

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/704 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610116353.3

[43] 公开日 2007 年 3 月 21 日

[11] 公开号 CN 1931177A

[22] 申请日 2006.9.21

[21] 申请号 200610116353.3

[71] 申请人 上海中药创新研究中心

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园  
区春晓路 439 号 1 号楼

[72] 发明人 惠永正 杨志奇 赵 安 葛 强

[74] 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司  
代理人 顾筑华

权利要求书 2 页 说明书 20 页

[54] 发明名称

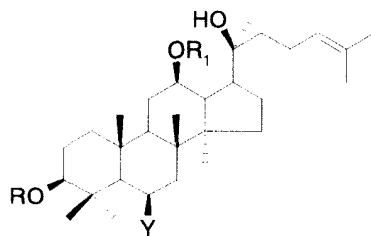
20(S) - 原人参二醇衍生物在制备抗抑郁药物  
中的应用

[57] 摘要

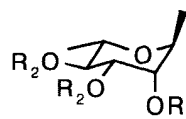
本发明涉及 20(S) - 原人参二醇衍生物在制备  
抗抑郁药物中的应用。 药理试验研究显示, 20(S)  
- 原人参二醇的衍生物在抑郁症经典模型 - “获得  
性绝望”实验中的“小鼠尾悬挂试验”中可明显缩  
短小鼠悬尾不动时间, 表明 20(S) - 原人参二醇衍  
生物具有抗抑郁的活性。

1、20(S)-原人参二醇衍生物在制备抗抑郁药物中的应用。

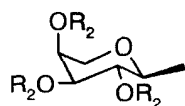
2、如权利要求 1 所述的应用，其特征在于所述 20(S)-原人参二醇衍生物结构通式如下所示：



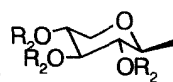
其中： $R_1$  为氢、结构式为



的鼠李糖基、结构式为

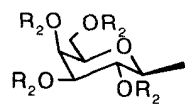


的吡喃型的阿拉伯糖基、结构式为

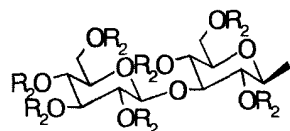


的吡喃型

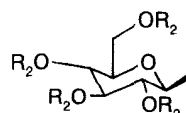
的木糖基、结构式为



的吡喃型的半乳糖基、结构式为



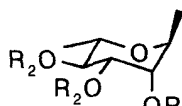
的纤维二糖基或结构式为



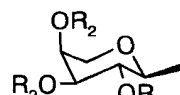
的葡萄糖

基；

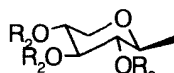
$R$  为氢、结构式为



的鼠李糖基、结构式为

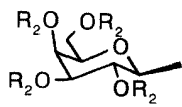


的吡喃型的阿拉伯糖基、结构式为

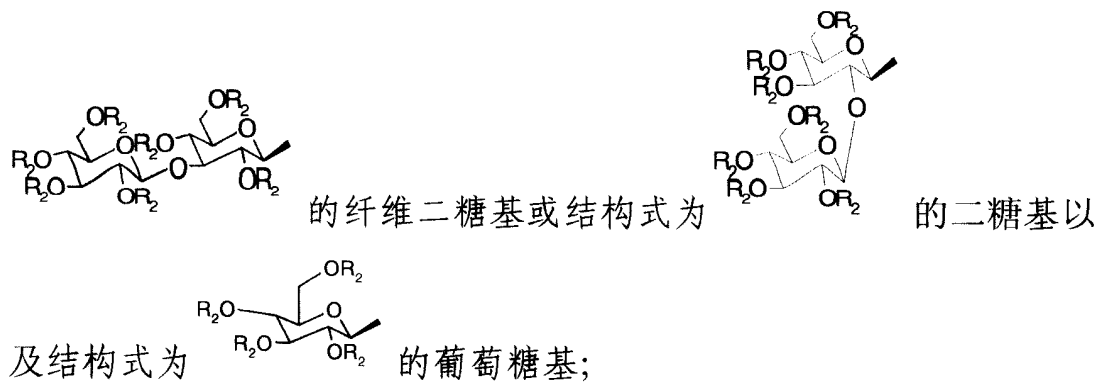


的吡喃型的木糖基、结

构式为



的吡喃型的半乳糖基、结构式为



Y 为羟基或氢，且当 Y 为羟基时，R 和 R1 均为氢；

R<sub>2</sub> 为氢、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基取代酰基或苯甲酰基。

## 20(S)-原人参二醇衍生物在制备抗抑郁药物中的应用

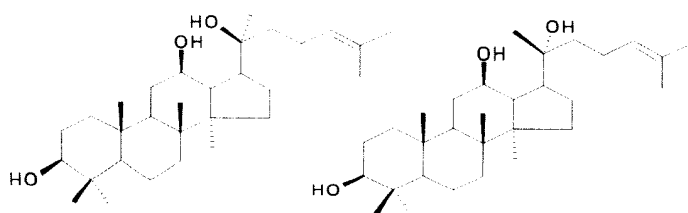
### 技术领域

本发明涉及医药领域，具体的说，涉及20(S)-原人参二醇衍生物在制备抗抑郁药物中的应用。

### 背景技术

抑郁症是以情绪抑郁为主要表现的疾病，在精神疾病中，属情感性精神障碍范畴。抑郁症的发作表现可以概括的称为“三低”，即情绪低落、思维迟缓和意志消沉。其核心症状是情绪低落，病人体验到情绪低、悲伤，在此基础上病人会感到绝望、无助与无用，并出现兴趣缺乏和乐趣丧失；其心理症状表现为焦虑、自责自罪、妄想或幻觉、注意力和记忆力下降、自杀倾向等；其躯体症状表现为睡眠紊乱、食欲下降、体重减轻、性欲减退、神疲乏力等。抑郁症是危害人类健康的常见病、多发病，在我国，情感性精神病的发病率为0.76%，女性高于男性，可能与女性生活负担较重，面临应激时间较多有关。抑郁症的发病率很高，但现在对它的发病原因仍不十分清楚，可能与社会心理因素、遗传、人体的生化变化及神经内分泌有关。在20世纪50年代，第一个开发的抗抑郁药是单胺氧化酶抑制剂，因严重毒副作用被三环类抗抑郁药取代，后者成为50年代到80年代世界范围内的抑郁症治疗一线用药，选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）近年的发展引人注目，因具有较好的药代学和药效学特点，而且疗效好毒副作用小，服用简便，发展很快。这些药物大多因其本身的特点，在中枢神经系统和植物神经系统中有一定的副作用，并伴有胃肠道反应。

