

發明專利說明書

95.12.18

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95140267

※申請日期：95.10.31

※IPC 分類：A61K 31/351 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎的遠志酚苷及作為抗抑鬱劑的用途

Novel Polygalatenosides and Use Thereof as an Antidepressant Agent

二、申請人：(共 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

財團法人醫藥工業技術發展中心

Medical and Pharmaceutical Industry Technology and Development Center

代表人：(中文/英文) 陳甘霖 / Gan-Lin CHEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

台北縣五股鄉五權路9號7樓

7F, No. 9, Wuchiuan Rd., Wugu Shiang, Taipei Hsien, Taiwan

國 籍：(中文/英文) 中華民國 / R.O.C.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1) 鄭模池 / CHENG, MO-CHI

2) 柯逢年 / KO, FENG-NIEN

3) 吳天賞 / WU, TIAN-SHUNG

國 籍：(中文/英文) 1)-3) 中華民國 / R.O.C.

四、聲明事項：

☒ 主張專利法第二十二條第二項 ☒ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：2006 年 9 月 9 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：
美國；2006/09/21；11/524,470

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

發明所屬之技術領域

本發明涉及新的遠志酚苷(polygalatenosides)，其由遠志(*Polygala*)的水溶性萃取物純化得到，也涉及它們作為抗抑鬱藥物的用途。

先前技術

近年來，精神疾病例如焦慮和神經症的患病率增加，目前多種抗抑鬱藥物對其治療有效。大量的研究證實較新的抗抑鬱劑，例如文拉法辛(去甲腎上腺素重攝取抑制劑)和丁氨苯丙酮(去甲腎上腺素/多巴胺重攝取抑制劑)通過與中樞神經系統內的多種受體相互作用而發揮作用。

“遠志(Yuan Zhi)”(*Polygala tenuifolia* Willd 的根，遠志科)為傳統中醫藥中規定的重要草藥，其對中樞神經系統作用而產生調節鎮靜、抗精神病、認知改善、神經元保護和抗炎治療效果。也已經將其用於失眠症、神經衰弱症、健忘症、帶有焦慮症的心悸、坐立不安、定向障礙和用於預防癡呆和記憶減退。已經報導多種夾氧雜蒽酮類、皂苷類和低聚糖酯類來自這種植物。[Fujita, T.; Liu, D. Y.; Ueda, S.; Takeda, Y. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3997-4000; Ikeya, Y.; Sugama, K.; Okada, M.; Mitsuhashi, H. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2061-2065; Ikeya, Y.; Sugama, K.; Okada, M.; Mitsuhashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2600-2605; Miyase, T.; Iwata, Y.; Ueno, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*,

3082-3084; Jiang, Y.; Tu, P. F. *Phytochemistry* **2002**, *60*, 813-816; Sakuma, S.; Shojji, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *30*, 810-821; Jiang, Y.; Tu, P. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1164-1166; Jiang, Y.; Tu, P. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2003**, *5*, 279-283; Jiang, Y.; Zhang, W.; Tu, P. Xu, X. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 875-879.]

GB2383951A 公開了一種抗抑鬱藥物組合物，包含治療有效量的活性成分和用於該活性成分的可藥用載體或稀釋劑的混合物，其中活性成分為 i)遠志(*Polygala*)的極性溶劑萃取物，所述極性溶劑為水和甲醇或乙醇的混合物；ii)用有機溶劑萃取極性溶劑萃取物得到的含水部分；iii)將極性溶劑萃取物或含水部分引入到反相層析柱，用水和有機溶劑溶離得到有機溶離液；或 iv)從有機溶離液中過濾得到分子量小於 30000 道爾頓的濾出液。

美國專利 No. 6,642,235 公開了用於治療患有生理疾病或精神疾病、紊亂或其中抑制去甲腎上腺素的重攝取為有益的病症的患者或預防人們患有上述疾病的方法和組合物。所述生理疾病或精神疾病、紊亂或病症選自成癮性疾病(addictive disorders)(包括由乙醇、煙鹼和其他精神活性物質引起的那些)和戒斷綜合症、適應性障礙(包括情感低落、焦慮症、混合的焦慮症和情感低落、行為紊亂和混合的行為紊亂和情感低落)、年齡相關的認知障礙和精神障礙(包括阿爾茨海默病)、神經性厭食症、情感淡漠、由一般的醫療行為引起的注意力缺陷(或其他的認知)障礙、注意

缺陷障礙多動症(ADHD)、雙相性精神障礙、神經性貪食症、慢性疲勞綜合症、慢性或急性應激、慢性痛、行為障礙、迴圈情感性精神障礙(cyclothymic disorder)、抑鬱(包括青春期的抑鬱和輕性抑鬱)、情緒惡劣、纖維肌痛和其他的軀體病樣精神障礙(包括軀體化障礙、轉換障礙、疼痛障礙(pain disorder)、臆想症、軀體變形障礙、未分化的軀體形式障礙和軀體形(somatoform)NOS)、泛化性焦慮症(GAD)、失禁(即壓迫性(尿)失禁、真性壓迫性(尿)失禁和混合的失禁)、呼吸障礙(inhalation disorders)、中毒性疾病(intoxication disorders)(酒精成癮)、躁狂症、偏頭痛、肥胖症(即降低肥胖或超重患者的體重，強制性障礙和有關係的譜群疾病、對立違抗性障礙、驚恐障礙、外周神經病、創傷後精神緊張性(精神)障礙、月經前焦慮障礙(即月經前期綜合症和晚期黃體期煩躁不安的紊亂)、精神障礙(包括精神分裂症、情感分裂和精神分裂症樣的紊亂)、季節性情感障礙、睡眠障礙(例如發作性睡眠和尿失禁)、社交恐怖症(包括社交焦慮障礙)、特定性發育障礙、選擇性五羥色胺重攝取抑制(SSRI)“批發(poop out)”綜合症(即，其中在最初的滿意應答期後，患者很難保持對SSRI-治療的滿意應答)和TIC紊亂(例如圖雷特氏病)。

