

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-508489

(P2016-508489A)

(43) 公表日 平成28年3月22日(2016.3.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07J 9/00 (2006.01)</b>	C07J 9/00 CSP	4C076
<b>A61P 25/24 (2006.01)</b>	A61P 25/24	4C086
<b>A61P 25/18 (2006.01)</b>	A61P 25/18	4C091
<b>A61K 31/575 (2006.01)</b>	A61K 31/575	
<b>A61K 31/58 (2006.01)</b>	A61K 31/58	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-555575 (P2015-555575)  
 (86) (22) 出願日 平成26年1月26日 (2014.1.26)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年9月1日 (2015.9.1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2014/071500  
 (87) 国際公開番号 WO2014/117700  
 (87) 国際公開日 平成26年8月7日 (2014.8.7)  
 (31) 優先権主張番号 201310038993.7  
 (32) 優先日 平成25年1月31日 (2013.1.31)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(71) 出願人 508361472  
 シャンハイ イノベティブ リサーチ  
 センター オブ トラディショナル チャ  
 イニーズ メディシン  
 中華人民共和国 上海 201203, プ  
 ードン ニュー エリア, チャンジャン  
 ハイテク パーク, チュンシャオ ロー  
 ド 439, ナンバー 1 ビルディング  
 (74) 代理人 110000796  
 特許業務法人三枝国際特許事務所  
 (72) 発明者 王記華  
 中国上海市浦東新区張江高科技園区春曉路  
 439号1号楼

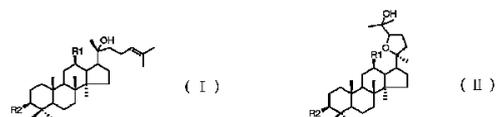
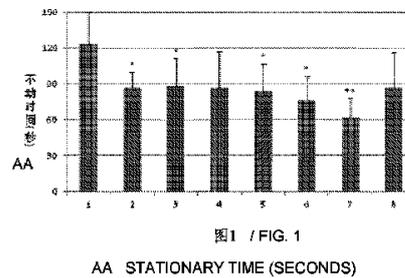
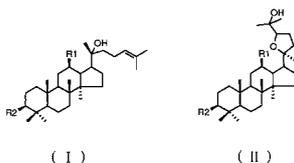
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロトパナキサジオール誘導体、その製造方法及びその応用

(57) 【要約】

本発明は、構造式IまたはIIで表されるプロトパナキサジオール誘導体、その製造方法及び応用を提供する。本発明は、プロトパナキサジオールの構造を修飾して、ユニークな構造を持つ複数の新規化合物を得た。生体内の薬理実験によって、これらの化合物は、より強い抗うつ活性を有し、うつ型の精神疾患を予防または治療するための薬物の活性成分として用いられ、広い用途及び開発の見通しを有することが認められた。

【化1】



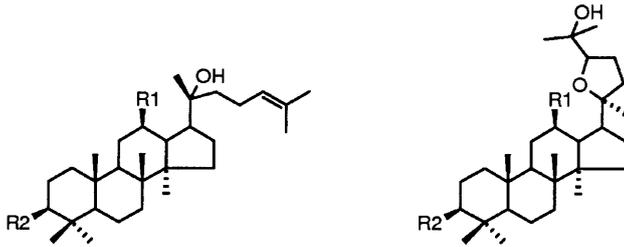
【選択図】 図1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

構造が下記の構造式 I または II :

## 【化 1】



( I )

( II )

10

(式中、 $R_1$  は  $-OH$ 、 $=NOH$  または  $-NH_2$  であり、 $R_2$  は  $-OH$ 、 $=NOH$  または  $-NH_2$  であり、且つ  $R_1$  及び  $R_2$  が同時に  $-OH$  であることはない。)

で表されることを特徴とするプロトパナキサジオール誘導体。

## 【請求項 2】

$R_1$  が  $-OH$  である場合、 $R_2$  は  $=NOH$  または  $-NH_2$  であり、

$R_2$  が  $-OH$  である場合、 $R_1$  は  $=NOH$  または  $-NH_2$  であることを特徴とする、

請求項 1 に記載のプロトパナキサジオール誘導体。

20

## 【請求項 3】

$R_1$  及び  $R_2$  が同時に  $-OH$  であるか、または同時に  $-OH$  であることはなく、 $R_1$  及び  $R_2$  が同時に  $=NOH$  または  $-NH_2$  であることが好ましく、或いは、 $R_1$  が  $-OH$  であり、 $R_2$  が  $=NOH$  または  $-NH_2$  であることが好ましいことを特徴とする、

請求項 1 に記載のプロトパナキサジオール誘導体。

## 【請求項 4】

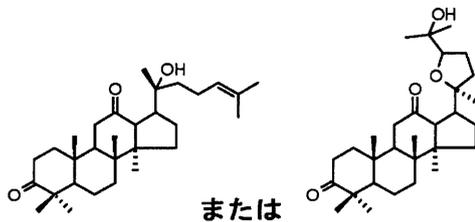
1) プロトパナキサジオールまたはダンマル-20S-24(R, S)-エポキシ-3, 12, 25-トリオールを酸化反応させ、それぞれ一酸化誘導体または二酸化誘導体を得るステップと、

2) ステップ 1) に得られた一酸化誘導体または二酸化誘導体とヒドロキシルアミンとを付加反応させること、または更に還元反応させることにより式 (I) または (II) で表される化合物を得るステップと、

30

を含む製造方法であって、前記二酸化誘導体は、

## 【化 2】



または

化合物 III

化合物 IV

であり、前記一酸化誘導体は

40



に関連する。

【0003】

20世紀の50年代に、初めて開発された抗うつ薬はモノアミン酸化酵素阻害剤であるが、重大な毒性副反応を有するために、三環系抗うつ薬に代えられ、後者は50年代から80年代にかけて世界範囲における抑鬱症を治療するための第一線薬物である。近年、選択的5-ヒドロキシトリプトミン再取り込み阻害剤(SSRI)の発展が注目され、それは薬物動態学的及び薬力学的特性が優れ、並びに治療効果が良好で、毒性及び副作用が小さく、服用が簡単であるため、発展のスピードが速い。これらの薬物はほとんど自身の特徴のため作用されているが、中枢神経系及び自律神経系において、ある程度の副作用を有する上で、胃腸管の反応も伴っている。

10

【0004】

20(S)-プロトパナキサジオールはジオール系ギンセノシド(protoanaxadiol-type ginsenoside)の最も重要なアグリコンの一つであり、ZL200610027507.1には、抗うつにおける20(S)-プロトパナキサジオールの応用が開示された。しかし、その効果はまだ改善の余地がある。薬理実験の結果としてより強い抗うつ薬理活性を示し、ユニークな構造を有する改良型プロトパナキサジオール誘導体が開発されると、うつ精神疾患を予防または治療するための薬物の製造において、広い開発及び応用の見通しを有するようになる。

【発明の概要】

【0005】

本発明の目的は、ユニークな構造を有する改良型プロトパナキサジオール誘導体を提供することである。

20

【0006】

本発明のもう一つの目的は、プロトパナキサジオール誘導体の製造方法を提供することである。

【0007】

本発明のもう一つの目的は、うつ精神疾患を予防または治療するための薬物の製造におけるプロトパナキサジオール誘導体の応用を提供することである。

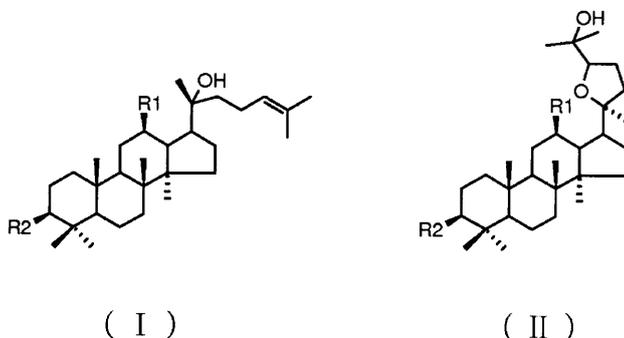
【0008】

本発明の目的を達成するために、本発明は下記の構造式IまたはIIで表されるプロトパナキサジオール誘導体を提供する。

30

【0009】

【化1】



40

【0010】

(式中、 $R_1$ は-OH、=NOHまたは-NH<sub>2</sub>であり、 $R_2$ は-OH、=NOHまたは-NH<sub>2</sub>であり、且つ $R_1$ 及び $R_2$ が同時に-OHであることはない。)

また、 $R_1$ が-OHである場合、 $R_2$ は=NOHまたは-NH<sub>2</sub>であり、 $R_2$ が-OHである場合、 $R_1$ は=NOHまたは-NH<sub>2</sub>であることが好ましい。

【0011】

また、 $R_1$ 及び $R_2$ が同時に=NOHまたは-NH<sub>2</sub>であるか、または $R_1$ 及び $R_2$ が同時に=NOHまたは-NH<sub>2</sub>であることはないことが好ましい。