原人参二醇是二醇组人参皂甙的甙元，分为20(S)-原人参二醇和20(R)-原人参二醇，它们互为对映异构体，其结构如下：



20(S)-原人参二醇

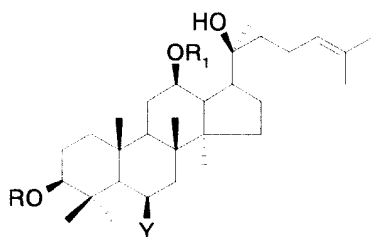
20(R)-原人参二醇

20(S)-原人参二醇为甾元的皂甙类成分具有显著的抗抑郁活性。现有技术中没有对单一成分的 20(S)-原人参二醇衍生物是否具有抗抑郁活性的报道。

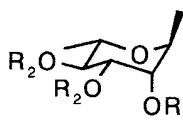
## 发明内容

本发明的目的是提供一种20(S)-原人参二醇衍生物在制备抗抑郁药物中的应用。

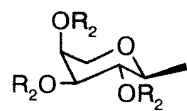
本发明所述20(S)-原人参二醇衍生物，其结构通式如下所示：



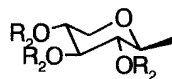
其中： $R_1$  为氢、结构式为



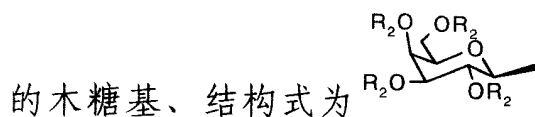
的鼠李糖基、结构式为



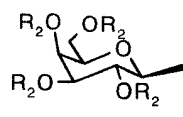
的吡喃型的阿拉伯糖基、结构式为



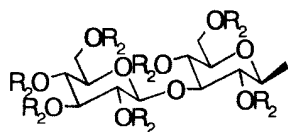
的吡喃型



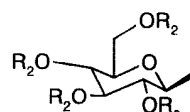
的木糖基、结构式为



的吡喃型的半乳糖基、结构式为

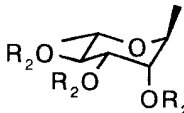
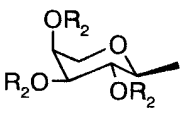


的纤维二糖基或结构式为



的葡萄糖

基；

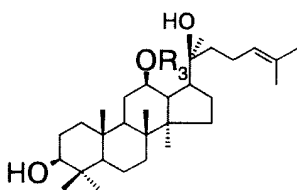


  
 R 为氢、结构式为 的鼠李糖基、结构式为 的吡喃型的阿拉伯糖基、结构式为 的吡喃型的木糖基、结构式为 的吡喃型的半乳糖基、结构式为 的纤维二糖基或结构式为 的二糖基以及结构式为 的葡萄糖基；

Y 为羟基或氢，且当 Y 为羟基时，R 和 R1 均为氢。

上述结构式中的 R<sub>2</sub> 优选为氢、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基取代酰基或苯甲酰基。

20(S)-原人参二醇衍生物的制备方法，包括如下步骤：

a) 选择性保护 20(S)-原人参二醇，得到结构式为下式的单取代的 20(S)-原人参二醇，



式中 R<sub>3</sub> 优选为芳香烃类酰基、烷烃取代的芳香烃类酰基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基取代酰基，在反应中 20(S)-原人参二醇和含保护基团反应物的摩尔比优选为 1 : 3.0 - 5.0，反应温度优选为 -10 - 25℃，反应时间优选为 1.5 - 12 小时，反应有机溶剂优选为 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 的氯代烷烃、三乙胺、吡啶或 N, N - 二甲基甲酰胺中一种或一种以上的混合物，用量优选为 1mol 原人参二醇用 6.5-10 升有机溶剂。

b) 单取代的 20(S)-原人参二醇、糖基给体、路易斯酸催化剂和分子筛在惰性气体保护下, 在有机溶剂中进行糖苷化反应, 其中单取代的 20(S)-原人参二醇、糖基给体和路易斯酸催化剂的摩尔比优选为 1 : 0.8-5.0 : 0.01-1.0, 单取代的 20(S)-原人参二醇和分子筛的重量比优选为 1 : 0 - 7.0, 反应温度优选为 -20 - 40℃, 反应时间优选为 0.5 - 4.5 小时, 反应溶剂用量优选为 1mol 单取代的原人参二醇用 4 - 12 升有机溶剂, 反应结束时加入淬灭剂淬灭反应, 产物用柱层析或重结晶纯化。

c) 将步骤b) 中纯化后的产物和一价碱金属化物在极性溶剂中进行脱保护基反应生成20(S)-原人参二醇的3位糖基化衍生物。其中, 步骤b) 纯化后的产物和一价碱金属化物的摩尔比优选为1 : 4 - 10, 反应温度优选为40 - 100℃, 反应时间优选为10 - 18小时, 极性溶剂的用量优选为1mol步骤b) 纯化后的产物用10 - 30升极性溶剂, 本步生成的产物经重结晶纯化。

本发明还提供了一种 20(S)-原人参二醇的糖基化衍生物的制备方法, 包括如下步骤:

d) 20(S)-原人参二醇、糖基给体、路易斯酸催化剂和分子筛在惰性气体保护下, 在有机溶剂中进行选择性糖苷化反应, 选择性得到 20(S)-原人参二醇的 12 位单糖基化而 3 位羟基裸露的产物。其中 20(S)-原人参二醇、糖基给体和路易斯酸催化剂的摩尔比优选为 1 : 0.6-1.5 : 0.01-1.0, 20(S)-原人参二醇和分子筛的重量比优选为 1 : 0.1 - 7.0, 反应温度优选为 -50 - 0℃, 反应时间优选为 0.5 - 4.5 小时, 反应溶剂用量优选为 1mol 20(S)-原人参二醇用 4 - 12 升有机溶剂, 反应结束时加入淬灭剂淬灭反应, 产物用柱层析或重结晶纯化。

e) 将上述步骤 d) 中纯化后的产物和一价碱金属化物在极性溶剂中进行脱酰基保护基反应生成 20(S)-原人参二醇的 12 位糖基化衍生物。其中, 纯化后的产物和一价碱金属化物的摩尔比优选为 1 : 4 - 10,

