

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成22年7月8日(2010.7.8)

【公開番号】特開2009-1502(P2009-1502A)

【公開日】平成21年1月8日(2009.1.8)

【年通号数】公開・登録公報2009-001

【出願番号】特願2007-161120(P2007-161120)

【国際特許分類】

A 6 1 K	8/36	(2006.01)
A 6 1 K	8/64	(2006.01)
A 6 1 K	8/42	(2006.01)
A 6 1 K	8/37	(2006.01)
A 6 1 K	8/39	(2006.01)
A 6 1 K	8/49	(2006.01)
A 6 1 K	8/04	(2006.01)
A 6 1 Q	19/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	8/36
A 6 1 K	8/64
A 6 1 K	8/42
A 6 1 K	8/37
A 6 1 K	8/39
A 6 1 K	8/49
A 6 1 K	8/04
A 6 1 Q	19/00

【手続補正書】

【提出日】平成22年5月24日(2010.5.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

1) , - ビス( - N - (炭素数10~30)アシルグルタミル)リジン及び/又はその塩と、2)セラミド及び/又はその類縁体から選択される1種乃至は2種以上と、3)グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びピログルタミン酸グリセリン脂肪酸エステルから選択される1種乃至は2種以上と、4)ウルソール酸、ウルソール酸誘導体及びこれらの塩から選択される1種乃至は2種以上とを含有するベシクル。

【請求項2】

前記 , - ビス( - N - (炭素数10~30)アシルグルタミル)リジンにおけるアシル基は、ラウロイル基であることを特徴とする、請求項1に記載のベシクル。

【請求項3】

前記セラミド及び/又はその誘導体は、セラミド・タイプII又はセラミド・タイプIであることを特徴とする、請求項1又は2に記載のベシクル。

【請求項4】

前記グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びピログルタミン酸グリセリン脂肪酸エステルから選択される1種乃至は2種以上は、ジグリセリンモノオレ-

ト、ジグリセリンモノイソステアレート、デカグリセリンモノオレート、デカグリセリンモノイソステアレート、デカグリセリンペントオレート及びデカグリセリンペントアイソステアレートから選択される1種乃至は2種以上である、請求項1～3何れか1項に記載のベシクル。

【請求項5】

前記ウルソール酸の誘導体が、ウルソール酸の炭素数1～20の炭化水素基エステル又はウルソール酸のリン酸エステルであることを特徴とする、請求項1～4何れか1項に記載のベシクル。

【請求項6】

請求項1～5何れか1項に記載のベシクルを含有する形態で、1) , - ビス( - N - (炭素数10～30)アシルグルタミル)リジン及び/又はその塩と、2)セラミド及び/又はその類縁体から選択される1種乃至は2種以上と、3)グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びピログルタミン酸グリセリン脂肪酸エステルから選択される1種乃至は2種以上と、4)ウルソール酸、ウルソール酸誘導体及びこれらの塩から選択される1種乃至は2種以上とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

【特許文献1】特開平08-165231号公報

【特許文献2】特開平08-208424号公報

【特許文献3】再表01/072265号公報

【特許文献4】特開平11-12122号公報

【特許文献5】WO06/132033

【特許文献6】特開2006-335651号公報

【特許文献7】特表2003-508486号公報

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

この様な状況に鑑みて、本発明者らは、ウルソール酸乃至はその誘導体を含有する皮膚外用剤に於いて、製剤配合性と汎用性とを向上せしめる技術を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、1) , - ビス( - N - (炭素数10～30)アシルグルタミル)リジン及び/又はその塩と、2)セラミド及び/又はその類縁体から選択される1種乃至は2種以上と、3)グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びピログルタミン酸グリセリン脂肪酸エステルから選択される1種乃至は2種以上と、4)ウルソール酸、ウルソール酸誘導体及びこれらの塩から選択される1種乃至は2種以上とを用いて、ベシクルを形成せしめ、これを皮膚外用剤に含有させることにより、ウルソール酸乃至はその誘導体の製剤安定性を顕著に向上せしめることを見いだし、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は以下に示すとおりである。

<1> 1) , - ビス( - N - (炭素数10～30)アシルグルタミル)リジン及び/又はその塩と、2)セラミド及び/又はその類縁体から選択される1種乃至は2種以上と、3)グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びピログルタミン酸グリセリン脂肪酸エステルから選択される1種乃至は2種以上と、4)ウルソール酸、ウルソール酸誘導体及びこれらの塩から選択される1種乃至は2種以上とを含有するベシクル。

