 (中華民國) GOLDEN BIOTECHNOLOGY CORPORATION (TW)

新北市淡水區中正東路2段27之6號15樓

(72)發明人：劉勝勇 LIU, SHENG YUNG (TW)；黃三保 HWANG, SAN-BAO (US)

(74)代理人：蘇建太

(56)參考文獻：

TW I335314

TW 201034657A

CN 101357883A

Yang, Sien-Sing et al., New constituents with iNOS inhibitory activity from mycelium of Antrodia camphorate, Planta Med, vol.75, 2009, pages 512-516

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：37 共 0 頁

(54)名稱

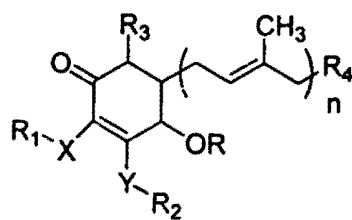
治療腎病之醫藥組成物

COMPOSITIONS FOR TREATING KIDNEY DISORDERS

(57)摘要

本發明係一種以環己烯酮化合物治療如局部性腎絲球硬化症(FSGS)之腎絲球硬化症或如免疫球蛋白 A 型腎絲球腎炎(IgAN)之腎絲球腎炎之方法。

The present invention provides methods for treating glomerulosclerosis such as focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) or glomerulonephritis such as immunoglobulin A nephropathy (IgAN) by cyclohexenone compounds.



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種腎絲球硬化症或腎絲球腎炎之治療方法，尤指一種以環己烯酮化合物治療如局部性腎絲球硬化症之腎絲球硬化症或如免疫球蛋白A型腎絲球腎炎之腎絲球腎炎之方法

本申請案係主張於2011年1月21日美國申請第61/435201號及於2011年10月7日美國申請第61/544910號之優先權，且其內容均併入本發明以供參酌。

【先前技術】

許多疾病或缺陷均會透過攻擊腎絲球而影響腎臟功能。腎絲球疾病包括多種基因及環境因素所導致之許多病症，但不外乎主要分成腎絲球硬化症及腎絲球腎炎兩大類。

腎絲球硬化症係指腎臟中之腎絲球硬化。一般係指腎臟的微血管、腎絲球、及用以從血液過濾尿液之腎臟功能單元損傷。尿蛋白(尿液中量最多的蛋白質)係為腎絲球硬化症之訊號之一。腎臟損傷會影響腎臟過濾功能，且造成蛋白由血液滲漏至尿液中。然而，腎絲球硬化症僅為尿蛋白許多的成因之一。而腎臟切片可能為一判斷病人是否罹患腎絲球硬化症或其他腎臟疾病之必要判斷依據。腎絲球硬化症，可特別意指局部性腎絲球硬化症(FSGS)及結節性腎絲球硬化症。

局部性腎絲球硬化症(FSGS)係以局部腎絲球硬化及足細胞足突扁平化(foot process effacement)之損傷特徵來判斷。近20年的研究顯示，患有FSGS病患其末期腎臟疾病發生率介於13至78%之間。雖然FSGS病源及發病原因尚未清楚，但主要應該是起因於腎絲球上皮細胞本身損害，而導致腎絲球中複雜的反應產生，進而造成腎絲球硬化。

結節性腎絲球硬化症或毛細血管間腎小球腎炎，亦可稱之為糖尿病腎臟病變(糖尿病腎病)或基-威二氏症(Kimmelstiel-Wilson syndrome)，係為一種進行性腎並，其係起因於腎絲球之毛細血管病變。此病的特徵為腎病變及瀰漫性腎絲球硬化；並起因於長時間罹患糖尿病，且各國的主要治療方式為洗腎。

截至目前為止，雖然類固醇及免疫製劑為主要用於治療罹患原發性FSGS之方法，但此些療法對於腎損傷發展的治療上效果仍然有線，且因其會產生各種副作用，故治療方法僅僅是基於經驗法則，而較少根據病理證據(請參見Matalon, et al., *Semin Nephrol*, 20: 309-317, 2000; Braun, et al., *Cochrane Database Syst Rev*: CD003233, 2008)。

腎絲球腎炎則意指腎臟膜組織的發炎反應，其中模組織係具有過濾功能，而可從血液中分離廢棄物及多餘流體。

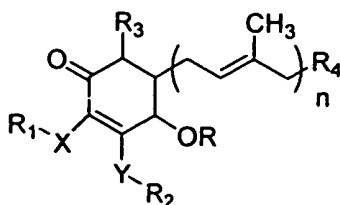
其中，最常見的腎絲球腎炎為免疫球蛋白A型腎絲球腎炎(IgAN)，造成此腎炎加速發展之病因仍無法預測，且臨床上仍無法預防及治療，故被視為可能會造成腎病的慢性腎衰竭之主要因素之一。因此，在IgAN病患之腎臟中，即便其他免疫上、臨床上及病理上的因素皆會造成腎衰

竭，但系統性T細胞活化及淋巴球/巨噬細胞/嗜中性白血球浸潤等不正常增加，被視為造成IgAN轉換成慢性腎衰竭的主要過程之一(Kamei, et al., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 14; Chan, et al., *Clin. Exp. Nephrol.* 2004, 8:297-303; Chao, et al., *Kidney Int.* 70:283-297 (2006); , Lai, K.N., *Nephron.* 92:263-270 (2002))。再者，氧化壓力亦為主要造成病患中及動物模型中IgAN增加及發展的因素；曾有報導指出，在多數的人類及實驗性腎病中(包括IgAN)，活性氧(ROS)會直接引發疾病。

雖然糖質皮質固醇(glucocorticoid steroid)已廣泛應用在治療IgAN病患，但其對於IgAN之維持腎臟功能且減緩尿蛋白之效果仍不清楚，且因長時間使用所導致之潛在無法控制的抑制免疫反應之副作用，仍造成用藥上的問題。

【發明內容】

本發明之一實施態樣係在提供一種治療一主體之腎絲球疾病(如，腎絲球硬化症或腎絲球腎炎)之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或 $C(=O)C_1-C_8$ 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、鹵素、5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、及 C_1-C_8 烷氧基之取代基所取代；

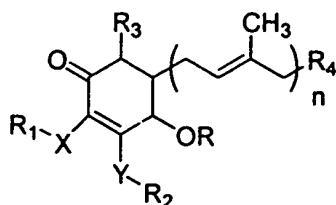
每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 C_1-C_8 烷基；

R_7 係 C_1-C_8 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

m為1-12；以及

n為1-12。

本發明之另一實施態樣係在提供一種減緩一主體之腎功能損害或腎絲球損傷之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、 NR_5 、或硫；

R係為氫、或 $C(=O)C_1-C_8$ 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、鹵素、5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、及 C_1-C_8 烷氧基之取代基所取代；

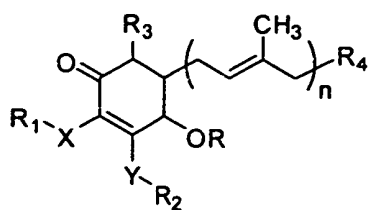
每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 C_1-C_8 烷基；

R_7 係 C_1-C_8 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

本發明之另一實施態樣係在提供一種提升一主體之腎細胞核因數-E2相關因數2 (Nrf2)活性之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、 NR_5 、或硫；

R 係為氫、或 $C(=O)C_1-C_8$ 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、鹵素、5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、

芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_8 鹵烷基、及 C_1 - C_8 烷氧基之取代基所取代；

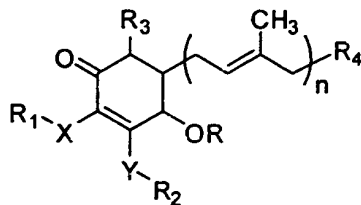
每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 C_1 - C_8 烷基；

R_7 係 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

m 為1-12；以及

n 為1-12。

本發明之另一實施態樣係在提供一種抑制一主體之腎NF- κ B活性及/或轉化生長因子(TGF)- β 1蛋白表現之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、 NR_5 、或硫；

R係為氫、或 $C(=O)C_1$ - C_8 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m$ - CH_3 ；

R_4 係為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、鹵素、5或6員環內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或

以上選自由 NR_5R_6 、 OR_5 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 鹵烷基、及 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基之取代基所取代；

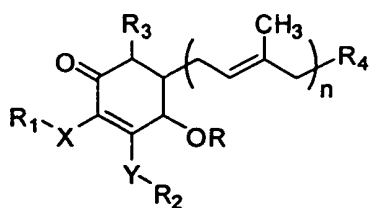
每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

R_7 係 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

本發明之另一實施態樣係在提供一種抑制一主體之 ROS/NO 及 / 或 p47^{phox} 之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、 NR_5 、或硫；

R 係為氫、或 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_3$ ；

R_4 係為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、鹵素、5 或 6 員環內酯、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5 或 6 員環內酯、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由 NR_5R_6 、 OR_5 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、

C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_8 鹵烷基、及 C_1 - C_8 烷氧基之取代基所取代；

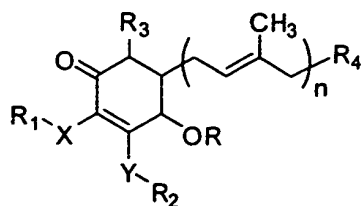
每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 C_1 - C_8 烷基；

R_7 係 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

m 為1-12；以及

n 為1-12。

本發明之另一實施態樣係在提供一種減少一主體之 $CD3^+/CD69^+$ T細胞之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、 NR_5 、或硫；

R 係為氫、或 $C(=O)C_1$ - C_8 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、鹵素、5或6員環內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_8 鹵烷基、及 C_1 - C_8 烷氧基之取代基所取代；

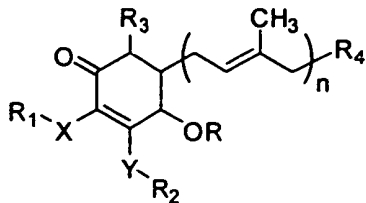
每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 C_1 - C_8 烷基；

R_7 係 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

本發明之另一實施態樣係在提供一種提升腎臟中穀胱甘肽過氧化酶(GPx)活性之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、 NR_5 、或硫；

R 係為氫、或 $C(=O)C_1$ - C_8 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、鹵素、5 或 6 員環內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5 或 6 員環內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_8 鹵烷基、及 C_1 - C_8 烷氧基之取代基所取代；

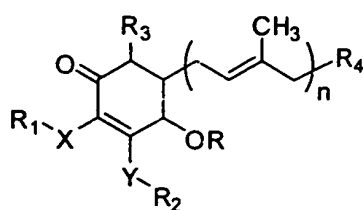
每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 C_1 - C_8 烷基；

R_7 係 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

m為1-12；以及

n為1-12。

本發明之另一實施態樣係在提供一種減少一主體之促炎細胞因子之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

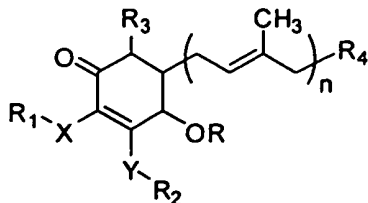
每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

本發明之另一實施態樣係在提供一種減少腎臟中硫脒胺酸蛋白酶-1表現及/或抑制腎NLRP3活性之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

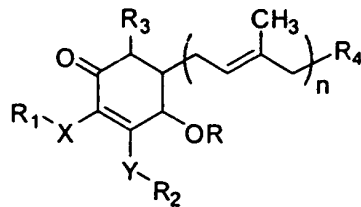
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

本發明之再一實施態樣係在提供一種減少腎臟中腎NF-κB量之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合

物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

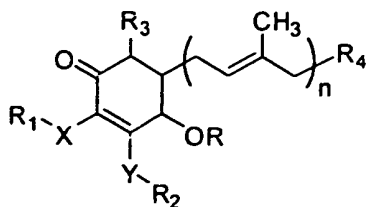
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

本發明之再一實施態樣係在提供一種抑制腎臟中細胞凋亡之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前

趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

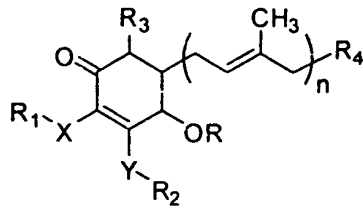
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

本發明之另一實施態樣係在提供一種保護或預防一主體腎臟罹患腎絲球硬化症及/或腎絲球腎炎之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，

以減少腎臟中 TGF- β 1 蛋白之表現程度及膠原蛋白 I、III 及 IV 蛋白聚集，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R 係為氫、或 C(=O)C₁-C₈ 烷基；

每一 R₁、R₂、及 R₃ 係各自獨立為氫、甲基、或 (CH₂)_m-CH₃；

R₄ 係為 NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5 或 6 員環內酯、C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5 或 6 員環內酯、C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由 NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、C₃-C₈ 環烷基、C₁-C₈ 鹵烷基、及 C₁-C₈ 烷氧基之取代基所取代；

每一 R₅、及 R₆ 係各自獨立為氫、或 C₁-C₈ 烷基；

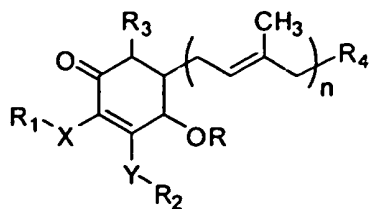
R₇ 係 C₁-C₈ 烷基、OR₅、或 NR₅R₆；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

本發明之再一實施態樣係在提供一種治療一主體之局部性腎絲球硬化症 (FSGS) 之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，以 (i) 增加腎臟中 Nrf2 活性及 / 或 (ii) 抑制腎臟中 NF- κ B 相關發炎反應及

TGF- β 1誘導之纖維化，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

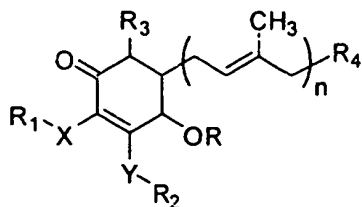
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

本發明之再一實施態樣係在提供一種治療一主體之腎絲球腎炎之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，以(i) 抑制腎NLRP3發炎體活化及

/或(ii) 抑制T細胞活性增加，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

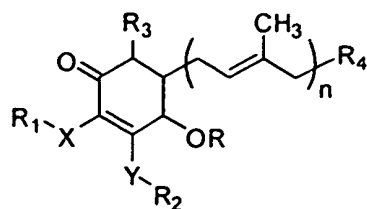
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

本發明之再一實施態樣係在提供一種減緩一主體之免疫球蛋白A型腎絲球腎炎(IgAN)之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，以(i) 提升Nrf2

活性及/或(ii) 抑制腎臟中NF- κ B相關發炎反應及TGF- β 1誘導之纖維化，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

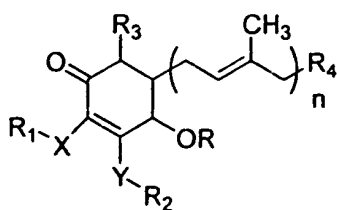
m為1-12；以及

n為1-12。

本發明所提到之所有文獻、專利、申請中專利之內容均併入本發明之內容以供參考，也就是於本發明中明確且分別提到的各個文獻、專利、或申請中專利均併入本發明以供參考。

腎絲球疾病包括多種基因及環境因素所導致之許多病症，但不外乎主要分成腎絲球硬化症及腎絲球腎炎兩大類。腎絲球硬化症，特別是FSGS，其主要應該是起因於腎絲球上皮細胞導致腎絲球中複雜的反應產生。這些複雜的反應可包括氧化壓力、巨噬細胞聚集之發炎反應、及促進基質產生及/或基質分解之因子。腎臟中過多的活化系統性T細胞及淋巴球/巨噬細胞/嗜中性白血球浸潤，容易造成免疫球蛋白A型(IgAN)加速發展，此為常見的源發性腎絲球腎炎。然而，至今無論是IgAN的聚集及惡化程度之預防及治療上，仍未大量的受到研究。在此，本發明提供一種治療腎病的方法，特別是治療腎絲球硬化症或腎絲球腎炎之方法，其係透過投予本發明所提供之環己烯酮化合物至一主體(如，人類)。此環己烯酮化合物對一主體(特別是腎臟)具有治療效果，而可用以治療腎絲球硬化症(如實施例1-6、14所示)及/或腎絲球腎炎(如實施例7-13、14所示)。

於部分實施例中，係提供一種治療一主體之腎病(如腎絲球硬化症或腎絲球腎炎)的方法。此方法包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或 $C(=O)C_1-C_8$ 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、鹵素、5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、及 C_1-C_8 烷氧基之取代基所取代；

每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 C_1-C_8 烷基；

R_7 係 C_1-C_8 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

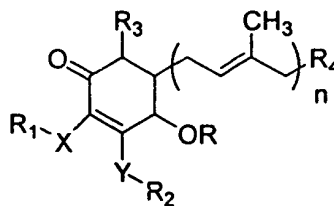
m為1-12；以及

n為1-12。

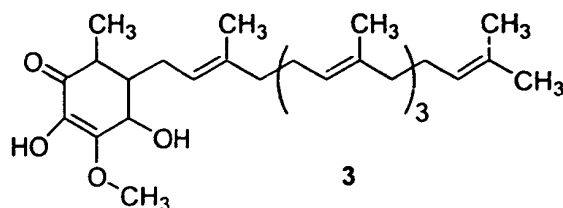
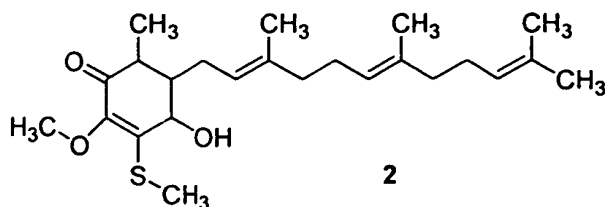
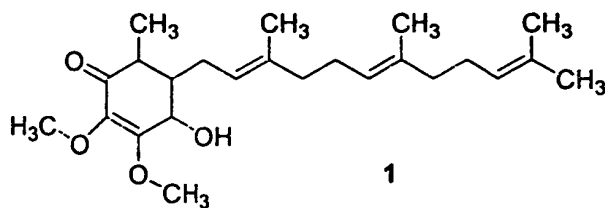
於部分實施例中，係提供一種治療腎絲球硬化症之方法。於特定實施例中，腎絲球硬化症係為局部性腎絲球硬化症(FSGS)或結節性腎絲球硬化症。於特定實施例中，腎絲球硬化症係為局部性腎絲球硬化症(FSGS)。於部分實施例中，環己烯酮化合物可防止氧化壓力。於特定實施例中，係透過降低TGF- β 1及胞外基質蛋白質表現，以防止氧化壓力。於部分實施例中，主體係為人類。於特定實施例中，係透過增加腎細胞核因數-E2相關因數2 (Nrf2)活性以減少氧化壓力。

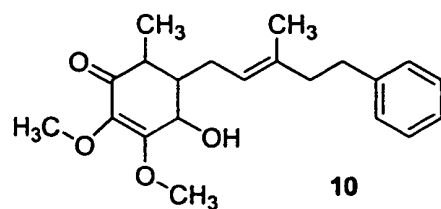
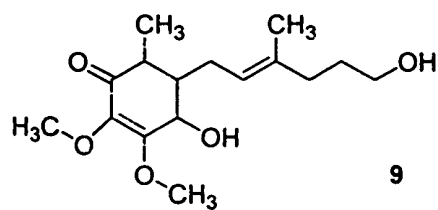
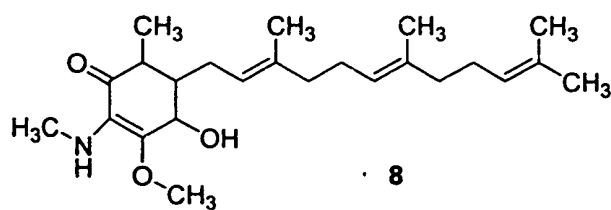
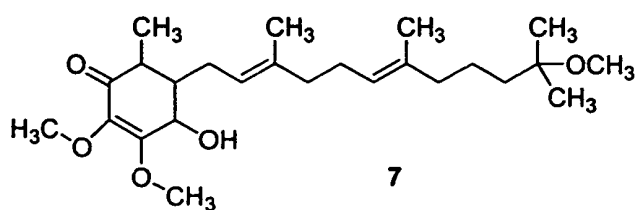
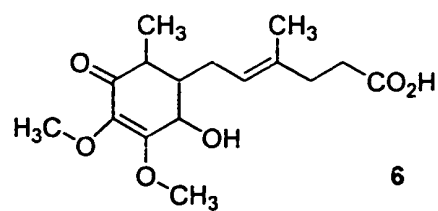
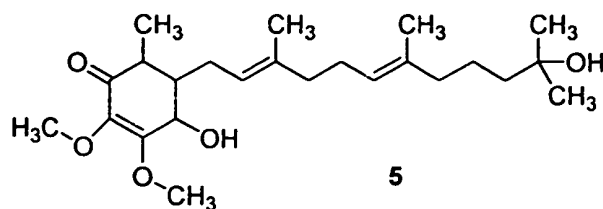
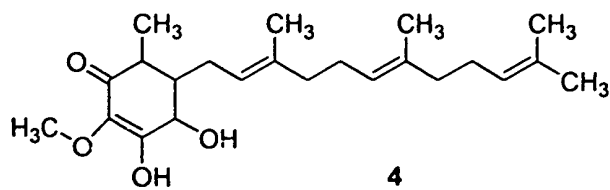
於部分實施例中，係提供一種治療腎絲球腎炎之方法。於特定實施例中，腎絲球腎炎係為免疫球蛋白A型腎絲

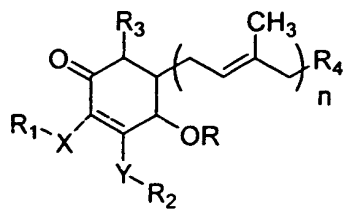
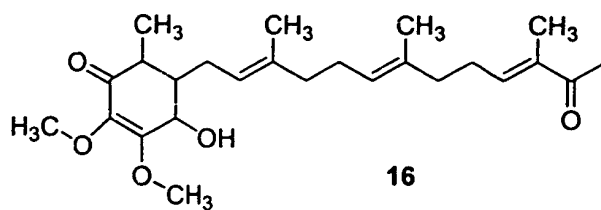
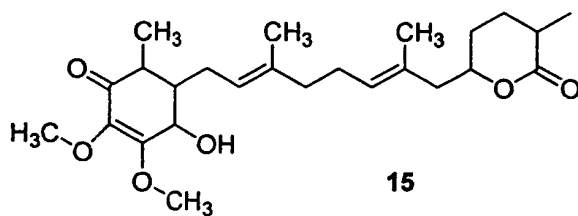
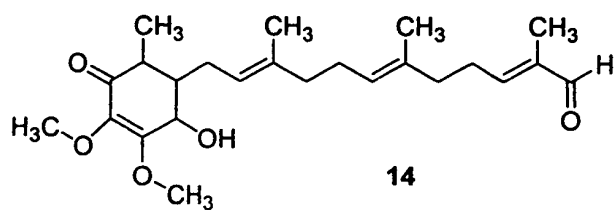
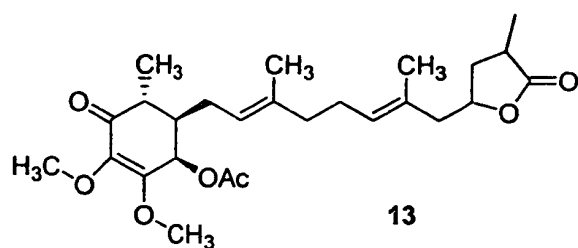
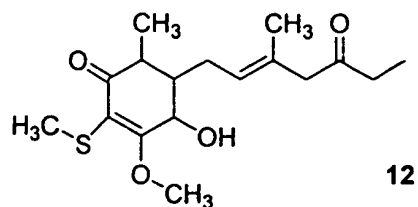
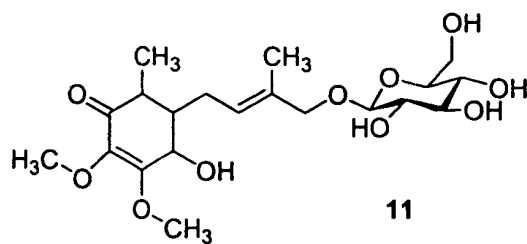
球腎炎(IgAN)。於部分實施例中，環己烯酮化合物可減少主體之 $CD3^+/CD69^+$ T細胞。於特定實施例中，環己烯酮化合物可減少主體中促炎細胞因子。於特定實施例中，促炎細胞因子包括MCP-1、IL-6、IL- 1β 、IL-18、或其組合。於部分實施例中，主體係為人類。



於部分實施例中，具有結構之環己烯酮化合物可由任何適當的起始材料經合成或半合成方式製備。於其他實施例中，環己烯酮化合物可透過發酵作用、或其他相似方法製備。例如，在某些情況下，由化合物1(即熟知之安卓奎諾爾(Antroquinonol®或"Antroq")、或化合物3可從4-羥基-2,3-二甲氧基-6-甲基環己-2,5-二烯酮(4-hydroxy-2,3-dimethoxy-6-methylcyclohexa-2,5-dienone)所製備而得。其中，化合物之非限定例子如下所示。



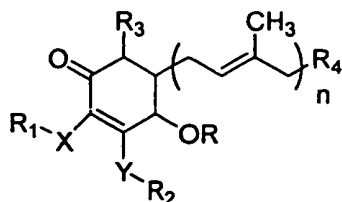




於其他實施例中，具有 結構之環己烯
 酮化合物係為牛樟芝之有機溶劑萃取物。於部分實施例

中，有機溶劑係選自由醇類(如，甲醇、乙醇、丙醇、或其相似物)、酯類(如，乙酸甲酯、乙酸乙酯、或其相似物)、烷類(如，戊烷、己烷、庚烷、或其相似物)、鹵烷類(如，氯甲烷、氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、或其相似物)、及其相似物。例如，示範化合物1-7可從有機溶劑萃取物中分離而得。於特定實施例中，有機溶劑係為醇類；且於特定實施例中，此醇類係為乙醇。於部分實施例中，環己烯酮化合物係由牛樟芝之水萃取物分離而得。

於部分實施例中，本發明之減緩腎功能損害或腎絲球損傷之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至一主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、

C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_8 鹵烷基、及 C_1 - C_8 烷氧基之取代基所取代；

每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 C_1 - C_8 烷基；

R_7 係 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

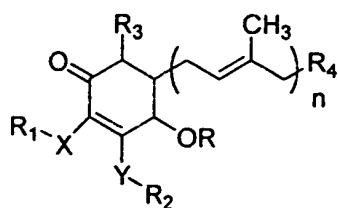
m 為1-12；以及

n 為1-12。

於部分實施例中，腎絲球損傷包括上皮增生損傷 (EPHL)。於部分實施例中，主體係為人類。

於部分實施例中，本發明所提供之環己烯酮化合物具有增加腎細胞核因數-E2相關因數2 (Nrf2)活性，但卻可抑制腎臟中NF- κ B相關發炎反應及TGF- β 1誘導之纖維化路徑之治療功效。請參見實施例5、6及14。

本發明之部分實施例係提供一種提升一主體之腎細胞核因數-E2相關因數2 (Nrf2)活性之方法，包括投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至一主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、 NR_5 、或硫；

R係為氫、或 $C(=O)C_1$ - C_8 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、鹵素、5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、及 C_1-C_8 烷氧基之取代基所取代；

每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 C_1-C_8 烷基；

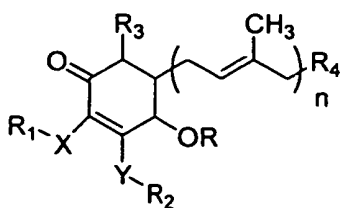
R_7 係 C_1-C_8 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

於部分實施例中，主體係為人類。

本發明之部分實施例係提供一種抑制一主體之腎 NF- κ B 活性及/或轉化生長因子(TGF)- β 1 蛋白表現之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至一主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、 NR_5 、或硫；

R 係為氫、或 $C(=O)C_1-C_8$ 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、鹵素、5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、及 C_1-C_8 烷氧基之取代基所取代；

每一 R_5 、及 R_6 係各自獨立為氫、或 C_1-C_8 烷基；

R_7 係 C_1-C_8 烷基、 OR_5 、或 NR_5R_6 ；

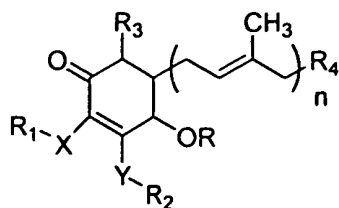
m 為1-12；以及

n 為1-12。

於部分實施例中，主體係為人類。

於部分實施例中，當投予本發明所提供之環己烯酮化合物(如：化合物1)，可抑制腎臟中ROS/NO及 $p47^{phox}$ NAD(P)H氧化酶產生，但明顯的增加在FSGS主體上與環己烯酮化合物作用相關之Nrf2訊息傳導路徑。請參見實施例3、5及14。

本發明之部分實施例係提供一種抑制一主體之ROS/NO及/或 $p47^{phox}$ 之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

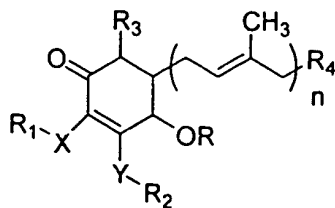
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

於部分實施例中，主體係為人類。

本發明之部分實施例係提供一種減少一主體之CD3⁺/CD69⁺ T細胞之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

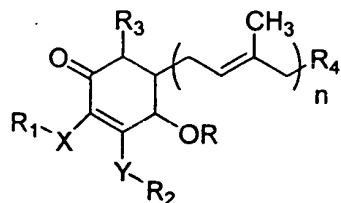
於部分實施例中，主體係為人類。

經研究發現，當誘發疾病7日後，FSGS小鼠展現明顯的GPx活性提升(如實施例4及14所示)。氧化壓力與其持續伴隨之發炎反應，係為慢性腎病之普遍特徵(Kim, et al., *Am J Physiol Renal Physiol*, 298: F662-671, 2010; Yoon, et al., *Kidney Int*, 71: 167-172, 2007)，且在腎絲球硬化症發展中扮演重要的角色。需特別注意的是，氧化壓力及發炎反應

彼此之間息息相關，其中任何一者均會誘發以及放大另一者，而造成惡性循環。舉例而言，氧化壓力可包括活化NF- κ B、及伴隨產生之促發炎因子及趨化素(Chemokine)所造成之發炎反應，因而導致白血球活化及ROS/NO的產生與釋放，進而造成腎臟中的氧化壓力(Anrather, et al., *J Biol Chem*, 281: 5657-5667, 2006; Vaziri, et al., *Nat Clin Pract Nephrol*, 2: 582-593, 2006; Rodrigo, et al., *Free Radic Biol Med*, 33: 409-422, 2002)。此外，相較於正常小鼠，NF- κ B活化及其後續所引發之第二型環氧酵素、誘發型一氧化氮合成酶、IL-6、及TNF- α ，均會造成Nrf2基因缺陷小鼠嚴重的發炎反應(Chen, et al., *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290: H1862-1870, 2006; Li, et al., *Biochem Pharmacol*, 76: 1485-1489, 2008)。此外，亦有研究顯示，HO-1缺乏亦會造成腎絲球硬化，其中HO-1係由Nrf2所調節(Datta, et al., *J Am Soc Nephrol*, 10: 2540-2550, 1999)。