發明內容

本發明的一個主要目的是提供新的遠志酚苷。

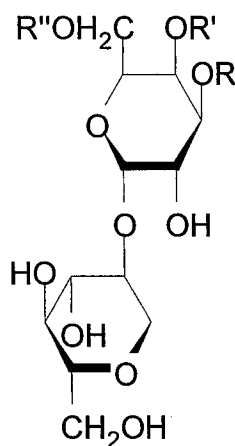
本發明的另一個目的是提供本發明的新遠志酚苷的抗

抑鬱藥物用途。

在本發明中，研究了遠志 (*P. tenuifolia*) 根的水溶性萃取物的甲醇溶離液對 [125 I]RTI-55 [3 β -(4-碘苯基)-莨菪烷-2 β -羧酸甲酯]-膜蛋白質結合的抑制作用。本文中，我們報導了生物測定指導分離 (bioassay-guided separation) 由遠志萃取的五種新的低聚糖衍生物 (1-5)，發現其可抑制 [125 I]RTI-55 與去甲腎上腺素運載體 (下文中簡稱為 NET) 蛋白的結合。發現其中的化合物 1 和 2 比其他的化合物更有效。

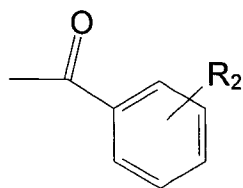
實施方式

本發明提供具有下式的遠志酚苷或其可藥用鹽：



包含其光學活性的化合物的消旋混合物或光學純 R 和 S 立體異構體，

其中 R、R' 和 R" 獨立地為 H 或 R₁，前提是 R、R' 和 R" 不能都為 H，其中 R₁ 為



其中 R_2 為氫、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基或鹵素。

優選地， R_2 為氫。

優選地， R 為 R_1 ， R' 和 R'' 為 H。

優選地， R' 為 R_1 ， R 和 R'' 為 H。

優選地， R'' 為 R_1 ， R 和 R' 為 H。

本發明還提供抗抑鬱藥物組合物，包含抗抑鬱治療有效量的作為活性成分的如上式定義的遠志酚苷或其可藥用鹽，與用於所述活性成分的可藥用載體或稀釋劑的組合。

本發明還提供如上式定義的遠志酚苷或其可藥用鹽在製備治療患有抑鬱的患者的藥物中的應用。

本發明還提供如上式定義的遠志酚苷或其可藥用鹽在製備治療患有其中抑制了去甲腎上腺素重攝取的患者的藥物中的應用，其中遠志酚苷或其可藥用鹽作為去甲腎上腺素重攝取抑制劑，阻斷了去甲腎上腺素的輸送。

優選地，所述的疾病為成癮性障礙、戒斷綜合症、適應性障礙、年齡相關的認知障礙和精神障礙、神經性厭食症、情感淡漠、注意力缺陷障礙、注意缺陷障礙多動症 (ADHD)、雙相性精神障礙或肥胖症。

[125 I]RTI-55-膜結合測定指導分劃 (fractionation) 和分離 (separation) *Polygala tenuifolia* 根的水溶性萃取物得到

了五種新的低聚糖衍生物，遠志酚苷 A-E (1-5)。這些新的低聚糖的結構是以光譜證據為基礎確定的。在該膜結合測定中，遠志酚苷 A 和 B (1 和 2) 顯示了顯著的抑制活性， IC_{50} 值分別為 30.0 和 6.04 μM ，並通過阻斷去甲腎上腺素的運輸而起去甲腎上腺素重攝取抑制劑作用。

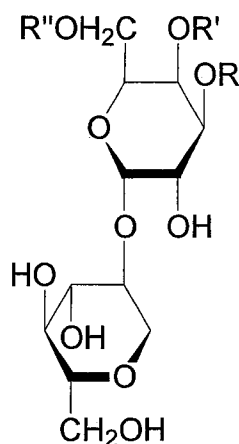
試驗：

常規試驗步驟。用 JASCO DIP-370 polarimeter 記錄旋光度。用 Hitachi UV-3210 分光光度計記錄 UV 光譜。用 JASCO IR Report-100 分光光度計做 KBr discs 測定 IR 光譜。採用 Cosmosil 5C-18-MS-II 管柱 (20 × 250 mm 和 4.6 × 250 mm, 5 μm) 的 Shimadzu LC-10AT_{VP} (Japan) 系統進行 HPLC。用 Bruker AMX-400 和 Varian-400 Unity Plus NMR 光譜儀記錄 1H 、 ^{13}C 、HMQC、HMBC 和 NOESY NMR 光譜，使用四甲基矽烷 (TMS) 作內標物；所有的化學位移記錄為百萬分率 (ppm, δ)。用 VG 70-250 S 光譜儀測定質譜 (EI 或 FAB)。