【0012】

50

また、 $R_1$ 及び $R_2$ が同時に=NOHまたは $-NH_2$ であることが最も好ましい。

【0013】

また、 $R_1$ が $-OH$ であり、 $R_2$ が=NOHまたは $-NH_2$ であることが最も好ましい。

【0014】

本発明に記載の構造式 IまたはII のプロトパナキサジオール誘導体は、下記のステップを含む方法により製造される。具体的には、

1)プロトパナキサジオールまたはダンマラ-20S-24(R,S)-エポキシ-3,12,25-トリオールを酸化反応させ、それぞれ一酸化誘導体または二酸化誘導体を得るステップと、

2)ステップ1)に得られた一酸化誘導体または二酸化誘導体と塩酸ヒドロキシルアミンとを付加反応させること、または更に還元反応させることにより、式(I)または(II)で表される化合物を得るステップとを含む。

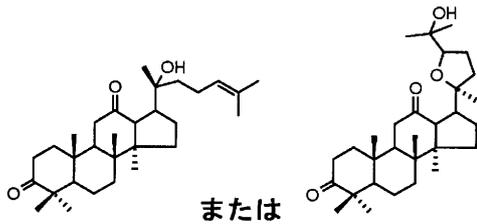
10

【0015】

前記二酸化誘導体は、

【0016】

【化2】



20

化合物 III

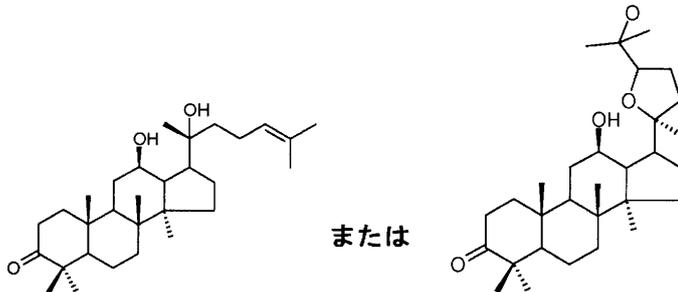
化合物 IV

【0017】

であり、前記の一酸化誘導体は、

【0018】

【化3】



30

化合物 V

化合物 VI

【0019】

である。

【0020】

ステップ1)に記載の前記の酸化反応に使用された酸化剤は、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム、Dess-Martin試薬(デス-マーチン試薬)、PCC(クロロクロム酸ピリジニウム)、PDC(クロロジクロム酸ピリジニウム)、Jones試薬(ジョーンズ試薬)からなる群から選ばれた1種類または数種類である。

40

【0021】

ステップ2)における前記の還元反応に使用された還元剤は、 $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 、 $Na/n$ -プロピルアルコール、 $Zn/AcOH$  試薬からなる群から選ばれた1種類または数種類である。

【0022】

50

実験により、本発明に記載の構造式 I または II のプロトパナキサジオール誘導体は、プロトパナキサジオールより強い抗うつ活性を有し、抗うつ薬物の活性成分として用いられることができると認められた。

【0023】

本発明は、うつ型の精神疾患を予防または治療する薬物の製造における化合物 I または化合物 II の構造を有するプロトパナキサジオール誘導体の応用に関する。

【0024】

前記のうつ型の精神疾患には、抑うつエピソード、並びに再発性うつ病性障害、双極性気分障害及び持続性気分障害が含まれる。

【0025】

前記のうつ型の精神疾患は、病症発作によって、軽度、中等度及び重度という3つの類型に分けられる。

【0026】

前記の構造式 I または II のプロトパナキサジオール誘導体から選ばれた1種類または数種類を活性成分として、薬学分野の一般的な方法に従って、1種類または数種類の薬学的に許可される担体とともに医薬製剤を製造する。

【0027】

前記の医薬製剤は当該分野のいずれかの製剤、例えば、経口剤または注射剤であってもよい。

【0028】

前記の経口剤は、カプセル剤、錠剤、丸剤または顆粒剤であってもよい。カプセル剤であることが好ましい。

【0029】

使用量に基づいて前記の医薬製剤における活性成分としてのプロトパナキサジオール誘導体の含有量を確定することができる。

【0030】

前記の担体には、薬学分野における一般的な安定剤、充填剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、吸収促進剤、界面活性剤、懸濁剤、湿潤剤、溶媒または矯味薬などが含まれる。

【0031】

前記の安定剤は、メチルパラベン、エチルパラベンまたはプロピルパラベンなどのp-ヒドロキシ安息香酸エステル；クロロブタノール、ベンジルアルコールまたはフェニルエチルアルコールなどのアルコール系；塩化ベンザルコニウム；フェノールまたはクレゾールなどのフェノール系；チメロサル；無水酢酸；またはソルビン酸などから選ばれる。

【0032】

前記の充填剤は、デンプン、ショ糖、乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、結晶性セルロースまたはブドウ糖などから選ばれる。

【0033】

前記の結合剤は、セルロース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなどから選ばれる。

【0034】

前記の潤滑剤は、ステアリン酸、ポリエチレングリコール、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、微粉シリカゲル、タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどから選ばれる。

【0035】

前記の崩壊剤は、結晶性セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどから選ばれる。

【0036】

前記の界面活性剤は、ドデカンスルホン酸ナトリウム、ステアリン酸、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、脂肪酸ソルビタンまたはポリソルベート(トウ

10

20

30

40

50

エイン、TWEEN) などから選ばれる。

【0037】

前記の懸濁剤は、微粉シリカゲル、ミツロウ、セルロースまたは固体ポリエチレングリコールなどから選ばれる。

【0038】

前記の湿潤剤は、グリセリン、トウエイン - 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油またはレシチンなどから選ばれる。

【0039】

前記の溶媒は、エタノール、液体ポリエチレングリコール、イソプロピルアルコール、トウエイン - 80、グリセリン、プロピレングリコールまたは植物油から選ばれ、前記の植物油は、大豆油、ヒマシ油、落花生油またはブレンド油などから選ばれる。

【0040】

前記の矯味薬は、アスパルテーム、スクラロース、エッセンス、クエン酸またはサッカリンナトリウムなどから選ばれる。

【0041】

また、本発明はまた、うつ型の精神疾患を予防または治療するための薬物の製造における上記の構造式IまたはIIを有するプロトパナキサジオール誘導体を含む医薬製剤の応用に関する。

【0042】

前記のうつ型の精神疾患は、抑うつエピソード、並びに再発性うつ病性障害、双極性気分障害及び持続性気分障害を含む。

【0043】

前記のうつ型の精神疾患は、病症発作によって、軽度、中等度及び重度という3つの類型に分けられる。

【0044】

本発明では、薬理実験の研究に示されるように、構造式IまたはIIのプロトパナキサジオール誘導体は、抑鬱症クラシックモデルとしての「マウス尾懸垂試験」において、マウスの尾が懸垂される無動時間を明らかに短縮でき、「マウス強制水泳モデル試験」において、マウスの水泳無動時間を明らかに短縮でき、CUMS試験において、ラットの糖水摂取量を明らかに向上させることがわかった。これにより、本発明に記載のプロトパナキサジオール誘導体は、顕著な抗うつ活性を持ち、うつ型の精神系疾患の治療に潜在的な薬用価値を有することが示された。

【0045】

従って、本発明において、プロトパナキサジオールの構造を修飾することにより、ユニークな構造を有する複数の新規化合物が得られる。生体内の薬理実験によって、これらの化合物は、陽性対照薬物に対して低い薬物投与量の場合に、より強い抗うつ活性を示し、うつ型の精神疾患を予防または治療するための薬物の活性成分として用いられ、広い用途及び開発の見通しを有すると認められた。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1 - 8】図1-8はそれぞれ、本発明の実験例1のプロトパナキサジオール誘導体がマウス強制水泳試験に対する影響を示す。ここで、1はブランク溶媒グループであり、2はベンラファキシン (Venlafaxine) グループ (32mg/kg) であり、3はプロトパナキサジオールグループ (0.75mg/kg) であり、4は実施例1-8 (0.15mg/kg) であり、5は実施例1-8 (0.375mg/kg) であり、6は実施例1-8 (0.75mg/kg) であり、7は実施例1-8 (1.5mg/kg) であり、8は実施例1-8 (3mg/kg) である。ブランク溶媒グループと比べて、\*P<0.05、\*\*P<0.01。

【図9 - 16】図9-16はそれぞれ、本発明の実験例2のプロトパナキサジオール誘導体がマウス尾懸垂試験に対する影響を示す。ここで、1はブランク溶媒グループであり、2はベンラファキシングループ (32mg/kg) であり、3はプロトパナキサジオールグループ (0.75

