

第8回国際農薬化学会議に出席して

——新農薬の開発動向（殺菌剤）——

塩野義製薬株式会社油日ラボラトリーズ ます 子 道 生

第8回国際農薬化学会議が7月4日～9日の6日間、ワシントンD. C. で開催された。本学会で発表・紹介された新規殺菌剤についてまとめる。

シンポジウムやワークショップでは、現在開発中の化合物群として、メトキシアクリレート誘導体、フェニルピロール誘導体、ピリミジンアミン誘導体などがその合成、作用機作などについて紹介され、ポスターセッションでは上記化合物群のほかにもいくつかの新規化合物が発表された。

1 メトキシアクリレート（MOA）誘導体

担子菌の一種である *Strobiluris tenacellus* より単離されたストロピリン類をモデルに種々の化合物群が合成され、図-1に示す3剤が開発途上にある。本系統化合物はスペクトラムが広く、既存の殺菌剤とは交差耐性を示さず、次代を担う殺菌剤として注目されている。本学会では合成、特性、作用機作などについて、シンポジウムやワークショップで取り上げられ、ポスターセッションでは作用特性、構造活性相関などについて発表された。

BASF 社からは BAS490F の生物学的な特徴についてポスターとワークショップで発表された。本剤はアクリル酸残基がメトキシイミノ体であり、オキシムの二重結合部分で *cis* 体と *trans* 体の異性体が存在するが、BAS490F は *trans* 体である。本剤を植物に散布すると植物体表面で光により *trans* ⇌ *cis* の異性化が起こり、ある比率で平衡に達するが、植物体への取り込みは *cis* > *trans* であり、活性体である *trans* 体は大部分が取り込

まれずに植物体表面に残る。したがって、本剤は各種病原菌の植物体表面での孢子発芽から侵入に至る過程は阻害し、さらに植物体表面での孢子形成を阻害するので、コムギうどんこ病などに対しては予防効果も治療効果もみられる。しかし、ムギ類のさび病のように宿主植物の組織内で栄養体や生殖器官を形成する病害に対しては、予防効果は認められるが治療効果は認められない。

また、BASF 社からは MOA の活性発現部位と考えられているアクリル酸残基を構造修飾し、酵母のサブミトコンドリアでの酸素消費阻害活性をパラメーターとした構造・活性相関についても発表された。詳細については省略するが、ベンゼン環上の置換基を BAS490F と同じ 2-(2-methylphenoxy)methyl に固定した場合、アクリル酸残基をメトキシイミノ酢酸に変換したときの呼吸阻害活性が最も高かった（図-2）。

MOA のアクリル酸残基がメトキシイミノ酢酸アミド体である SSF-126（塩野義）は BAS490F と同様オキシムの二重結合部分で E, Z の2種の異性体が存在する。抗菌活性は E 体のほうが Z 体より強く、SSF-126 は E 体である。本剤はキュウリ葉での浸透移行性に優れ、幅広い病害に対して予防効果も治療効果も認められる。本剤は *in vitro* では静菌的であるが、ミトコンドリアの電子伝達系においてチトクロームの bc₁ complex を阻害することによって呼吸阻害活性を示す。しかし、*in vitro* では処理後30分以内にバイパス（シアン耐性呼吸）が形成され、呼吸が回復する。これが本剤が *in vitro* では静