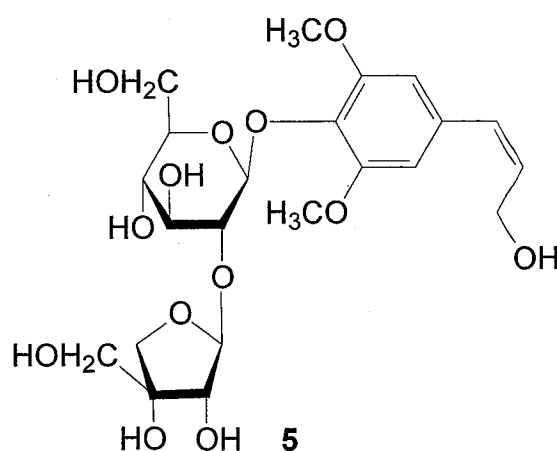
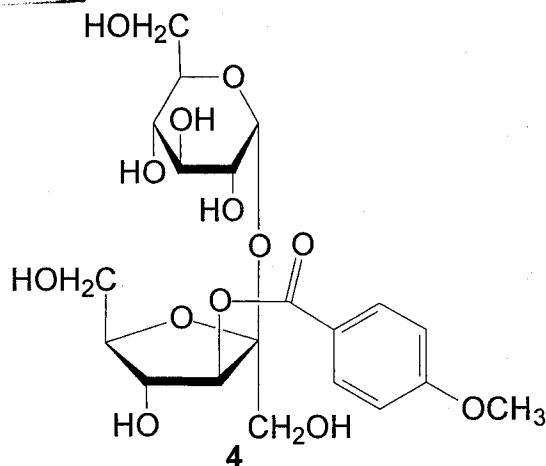
植物原料。遠志 (*P. tenuifolia*) 的根於 2003 年 5 月購自臺北的市場，由郭長生副教授 (國立成功大學生命科學系) 鑒定。植物的憑證標本 (No. 920021) 保藏在臺灣臺北縣的財團法人醫藥工業技術發展中心的植物標本室。

萃取和分離。將遠志 (1.25 kg) 的風乾的根製成粉末，用 H_2O (5 L) 迴流萃取兩次，每次 2 小時。 H_2O 萃取物上 Diaion HP-20 柱層析，用 H_2O (45 L)、50% MeOH (30 L) 和 MeOH (25 L) 連續溶離。減壓濃縮 50% MeOH 溶離物，

得到淺黃色(pale yellow)糖漿(44 g)，上矽膠柱(203-400 mesh, E. Merck, 800 g) 進行層析分析，溶離液為 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (80:20, 75:25, 70:30, 65:35 和 50:50)和 100% 甲醇，得到六種分劃。使用 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 作為流動相($\text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{CN} = 70 : 30$ ，流速：10 mL/min; UV 230 nm)，經製備 HPLC [ODS-5 (20 × 250 mm)]分離分劃 2 (1.0 g)，得到三種亞分劃：2-1 (125.3 mg)，滯留時間為 5-13 分鐘；2-2 (121.3 mg)，滯留時間為 13-18 分鐘，和 2-3 (27.1 mg)，滯留時間為 18-23 分鐘。上 HPLC 管柱：ODS-5 (4.6 × 250 mm)分離亞分劃 2-2，流動相為 $\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$ (80:20)；流速：1.0 mL/分鐘；UV: 230 nm]，分別得到 **2** (滯留時間：13.3 min) (3.1 mg)，**5** (滯留時間：17.7 分鐘) (1.6 mg)，**4** (滯留時間：19.4 min) (3.8 mg)，**3** (滯留時間：20.9 分鐘) (4.6 mg)和 **1** (滯留時間：22.2 分鐘) (33.8 mg)，其結構顯示如下：



- 1 R = H, R' = H, R'' = 苯甲醯基
 2 R = 苯甲醯基, R' = H, R'' = H
 3 R = H, R' = 苯甲醯基, R'' = H



遠志酚苷 A (1): 無色糖漿, $[\alpha]_D +171$ (c 0.01, MeOH);
 UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) 228 (4.12), 273 (3.41), 279 (sh)
 (3.37) nm; IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3411, 1713, 1634, 1603, 1585, 1285,
 1080 cm^{-1} ; ^1H 和 ^{13}C NMR, 參見表 1和 2; FABMS m/z 431 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 3), 307 (40), 291 (24), 289 (18), 267 (8), 154 (100),
 139 (11), 138 (28), 137 (56), 136 (58), 107 (15); HRFABMS
 m/z 431.1557 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_{11}$ 的理論值: 431.1553)。

遠志酚苷 B (2): 無色糖漿, $[\alpha]_D +343.1$ (c 0.003,
 MeOH); UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) 228 (3.94), 272 (3.69) nm;
 IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3415, 2927, 1713, 1602, 1452, 1280 cm^{-1} ; ^1H
 和 ^{13}C NMR, 參見表 1和 2; FABMS m/z 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 307,

291, 289, 154, 137, 136, 107; HRFABMS m/z 431.1552

$[M+1]^+$ ($C_{19}H_{27}O_{11}$ 的理論值: 431.1553)。

遠志酚苷 C (3): 無色糖漿, $[\alpha]_D +256.6$ (c 0.005, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 229 (3.87), 273 (3.72), 301 (3.55) nm; IR (KBr) ν_{max} 3402, 1713, 1631, 1602, 1452, 1280 cm^{-1} ; 1H 和 ^{13}C NMR, 參見表 1 和 2; FABMS m/z 431 ($[M+H]^+$, 3.4), 307 (33), 291 (21), 289 (15), 267 (8), 155 (27), 154 (100), 139 (11), 138 (29), 137 (57), 136 (61), 107 (16); HRFABMS m/z 431.1554 $[M+1]^+$ ($C_{19}H_{27}O_{11}$ 的理論值: 431.1553)。