反应温度优选为 40 - 100℃, 反应时间优选为 10 - 18 小时, 极性溶剂的用量优选为 1mol 纯化后的反应物用 10 - 30 升极性溶剂, 生成的产物经重结晶纯化。

步骤 e) 中脱酰基保护基反应是除去糖基给体中的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基取代酰基或苯甲酰基。

本发明还提供了一种 20(S)-原人参二醇的糖基化衍生物的制备方法, 包括如下步骤:

f) 20(S)-原人参二醇、糖基给体、路易斯酸催化剂和分子筛在惰性气体保护下, 在有机溶剂中进行选择性糖苷化反应, 选择性得到 20(S)-原人参二醇的 12 位单糖基化而 3 位羟基裸露的产物, 其中 20(S)-原人参二醇、糖基给体和路易斯酸催化剂的摩尔比优选为 1 : 0.6-1.5 : 0.01-1.0, 20(S)-原人参二醇和分子筛的重量比优选为 1 : 0.1 - 7.0, 反应温度优选为 -50 - 0℃, 反应时间优选为 0.5 - 4.5 小时, 反应溶剂用量优选为 1mol 20(S)-原人参二醇用 4 - 12 升有机溶剂, 反应结束时加入淬灭剂淬灭反应, 产物用柱层析或重结晶纯化。

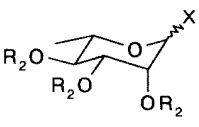
g) 将上述步骤 f) 中纯化后的产物与糖基给体、路易斯酸催化剂和分子筛在惰性气体保护下, 在有机溶剂中进行糖苷化反应, 纯化后的产物、糖基给体和路易斯酸催化剂的摩尔比是 1 : 1.0-2.0 : 0.01-1.0, 纯化后的产物和分子筛的重量比为 1 : 0.1 - 7.0, 反应温度是 -20 - 50℃, 反应时间是 0.5 - 4.5 小时, 反应溶剂用量是 1mol 纯化后的产物用 4 - 12 升有机溶剂, 反应结束时加入淬灭剂淬灭反应, 产物用柱层析或重结晶纯化;

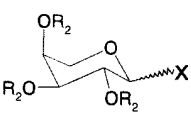
h) 将上述步骤 g) 中纯化后产物和一价碱金属化物在极性溶剂中进行脱酰基保护基反应生成 20(S)-原人参二醇的 3 和 12 位糖基化衍生物, 其中, 纯化后的反应物和一价碱金属化物的摩尔比是 1 : 4 - 10, 反应温度是 40 - 100℃, 反应时间是 10 - 18 小时, 极性溶剂的用量是 1mol 纯化后的反应物用 10 - 30 升极性溶剂, 生成的产物经重结晶纯

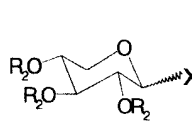
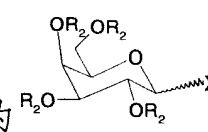


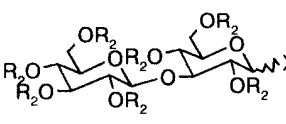
化。

步骤 h) 中脱酰基保护基反应是除去糖基给体中的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基取代酰基或苯甲酰基。

所述糖基给体是结构式优选为  的鼠李糖基给体、结

构式为  的吡喃型的阿拉伯糖基给体、结构式为

 的吡喃型的木糖基给体、结构式为  的吡喃型

的半乳糖基给体、结构式为  的纤维二糖基给体或

结构式为  的二糖基以及结构式为  的葡萄糖

基；Y 为羟基或氢，且当 Y 为羟基时，R 和 R<sub>1</sub> 均为氢；R<sub>2</sub> 优选为氢、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基取代酰基或苯甲酰基；X 优选为 OC(NH)CCl<sub>3</sub> 或 SEt 或 Br。

所述路易斯酸催化剂优选为 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 的卤代酰胺、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的氟代烷基磺酸、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的硅基氟代烷基磺酸酯、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的氟代烷基磺酸银、三氟化硼-乙醚络合物或三氟化硼-乙醚混合物。

所述的惰性保护气体优选为氮气、氩气或氦气。

所述的有机溶剂优选为 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 的氯代烷烃或甲苯。

所述淬灭剂优选为三甲胺、三乙胺或硫代硫酸钠。

所述的分子筛优选为 3Å-5Å 型硅铝酸盐分子筛。

柱层析所用的填充剂优选为硅胶、氧化铝或大孔树脂。

所述柱层析纯化中洗脱用的溶剂优选为石油醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、三氯甲烷、甲醇或环己烷中一种或多种的混合物。

所述一价碱金属化物优选为氢氧化钠、甲醇钠、氢氧化钾或氢氧化锂。

所述脱保护基反应中的极性溶剂优选为四氢呋喃、甲醇、二氯甲烷、乙醇、水中的一种或多种的混合物。

所述重结晶纯化中的溶剂优选为三氯甲烷、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>的烷基醇、乙酸乙酯、丙酮、水中一种或多种的混合物。

抑郁症是情感障碍（又称心境障碍）中的一种，核心症状为情绪低落、思维迟钝和言语动作减少。抑郁症发病一般较缓慢，数周至数月不等。少数因心理社会因素诱发者则发病较急。开始常表现为失眠、食欲不振、精神萎靡、工作效率下降等症状，以后情绪低落、悲观失望甚至消极自杀等症状逐渐突出。

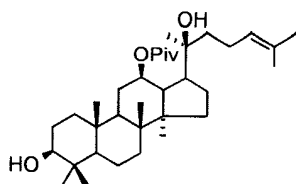
在西方发达国家，抑郁症是一种普遍的精神疾病，其中终身抑郁症的发病率在 6% - 8% 之间，随着人口的逐步老龄化，抑郁症在 60 岁以上人群中的发病率高达 20% - 50%，统计资料显示，美国抑郁症的发病率仅次于心脏病，年均治疗费在 440 亿美元左右，抑郁症正成为一个严重的全球问题。