< 2 > 前記 , - ビス ( - N - ( 炭素数 10 ~ 30 ) アシルグルタミル ) リジンにおけるアシル基は、ラウロイル基であることを特徴とする、< 1 > に記載のベシクル。

< 3 > 前記セラミド及び / 又はその誘導体は、セラミド・タイプ I I 又はセラミド・タイプ I I I であることを特徴とする、< 1 > 又は < 2 > に記載のベシクル。

< 4 > 前記グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びピログルタミン酸グリセリン脂肪酸エステルから選択される 1 種乃至は 2 種以上は、ジグリセリンモノオレート、ジグリセリンモノイソステアレート、デカグリセリンモノオレート、デカグリセリンモノイソステアレート、デカグリセリンペントオレート及びデカグリセリンペントアイソステアレートから選択される 1 種乃至は 2 種以上である、< 1 > ~ < 3 > 何れか 1 項に記載のベシクル。

< 5 > 前記ウルソール酸の誘導体が、ウルソール酸の炭素数 1 ~ 20 の炭化水素エステル又はウルソール酸のリン酸エステルであることを特徴とする、< 1 > ~ < 4 > 何れか 1 項に記載のベシクル。

< 6 > < 1 > ~ < 5 > 何れか 1 項に記載のベシクルを含有する形態で、1) , - ビス ( - N - ( 炭素数 10 ~ 30 ) アシルグルタミル ) リジン及び / 又はその塩と、2) セラミド及び / 又はその類縁体 から選択される 1 種乃至は 2 種以上 と、3) グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びピログルタミン酸グリセリン脂肪酸エステルから選択される 1 種乃至は 2 種以上と、4) ウルソール酸、ウルソール酸誘導体及びこれらの塩から選択される 1 種乃至は 2 種以上とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

#### 【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

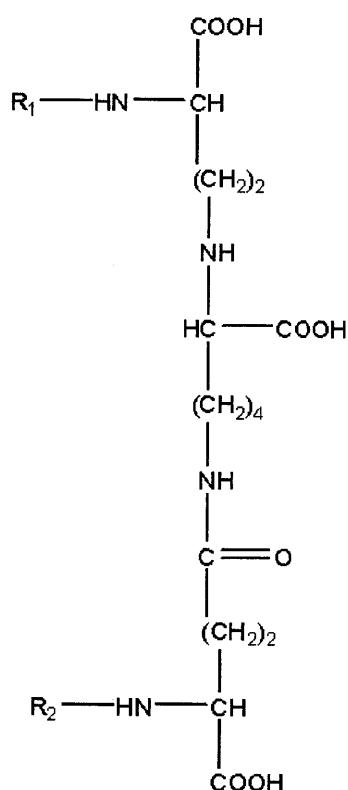
【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

【化 1】



式 1 (但し、式中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> はそれぞれ独立に炭素数 10 ~ 30 のアシル基を表す。)

#### 【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

(2) 本発明のベシクルの必須成分であるセラミド

本発明のベシクルは、セラミドを必須成分として含有することを特徴とする。セラミドとしては、通常タイプ1～タイプ7の7タイプが存することが知られており、それらのいずれもが利用できるが、その中では特にタイプ2が好ましく、N-ステアロイルジヒドロキシスフィンゴシンが特に好ましい。この様なセラミドには市販品が存し、かかる市販品を購入し、利用することが出来る。この様な市販品のうち、好ましいものとしては、タイプ1である、N-(27-オクタデカノイルオキシ-ヘプタコサノイル-)-フィトスフィンゴシンを成分とする、「Ceramide I」(コスモファーム社製)、タイプ2であるN-ステアロイルジヒドロキシスフィンゴシンを成分とする、「セラミドTIC-001」(高砂香料工業株式会社製)、タイプ3であるN-ステアロイルフィトスフィンゴシンを成分とする「Ceramide III」(コスモファーム社製)、タイプ3であるN-リノレオイルフィトスフィンゴシンを成分とする「Ceramide IIIA」(コスモファーム社製)、タイプ3であるN-オレオイルフィトスフィンゴシンを成分とする「Ceramide IIIB」(コスモファーム社製)、タイプ6であるN-2-ヒドロキシステアロイルフィトスフィンゴシンを成分とする、「Ceramide VI」(コスモファーム社製)等が好ましく例示できる。これらは唯一種を含有することも出来るし、2種以上を組み合わせて含有させることも出来る。本発明のベシクルでは、かかる成分は前記、-ビス(-N-(炭素数10～30)アシルグルタミル)リジンのつくるベシクル構造を強化する作用を有する。かかる効果を奏するためには、ベシクル全量に対し、最低量で1質量%、より好ましくは5質量%、上限値として50質量%、より好ましくは10質量%含有することが好ましい。かかる成分が多すぎても、前記効果を奏さない場合が存する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