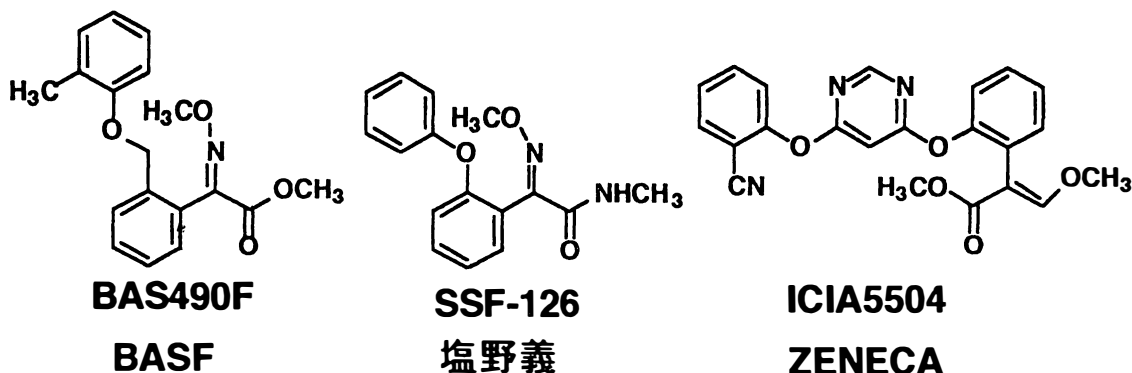


図-1 現在開発中のメトキシアクリレート誘導体

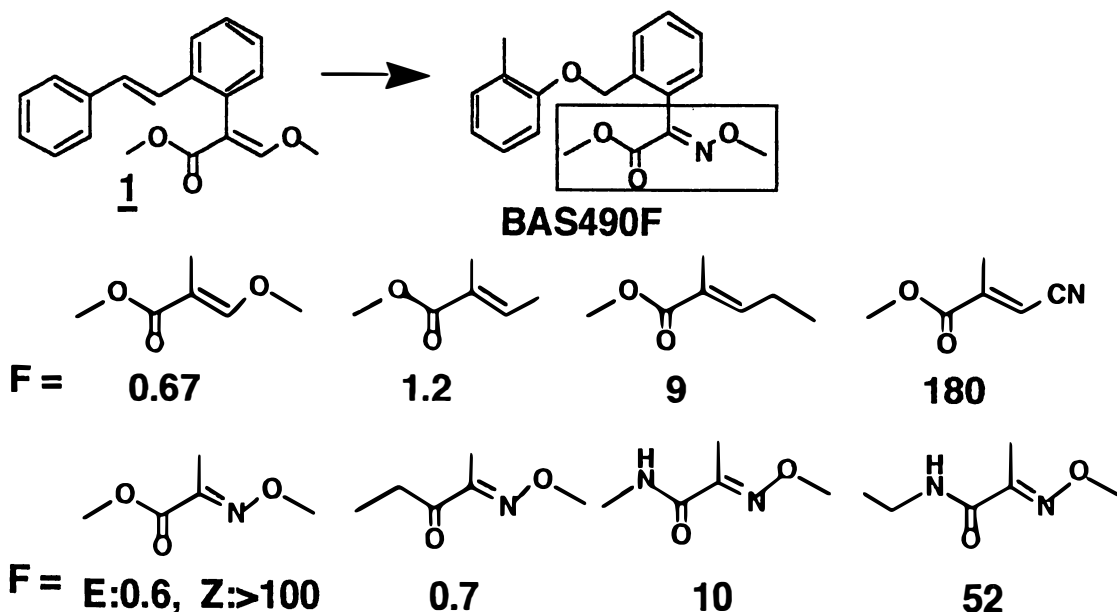


図-2 メトキシアクリレート誘導体のアクリル酸残基の構造・活性相関
F=化合物1の50%酸素消費阻害濃度を1.0としたときの、各化合物の50%酸素消費阻害濃度(相対値, 数字が小さいほど活性は高い)