在我国，随着生活节奏的加快，各种压力增强，精神疾病的患病率呈逐年上升的趋势，抑郁症的诊断和治疗也日益为广大的社区和初级医疗机构的医生所重视，并普遍为广大患者接受。目前，抑郁症患者已经占到精神系统科室门诊病房总人数的 20% - 30%，另据专家估计，中国抑郁症患者接受治疗的比例将从现在的 25% 上升到 2010 年的 40%。中国的抗抑郁药市场规模还比较小，但增长速度很快，市场潜力巨大。

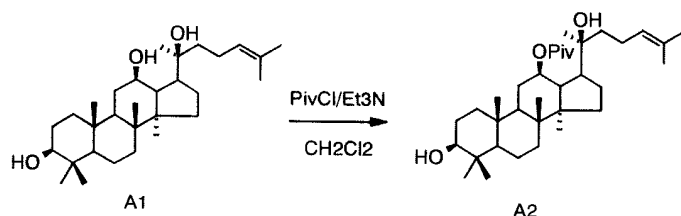
药理实验结果表明，20(S)-原人参二醇衍生物具有良好的抗抑郁效果。

## 具体实施方式

以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

**实施例 1** 单取代的 20(S)-原人参二醇  , 即 12-特戊酰基-20(S)-原人参二醇的合成。

合成反应式为:

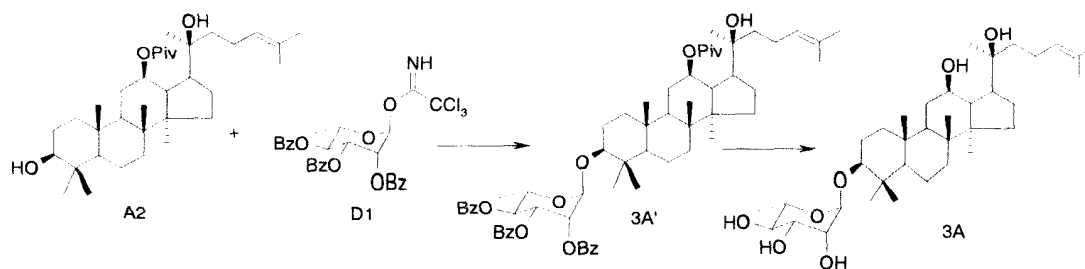


20(S)-原人参二醇（按中国发明专利 CN1569882 公开方法制备）40g (0.087 mol)溶于二氯甲烷（700 ml）和三乙胺（85 ml）的混合溶剂中，加入特戊酰氯 36.5 ml (0.298 mol)，冷至-8℃，反应 1.5h，薄层层析检测至反应完全。加入甲醇终止反应，饱和 NaCl 水液洗涤，此水液用二氯甲烷提取，合并有机相，再用饱和 NaCl 水液洗至中性，干燥。硅胶柱过滤后浓缩，得单取代的 20(S)-原人参二醇 42.5g，收率 89.8%，纯度为 99.6%。

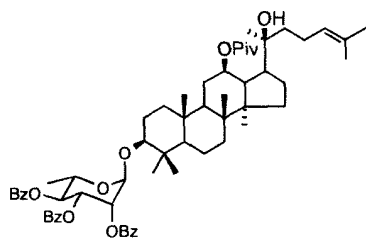
12-特戊酰基-20(S)-原人参二醇的物化数据与中国专利 ZL 2004100532692 中所述一致。

$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$ 5.28(d,1H), 3.6(m,1H), 3.2(s,1H),2.2-1.8(m,6H), 1.72-1.38(m,14H), 1.28-1.14(m, 22H), 1.1(s, 3H), 0.98-0.72 (m, 9H)。

**实施例2** 20(S)-原人参二醇-3-O- $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖苷



化合物（12-特戊酰基-20(S)-原人参二醇，A2）44g (0.081 mol，纯度 99.6%)和化合物（D1）约 82 g (0.132 mol)溶于 850 ml 无水二氯甲烷中，加入 4Å 分子筛 80 g，在氩气保护下搅拌 0.5 小时，滴加三氟甲磺酸三甲基硅基酯 1.43ml(0.0079 mol)，室温搅拌反应 0.5 小时。反应结束后加入三甲胺 1.2 ml(0.0086mol)淬灭反应。过滤，滤液浓缩后，经硅胶柱层析[洗脱剂：石油醚与乙酸乙酯的体积比 6: 1]纯化，



得结构式为

的白色固体，即化合物（3A'）

67.5g，收率 83%，HPLC 测定纯度为 93%。

化合物（3A'）的物化数据如下：

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.09-7.25 (m, 15H,  $3\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.84 (dd, 1H), 5.71-5.65 (m, 2H), 5.19-5.16 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.85-4.78 (td, 1H), 4.31-4.08 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.22 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2-$ ), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

### 脱保护基反应

化合物（3A'）5.66g (0.0056 mol, HPLC:93%)溶解于 13.5 ml 二氯甲烷和 27 ml 乙醇的混合溶剂中，搅拌下滴加 6.24g (50%, 0.06mol) 甲醇钠 10ml 甲醇溶液，80℃反应 10 小时，薄层层析检测，反应完毕。反应液浓缩得白色固体，用乙醇和乙酸乙酯混合溶液重结晶，得

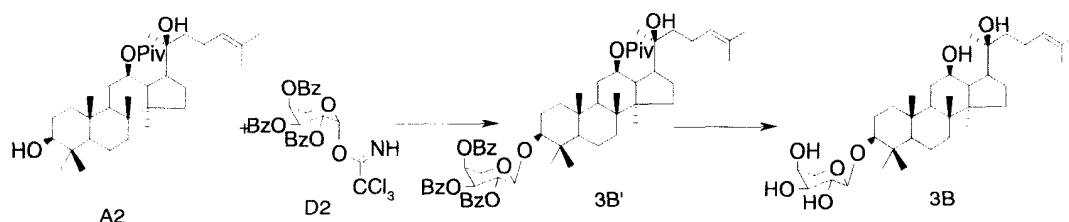
到化合物 (3A) 3.09 g, 收率 91%, HPLC 测定纯度为 99.2%。