於部分實施例中，當投予本發明所提供之環己烯酮化合物(如：化合物1)，可明顯減少腎IL-6表現，並抑制腎臟中NF- κ B活化。經FSGS+Antroq小鼠實驗結果，已證實T細胞及巨噬細胞浸潤至腎臟，可明顯受到抑制(請參見實施例5、11及14)。於部分實施例中，此效果之作用機制，與抑制間質性發炎及EPHL相關，其中EPHL為造成腎臟中FSGS發展之主要因素之一(D'Agati, V *Semin Nephrol*, 23: 117-134, 2003; Nagata, et al., *Lab Invest*, 80: 869-880, 2000)。

本發明之部分實施例係提供一種增加腎臟中穀胱甘肽過氧化酶(GPx)活性之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

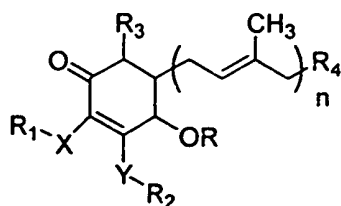
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

於部分實施例中，主體係為人類。

本發明之部分實施例係提供一種減少一主體之促炎細胞因子之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

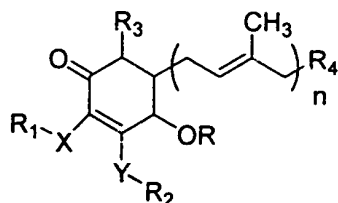
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

於部分實施例中，主體係為人類。

本發明之部分實施例係提供一種減少腎臟中硫胺酸蛋白酶-1表現及/或抑制腎NLRP3活性之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

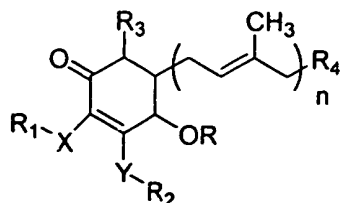
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

於部分實施例中，主體係為人類。

本發明之部分實施例係提供一種減少腎臟中腎NF- κ B活性之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

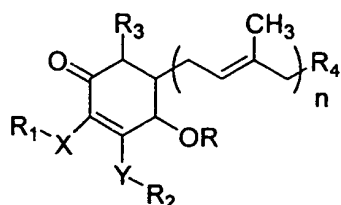
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

於部分實施例中，主體係為人類。

本發明之部分實施例係提供一種抑制腎臟中細胞凋亡之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

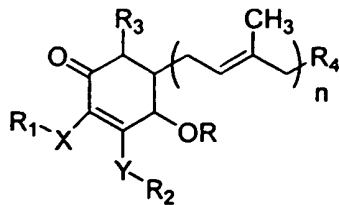
m為1-12；以及

n為1-12。

於部分實施例中，主體係為人類。

本發明之部分實施例係提供一種保護或預防一主體腎臟罹患腎絲球硬化症及/或腎間質纖維化及/或腎絲球腎炎

之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，以減少腎臟中TGF- β 1蛋白之表現程度及膠原蛋白I、III及IV蛋白聚集，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

於部分實施例中，主體係為人類。

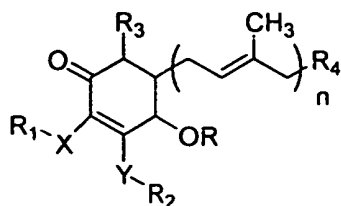
由活性氧(ROS)及/或一氧化氮(NO)產生增加與抗氧化能力受損所導致之氧化壓力，可能導致壞疽(necrosis)、細胞凋亡、發炎、纖維化及其他腎臟疾病(請參見Kim, et al., *Am J Physiol Renal Physiol*, 298: F662-671, 2010)。近年來有關腎絲球切片/硬化機制研究發現，腎臟損傷中之浸潤白血球細胞與腎臟細胞本身的NAD(P)H氧化酶酵素複合物，與超氧化物產生有高度相關性(IBID; Jones, et al., *J Am Soc Nephrol*, 5: 1483-1491, 1995; Radeke, et al., *J Biol Chem*, 266: 21025-21029, 1991)。抑制氧化壓力可透過抗發炎及抗細胞凋亡過程而改善腎臟硬化。此外，細胞核因數-E2相關因數2(Nrf2)係為一轉錄因子，在多種細胞及組織中，其會與能解碼出多種抗氧化及第二期酵素之基因的啟動子區域中之抗氧化反應因子結合，如穀胱甘肽過氧化酶(GPx)、觸酶(catalase)、及超氧歧化酵素(superoxide dismutase)等(Itoh, et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 236: 313-322, 1997; Nguyen, et al., *J Biol Chem*, 284: 13291-13295, 2009)。細胞抗氧化反應及抗發炎機制之Nrf2相關調節，係與抗氧化壓力息息相關；而在小鼠腎小管上皮細胞中，Nrf2訊息傳遞路徑透過轉化生長因子(TGF)- β 1相關之上皮間質轉化(epithelial-mesenchymal transition)而與腎絲球保護相關(Shin, et al., *Free Radic Biol Med*, 48: 1051-1063, 2010)，且同時與鏈脲佐菌素(streptozotocin)誘導之糖尿病腎病相關(Jiang, et al., *Diabetes*, 59: 850-860, 2010)。

纖維化相關細胞因子的表現，特別是TGF- β 1，係與腎硬化/纖維化高度相關(Ka, et al., *J Am Soc Nephrol*, 18:

1777-1788, 2007; Lan, HY. *Front Biosci*, 13: 4984-4992, 2008; Zhao, et al., *Am J Nephrol*, 28: 548-554, 2008)。目前已證實，透過減少TGF- β 1與胞外基質蛋白表現，而可達到抑制氧化壓力，進而改善腎絲球硬化(Hahn, et al., *Pediatr Nephrol*, 13: 195-198, 1999; Kashihara, et al., *Curr Med Chem.*; Manning, et al., *Am J Nephrol*, 25: 311-317, 2005)。此外，在小鼠腎小管上皮細胞與鏈脲佐菌素誘導之糖尿病腎病中，與Nrf2轉錄因子及其第二期酵素有關之抗氧化壓力訊息傳遞，可保護腎纖維化。

於部分實施例中，當投予本發明所提供之環己烯酮化合物(如：化合物1)，可減少腎臟中TGF- β 1蛋白表現量，以及其下游之膠原蛋白I、III及IV蛋白聚集(請參見實施例6及14)；此結果代表在FSGS治療小鼠中，本發明所提供之環己烯酮化合物可透過抑制TGF- β 1相關纖維化路徑，保護腎臟腎絲球硬化及間質纖維化的產生。

本發明之部分實施例係提供一種治療一主體之局部性腎絲球硬化症(FSGS)之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，以(i) 增加Nrf2活性及/或(ii) 抑制腎臟中NF- κ B相關發炎反應及TGF- β 1誘導之纖維化，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

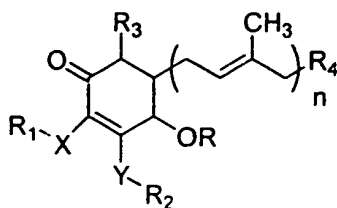
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

於部分實施例中，主體係為人類。

本發明之部分實施例係提供一種治療一主體之腎絲球腎炎之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，以(i) 抑制腎NLRP3發炎體活化及/或(ii) 抑制T細胞活性增加，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

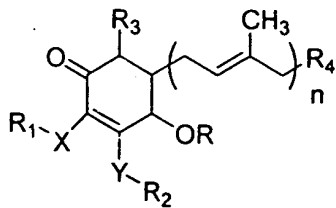
R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

於本發明中，環己烯酮化合物1可改變T細胞活性，且在AcP-IgAN小鼠中預防腎發炎反應，故本發明之示例環己烯酮化合物適用於減緩IgAN。

本發明之特定實施例，係提供一種減緩一主體之免疫球蛋白A型腎炎(IgAN)之方法，包括：投予一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物至該主體，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；

每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；

R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；

m為1-12；以及

n為1-12。

特定專門用語

除非特別註明，本發明所使用之詞彙，包括說明書及申請專利範圍中所使用之詞彙，均如下所定義。需了解的是，除非內容清楚明確指出外，於本發明之說明書及申請專利範圍中，單數表示之「一」及「該」係同時包含複數的意思。除了特殊指出外，任何習知方法，包括質譜儀、NMR、HPLC、蛋白質化學技術、生物化學技術、重組DNA

技術、及藥理技術均可用於本發明中。再者，除非特別說明，本發明所使用之「或」或「以及」係意指「及/或」。再者，「包括」、「包含」及「含有」係意指非限定。此外，本發明之各段落標題僅用以編排上之目的，並非用以限制本發明之標的。

「烷基」一詞係指脂肪族碳氫基團。烷基可為飽和烷基基團(意指不含有任一碳-碳雙鍵或碳-碳三鍵)，或烷基可為不飽和烷基基團(意指含有至少一碳-碳雙鍵或碳-碳三鍵)。無論是飽和或不飽和之烷基基團，均可為支鏈或直鏈之烷基基團。

「烷基」基團可具有1至10個碳原子；即便本發明亦包含未定義數字範圍之「烷基」，但無論如何，如「1至10」之數字範圍係表示此範圍中之每一整數；例如，「1至10個碳原子」係指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，且最多由10個碳原子所組成。本發明之化合物之烷基可以「C₁-C₆烷基」或其他相似定義方式定義。例如(僅用以說明)，「C₁-C₆烷基」係指烷基鏈上係有一、二、三、四、五、或六個碳原子。此外，烷基之一實施態樣係選自由甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、仲丁基(sec-butyl)、及丁基(t-butyl)所組成之群組。一般的烷基基團包括，但不限於：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲

基、環己基甲基、及其相似基團。於一實施態樣中，完基係為 C_1 - C_6 烷基。

「亞烷基」一詞係指二價烷基自由基(divalent alkyl radical)。上述之任一單價烷基基團均可藉由從烷基移除一第二氫原子而形成一烯基基團。於一實施態樣中，亞烷基係為 C_1 - C_6 亞烷基。於另一實施態樣中，亞烷基係為 C_1 - C_4 亞烷基。一般的亞烷基基團包括，但不限於： $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、及其相似基團。

於本發明中，「芳基」一詞係指一芳香環，其中形成芳香環之各原子係為碳原子。芳香環可由五、六、七、八、九、或超過九個碳原子所形成。此外，芳香環可選擇性的被取代。於一實施態樣中，芳基係為苯基或萘基。於一實施態樣中，芳基係為苯基。於一實施態樣中，芳基係為 C_6 - C_{10} 芳基。依據結構上不同，芳基基團可為一單自由基或一雙自由基(即，亞芳基)。此外，於一實施態樣中，亞芳基係為 C_6 - C_{10} 亞芳基。亞芳基之例子包括，但不限於：1,2-亞苯基(phenyl-1,2-ene)、1,3-亞苯基(phenyl-1,3-ene)、及1,4-亞苯基(phenyl-1,4-ene)。

「芳香環」一詞係指一具有非定域 π 電子系統之平面環，其中非定域 π 電子系統係包括 $4n+2$ 個 π 電子，且 n 係為一整數。芳香環可由五、六、七、八、九、十、或超過十個原子所組成。此外，芳香環可選擇性的被取代。「芳香環」

一詞包括：碳環芳基(「芳基」，如：苯基)、及雜環芳基(或「雜芳基」或「雜芳族基團」)基團(如：砒啶基)。此外，「芳香環」一詞亦包括單環或稠多環(fused-ring polycyclic)(即，共用相鄰碳原子對之環)基團。

「鹵」、「鹵素」、或「鹵化物」一詞係指氟、氯、溴、或碘。

「環內酯」一詞係指環酯類，其為同一分子中醇基-OH與羧基-COOH之縮合產物。環內酯之特徵在於其為一由兩個或以上碳原子與一個氧原子所組成之閉環，且在相鄰於氧之碳原子上具有一酮基團=O。

「雜環」一詞係指環中具有一至四個雜原子之雜芳香環(即，雜芳基)及雜環烷基團，其中環中之每一雜原子係選自由O、S及N，且環系中之每一雜環基團係具有4至10個原子，但任一環並不含有兩相鄰之O或S原子。非芳香族雜環基團(即，雜環烷基團)之環系中包括僅具有3個原子之基團，但芳香族雜環基團之環系中需具有至少5個原子。雜環基團包括苯并稠和環系(benzo fused ring system)。3員雜環基團之例子為氮丙啶基(aziridinyI)。4員雜環基團之例子為氮雜環丁烷基(azetidinyI)。5員雜環基團之例子為噻唑基(thiazolyl)。6員雜環基團之例子為pyridyl基(pyridyl)，而10員雜環基團之例子為喹啉基(quinolinyI)。非芳香族雜環基團例子包括：吡咯烷基(pyrrolidinyI)、四氫呋喃基(tetrahydrofuranyI)、二氫呋喃基(dihydrofuranyI)、四氫噻吩乙基(tetrahydrothienyl)、噁唑烷酮基(oxazolidinonyI)、四

氫吡喃基 (tetrahydropyranyl) 、 二氫吡喃基 (dihydropyranyl)、四氫噻喃基(tetrahydrothiopyranyl)、哌啶基 (piperidiny) 、 嗎啉基 (morpholiny) 、 硫代嗎啉基 (thiomorpholiny) 、 噻噁烷基 (thioxany) 、 哌嗪基 (piperaziny) 、 氮丙啶基 (aziridiny) 、 氮雜環丁烷基 (azetidiny) 、 乙氧甲基酸基 (oxetany) 、 硫化三亞甲基 (thietany) 、 高哌啶基 (homopiperidiny) 、 噁庚因基 (oxepany) 、 硫雜丁環基 (thiepany) 、 氧雜吡庚因基 (oxazepiny) 、 二吡庚因基 (diazepiny) 、 硫雜吡庚因基 (thiazepiny) 、 1,2,3,6- 四氫吡啶基 (1,2,3,6-tetrahydropyridiny) 、 2-吡咯啉基 (pyrrolin-2-yl) 、 3-吡咯啉基 (pyrrolin-3-yl) 、 二氫吲哚基 (indoliny) 、 2H-吡喃基 (2H-pyrany) 、 4H-吡喃基 (4H-pyrany) 、 二噁烷基 (dioxany) 、 1,3-二氧戊環基 (1,3-dioxolany) 、 吡唑啉基 (pyrazoliny) 、 二噻烷基 (dithiany) 、 二硫戊環基 (dithiolany) 、 二氫吡喃基 (dihydropyrany) 、 二氫噻吩基 (dihydrothieny) 、 二氫呋喃基 (dihydrofurany) 、 吡唑烷基 (pyrazolidiny) 、 咪唑啉基 (imidazoliny) 、 咪唑烷基 (imidazolidiny) 、 3-氮雜雙環 [3.1.0] 己烷基 (3-azabicyclo[3.1.0]hexany) 、 3-氮雜雙環 [4.1.0] 庚烷基 (3-azabicyclo[4.1.0]heptany) 、 3H-吲哚基 (3H-indoly) 、 以及喹啉基 (quinoliziny) 。 芳香族雜環基團例子包括：吡啶基 (pyridiny) 、 咪唑基 (imidazolyl) 、 嘧啶基 (pyrimidiny) 、 吡唑基 (pyrazolyl) 、 噻唑基 (triazolyl) 、 吡嗪基 (pyraziny) 、 四

唑基(tetrazolyl)、呋喃基(furyl)、噻吩基(thienyl)、異噁唑基(isoxazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、唑基(oxazolyl)、異噻唑基(isothiazolyl)、吡咯基(pyrrolyl)、喹啉基(quinoliny)、異喹啉基(isoquinoliny)、吲哚基(indolyl)、苯并咪唑基(benzimidazolyl)、苯并呋喃基(benzofuranyl)、噌嗪基(cinnoliny)、吲唑基(indazolyl)、吲哚嗪(indoliziny)、酞嗪基(phthalaziny)、吡嗪基(pyridaziny)、三嗪基(triaziny)、異氮茛基(isoindolyl)、蝶啶基(pteridiny)、嘌呤基(puriny)、噁二唑基(oxadiazolyl)、噻二唑基(thiadiazolyl)、呋呔基(furazany)、苯并呋呔基(benzofurazany)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噻唑基(benzothiazolyl)、苯并噁唑基(benzoxazolyl)、喹唑啉基(quinazolinyl)、喹喔啉基(quinoxalinyl)、萘啶基(naphthyridiny)、及呋喃并吡啶基(furopyridiny)。如有可能，前述基團可能以C-連接或以N-連接。例如，衍生於吡咯之基團可為吡咯-1-基(N-連接)、或吡咯-3-基(C-連接)。再者，衍生於咪唑之基團可為咪唑-1-基或咪唑-3-基(皆為N-連接)，或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(皆為C-連接)。雜環基團係包括苯并稠和環系。非芳香族雜環則可經一個或兩個氧基團(=O)所取代，如吡咯啉-2-酮(pyrrolidin-2-one)。

合併療法

一般而言，本發明所述之組成物(合併治療所使用之組成物)、及其他藥劑，並不一定需要以同一醫藥組成物進行投藥，且於部分實施例中，因藥劑之物理與化學特性步同，

而以不同路徑投藥。於部分實施例中，第一次投藥係根據已知的投藥方式，而後臨床醫師將會依據所觀察到的效果，以修改投藥的劑量與形式及投藥次數。

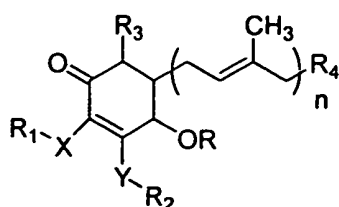
於部分實施例中，當藥物進行合併治療時，可改變有效治療劑量。此外，合併治療更包括起始與結束間多次給藥之間隔治療，而有助於患者臨床治療管理。於本發明中所述之合併療法，共投予化合物劑量可依照所使用之複合藥物形式、所使用之特定藥物、疾病、不適情況、或所治療之病症而加以改變。

應了解的是，於部分實施例中，為了達到舒緩而用以治療、預防或改善症狀之藥物治療，可依照各種不同因素而改變。這些因素包括：患者主體所感染的疾病，以及患者主體之年齡、體重、性別、飲食、及用藥情形。因此，於其他實施例中，藥物治療實際變化很大，也因此本發明所述之藥物治療方式也會有所改變。

混合有化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)及其他固醇類及/或免疫抑制劑亦包含在本發明中。於部分實施例中，免疫抑制劑包括，但不限於：糖皮質固醇(Glucocorticoids)、細胞穩定劑(cytostatics)、抗體、作用於免疫素(immunophilin)之藥物、及其他藥物，如干擾素(interferon)、鴉片(interferon)、TNF結合蛋白及霉酚酸酯(mycophenolate)。

本發明部分實施例係提供一種早期治療腎病(包括腎絲球硬化症、腎絲球腎炎、及其相似疾病)之醫藥組成物，

包括：一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物；以及一種或以上固醇類及/或免疫抑制劑，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；R₄係為NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、鹵素、5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、或葡萄糖基，其中，5或6員環內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、及葡萄糖基係選擇性的經一種或以上選自由NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、及C₁-C₈烷氧基之取代基所取代；每一R₅、及R₆係各自獨立為氫、或C₁-C₈烷基；R₇係C₁-C₈烷基、OR₅、或NR₅R₆；m為1-12；以及n為1-12。於部分實施例中，腎病係為腎絲球硬化症(如，FSGS中之腎纖維化或硬化)。於其他實施例中，腎病係為腎絲球腎炎(如，免疫球蛋白A型腎絲球腎炎(IgAN))。

「糖皮質固醇」係指固醇荷爾蒙之一類，其可與荷爾蒙糖皮質素受體(glucocorticoid receptor, GR)結合。糖皮質固醇一詞係源自其在葡萄糖代謝中之調節作用、其係合成

於腎上腺皮質(adrenal cortex)中、且其類固醇結構。糖皮質固醇之例子包括，但不限於：皮質醇(hydrocortisone, Cortisol)、可的松醋酸酯(cortisone acetate)、潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、德沙美松(dexamethasone)、倍達邁松(betamethasone)、氟羧潑尼松龍(triamcinolone)、倍氯米松(beclometasone)、醋酸氟氫可的松(fludrocortisone acetate)、醋酸去氧皮質酮(deoxycorticosterone acetate, DOCA)、及醛固酮(aldosterone)。

作用於免疫素之藥物例子包括，但不限於：環孢素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、勒克斯(voclosporin)及其他鈣調磷酸酶抑制劑(calcineurin inhibitor)、及雷帕黴素(sirolimus)。

醫藥組成物/劑型

「可接受」一詞係指本發明之藥劑、組成物、或活性成分不會對治療主體之日常生活健康造成持續有害反應。

牛樟芝係屬薄孔菌科(Meripilaceae)之真菌類。牛樟芝子實體一般係呈扁平狀或由生長表面向外生長，且子實層係朝向外；此外，其邊緣可能會略為翹起，而呈現小括弧狀。大多數的牛樟芝物種均生長在北部溫帶林中，且造成樹木之褐腐病(brown rot)。此外，此種真菌中之部分特殊物種更具有療效，而在台灣常作為中藥藥材之一。

於本發明中，「載體」一詞係指相對無毒之化合物或化學試劑，其可幫助將一化合物送至細胞或組織中。

於本發明中，「共投予」一詞係包括投予所選擇之治療藥劑至一患者，且更包括將藥劑以相同或不同投藥方式、或於相同或不同投藥時間之治療方法。

「稀釋劑」一詞係指在投藥之前用以將所使用之化合物稀釋之化合物。稀釋劑因可提供一更加穩定的環境，故亦可用以穩定化合物。本技術領域常用之鹽類緩衝溶液(其可用以控制或維持pH值)亦可作為稀釋劑，其包括但不限於磷酸鹽緩衝溶液。

於本發明中，「有效劑量」或「治療上有效劑量」一詞意指一投予試劑或化合物之適當劑量，其可於某種程度上減輕所治療疾病或症狀之一種或以上病癥。藉此，可減緩及/或緩和疾病之症候、病癥、或病因，或可依需求對生理系統造成任何其他的改變。例如，治療上使用之「有效劑量」係指對疾病病癥可提供臨床上顯著改善所需之組成物劑量，其中組成物係包含本發明所揭示之化合物。此外，於不同個別情況下，適當的「有效」劑量係依照如劑量遞增試驗之方法來決定。

於本發明中，「增進」或「增強」一詞係指增加或延長預定功效之效力或持續時間。因此，對治療藥劑之增強效果而言，「增進」或「增強」一詞係指無論對效力或持續時間可達到增加或延長之特性，或者是對一系統中之其他治療藥劑可達到增加或延長之效果。此外，本發明所使用之「增強有效劑量」係指可在一預定系統中提升另一治療藥劑效果之適當劑量。

於本發明中，「代謝物」一詞係指化合物經代謝後所形成之化合物衍生物。「活性代謝物」一詞係指化合物經代謝後所形成之生理上具有活性之化合物衍生物。此外，於本發明中，「代謝」一詞係指一特定成分經一有機體改變之所有過程(其包括，但不限於：水解反應及酵素催化反應)。因此，酵素可對一化合物做特殊的結構改變。例如，細胞色素P450可催化多種氧化及還原反應，而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶(uridine diphosphate glucuronyltransferase)則可催化將活性葡萄糖醛酸(glucuronic acid)分子轉移至芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺及巰基(sulphydryl)自由基團上。於本發明中，化合物之代謝物亦選擇性的可透過：將化合物投予一宿主並分析該宿主之組織樣品、或將化合物與肝臟細胞體外培養並分析所得之化合物等方式來定義。

於本發明中，「醫藥組合物(pharmaceutical combination)」一詞意指將一種以上活性成分混合或組合所形成之產物，且包含活性成分之固定及非固定組合物。其中，「固定組合物」一詞意指將活性成分(一化合物，如本發明所述之環己烯酮化合物)及一助劑以單一物體或劑型同時投予至一患者。「非固定組合物」一詞意指將活性成分(一化合物，如本發明所述之環己烯酮化合物)及一助劑以分開劑型同時、一起、或無特定時間間隔限制依序投予至一患者，其中，這樣的投藥方式可提供兩化合物之有效劑

量至患者體內。此外，非固定組合物亦可用於雞尾酒療法上，如：投予三種或以上活性成分。

「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」一詞係指一化合物(即本發明所述之環己烯酮化合物)與其他化學成分之混合物，其他化學成分係如載體、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑、及/或賦形劑。醫藥組成物可幫助化合物投予至一物種。本發明所屬技術領域已知之多種投予化合物之技術包括，但不限於：靜脈注射、口服、噴霧投藥、腸道外投藥(非消化道投藥)、經眼部投藥、肺部投藥(吸入投藥)、及外用投藥等。

此外，「主體」或「患者」一詞係包括哺乳動物；而哺乳動物之例子包括，但不限於哺乳綱之任何物種：人類、如猩猩及其他猿及猴物種等非人靈長類；農場動物，如牛、馬、羊、山羊、豬；家畜，如兔子、狗、及貓；包括齧齒目動物之實驗用動物，如大鼠、小鼠、天竺鼠、及其他相似動物。於一實施例中，哺乳動物係為人類。

於本發明中，「治療」一詞係包括：透過預防及/或治療以緩和、減輕或改善疾病或症狀之至少一病癥，預防其他病癥，抑制疾病或症狀(如，防止疾病或症狀產生)，緩和疾病或症狀，使疾病或症狀復原，緩和疾病或症狀所導致之症狀，或抑止疾病或症狀之病癥。

投藥途徑

本發明所適用之投藥途徑包括，但不限於：經口服、靜脈注射、腸道、噴霧式、腸道外、眼部、肺部、黏膜、

皮膚表面、陰道、耳部、鼻腔、及外用投藥等方式。此外，腸道外投藥之例子包括：肌肉內、皮下、靜脈內、脊髓內注射，且亦包括腦脊髓膜內、直接腹腔內、腹膜內、淋巴內、鼻腔內注射。

於特定實施例中，本發明所述之化合物通常可製備成儲存劑型或持續釋放劑型，且透過局部方式而非系統性方式投藥，例如，將化合物直接注射至臟器。於特定實施例中，可透過植入方式(如皮下或肌肉內)或肌肉內注射等方式，以投予長效劑型之藥物。再者，於其他實施例中，藥物可藉由標靶藥物傳遞系統(例如，包覆有器官專一性抗體之微脂體)進行投藥。於此實施例中，微脂體可針對一器官且被此器官選擇性的吸收。於其他實施例中，本發明所述之化合物可製備成快速釋放劑型、緩慢釋放劑型、或立即釋放劑型。於其他實施例中，本發明所述之化合物可以外用方式投藥。

醫藥組成物/劑型

於部分實施例中，本發明所述之化合物可製備成一醫藥組成物。於特定實施例中，醫藥組成物可使用一種或以上生理上可接受之載體並以習知方式製備；且此生理上可接受之載體包括賦形劑及輔劑，其可幫助活性化合物之加工製備製程，以製作出醫藥上可用之藥劑。適當的劑型係依照投藥路徑做選擇。任何醫藥上可接受之技術、載體、及賦形劑均可適用於製備本發明所述之醫藥組成物：

Remington: The Science and Practice of Pharmacy,
Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company,

1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

本發明係提供一種醫藥組成物，其包括一化合物(如，本發明所述之環己烯酮化合物)及一醫藥上可接受之稀釋劑、賦形劑、或載體。於特定實施例中，所述之化合物可以混合有一化合物(如，本發明所述之環己烯酮化合物)及其他活性成分之醫藥組成物，以合併用藥治療方式投藥。本發明包括所有本發明說明書中有關合併治療法段落中所述之活性成分之組合物。於特定實施例中，醫藥組成物係包括一種或以上化合物(如，本發明所述之環己烯酮化合物)。

本發明之醫藥組成物係指一化合物(如，本發明所述之環己烯酮化合物)與其他化合物之混合物，其他化合物係如載體、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑、及/或賦形劑。於特定實施例中，醫藥組成物可有助於將化合物投予至一生物體。於部分實施例中，本發明之治療方法，係將治療上有效劑量之化合物(如，本發明所述之環己烯酮化合物)以一醫藥組成物方式投藥至一具有疾病或症狀之治療主體。於特定實施例中，哺乳動物係為人類。於特定實施例中，治療上有效劑量係依照疾病嚴重程度、主體年齡及健康程度、化合物效力及其他因素而改變。此外，本

發明所述之化合物可單獨使用，或是可與一種或以上治療劑(作為混合物之成分)合併使用。

於一實施例中，化合物(如，本發明所述之環己烯酮化合物)係製備成水溶液形式。於特定實施例中，水溶液之例子可選自由水、生理上相容之緩衝液(如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)、或生理食鹽水。於其他實施例中，化合物(如，本發明所述之環己烯酮化合物)可製備成黏膜方式投藥之劑型。於特定實施例中，黏膜投藥劑型包括可適當滲透黏膜屏障之滲透劑。於再其他實施例中，本發明所述之化合物係製備成其他腸道外注射之劑型，且適當的劑型包括水性或非水性溶液。於特定實施例中，這類溶液包括生理上相容之緩衝液及/或賦形劑。

於另一實施例中，本發明所述之化合物可製備成口服劑型。在此，包含本發明所述之化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)之製備，係將活性化合物與如醫藥上可接受之載體或賦形劑混合。於不同的實施例中，本發明所述之化合物可製備成口服劑型，其例子包括錠劑、粉末、藥片、藥丸、膠囊、藥水、凝膠、含藥糖漿、酏劑、藥漿、懸浮劑、及相似劑型。

於特定實施例中，口服劑型製備可將一種或以上固態賦形劑與一種或以上本發明所述之化合物混合，並選擇性的研磨所形成之混合物，若需要可於添加適當輔劑後，再加工粉末混合物以製得錠劑或藥丸核心。特別是，適當的賦形劑特別為：填充劑，如包含乳糖、蔗糖、甘露糖醇、

或山梨糖醇之糖類；纖維素製劑，如玉蜀黍澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、橡膠樹膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他如聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。於特定實施例中，可選擇性的添加崩解劑。崩解劑的例子可包括：交聯甲羧纖維素鈉(Croscarmellose sodium)、聚乙烯吡咯烷酮、瓊脂、或海藻酸或其鹽類(如海藻酸鈉)。

於一實施例中，如藥丸核心及錠劑之藥劑可做一層或以上之適當包覆層。於特定實施例中，濃縮糖類溶液係用以包覆藥劑。糖類溶液可選擇性的包含：其他添加成分，例如阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡伯波凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇、及/或二氧化鈦；包覆溶液；以及適當有機溶劑或溶劑混合物。染料及/或色素亦可選擇性的添加至包覆層中，以用於辨識藥劑用。此外，染料及/或色素亦可選擇性使用，以用於標示不同活性化合物藥劑之組合物。

於特定實施例中，本發明所述之至少一化合物之治療上有效劑量係可製備成口服劑型以外的形式。口服劑型包含由明膠所製成之推入套合式膠囊(push-fit capsule)，以及由明膠及塑化劑(如甘油或山梨糖醇)所製成之軟且密封之膠囊。於特定實施例中，推入套合式膠囊包含與一種或以上填充劑混合之活性成分。填充劑之例子可包括：乳糖、如澱粉之黏著劑、及/或如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑，並選擇性的包括穩定劑。於其他實施例中，軟膠囊係包括一種

