

学会賞受賞論文

(業績賞)

除草剤イマゾスルフロンの開発

石田 泰雄*, 吉川 治利, 太田 一成, 熊崎 安襄

武田薬品工業株式会社アグロ事業部農業科学研究所

*武田薬品工業株式会社アグロ事業部生産技術室

Development of a New Herbicide, Imazosulfuron

Yasuo ISHIDA,* Harutoshi YOSHIKAWA, Kazunari OHTA and Yasunari KUMAZAKI

*Agricultural Research Laboratories, Agro Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.,
Wadai, Tsukuba 300-42, Japan***Manufacturing Technology Department, Agro Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.,
Takeda Mitsui, Hikari 743, Japan*

はじめに

イマゾスルフロン (Imazosulfuron) は武田薬品工業(株)によって開発されたスルホニル尿素系除草剤である。十数年前、日本の水田には多種の除草剤が使用され、通例、初期剤・中期剤の体系処理が行なわれていた。処理回数を少なくするため、いわゆる初期一発処理剤も使用され始めていたが、多くの場合それだけでは効果は不十分で、中期剤による補完防除が必要であった。また一方では従来の除草剤では防除しきれない種類の雑草も存在したため、より広範囲の雑草に効き、処理適期幅が広く、効果の持続性を有する除草剤の開発が待望されていた。

このような状況の下で、われわれは 1984 年から初中期一発処理剤としての性能を有する除草剤の創製をめざして研究を開始した。新規母核の探索とともに既知骨格の修飾にも焦点を当ててスクリーニングを進めるなかで、ある種の縮合複素環を導入したスルホニル尿素類が水田用除草剤としての優れた特性を有することを見いだした。多数の類縁体を合成して評価を重ね、イマゾスルフロン (TH-913) を選抜した。1986 年から日本植物調節剤研究協会の委託試験を実施し、1993 年 4 月に単剤(テイクオフ粒剤: 水稻用, シバタイト: 芝生用)、同年 12 月に水稻用混合剤 4 種(アワードフロアブル, バトル粒剤, ハヤテ粒剤, ゴーサイン粒剤)が農薬登録され、その年に上市した。

開発の経緯

当社研究所では古くから複素環の合成研究が精力的に行

なわれ、その成果として白葉枯病防除剤「セルジオン」や除草剤「ベノキサゾール」等が開発された。われわれはこれら複素環研究の展開の一環として縮合複素環合成法に関する研究を行ない、セルジオンの基本骨格である 4-チアゾリン-2-チオンを出発原料とするピラゾロ[5,1-*b*]チアゾールの一般的合成法を開発するなど、この分野の化学に興味をもっていた。

このような背景の下に除草剤のリード化合物の探索を進める過程で、当時新系統の除草剤として注目され始めていたスルホニル尿素系化合物^{1,2)}に縮合複素環部分を導入することを試みた。まず、一般式 **1** の Ar の部分にピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジンやピラゾロ[5,1-*b*]チアゾールを導入したスルホニル尿素を合成し除草活性を調べたところ、化合物 **1a**, **1b**, **1c**, **1d** に強い活性が認められ、**1b** にはイネ-水田雑草間に、**1d** にはトウモロコシ-畑地雑草間に選択性が見いだされた^{3,4)}。一方、**1a** の異性体である **1e** や **1f** はほとんど活性を示さなかった (Fig. 1)。これらの知見をもとに、一般式 **I** で示されるスルホニル尿素類の合成研究^{5,6)}を広範に展開した (Fig. 2)。縮合複素環として橋頭に N 原子を有するものを用いる利点としては、1) 芳香環 moiety としての新規性が高い、2) 置換基導入の自由度が高い、3) 固有の物理化学的性質に由来する何らかの特長が期待できる、などがあげられる^{7,8)}。縮合複素環や置換基の種類、スルホニル尿素鎖への結合位置などを変えた多数の類縁体を合成した結果、除草作用が強く、イネに対する選択性の高い構造要件が次のように明らかになった。1) 縮合複素環としてはイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン、イミダゾ[2,1-*b*]チアゾール、