化合物 (3A) 的物化数据如下:

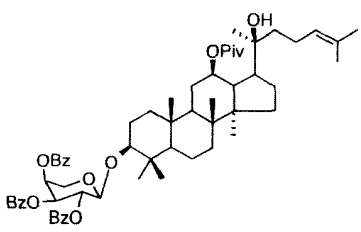
**ESI-MS(m/z):**606.6[M]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N): 5.33(m, 1H), 4.54(m, 1H), 4.28-4.23(m, 1H), 4.31-4.27(m, 2H), 3.95-3.88(td, 1H), 3.17(dd, 1H), 1.65(s, 3H), 1.62(s, 3H), 1.42(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.92(s, 3H), 0.82(s, 3H), 0.80(s, 3H)。

### 实施例3 20(S)-原人参二醇-3-O-α-L-吡喃阿拉伯糖苷



化合物 (12-特戊酰基-20(S)-原人参二醇, A2) 42.5 g (0.078 mol, HPLC: 99.48%)和化合物 (D2) 约 61.3 g (0.101 mol)溶于 850 ml 无水二氯甲烷中, 加入 4Å 分子筛 80 g, 在氩气保护下搅拌 0.5 小时, 滴加三氟甲磺酸三甲基硅基酯 1.43ml(0.0079 mol), 室温搅拌反应 0.5 小时。反应结束后加入三甲胺 1.2 ml(0.0086mol)淬灭反应。过滤, 滤液浓缩后, 经硅胶柱层析[洗脱剂: 石油醚与乙酸乙酯的体积比 6:

1]纯化, 得结构式为  的白色固体, 即化合物 (3B') 59.1g, 收率 77%, HPLC 测定纯度为 94%。

化合物 (3B') 的物化数据如下:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.08-7.25 (m, 15H, 3C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.78(dd, 1H), 5.68-5.64(m, 1H), 5.60 (dd, 1H), 5.18(m, 1H), 4.85-4.75 (m,

2H), 4.28 (dd, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.16 (dd, 1H), 1.69(s, 3H), 1.62(s, 3H), 1.20(s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2^-$ ), 1.12(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.91(s, 3H), 0.81(s, 3H), 0.76(s, 3H), 0.65(s, 3H)。

## 脱保护基反应

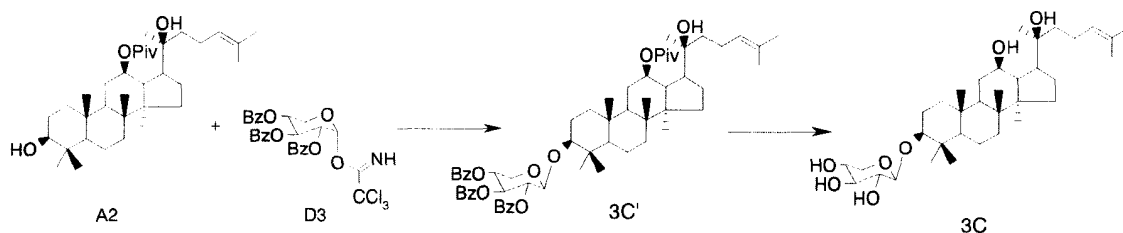
化合物 (3B') 3.95g (0.004 mol, HPLC:94%)溶解于 13.5 ml 二氯甲烷和 27 ml 乙醇的混合溶剂中, 搅拌下滴加 4.32g (50%, 0.04mol) 甲醇钠 10ml 甲醇溶液, 80℃反应 10 小时, 薄层层析检测, 反应完毕。反应液浓缩得白色固体, 用乙醇和乙酸乙酯混合溶液重结晶, 得到化合物 (3B) 2.12 g, 收率 89.7%, HPLC 测定纯度为 99.1%。

化合物 (3B) 的物化数据如下:

**ESI-MS(m/z):**644.6[M+Na]<sup>+</sup>

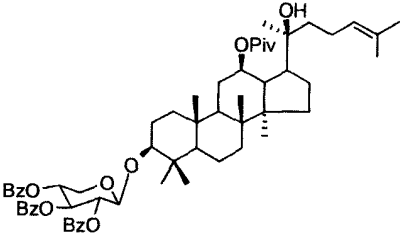
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C5D5N): 5.31(t, 1H), 4.77(d, 1H), 4.47(t, 1H), 4.33-4.29(m, 1H), 4.19(dd, 1H), 3.94-3.79(m, 2H), 3.32(dd, 1H), 1.65(s, 3H), 1.62(s, 3H), 1.47(s, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.83(s, 3H)。

#### 实施例4 20(S)-原人参二醇-3-O-β-D-吡喃木糖苷



化合物 (12-特戊酰基-20(S)-原人参二醇, A2) 42.5 g (0.078 mol, HPLC: 99.48%)和化合物 (D3) 约 61.3 g (0.101 mol)溶于 850 ml 无水二氯甲烷中, 加入 4Å 分子筛 80 g, 在氩气保护下搅拌 0.5 小时, 滴加三氟甲磺酸三甲基硅基酯 1.43ml(0.0079mol), 室温搅拌反应 0.5 小时。反应结束后加入三甲胺 1.2 ml(0.0086mol)淬灭反应。过滤, 滤

液浓缩后，经硅胶柱层析[洗脱剂：石油醚与乙酸乙酯的体积比 6: 1]

纯化，得结构式为  的白色固体，即化合物 (3C') 57.5g，收率 74.5%，HPLC 测定纯度为 92%。

化合物 (3C') 的物化数据如下：

**ESI-MS(m/z):** 990.6[M+H]<sup>+</sup>

#### 脱保护基反应

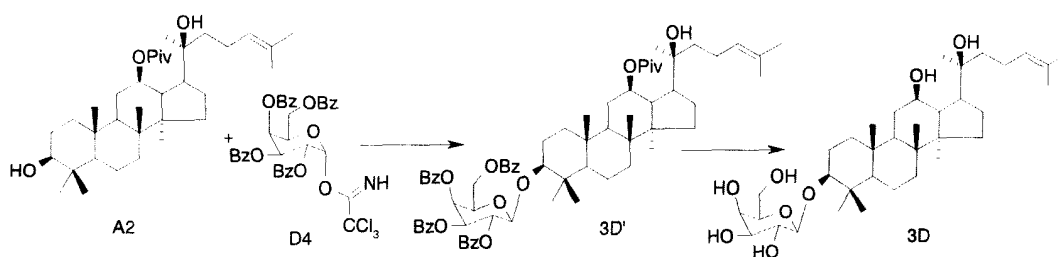
化合物 (3C') 3.98g (0.004 mol, HPLC:94%)溶解于13.5 ml二氯甲烷和27 ml乙醇的混合溶剂中，搅拌下滴加4.30g (50%，0.04mol) 甲醇钠10ml甲醇溶液，80℃反应10小时，薄层层析检测，反应完毕。反应液浓缩得白色固体，用乙醇和乙酸乙酯混合溶液重结晶，得到化合物 (3C) 2.22 g，收率93.1%，HPLC测定纯度为99.6%。