或以上溶解或懸浮在適當液體中之活性化合物。適當液體之例子包括：一種或以上脂肪油、液態石臘、或液態聚乙二醇。此外，可選擇性的添加穩定劑。

於其他實施例中，本發明所述之至少一化合物之治療上有效劑量係可製備成口頰投藥劑型或舌下投藥劑型的形式。口頰或舌下投藥之可適用劑型例子，包括錠劑、藥片、或凝膠。於再其他實施例中，本發明所述之化合物可製備成腸道外注射劑型，其包括適用於大劑量注射(bolus injection)或持續灌注之劑型。於特定實施例中，注射劑型係為單位劑量形式(如，安瓶形式)、或多劑量包裝。此外，可選擇性的於注射劑型中添加防腐劑。於再其他實施例中，化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)之醫藥組成物係溶於油性或水性媒介物中，而製備成無菌懸浮液、溶液、或乳化劑等適合用於腸道外注射之劑型。腸道外注射劑型可選擇性的包括如懸浮劑、穩定劑、及/或分散劑等配方劑。於特定實施例中，腸道外投藥之醫藥劑型包括水溶性形式之活性化合物水溶液。於其他實施例中，活性化合物之懸浮液係製備成適當的油性注射懸浮液。用於本發明之醫藥組成物中之適當油溶溶劑或媒介之例子，可包括如芝麻油之脂肪油、或如油酸乙酯(ethyl eleate)或三酸甘油酯(triglyceride)之合成脂肪酸酯、或微脂體。於特定實施例中，水性注射懸浮液包含可增加懸浮液黏度之物質，如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇、或葡聚糖。此外，懸浮液可選擇性的包括適當的穩定劑或試劑，以提升化合物之溶解

度，而用以製備高濃縮溶液。另一方面，於其他實施例中，活性成分可製成粉末形式，而可在使用前與適當媒介(如無菌無熱原水(sterile pyrogen-free water))混合。

於一實施態樣中，化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)係以本發明所述之方法或本技術領域已知之方法製備成腸道外注射之溶液，且使用一自動注射器投藥。自動注射劑係如美國專利第4,031,893號、第5,358,489號、第5,540,664號、第5,665,071號、第5,695,472號、及W0/2005/087297中所揭示，且上述每一篇專利所揭示之內容均併入本發明以供參考。一般而言，所有的自動注射器係包括一待注射體積之溶液，此溶液係包含一化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)。此外，自動注射器係包括：一用以容置溶液之儲存空間，此儲存空間係流體連通至一針頭以進行給藥；以及自動插入針頭機構，其係將針頭插至一患者上以將藥劑傳送至患者體內。例如，注射器可提供約0.3 mL、0.6 mL、1.0 mL、或其他適合體積之溶液，且每1 mL溶液中含有濃度約為0.5 mg至50 mg之化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)。此外，每一注射器可僅傳送一劑量之化合物。

於再其他實施例中，化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)可外用投藥。在此，本發明所述之化合物可製備成各種可外用投藥之組成物，如溶液、懸浮液、乳劑、凝膠、藥漿、藥棒、藥膏、乳膏、軟膏等。此外，這類的醫

藥組成物可選擇性的含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑 (tonicity enhancing agent)、緩衝劑、或防腐劑。

於更一實施例中，化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)可以皮膚吸收方式投藥。於特定實施例中，皮膚吸收劑型可為皮膚投藥裝置或皮膚投藥貼片，且可為油溶性乳化劑、或溶解及/或分散在聚合物或黏著劑中之緩衝水性溶液。於各種實施例中，這類的貼片係用以持續性、間隔性、或依需求進行投藥。於其他實施例中，化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)之皮膚吸收方式投藥，可採用離子電滲透貼片 (iontophoretic patch) 及其相似貼片。於特定實施例中，皮膚吸收貼片係可控制傳送一化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)。於特定實施例中，減緩吸收速率可藉由使用速率控制薄膜、或將化合物侷限在一聚合物基質或膠體中而達成。於另一實施例中，亦可使用吸收促進劑以幫助吸收。吸收促進劑或載體可包括可吸收醫藥上可接受之溶劑，其可幫助化合物穿過皮膚。例如，於一實施例中，皮膚投藥裝置係為一繃帶形式，其包括：一背薄膜；一用以容置化合物並選擇性容置載體之儲存空間；一選擇性速率控制屏障，以依一控制且預定速率於長時間內傳送藥物至主體的皮膚上；以及一安全元件，以確保裝置對皮膚的安全性。

本發明所述之皮膚吸收劑型可使用本技術領域已知之各種裝置進行投藥。裝置的例子可包括，但不限於美國專利第 3,598,122 號、第 3,598,123 號、第 3,710,795 號、第

3,731,683號、第3,742,951號、第3,814,097號、第3,921,636號、第3,972,995號、第3,993,072號、第3,993,073號、第3,996,934號、第4,031,894號、第4,060,084號、第4,069,307號、第4,077,407號、第4,201,211號、第4,230,105號、第4,292,299號、第4,292,303號、第5,334,168號、第5,665,378號、第5,837,280號、第5,869,090號、第6,923,983號、第6,929,801號、及第6,946,144號中所述之裝置。

本發明所述之皮膚吸收藥劑形式可包含本技術領域已知之特定醫藥上可接受之賦形劑。於一實施例中，本發明所述之皮膚吸收劑型係包括至少三種成分：(1) 化合物藥劑(即，本發明所述之環己烯酮化合物)；(2) 吸收促進劑；以及(3) 水性佐劑。此外，皮膚吸收劑型可包括其他成分，例如，但不限於：膠凝劑、乳霜或藥膏基質、及其相似成分。於部分實施例中，皮膚吸收劑型更包括一織布或不織布底墊材料，以幫助吸收並防止皮膚吸收劑型從皮膚上脫離。於其他實施例中，本發明所述之皮膚吸收劑型係維持在飽和或過度飽和狀態，以幫助藥劑其擴散至皮膚中。

於其他實施例中，化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)可製備成吸入式方式投藥。各種適合用於吸入式投藥之劑型包括，但不限於噴霧、水氣或粉末形式。化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)之醫藥組成物一般係由加壓裝置或噴霧器，並搭配使用一適當的推進劑(如，二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳、或其他適合氣體)，而形成霧狀噴霧形式以進行投藥。於特定

實施例中，加壓噴霧之單位劑量係透過閥決定，以傳送計量供給之劑量。於特定實施例中，吸入器或吹藥器中使用之明膠膠囊及儲存藥包(僅用以舉例用)可製備成含有一化合物及適當粉末基質(如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

鼻腔內投藥劑型為本技術領域已知劑型，且係如美國專利公開第4,476,116號、第5,116,817號、及第6,391,452號中所述，且每一專利係可併入本發明以供參考。根據上述方法或其他本技術領域已知方法製備之藥劑，可製備成生理食鹽水之溶液，其中，此藥劑係包括一化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)，且此溶液可包含本技術領域已知之苯甲醇或其他適合的防腐劑、氟碳化合物、及/或其他增溶劑或分散劑。例如，可參考 Ansel, H.C. *et al.* *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*, Sixth Ed. (1995)。較佳為，此些組成物及藥劑可與適當的無毒醫藥上可接受之成分一同製備。此些成分可參考本技術中常用之參考資料，如 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE PHARMACY, 21st edition, 2005。此外，載體可根據所需求之鼻腔內藥劑劑型特性做適當的選擇，如：溶液、懸浮液、藥膏、或凝膠等。鼻腔內投藥劑型一般係含有大量的水以及活性成分。此外，亦可包含少量其他成分，如pH調整劑、乳化劑或分散劑、防腐劑、介面活性劑、凝膠劑、或緩衝劑及其他穩定劑與增溶劑。較佳為，鼻腔內投藥劑型為與鼻內分泌物具有等滲透壓。

當以吸入式方式投藥時，本發明所述之化合物可製備成噴霧、水氣或粉末。本發明所述之醫藥組成物一般係由

加壓裝置或噴霧器，並搭配使用一適當的推進劑(如，二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳、或其他適合氣體)，而形成霧狀噴霧形式以進行投藥。於加壓噴霧之例子中，單位劑量係透過閥決定，以傳送計量供給之劑量。此外，吸入器或吹藥器中使用之明膠膠囊及儲存藥包(僅用以舉例用)可製備成含有本發明之化合物及適當粉末基質(如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

於再其他實施例中，化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)可製備成直腸用組成物，如灌腸劑、直腸凝膠、直腸泡沫劑、直腸噴霧劑、栓劑、膠體栓劑、或留置灌腸劑，其包含習知栓劑基質(如可可油或其他甘油酯)、以及合成聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮、PEG及其相似物)。此外，於組成物之栓劑劑型中，可將可可油選擇性的與低熔點蠟(例如，但不限於脂肪酸及甘油酯混合物)使用，且低熔點蠟會先融化。

於特定實施例中，醫藥組成物係與一種或以上生理上可接受之載體，透過任何習知方式製備，其中，生理上可接受之載體包括賦形劑及輔劑，其可幫助活性化合物之製備並適用於醫藥上。此外，可依照所選擇之投藥路徑來選擇適當的劑形。若適用且符合本技術領域已知之知識，可選擇性的使用任何醫藥上可接受之技術、載體、及賦形劑。包含化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)之醫藥組成物可以習知之方法製備，例如(僅用以舉例用)習知之混合、

溶解、研磨、藥丸製作、粉末化、乳化、製成膠囊、包覆或壓錠等製程。

醫藥組成物可包括：至少一醫藥上可接受之載體、稀釋劑或賦形劑；以及至少一本發明所述之化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)，此化合物係作為一活性成分。活性成分係為游離酸或游離鹼形式，或為醫藥上可接受之鹽類形式。此外，本發明所述之方法及醫藥組成物係包括晶體型態(即多晶型物)，亦包括此些化合物之具有相同活性之活性代謝物。本發明所述之化合物之互變異構體亦併入本發明所述化合物之範圍中。此外，本發明所述之化合物亦可包含非溶劑形式、以及溶劑形式，其中溶劑形式係使用醫藥上可接受之溶劑，如水、乙醇、及相似溶劑。於本發明中，化合物之溶劑形式亦併入本發明所揭示之範圍中。此外，醫藥組成物可選擇性的包括其他藥物或藥劑、載體、佐劑(如保存劑、穩定劑、加濕劑、或乳化劑)、溶液促進劑、用以調整滲透壓之鹽類、緩衝液、及/或其他治療上有效之物質。

於本發明中，含有本發明化合物之組成物之製備方法係包括：將化合物與一種或以上低活性且醫藥上可接受之賦形劑或載體一同配製，而製備成固態、半固態或液態之形式。固態組成物包括，但不限於：粉末、錠劑、分散顆粒、膠囊、及栓劑。液態組成物包括：溶有化合物之溶液；含有化合物之乳液；或含有微脂體、膠質粒子、或奈米粒子之溶液，其中微脂體、膠質粒子、或奈米粒子內係容置

有本發明所述之化合物。半固態組成物包括，但不限於：凝膠、懸浮液、或乳霜。本發明所述之醫藥組成物之型態可包括：液體溶液或懸浮液、可於使用前於液體中形成溶液或懸浮液之固態形式、或者是乳液。這些組成物亦可選擇性的含有少量無毒之輔劑，如加濕劑或乳化劑、pH緩衝劑等輔劑。

於部分實施例中，本發明中所述之包含至少一化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)之醫藥組成物，其係為一液態形式，其中藥劑係在溶液中、懸浮液中、或兩者中。一般而言，當組成物係以溶液或懸浮液的方式投藥時，藥劑之第一部分係為溶液形式，而藥劑之第二部分則具有特殊形式，如於液態基質中之懸浮液。於部分實施例中，液態組成物包括凝膠劑型。於其他實施例中，液態組成物係為水溶液形式。

於特定實施例中，醫藥水性懸浮液包括一種或以上之聚合物，以作為懸浮劑。聚合物可包括如纖維素聚合物之水溶性聚合物(如：羥丙基甲基纖維素)、以及如交聯含羧基聚合物之非水溶性聚合物。本發明所述之特定醫藥組成物包括黏膜粘附聚合物(mucoadhesive polymer)，其可選自由如：羧甲基纖維素、卡波姆(carbomer)(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酸胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸鈉(sodium alginate)、及葡萄糖。

醫藥組成物亦選擇性的包含增溶劑，以幫助化合物(即，本發明所述之環己烯酮化合物)之溶解度。「增溶劑」一詞一般係包括：一可用以形成膠束溶液(micellar solution)之試劑、或一溶液試劑。此外，如聚山梨醇酯80 (polysorbate 80)之特定可接受之非離子界面活性劑亦可用以作為增溶劑，且增溶劑亦可為眼部可接受之二醇、聚二醇(如，聚乙二醇400)、及二醇醚。

再者，醫藥組成物可選擇性的包括一種或以上pH調整劑或緩衝劑。其中，pH調整劑或緩衝劑包括：如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸、氫氯酸等酸類；如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、醋酸鈉、乳酸鈉、三-羥基甲基氨基甲烷(tris-hydroxymethylaminomethane)等鹼類；以及如檸檬酸酯/葡萄糖(dextrose)、碳酸氫鈉、氯化銨等緩衝物質。這類的酸、鹼、及緩衝物質之含量，係為一可維持組成物pH值之可接受範圍。

此外，醫藥組成物可選擇性的包括一種或以上鹽類，此鹽類所需的量係用以將組成物之滲透壓維持在一可接受的範圍。可使用之鹽類包括：鈉、鉀、或銨根之陽離子；以及氯、檸檬酸根、抗壞血酸根(ascorbate)、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根(bicarbonate)、硫酸根、硫代硫酸根、及亞硫酸根之陰離子。此外，適當的鹽類例子包括：氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸鈉、及硫酸銨。

其他醫藥組成物可選擇性的包括一種或以上防腐劑，以抑制細菌活性。適當的防腐劑包括：如硼酸苯汞(merfen)

及硫柳汞(thiomersal)之含汞物質；穩定之二氧化氯(chlorine dioxide)；及如苯紫氯銨(benzalkonium chloride)、十六烷基三甲基溴化銨(cetyltrimethylammonium bromide)、及氯化十六烷吡啶(cetylpyridinium chloride)之四級銨鹽化合物。

於其他醫藥組成物中，可包括一種或以上界面活性劑，以增強物理穩定性或其他特定。適合的非離子界面活性劑包括：聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(polyoxyethylene fatty acid glyceride)及植物油，如：聚氧乙烯(60)氫化蓖麻油；以及聚氧乙烯烷基醚(polyoxyethylene alkylethers)及烷基苯基醚，如辛基酚聚醚10(octoxynol 10)、辛基酚聚醚40。

於再其他組成物中，可包含一種或以上抗氧化劑，以增加所需之化學穩定性。適合之抗氧化劑包括(僅用於示例)：抗壞血酸及偏亞硫酸氫鈉(sodium metabisulfite)。

於特定實施例中，醫藥水性懸浮液組成物係包裝成單一劑量且不可重複開啟之容器中。此外，亦可使用多劑量可重複開啟之容器，在此，組成物中一般係包含防腐劑。

於另一實施例中，亦可使用用於疏水性醫藥化合物之投藥系統。例如，本發明可使用微脂體及乳化劑作為投藥之媒介或載體。於特定實施例中，可使用如N-甲基吡咯烷酮之有機溶劑。於另外實施例中，本發明所述之化合物可使用持續釋放系統進行投藥，如含有治療藥劑之固態疏水聚合物之半滲透基質。此外，各種持續釋放材料亦可用於本發明中。於部分實施例中，持續釋放膠囊可於數小時，

甚至超過24小時釋放化合物。隨著治療藥劑之化學特性及生物穩定性之不同，可額外添加蛋白質穩定劑。

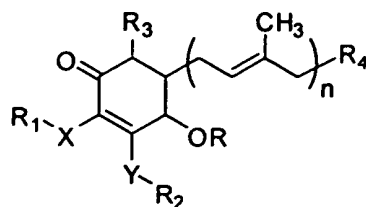
於特定實施例中，本發明所述之藥劑可包括一種或以上抗氧化劑、金屬螯合劑、含硫醇化合物、及/或其他一般常用之穩定劑。這類穩定劑的例子包括，但不限於：(a) 約0.5%至約2% w/v之甘油、(b) 約0.1%至約1% w/v之蛋胺酸(methionine)、(c) 約0.1 %至約2% w/v之單硫代甘油(monothioglycerol)、(d) 約1 mM至約10 mM之EDTA、(e) 約0.01 %至約2% w/v之抗壞血酸、(f) 0.003%至約0.02% w/v之聚山梨酸酯80(polysorbate 80)、(g) 0.001%至約0.05% w/v之聚山梨酸酯20、(h) 精胺酸(arginine)、(i) 肝素(heparin)、(j) 硫酸葡聚糖(dextran sulfate)、(k) 環糊精(cyclodextrin)、(l) 戊聚糖聚硫酸酯(pentosan polysulfate)及其他類肝素(heparinoid)、(m) 如鎂離子及鋅離子之二價陽離子；或(n) 其混合物。

【實施方式】

實施例1：示範環己烯酮化合物之製備

示範化合物1(即，Antroq)係由牛樟芝之固態發酵菌絲體，以習知方法分離而得(Lee, et al., *Planta Med*, 73: 1412-1415, 2007)。根據先前研究及使用經驗，化合物1之有效劑量為10-50 mg/kg體重(Chang, et al., *Evid Based Complement Alternat Med*, 2008)。除非特別註明，下述實驗係以10-50 mg/kg體重之劑量進行試驗。

此外，示範化合物1可由4-羥基-2,3-二甲氧基-6-甲基-2,5-環己烯酮 (4-hydroxy-2,3-dimethoxy-6-methyl-cyclohexa-2,5-dienone)或其相似物所製備而得。



再者，其他具有結構之環己烯酮化合物，亦可由牛樟芝分離而得，或以合成或半合成法從適當起始物製備而得。熟知本技術領域者可在合成過程中使用適當條件。

實施例2：局部性腎絲球硬化症(FSGS)之模型建立

本實驗係使用8週大BALB/c雌鼠進行試驗。FSGS小鼠係以靜脈注射阿黴素(adriamycin)(0.1 mg/10 g體重)。在阿黴素注射前六小時，係先餵食小鼠化合物1。在此，腹腔注射生理食鹽水之BALB/c雌鼠係做為正控制組，而餵食載劑(玉米油)之ASLN小鼠係做為控制組。於誘發疾病之7、14或21天後犧牲老鼠，收集脾臟、腎皮質組織、及血液樣本，並做適當保存以進行後續分析。所有的實驗均受到台灣國防醫學院動物實驗管理委員會許可進行，且依據實驗動物護理及使用NIH指南進行。

臨床及腎功能評估

於飼養3、7、14及21天時，收集飼養籠中尿液樣本，並依據以前已知方法檢測樣本中之尿蛋白(Shui, et al., *Nephrol Dial Transplant*, 21: 1794-1802, 2006)。此外，第7、14或21天犧牲小鼠，並收集小鼠血清樣本以測量血清中血

尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)及血清肌酸酐(creatinine, Cr)的含量。

腎臟病變評估

在此，係使用福馬林固定及石蠟包埋之腎臟切片，以 Shui et al.所述之方法，做腎臟病變及腎臟損傷程度之評估(Shui, et al., *Transl Res*, 150: 216-222, 2007)。腎臟病變及腎臟損害分數評估，係依照 Shui所述之方法。此外，取至少 50 個腎臟組織切片之腎絲球，以評估內皮增生損害(epithelial hyperplasia lesion, EPHL)及硬化。具有 EPHL 之腎絲球數目，係根據先前所揭示之方法(例如，請參考 Shui, et al., *Nephrol Dial Transplant*, 21: 1794-1802, 2006; Ka, et al., *Nephrol Dial Transplant*, 21: 288-298, 2006)，以總評估腎絲球數目之百分比表示之。

此外，更進行組織免疫染色(immunohistochemistry, IHC)實驗。將以福馬林固定及石蠟包埋處理之腎臟切片，與一級抗體、生物素標記第二抗體(Dako, Glostrup, Denmark)、以及抗生物素蛋白-生物素-過氧化酶複合物(avidin-biotin-peroxidase complex)(Dako)反應；其中一級抗體係辨識老鼠肌間線蛋白(Desmin)(Lab Vision, CA, USA)、CD3(pan-T cell; Serotec, NC, USA)、F4/80(單核白血球/巨噬細胞; Serotec)、IL-6 (R&D Systems, MN, USA)、NF- κ B p65(Cell Signaling Technology, MA, USA)、膠原蛋白第 I、III、及 IV 型(Southern Biotech, AL, USA)、或 TGF- β 1(Santa Cruz Biotechnology, CA, USA)。

實施例 3：評估 ROS 及 NO

在此，係根據習知方法(Wu, et al., *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 3082-3090, or Ka, et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18:2473-2485)使用二氫乙錠(dihydroethidium, DHE)染色檢測腎臟原位超氧化陰離子產物。並透過螢光影像測量，以定量每單位腎臟切面總細胞核之染色細胞核百分比。此外，以習知方法(Wu, et al., *J Pineal Res*, 2001, 30: 147-156, or Ka, et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18:2473-2485)測量血清及腎臟組織中之超氧陰離子。血清、尿液、及腎臟組織中之ROS量量測，係將樣品與Krebs-HEPES緩衝溶液反應，並以1.25 mM亮光素(lucigenin) (Sigma-Aldrich Chemical Co, MO)做為基質。螢光計數則使用微孔盤發光檢測儀(Hidex Microplate Luminometer, Finland)，以習知方法進行測量(Kretzler, et al., *Virchows Arch*, 425: 181-193, 1994)。此外，超氧陰離子係以每毫克乾燥組織之重量中，以每15分鐘之相對螢光單位(RLU)表示，即，RLU/15分鐘/mg或RLU/15分鐘/ml。

血清中之NO含量，則使用NO檢測套組(iNtRON Biotechnology, Seongnam, Korea)，依據使用手冊，以重氮化量(Griess方法)表示之。

實施例4：測量腎臟中細胞GPx活性

使用商業可購得之穀胱甘肽過氧化物酶檢測套組(Glutathione Peroxidase Assay kit (Cayman, MI, USA))及其使用手冊，測量腎臟組織中GPx活性。在此，酵素活性係以相對於腎絲球均勻漿(glomerular homogenates)之蛋白質濃度表示。

實施例5：Nrf2及p47^{phox}之西方墨點分析

使用核蛋白萃取套組(Active Motif, Tokyo, Japan)，依其使用手冊萃取腎臟組織中之細胞質及細胞核蛋白。並使用抗老鼠Nrf2、或p47^{phox}(Santa Cruz)之兔子抗體，以西方墨點分析測量腎臟組織中細胞質及/或細胞核之目標蛋白質。在此，係分別使用組蛋白H3(Cell Signaling, CO, USA)及β-肌動蛋白(Santa Cruz)抗體，測量細胞核及細胞質目標蛋白之家管蛋白。

實施例6：測量TGF-β1

在此，係使用商業購得之ELISA套組(R&D Systems)，並依其使用手冊檢測血清及腎臟組織中TGF-β1蛋白量。在此，係使用1 N HCl酸化樣品，並使用1.2 N NaOH/0.5 M HEPES中和酸化後之樣品，以檢測TGF-β1蛋白量。

實施例7：B細胞缺陷小鼠之AcP-IgAN模型

B細胞缺陷小鼠(B6.129S2-Igh-6tm1Cgn/J)係由中央研究院分子生物研究所所提供(John T. Kung教授)，且在台灣台北國家衛生研究院動物中心飼養。依照先前實驗(Chao, et al., *Kidney Int.* 70:283-297; 2006)，透過每日注射經純化之IgA抗磷醯膽鹼抗體及肺炎球菌C-多糖(pneumococcal C-polysaccharide, PnC)，以誘導小鼠之AcP-IgAN。所有的實驗均受到台灣國防醫學院動物實驗管理委員會許可進行，且依據實驗動物護理及使用NIH指南進行。

臨床及病理評估

每週測量小鼠的體重。每週收集飼養籠中尿液樣本，且依據以前已知方法檢測樣本中之尿蛋白(Chao, et al., *Kidney Int.* 70:283-297; 2006)。於第3及28天收集血清樣品，以測量血清中血尿素氮(BUN)及血清肌酸酐(Cr)的含量。

至於腎臟的組織病理，係使用10%福馬林緩衝液固定組織，並以石蠟包埋樣品；而後，使用蘇木素伊紅染色法(H&E)處理並將切片染色(4 μ m)。於光學顯微鏡下，以400X放大倍率，計算50個隨機腎絲球樣品中具有增生、新月型(crescent formation)、硬化、或腎發炎(periglomerular inflammation)之腎絲球比例。

實施例8：免疫螢光染色(IF)、免疫組織化學技術(IHC)、及細胞凋亡偵測

依照先前方法處理冷凍腎臟組織，並與異硫氰酸螢光素(FITC)-共軛羊抗老鼠IgA或C3抗體反應(Cappel, NC)，以進行免疫螢光染色。染色強度計分則使用先前已知方式進行(Chao, et al., *Kidney Int.* 70:283-297 (2006))。

福馬林固定及石蠟包埋處理之腎臟切片或冷凍切片，與抗IL-6 (R&D Systems, MN, USA)、MCP-1 (Santa Cruz, CA)、F4/80(單核白血球/巨噬細胞; Serotec, NC)、膠原蛋白第I IV型(Southern Biotech, AL)、TGF- β 1(Santa Cruz)、磷酸化NF- κ B p65(Cell Signaling, MA)、CD3(pan-T cell; Serotec)、CD4(輔助性T細胞; BioLegend, CA)、CD8(細胞毒T細胞)、CD11b(巨噬細胞/中性粒細胞)、或CD11c (樹突

細胞) (BD Biosciences, CA) 抗體反應，以進行IHC試驗。接著，將切片與FITC-共軛、Alexa Fluor 488-共軛(Invitrogen, CA) 或辣根過氧化物酶(HRP) 共軛二級抗體(DAKO, Denmark) 反應。蘇木素或4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole) (DAKO)則用以計算染色的細胞核。

以末端去氧核苷酸轉移酶-相關dUTP缺口末端標記法(TUNEL)進行細胞凋亡試驗。將福馬林固定及石蠟包埋處理之組織切片，以ApopTag加氧酶原位細胞凋亡偵測套組(ApopTag plus peroxidase in situ apoptosis detection kit) (Chemicon, CA)，依照使用手冊染色。測量腎臟皮質區域(包括腎絲球、上腎絲球(periglomerular)區域)，並以細胞/腎絲球切面方式表示計分。

實施例9：流式細胞儀

以Tris緩衝氯化銨處理老鼠的單球核(Splenocyte)，已去除紅血球，清洗後以含有10%胎牛血清、HEPES緩衝液、L-麩醯胺酸及盤尼西林/鏈黴素(均購自Invitrogen)之RPMI 1640再懸浮。以T或B細胞活化表面標記將細胞染色。FITC-共軛抗小鼠CD3、CD4、CD8、或CD19(B細胞)抗體與藻紅蛋白(phycoerythrin, PE)共軛抗小鼠CD69抗體(均購自BD Biosciences)，係以FACSCalibur (BD Biosciences)進行分析。

實施例10：T細胞增生分析

依照前述方法處理老鼠的單球核，而後於96孔平底微孔盤，於每孔中培養細胞(200 μ l/孔中含有 5×10^5 細胞)，重複三次，其中微孔盤中係先塗佈有0.25 μ g/ml之抗小鼠CD3

抗體(BD Biosciences)於4°C下靜置隔夜。於48小時，以1 μ Ci之3H-甲基胸腺嘧啶脫氧核苷(Amersham Pharmacia Biotech, NJ)處理培養細胞，於16小時後收集，並使用TopCount(Packard, PerkinElmer, MA)測量細胞所吸收之3H-甲基胸腺嘧啶脫氧核苷。

實施例11：IL-1 β 、IL-6、IL-18及MCP-1之酵素連結免疫吸附分析法(ELISA)

根據使用手冊，以商業購得之ELISA套組測量IL-1 β (eBioscience, CA)、IL-6(eBioscience)、IL-18(MBL, Japan)及MCP-1(eBioscience)。

使用細胞核萃取套組(Active Motif, Japan)萃取核蛋白。使用Trans-AM ELISA套組Trans-AM ELISA，並依其使用手冊，測量腎組織核蛋白萃取物中之磷酸化NF- κ B p65及腎細胞核因數-E2相關因數2 (Nrf2)。使用RIPA緩衝液(Cell signaling)萃取腎細胞蛋白。

細胞穀胱甘肽過氧化酶(GPx) (Cayman, MI)及細胞第一型血色素氧化酵素(HO-1) (Enzo Life Sciences, NY)，則依據商業購得知ELISA套組及其使用手冊進行測量。此兩者係以相對於細胞裂解液蛋白質濃度表示。

於所有的ELISA試驗中，使用ELISA讀取儀(Bio-Tek, MA)測量於450 nm之吸光值。

實施例12：即時PCR分析

總腎皮質RNA係使用TriZOL試劑(Invitrogen)，由腎皮質上萃取而得。第一股cDNA合成，則使用1.5 μ g之總RNA

進行第一次反轉錄反應。其中，反應混合物包括0.9 µg之12至18單元寡dT引子，1.0 mM之去氧核三磷酸(dNTP)、1 µg之第一股緩衝液、0.4 mM之二硫甙糖醇、80 U之去RNase複合核糖核酸酶抑制劑、及300 U之超轉錄II RNase H (Invitrogen)。即時PCR係以ABI Prism 7700序列偵測儀(ABI Prism 7700 Sequence Detection System, Applied Biosystems, CA)進行。所有的探針及引子，均為Assays-on-Demand Gene expression之產品(Applied Biosystems)。即時PCR反應係使用10 µl之cDNA、12.5 µl之TaqMan Universal PCR Master Mix(Applied Biosystems)、及1.25 µl之特殊探針/引子之混合物，其總體積為25 µl。加熱循環設定係為：50°C進行2分鐘，95°C進行10分鐘，進行DNA分開40個循環(95°C進行15秒)，而後進行黏合/延伸反應(60°C進行1分鐘)。

實施例13：西方墨點分析

以10% SDS-PAGE膠體分離每一蛋白樣品。將膠體電轉印製聚二氟乙烯硝酸纖維素膜(Amersham Int., UK)；以封閉緩衝液(Tris-緩衝生理食鹽水，其含有5%脫脂牛奶)固定1小時；並於4°C下與兔子之抗nachtr區-(nachtr domain-)、富含亮氨酸重複-(leucine-rich repeat-)、及含pyrin區蛋白3(pyrin domain (PYD)-containing protein 3, NLRP3)、凋亡因子-1 (caspase-1)或β-肌動蛋白抗體(均購自Santa Cruz)反應隔夜。清洗後，將膜與HRP-共軛羊抗老鼠(DAKO)抗體，在室溫下反應1小時。將化學冷光試劑(chemiluminescent reagent plus, PerkinElmer Life Sciences, MA)與結合有抗體的膜反應，並以x光照相進行測量。

實施例14：數據分析

在此，係使用學生t測試(Student's *t* test)進行兩組間數據分析比較，結果係以平均值 $\pm$ SEM表示。其中，多組間的差異則以單項變方分析(One-way Analysis of Variance, ANOVA)，並使用Tukey's法在進行事後檢定分析。在此， $p < 0.05$ 表示具有統計顯著差異。

FSGS模型

於疾病控制組中，僅有經載劑處理之FSGS小鼠(FSGS控制組)，從第7天起尿蛋白量顯著增加，且直到實驗結束之第21天仍觀察到持續增加的現象，如圖1A所示。然而，經化合物1處理之FSGS小鼠(FSGS+Antroq小鼠)，此現象係明顯受到抑制，且尿蛋白之增加量與正常小鼠相似。此外，相較於控制組FSGS小鼠，從第14天至第21天，可觀察到血清中血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)(圖1B)及血清肌酸酐(creatinine, Cr)(圖1C)含量顯著且持續增加；但FSGS+Antroq小鼠(即，化合物1)，其腎功能有顯著提升。FSGS+Antroq小鼠在第7天時，其BUN或Cr量與正控制組小鼠(FSGS控制組)無顯著差異。