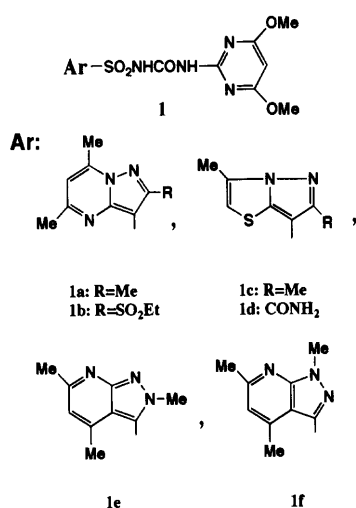


Fig. 1 Introduction of fused heterocycles into the aryl moiety of sulfonylurea.

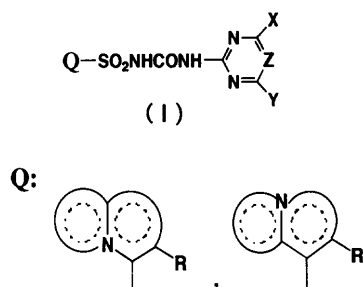
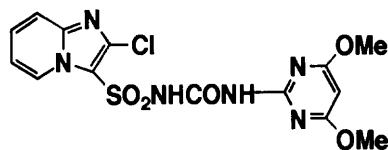


Fig. 2 The general formula of sulfonylureas with fused heterocyclic moieties.

Chemical name: 1-(2-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea (IUPAC)

Structural formula:



Empirical formula: C₁₄H₁₃ClN₆O₅S

Molecular weight: 412.83

Physical appearance: Colorless crystalline solid

Melting point: 183-184°C

Vapour pressure: 3.4 × 10⁻¹⁰ mmHg(25°C)

Solubility(25°C): 67 mg/1000 ml water at pH 6.1

Partition coefficient: log P_{ow} = 0.05

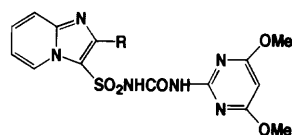
Dissociation constant: pK_a = 4.0

Fig. 3 Chemical structure and physical chemical properties of imazosulfuron.

イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン等, 2) スルホニル尿素鎖への結合位置は橋頭の隣接位, 3) 縮合複素環の置換基はハロゲン原子, メチル基等, 4) 置換位置はスルホニル基の隣接位. これらの知見をもとに化合物の最適化を進め, 除草特性, 選択性の幅, 経済性, 安全性等を総合的に判断してイマゾスルフロンを選抜した. イマゾスルフロンの構造と物理化学的性質を Fig. 3 に示す.