化合物 (3C) 的物化数据如下：

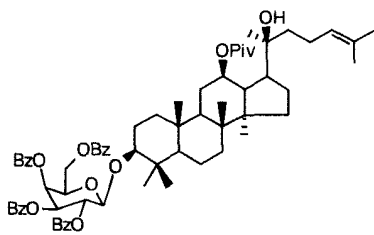
**ESI-MS(m/z):**644.6[M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C5D5N): 5.33(t, 1H), 4.90(d, 1H), 4.37(dd, 1H), 4.22-4.11(m, 2H), 4.00(t, 1H), 3.95(dd, 1H), 3.97-3.86(m, 1H), 3.75(t, 1H), 3.35(dd, 1H), 1.66(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.01(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.85(s, 3H)。

#### 实施例5 20(S)-原人参二醇-3-O-β-D-吡喃半乳糖苷



化合物（12-特戊酰基-20(S)-原人参二醇，A2）42.5 g (0.078 mol, HPLC: 99.48%)和化合物（D4）约 74.8 g (0.112 mol)溶于 850 ml 无水二氯甲烷中，加入 4Å 分子筛 80 g，在氩气保护下搅拌 0.5 小时，滴加三氟甲磺酸三甲基硅基酯 1.43ml(0.0078 mol)，室温搅拌反应 0.5 小时。反应结束后加入三甲胺 1.2 ml(0.0086mol)淬灭反应。过滤，滤液浓缩后，经硅胶柱层析[洗脱剂：石油醚与乙酸乙酯的体积比 6: 1]



纯化，得结构式为  的白色固体，即化合物（3D'）78.5g，收率 89.6%，HPLC 测定纯度为 91.94%。

化合物（3D'）的物化数据如下：

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.1-7.2 (m, 20H, 4C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.92 (t, 1H), 5.86(dd, 1H), 5.60 (dd, 1H), 5.16 (t, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.0-3.12 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 1.70(s, 3H), 1.62(s, 3H), 1.22(s, 9H, CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>-), 1.12(s, 3H), 0.91(s, 3H), 0.85(s, 3H), 0.80(s, 3H), 0.68(s, 3H), 0.66(s, 3H)。

### 脱保护基反应

化合物（3D'）4.66g (0.004 mol, HPLC:92.8%)溶解于 13.5 ml 二氯甲烷和 27 ml 乙醇的混合溶剂中，搅拌下滴加 4.32g (50%, 0.04mol) 甲醇钠 10ml 甲醇溶液，80℃反应 10 小时，薄层层析检测，反应完毕。反应液浓缩得白色固体，用乙醇和乙酸乙酯混合溶液重结晶，得到化合物（3D） 2.13 g，收率 82.4%，HPLC 测定纯度为 99.16%。

化合物（3D）的物化数据如下：

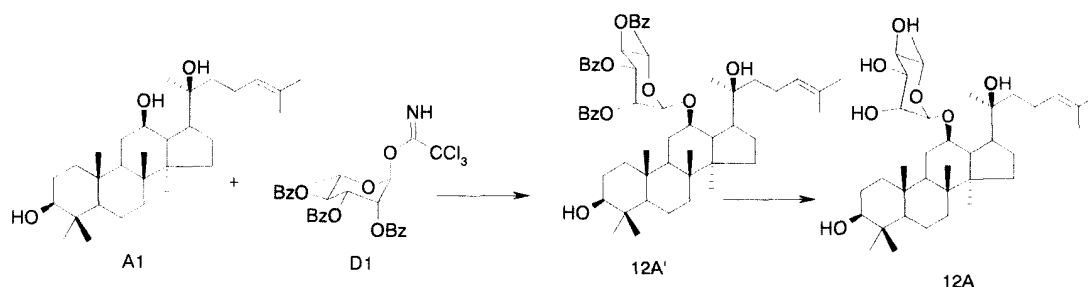
ESI-MS ( $m/z$ ): 645.3 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ )。

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ): 130.73, 126.30, 107.54, 107.53, 88.75,

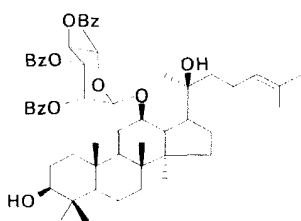



76.84, 75.45, 75.43, 73.14, 72.93, 70.95, 70.28, 62.45, 62.44, 56.37, 54.77, 51.68, 50.38, 48.56, 40.0, 39.64, 39.12, 36.95, 35.85, 35.14, 32.03, 31.32, 28.13, 27.07, 26.84, 26.80, 25.81, 22.98, 18.43, 17.68, 17.02, 16.74, 16.37, 15.82。

### 实施例6 20(S)-原人参二醇-12-O- $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖苷



化合物 20(S)-原人参二醇(A1) 42.5 g (0.078 mol, HPLC: 98.48%) 和化合物 (D1) 约 46.8 g (0.101 mol) 溶于 850 ml 无水二氯甲烷中, 加入 4Å 分子筛 80 g, 在氩气保护下搅拌 0.5 小时, 降温至 -15°C, 滴加三氟甲磺酸三甲基硅基酯 1.43 ml (0.0078 mol), 室温搅拌反应 0.5 小时。反应结束后加入三甲胺 1.2 ml (0.0086 mol) 淬灭反应。过滤, 滤液浓缩后, 经硅胶柱层析[洗脱剂: 石油醚与乙酸乙酯的体积比 6: 1]