遠志酚苷 D (4): 無色糖漿, $[\alpha]_D +103.7$ (c 0.004, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 216 (3.98), 258 (4.02) nm; IR (KBr) ν_{max} 3414, 1708, 1606, 1512, 1464 cm^{-1} ; 1H 和 ^{13}C NMR, 參見表 1 和 2; HRFABMS m/z 477.1606 $[M+1]^+$ ($C_{20}H_{29}O_{13}$ 的理論值: 477.1611)。

遠志酚苷 E (5): 無色糖漿, $[\alpha]_D +616.8$ (c 0.001, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 258 (4.15) nm; IR (KBr) ν_{max} 3400, 1585, 1505, 1464, 1405 cm^{-1} ; 1H 和 ^{13}C NMR, 參見表 1 和 2; FABMS m/z 505 ($[M+H]^+$, 0.5), 503 (2), 459 (3), 371 (3), 369 (3), 297 (4), 277 (11), 241 (16), 185 (100), 149 (28), 117 (10), 93 (98), 75 (40); HRFABMS m/z 505.1920 $[M+1]^+$ ($C_{22}H_{33}O_{13}$ 的理論值: 505.1923)。

膜結合測定。使用來自狗腎 MDCK 細胞的膜, 其穩定地轉染去甲腎上腺素運載體。在 500 cm^2 組織培養皿中從

生長融合的轉染細胞製備全部的細胞膜。將細胞刮取至離心管中，在 900 g 和 4°C 下離心 10 分鐘製成糰粒。將該糰粒 (pellets) 再懸浮在改性的 Tris-HCl 緩衝液中 (50 mM Tris-HCl、100 mM NaCl、1 μ M 抑 (蛋白) 酶醛肽、10 μ M PMSF、pH 7.4)，在 17000 g 和 4°C 下離心 30 分鐘。然後，再懸浮該糰粒，用含有 Teflon 研棒的玻璃勻漿器勻化，在 17000 g 和 4°C 下離心 90 分鐘。收集固體粒，再懸浮在改性的 Tris-HCl 緩衝液中。使用 BCA 蛋白測定試劑 (Pierce, Rockford) 測定蛋白質濃度。進行結合試驗時，用 0.2 nM [125 I]RTI-55 [3 β -(4-碘苯基)-莨菪烷-2 β -羧酸甲酯] 在 4°C 下與 40 μ g 膜蛋白培育 3 小時。隨後經 Whatman GF/B 的快速真空過濾使結合終止，並以冰冷的緩衝液中進行三次快速洗滌 (每次 1 ml)。用 γ 發射光譜測定結合放射性。在存在 10 μ M 地昔帕明 (desipramine) 下測定非特異性結合，並減除不存在地昔帕明下的資料，得到特異性結合。

結果：

將風乾的遠志的根製成粉末，用水迴流萃取。水萃取物上 Diaion HP-20 柱層析，依次用 H₂O、50% 含水 MeOH 和 100% MeOH 溶離。將 50% 含水 MeOH 溶離液上矽膠柱，使用 CHCl₃-MeOH 溶離，得到六個分劃。其中，分劃 2 以濃度相關的方式抑制 [125 I]RTI-55 與 MDCK 細胞中去甲腎上腺素運載體的結合。計算 IC₅₀ 值為 4.6 μ g/mL。然後將分劃 2 注入於製備型 HPLC，使用反相 (ODS) 管柱，分離出五種新的低聚糖衍生物，遠志酚苷 A-E (1-5)。

分離的遠志酚苷 A(1)為無色糖漿。1 的 HRFABMS 顯示出質子化的分子離子峰為 m/z 431.1557 $[M+H]^+$ ，分子式為 $C_{19}H_{26}O_{11}$ 。UV 光譜顯示的吸收最大值表明存在苯甲醯基殘基。IR 光譜中，3411 和 1713 cm^{-1} 的譜帶顯示存在羥基和共軛的酯羰基。 ^1H NMR 光譜顯示苯甲醯基的信號 (δ 7.99, 2H d; 7.61, 1H, t; 7.47, 2H, d) 以及由半乳糖基和遠志醇基(polygalitosyl)殘基產生的信號(表 1)。而且，由苯甲醯基、半乳糖基和遠志醇基部分產生的 ^{13}C NMR 信號(表 2)也指出 1 為苯甲酸的遠志醇基半乳糖苷。所有的質子和碳 NMR 信號也可以由 ^1H - ^1H COSY、HMQC 和 HMBC NMR 試驗歸屬。與遠志醇(polygalitol)的 C-2 低磁場位移(downfield shift)相比，遠志醇基單元的低磁場位移為 4 ppm 和半乳糖基單元的 C-1 的低磁場位移為 δ_{C} 95.7，表明在 1 中的糖苷鍵內的連接為遠志醇基-(2 $\rightarrow$ 1)- α -半乳糖苷。這可通過 HMBC 試驗(圖 1)中的半乳糖基單元的 H-1 和遠志醇部分(δ_{C} 73.3)的 C-2 之間的 3J 關係證實。在 NMR 光譜中，半乳糖殘基的亞甲基質子信號的低磁場位移為 δ_{H} 4.49 和 4.39，它的 C-6 碳為 δ_{C} 64.3，可確定苯甲醯基在 C-6 位置連接。這可由 H-6 (δ_{H} 4.49 和 4.39)和苯甲醯基的酯羰基碳(δ_{C} 168.2)證實。對所有現有資料的分析使我們得出遠志酚苷 A(1)為 6-*O*-苯甲醯基遠志醇基-(2 $\rightarrow$ 1)- α -半乳糖。