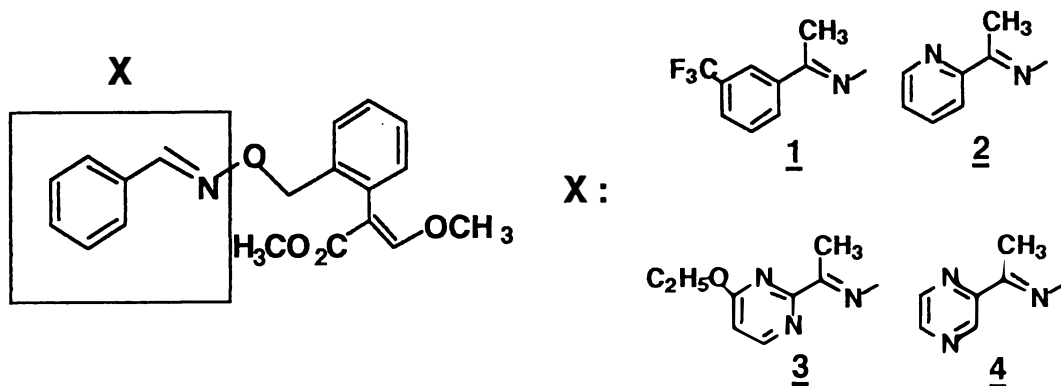


図-3 メトキシアクリレート誘導体のオキシム側鎖(X)の構造変換

菌的である理由と考えられる。

一方, ZENECA 社からは ICIA5504 の mimic としてベンゼン環上の側鎖である Phenoxy 部をオキシムエーテル側鎖に変換した場合の, 側鎖の構造と抗菌活性相関について発表された(図-3)。紙面の関係で詳細は省略するが, 図-3の化合物はスペクトラムが広く, 特に 2, 3, 4 などの化合物は浸透移行性にも優れるようである。

MOA は既に多くの特許が出願されているが, まだまだ variation は豊富であるという印象を受けた。

2 フェニルピロール誘導体

Pseudomonas 属の細菌の二次代謝物であるフェニルピロール誘導体に関しては, Fenpiclonil (図-4) の作用機作について発表された。本化合物を処理した

Fusarium 属菌では原形質膜の機能が阻害された。¹⁴C-炭酸ガスの取り込み実験から, 本化合物は TCA 回路には影響せずグルコース代謝の初期段階を阻害している可能性が示唆された。その作用点としてはグルコースのリン酸化阻害と考えられ, その結果としてグリセロール, マンニトールなどの polyol 類が細胞内に蓄積したものと考えられる。

3 ピリミジリアミン誘導体

Fungicide mode of action のシンポジウムでは, ピリメタニルやメパニピリム (図-5) などのアニリノピリミジンの作用機作について紹介され, ポスターでは AgrEvo 社よりピリメタニルの作用機作に関する詳細な研究結果が発表された。それによると, 本化合物は灰色

かび病菌 (*B. cinerea*) に対して, アミノ酸のタンパク質分画への取り込みは阻害しないが, セルラーゼ, ポリガラクトナーゼなどの細胞壁分解酵素の菌体外への分泌を阻害し, その結果として宿主植物への侵入を阻害する。

4 その他の新規化合物

上記3化合物群はいずれも各グループの中で2個以上の化合物が開発されているが, 本学会ではこれら以外にも以下に記す新規化合物が発表された。

(1) Pyridylcarbamates (石原産業): 図-6に示すピリジルカーバメート系化合物は灰色かび病菌の有糸分裂を阻害し, ベンズイミダゾール系殺菌剤 (BI 剤) と類似の作用機作を示すが, BI 剤とは交差耐性を示さない。本化合物の活性発現には6位のエチル基が重要な役割を果たしている。

(2) Pyridyl Fungicides (ZENCA): 図-7に示すピリジルアミン誘導体の構造・活性相関について。バラの花弁を用いた灰色かび病防除試験では20~25 ppm で有

効であった。作用機作はメチオニンの生合成阻害と考えられる。

(3) Pyridinylpyrimidine Fungicide (ZENECA): 図-8に示すピリジニルピリミジン誘導体の作用機作について。本化合物は *U. maydis* や *P. ultimum* に対して通常の培地上では殺菌作用を示すが, EDTA などのキレート剤を添加すると殺菌作用は消滅し, Cu^{++} を加えると殺菌作用は回復する。したがって, 本剤は Cu^{++} のキャリアーとして働き, 菌体中の Cu 濃度を高めることによって殺菌作用を示す。