10

20

30

40

50

mg/kg) であり、4は実施例1-8 (0.15mg/kg) であり、5は実施例1-8 (0.375mg/kg) であり、6は実施例1-8 (0.75mg/kg) であり、7は実施例1-8 (1.5mg/kg) であり、8は実施例1-8 (3mg/kg) である。ブランク溶媒グループと比べて、\*P<0.05、\*\*P<0.01。

【発明を実施するための形態】

【0047】

以下、実施例は本発明を説明するために挙げられたのであり、本発明はそれらに限定されない。

【0048】

本発明に使用された材料はいずれも市販の一般的な材料であり、説明されていない操作方法も当該分野の一般的な方法である。

10

【0049】

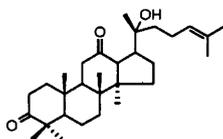
実施例1

構造式が式(1)であるプロトパナキサジオール誘導体 ( $R_1$ 、 $R_2$ が=NOHである)の製造  
20(S)-プロトパナキサジオール(上海中薬創新研究センター)10gを精密に称量し無水ジクロロメタン250mlに溶解させて、攪拌しながらPDC(クロロジクロム酸ピリジニウム)20gを加えた。室温で24時間攪拌して反応が終了した後、珪藻土で反応液をろ過し、乾くまで有機相を濃縮し、溶離剤として酢酸エチルと石油エーテルとを1:10-1:5(体積比)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、化合物III 6.4gを得た(純度95%)。

【0050】

【化4】

20



化合物 III

【0051】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(III)化合物の測定された物理化学データは下記の通りであった。

【0052】

ESI-MS m/z:457.4(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDC1<sub>3</sub>): 0.85(s, 3H)、0.90(s, 3H)、0.97(s, 3H)、0.98(s, 3H)、1.10(s, 3H)、1.27(s, 3H)、1.28(s, 3H)、1.30-2.61(m, 24H)、2.85-2.95(m, 1H)、5.10-5.14(m, 1H)。

30

【0053】

化合物III 5gを精密に称量し無水メタノール100mlに溶解させて、攪拌しながらトリエチルアミン2.77g、及び塩酸ヒドロキシルアミン1.9gを加えた。室温で24時間攪拌すると固体が析出し、反応が終了した後、濾紙で反応液をろ過し、乾燥し、化合物(I) ( $R_1$ 、 $R_2$ が=NOHである) 4.8gを得た(純度 95%)。

【0054】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(I)化合物 ( $R_1$ 、 $R_2$ が=NOHである)の測定された物理化学データは下記の通りであった。

40

【0055】

ESI-MS m/z:487.4(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDC1<sub>3</sub>): 0.85(s, 3H)、0.90(s, 3H)、0.97(s, 3H)、0.98(s, 3H)、1.10(s, 3H)、1.27(s, 3H)、1.28(s, 3H)、1.30-2.61(m, 23H)、2.85-2.95(m, 2H)、5.10-5.14(m, 1H)。

【0056】

実施例2

構造式が式(1)であるプロトパナキサジオール誘導体 ( $R_1$ 、 $R_2$ が-NH<sub>2</sub>である)の製造  
実施例1の化合物I ( $R_1$ 、 $R_2$ が=NOHである) 3gを精密に称量し無水テトラヒドロフラン50mlに溶解させて、攪拌しながら水素化リチウムアルミニウム0.5gを加え、80 で攪拌し

50

て3時間反応させた。TLCに反応終了が示された後、珪藻土で反応液をろ過して、乾くまで有機相を濃縮し、溶離剤としてジクロロメタンとメタノールとを20:1-5:1（体積比）で用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、化合物I（ $R_1$ 、 $R_2$ が $-NH_2$ である）1.2gを得た（純度95%）。

【0057】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(I)化合物（ $R_1$ 、 $R_2$ が $-NH_2$ である）の測定された物理化学データは下記の通りであった。

【0058】

ESI-MS  $m/z$ :459.3(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (300MHz、 $CDCl_3$ ) : 0.85(s,3H)、0.90(s,3H)、0.97(s,3H)、0.98(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.61(m,25H)、3.09(m,1H)、3.39(m,1H)、5.10-5.14(m,1H)。 10

【0059】

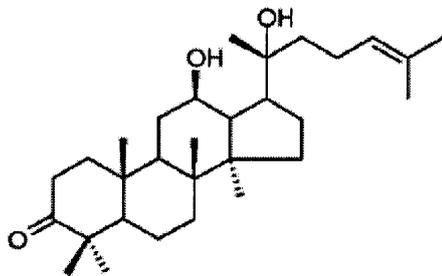
実施例3

構造式が式(I)であるプロトパナキサジオール誘導体（ $R_1$ が $-OH$ であり、 $R_2$ が $=NOH$ である）の製造

20(S)-プロトパナキサジオール（上海中薬創新研究センター）10gを精密に称量し無水ジクロロメタン250mlに溶解させて、攪拌しながらPDC（クロロジクロム酸ピリジニウム）10gを加えた。室温で24時間攪拌して反応が終了した後、珪藻土で反応液をろ過し、乾くまで有機相を濃縮し、溶離剤として酢酸エチルと石油エーテルとを1:10-1:5（体積比）で用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、化合物V 3.4gを得た（純度95%）。 20

【0060】

【化5】



化合物 V

30

【0061】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(V)化合物の測定された物理化学データは下記の通りであった。

【0062】

ESI-MS  $m/z$ :459.4(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR(300MHz、 $CDCl_3$ ) : 0.85(s,3H)、0.90(s,3H)、0.97(s,3H)、0.98(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.61(m,23H)、2.85-2.95(m,2H)、3.59(m,1H)、5.10-5.14(m,1H)。 40

【0063】

化合物V 3gを精密に称量し無水メタノール100mlに溶解させて、攪拌しながらトリエチルアミン0.77g、塩酸ヒドロキシルアミン0.5gを加えた。混合物を室温で24時間攪拌すると固体が析出し、反応が終了した後、濾紙で反応液をろ過し、乾燥して、化合物(I)（ $R_1$ が $-OH$ であり、 $R_2$ が $=NOH$ である）1.8gを得た（純度95%）。

【0064】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(I)化合物（ $R_1$ が $-OH$ であり、 $R_2$ が $=NOH$ である）の測定された物理化学データは下記の通りであった。

【0065】

ESI-MS  $m/z$ :474(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR(300MHz、 $CDCl_3$ ) : 0.85(s,3H)、0.90(s,3H)、0.97(s,3H)、0.98(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.61(m,24H)、2.05-2.10 50

(m, 1H)、3.59(m, 1H)、5.10-5.14(m, 1H)。

【 0 0 6 6 】

実施例4

構造が式(I)であるプロトパナキサジオール誘導体 ( $R_1$ が-OHであり、 $R_2$ が-NH<sub>2</sub>である)の製造

実施例3の化合物I ( $R_1$ が-OHであり、 $R_2$ が=NOHである) 3gを精密に称量し無水テトラヒドロフラン50mlに溶解させて、攪拌しながら水素化リチウムアルミニウム0.25gを加え、80℃で攪拌して3時間反応させた。TLCに反応終了が示された後、珪藻土で反応液をろ過して、乾燥するまで有機相を濃縮し、溶離剤としてジクロロメタンとメタノールとを20:1-5:1(体積比)で用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、化合物I ( $R_1$ が-OHであり、 $R_2$ が-NH<sub>2</sub>である) 1.2gを得た(純度95%)。

【 0 0 6 7 】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(I)化合物 ( $R_1$ が-OHであり、 $R_2$ が-NH<sub>2</sub>である)の測定された物理化学データは下記の通りであった。

【 0 0 6 8 】

ESI-MS m/z: 460.3(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>): 0.85(s, 3H)、0.90(s, 3H)、0.97(s, 3H)、0.98(s, 3H)、1.10(s, 3H)、1.27(s, 3H)、1.28(s, 3H)、1.30-2.61(m, 25H)、2.51-2.55(m, 1H)、3.59(m, 1H)、5.10-5.14(m, 1H)。

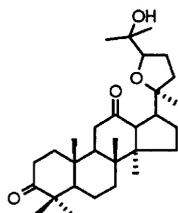
【 0 0 6 9 】

実施例5

構造式が式(II)であるプロトパナキサジオール誘導体 ( $R_1$ 、 $R_2$ が=NOHである)の製造  
ダンマル-20S-24(R, S)-エポキシ-3, 12, 25-トリオール(上海中薬創新研究センター) 10gを精密に称量し無水ジクロロメタン250mlに溶解させて、攪拌しながらPDC 20gを加えた。室温で24時間攪拌し、反応が終了した後、珪藻土で反応液をろ過して、乾くまで有機相を濃縮し、溶離剤として酢酸エチルと石油エーテルとを1:10-1:5(体積比)で用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、化合物IV 6gを得た(純度95%)。

【 0 0 7 0 】

【化6】



化合物 IV

【 0 0 7 1 】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(IV)化合物の測定された物理化学データは下記の通りであった。