分離的遠志酚苷 B(2)和 C(3)為無色糖漿。2 和 3 的 HRFABMS 得到的質子化的分子離子峰分別在 m/z 431.1552 和 431.1554 $[M+H]^+$ ，它們的 ^{13}C NMR 資料分子式 $C_{19}H_{26}O_{11}$

一致，與 **1** 的結構類似。每個 UV 光譜顯示的最大吸收對應於苯甲醯基殘基。在 3415 和 1713 cm^{-1} 的 IR 譜帶表明分別存在羥基和共軛的酯羰基。遠志酚苷 **B** 和 **C** 的 NMR 光譜分別與 **1** 的結構類似，顯示作為酯基部分的苯甲醯基殘基，作為糖基部分的半乳糖基和遠志醇基殘基。這些殘基的取代可以在所有來自 ^1H - ^1H COSY 和 HMQC 光譜的質子信號歸屬之後在 NOE (圖 2) 和 HMBC (圖 1) NMR 觀察的輔助下來確定。存在兩個化合物 **2** 和 **3** 的 ^{13}C NMR 譜中的遠志醇基的 C-2 和半乳糖基部分的 C-1 的低磁場位移信號以及 HMBC 光譜中 H-1 (半乳糖基) 和 C-2 (遠志醇基) 之間的 3J 關係的存在證實了糖基為遠志醇基-(2 $\rightarrow$ 1)- α -半乳糖苷，與 **1** 中的相同。然而，發現這些化合物在酯鍵連接上不同。在 **2** 中，半乳糖基單元的 H-3 和 C-3 信號的低磁場位移分別為 δ_{H} 5.29 和 δ_{C} 75.3，表明苯甲醯位於半乳糖殘基的 C-3 上。在 **3** 中，半乳糖基中的 H-4 和 C-4 的信號的低磁場位移分別為 δ_{H} 5.59 和 δ_{C} 73.5，表明苯甲醯基連接於半乳糖基 C-4。這可得到 HMBC 光譜中半乳糖基單元 H-4 (δ_{H} 5.59) 和苯甲醯基 C-7 (δ_{C} 167.9) 羰基碳之間的 3J 關係的證實。因此，**2** 被確定的結構為 3-*O*-苯甲醯基-遠志醇基-(2 $\rightarrow$ 1)- α -半乳糖，**3** 為 4-*O*-苯甲醯基-遠志醇基-(2 $\rightarrow$ 1)- α -乳糖。

得到的遠志酚苷 **D**(**4**) 為無色糖漿。HRFABMS 顯示了質子化的分子離子峰 m/z 477.1606，相應的分子式為 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_{13}$ 。**4** 的 UV 光譜顯示在 216 和 258 nm 有吸收。在 3414 和 1708 cm^{-1} 的 IR 譜帶與存在羥基和共軛的酯羰基一

致。 ^1H NMR 光譜顯示 A_2B_2 類型的芳香質子的信號 (δ 8.06 和 7.01, 每個為 2H), 和甲氧基信號 (δ 3.86, 3H, s), 以及屬於蔗糖部分的信號。4 的 ^{13}C NMR 光譜也顯示出屬於對甲氧基苯甲醯基和蔗糖殘基的信號 (表 2)。通過 COSY、HMQC 和 HMBC 試驗確定了所有的 ^1H 和 ^{13}C NMR 信號的歸屬。果糖基部分的氧亞甲基質子和碳 (H-3 和 C-3) 分別存在的低磁場位移為 δ_{H} 5.56 和 δ_{C} 80.6, 表明對甲氧基苯甲醯基部分位於 4 的 C-3' 上。這可得到 HMBC 光譜的證實, 因為果糖基殘基的 H-3 (δ_{H} 5.56) 與在 δ_{C} 167.7 的對甲氧基苯甲醯基的酯羰基碳相關。因此, 推斷 4 的結構為 3'-O-對甲氧基苯甲醯基-蔗糖。

分離的遠志酚苷 E (5) 為無色糖漿, 根據其 HRFABMS ($[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 505.1920) 推斷其含有基本組合物 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$ 。IR 吸收帶為 3400、1585、1505 和 1464 cm^{-1} , 表明存在羥基和芳香部分。5 的 NMR 資料顯示出順式-芥子醇部分信號, 其包括兩個相同的芳香質子 δ_{H} 6.55 (2H, s)、兩個甲氧基 δ_{H} 3.83 (6H, s)、兩個順式-烯鍵質子 δ_{H} 6.48 (1H, d, $J = 11.6$ Hz) 和 5.80 (1H, dt, $J = 11.6, 6.4$ Hz), 和氧基亞甲基質子 δ_{H} 4.34 (2H, dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz), 以及 5 的 ^{13}C NMR 光譜中葡萄糖基的 δ_{C} 103.2、79.2、79.2、71.8、78.5 和 63.1 的信號和芹菜糖基 (apiosyl) 的 δ_{C} 110.9、78.6、81.4、76.1 和 66.9 信號。根據 kalopanaxin D [Kazuko, S.; Shuichi, S.; Yoshiteru I.; Junzo, S. *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 865-870] 來比較這些資料, 推斷糖部分為 β -芹菜糖基