(4) Pyridylamino-propenitriles (DowElanco): 図-9に示すピリジルアミノプロペン誘導体は, ブドウべと病に対して100~400 ppm で予防効果及び治療効果を示す。

(5) Arylsulfonylallyl trichloromethyl sulfoxides 誘導体 (DowElanco): 図-10に示す化合物はブドウ及びキュウリべと病に対して, それぞれ25及び50 ppm で有効で, 残効期間が長いという特徴がある。ベンゼン環

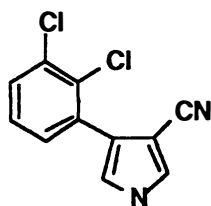


図-4 Fenpiclonil

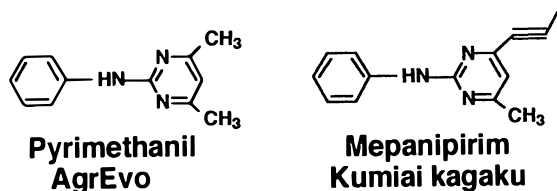


図-5 アニリノピリミジン誘導体

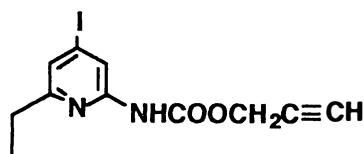


図-6 ピリジルカーバメート誘導体

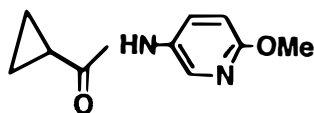


図-7 SC-0858

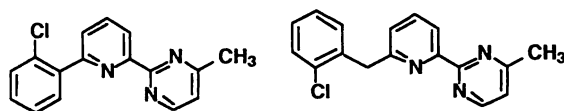


図-8 ピリジニルピリミジン誘導体

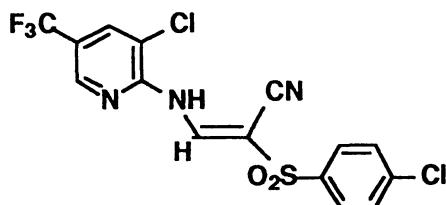


図-9 ピリジルアミノプロペン誘導体

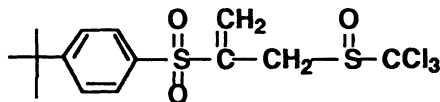


図-10 アリルスルホニルアリールスルホキサイド

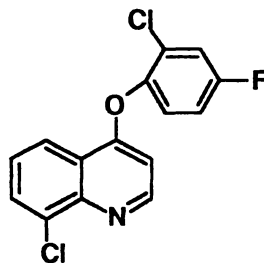


図-11 LY214352

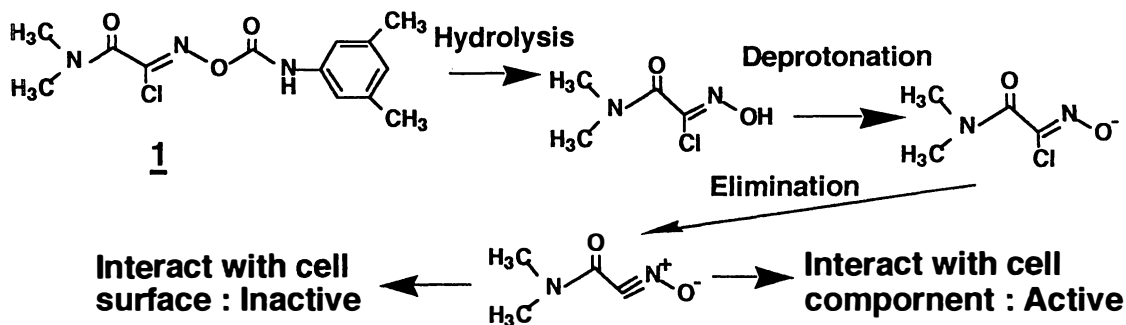


図-12 オキシム系殺虫剤の活性発現様式

上の置換基は 4-t-Bu が最良であった。

(6) 4-Phenoxyquinolines (DowElanco) : 図-11 に示すキノリン誘導体は *P. oryzae*, *B. cinerea* など幅広い病原菌に抗菌活性を示す。本化合物は核酸の塩基成分であるウリジン—リン酸 (UMP) の生合成過程で、ジヒドロオロチン酸からオロチン酸への酵素 (Dihydroorotate Dehydrogenase (DHO-DH) 活性を阻害する。DHO-DH は殺菌剤の標的酵素としては初めての報告であり、新しい Target site として注目される。