纯化, 得结构式为  的白色固体, 即化合物 (12A') 52.4g, 收率 67%, HPLC 测定纯度为 90.9%。

化合物 (12A') 的物化数据如下:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.09-7.25 (m, 15H,  $3\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.84 (dd, 1H), 5.71-5.65 (m, 2H), 5.29-5.23 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.26 (brs, 1H), 3.88-3.80 (td, 1H), 3.22 (dd, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

### 脱保护基反应

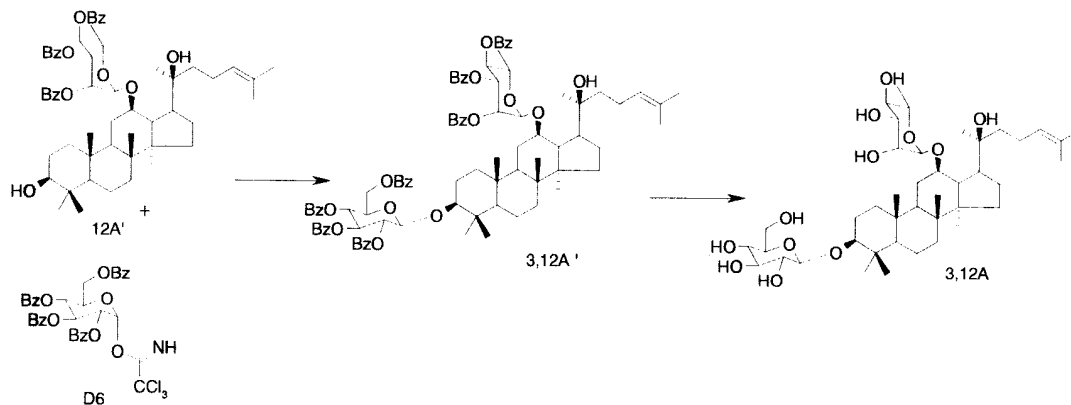
化合物 (12A') 5.66g (0.0056 mol, HPLC:90.9%) 溶解于 13.5 ml 二氯甲烷和 27 ml 乙醇的混合溶剂中, 搅拌下滴加 6.24g (50%, 0.06mol) 甲醇钠 10ml 甲醇溶液, 80℃ 反应 10 小时, 薄层层析检测, 反应完毕。反应液浓缩得白色固体, 用乙醇和乙酸乙酯混合溶液重结晶, 得到化合物 (12A) 3.12 g, 收率 91%, HPLC 测定纯度为 98.4%。

化合物 (12A) 的物化数据如下:

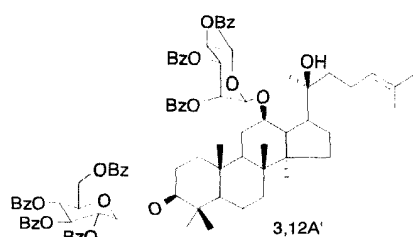
ESI-MS ( $m/z$ ): 629.4[M+Na<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 5.15-5.11(m, 1H), 5.02(s, 1H), 3.76-3.57(m, 3H), 3.37-3.30(m, 1H), 3.28-3.12(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.62(s, 3H), 1.27(d, 3H), 1.16(s, 3H), 1.02(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.92(s, 3H), 0.77(s, 3H)。

**实施例 7、20(S)-原人参二醇-3-O-β-D-吡喃葡萄糖基-12-O-α-L-吡喃鼠李糖苷**



化合物 (12A') 77.9 g (0.0777 mol, HPLC: 98.48%) 和化合物 (D6) 约 74.8 g (0.112 mol) 溶于 850 ml 无水二氯甲烷中, 加入 4Å 分子筛 80 g, 在氩气保护下搅拌 0.5 小时, 降温至 -15℃, 滴加三氟甲磺酸三甲基硅基酯 1.43ml (0.0078 mol), 室温搅拌反应 0.5 小时。反应结束后加入三甲胺 1.2 ml (0.0086 mol) 淬灭反应。过滤, 滤液浓缩后, 经硅胶柱层析[洗脱剂: 石油醚与乙酸乙酯的体积比 6: 1]纯化, 得结构式为



的白色固体，即化合物（3,12A'）78.5g，

收率 82.7%，HPLC 测定纯度为 91.94%。

化合物（3,12A'）的物化数据如下：

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.13-7.21 (m, 35H,  $7\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.94-5.84 (m, 2H), 5.78-5.67 (m, 2H), 5.58-5.52 (m, 2H), 5.29-5.22 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.30-4.07 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H), 1.70(s, 3H), 1.62(s, 3H), 1.12(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.91(s, 3H), 0.78(s, 3H), 0.66(s, 3H), 0.63(s, 3H)

### 脱保护基反应

化合物（3,12A'）6.47g (0.004 mol, HPLC:92.8%)溶解于 13.5 ml 二氯甲烷和 27 ml 乙醇的混合溶剂中，搅拌下滴加 4.32g (50%, 0.04mol) 甲醇钠 10ml 甲醇溶液，80℃反应 10 小时，薄层层析检测，反应完毕。反应液浓缩得白色固体，用乙醇和乙酸乙酯混合溶液重结晶，得到化合物（3,12A）2.68 g，收率 85.4%，HPLC 测定纯度为 99.16%。

化合物（3,12A）的物化数据如下：

ESI-MS ( $m/z$ ): 1559.3 ( $2\text{M}+\text{Na}^+$ )。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ): 5.70(s, 1H), 5.39(s, 1H), 5.33(t, 1H), 5.00(d, 1H), 4.97(dd, 1H), 4.77(dd, 1H), 4.57(d, 1H), 4.50-4.39(m, 1H), 4.50-4.39(m, 1H), 4.09-4.04(m, 2H), 4.00(m, 2H)。

### 实验例1

对 4 种 20(S)-原人参二醇衍生物及人参皂苷 Rg3 (参一胶囊) 采用“获得性绝望”实验中的：“小鼠尾悬挂试验”进行了抗抑郁作用的研究。其结果显示：氟西汀可明显缩短小鼠悬尾不动时间，3A