此外，更於不同時間點對腎臟切片做組織病理學檢驗(如圖2A所示)。相較於正常控制組小鼠，在FSGS控制組之小鼠中，第7天僅觀察到些微腎絲球之胞外間質擴散及群聚，且從第14天起至第21天可逐漸看到明顯的組織損傷。值得注意的是，從第14天起至第21天，可觀察到包含EPLH及腎絲球旁單核浸潤現象比例顯著且持續提升，此代表著

進行式病理狀態。相反的，於FSGS+Antroq小鼠中，這些進行式腎衰竭現象係大幅減少。此外，足細胞(podocyte)損傷及消失係為一種可判斷FSGS是否發展的病理標記。為了檢驗Antroq處理之FSGS足細胞之表現變化，在此係使用組織免疫染色法檢驗肌間線蛋白(Desmin)之表現，此係為辨識足細胞之標記。如圖2B所示，在第14天及第21天，相較於FSGS控制組小鼠，FSGS+Antroq小鼠之肌間線蛋白表現可顯著大幅抑制，即便正常控制組小鼠在21天仍可觀察到些微肌間線蛋白表現的現象。

這些結果顯示，示例化合物1可抑制尿蛋白增加、提升腎臟功能、改善包括內皮增生衰竭(EPHL)之腎衰竭、及改善腎絲球損傷之功效。

於血清及尿液中系統性抑制氧化壓力之效果

相較於正常控制組小鼠，於FSGS控制組小鼠(FSGS+載劑)中，血清中超氧化陰離子量於第7及14天時係明顯增加，而於第21天時稍微減少，但仍稍高於正常控制組小鼠。然而，於第7天至第21天當投予示例化合物1 (Antroq)，可有效調整超氧化陰離子之產生，且超氧化陰離子量係與正常控制組小鼠差不多，如圖3A所示。此外，FSGS控制組小鼠中，血清中NO量於第7天時明顯上升，且在第14天及第21天時均觀察到高濃度的情形。當投予FSGS小鼠示例化合物1(FSGS+Antroq)，則可顯著抑制高的血清NO量，如圖3B所示。相較於正常組小鼠於FSGS控制組小鼠中，在第7天可觀察到尿液中超氧化陰離子量顯著增加，且維持到地21

天。反之，在FSGS+Antroq小鼠中，當投予示例化合物1可明顯降低超氧化陰離子量，如圖3C所示。雖然FSGS控制組小鼠中尿液的NO量於第14天至第21天有明顯增加，但當投予示例化合物1可減緩FSGS+Antroq小鼠中此現象發生，如圖3D所示。而在第7天時，並未觀察到正常控制組、FSGS+載劑、及FSGS+Antroq小鼠尿液中NO量有顯著差別。

於腎臟組織中局部抑制ROS產生

如圖3E所示，相較於正常控制組小鼠，FSGS控制組小鼠之腎臟中超氧化陰離子量在第14天時可觀察到明顯增加，且持續增加至第21天。然而，於第14天至第21天時，可觀察到投予Antroq可有效調整超氧化陰離子之產生，且超氧化陰離子量係與正常控制組小鼠差不多。

為了更加了解ROS於腎臟中產生的位置，使用二氫乙錠(DHE)試驗檢測腎臟組織原位ROS產物。如圖3F所示，於FSGS控制組小鼠之腎臟組織中，從第14天至第21天，DHE螢光量有增加，特別是在腎絲球及腎小管部分有顯著增加，表示相較於正常組小鼠有原位ROS的產生。反之，在第14天至第21天，FSGS+Antroq小鼠僅觀察到非常少量的DHE螢光量。

Nrf-2相關抗氧化訊息傳遞路徑

透過測量腎臟中NAD(P)H氧化酶單元p47^{phox}之蛋白表現量、Nrf2轉移至細胞核(活化)、及GPx活性，以了解Antroq於抗氧化訊息傳導路徑上之功效。

如圖4A及4C所示，FSGS控制組小鼠中，從第14天至第21天，可觀察到NAD(P)H氧化酶單元p47^{phox}之蛋白表現量明顯增加，而投予Antroq可抑制此情形產生。反之，相較於FSGS正常組小鼠或正常小鼠，從第14天起，FSGS+Antroq小鼠之Nrf2轉移至細胞核情形明顯增加，且持續維持到第21天，如圖4B及4D所示。

此外，如圖4E所示，相較於正常控制組小鼠，FSGS控制組小鼠之GPx活性有顯著下降，其中GPx係為Nrf2之下游II相酵素之一。然而，相較於FSGS控制組小鼠，FSGS+Antroq小鼠在第7天時腎臟中GPx活性有恢復，且持續到第21天小鼠被犧牲仍觀察到相同情形。

此結果顯示，示例化合物1可抑制ROS/NO產生，但增加Nrf2活化及GPx活性。

T細胞及巨噬細胞浸潤

巨噬細胞及淋巴細胞之組織間質聚集(interstitial recruitment)係為評估FSGS發炎及纖維化(profibrotic)因素之一。在此，係評估示例化合物1對腎臟組織T細胞及/或單核白血球/巨噬細胞浸潤之影響。於FSGS控制組小鼠中，在第14天及第21天時，可明顯發現腎臟組織間之腎絲球區域有明顯T細胞(CD3⁺)及單核白血球/巨噬細胞(F4/80⁺)浸潤現象，但FSGS+Antroq小鼠卻與正常控制組小鼠相似，未觀察到明顯的浸潤現象，如圖5A及5B所示。

IL-6表現

在此，係測量腎臟中IL-6產生。如圖6A之IHC結果所示，在第7天時即可觀察到IL-6蛋白質表現亮明顯增加，且直到小鼠犧牲之第21天仍持續上升。然而，相較於FSGS控制組小鼠，FSGS+Antroq小鼠之腎臟中IL-6蛋白質表現量則顯著降低。

抑制NF- κ B活性

在此，係測量投予示例化合物1對腎臟組織NF- κ B活性之影響。如圖6B所示，FSGS控制組小鼠之核NF- κ B p65表現量在第14天及第21天顯著增加，而FSGS+Antroq小鼠之NF- κ B活性則顯著受到抑制。與IHC實驗結果相符，腎臟組織核蛋白萃取物之ELISA試驗亦顯示，相較於正常控制組小鼠，FSGS控制組小鼠在第14天時可觀察到NF- κ B p65核蛋白表現量增加，且在第21天時仍顯著增加。然而，當投予化合物1 (Antroq)第14天時，FSGS+Antroq小鼠之此現象係稍稍受到抑制，而於第21天時明顯受到抑制。此外，於第7天時，可觀察到FSGS控制組或FSGS+Antroq小鼠有明顯差別，如圖6C所示。

因此，當投予本發明之環己烯酮化合物，可抑制腎臟中NF- κ B活化，而有效抑制發炎反應。

此外，亦觀察FSGS模型中，觀察纖維化相關之蛋白質表現量，即膠原蛋白(collagen)I、III及IV，以了解投予環己烯酮化合物對腎絲球纖維化之效果。如圖7A-7C所示，相較於正常控制組小鼠，FSGS控制組小鼠於從第14天至第21天可觀察到腎臟膠原蛋白I及IV明顯表現，第21天可觀察膠原

蛋白III；而投予化合物1則可明顯抑制這類蛋白質的產生，在FSGS+Antroq小鼠中之表現量與正常控制組小鼠表現量無顯著差異。TGF- β 1係為腎纖維化及新月型生成之一基礎生長因子及生長激素。ELISA結果顯示，相較於正常控制組小鼠，在FSGS小鼠中，第14天時可觀察到血清中(圖8A)及腎臟組織中(圖8B) TGF- β 1蛋白量增加，而在第21天顯著提升。然而，投予示例化合物1時，無論在血清或腎臟中，增加之TGF- β 1蛋白量可被抑制。在此，更以IHC試驗訂定腎臟組織中TGF- β 1蛋白表現量的變化。同樣的，IHC結果顯示，FSGS+Antroq小鼠之腎臟中TGF- β 1蛋白量明顯低於FSGS控制組小鼠，如圖8C所示。因此，當使用本發明所提供之環己烯酮化合物，可有效抑制TGF- β 1蛋白表現，而可應用於腎絲球硬化之治療上。

IgAN模型

投予載劑之AcP-IgAN小鼠(AcP-IgAN控制組小鼠)係作為疾病控制組，其在誘發疾病第7天有尿蛋白量增加，且直到實驗結束之第28天也持續上升，如圖9所示。然而，以化合物1處理之AcP-IgAN小鼠(AcP-IgAN+Antroq小鼠)，此情形係被大幅抑制，雖然相較於正常控制組仍有些微尿蛋白產生。此外，AcP-IgAN控制組小鼠在第28天之BUN血清量(圖9B)及血清肌酸酐量(圖9C)有顯著增加；雖然AcP-IgAN+Antroq小鼠與AcP-IgAN控制組、正常組小鼠在第3天時沒有顯著的BUN及Cr血清量差別，但AcP-IgAN+Antroq小鼠卻展現較佳之腎功能。

每週測量小鼠的體重。AcP-IgAN+Antroq 小鼠與 AcP-IgAN 控制組小鼠之生長，與正常控制組小鼠並無差異。此外，每一組的所有小鼠均展現正常活性，而無落髮或食慾變化的情形。

腎臟病理試驗

如圖 9A-9E 所示，在第 28 天時，AcP-IgAN 控制組小鼠有與噬中性白血球浸潤、局部但典型的新月型、及/或腎絲球節段性硬化等相關之浸潤增加現象，且有顯著的腎單核白血球浸潤及散佈之腎小管萎縮(與蛋白脫落有關)現象產生，此結果顯示相較於先前研究之腎絲球組織病理報告(Lai, K.N. *Nephron*. 92:263-270 (2002) ; Lai, et al., *Nephron*. 69:1-8 (1995); Chen, et al., *J. Clin. Lab. Analysis*. 6:35-39 (1992); Kashem, et al., *Kidney Int*. 45: 868-875 (1994))、及腎間質組織病理研究(Falk, et al., *Kidney Int*. 47:177-185 (1995); van Es, et al., *Kidney Int*. 73:1426-1433 (2008); Torres, et al., *Kidney Int*. 73:327-333 (2008); Walsh, et al., *Clin J Am Soc. Nephrol*. 5:425-430 (2010); Fujinaka, et al., *J. Nephrol*. 20:357-363 (2007))，有腎病增加且惡化的狀態。除了腎絲球免疫沉澱所導致之腎損傷外，AcP-IgAN+Antroq 小鼠之其他所有腎臟損傷基本上均受到抑制。於第 3 天時，控制組 AcP-IgAN 小鼠則開始有局部性腎病產生，但以化合物 1 處理之 AcP-IgAN+Antroq 小鼠之腎組織病理仍再度受到顯著抑制。

腎纖維化相關基因及蛋白質表現

在此，係檢測小鼠中TGF- β 1與Col-IV之mRNA及蛋白質表現量。雖然AcP-IgAN控制組小鼠，相較於正常控制組小鼠，其TGF- β 1與Col-IV之mRNA表現在第28天時均大幅增加，但在投予化合物1之AcP-IgAN+Antroq小鼠，此現象係大幅受到抑制，如圖10A-10D所示。在第3天時，僅有兩組小鼠有觀察到基礎的亮種纖維化相關基因之mRNA基礎表現量。反之，在第28天時，IHC結果顯示，AcP-IgAN控制組小鼠之TGF- β 1與Col-IV之蛋白量係大幅增加，但此現象在AcP-IgAN+Antroq小鼠中係明顯受到抑制。

細胞免疫及腎發炎

在此，係以IgAN病理實驗觀察細胞相關免疫現象。以脾臟細胞(splenocyte)之流式細胞儀試驗，以分別檢測CD3、CD4及CD8活性。如圖11A-11C所示，在第3天時，相較於正常控制組小鼠，AcP-IgAN控制組小鼠即可觀察到CD3⁺/CD69⁺、CD4⁺/CD69⁺或CD8⁺/CD69⁺百分比有明顯增加，但在第28天時仍未觀察到T細胞所有亞型有類似情形發生。反之，於第3天時，相較於AcP-IgAN控制組小鼠，AcP-IgAN+Antroq小鼠中，以化合物1處理可誘導CD3⁺/CD69⁺T細胞百分比明顯下降。然而，在第3天時，AcP-IgAN控制組小鼠與AcP-IgAN+Antroq小鼠間之CD4⁺/CD69⁺或CD8⁺/CD69⁺T細胞百分比則無顯著差異。於正常控制組小鼠中，三種T細胞之每一種亞型百分比，在第28天仍無險處差異。胸嘧啶吸收分析(thymidine uptake analysis)結果顯示，於第3天時，AcP-IgAN控制組小鼠之脾

臟細胞中 $CD3^+$ T 細胞較 AcP-IgAN+Antroq 小鼠大幅增生(如圖 11A-11C 所示)，且在第 28 天時，每一組小鼠之增生基線值均與正常控制組小鼠相近。此外，亦透過 IHC 試驗評估小鼠腎臟中浸潤之單核白血球細胞表現。如圖 12A-12F 所示，相較於正常控制組小鼠，AcP-IgAN 小鼠雖然在第 3 天時僅觀察到腎臟中有少量發炎細胞，但在第 28 天時，可在腎臟間質組織中觀察到局部但明顯的 $CD4^+$ Th 細胞、 $CD8^+$ Tc 細胞、 $CD11c$ + 噬中性白血球、 $F4/80$ + 單核細胞/巨噬細胞、及 $CD11b$ + 單核細胞/巨噬細胞。相反的，相較於 AcP-IgAN 小鼠，於第 28 天時，AcP-IgAN+Antroq 小鼠之腎臟之發炎細胞浸潤有顯著減少，且在第 3 天時，AcP-IgAN+Antroq 小鼠之腎臟幾乎無法檢測到 pan-T 細胞、噬中性白血球細胞、及單核白血球/巨噬細胞之訊號。

氧化壓力、Nrf2 及相關路徑

ROS 係為判定各種形式腎病(包括 IgAN)之加速或惡化的主要有害化學媒介之一。在血液可系統性的檢測到 ROS 表現量，而在腎臟組織可局部觀察到 ROS 表現量。相較於正常控制組小鼠，AcP-IgAN 小鼠在第 3 天及第 28 天時，血清中有顯著 ROS 量增加，而在尿液及腎臟組織中，則在第 28 天時觀察到 ROS 量增加，如圖 13A-13F 所示。相反的，相較於 AcP-IgAN 控制組小鼠，投予本發明示例化合物 1 之 AcP-IgAN+Antroq 小鼠，於第 3 天時，其血清中之 ROS 量有大量減少，且在第 28 天時，其血清、尿液及腎臟組織之 ROS 量也大量減少。此外，在第 3 天直到第 28 天，AcP-IgAN 控制

組小鼠之尿液一氧化氮(NO)量均高於正常控制組小鼠。然而，相較於AcP-IgAN控制組小鼠，AcP-IgAN+Antroq小鼠於第3天及第28天時，均可觀察到顯著NO量減少。雖然AcP-IgAN控制組小鼠與AcP-IgAN+Antroq小鼠在第3天時血清中NO量無顯著差異，但在第28天時，AcP-IgAN+Antroq小鼠之血清中NO量較AcP-IgAN小鼠大幅減少。

接著，將投予本發明示例化合物1，以觀察造成上述結果的可能機轉因素。如圖14A-14F所示，從第3天至小鼠犧牲之第28天為止，相較於AcP-IgAN控制組小鼠之Nrf2之mRNA及蛋白質基礎表現量，AcP-IgAN+Antroq小鼠之Nrf2之mRNA及蛋白質表現量均大幅增加。此外，Nrf2下游蛋白之穀胱甘肽過氧化酶(GPx)，在第28天時，AcP-IgAN+Antroq小鼠之腎臟組織中的表現量係顯著高於AcP-IgAN控制組小鼠，雖然此兩組小鼠在第3天時並無明顯差異。

血清促發炎因子量

首先，如圖15B所示，AcP-IgAN控制組小鼠在第3天時血清MCP-1量有顯著增加，此現象持續到第28天小鼠犧牲均有觀察到。相反的，在AcP-IgAN+Antroq小鼠中，此現象係大幅受到抑制，且與基礎量相近。此外，雖然在第3天時AcP-IgAN控制組小鼠、AcP-IgAN+Antroq小鼠及正常控制組小鼠之血清IL-6量無顯著差異，但在第28天時，AcP-IgAN+Antroq小鼠之血清IL-6量有顯著下降(如圖15A所示)，而AcP-IgAN控制組小鼠之血清IL-6量則較正常控制組小鼠有顯著增加。於第28天時，AcP-IgAN控制組小鼠之

血清 IL-1 β 量較正常控制組小鼠明顯增加，但此現象在 AcP-IgAN+Antroq 小鼠中係明顯受到抑制(如圖 15C 所示)。於第 3 天時，無論是 AcP-IgAN 控制組小鼠及 AcP-IgAN+Antroq 小鼠之 IL-18 量，均未觀察到較正常控制組小鼠有增加的現象，如圖 15D 所示。雖然相較於正常控制組小鼠，AcP-IgAN 控制組小鼠與 AcP-IgAN+Antroq 小鼠在第 3 天時之血清 IL-18 量增加幾乎相同，但於第 28 天時，AcP-IgAN 控制組小鼠之血清 IL-18 量則明顯提升，而在 AcP-IgAN+Antroq 小鼠中，血清 IL-18 量則受到抑制。

NLRP3 發炎體活化(腎臟中)

含 NACHT、LRR 及 PYD 區域蛋白 3 (NALP3) 發炎體係與發炎反應有高度相關，且與適應性免疫(adaptive immunity)有關。雖然 NLRP3 於主體反應及病理相關分子間關係已受到證實，但其與免疫複合相關腎絲球疾病間的關係仍尚不清楚。無論 NALP3 發炎活化是否會在 AcP-IgAN 小鼠中產生，AcP-IgAN 小鼠模型的建立，仍與腎臟局部性發炎反應增加有關。在第 3 天及第 28 天，雖然 AcP-IgAN 小鼠較正常控制組小鼠之腎臟中有明顯 NLRP3 蛋白質增加，但此現象在 AcP-IgAN+Antroq 小鼠中係明顯受到抑制。在 AcP-IgAN 控制組小鼠及 AcP-IgAN+Antroq 小鼠中，NLRP3 之 mRNA 表現量均較正常控制組小鼠高，但投予化合物 1 並未對 AcP-IgAN+Antroq 小鼠之 NLRP3 之 mRNA 表現有所影響。然而，在第 28 天時，AcP-IgAN+Antroq 小鼠之腎臟 NLRP3 之 mRNA 表現較 AcP-IgAN 控制組小鼠顯著減少，其中

AcP-IgAN控制組小鼠之此基因之腎臟mRNA表現量仍較正常控制組小鼠高許多。重要的是，在第3天至第28天時，由定量即時PCR分析結果顯示，AcP-IgAN+Antroq小鼠之凋亡因子-1及IL-18之腎臟mRNA表現量均大幅增加，但此險象在AcP-IgAN+Antroq小鼠均受到抑制，如圖16A-16F所示。此外，在第3天及第28天，相較於AcP-IgAN控制組小鼠，投予Antroq之AcP-IgAN+Antroq小鼠之腎臟凋亡因子-1蛋白質表現量係受到抑制，雖然第28天時AcP-IgAN+Antroq小鼠之腎IL-18蛋白產生係明顯受到抑制。於第28天時，AcP-IgAN控制組小鼠之IL-1 β 之mRNA表現量有大幅提升，但在AcP-IgAN+Antroq小鼠中卻受到顯著抑制，雖然在第3天時並未觀察到腎臟IL-1 β 之mRNA表現量有所增加。

腎NF- κ B活化及其相關細胞因子

基於AcP-IgAN小鼠腎臟中明顯的單核白血球細胞浸潤現象，腎臟中局部發炎反應似乎為IgAN加速及發展的主要路徑。在此，係研究NF- κ B在腎臟中所扮演的角色。首先，如圖17A-17F所示，相較於AcP-IgAN控制組小鼠(其在第28天時腎臟中核NF- κ B蛋白量較正常控制組小鼠顯著增加)，AcP-IgAN+Antrqo小鼠腎臟中之核NF- κ B蛋白表現量係顯著減少，雖然在第3天時，無論是AcP-IgAN控制組小鼠或AcP-IgAN+Antrqo小鼠之此蛋白腎臟中表現量均與正常控制組小鼠差異不大。此外，由第28天之腎臟組織IHC結果顯示，相較於AcP-IgAN控制組小鼠有顯著的核轉移增加，化合物1更可具有顯著減少AcP-IgAN+Antrqo小鼠之NF- κ B核

轉移之功效。此外，更分別進行腎臟中MCP-1 (圖 17C)及IL-6 (圖 17D)之mRNA與蛋白質表現的定量分析。雖然AcP-AgNA控制組小鼠、AcP-IgAN+Antrqo小鼠與正常控制組小鼠在第3天時結果無明顯差異，但於第28天時，相較於AcP-IgAN控制組小鼠，投予化合物1可明顯減少AcP-IgAN+Antrqo小鼠腎臟中MCP-1及IL-6的mRNA及蛋白質表現量，如圖 17E及圖 17F所示。

腎臟中細胞凋亡

腎臟中之細胞凋亡試驗係用以了解IgAN之病理。如圖 18A-18B所示，TUNEL實驗結果顯示，AcP-IgAN控制組在第28天時，其細胞凋亡情形較正常控制組小鼠顯著增加，但此現象在投予Antroq之AcP-IgAN+Antroq小鼠中卻明顯受到抑制；即便在第3天時所有小鼠之細胞凋亡現象均不明顯。

實施例15：腸道外投藥劑型

製備適合用於腸道外注射投藥之醫藥組成物，係將100 mg之本發明所述之化合物或其鹽類溶於DMSO中，而後與10 mL之0.9%無菌生理時鹽水混合。而後，將此混合物係包裝在一適用於注射投藥之藥物單元中。

實施例16：口服劑型

製備用於口服投藥之醫藥組成物，係將100 mg之示範化合物1與100 mg之玉米油混合。而後，將此混合物係包裝在一口服單元中，如膠囊中，以適用於口服投藥。

於部分實施例中，100 mg之本發明所述之化合物係與750 mg之澱粉混合，並將此混合物係包裝在一口服單元中，如硬質的明膠膠囊中，以適用於口服投藥。

實施例17：舌下投藥(硬質錠劑)劑型

製備用以口頰投藥之醫藥組成物，如硬質錠劑劑型，係將100 mg之本發明所述之化合物與420 mg糖粉末混合，再與1.6 mL之淡玉米糖漿、2.4 mL蒸餾水、及0.42 mL薄荷萃取物混合。而後，小心研磨混合物，並將研磨後之混合物倒入一模型中，以形成適用於口頰投藥之錠劑。

實施例18：吸入組成物

製備用以吸入式投藥之醫藥組成物，係將20 mg之本發明所述之化合物與50 mg之無水檸檬酸及100 mL之0.9%氯化鈉溶液混合。而後，將此混合物係包裝在一吸入式投藥單元中，如噴霧氣，以適用於吸入式投藥。

實施例19：直腸凝膠劑型

製備用以直腸投藥之醫藥組成物，係將100 mg之本發明所述之化合物與2.5 g之甲基纖維素(1500 mPa)、100 mg之甲基對苯甲酸(methylparapen)、5 g之甘油、及100 mL之純水混合。而後，將將所得之凝膠混合物包裝在一直腸投藥單元中，如注射器，以適用於直腸投藥。

實施例20：外用凝膠組成物

製備外用凝膠醫藥組成物，係將100 mg之本發明所述之化合物與1.75 g之羥丙基纖維素、10 mL之丙二醇、10 mL之肉豆蔻酸異丙酯(isopropyl myristate)、及100 mL之USP

級乙醇。而後，將所製得之凝膠混合物包裝在一容器中，如軟管，以適用於以外用方式投藥。

實施例21：眼藥水組成物

製備眼藥水組成誤，係將100 mg之本發明所述之化合物與0.9 g之NaCl(溶於100 mL純水中)混合，並使用0.2微米過濾膜進行過濾。而後，將所得之非離子性溶液包裝在一眼部投藥單元中，如眼藥水容器，以適用於透過眼部進行投藥。

本發明雖揭示且描述較佳實施例，但本技術領域者均知道這些實施例僅用以說明用。本技術領域者可在不偏離本發明之範圍下，進行各種改變、修飾、及取代。此外，對本發明實施例所做的各種改變，均應解釋為用以實施本發明。同時，本發明所主張之權利範圍自應以申請專利範圍所述為準，且本發明申請專利範圍所主張之方法及結構及其均等物，均涵蓋於本發明之範圍中。

【圖式簡單說明】

本發明之特徵係如申請專利範圍所述。本發明所提供之實施例係用以詳述本發明之發明特徵，且藉由參考本發明實施例及圖式，可更佳了解本發明之特徵及優點。

圖1A-1C係為示例環己烯酮化合物1抑制尿蛋白及提升腎功能之結果：(圖1A) 尿蛋白隨時間變化之研究；(圖1B) 血清中血尿素氮(BUN)含量；(圖1C) 血清肌酸酐量；其中，

此些數據係以每組各6隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 、#無法偵測。圖2A-2B係為示例化合物1之腎臟組織病理發展抑制結果：(圖2A) 於投藥第7、14、21天之H&E染色腎臟組織病理評估；(圖2B) 於投藥第7、14、21天之肌間線蛋白之組織免疫染色測量腎絲球之足細胞損傷；其中黑色箭頭前端、白色箭頭前端、及箭頭分別表示上皮增生損傷(EPHL)、硬化、及足細胞；最初放大倍率為400X，半定量分析顯示於圖右側，此些數據係以每組各6隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 、#無法偵測。

圖3A-3F係為示例化合物1保護FSGS小鼠生成ROS/NO之結果：(圖3A) 血清中超氧陰離子量；(圖3B) 血清中NO量；(圖3C) 尿液中超氧陰離子量；(圖3D) 尿液中NO量；(圖3E) 腎臟蛋白中超氧陰離子量；(圖3F) 二氫乙錠(DHE)標定之腎臟原位ROS生成；最初放大倍率為400X，半定量分析顯示於圖右側，此些數據係以每組各6隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

圖4A-4E係為示例化合物1之提升核Nrf2表現及抑制胞內 $p47^{phox}$ 蛋白表現之結果：(圖4A)及(圖4B)係分別為胞內 $p47^{phox}$ 及腎臟組織中Nrf2之西方墨點試驗結果，其中 β -肌動蛋白與組蛋白H3係分別作為胞內及核蛋白之內控制組；(圖4C) $p47^{phox}/\beta$ -肌動蛋白比例量化數值；(圖4D) Nrf2/組蛋白H3比例量化數值；(圖4E) 腎臟中GPx活性；此些數據係以

每組各6隻小鼠所得之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

圖5A-5B係為示例化合物1之T細胞及巨噬細胞浸潤結果圖：(圖5A)以組織免疫染色法測量 $CD3^+$ T細胞結果；(圖5B)以組織免疫染色法測量F4/80單核白血球/巨噬細胞結果；最初放大倍率為400X，紅色箭頭顯示 $CD3^+$ T細胞，半定量分析顯示於圖右側，且此些數據係以每組各6隻小鼠所得之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

圖6A-6C係為示例化合物1之抑制腎臟中IL-6表現及NF- κ B活性之結果：(圖6A)以組織免疫染色法測量IL-6蛋白；(圖6B)以組織免疫染色法測量NF- κ B p65，其中最初放大倍率為400X，半定量分析顯示於圖右側；(圖6C)腎NF- κ B活性；此些數據係以每組各6隻小鼠所得之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

圖7A-7C係為示例化合物1之抑制腎臟中膠原蛋白I、III及IV聚集之結果：(圖7A)以免疫組織染色偵測膠原蛋白I；(圖7B)以免疫組織染色偵測膠原蛋白III；(圖7C)以免疫組織染色偵測膠原蛋白IV；最初放大倍率為400X，半定量分析顯示於圖右側，此些數據係以每組各6隻小鼠所得之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

圖8A-8C係為示例化合物1之抑制血清及腎臟組織中TGF- β 1表現之結果：(圖8A)以免疫組織染色偵測血清中TGF- β 1量；(圖8B)以免疫組織染色偵測腎蛋白中TGF- β 1

量；(圖8C) 以免疫組織染色偵測TGF- β 1；最初放大倍率為400X，半定量分析顯示於圖右側，此些數據係以每組各6隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

圖9A-9E係為示例環己烯酮化合物1之減少AcP-IgAN小鼠中尿蛋白及提升腎功能且作為腎臟組織病理切片之結果：(圖9A) 尿蛋白隨時間變化之研究；(圖9B) 血清中血尿素氮(BUN)含量；(圖9C) 血清肌酸酐量；(圖9D) 於第3天及第28天處理後，以H&E染色評估腎臟之組織病理；(圖9E) 於第3天及第28天處理後，以PAS染色評估腎臟之組織病理；最初放大倍率為400X，受影響的腎絲球百分比係列於圖下方，此些數據係以每組各6隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 、#無法偵測。

圖10A-10D係為以示例環己烯酮化合物1餵食AcP-IgAN小鼠時TGF- β 1及Col-IV之mRNA與蛋白質表現量結果；(圖10A) 以即時PCR偵測TGF- β 1於腎臟中之mRNA表現量結果；(圖10B) 以即時PCR偵測膠原蛋白I於腎臟中之mRNA表現量結果；(圖10C) 以免疫組織染色偵測TGF- β 1於腎臟中之蛋白質表現量結果；(圖10D) 以免疫組織染色偵測膠原蛋白I於腎臟中之蛋白質表現量結果；最初放大倍率為400X，數值係列於圖下方，此些數據係以每組各6隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

圖 11A-11C 係為以流式細胞儀偵測脾臟細胞中 IgAN 病理之細胞相關免疫反應之結果：(圖 11A) 第 3 天及第 28 天處理後之 $CD3^+$ 脾臟細胞中 $CD3^+CD69^+$ 細胞百分比；(圖 11B) 第 3 天及第 28 天處理後之 $CD19^+$ 脾臟細胞中 $CD19^+CD69^+$ 細胞百分比；(圖 11C) T 細胞增生結果；此些數據係以每組各 6 隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM 表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 、# 無法偵測。

圖 12A-12F 係為 AcP-IgAN 小鼠腎臟中單核白血球細胞浸潤之型態表現評估結果：(圖 12A) 以免疫螢光染色測量 $CD3^+$ T 細胞結果；(圖 12B) 以免疫螢光染色測量 $CD4^+$ T 細胞結果；(圖 12C) 以免疫螢光染色測量 $CD8^+$ T 細胞結果；(圖 12D) 以免疫組織染色測量 $CD11b$ 巨噬細胞/噬中性白血球細胞結果；(圖 12E) 以免疫組織染色測量 $CD11c$ 樹突細胞結果；(圖 12F) 以免疫組織染色測量 F4/80 單核細胞/巨噬細胞結果；最初放大倍率為 400X，數值係列於圖下方，此些數據係以每組各 6 隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM 表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 、# 無法偵測。