(7) Oxime Fungicides (E. I. DuPont) : 図-12 の化合物 1 は図に示すとおり、それ自体は抗菌活性を示さず、種々の分解過程を経て活性を示す。すなわち、化合物 1 は prodrug と考えられる。

(8) 2-cyanoimidazole Fungicides (AgrEvo) : 図-13 に示す 1-sulfonyl-amino-2-cyanoimidazole 誘導体は 5.0~2.5 ppm という低濃度で、べと病、疫病など卵菌類による病害に選択的に活性を示す。実用性が期待される新規殺菌剤である。

(9) Benzodioxane and Benzoxepin (I. E. DuPont) : 図-14 に示す化合物はモルホリン系殺菌剤である Fenpropimorph を構造変換して得られた化合物であり、コムギうどんこ病に対して 15~20 ppm で有効である。

(10) Pyridine Furanone Fungicide (Korea Res. Inst. Chem. Technol.) : 図-15 に示す化合物は *P. oryzae* や *B. cinerea* に対して、50 ppm で菌糸伸長をほぼ完全に阻害した。

(11) Pyrazole Derivatives for Disease Resistance Inducing Agent (CSIRO) : 図-16 に示す化合物は、それ自体抗菌活性は示さず、処理した植物 (トマト, ワタ) に病害 (それぞれ *Fusarium* 及び *Rhizoctonia*) 抵抗性を付与する。

紙面の関係で、発表されたすべての化合物を網羅することはできなかったが、新規薬剤の開発がますます困難になってきている現在、次々と新しい化合物が発表され心強い思いがしたと同時に、まだまだ手が付けられていな

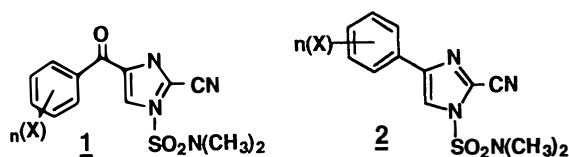


図-13 2-シアノイミダゾール誘導体

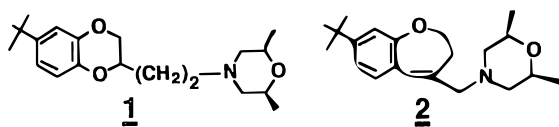


図-14 ベンゾジオキサン及びベンゾキセピン誘導体

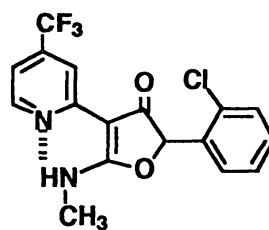


図-15 ピリジンフラノン誘導体

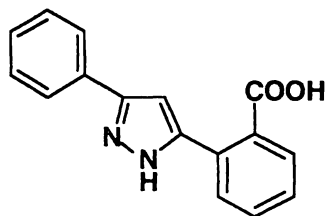


図-16 ピラゾール誘導体

い新しい分野(化合物群)が残されていることを痛感した。