-(1→2)-β-糖苷部分。這得到了 HMBC 試驗中(圖 1)的葡萄糖基的 C-2 低磁場位移至 δ_C 79.2 和葡萄糖基單元的 H-2 質子(δ_H 3.69)與芹菜糖基 (δ_C 110.9)單元的 C-1 之間的 3J 關係的證實。而且，根據對葡萄糖基 H-1 (δ_H 5.10)和順式-芥子基(sinapyl)C-4 (δ_C 135.5)之間觀察的 HMBC 相互關係為基礎，發現芥子醇位於葡萄糖基 C-1。根據這些資料，推斷 5 的結構為芥子醇 4-O-β-芹菜糖基-(1→2)-β-葡萄糖。

體外測定化合物 1-5 抑制同位素標記的 RTI-55 結合到去甲腎上腺素運載體蛋白的能力[Galli, A.; Defelice L. J.; Duke, B. J.; Moore, K. R.; Blakely, R. D. *J. Exp. Biol.* **1995**, *198*, 2197-2212]。在該膜結合測定中，遠志酚苷 A (1)和 B (2)顯示了顯著的抑制活性， IC_{50} 值分別為 30.0 和 6.04 μM 。地昔帕明，一種三環抗抑鬱藥，也抑制 [^{125}I]RTI-55 結合 NET， IC_{50} 值為 0.93 nM。這些結果表明他們可以通過特定地阻斷 NETs 而起去甲腎上腺素重攝取抑制劑的作用。

表 1. 1-5 在 CD_3OD 中的 ^1H NMR 光譜資料

質子	1 ^a	2	3	4	5
糖部分					
半乳糖-1	5.00 d (4.2)	5.06 d (4)	5.09 d (3.5)	-	-
2	3.78 dd (10.8, 4.2)	4.21 dd (10.5, 4)	3.94 dd (9.5, 3.5)	-	-
3	3.84 dd (10.8, 3.6)	5.29 dd (10.5, 2.5)	4.10 dd (9.5, 3.5)	-	-
4	4.02 m	4.25 br.	5.59 br.s	-	-
5	4.42	4.34 t (6)	4.47 t (5.5)	-	-
6	4.49 m	3.78 dd (8.5, 6)	3.57 d (5.5)	-	-
	4.39 m	3.72 dd (8.5, 6)	3.57 d (5.5)		
遠志醇-1	4.03 m	4.13 dd (11, 5)	4.14 dd (11, 5)	-	-
	3.18 dd (11.4, 9.6)	3.30 dd (11, 9)	3.30 t (11)		
2	3.50 td (9.6, 5.4)	3.68 td (9, 5)	3.68 td (11, 6)	-	-
3	3.43 (t (9.6)	3.53 t (9)	3.51 dd (11, 8.5)	-	-
4	3.19 t (9.6)	3.33 t (9)	3.32 dd (8.5, 2)	-	-
5	2.91 td (9.6, 1.8)	3.22 dd (9, 6)	3.23 dd (5.5, 2)	-	-
6	3.45 dd (12.6, 9.6)	3.86 d (12)	3.86 d (12.5)	-	-
	3.72 dd (12.6, 1.8)	3.64 dd (12, 6)	3.60 dd (12.5, 5.5)		

葡萄糖 -1,6- 二磷酸	-	-	5.41 d (3.6)	5.10 d (7.6)
2	-	-	3.42 dd (9.2, 3.6)	3.69 dd (9.2, 7.6)
3	-	-	3.61 t (9.2)	3.54 t (9.2)
4	-	-	3.38 t (9.2)	3.45 t (9.2)
5	-	-	3.88 m	3.16 ddd (9.2, 4.8, 2.4)
6	-	-	3.76 dd (12, 4)	3.62 dd (11.6, 4.8)
	-	-	3.73 dd (12, 4.4)	3.73 dd (11.6, 2.4)
果糖 -1,6- 二磷酸	-	-	3.67 d (12)	-
2	-	-	3.58 d (12)	-
3	-	-	-	-
4	-	-	5.56 d (7.6)	-
5	-	-	4.42 t (7.6)	-
	-	-	3.96 ddd (7.6, 6, 3.2)	-
6	-	-	3.83 brd (9.2)	-
	-	-	3.81 dd (9.2, 6)	-

apiose-1	-	-	-	-	5.47 br.s
2	-	-	-	-	4.00 br.
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	3.68 d (9.6)
					4.03 d (9.6)
5	-	-	-	-	3.59 d (11.6)
					3.72 d (11.6)
苷元部分					
2	7.99 d (8.4)	8.12 d (7.5)	8.06 d (7.5)	8.06 dt (9.6, 2)	6.55 s
3	7.47 m	7.50 t (7.5)	7.50 t (7.5)	7.01 dd (9.6, 2)	-
4	7.61 m	7.62 t (7.5)	7.63 t (7.5)	-	-
5	7.47 m	7.50 t (7.5)	7.50 t (7.5)	7.01 dd (9.6, 2)	-
6	7.99 d (8.4)	8.12 d (7.5)	8.06 d (7.5)	8.06 dt (9.6, 2)	6.55 s
7	-	-	-	-	6.48 brd (11.6)
8	-	-	-	-	5.80 dt (11.6, 6.4)
9	-	-	-	-	4.34 dd (6.4, 1.6)
OMe	-	-	-	3.86 s	3.83 s