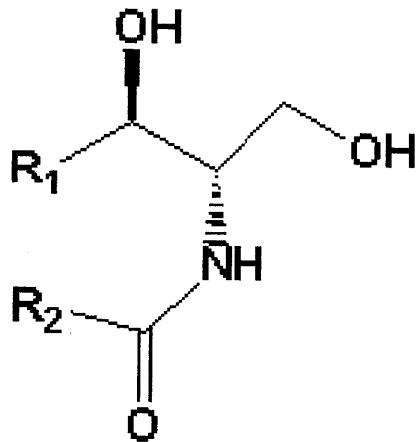
【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

【化2】



セラミドタイプ1

(R<sub>1</sub>アルキル基乃至はアルケニル基を表し、R<sub>2</sub>はリノレオイルオキシアルキル基を表す。)

セラミドタイプ2

( $R_1$ 、 $R_2$ はそれぞれ独立に、アルキル基乃至はアルケニル基を表す。)

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

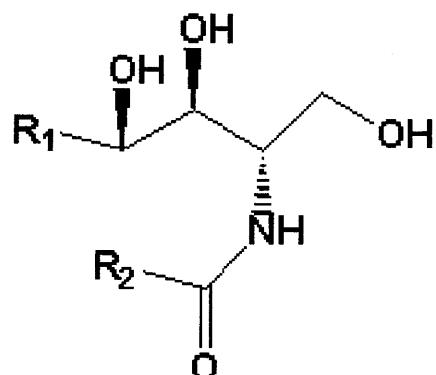
【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

【化3】



セラミドタイプ3

( $R_1$ 、 $R_2$ はそれぞれ独立に、アルキル基を表す。)

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

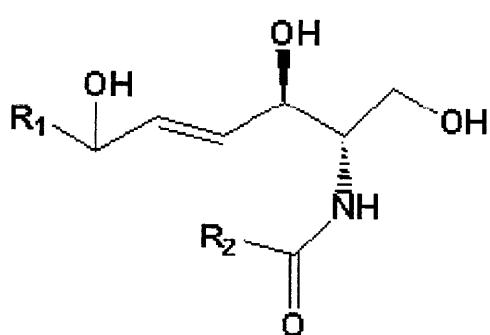
【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

【化4】



セラミドタイプ4

( $R_1$ アルキル基を表し、 $R_2$ はリノレオイルオキシアルキル基を表す。)

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

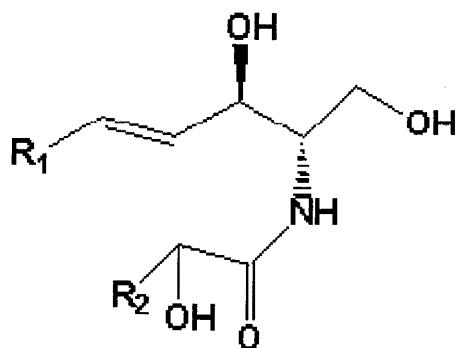
【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

【化5】



セラミドタイプ5

(  $R_1$ 、 $R_2$  はそれぞれ独立にアルキル基を表す。 )

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

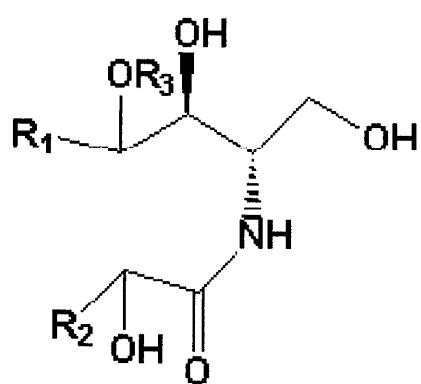
【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

【化6】



セラミドタイプ6

(  $R_1$ 、 $R_2$  はそれぞれ独立にアルキル基を表し、 $R_3$  は水素原子乃至はアルキル基を表す。 )

