

【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 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、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タオレート及びデカグリセリンペンタ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） $\text{C}_{10-30}$ -ビス（ $\text{N}$ -（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】

このような状況に鑑みて、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） $\text{C}_{10-30}$ -ビス（ $\text{N}$ -（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） $\text{C}_{10-30}$ -ビス（ $\text{N}$ -（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II又はセラミド・タイプIII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タオレート及びデカグリセリンペンタ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

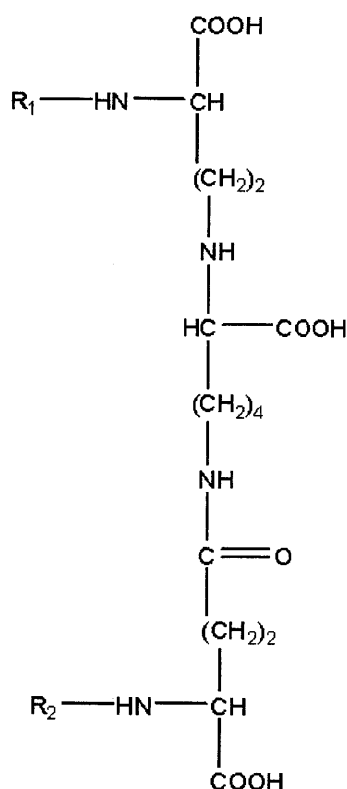
【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

【化1】



式1 (但し、式中 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 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。このよう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。このような市販品のうち、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-)-フィツ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-ステアロイルフィツ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-リノレオイルフィツ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-オレオイルフィツ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ツ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る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

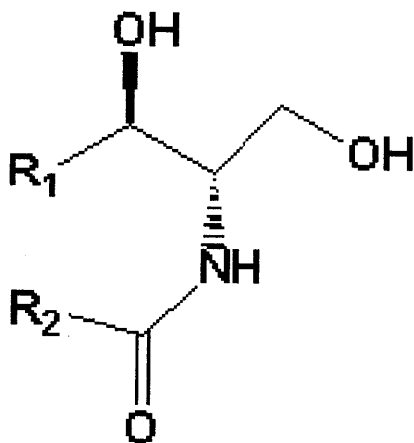
【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

【化2】



セラミドタイプ1

( $R_1$ アルキル基乃至はアルケニル基を表し、 $R_2$ はリノレオイルオキシアルキル基を表す。)

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

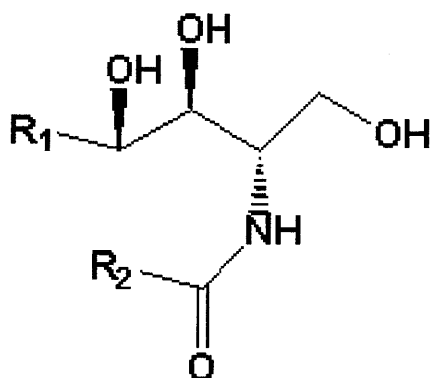
【補正対象項目名】0013

【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

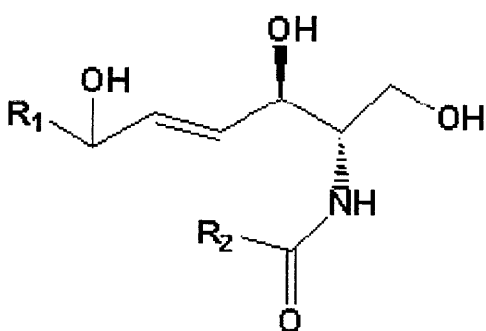
【補正対象項目名】0014

【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

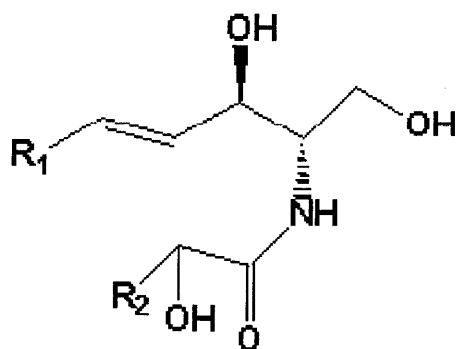
【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

【化 5】



セラミドタイプ 5

( R<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 10】

【補正対象書類名】明細書

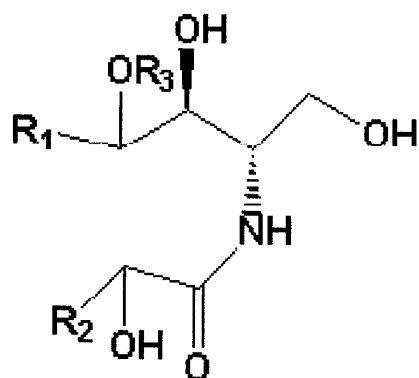
【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