構造と生物活性

まず, イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン部分を導入したスルホニル尿素類の構造と除草活性との関係^{7,8)}について述べる. なお, 除草活性としては温室内ポット試験(出芽後処理)において観察評価された除草効果を 0~5 の 6 段階に指標化したものを用いた. アジン部分を 4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル基に固定し, イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン環 2 位の置換基 R を変えた場合の除草活性を Table 1 に示した. 活性は置換基の種類により大きく変動した. ハロゲン原子, メチルスルホニル基, メチル基などを有する化合物が高活性を示し, 次の順序で活性は低下した: Cl > SO₂Me, SMe, > CO₂Me, Me, CF₃, Br > F, CH₂F, CH₂OMe, SOMe > CN, H. これらのなかで, ハロゲン原子, メチル基を有する化合物がイネに対して優れた選択性を示した. 2-クロロ誘導体 **2g** (Imazosulfuron) が除草活性, 選択性の両面でもっとも優れていることがわかった. イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン環 2 位の置換基 R を Cl に固定した場合の 6 位の置換基 R¹ と活性との関係を Table 2 に示す. 置換基導入による活性の改善は認められなかった. アジン部分の構造と活性の関係を Table 3 に示す. 4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル基を有する化合物がもっとも活性が高く, メトキシ基をメチル基や塩素原子に変換したり, ピリミジンをトリアジンに変換した化合物はいずれも活性が低下した. イミダゾ[2,1-*b*]チアゾール環を導入したスルホニル尿素類の構造と活性^{9,10)}の関係を Table 4 に示す. 6 位の置換基 R としてはハロゲン原子, メチルスルホニル基, メチル基を有するものが高活性を示した. アルキル鎖をメチルからエチル, *n*-プロピルと延ばすと活性は低下する傾向が認められた. イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン環の場合と同様に 6-クロロ誘導体 **3k** がもっとも強い活性を示した. ピリミジン環の置換基に関しては 4,6-ジメトキシを 4,6-ジメチルに変換すると, 活性は大幅に低下した. 次に, 縮合複素環のスルホニル尿素鎖への結合位置と活性との関係を Table 5 に示す. イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-イル誘導体 **4a** やイミダゾ[2,1-*b*]チアゾール-6-イル誘導体 **4b** は, それぞれの 3-イル異性体 **2g** や 5-イル異性体 **3k** に比べて大幅に活性が低下した. この結果は橋頭の隣接位でスルホニル尿素鎖に結合することの重要性を示唆するものであり, スルホニル尿素のアリール部分に関する Levitt の指摘²⁾ (パラ位に置換基を導入すると活性低

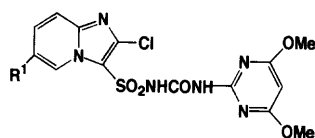
Table 1 Structures and herbicidal activities of imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ylsulfonyleureas **2** (1).

Compound No.	R	Activity ^{a)}													
		(10 g a.i./a)							(1 g a.i./a)						
		a	b	c	d	e	f	g	a	b	c	d	e	f	g ^{b)}
2a	H	2	3	3	4	2	2	0	0	0	1	1	0	0	0
2b	Me	4	5	5	5	4	4	2	4	3	3	3	1	4	0
2c	CH ₂ F	4	4	4	4	4	4	1	3	2	3	2	2	3	0
2d	CH ₂ OMe	5	4	4	3	4	4	4	2	3	1	3	3	3	1
2e	CF ₃	4	5	4	5	4	5	2	2	4	2	3	3	4	0
2f	F	4	4	4	3	4	4	3	3	3	2	2	2	3	0
2g^{c)}	Cl	4	5	5	4	4	4	2	4	5	4	4	4	4	0
2h	Br	4	5	5	4	4	4	2	3	4	2	2	3	4	0
2i	SMe	4	4	5	2	4	4	4	3	4	5	1	3	4	1
2j	SOMe	4	4	4	2	3	4	3	2	3	1	0	2	3	0
2k	SO ₂ Me	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	3	4	4
2m	CO ₂ Et	4	4	3	3	4	4	4	4	3	2	2	4	4	4
2n	CN	2	4	2	3	3	3	0	1	2	0	1	1	1	0

^{a)} Herbicidal activities were visually evaluated by the following rating scale: To weeds: 5, 100% control (complete kill); 4, 88 to 99% control; 3, 76 to 87% control; 2, 51 to 75% control; 1, 1 to 50% control; 0, zero % control (no effect). To rice plants: 5, 100% damage; 4, 50 to 99% damage; 3, 25 to 49% damage; 2, 13 to 24% damage; 1, 1 to 12% damage; 0, zero % damage.

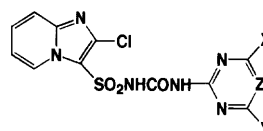
^{b)} a: *Echinochloa oryzicola*, b: *Cyperus difformis*, c: *Lindernia procumbens*, d: *Rotala indica*, e: *Scirpus juncooides* f: *Sagittaria pygmaea*, g: *Oryza sativa* (rice).