^a 在 D₂O 中的記錄

表 2.1-5 在 CD₃OD 中的 ¹³C NMR 光譜資料

碳	1 ^a	2	3	4	5
糖部分					
半乳糖-1	95.7	97.8	98.9	-	-
2	67.9	67.6	70.5	-	-
3	69.1	75.3	69.7	-	-
4	69.2	68.8	73.5	-	-
5	68.7	72.0	71.4	-	-
6	64.3	62.4	62.1	-	-
遠志醇-1	65.8	68.0	68.1	-	-
2	73.3	76.7	76.7	-	-
3	75.2	78.0	78.1	-	-
4	80.3	72.0	71.9	-	-
5	69.7	82.4	82.5	-	-
6	61.0	63.1	63.1	-	-
葡糖-1,6-二磷酸	-	-	-	93.9	103.2
2	-	-	-	73.6	79.2
3	-	-	-	75.4	79.2
4	-	-	-	71.6	71.8
5	-	-	-	75.2	78.5
6	-	-	-	62.7	63.1
果糖-1,6-二磷酸	-	-	-	65.6	-
2	-	-	-	105.3	-
3	-	-	-	80.6	-
4	-	-	-	74.4	-
5	-	-	-	84.7	-
6	-	-	-	63.6	-

apiose-1	-	-	-	-	110.9
2	-	-	-	-	78.6
3	-	-	-	-	81.4
4	-	-	-	-	76.1
5	-	-	-	-	66.9
苷元部分					
1	129.1	131.2	131.4	122.8	134.9
2	129.6	130.9	130.8	133.6	108.5
3	128.7	129.5	129.6	115.4	154.7
4	133.9	134.3	134.4	165.8	135.5
5	128.7	129.5	129.6	115.4	154.7
6	129.6	130.9	130.8	133.6	108.5
7	168.2	168.7	167.9	167.7	132.0
8	-	-	-	-	132.8
9	-	-	-	-	60.3
OMe	-	-	-	56.5	57.5

^a 在 D₂O 中的記錄。

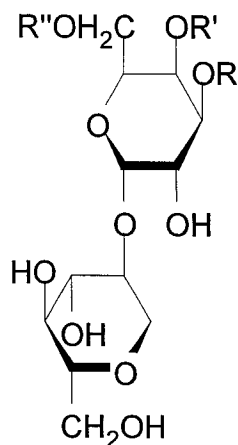
圖式簡單說明

圖 1 顯示了根據本發明的化合物 1-5 的異核多鍵碳氫關係圖譜(HMBC)相互關係，化合物 1-5 為從 *Polygala tenuifolia* 的根的水溶性萃取物純化得到。

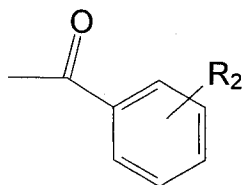
圖 2 顯示了根據本發明的化合物 1-5 的核-核過偶極偶合影響關係(NOESY)，化合物 1-5 為從 *Polygala tenuifolia* 的根的水溶性萃取物純化得到。

五、中文發明摘要：

公開了作為抗抑鬱劑的具有下式的遠志酚苷或其可藥用鹽：



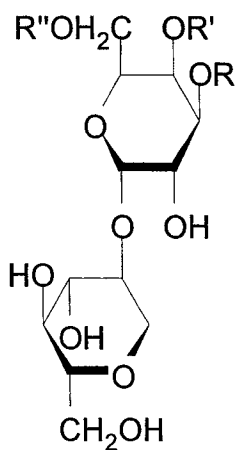
其中 R、R'和 R''獨立地為 H 或 R₁，前提是 R、R'和 R''不能都為 H，其中 R₁ 為



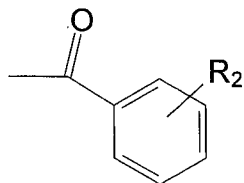
其中 R₂ 為氫、C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基或鹵素。優選地，R₂ 為 H。

六、英文發明摘要：

A polygalatenoside useful as an antidepressant agent having the formula is disclosed:



wherein R, R' and R'' independently are H or R₁, provided that R, R' and R'' are not all H, wherein R₁ is



wherein R₂ is hydrogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy or halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferably, R₂ is H.