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

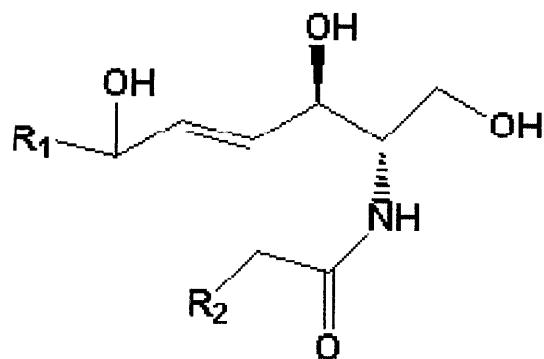
【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

【化7】



セラミドタイプ7

(R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はそれぞれ独立にアルキル基を表す。)

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

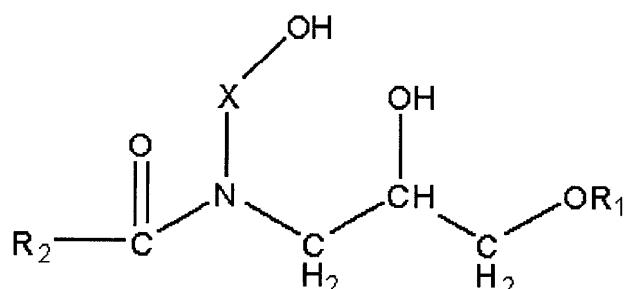
【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

【化8】



式2

(但し、式中R<sub>1</sub>は炭素数10~26の炭化水素基を表し、R<sub>2</sub>は炭素数9~25の炭化水素基を表し、Xは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基において、nが2~6のものを表す。)

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

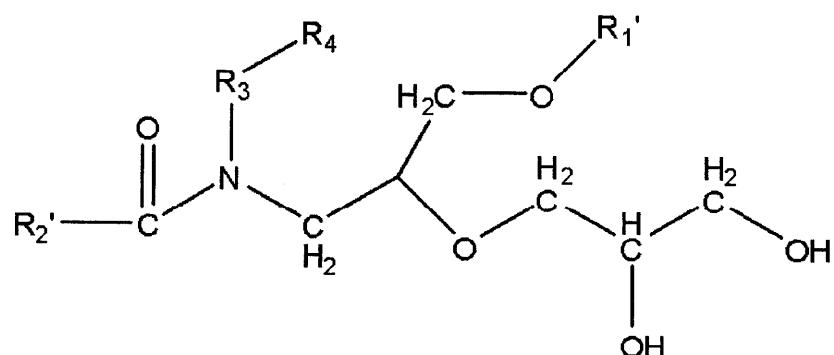
【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

【化9】



## 式 3

(式中、 $R_1'$  及び  $R_2'$  は同一又は異なって炭素数 1 ~ 40 のヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基を示し、 $R_3$  は炭素数 1 ~ 6 の直鎖若しくは分岐鎖のアルキレン基又は単結合を示し、 $R_4$  は水素原子、炭素数 1 ~ 12 の直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシ基又は 2, 3 - ジヒドロキシプロピルオキシ基を示す。ただし、 $R_3$  が単結合のときは  $R_4$  は水素原子である。)

## 【手続補正 14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0024】

(4) 本発明のベシクルの必須成分であるウルソール酸類

本発明のベシクルは、ウルソール酸、ウルソール酸誘導体及びこれらの塩から選択される 1 種乃至は 2 種以上を含有することを特徴とする。前記ウルソール酸の誘導体としては、例えば、ウルソール酸の炭素数 1 ~ 20 の炭化水素基エステル又はウルソール酸のリン酸エステル等が好適に例示できる。前記炭素数 1 ~ 20 の炭化水素基エステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、ヘキシリエステル、シクロヘキシリエステル、オクチルエステル、イソオクチルエステル、ラウリルエステル、セチルエステル、ステアリルエステル、イソステアリルエステル、オレイルエステル等の脂肪族エステル、ベンジルエステル、フェネチルエステル等の芳香環を有する炭化水素基エステル等が好適に例示できる。かかる成分は常法に従って、ウルソール酸より誘導できる。炭化水素基エステルであれば、ウルソール酸を水素化ナトリウムなどでナトリウム塩と為し、これにアルコールに塩化チオニルなどを作用させて得られる、ハロゲン化炭化水素を加えて反応させればよい。反応は室温乃至は還流条件で、1 ~ 12 時間行えばよい。リン酸エステルはジメチル-N,N-ジエチルホスホアミデートをウルソール酸に反応させ、ウルソール酸メチルホスフェートと為し、これをプロモトリメチルシランなどで脱メチル化反応させれば得られる。この様な成分は、アルカリと反応させて塩を形成せしめ、塩の形で含有することも出来る。これらの塩としては、皮膚外用剤で使用されるものであれば、特段の限定無く使用でき、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩等の有機アミン塩、リジン塩、アルギン酸塩等の塩基性アミノ酸塩等が好適に例示できる。かかる成分は、ベシクル中に 0.1 ~ 30 質量 % 含有されることが好ましく、より好ましくは、1 ~ 10 質量 % である。