【 0 0 7 2 】

ESI-MS m/z: 473.47(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>): 0.77(s, 3H)、0.85(s, 3H)、0.90(s, 3H)、0.97(s, 3H)、1.10(s, 3H)、1.27(s, 3H)、1.28(s, 3H)、1.30-2.23(m, 23H)、2.85-2.95(m, 2H)、3.84(m, 1H)。

【 0 0 7 3 】

化合物IV 5gを精密に称量し無水メタノール100mlに溶解させて、攪拌しながらトリエチルアミン2.8g、塩酸ヒドロキシルアミン2.0gを加えた。室温で24時間攪拌すると固体が析出し、反応が終了した後、濾紙で反応液をろ過して、乾燥し、化合物II ( $R_1$ 、 $R_2$ が=NOHである) 5.0g(純度95%)を得た。

【 0 0 7 4 】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(II)化合物( $R_1$ 、 $R_2$ が=NOHである)の測定された物理化学データは下記の通りであった。

【0075】

ESI-MS  $m/z$ : 503.35(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>): 0.77(s,3H)、0.85(s,3H)、0.90(s,3H)、0.97(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.23(m,23H)、3.01-3.09(d,2H)、3.84(m,1H)。

【0076】

実施例6

構造式が式(II)であるプロトパナキサジオール誘導体( $R_1$ 、 $R_2$ が-NH<sub>2</sub>である)の製造  
実施例5の化合物II( $R_1$ 、 $R_2$ が=NOH) 3gを精密に称量し無水テトラヒドロフラン50mlに溶解させて、攪拌しながら水素化リチウムアルミニウム0.5gを加え、80℃で攪拌して3時間反応させた。TLCに反応終了が示された後、珪藻土で反応液をろ過し、乾くまで有機相を濃縮し、溶離剤としてジクロロメタンとメタノールとを20:1-5:1(体積比)で用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、化合物II( $R_1$ 、 $R_2$ が-NH<sub>2</sub>である) 1.3gを得た(純度95%)。

10

【0077】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(II)化合物( $R_1$ 、 $R_2$ が-NH<sub>2</sub>である)の測定された物理化学データは下記の通りであった。

【0078】

ESI-MS  $m/z$ : 475.47(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>): 0.77(s,3H)、0.85(s,3H)、0.90(s,3H)、0.97(s,3H)、0.98(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.23(m,22H)、3.40(d,1H)、3.52(m,1H)、3.84(d,1H)。

20

【0079】

実施例7

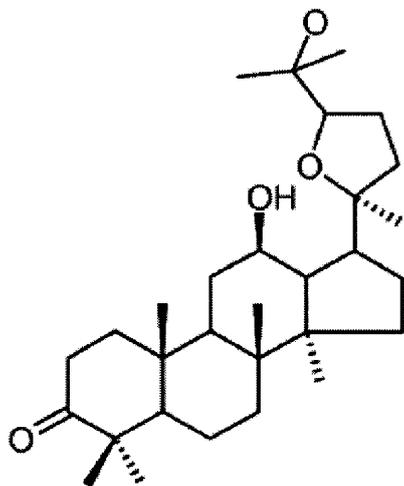
構造式が式(II)であるプロトパナキサジオール誘導体( $R_1$ が-OHであり、 $R_2$ が=NOHである)の製造

ダンマル-20S-24(R,S)-エポキシ-3,12,25-トリオール(上海中薬創新研究センター) 10gを精密に称量し無水ジクロロメタン250mlに溶解させて、攪拌しながらPDC 10gを加えた。室温で24時間攪拌し、反応が終了した後、珪藻土で反応液をろ過して、乾くまで有機相を濃縮し、溶離剤として酢酸エチルと石油エーテルとを1:10-1:5(体積比)で用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、化合物VI 4gを得た(純度95%)。

30

【0080】

【化7】



40

化合物 VI

【0081】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(VI)化合物の測定された物理化学データは下記の

50

通りであった。

【 0 0 8 2 】

ESI-MS  $m/z$ :475.47(M+H)<sup>-</sup> <sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 0.77(s,3H)、0.85(s,3H)、0.90(s,3H)、0.97(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.23(m,25H)、3.59(m,1H)、3.84(m,1H)。

【 0 0 8 3 】

化合物VI 5gを精密に称量し無水メタノール100mlに溶解させて、攪拌しながらトリエチルアミン1.4g、塩酸ヒドロキシルアミン1.0gを加えた。室温で24時間攪拌すると、固体が析出し、反応が終了した後、濾紙で反応液をろ過し、乾燥し、化合物II (R<sub>1</sub>が-OHであり、R<sub>2</sub>が=NOHである) 4.0gを得た(純度95%)。

10

【 0 0 8 4 】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(II)化合物(R<sub>1</sub>が-OHであり、R<sub>2</sub>が=NOHである)の測定された物理化学データは下記の通りであった。

【 0 0 8 5 】

ESI-MS  $m/z$ :490.02(M+H)<sup>-</sup> <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) : 0.77(s,3H)、0.85(s,3H)、0.90(s,3H)、0.97(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.61(m,23H)、3.15-3.17(m,1H)、3.84(m,1H)。

【 0 0 8 6 】

実施例8

構造式が式(II)であるプロトパナキサジオール誘導体(R<sub>1</sub>が-OHであり、R<sub>2</sub>が-NH<sub>2</sub>である)の製造

20

実施例7の化合物II (R<sub>1</sub>が-OHであり、R<sub>2</sub>が=NOHである) 3gを精密に称量し無水テトラヒドロフラン50mlに溶解させて、攪拌しながら水素化リチウムアルミニウム0.25gを加え、80℃で攪拌して3時間反応させた。TLCに反応終了が示された後、珪藻土で反応液をろ過して、乾くまで有機相を濃縮し、溶離剤としてジクロロメタンとメタノールとを20:1-5:1(体積比)で用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、化合物II (R<sub>1</sub>が-OHであり、R<sub>2</sub>が-NH<sub>2</sub>である) 0.82gを得た(純度95%)。

【 0 0 8 7 】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(II)化合物(R<sub>1</sub>が-OHであり、R<sub>2</sub>が-NH<sub>2</sub>である)の測定された物理化学データは下記の通りであった。

30

【 0 0 8 8 】

ESI-MS  $m/z$ :475.47(M+H)<sup>-</sup> <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) : 0.77(s,3H)、0.85(s,3H)、0.90(s,3H)、0.97(s,3H)、0.98(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.23(m,22H)、2.52(m,1H)、3.38(d,1H)、3.52(m,1H)、3.84(d,1H)。

【 0 0 8 9 】

実施例9

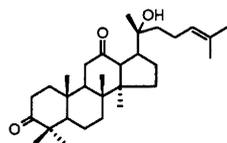
構造式が式(I)であるプロトパナキサジオール誘導体(R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が=NOHである)の製造

20(S)-プロトパナキサジオール(上海中薬創新研究センター) 10gを精密に称量し無水ジクロロメタン250mlに溶解させて、攪拌しながらDess-Martin試薬(デス-マーチン試薬) 20gを加えた。室温で24時間攪拌し、反応が終了した後、水で反応液をクエンチして、乾くまで有機相を濃縮し、溶離剤として酢酸エチルと石油エーテルとを1:10-1:5(体積比)で用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、化合物III 5.2gを得た(純度97%)。

40

【 0 0 9 0 】

## 【化 8】



化合物 III

## 【 0 0 9 1】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(III)化合物の測定された物理化学データは下記の通りであった。

10

## 【 0 0 9 2】

ESI-MS  $m/z$ :457.4(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDC1<sub>3</sub>) : 0.85(s, 3H)、0.90(s, 3H)、0.97(s, 3H)、0.98(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.61(m,24H)、2.85-2.95(m,1H)、5.10-5.14(m,1H)。

## 【 0 0 9 3】

化合物III 5gを精密に称量し無水メタノール100mlに溶解させて、攪拌しながらトリエチルアミン2.77g、塩酸ヒドロキシルアミン1.9gを加えた。室温で24時間攪拌すると、固体が析出し、反応が終了した後、濾紙で反応液をろ過して、乾燥し、化合物I (R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が=NOHである) 4.8gを得た(純度95%)。

## 【 0 0 9 4】

20

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(I)化合物(R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が=NOHである)の測定された物理化学データは下記の通りであった。

## 【 0 0 9 5】

ESI-MS  $m/z$ :487.4(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (300MHz,CDC1<sub>3</sub>) : 0.85(s,3H)、0.90(s,3H)、0.97(s,3H)、0.98(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.61(m,23H)、2.85-2.95(m,2H)、5.10-5.14(m,1H)。