公告本

十一、圖式：

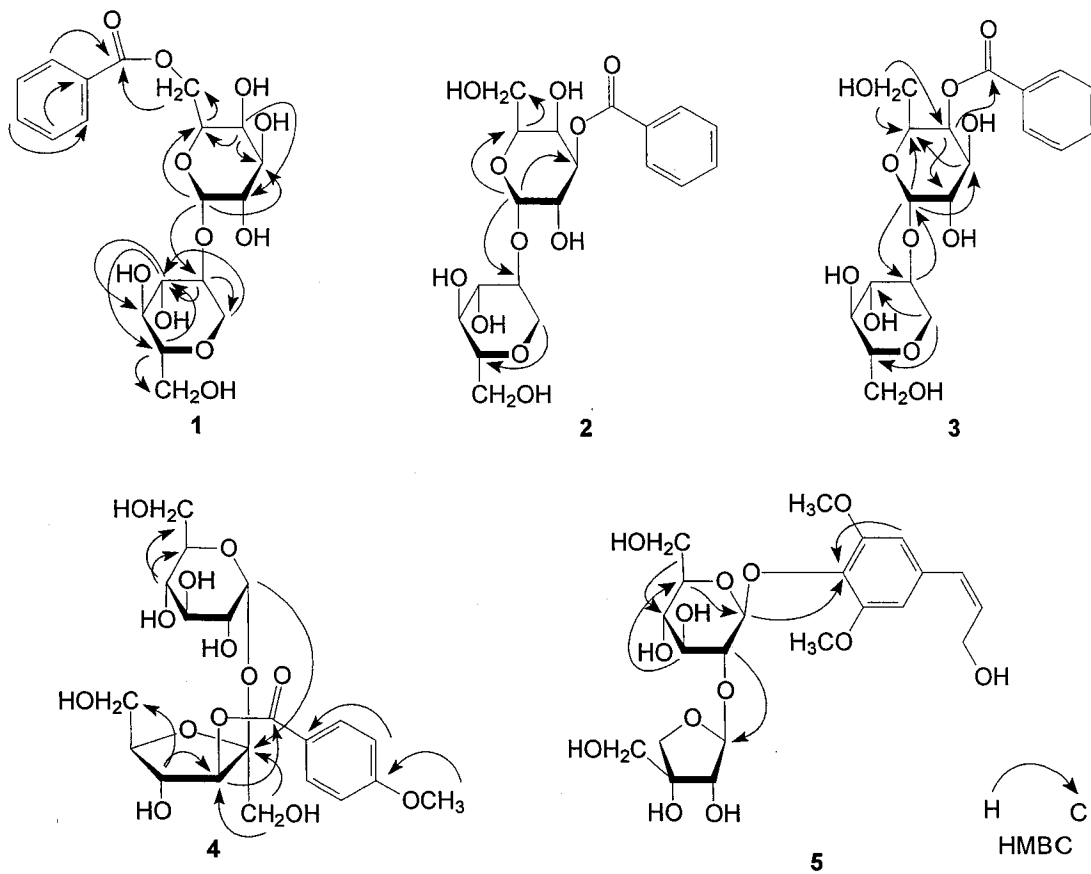


圖 1

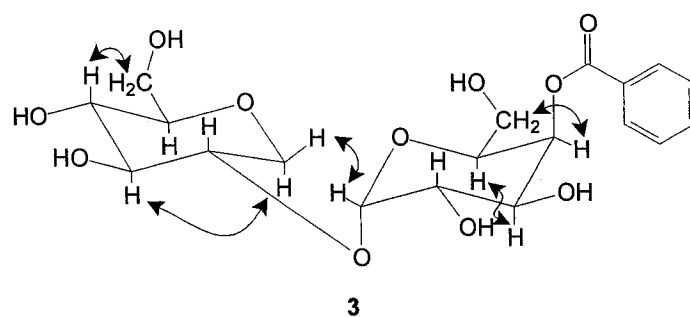
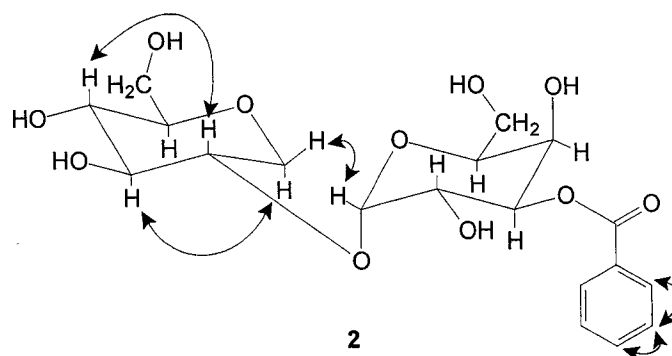


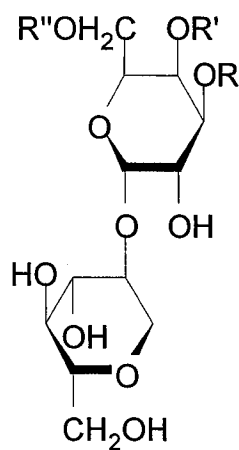
圖 2

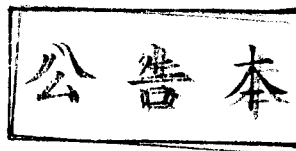
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

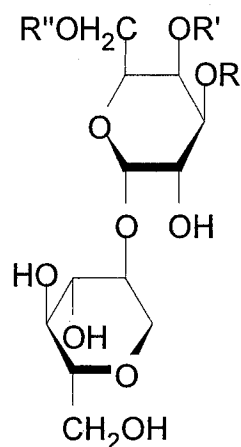
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：





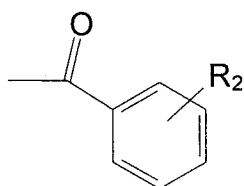
十、申請專利範圍：

1. 一種具有下式的遠志酚苷，



包括其光學活性的化合物的消旋混合物或光學純 R 和 S 立體異構體，

其中 R、R'和 R''獨立地為 H 或 R₁，前提是 R、R'和 R''中只有一個為 R₁，其中 R₁ 為



其中 R₂ 為氫，或其可藥用鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的遠志酚苷，其中 R 為 R₁，R'和 R''為 H，或其可藥用鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述的遠志酚苷，其中 R'為 R₁，R 和 R''為 H，或其可藥用鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的遠志酚苷，其中 R''為 R₁，R 和 R'為 H，或其可藥用鹽。

5. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述的遠

志酚苷或其可藥用鹽於製造抗抑鬱藥物的用途。

6. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述的遠志酚苷或其可藥用鹽於製造用於治療一種可藉由抑制去甲腎上腺素重攝取來提供效果的疾病的藥物的用途。
7. 如申請專利範圍第 6 項中所述的用途，其中所述的疾病為成癮性障礙、戒斷綜合症、適應性障礙、年齡相關的認知障礙和精神障礙、神經性厭食症、情感淡漠、注意力缺陷障礙、注意缺陷障礙多動症(ADHD)、雙相性精神障礙或肥胖症。