圖 13A-13F 係為示例環己烯酮化合物 1 抑制 AcP-IgAN 小鼠中 ROS/NO 產生之結果：(圖 13A) 血清中超氧陰離子量；(圖 13B) 血清中 NO 量；(圖 13C) 尿液中超氧陰離子量；(圖 13D) 尿液中 NO 量；(圖 13E) 腎臟中超氧陰離子量；(圖 13F) 以二氫乙錠(DHE)染色得到之腎臟原位 ROS 產生偵測結果；最初放大倍率為 400X，數值係列於圖右側，此些數據係以每組

各6隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

圖14A-14F係為AcP-IgAN小鼠中Nrf2之mRNA及蛋白質表現量測量結果：(圖14A)以即時PCR測量腎臟Nrf2之mRNA量之結果；(圖14B)以即時PCR測量腎臟NQO1之mRNA量之結果；(圖14C)以即時PCR測量腎臟HO-1之mRNA量之結果；(圖14D)以ELISA測量腎臟中核Nrf2表現量之結果；(圖14E)以ELISA測量腎臟中細胞HO-1表現量之結果；(14F)腎臟中GPx活性結果；此些數據係以每組各6隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

圖15A-15D係為AcP-IgAN小鼠中血清發炎因子量之測量結果；(圖15A)IL-6；(圖15B)MCP-1；(圖15C)IL-1 β ；(圖15D)IL-18；此些數據係以每組各6隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

圖16A-16F係為AcP-IgAN小鼠中腎臟NLRP3發炎體活化之測量結果：(圖16A)以即時PCR測量腎臟NLRP3之mRNA表現量；(圖16B)以即時PCR測量腎臟凋亡因子-1之mRNA表現量；(圖16C)以即時PCR測量腎臟IL-1 β 之mRNA表現量；(圖16D)以即時PCR測量腎臟IL-18之mRNA表現量；(圖16E)腎臟組織中之NLRP3西方墨點試驗結果；(圖16F)腎臟組織中之凋亡因子-1(Casp1)西方墨點試驗結果；其中，Casp1 p20次單元出現代表活化， β -肌動蛋白係作為內控制組蛋白， $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

Figure 1A-C

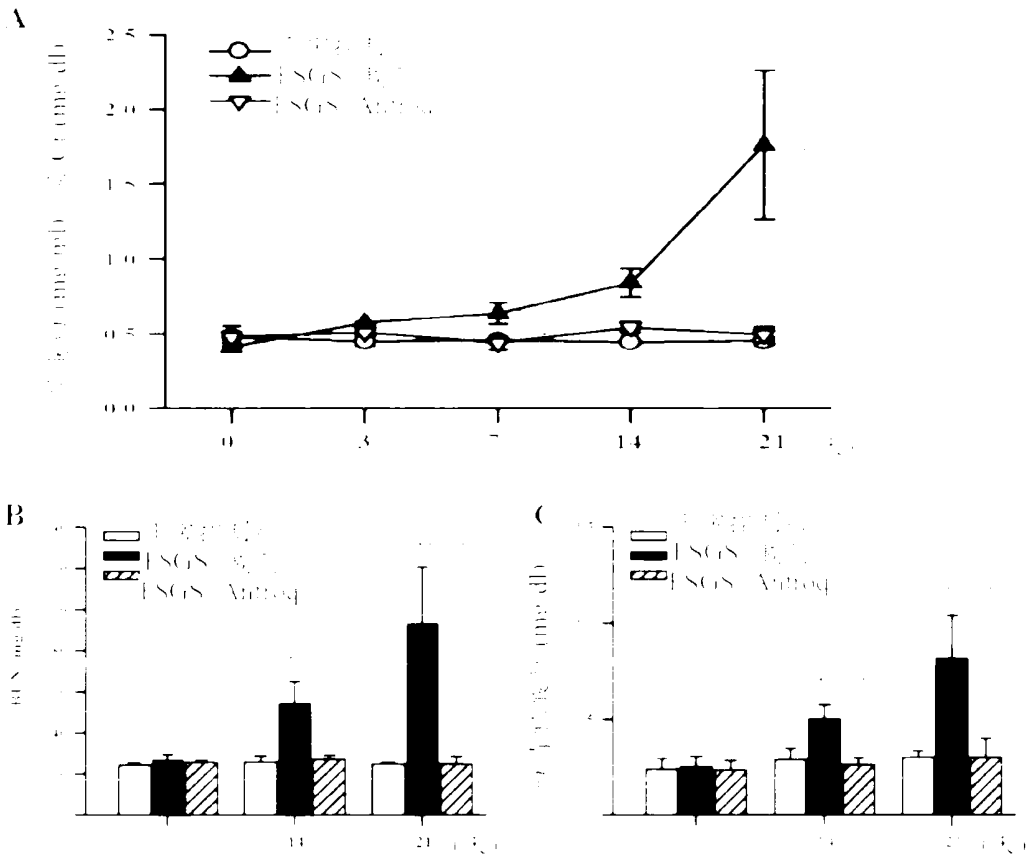


圖 2 A-B

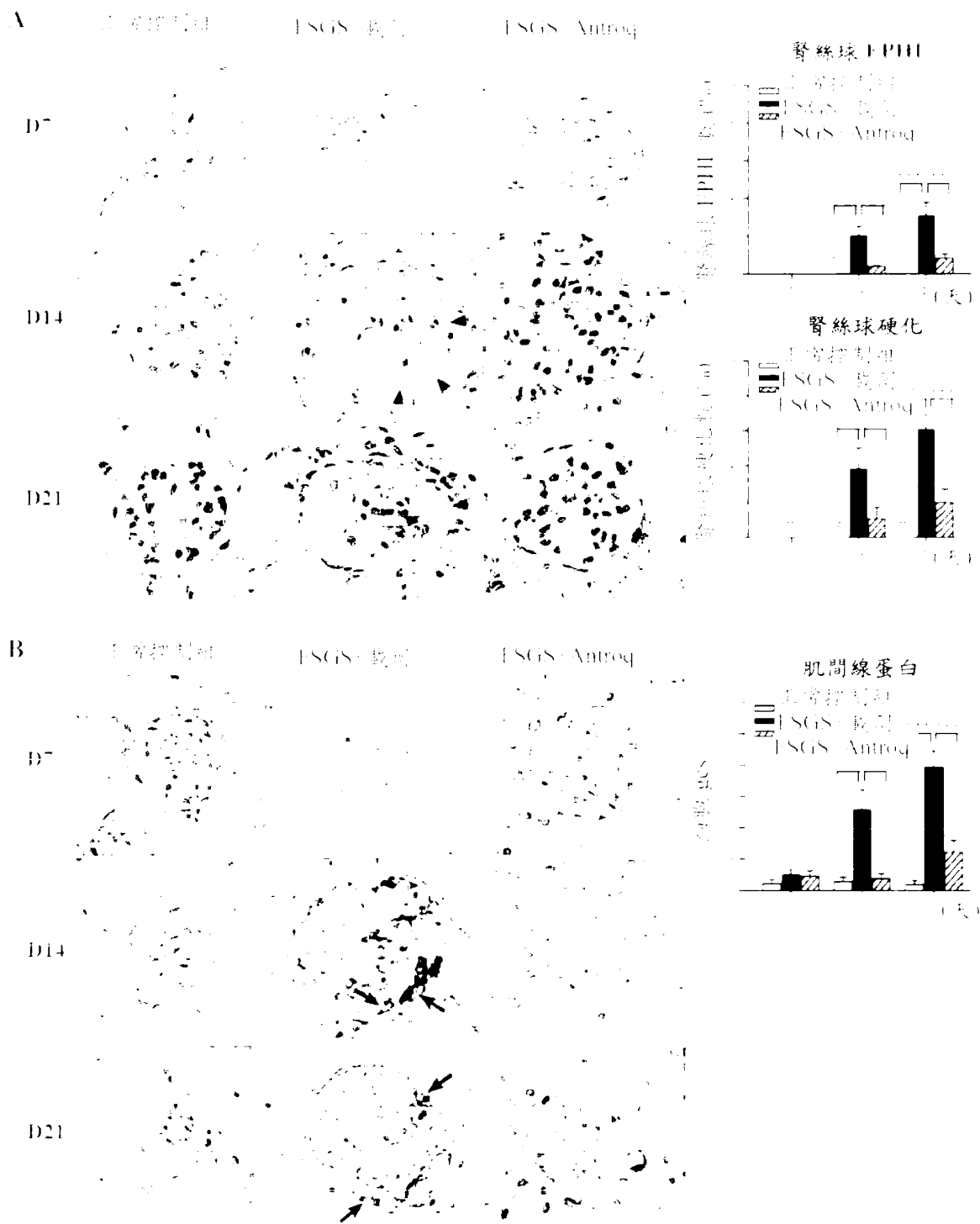


Fig. 3A-F

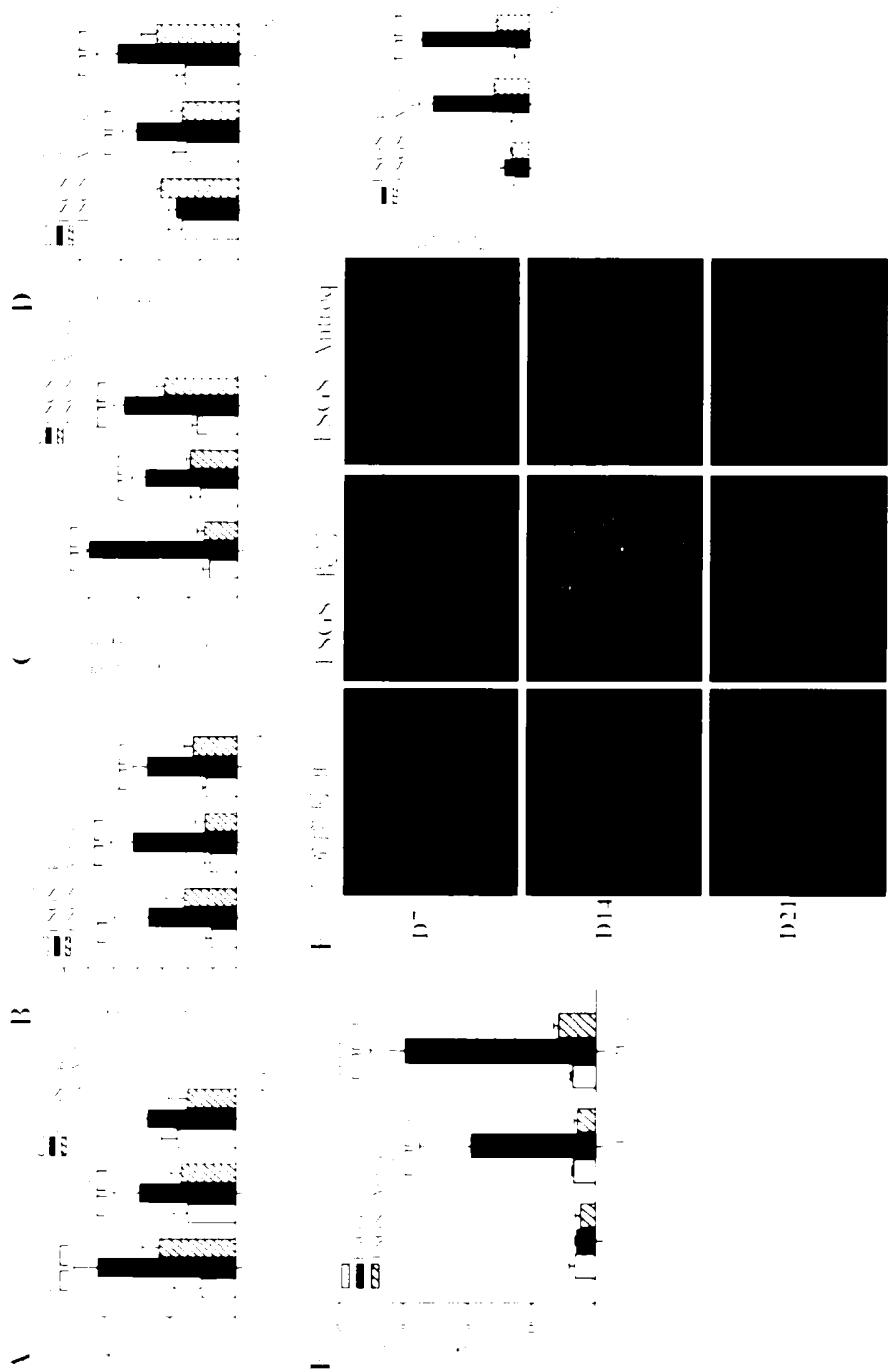


图 4A-E

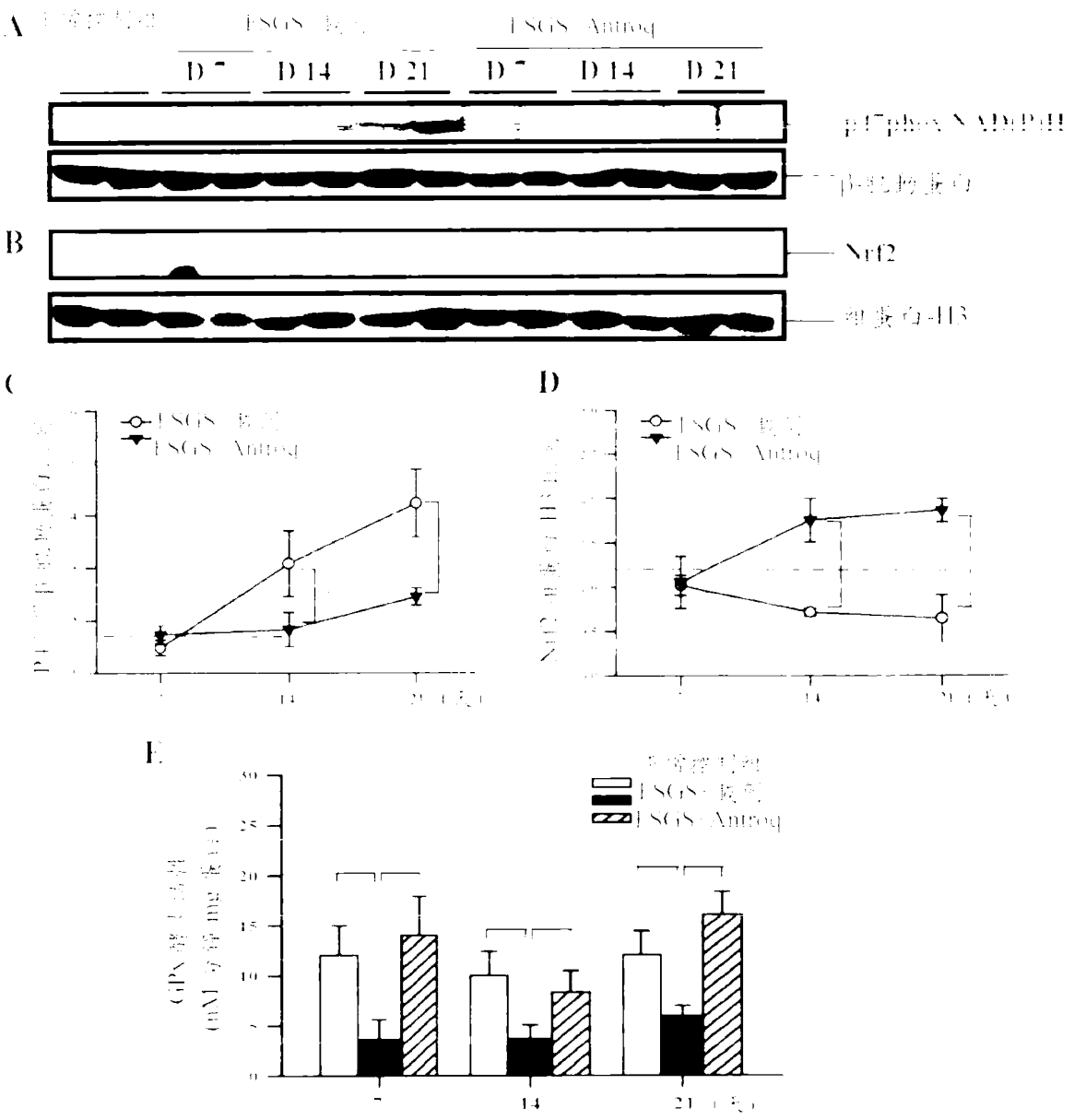


FIG 5A-B

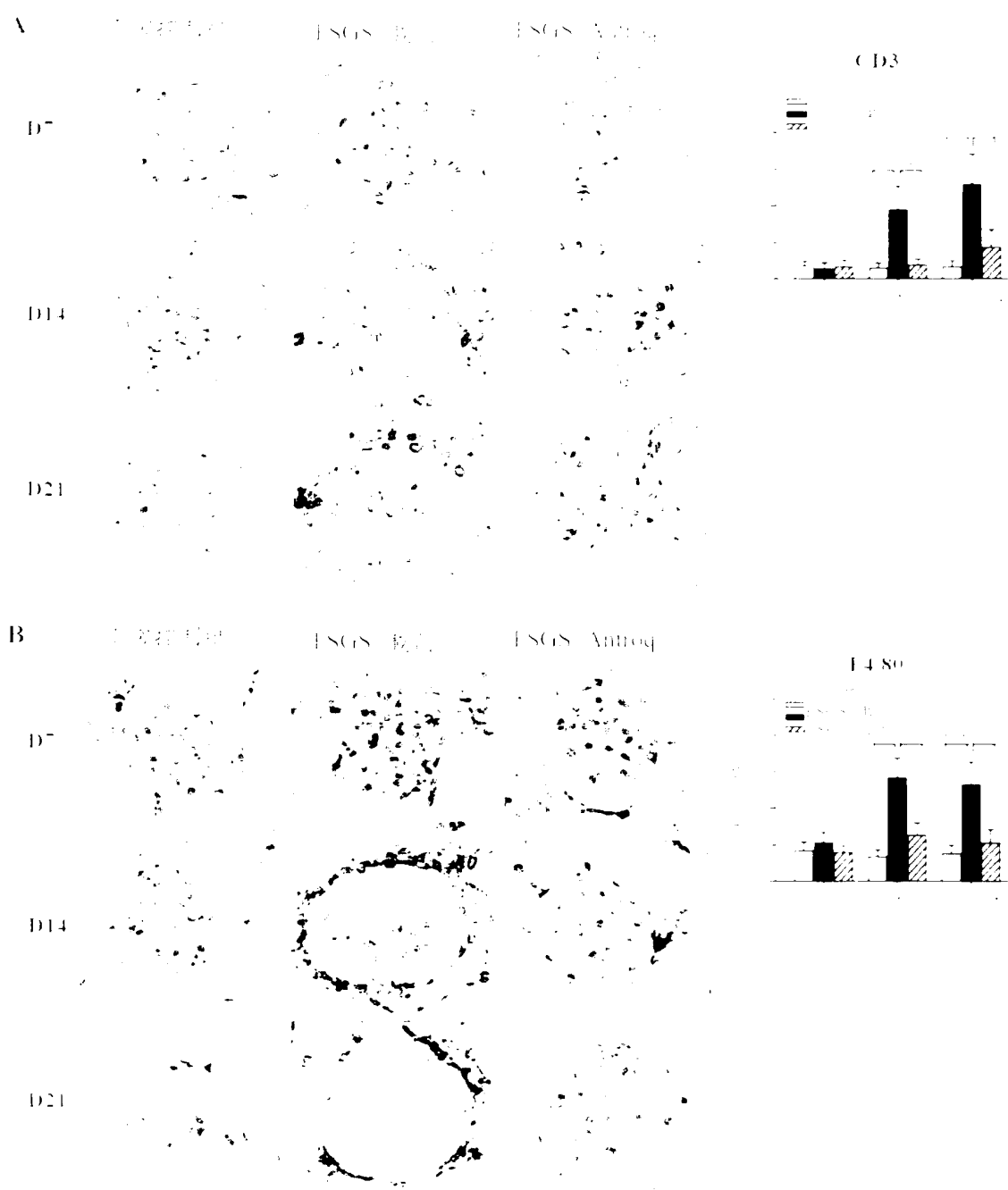
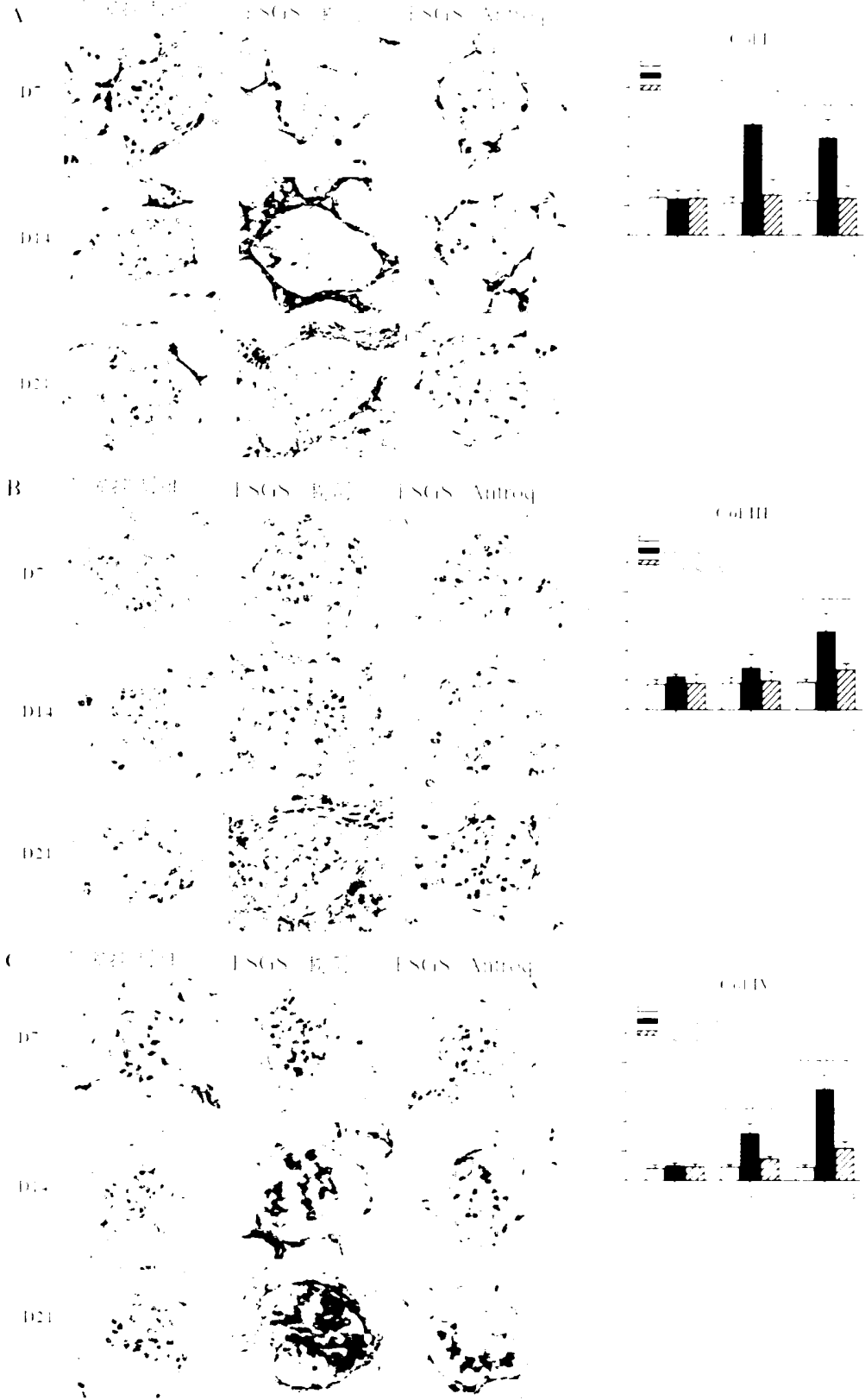


Fig. 7A-C

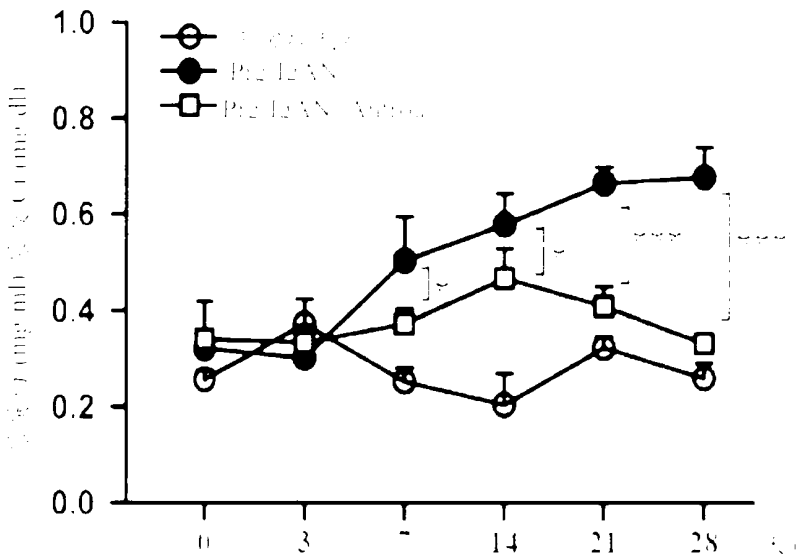


11

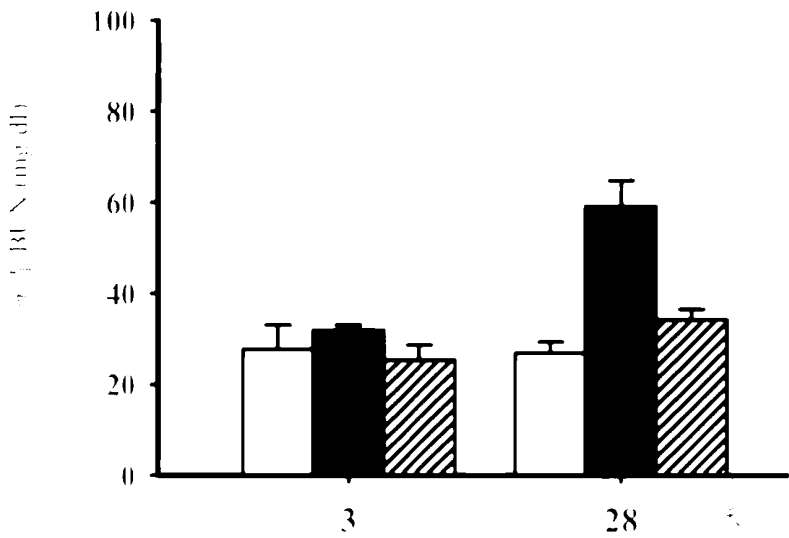


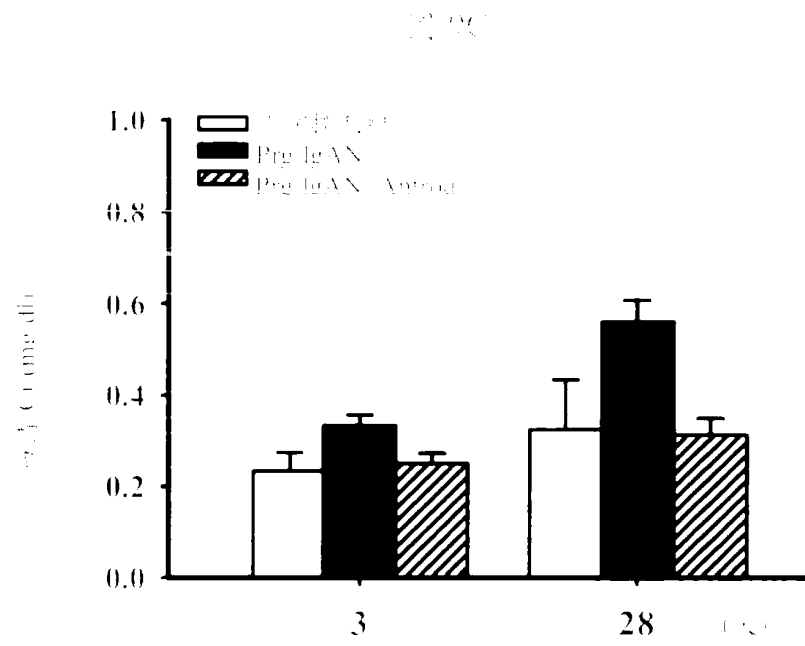
Fig. 9A-B

9A



9B





29D

10/24/12

10/24/12

10/24/12



2004

Prog. L2AN

Prog. L2AN - Author

Prog. L2AN

Prog. L2AN

Prog. L2AN

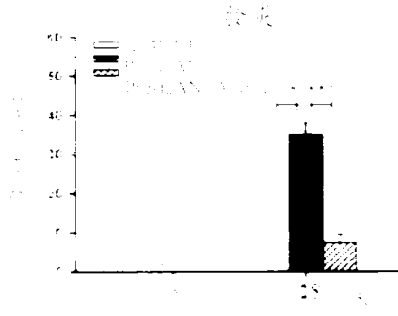
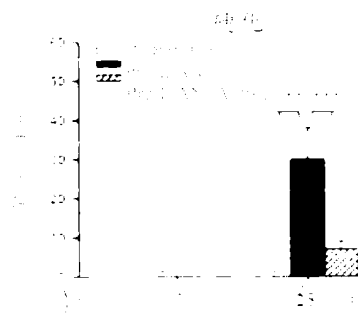
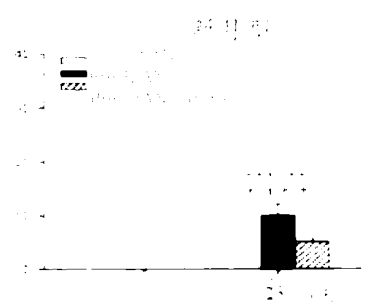
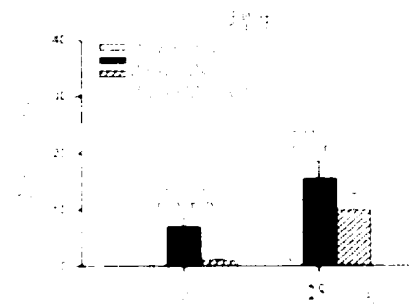
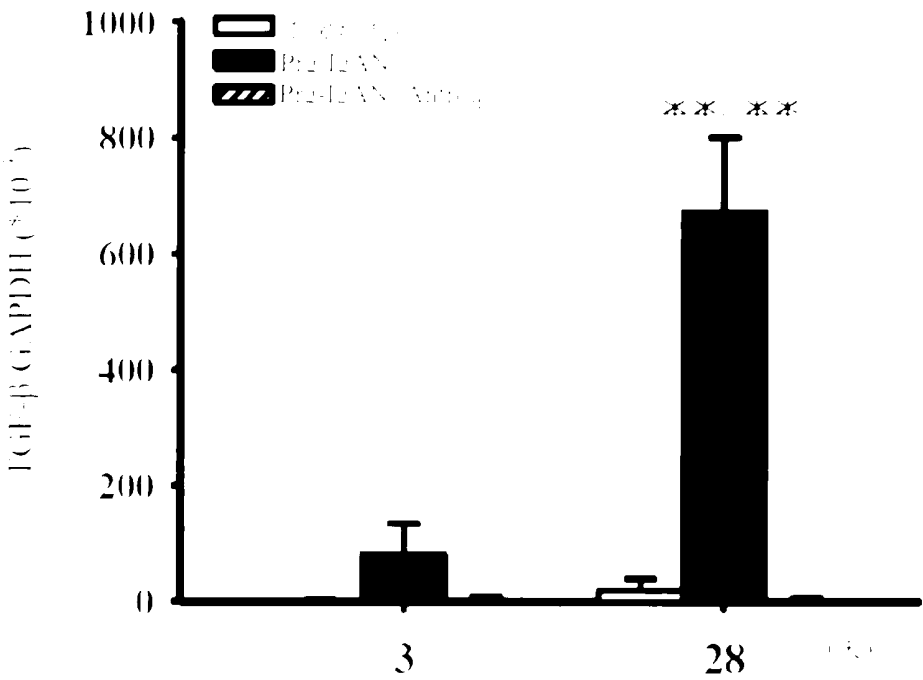
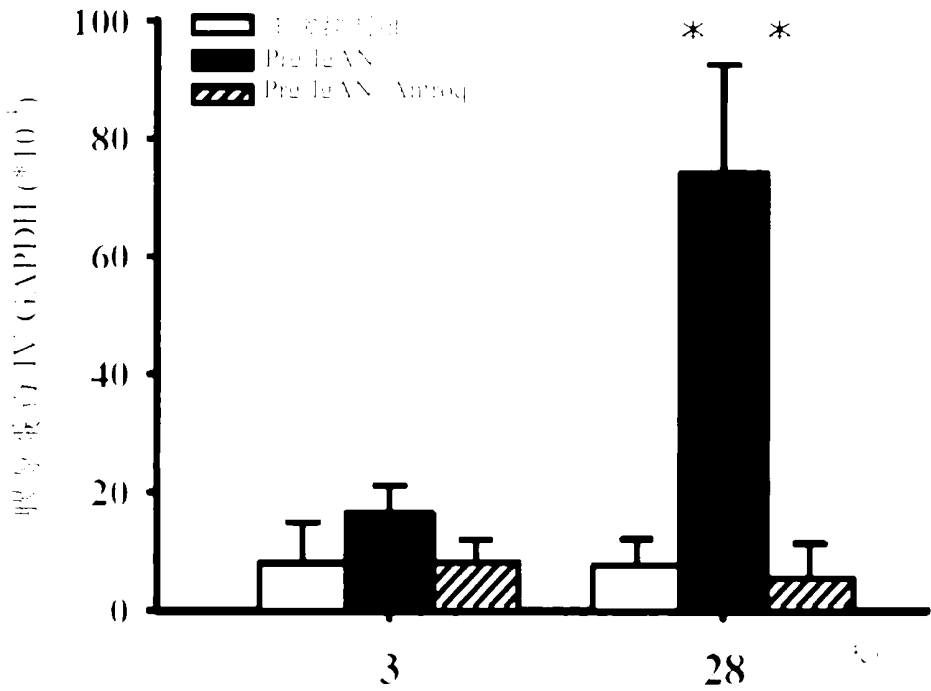