## 【 0 0 9 6】

## 実施例10

構造式が式(I)であるプロトパナキサジオール誘導体(R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が-NH<sub>2</sub>である)の製造  
 実施例1の化合物I (R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が=NOHである) 3gを精密に称量しn-プロパノール50mlに溶解させて、攪拌しながらナトリウム1.7gを加え、100℃で3時間攪拌して反応させた。TLCに反応終了が示された後、反応をクエンチし、乾くまで有機相を濃縮させ、溶離剤としてジクロロメタンとメタノールとを20:1-5:1(体積比)で用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、化合物I (R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が-NH<sub>2</sub>である) 1.5gを得た(純度96%)。

30

## 【 0 0 9 7】

ESI-MS及びNMRにて構造を測定し、式(I)化合物(R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が-NH<sub>2</sub>である)の測定された物理化学データは下記の通りであった。

## 【 0 0 9 8】

ESI-MS  $m/z$ :459.3(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDC1<sub>3</sub>) : 0.85(s,3H)、0.90(s,3H)、0.97(s,3H)、0.98(s,3H)、1.10(s,3H)、1.27(s,3H)、1.28(s,3H)、1.30-2.61(m,25H)、3.09(m,1H)、3.39(m,1H)、5.10-5.14(m,1H)。

40

## 【 0 0 9 9】

## 実施例11

化合物I(上記実施例1~4、9及び10から得られたいずれか一つの化合物I)10gに適量の乳糖を加えて均一に混合させた。70%のエタノールを接着剤として、粒子に成型し、得られた粒子をカプセルに充填した。各カプセルは化合物Iを20mg含んでいる。

## 【 0 1 0 0】

## 実施例12

化合物I(上記実施例1~4、9及び10から得られたいずれか一つの化合物I)10gに適量の乳糖を加えて均一に混合させた。70%のエタノールを接着剤として、粒子に成型して乾燥

50

させ、適量のステアリン酸マグネシウムを加えて、錠剤化させて錠剤を得た。各錠剤は化合物Iを50mg含んでいる。

【0101】

実施例13

適量の乳化剤（トウェインまたはスパンなど）を水に溶解させ、化合物I（上記実施例1～4、9及び10から得られたいずれか一つの化合物I）を加え、研磨することで初期の乳剤を作成し、1000mlになるように水を加え、経口液を得た。

【0102】

実施例14

適量の乳化剤（トウェインまたはスパンなど）を注射用水に溶解させ、化合物I（上記実施例1～4、9及び10から得られたいずれか一つの化合物I）を加えて、ろ過し、滅菌してポッティングを行うことで注射液を得た。

10

【0103】

化合物IIが含まれた相応の製剤の製造方法は、実施例11～14と同様であった。

【0104】

本実験例は、本発明に係るプロトパナキサジオール誘導体の抗うつ活性を検討することを目的とした。

【0105】

実験例1

マウス強制水泳法後天性絶望うつモデル試験

20

（1）実験動物：

品種：クリーンレベル昆明マウス；性別：オス；体重：18-22g。

由来：上海斯莱克実験動物有限責任公司、ライセンス番号：SCXK(滬)2007-0005。

【0106】

（2）薬品

20(S)-プロトパナキサジオール、化合物I、II（それぞれ実施例1-8の化合物である）、塩酸ベンラファキシン。

【0107】

調製：粉末状薬品をブランク溶媒に溶解させ、超音波にて溶解促進した。

【0108】

（3）実験方法及び結果

すべてのマウスを事前に選別せずにランダムにグループに分けた。図1～8に示された薬品及び使用量に応じて（図1～8がそれぞれ実施例1～8から得られた薬品と対応し、ベンラファキシンのグループと20(S)-プロトパナキサジオールのグループとは剤型が同じである）、注射により薬品を4日間投与した後、強制水泳実験を行った。水泳モデルの持続時間が6分間であり、最後の4分間内の停止無動時間を計測し、その結果を図1～8に示した。

30

【0109】

（4）結論

「後天性絶望」試験における強制水泳モデルを採用して検討したことによれば、誘導体I及びIIでは、異なる使用量の場合、いずれもマウスの水泳無動時間を明らかに短縮でき、また、使用量が陽性対照ベンラファキシンより遥かに低く、且つ同じ使用量（0.75mg/kg）の場合、活性が20(S)-プロトパナキサジオールより明らかに強いことが分かった。

40

【0110】

実験例2

マウス尾懸垂法後天性絶望うつモデル試験

（1）実験動物：

品種：クリーンレベルICRマウス；性別：オス；体重：22-24g。

由来：上海斯莱克公司、合格証書番号：SCXK(滬)2007-0005

【0111】

（2）実験薬品及び機器

50

20(S)-プロトパナキサジオール、化合物I、II（それぞれ実施例1-8の化合物である）、塩酸ペンラファキシン。

【0112】

上海移数信息科技有限公司から提供されたZH-XWT型尾懸垂実験動画解析システム。

【0113】

(3) 実験方法及び結果

すべてのマウスを事前に選別せずにランダムにグループに分けた。図9～16に示された薬品及び使用量に応じて（図9～16がそれぞれ実施例1～8から得られた薬品と対応し、ペンラファキシンのグループと20(S)-プロトパナキサジオールとのグループは剤型が同じである）、注射により薬品を4日間投与した後、尾懸垂実験を行った。

10

【0114】

具体的には、マウスの尾部の先端から1cmのところを、マウスの尾部を曲げないように直径1cmのPVC管にテープで貼り付けた後、PVC管を架空し、頭部が台面から5cm離れるようにマウスを倒懸させ、互いに妨害できないように隔板で2匹ずつ離され、各動物の6分間の累積無動時間を観測した（無動の指標とは、呼吸以外、すべての肢体が無動であることを意味する）。最初の1分間又は2分間にマウスを適応させ、マウスの最後の5分間の累積無動時間、絶対無動時間、あがき時間を機器で記測し、且つ騒音の妨害を受けないように静かな観察環境を維持した。その結果を図9～16に示した。

【0115】

(4) 結論

「後天性絶望」試験における尾懸垂モデルを採用して検討したことによれば、誘導体I、IIでは、異なる用量の場合、いずれもマウスの尾懸垂無動時間を明らかに短縮でき、また、使用量が陽性対照ペンラファキシンより遥かに低く、且つ同じ使用量（0.75mg/kg）の場合、活性が20(S)-プロトパナキサジオールより明らかに強いことが分かった。

20

【0116】

実施例3

ラットの慢性的な予測不可能な軽度のストレスうつモデル（CUMS）試験

(1) 実験動物

品種：Wistarラット；性別：オス；体重：200g。

由来：上海スライク公司より提供；合格証書番号：SCXK(滬)2012-0002。

30

【0117】

(2) 実験薬品及び機器

化合物I、II（それぞれ実施例1及び実施例5から得られた化合物である）、塩酸ペンラファキシン。

【0118】

(3) 実験方法及び結果

実験方法：ラットに対して一週間の適応性飼育を行った後、CUMSプロセスを進行する。

【0119】

1) 糖水の偏愛実験：始めからの24時間内に、すべての動物に1%のショ糖水を投与した；次の24時間において、1%のショ糖水と一般的な飲用水とを同時に投与し、次に、23時間断食及び断水した後、糖水の偏愛実験を行った：動物に1%のショ糖水と一般的な飲用水とを同時に投与し、飲水瓶の重量を称量することにより1時間内に動物がショ糖水と一般的な飲用水とを飲んだ量を測定した。動物の体重、液体の消耗量及び糖水消耗量に基づいて動物を均一にグループに分け、慢性的な予測不可能な軽度のストレス刺激を行った。

40

【0120】

2) CUMS実験：毎週10種類以上のストレス刺激因子をラットへ交互に投与し、ストレスとして因子の刺激持続時間及び次に投与される刺激を予測できないようにさせた。刺激の要素には、フラッシュ刺激、騒音刺激、ケージの傾き、及び不慣れな匂いの環境下での飼育、断食、断水が含まれる。

【0121】

50

3) 検測方法：毎週に21時間断食及び断水した後、液体の消耗量を測定し、各動物の体重、液体総摂取量、水摂取量及び糖水摂取量を計測した。各ラットの糖水偏愛率 [ 偏愛 = (糖水摂取量 / 液体総摂取量) × 100% ] 及び体重1gあたりの糖水消耗量を算出した。

【 0 1 2 2 】

結果を下記の表に示す。

【 0 1 2 3 】

【表 1】

表 1：各グループの CUMS ラットの糖水摂取量に対する影響 (n=10、 $\bar{x} \pm SD$ )