【化 6】



セラミドタイプ 6

( R<sub>1</sub>、 R<sub>2</sub>はそれぞれ独立にアルキル基を表し、 R<sub>3</sub>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

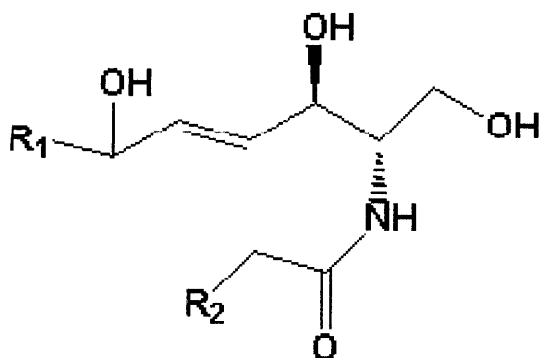
【補正対象項目名】0017

【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 1 2】

【補正対象書類名】明細書

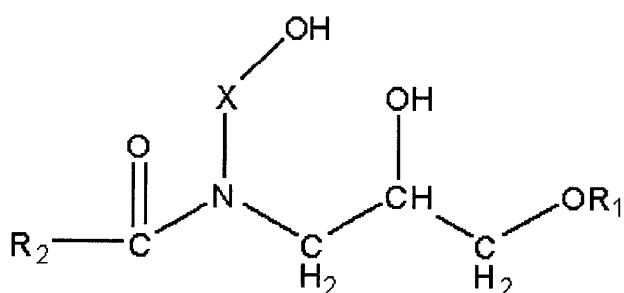
【補正対象項目名】0 0 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 9 】

【化 8】



式 2

( 但し、式中 R<sub>1</sub>は炭素数 1 0 ~ 2 6 の炭化水素基を表し、 R<sub>2</sub>は炭素数 9 ~ 2 5 の炭化水素基を表し、 Xは - ( C H<sub>2</sub> ) n - で表される基において、 nが 2 ~ 6 のものを表す。 )

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

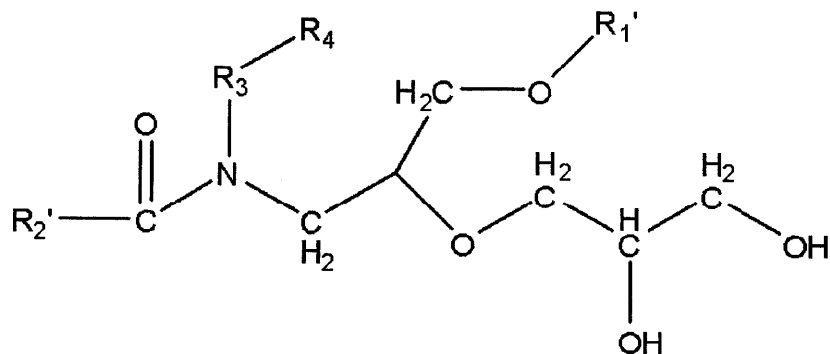
【補正対象項目名】0 0 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 2 0 】

【化 9】



## 式 3

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  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、ヘキシルエステル、シクロヘキシルエステル、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 - ジエチルホスホロ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。このような成分は、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、皮膚外用剤で使用するものであれば、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する任意成分を含有することが出来る。このよう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、キャンデリラロウ、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タ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、ラウリルアミンオキサイド等のカ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エート、POEジステアレート等）、POEアルキルエーテル類（POE 2 - 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）、ブルニック型類、POE・POPアルキルエーテル類（POE・POP 2 - デシルテトラデシルエーテル等）、テトニック類、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 - ペンタンジオール、2, 4 - ヘキサジオール、1, 2 - ヘキサジオール、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類、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時間閉塞貼付し、絆創膏除去後30分において、「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付した。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くても、「ペリセアル-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、「ペリセアル-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(48.1g、0.105mol)、ジメチル-N,N-ジエチルホスホロアミデート(Dimethyl N,N-diethylphosphoramidate; 34.82g、0.211mol)、乾燥テトラヒドロフラン(1250ml)の混合物を35℃に加熱して澄清溶液としたのち、内温27℃で1-H テトラゾール(44.25g、0.632mol)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-ブチルヒドロパーオキシド水溶液(84ml、0.607mol)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(300ml)で反応を停止した。反応液に酢酸エチル(1250ml)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(100ml×3)、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml×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(400ml)を加え、減圧下に濃縮乾固した。シリカゲル(400ml)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35g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6g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-methylphosphate; 35g 62mmol)を乾燥ジクロロメタン(350ml)に溶解し、アルゴン気流下、プロモトリメチルシラン(25m

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(200 ml × 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(300 mL)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23.5 gを得た。

$^1\text{H}$ -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)

Mass : 535 ( $\text{M}^+$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2948、1694、1456、1378、1028、661、566