^{c)} Imazosulfuron.

Table 2 Structures and herbicidal activities of imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ylsulfonyleureas **2** (2).

Compound No.	R ¹	Activity (1 g a.i./a) ^{a)}						
		a	b	c	d	e	f	g ^{b)}
2o	Me	3	4	3	3	4	3	0
2p	Cl	1	2	2	2	3	2	0
2q	CF ₃	0	2	2	2	1	2	0
2g^{c)}	H	4	5	4	4	4	4	0

a), b), c) See Table 1.

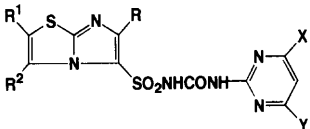
Table 3 Structures and herbicidal activities of imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ylsulfonyleureas **2** (3).

Compound No.	X	Y	Z	Activity (1 g a.i./a) ^{a)}						
				a	b	c	d	e	f	g ^{b)}
2r	OMe	Me	CH	4	4	3	4	4	4	0
2s	OMe	Cl	CH	1	1	1	2	1	2	0
2t	Me	Me	CH	1	0	0	2	0	0	0
2u	OMe	Me	N	0	0	0	3	1	0	0
2g^{c)}	OMe	OMe	CH	4	5	4	4	4	4	0

a), b), c) See Table 1.

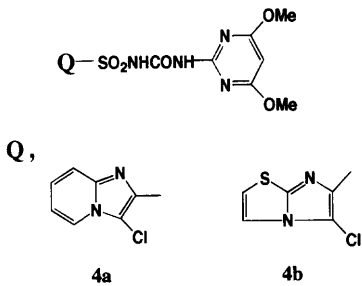
下)との関連において興味深い。イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン環を導入したスルホニル尿素類の活性を Table 6 に示す。イミダゾ[1,2-*a*]ピリミジンやイミダゾ[2,1-*b*]チアゾール部分を導入したものに匹敵する活性を示し、2位の置換基 R に関してはメチル基のほうが塩素原子よりむしろ活性は高かった。イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン環に比べて π 欠乏性の高いイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン環の場合に、電子供与基であるメチル基の導入により活性が増大する傾向にあることは注目される。種々の縮合複素環を導入したスル

ホニル尿素類の活性¹¹⁾を Table 7 に示す。ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン、ピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン、ピラゾロ[5,1-*b*]チアゾール環を導入したものが比較的高い活性を示した。Tables 2~7 に示された化合物のなかで活性の高かったものにつき、より低濃度での除草活性とイネに対する選択性を Imazosulfuron と比較して評価した。結果を Table 8 に示す。イミダゾ[2,1-*b*]チアゾール環を導入した化合物 **3i**, **3k**, **3p** が高い活性を示したが、**3k** は低濃度の活性で、**3i** と **3p** は選択性で Imazosulfuron に及ばなかった。また、イミダゾ

Table 4 Structures and herbicidal activities of imidazo[1,2-*b*]thiazol-5-ylsulfonylureas **3**.


Compound No.	R	R ¹	R ²	X	Y	Activity (1 g a.i./a) ^{a)}					
						a	b	c	d	e	f ^{b)}
3a	H	H	H	OMe	OMe	0	0	0	0	1	1
3b	Me	H	H	OMe	OMe	4	4	3	3	4	4
3c	Et	H	H	OMe	OMe	1	1	1	2	1	2
3d	<i>n</i> -Pr	H	H	OMe	OMe	1	1	1	2	1	3
3e	CH ₂ Cl	H	H	OMe	OMe	0	1	0	2	1	0
3f	CF ₃	H	H	OMe	OMe	3	4	2	4	3	3
3g	SMe	H	H	OMe	OMe	4	3	4	2	3	4
3h	SOMe	H	H	OMe	OMe	4	3	3	3	4	0
3i	SO ₂ Me	H	H	OMe	OMe	4	4	4	4	4	4
3j	F	H	H	OMe	OMe	2	4	4	4	4	4
3k	Cl	H	H	OMe	OMe	4	4	4	4	4	4
3m	Br	H	H	OMe	OMe	4	4	3	3	4	4
3n	Cl	H	Me	OMe	OMe	1	2	1	1	1	3
3o	Cl	CH=CH-CH=CH		OMe	OMe	0	1	0	1	0	1
3p	Cl	H	H	OMe	OMe	4	4	4	3	4	4
3q	Cl	H	H	Me	Me	1	1	1	2	1	2