グループ	糖水摂取百分率 (%)				
	3 週目	4 週目	5 週目	6 週目	7 週目
モデルグループ (ブランク溶媒)	0.76±0.18	0.73±0.11	0.64±0.14	0.65±0.15	0.62±0.16
ベンラファキシングループ 20mg/kg	0.81±0.09	0.88±0.05	0.83±0.09**	0.85±0.06**	0.84±0.11**
化合物 I 1.5 mg/kg	0.76±0.09	0.85±0.09	0.87±0.11**	0.88±0.15*	0.89±0.18*
化合物 I 0.75 mg/kg	0.77±0.14	0.83±0.18	0.82±0.14**	0.81±0.13*	0.80±0.15*
化合物 I 0.375 mg/kg	0.82±0.14	0.82±0.16	0.70±0.18	0.70±0.15	0.69±0.25
化合物 II 1.5 mg/kg	0.87±0.16	0.85±0.18	0.86±0.09**	0.86±0.16*	0.88±0.18**
化合物 II 0.75 mg/kg	0.76±0.16	0.82±0.10	0.81±0.12**	0.82±0.13*	0.81±0.17*
化合物 II 0.375 mg/kg	0.80±0.09	0.81±0.05	0.78±0.09	0.79±0.06	0.77±0.11

モデルグループと比べ、\*\*P<0.01、\*P<0.05。

【 0 1 2 4 】

(4) 結論

表1から分かるように、モデルグループのラットの糖水偏愛程度 (摂取量) は漸進的な低下を示した。

【 0 1 2 5 】

20mg/kgのベンラファキシンは、4週目からCUMSラットの糖水摂取量を向上させることができ、5週目までに、モデルグループと比べて統計学的に有意な差が現れた (P<0.01)。

【 0 1 2 6 】

1.5mg/kg及び0.75mg/kgの化合物I、化合物IIは、4週目から、CUMSラットの糖水摂取量は向上の傾向があり、5週目から、モデルグループと比べて統計学的に有意な差が現れた (P<0.01または0.05)。0.375mg/kgの化合物は効果が明らかではなかった。当該モデルの有効な使用量も同様に陽性対照としてのベンラファキシシンの使用量より低かった。

【 0 1 2 7 】

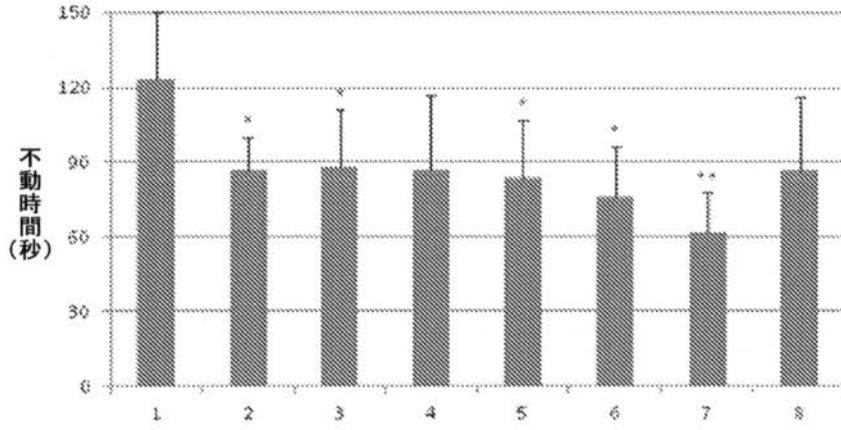
前記のように、一般的な説明及び具体的な実施形態によって本発明を詳細に説明したが、本発明を基づいて、本発明に対して補正または改良をすることができることは、当業者にとって自明である。従って、本発明の主旨を逸れないような補正または改良も、すべて本発明の保護しようとする範囲に属する。

【産業上の利用可能性】

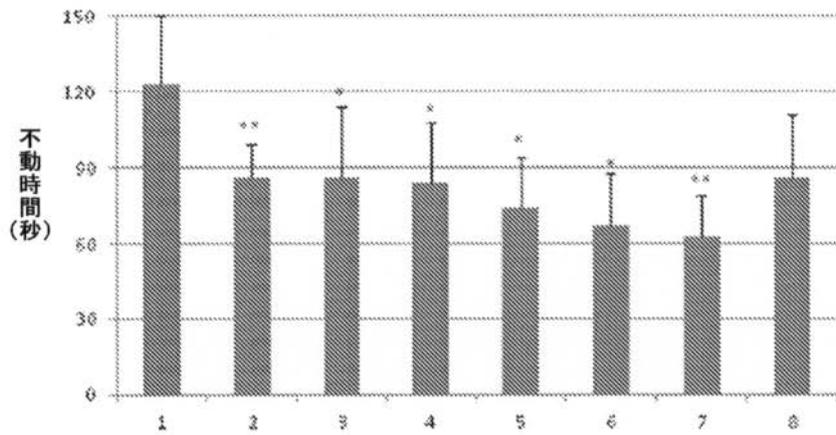
【 0 1 2 8 】

本発明は、プロトパナキサジオール構造を修飾して、ユニークな構造を持つ複数の新規化合物を得た。生体内の薬理実験によって、これらの化合物は、より強い抗うつ活性を有し、うつ型の精神疾患を予防または治療するための薬物の活性成分として用いられ、広い用途及び開発の見通しを有することが認められた。