## 【手続補正 15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0029】

本発明の皮膚外用剤においては、かかる成分以外に、通常皮膚外用剤で使用される任意成分を含有することが出来る。この様な任意成分としては、例えば、マカデミアナッツ油、アボカド油、トウモロコシ油、オリーブ油、ナタネ油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、ホホバ油、ヤシ油、パーム油、液状ラノリン、硬化ヤシ油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油、ミツロウ、キャンドリラロウ、カルナウバロウ、イボタロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、ホホバロウ等のオイル、ワックス類；流動パラフィン、スクワラン、プリスタン、オゾケライト、パラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類；オレイン酸、イソステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸等の高級脂肪酸類；セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ベヘニルアル

コール、オクチルドデカノール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等の高級アルコール等；イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジ-2-エチルヘキシル、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ-2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキサン酸ペントンエリトリット等の合成エステル油類；ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン；オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサンシロキサン等の環状ポリシロキサン；アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等の変性ポリシロキサン等のシリコーン油等の油剤類；脂肪酸セッケン（ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等）、ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル等のアニオン界面活性剤類；塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミノキサイド等のかチオン界面活性剤類；イミダゾリン系両性界面活性剤（2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキサイド-1-カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩等）、ベタイン系界面活性剤（アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等）、アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類；ソルビタン脂肪酸エステル類（ソルビタンモノステアレート、セスキオレイン酸ソルビタン等）、グリセリン脂肪酸類（モノステアリン酸グリセリン等）、プロピレングリコール脂肪酸エステル類（モノステアリン酸プロピレングリコール等）、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、POEソルビタン脂肪酸エステル類（POEソルビタンモノオレエート、モノステアリン酸ポリオキエチレンソルビタン等）、POEソルビット脂肪酸エステル類（POE-ソルビットモノラウレート等）、POEグリセリン脂肪酸エステル類（POE-グリセリンモノイソステアレート等）、POE脂肪酸エステル類（ポリエチレングリコールモノオレート、POEジステアレート等）、POEアルキルエーテル類（POE2-オクチルドデシルエーテル等）、POEアルキルフェニルエーテル類（POEノニルフェニルエーテル等）、フルロニック型類、POE・POPアルキルエーテル類（POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル等）、テトロニック類、POEヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体（POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油等）、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類；ポリエチレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、イソブレングリコール、1,2-ペントンジオール、2,4-ヘキサンジオール、1,2-ヘキサンジオール、1,2-オクタンジオール等の多価アルコール類；ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム等の保湿成分類；表面を処理されていても良い、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、無水ケイ酸（シリカ）、酸化アルミニウム、硫酸バリウム等の粉体類、表面を処理されていても良い、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類、表面を処理されていても良い、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類、レーキ化されていても良い赤色202号、赤色228号、赤色226号、黄色4号、青色404号、黄色5号、赤色505号、赤色230号、赤色223号、橙色201号、赤色213号、黄色204号、黄色203号、青色1号、緑色201号、紫色201号、赤色204号等の有機色素類、ポリエチレン末、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン粉末、オルガノポリシロキサンエラストマー等の有機粉体類、パラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤、アントラニル酸系紫外線吸収剤、サリチル酸系紫外線吸収剤、桂皮酸系紫外線吸収剤、ベンゾフェノン系紫外線吸収剤、糖系紫外線吸収剤、2-(2'-ヒドロキシ-5'-t-オクチルフェニル)ベンゾトリシアゾール、4-メトキシ-4'-t-ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ビタミンA又はそ