a), b) See Table 1.

Table 5 Structures and herbicidal activities of imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylisomer **4a** and imidazo[2,1-*b*]thiazol-6-ylisomer **4b**.


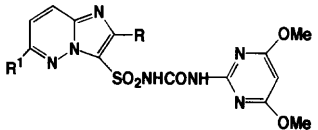
Compound No.	Activity (1 g a.i./a) ^{a)}					
	a	b	c	d	e	f ^{b)}
4a	0	0	0	2	0	2
4b	0	0	0	1	1	0
2g^{c)}	4	5	4	4	4	4
3k^{d)}	4	4	4	4	4	4

a), b) See Table 1. ^{c)} 3-Ylisomer of **4a** (Imazosulfuron).^{d)} 5-Ylisomer of **4b** (See Table 4).

[1,2-*b*]ピリダジン環を導入した化合物はいずれも低濃度の活性で Imazosulfuron に劣った。

合 成

イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イルスルホニル尿素 **2** は対応するスルホンアミド **7** を *N*-ピリミジニル (トリアジニル) カーバメート **8** と反応させる (Method 1) か, 対応する *N*-スルホニルカーバメート **9** をアミノピリミジン (ア

Table 6 Structures and herbicidal activities of imidazo[1,2-*b*]pyridin-3-ylsulfonylureas **5**.


Compound No.	R	R ¹	Activity (1 g a.i./a) ^{a)}					
			a	b	c	d	e	f ^{b)}
5a	Me	H	4	4	5	4	4	4
5b	Me	Cl	4	5	5	4	4	4
5c	Cl	H	4	4	4	4	4	4
5d	Cl	Cl	1	4	4	3	3	3
5e	Cl	Me	3	4	4	4	4	4

a), b) See Table 1.

ミノトリアジン) **10** と反応させる (Method 2) ことにより容易に合成できる (Fig. 4)。イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-イルスルホニル尿素や他の縮合複素環を導入したスルホニル尿素も同様の方法で合成した。鍵中間体となる 3-スルホンアミド **7** は次の 3 種の方法により合成した⁸⁾ (Fig. 5)。A 法はスルホン化により得られるスルホン酸 **12** をスルホニルクロライド **13** を経て、スルホンアミド **7** に導くもので、もっとも一般的に用いられる方法である。イマゾスルフロンの工業的合成法もこのルートを用いている。B 法はブチルリチウムの存在下二酸化硫黄を反応させて得られるスルフィン酸塩 **14** を、NCS でスルホニルクロライドとした後アンモニアと反応させる方法である。この方法は電子吸引

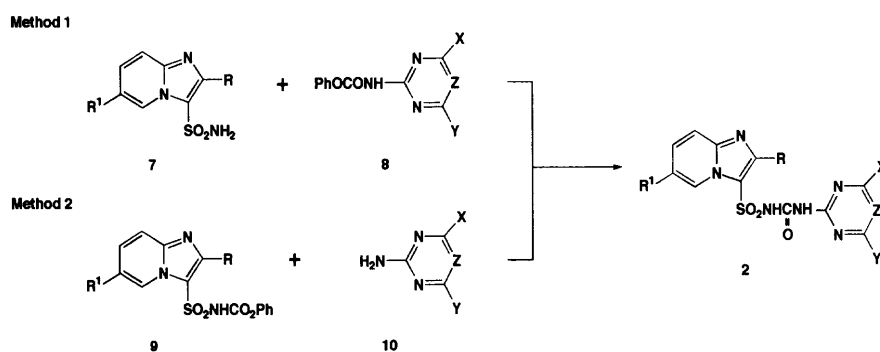


Fig. 4 The synthetic routes for imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylsulfonamides.