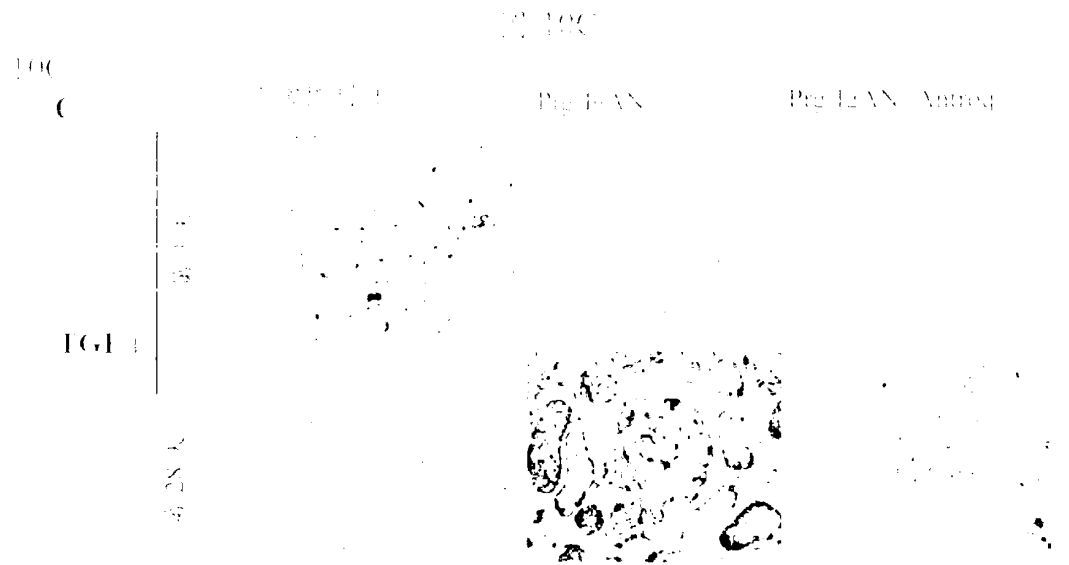
图 10A-B

10A



10B





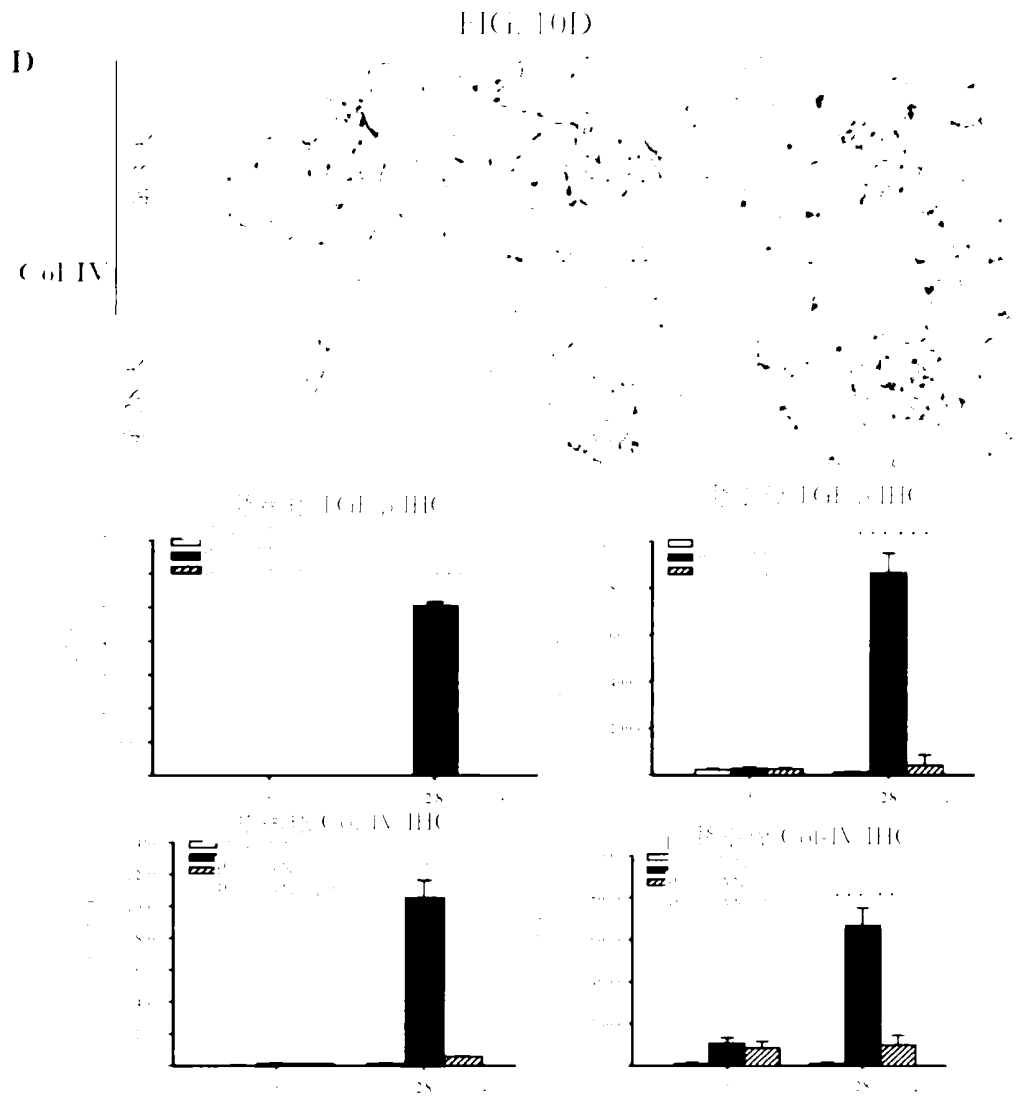
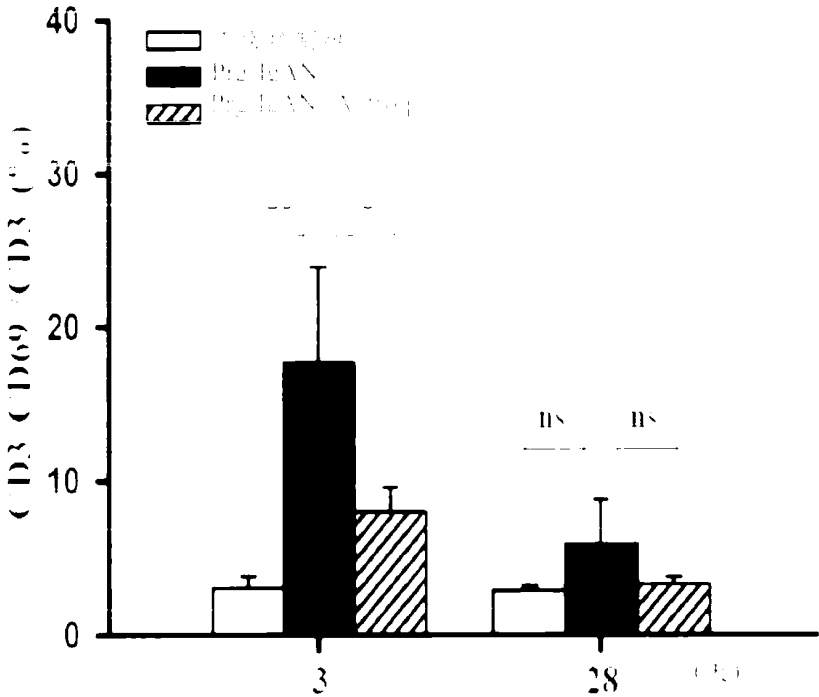
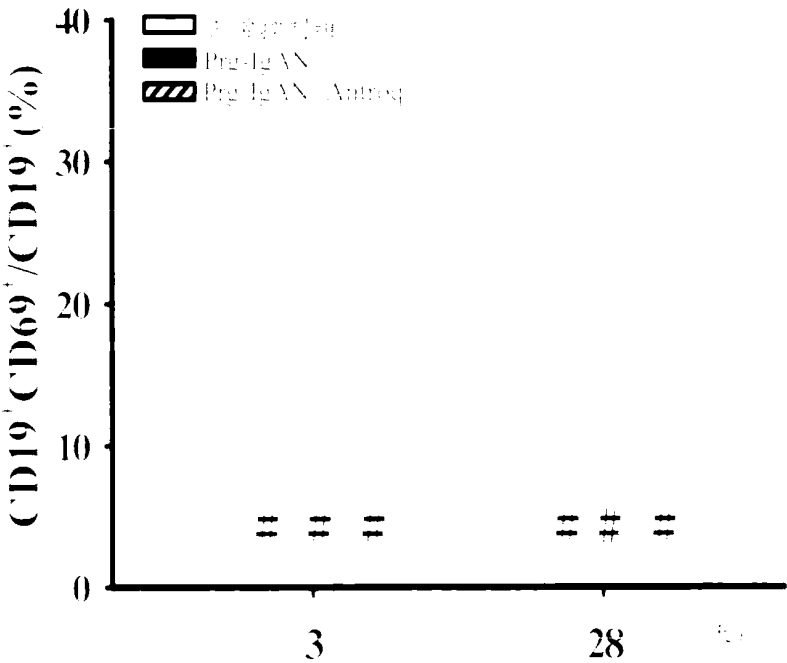


Figure 11A-B

11A



11B



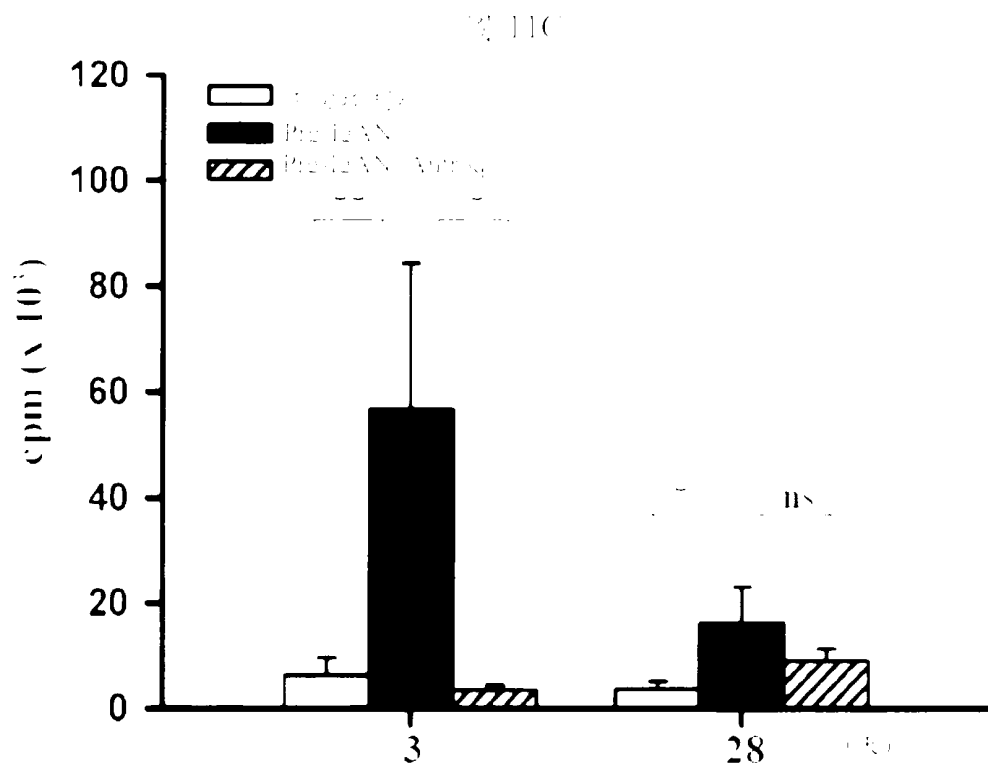
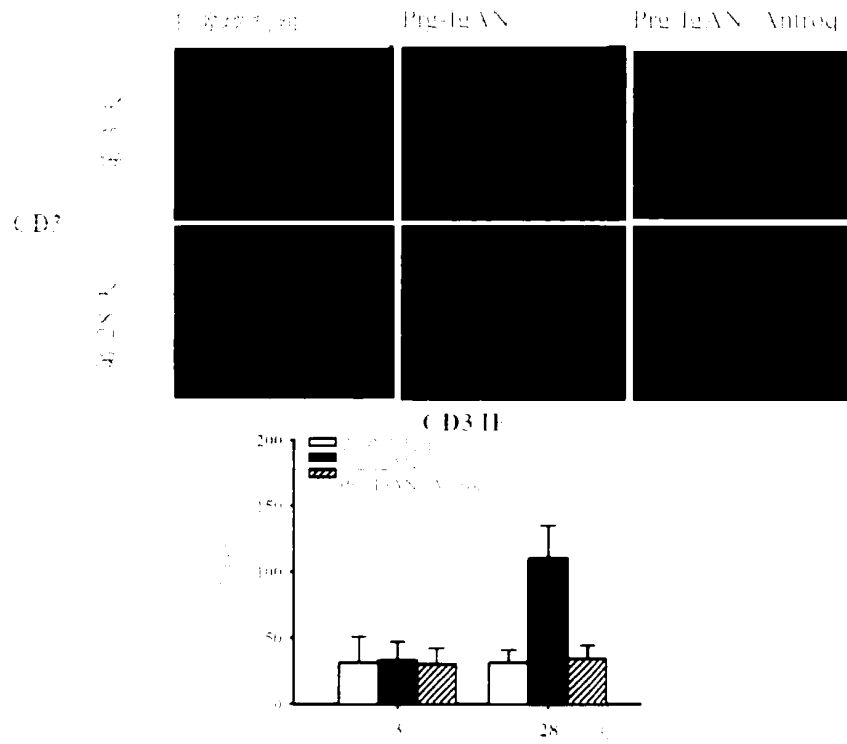


Fig. 12A, B

12A

A



12B

B

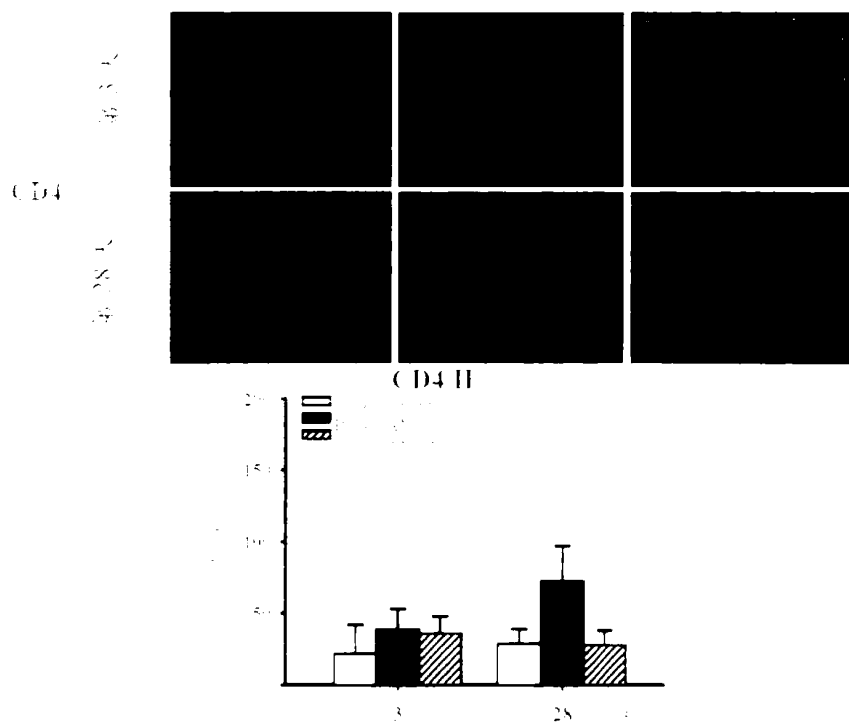
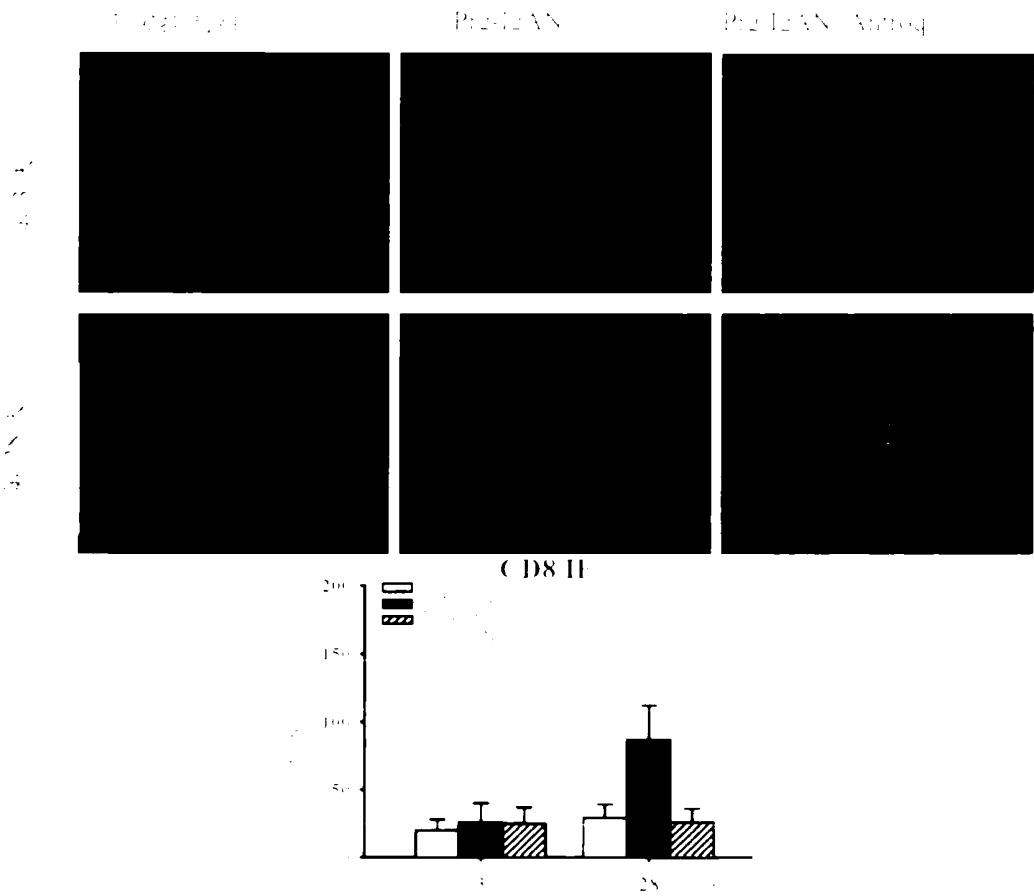


Fig. 12C



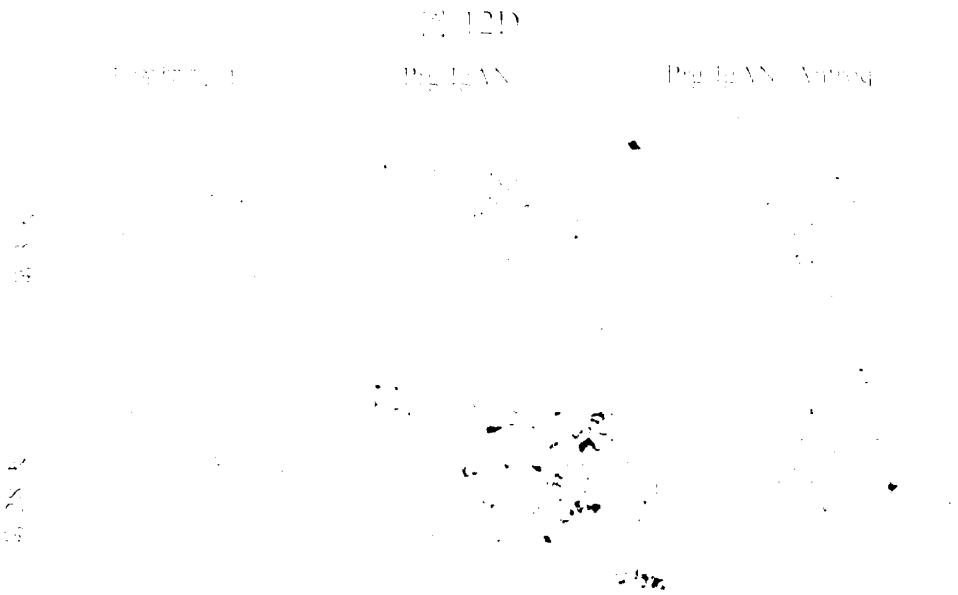


Fig. 121

CD11c IHC Pre-IL-2AN Pre-IL-2AN + Anti-IL-2

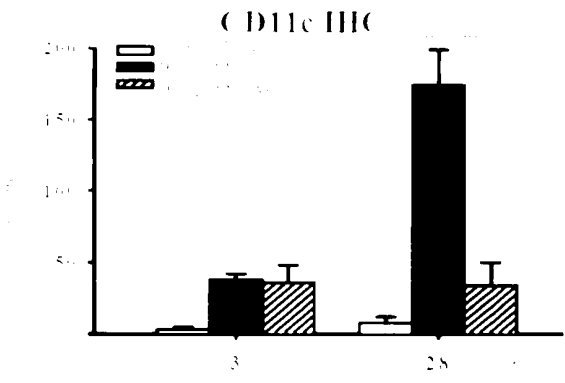
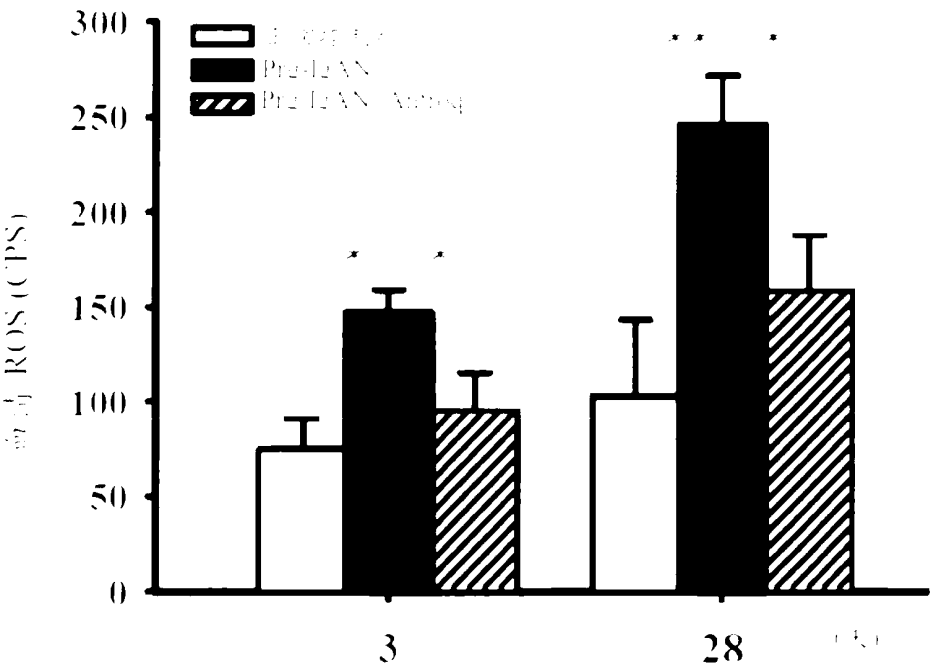


图 13A-B

13A



13B

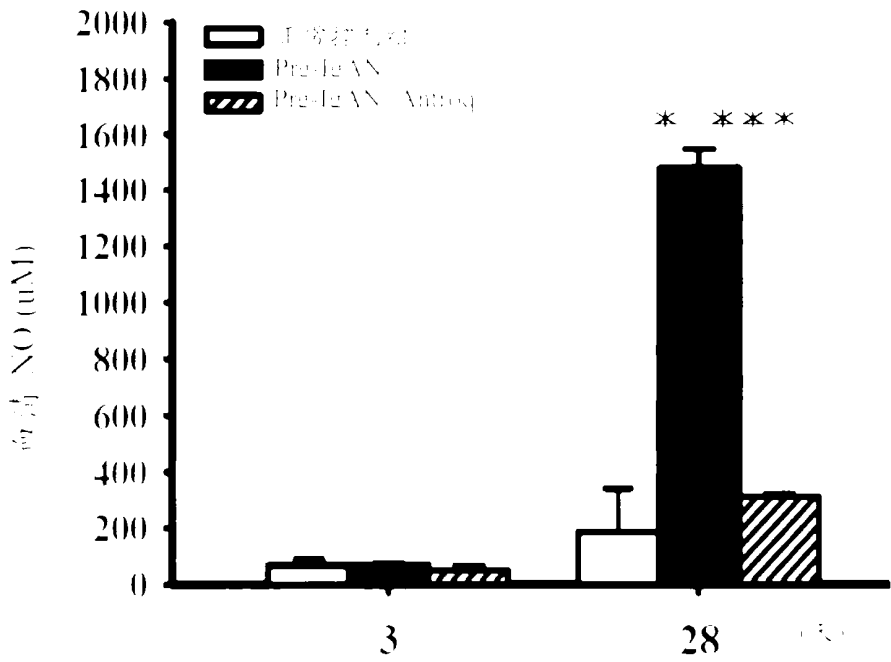
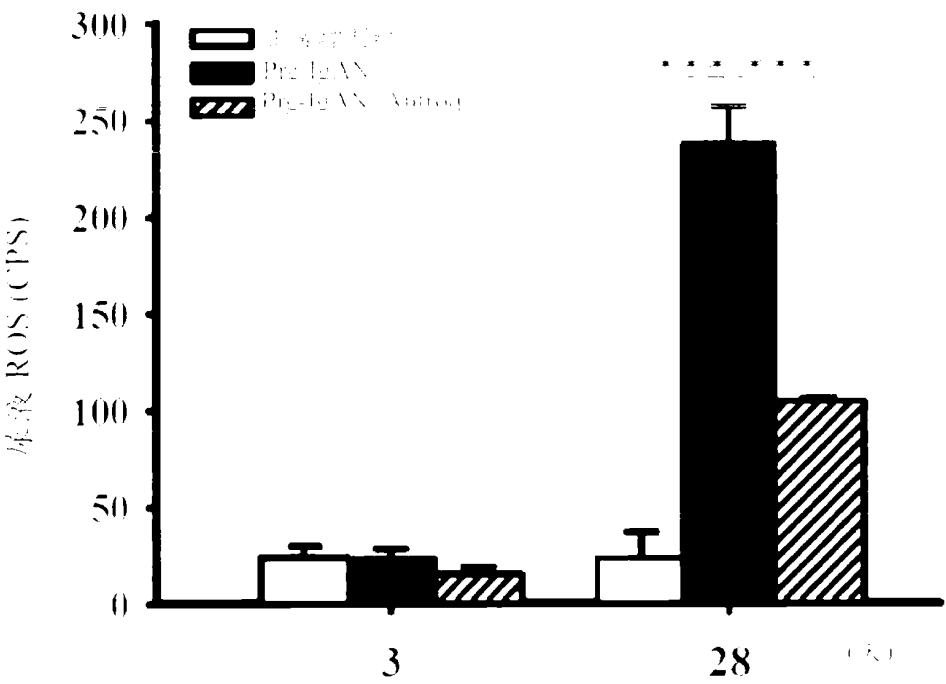