の誘導体、ビタミン B<sub>6</sub>塩酸塩、ビタミン B<sub>6</sub>トリパルミテート、ビタミン B<sub>6</sub>ジオクタノエート、ビタミン B<sub>2</sub>又はその誘導体、ビタミン B<sub>12</sub>、ビタミン B<sub>15</sub>又はその誘導体等のビタミン B 類、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコフェロール、ビタミン E アセテート等のビタミン E 類、ビタミン D 類、ビタミン H、パントテン酸、パンテチン、ピロロキノリンキノン等のビタミン類等、フェノキシエタノール等の抗菌剤などが好ましく例示できる。

#### 【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

<試験例 2>

乳液 1、乳液 2、比較例 4、比較例 5 及び比較例 6 を検体として、予め、1% ラウリル硫酸ナトリウム水溶液を 24 時間閉塞貼付して、経表皮水分損失 (TEWL) を亢進させ、ここに検体を 6 時間閉塞貼附し、絆創膏除去後 30 分おいて、「テヴァメータ」(インテグラル社製) を用いて、TEWL を計測した。尚、コントロールは水を貼附した。結果を表 5 に示す。これより、ベシクル分散系にすることにより、よりすぐれた TEWL 抑制効果が認められることが分かる。又、ベシクルを形成していないくとも、「ペリセア L - 30」、「セラミド TIC - 001」、「ジグリセリンモノオレート」を含有する系ではこれらの成分により、ウルソール酸の真皮到達性が向上し、TEWL が改善することも分かった。又、「ペリセア L - 30」自身にも TEWL を抑制する作用があることが確認された。

#### 【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

<参考例>

ウルソール酸 (48.1 g、0.105 mol)、ジメチル-N,N-ジエチルホスホロアミデート (Dimethyl N,N-diethylphosphoramidate; 34.82 g、0.211 mol)、乾燥テトラヒドロフラン (1250 mL) の混合物を 35 ℃ に加温して澄明溶液としたのち、内温 27 ℃ で 1-H テトラゾール (44.25 g、0.632 mol) を一度に加え、室温 (22 ℃) で 1 時間かき混ぜた。ジメチルホスファイトの生成を TLC で確認後、反応液をアセトン・ドライアイスで冷却、-20 ℃ で 70% t-ブチルハイドロパーオキサイド水溶液 (84 mL、0.607 mol) を滴下した。冷浴を除き徐々に室温に戻し、TLC でジメチルホスファイトの消失とジメチルホスフェートの生成を確認したのち、0 ℃ で 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) で反応を停止した。反応液に酢酸エチル (1250 mL) を加え有機層を分離した。有機層を 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL × 3)、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL × 3)、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層にシリカゲル (400 mL) を加え、減圧下に濃縮乾固した。シリカゲル (400 mL) をヘキサンで充填し、前記の吸着シリカゲルをヘキサンで charge 後、ヘキサン / 酢酸エチル (2 : 1) で展開した。単一組成の画分を濃縮して標記化合物の 35 g をゲル状粉末として得た。このものは、NMR で酢酸エチルと洗いこみに用いたジクロロメタンの吸収が認められた。またわずかに不純物を含む画分として 6 g を得た。この様に合成した、ウルソール酸-3-メチルホスフェート (Ursolic acid 3-methyl phosphate; 35 g 62 mmol) を乾燥ジクロロメタン (350 mL) に溶解し、アルゴン気流下、プロモトリメチルシラン (25 m

L、186 mmol)を加え、室温で1時間反応させた。TLC確認後減圧下に濃縮し、残留部を再度乾燥したトルエンに溶解濃縮(200mL×2)して、過剰のプロモトリメチルシランを完全に除去した。濃縮物の95%メタノール(300mL)を加えて溶解し、室温で1時間かき混ぜると結晶が析出した。そのまま減圧下に濃縮した後、無水リン酸上50で、一夜減圧乾燥に付し、ウルソール酸リン酸エステルの23.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(ppm): 5.23(m, 1H)、3.87(m, 1H)、2.20(d, 1H)、  
2.05~1.25(m, 25H)、1.12(s, 3H)、1.02(s, 3H)、0.99  
(s, 3H)、0.97(d, 3H)、0.87(d, 3H)、0.85(s, 3H)

Masss: 535(M<sup>+</sup>)

IR(cm<sup>-1</sup>): 2948、1694、1456、1378、1028、661、566