20mg/kg、20(S)-原人参三醇 50mg/kg、12A 20mg/kg、50mg/kg 及 Rg3 40mg/kg 可明显缩短小鼠悬尾不动时间, 表明具有抗抑郁效果。

## 1.1 动物

品系: 清洁级昆明小鼠

性别: 雄性

体重: 18-22g

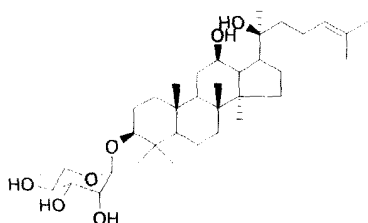
来源: 上海斯莱克实验动物有限责任公司提供

许可证号: SCXK(沪)2003-0003

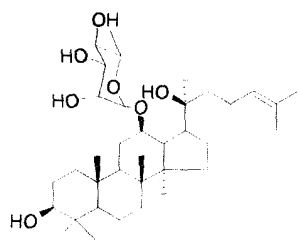
## 1.2 药品

### 1.2.1 试验样品

3A(代号), 按照实施实例 2 制备, 其分子式为:

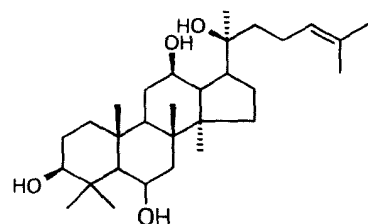


12A(代号), 按照实施实例 6 制备, 其分子式为:



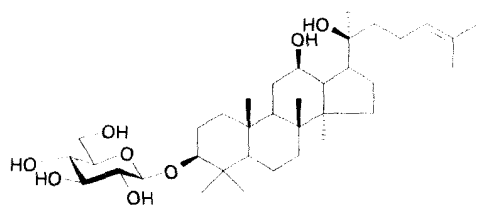
20(S)-原人参三醇, 按照我单位所申请的中国专利 ZL200410018038.8

制备, 其分子式为:



人参皂苷 Rh2, 按照我单位所申请的中国专利 ZL200410053269.2 制

备，其分子式为：



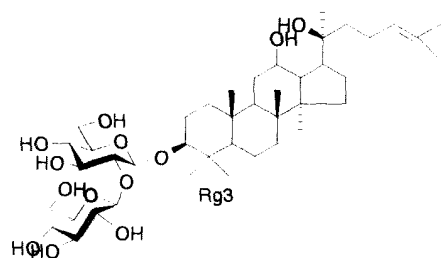
以上各样品，

性状：均为白色粉剂

来源：由上海中药创新研究中心合成

产品批号：0601。

参一胶囊（人参皂苷 Rg3），其分子式为：



性状：胶囊，内含白色粉末

规格：10mg/粒

产品批号：20060203

来源：吉林亚泰制药股份有限公司

### 1.2.2 阳性对照药

名称：盐酸氟西汀（奥麦伦）

性状：胶囊，内含白色颗粒

规格：20mg/粒

批号：050503/050702

来源：上海中西制药有限公司

## 1.3 实验方法

### 小鼠尾悬挂试验

所有小鼠于给药前一天进行预筛。将小鼠尾尖 2cm 处用透明胶贴在一水平棍上，使其呈倒挂状态，其头部离台面约 5cm，四周以板隔离小鼠视线。小鼠为了克服不正常体位而挣扎活动，但活动一段时间后出现间断性不动，显示失望状态。每只动物观察 6min，选择 6 分钟内累计不动时间大于 70 秒的动物备第二天实验用。不动时间（immobility time）是指小鼠除呼吸外所有肢体均不动。

按不动时间长短将小鼠分为正常对照、氟西汀及给药组，各试验组按相应药物口服给药，0.2ml/10g 体重，每日一次，连续给药 10 天。末次给药 1 小时后进行小鼠尾悬挂试验，持续时间为 6 分钟，记录 6 分钟内停止不动的时间。

1.4 结果

与正常对照组相比，氟西汀 20mg/kg 明显缩短小鼠悬尾不动时间（均  $P<0.01$ ）；20mg/kg 的 3A 可明显缩短小鼠悬尾不动时间；50mg/kg 的 20(S)-原人参三醇可明显缩短小鼠悬尾不动时间；20mg/kg、50mg/kg 的 12A 明显缩短小鼠悬尾不动时间；40mg/kg 的人参皂苷 Rg3 明显缩短小鼠悬尾不动时间；10mg/kg、20 mg/kg 的人参皂苷 Rh2 明显缩短小鼠悬尾不动时间。具体试验数据见表 1、表 2、表 3、表 4。

表 1     3A、20(S)-原人参三醇对小鼠悬尾不动时间的影响（ $\bar{x} \pm s$ ）

组 别	剂量(mg/kg)	动物数(只)	不动时间（秒）
正常对照	/	10	114.7±34.5
氟西汀	20	10	67.1±34.4**
3A	20	10	68.7±57.1*
3A	50	10	112.4±44.2
20(S)-原 人参三醇	20	10	105.0±50.0
20(S)-原 人参三醇	50	10	66.4±27.7**

注:与正常对照组比较 \* P<0.05, \*\* P<0.01

表2 12A 对小鼠悬尾不动时间的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(mg/kg)	动物数(只)	不动时间(秒)
正常对照	/	10	147.9±48.5
氟西汀	20	10	49.2±22.6**
12A	20	10	92.3±39.0*
12A	50	10	100.4±52.4*

注:与正常对照组比较 \* P<0.05, \*\* P<0.01

表3 人参皂苷 Rg3 对小鼠悬尾不动时间的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(mg/kg)	动物数(只)	不动时间(秒)
正常对照	/	10	160.7±51.8
氟西汀	20	10	68.6±33.6**
Rg3	10	10	159.2±23.0
Rg3	20	10	132.0±51.5
Rg3	40	10	103.7±60.5*

注:与正常对照组比较 \* P<0.05, \*\* P<0.01

表4 人参皂苷 Rh2 对小鼠悬尾不动时间的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(mg/kg)	动物数(只)	不动时间(秒)
正常对照	/	10	90.70±38.05
氟西汀	20	10	52.90±27.21*
Rh2	20	10	43.00±31.17**
Rh2	10	10	45.70±28.28**
Rh2	5	10	62.10±42.03

注:与正常对照组比较 \* P<0.05, \*\* P<0.01