图 13C-D

13C



13D

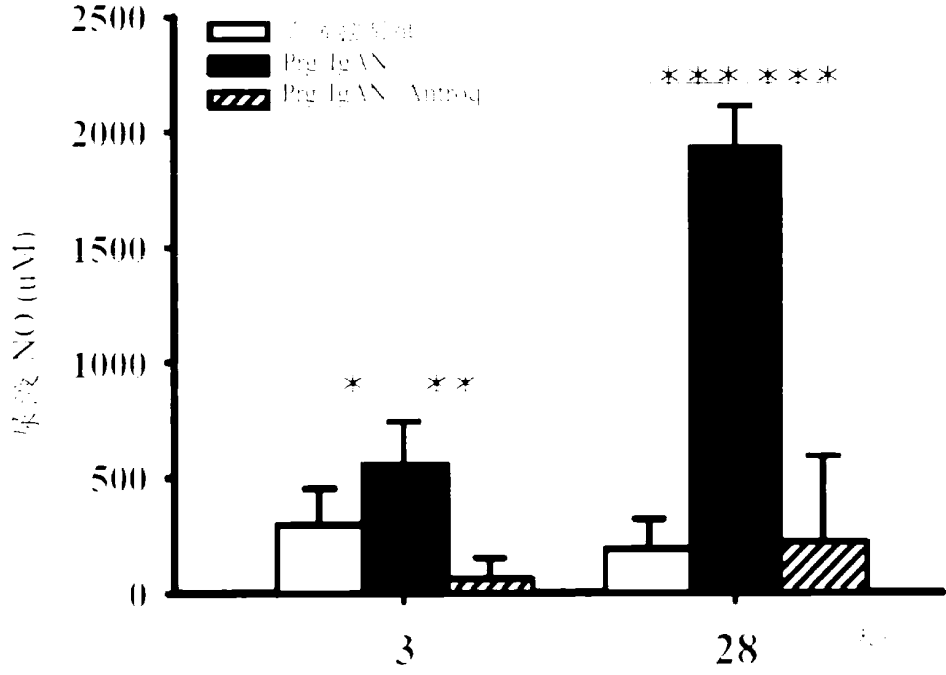
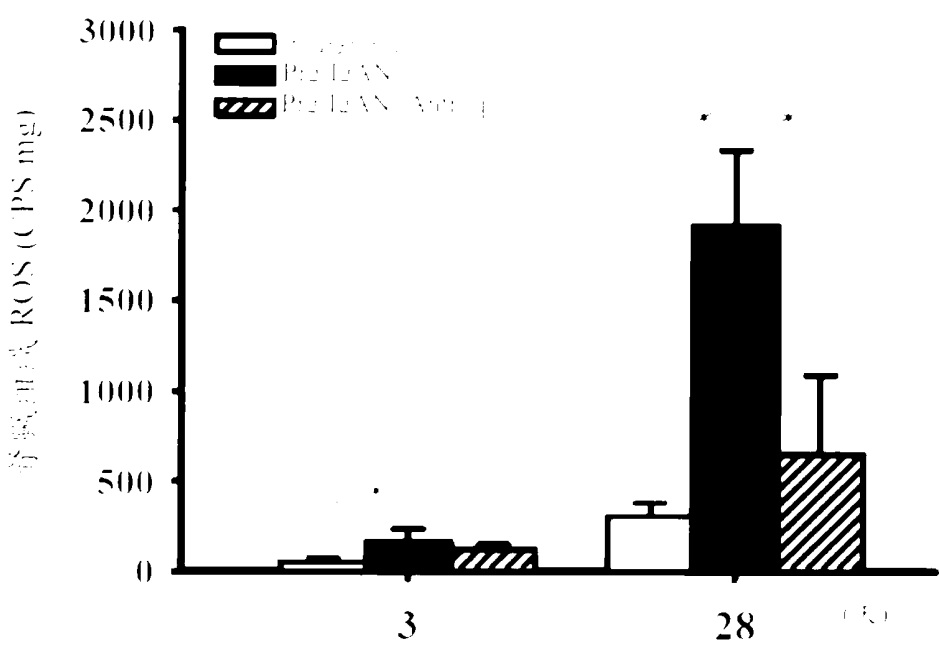


图 13E-F

13E



13F

F

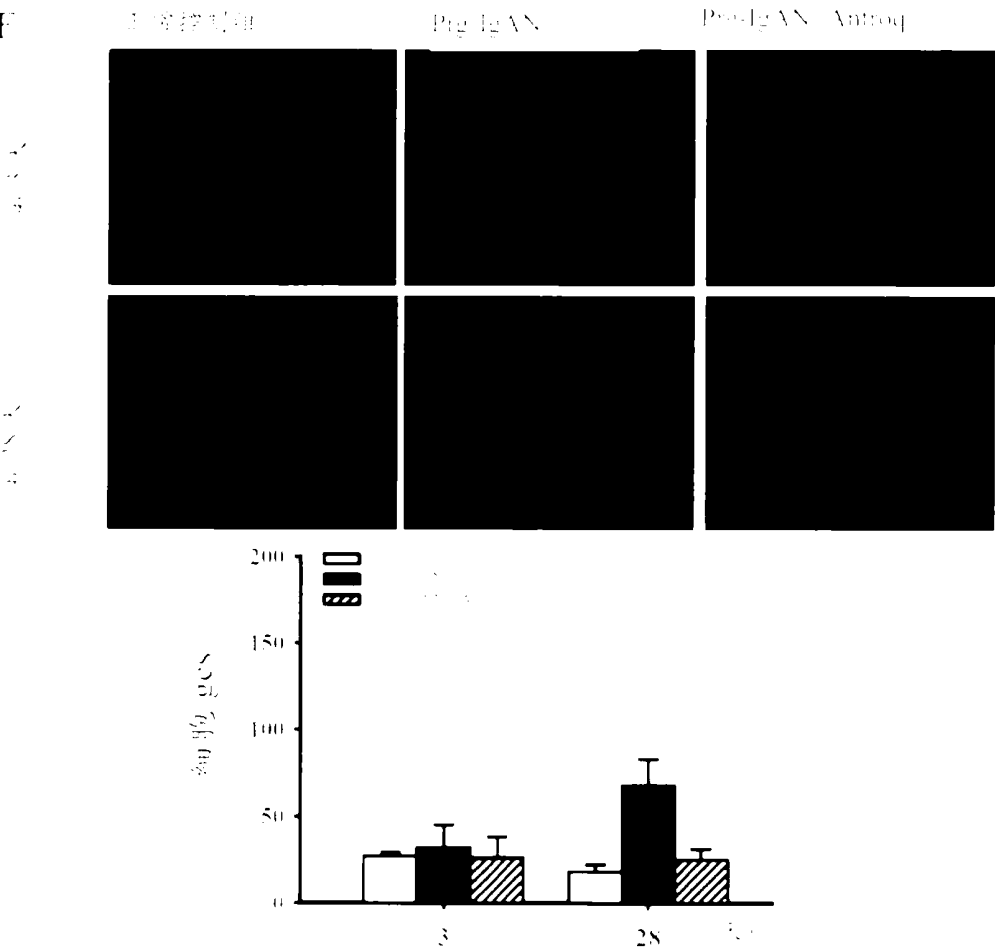
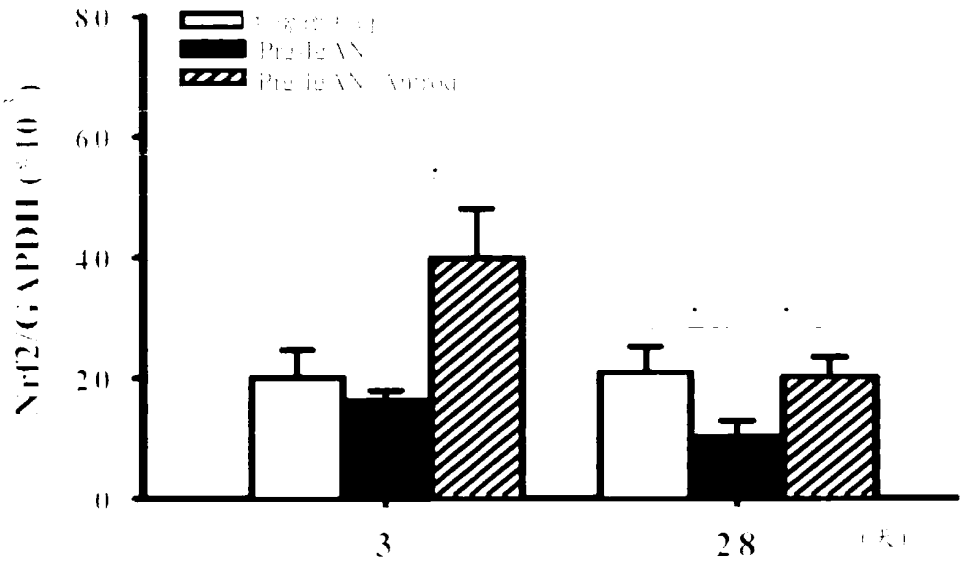
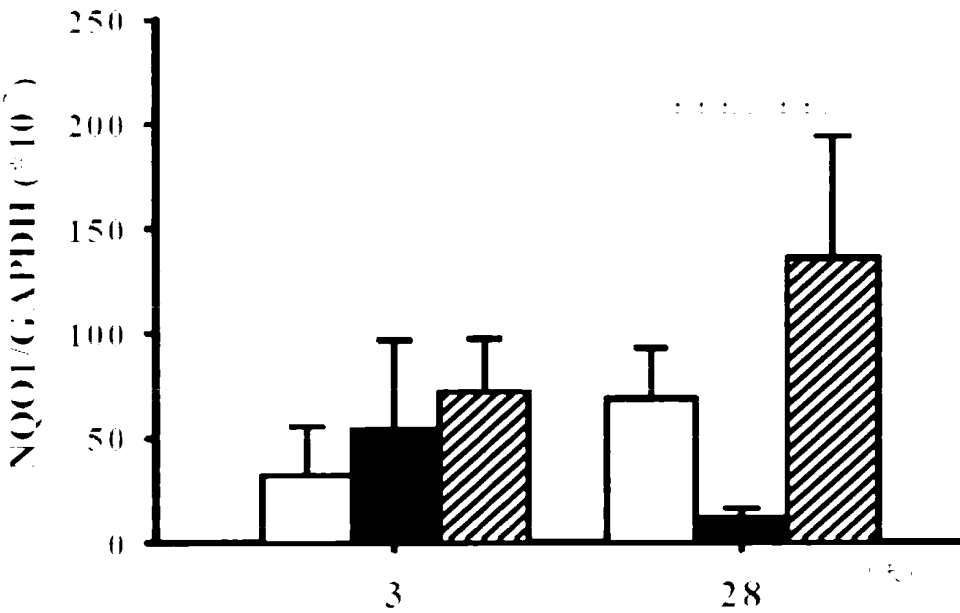


Figure 11A, B

14A



14B



[Figure 14C-D]

14C



14D

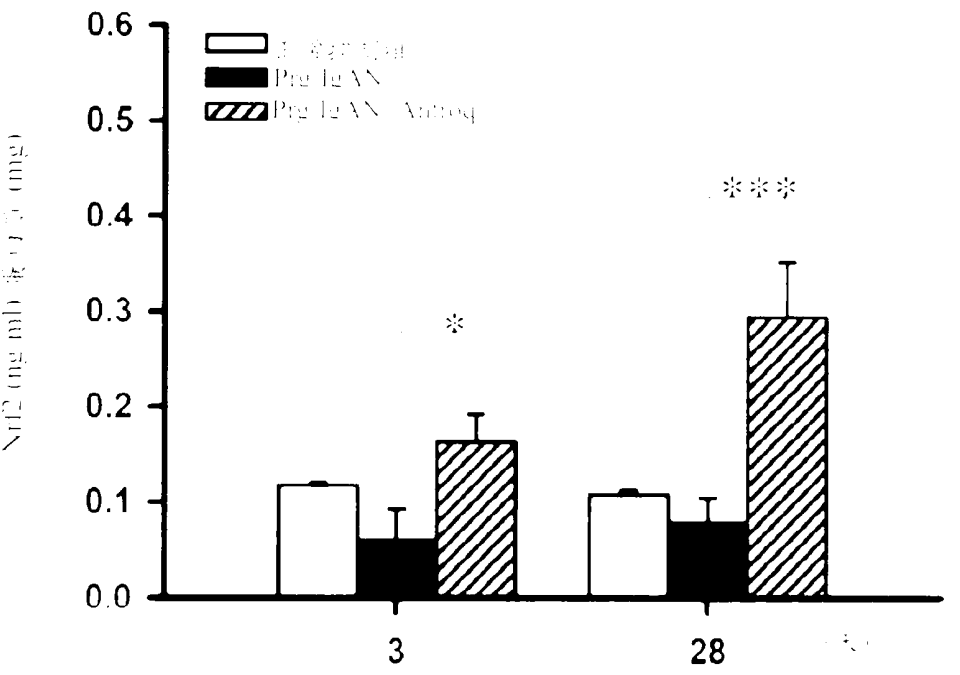
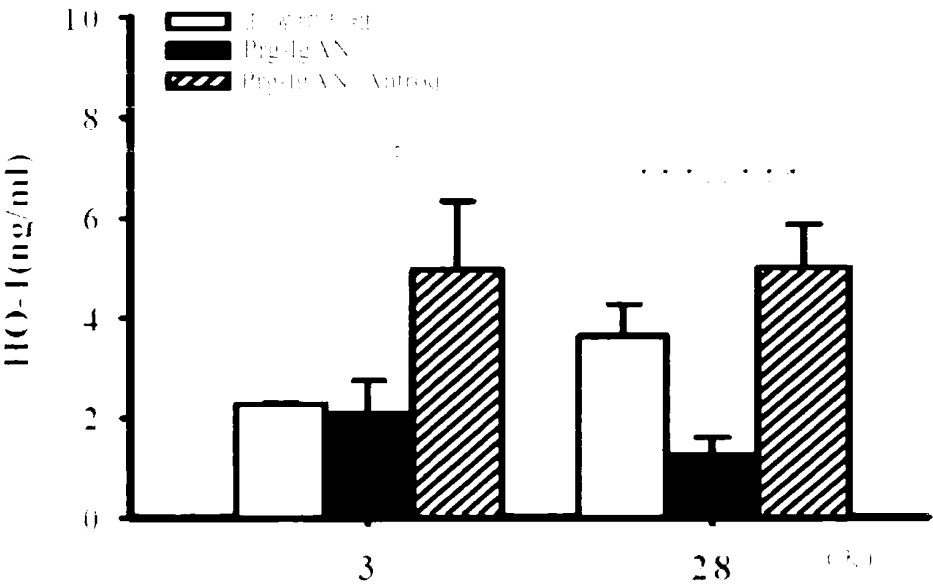


图 11-4

141



141

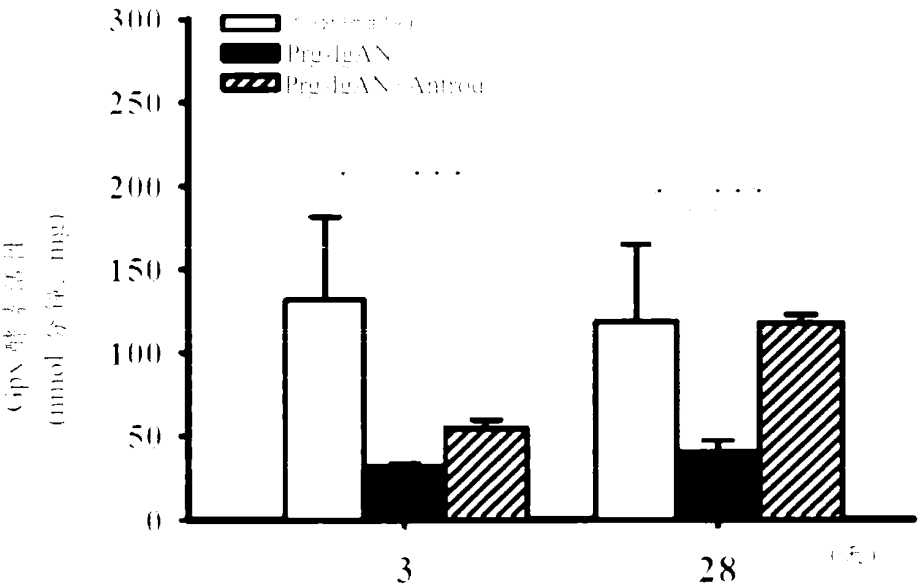
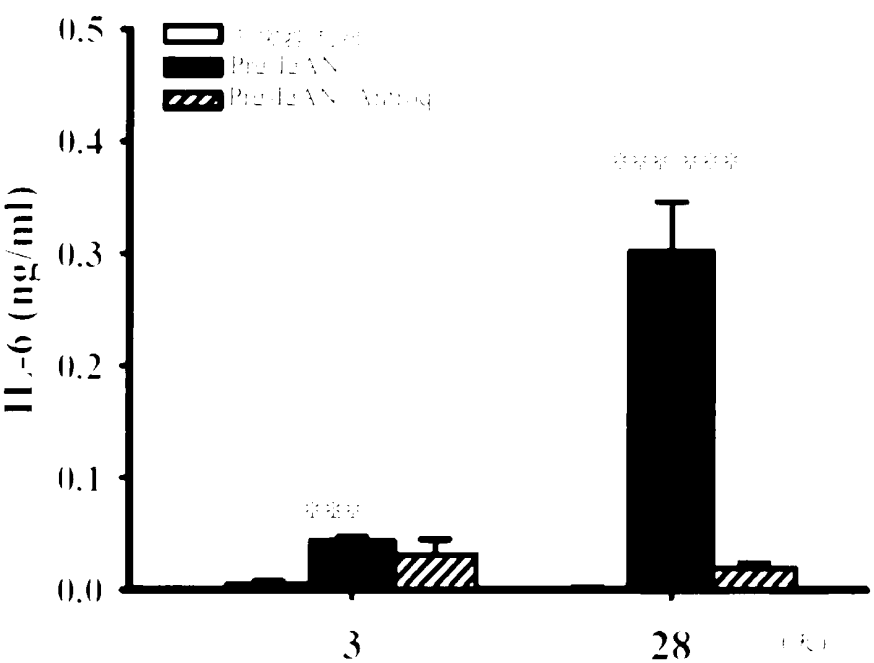


Figure 15A-B

15A



15B

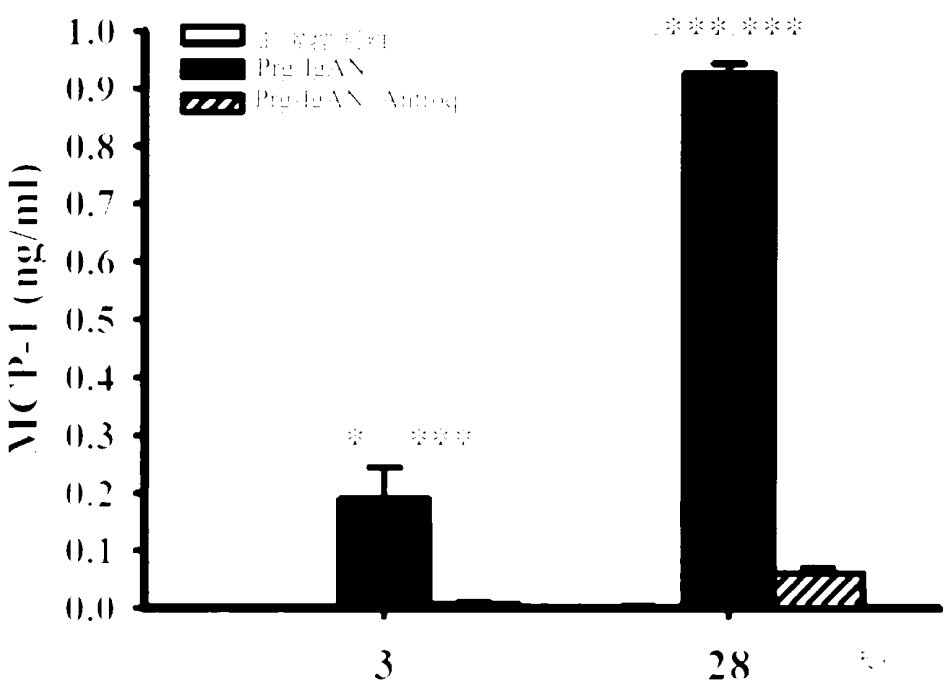
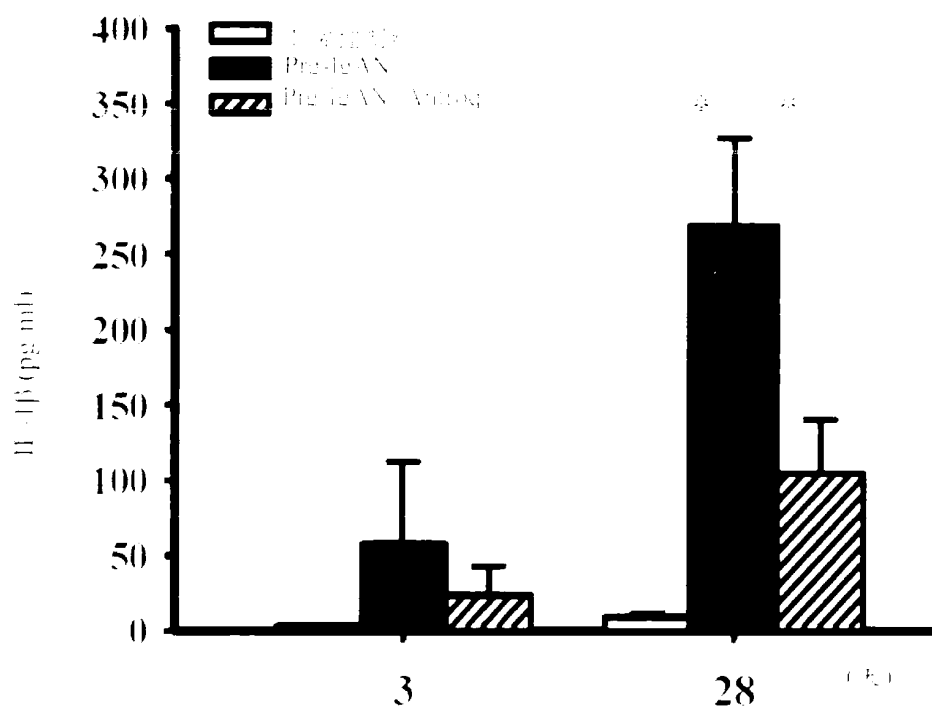


Fig. 15C-D

15C



15D

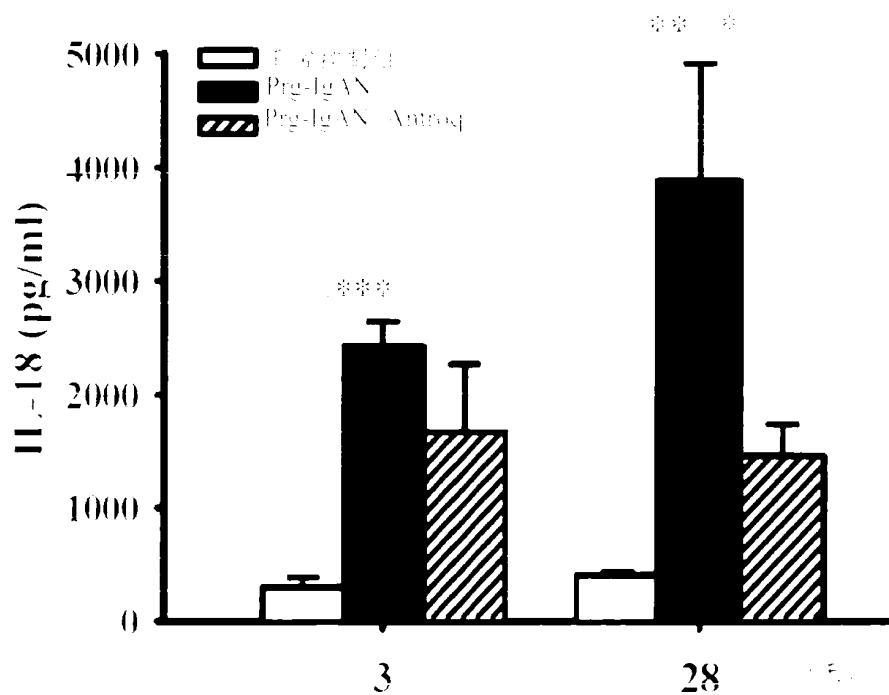
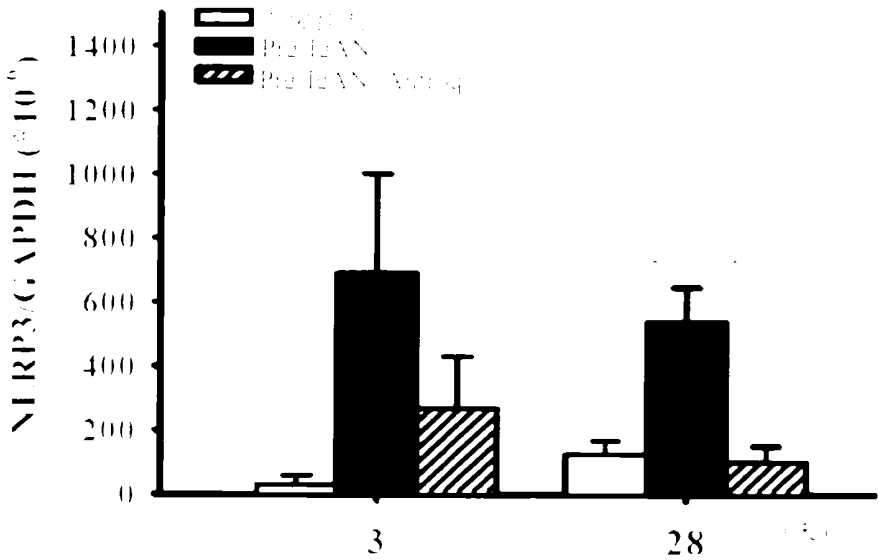


Figure 16A-B

16A



16B

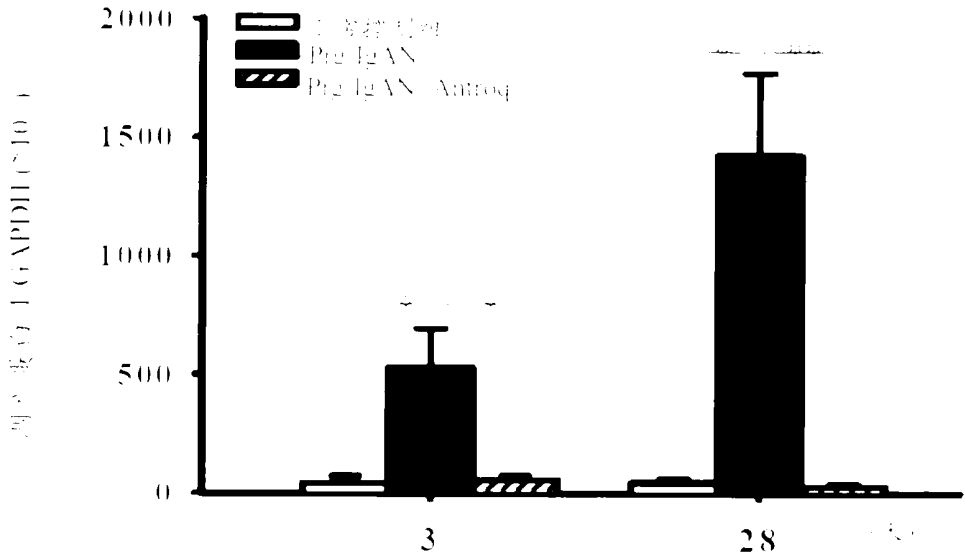
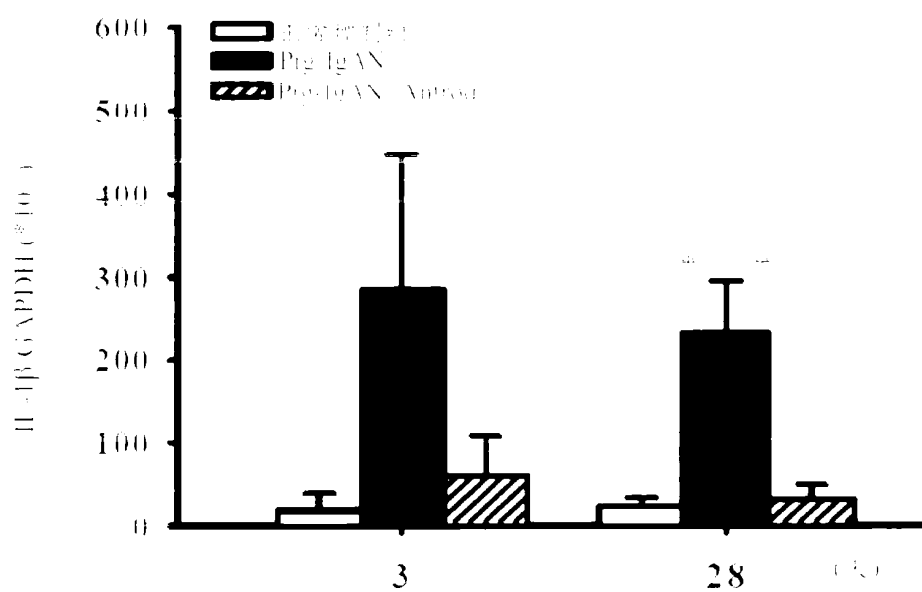


图 16C-D

16C



16D

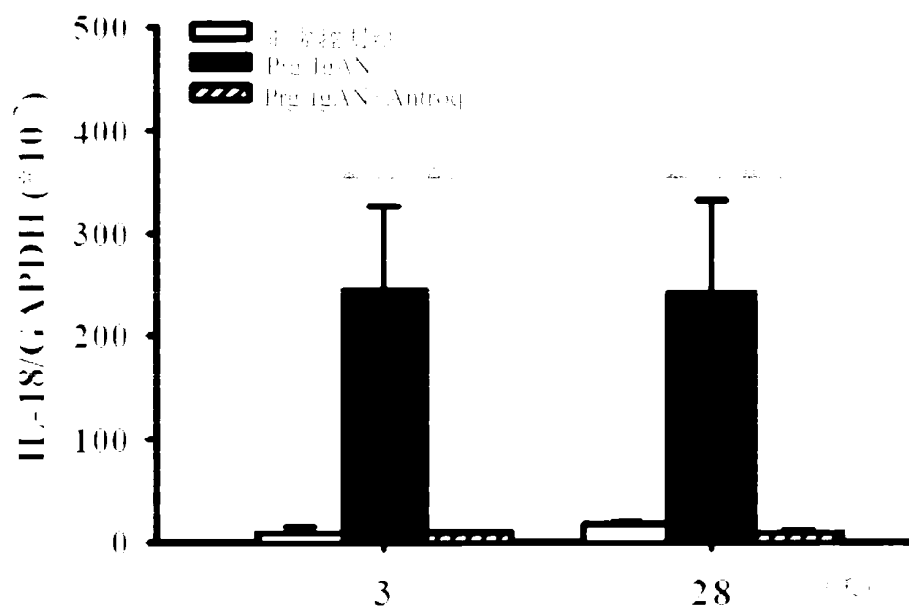


图 16F-F

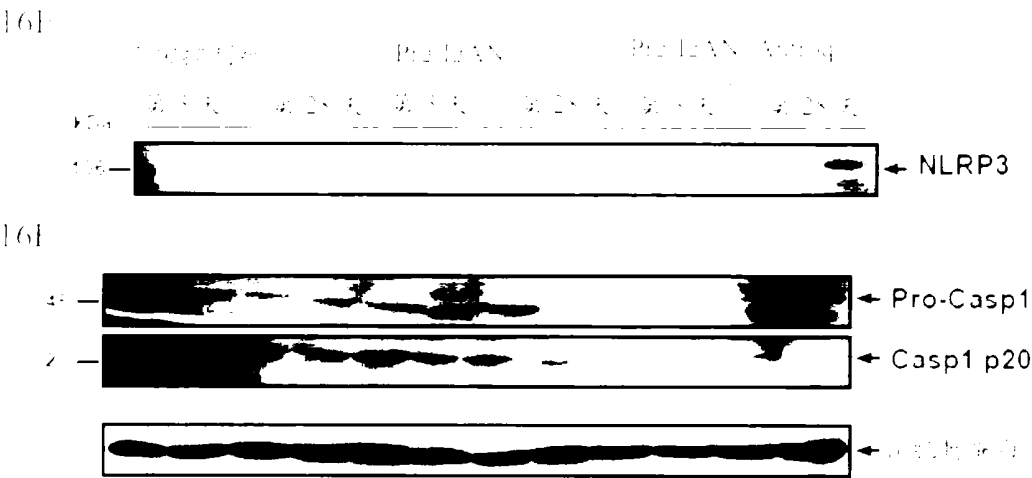
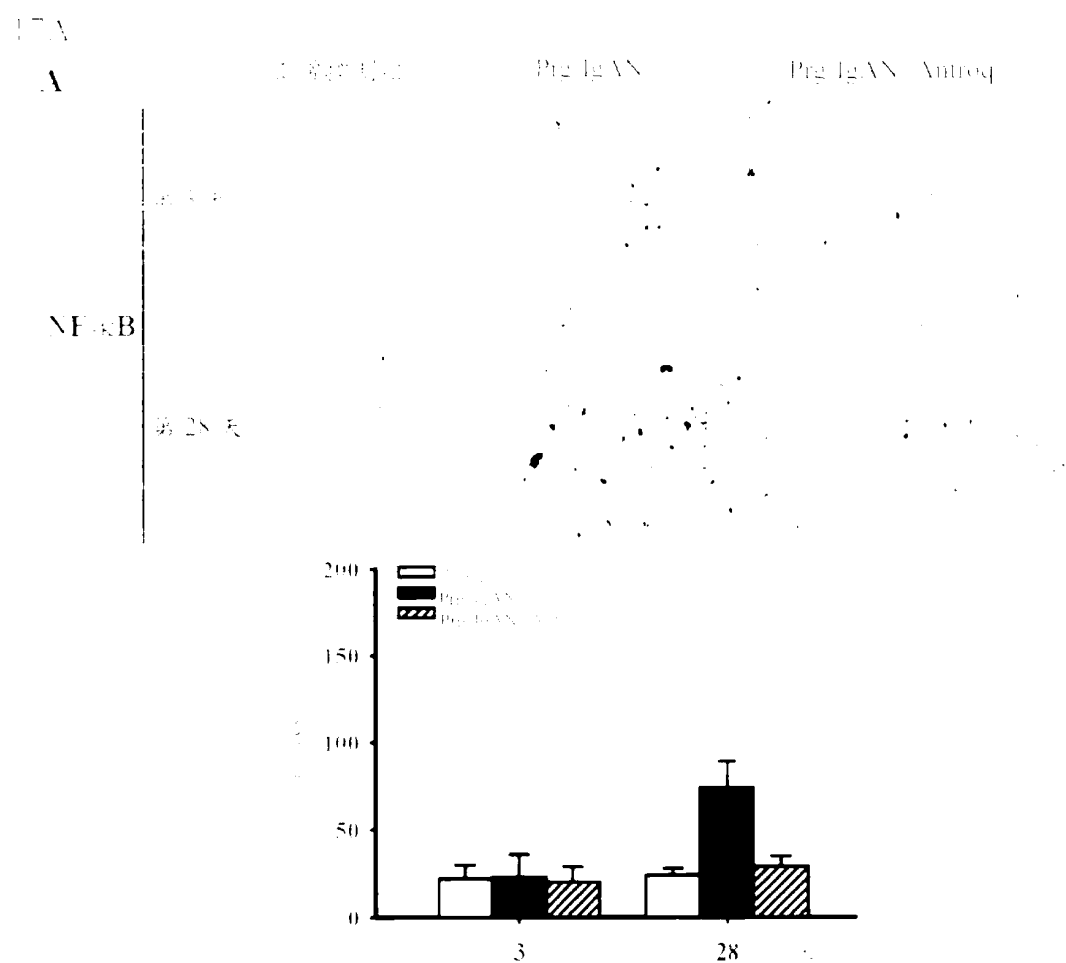