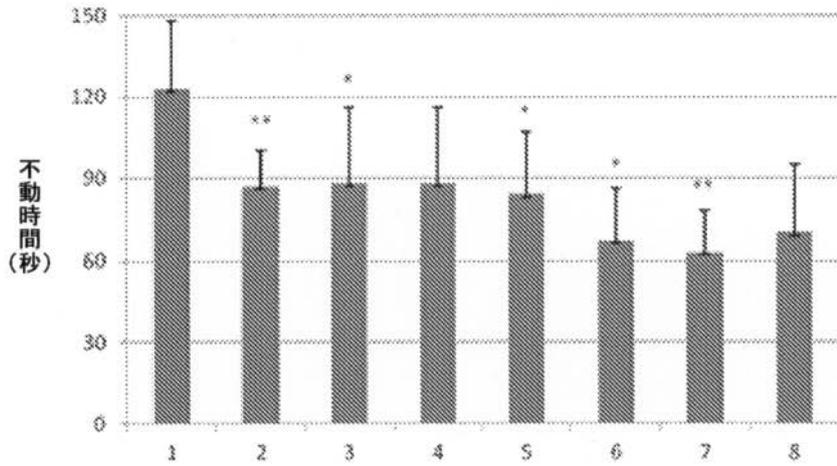
【 図 1 】



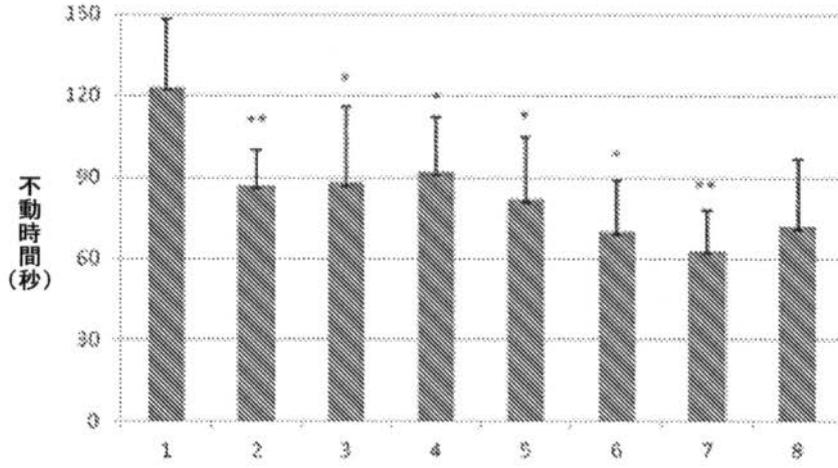
【 図 2 】



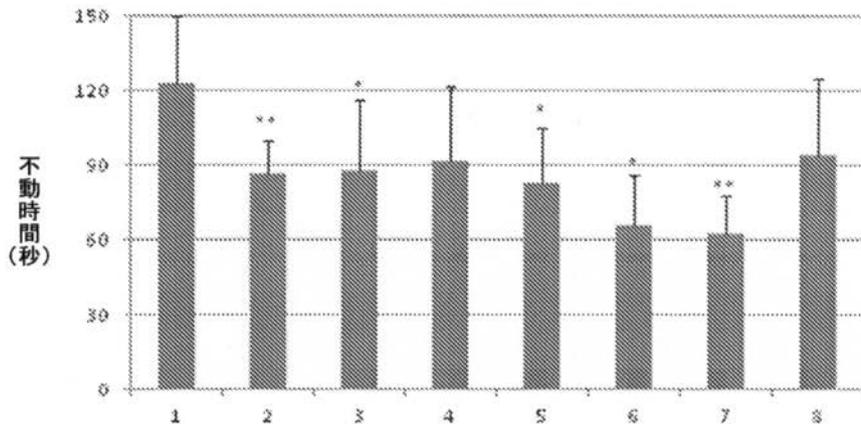
【 図 3 】



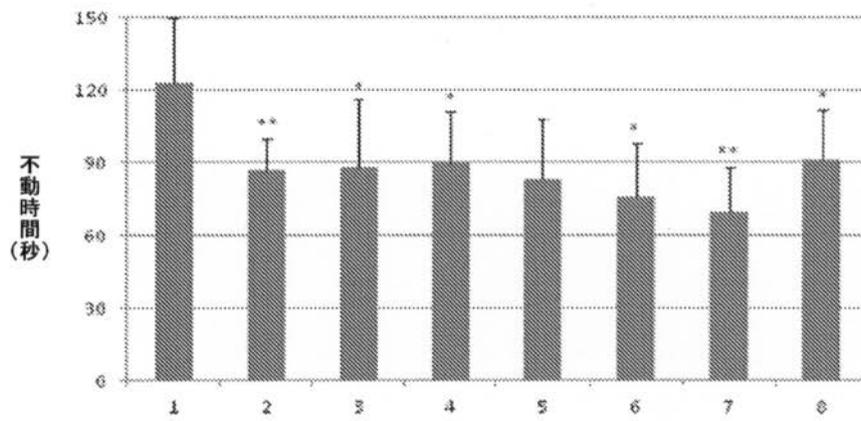
【 図 4 】



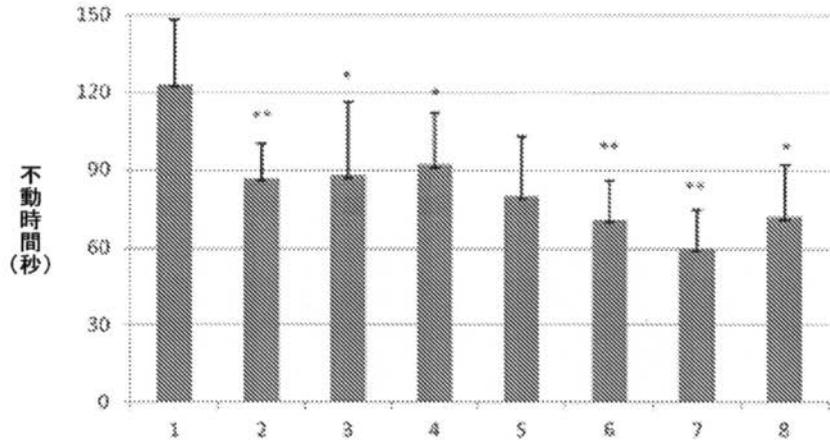
【 図 5 】



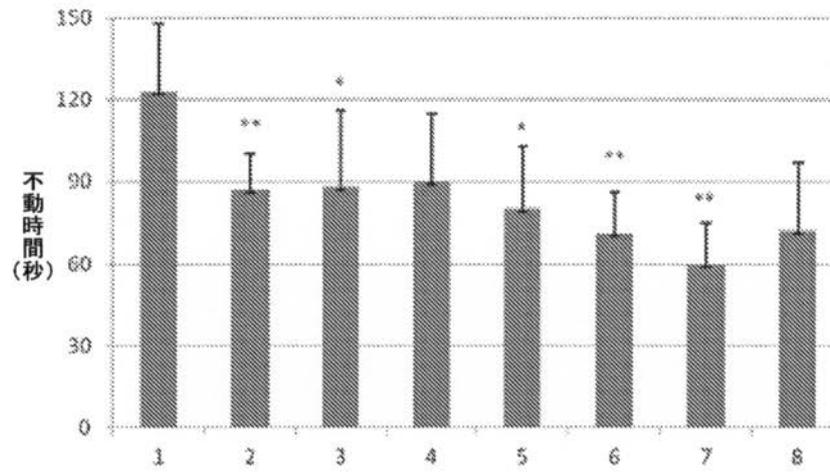
【 図 6 】



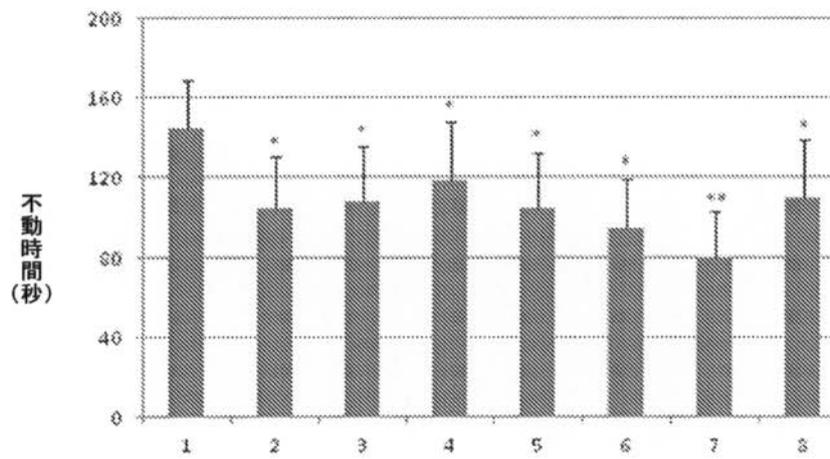
【 図 7 】



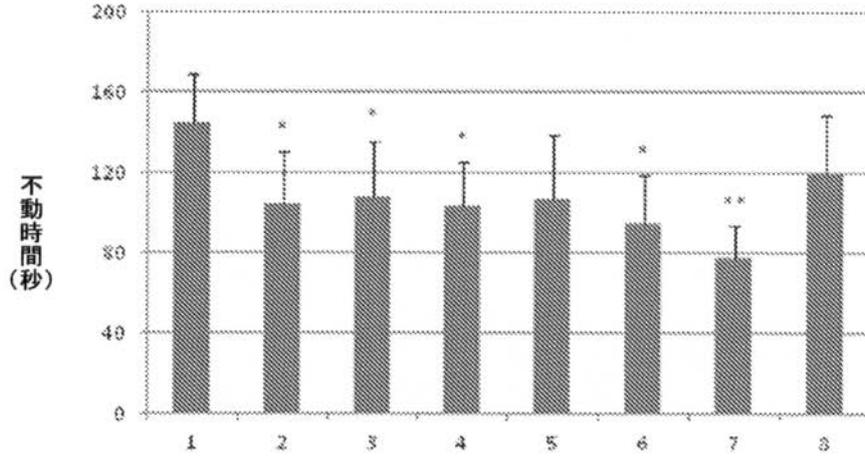
【 図 8 】



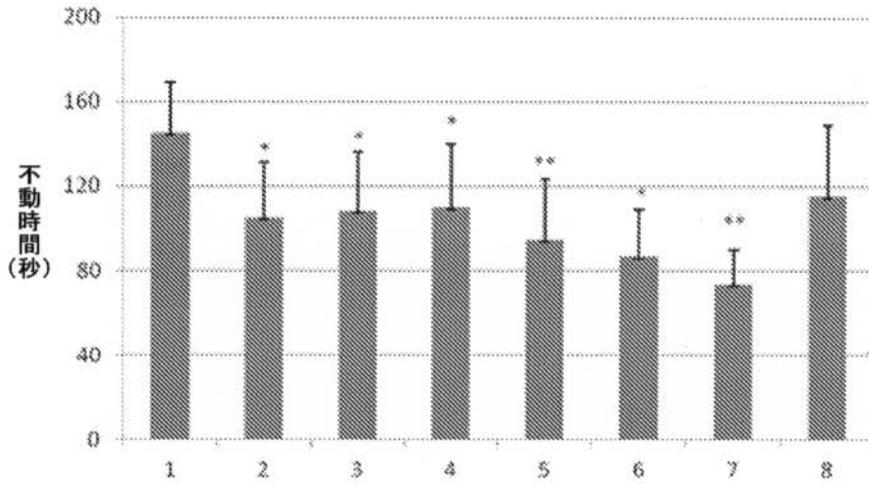
【 図 9 】



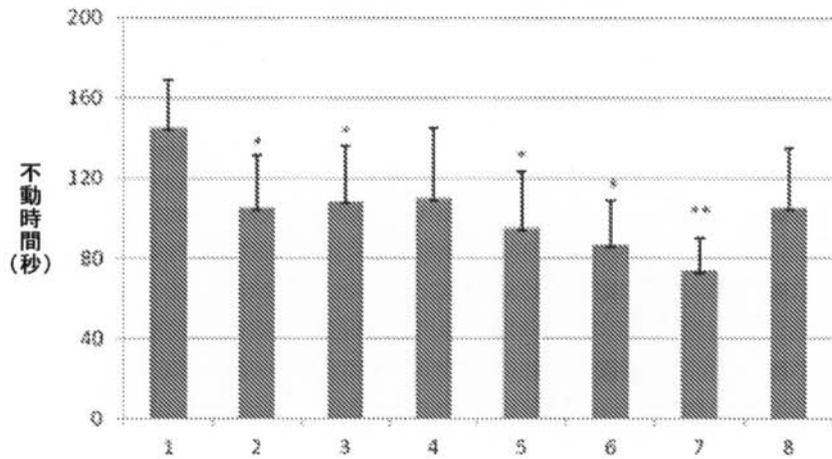
【 図 1 0 】



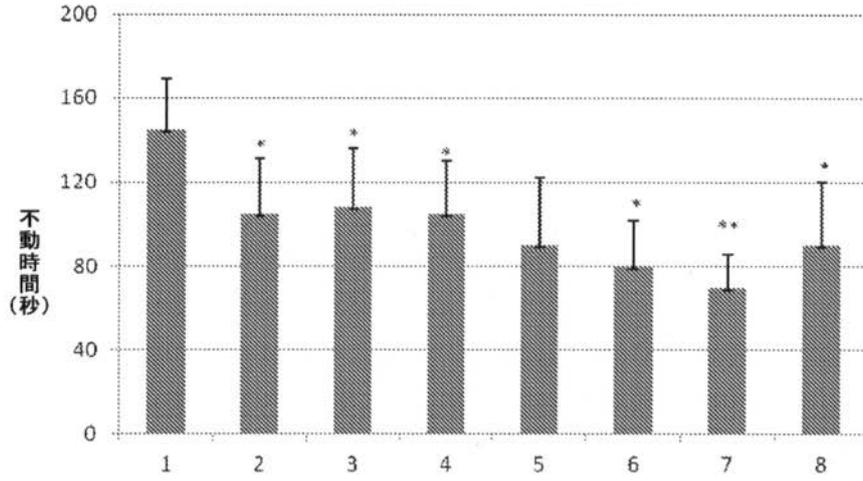
【 図 1 1 】



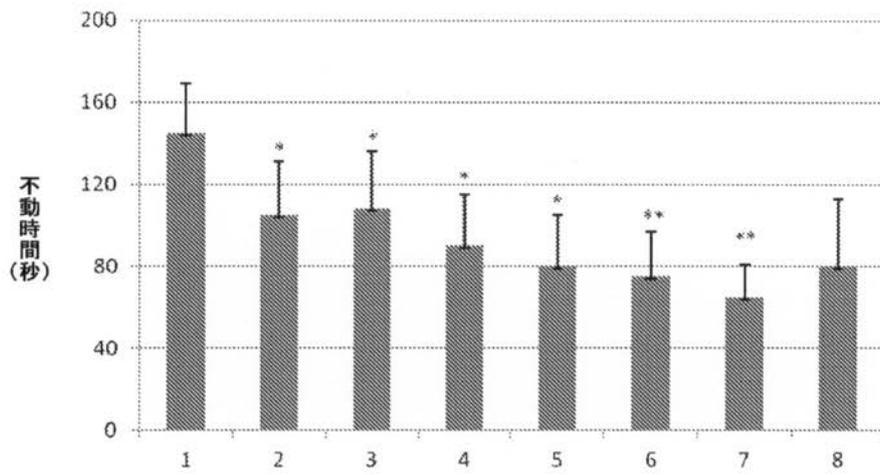
【 図 1 2 】



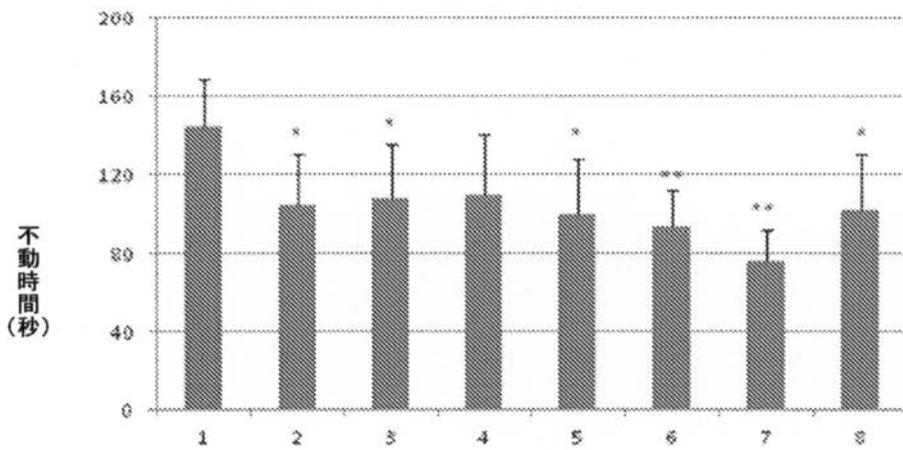
【 図 1 3 】



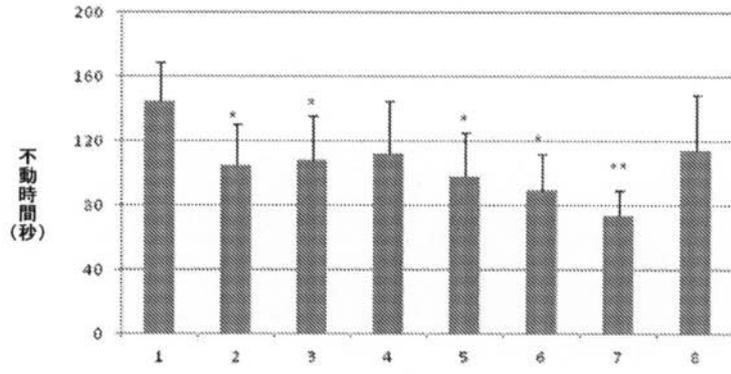
【 図 1 4 】



【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



## 【 國際調查報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/CN2014/071500</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
See the extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07J 41/-, A61K 31/-, A61P 25/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, CNABS, WPI, EPODOC, REGISTRY, CAPLUS: depression, protopanaxdaol, panax, derivative, depression, substructure search according to formula I or II.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1895256 A (SHANGHAI INNOVATIVE RESEARCH CENTER OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE), 17 January 2007 (17.01.2007), the whole document	1-10
A	CN 102018716 A (WANG, Zejun), 20 April 2011 (20.04.2011), the whole document	1-10
A	CN 102731603 A (SHANGHAI LANDISI BIOLOGICAL MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.), 17 October 2012 (17.10.2012), description, page 1, paragraph 0005	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 17 March 2014 (17.03.2014)	Date of mailing of the international search report <b>03 April 2014 (03.04.2014)</b>	
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer <b>WANG, Shaohua</b> Telephone No.: (86-10) <b>62086353</b>	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/CN2014/071500**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1895256 A	17.01.2007	CN 100438876 C	03.12.2008
CN 102018716 A	20.04.2011	None	
CN 102731603 A	17.10.2012	None	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/CN2014/071500****A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07J 41/00 (2006.01) i

A61K 31/575 (2006.01) i

A61K 31/58 (2006.01) i