图 17A-B



17B

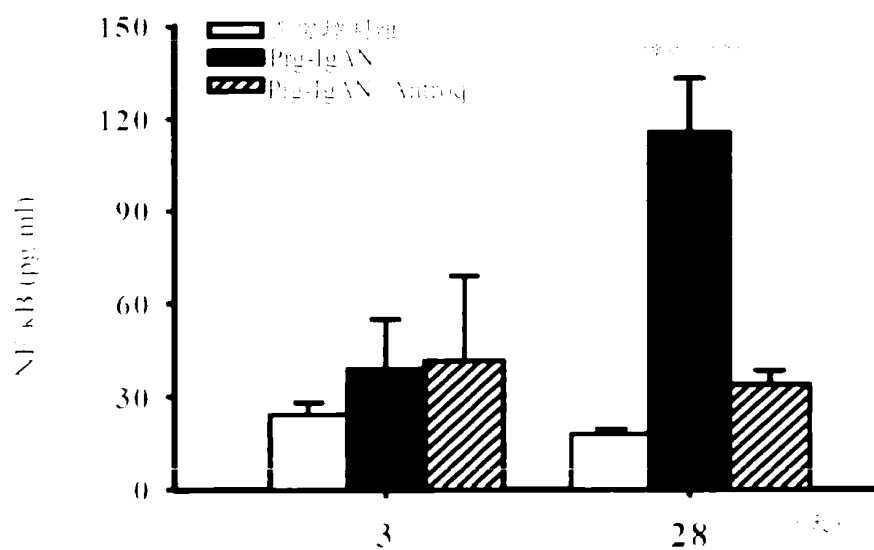
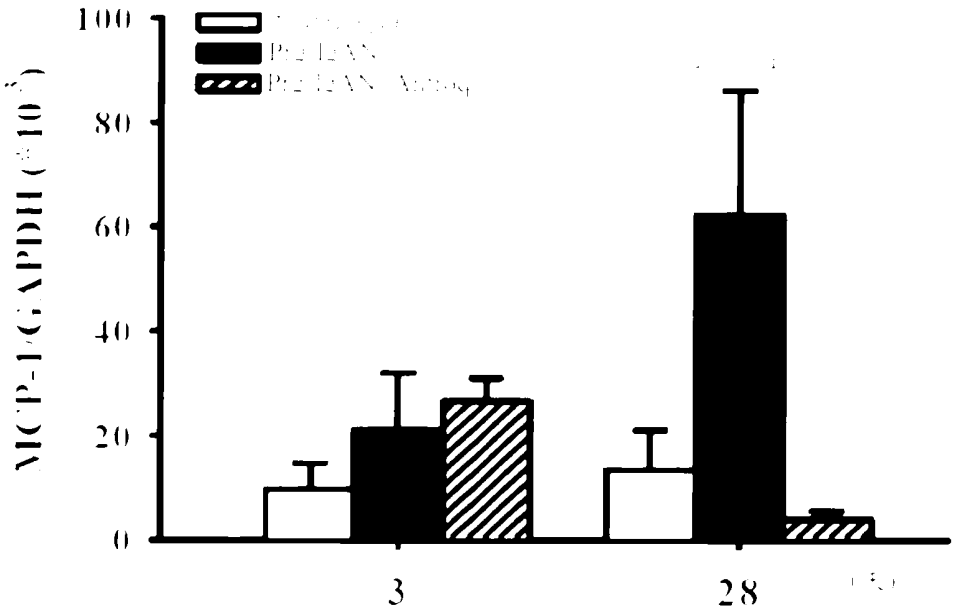


Figure 17C-D

17C



17D

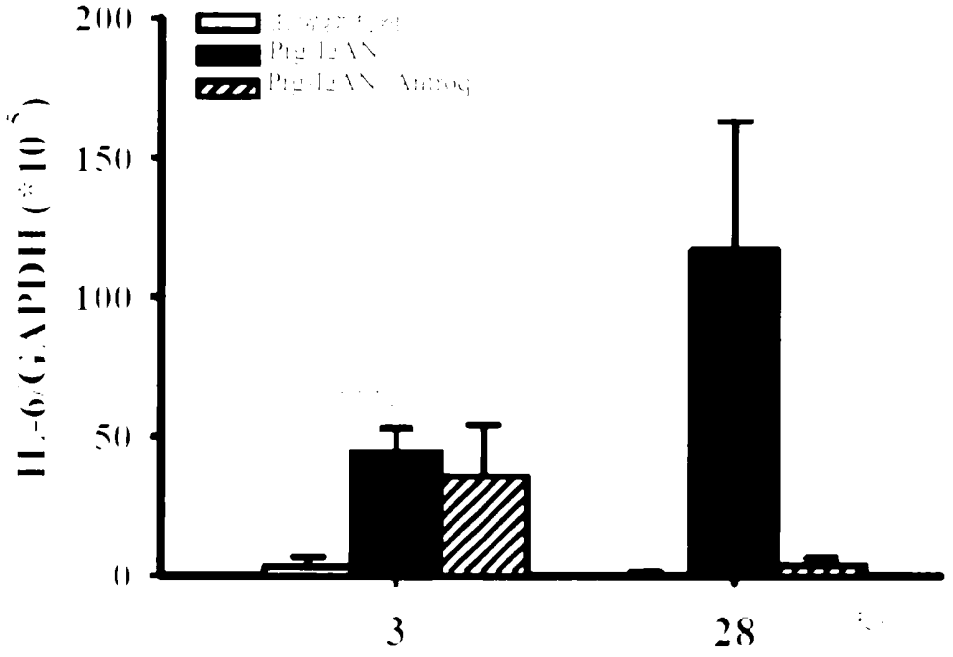


Figure 1

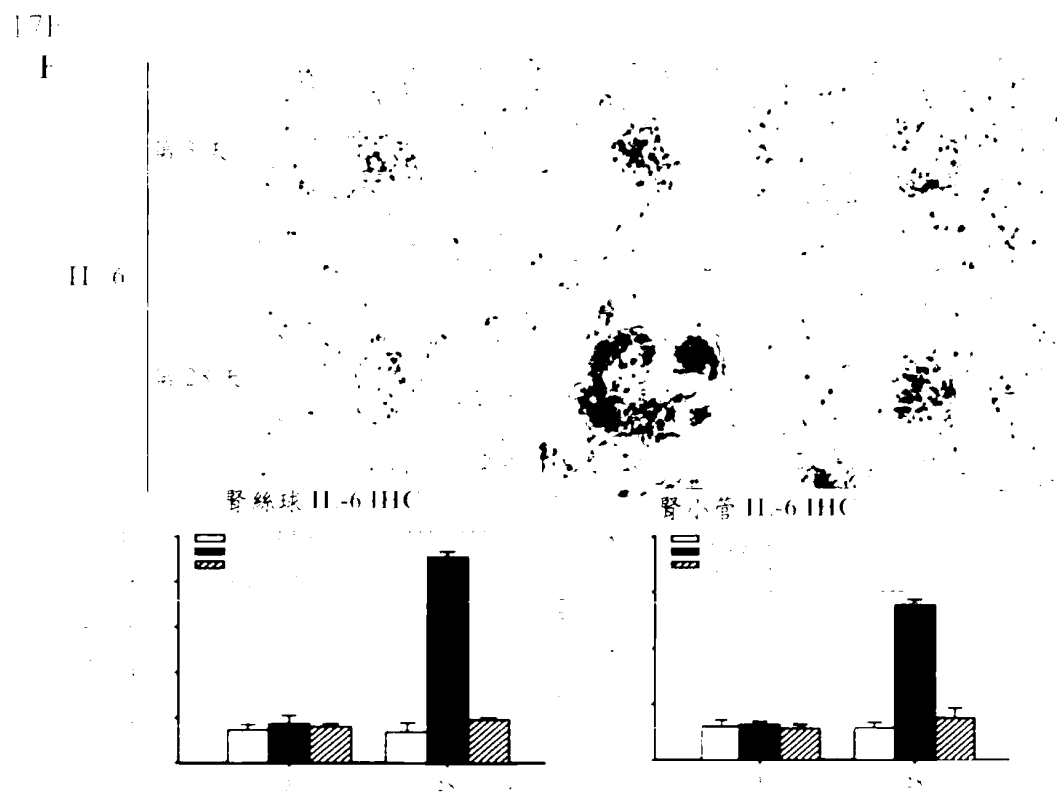
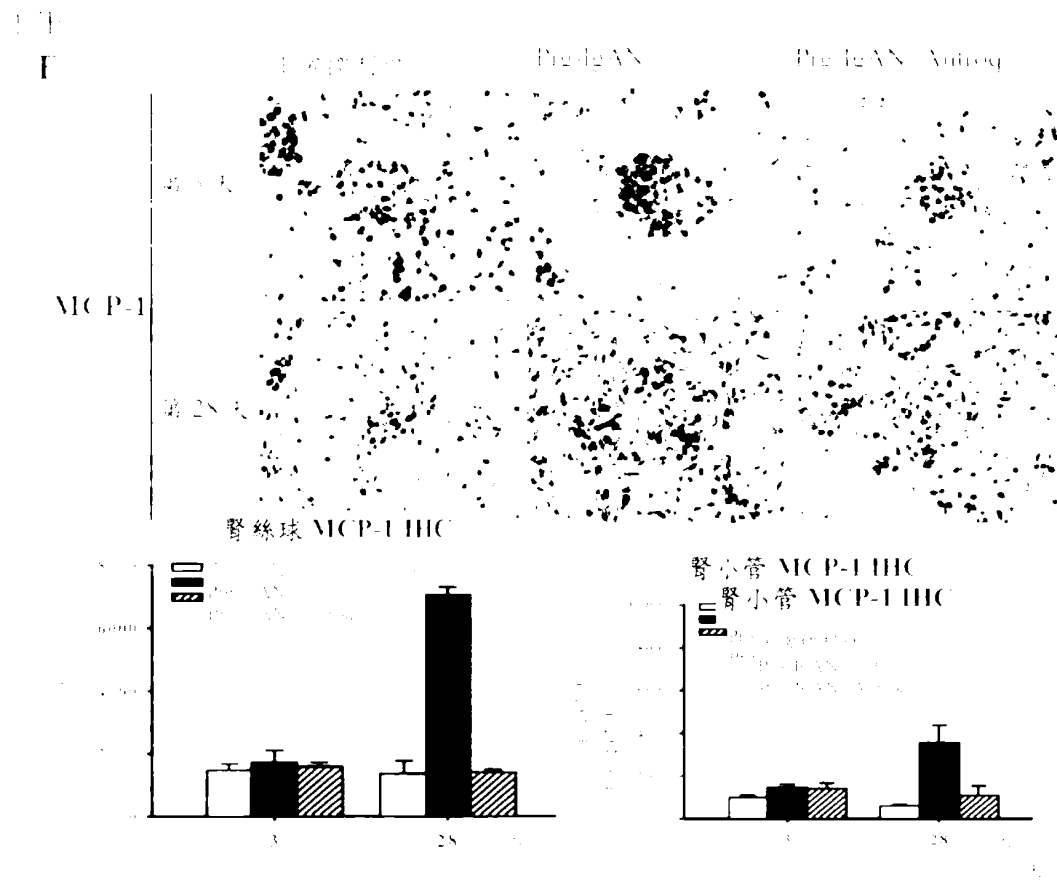
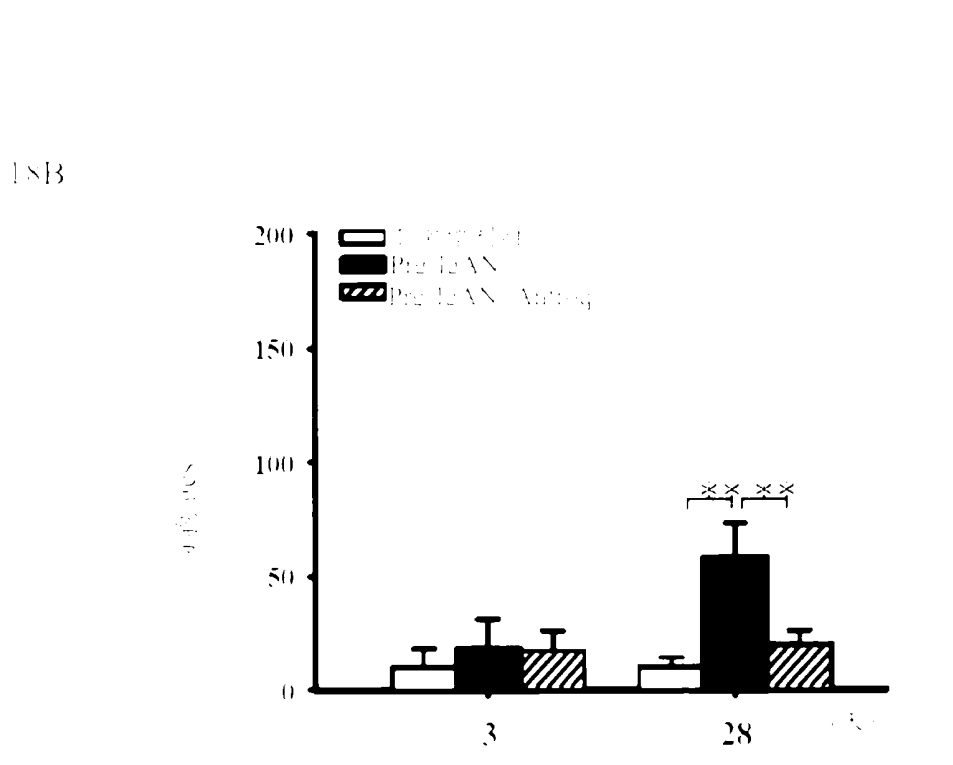


Figure 1. Effect of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) on the expression of 18A and 18B. (A) Northern blot analysis of 18A and 18B mRNA levels in 3T3 cells treated with TPA (10⁻⁸ M) for 3 or 28 days. (B) Quantification of the Northern blot data. The values represent the mean ± SD of three independent experiments. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

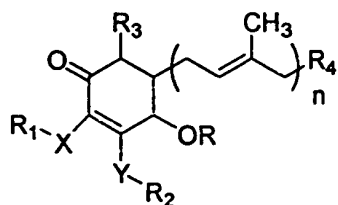


四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 (1) 。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



其中，R、R₁、R₂、R₃、R₄、及 n 係如說明書中所定義。

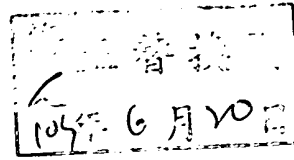


圖 17A-17F 係為示例環己烯酮化合物 1 抑制 AcP-IgAN 小鼠腎臟中 IL-6 與 MCP-1 表現及增加 NF- κ B 活化之結果：(圖 17A) 以組織免疫染色測量 NF- κ B p65 之結果，其中最初放大倍率為 400X，數值係列於圖下方；(圖 17B) 使用 ELISA-基 TransAM NF- κ B 套組測量腎臟 NF- κ B 之結果；(圖 17C) 以即時 PCR 測量腎臟 MCP-1 之 mRNA 量之結果；(圖 17D) 以即時 PCR 測量腎臟 IL-6 之 mRNA 量之結果；(圖 17E) 以組織免疫染色測量腎臟 MCP-1 之蛋白質量之結果；(圖 17F) 以組織免疫染色測量腎臟 IL-6 之蛋白質量之結果；其中最初放大倍率為 400X，數值係列於圖下方，此些數據係以每組各 6 隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM 表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

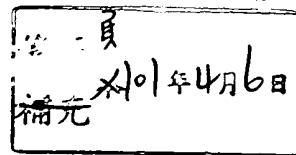
圖 18A-18B 係為 AcP-IgAN 小鼠腎臟中之細胞凋亡試驗結果：(圖 18A) 以末端去氧核苷酸轉移酶-相關 dUTP 缺口末端標記法 (TUNEL) 測量腎臟中之細胞凋亡結果，其中最初放大倍率為 400X；(圖 18B) 腎臟中有細胞凋亡現象之細胞數；此些數據係以每組各 6 隻小鼠所得到之實驗平均值 $\pm$ SEM 表示，其中 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.005$ 。

【主要元件符號說明】

無。

公告本

第 101100587 號，101 年 4 月修正頁

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101100587

※ 申請日：101/01/06

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

治療腎病之醫藥組成物

COMPOSITIONS FOR TREATING KIDNEY
DISORDERS

C07C 403/00,

A61P 13/12,

A61K 31/10,

A61K 31/22,

A61K 31/365

A61K 31/4028(2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係一種以環己烯酮化合物治療如局部性腎絲球硬化症(FSGS)之腎絲球硬化症或如免疫球蛋白 A 型腎絲球腎炎(IgAN)之腎絲球腎炎之方法。

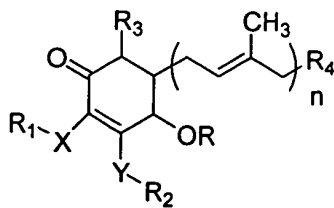
三、英文發明摘要：

The present invention provides methods for treating glomerulosclerosis such as focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) or glomerulonephritis such as immunoglobulin A nephropathy (IgAN) by cyclohexenone compounds.

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組成物於製備治療一主體之腎絲球硬化症或腎絲球腎炎藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為CH₂CH=C(CH₃)₂；

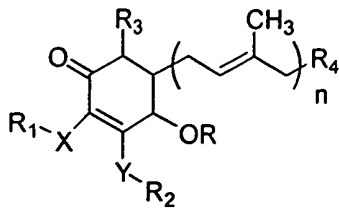
R₅係為氫、或C₁-C₈烷基；

m為1-12；以及

n為1-12。

2. 一種醫藥組成物於製備治療一主體之腎功能損害或腎絲球損傷藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R 係為氫、或 C(=O)C₁-C₈ 烷基；

每一 R₁、R₂、及 R₃ 係各自獨立為氫、甲基、或 (CH₂)_m-CH₃；

R₄ 係為 CH₂CH=C(CH₃)₂；

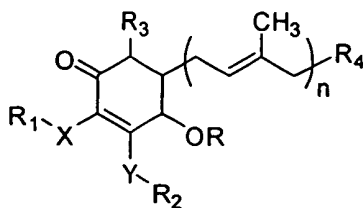
R₅ 係為氫、或 C₁-C₈ 烷基；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

3. 一種醫藥組成物於製備提升一主體之腎細胞核因數-E2 相關因數 2 (Nrf2) 活性藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R 係為氫、或 C(=O)C₁-C₈ 烷基；

每一 R₁、R₂、及 R₃ 係各自獨立為氫、甲基、或 (CH₂)_m-CH₃；

R_4 係為 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ；

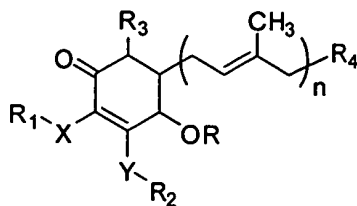
R_5 係為 氫、或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

4. 一種醫藥組成物於製備抑制一主體之腎 NF- κ B 活性及/或轉化生長因子(TGF)- β 1 蛋白表現藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為 氧、NR₅、或 硫；

R 係為 氫、或 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為 氫、甲基、或 $(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_3$ ；

R_4 係為 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ；

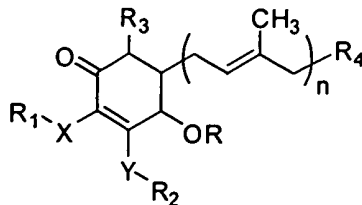
R_5 係為 氫、或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

5. 一種醫藥組成物於製備抑制一主體之 ROS/NO 及/或 p47^{phox} 藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為CH₂CH=C(CH₃)₂；

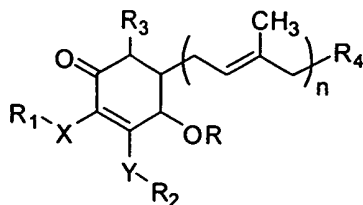
R₅係為氫、或C₁-C₈烷基；

m為1-12；以及

n為1-12。

6. 一種醫藥組成物於製備減少一主體之CD3⁺/CD69⁺T細胞藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 $CH_2CH=C(CH_3)_2$ ；

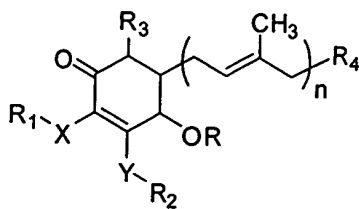
R_5 係為氫、或 C_1-C_8 烷基；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

7. 一種醫藥組成物於製備提升腎臟中穀胱甘肽過氧化酶(GPx)活性藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、 NR_5 、或硫；

R 係為氫、或 $C(=O)C_1-C_8$ 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 $CH_2CH=C(CH_3)_2$ ；

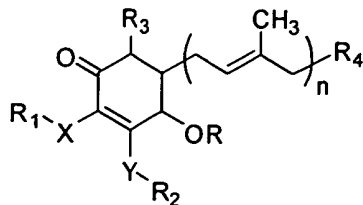
R_5 係為氫、或 C_1-C_8 烷基；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

8. 一種醫藥組成物於製備減少一主體之促炎細胞因子藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R 係為氫、或 C(=O)C₁-C₈ 烷基；

每一 R₁、R₂、及 R₃ 係各自獨立為氫、甲基、或 (CH₂)_m-CH₃；

R₄ 係為 CH₂CH=C(CH₃)₂；

R₅ 係為氫、或 C₁-C₈ 烷基；

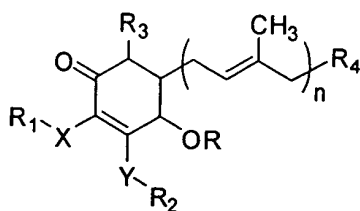
m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之用途，其中該促炎細胞因子包括 MCP-1、IL-6、IL-1β、IL-18、或其組合。

10. 一種醫藥組成物於製備減少腎臟中硫脒胺酸蛋白酶-1 表現及/或抑制腎 NLRP3 活性藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R 係為氫、或 C(=O)C₁-C₈ 烷基；

每一 R₁、R₂、及 R₃ 係各自獨立為氫、甲基、或 (CH₂)_m-CH₃；

R₄ 係為 CH₂CH=C(CH₃)₂；

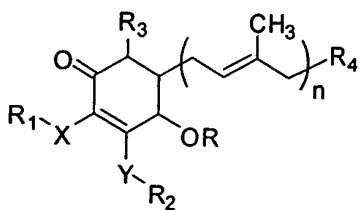
R₅ 係為氫、或 C₁-C₈ 烷基；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

11. 一種醫藥組成物於製備減少腎臟中腎 NF-κB 量藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R 係為氫、或 C(=O)C₁-C₈ 烷基；

每一 R₁、R₂、及 R₃ 係各自獨立為氫、甲基、或 (CH₂)_m-CH₃；

R₄ 係為 CH₂CH=C(CH₃)₂；

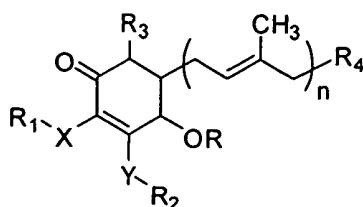
R_5 係為氫、或 C_1 - C_8 烷基；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

12. 一種醫藥組成物於製備抑制腎臟中細胞凋亡藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、 NR_5 、或硫；

R 係為氫、或 $C(=O)C_1$ - C_8 烷基；

每一 R_1 、 R_2 、及 R_3 係各自獨立為氫、甲基、或 $(CH_2)_m-CH_3$ ；

R_4 係為 $CH_2CH=C(CH_3)_2$ ；

R_5 係為氫、或 C_1 - C_8 烷基；

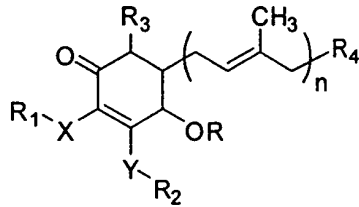
m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

13. 一種醫藥組成物於製備保護一主體腎臟罹患腎絲球硬化症及/或腎絲球腎炎藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，以減少腎

臟中 TGF- β 1 蛋白之表現程度及膠原蛋白 I、III 及 IV 蛋白聚集，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R 係為氫、或 C(=O)C₁-C₈ 烷基；

每一 R₁、R₂、及 R₃ 係各自獨立為氫、甲基、或 (CH₂)_m-CH₃；

R₄ 係為 CH₂CH=C(CH₃)₂；

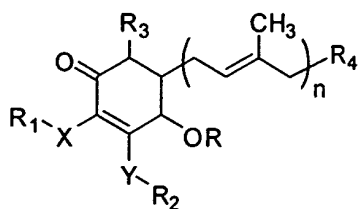
R₅ 係為氫、或 C₁-C₈ 烷基；

m 為 1-12；以及

n 為 1-12。

14. 一種醫藥組成物於製備治療一主體之局部性腎絲球硬化症(FSGS)藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，以 (i) 增加 Nrf2 活性及 / 或 (ii) 抑制腎臟中 NF- κ B 相關發炎反應及 TGF- β 1 誘導之纖維化，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一 X 及 Y 係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為CH₂CH=C(CH₃)₂；

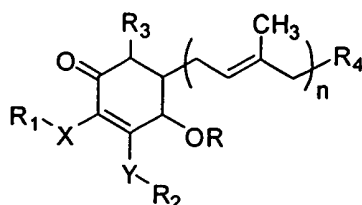
R₅係為氫、或C₁-C₈烷基；

m為1-12；以及

n為1-12。

15. 一種醫藥組成物於製備治療一主體之腎絲球腎炎藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，以(i) 抑制腎NLRP3發炎體活化及/或(ii) 抑制T細胞活性增加，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為CH₂CH=C(CH₃)₂；

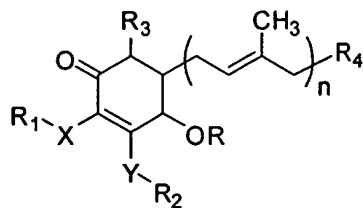
R₅係為氫、或C₁-C₈烷基；

m為1-12；以及

n為1-12。

16. 一種醫藥組成物於製備減緩一主體之免疫球蛋白A型腎絲球腎炎(IgAN)藥物上之用途，該醫藥組成物包括：

一有效劑量之一環己烯酮化合物、其醫藥上可接受之鹽類、其代謝物、其溶劑化物、或其前趨藥物，其中，該環己烯酮化合物係具有下列結構：



其中，每一X及Y係各自獨立為氧、NR₅、或硫；

R係為氫、或C(=O)C₁-C₈烷基；

每一R₁、R₂、及R₃係各自獨立為氫、甲基、或(CH₂)_m-CH₃；

R₄係為CH₂CH=C(CH₃)₂；

R₅係為氫、或C₁-C₈烷基；

m為1-12；以及

n為1-12。

17. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該腎絲球硬化症係為局部性腎絲球硬化症(FSGS)或結節性腎絲球硬化症。

18. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該腎絲球硬化症係為局部性腎絲球硬化症(FSGS)。

19. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該腎絲球腎炎係為免疫球蛋白A型腎絲球腎炎(IgAN)。

20. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該環己烯酮化合物係防止氧化壓力。

21. 如申請專利範圍第20項所述之用途，其中係透過減少TGF- β 1及胞外基質蛋白表現以防止氧化壓力。

22. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該環己烯酮化合物係減少該主體中之CD3⁺/CD69⁺ T細胞及促炎細胞因子。

23. 如申請專利範圍第22項所述之用途，其中該促炎細胞因子包括MCP-1、IL-6、IL-1 β 、IL-18、或其組合。

24. 如申請專利範圍第2項所述之用途，其中該腎絲球損傷包括上皮增生損傷(EPHL)。

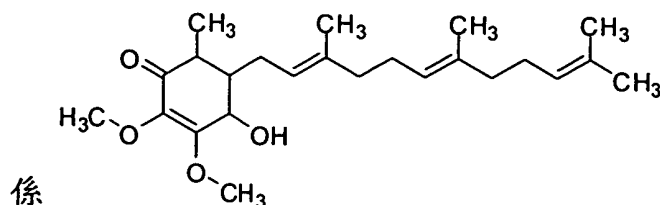
25. 如申請專利範圍第1至24項任一項所述之用途，其中該化合物係分離自牛樟芝。

26. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中R係為氫、或C(=O)CH₃。

27. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中R₁係為氫、或甲基。

28. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中R₂係為氫、或甲基。

29. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該化合物



30. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該主體係
為人類。

八、圖式 (請見下頁)：