A61P 25/24 (2006.01) i

A61P 25/18 (2006.01) i

国际检索报告		国际申请号 <b>PCT/CN2014/071500</b>
<b>A. 主题的分类</b>		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b>		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07J41/-, A61K31/-, A61P25/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNKI, CNABS, WPI, EPODOC, REGISTRY, CAPLUS; 原人参二醇, 人参, 衍生物, 抑郁, protopanaxdaol, panax, derivative, depresstion, 根据式 I 或 II 的子结构检索。		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1895256 A (上海中药创新研究中心), 17.1 月 2007 (17.01.2007) 全文	1-10
A	CN 102018716 A (王泽君), 20.4 月 2011 (20.04.2011) 全文	1-10
A	CN 102731603 A (上海兰蒂斯生物医药科技有限公司), 17.10 月 2012 (17.10.2012) 说明书第 1 页第 0005 段	1-10
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)		“&” 同族专利的文件
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
国际检索实际完成的日期 17.3 月 2014 (17.03.2014)	国际检索报告邮寄日期 <b>03.4 月 2014 (03.04.2014)</b>	
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	授权官员  王少华 电话号码: (86-10) 62086353	

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 <b>PCT/CN2014/071500</b>	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1895256 A	17.01.2007	CN 100438876 C	03.12.2008
CN 102018716 A	20.04.2011	无	
CN 102731603 A	17.10.2012	无	

国际检索报告

国际申请号  
**PCT/CN2014/071500**

**A. 主题的分类**

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07J 41/00(2006.01) i

A61K 31/575(2006.01)i

A61K 31/58(2006.01)i

A61P 25/24(2006.01)i

A61P 25/18(2006.01)i

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
<b>C 0 7 J</b>	<b>17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 J</b>	<b>17/00</b>		
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/08</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/08</b>		
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>		
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/48</b>		
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>		

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 盧寿福  
中国上海市浦東新区張江高科技園區春暁路439号1号楼

(72) 発明者 許長江  
中国上海市浦東新区張江高科技園區春暁路439号1号楼

(72) 発明者 楊子榮  
中国上海市浦東新区張江高科技園區春暁路439号1号楼

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA31 AA36 AA53 BB01 BB11 CC01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 DA11 DA12 MA01 MA04 MA34 MA35  
MA37 MA41 MA52 NA14 ZA12 ZA18  
4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE03 EE10 FF02 FF06 GG03 GG05  
HH01 JJ03 KK01 LL02 LL03 LL06 LL09 MM01 NN01 PA02  
PA05 PA13 PB05 QQ01 RR09