Table 7 Structures and herbicidal activities of sulfonylureas with various fused heterocycles.

Compound No.	Activity (1 g a.i./a) ^{a)}					
	a	b	c	d	e	f ^{b)}
6a	3	1	2	1	3	3
6b	1	1	1	1	2	2
6c	4	4	3	3	4	3
6d	4	4	3	3	4	4
6e	4	4	3	4	3	4
6f	1	1	1	2	1	1
6g	1	1	1	2	1	1
6h	1	2	1	1	1	2
6i	1	1	1	2	1	2
6j	1	1	1	1	1	2

Q,

a), b) See Table 1.

性の強い置換基を有する場合に有利に用いられる。2-フルオロスルホンアミド **7** ($R=F$) は C 法により得られる。2-クロロスルホンクロライド **13** ($R=Cl$) から出発し、ス

ルホニルフルオリド **15** の加水分解を経てスルホンアミド **7** ($R=F$) に導くことができる。2-スルホンアミド **18** は D 法により得られる。対応する 2-ベンジルチオ体 **16** から出発し、塩素による酸化を経て合成した⁵⁾ (Fig. 5).

イマズスルフロンのお米用除草剤としての特性

スルホニル尿素系化合物の作用の特徴の一つとして、種子の発芽や塊茎の萌芽の阻止力が低いことがある。イマズスルフロンの場合も同様で、処理後雑草は発生してから成長が停止し、枯死する過程を通る。成長停止から枯死までの日数は雑草の種類に依存する。感受性の草種では出芽後間もなく枯死するので発生を確認するのが難しいこともあるが、ノビエのように出芽してから抑制までに時間を要するものもある。枯死までに日数がかかる雑草も、その後イネとの競合に負け、ほとんどの場合問題にはならなくなる。

イマズスルフロンは、ノビエを除く水田の一年生雑草およびマツバイ、ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカ、ヒルムシロ、クログワイ、セリ等の多年生雑草に対し、出芽前（萌芽前）から生育初期までの処理できわめて高い効果を示した。その一例を Table 9 に示す¹²⁾。殺草スペクトラムおよびステージ幅が広いこと、処理適期幅が広くて使用しやすい薬剤である。ミズガヤツリに対して 3~4 葉期の処理でも高い効果を示すのが、イマズスルフロンの特徴の一つである。農家などで 1 週間おきにしか農作業ができない場合には、この処理適期幅の広いことは有効である。ノビエに対しても、生育初期の処理で高い抑制効果を発揮するが、出芽前処理においては残効性の面で不足し、実用的でなかった。

イマズスルフロンは土性、温度、水深、漏水等による効果の変動、すなわち環境による効果変動が小さい¹³⁾。イネの移植深度と薬害の関係を Fig. 6 に示す。移植深度が極端に浅くなり、根部が薬剤に触れるような条件では薬害が出やすくなるのはこれまでの除草剤と同じであるが、その程度は小さいことが明らかになった。次に漏水と薬害の関係を Fig. 7 に示す。高薬量においては漏水により少し薬害が増大する傾向がみられるが、実用量付近 (1 g/a) において

Table 8 Postemergence herbicidal activities of sulfonylureas with fused heterocycles against nine species of paddy weeds at low application rates.

Compound No.	Dose (g a.i./a)	Activity ^{a)}									
		r	a	b	c	d	e	f	g	h	i ^{b)}
3i	0.1	4	4	3	4	0	2	4	3	4	2
	0.5	4	4	4	4	2	3	4	4	4	4
3j	0.25	0	0	2	2	2	2	1	1	2	2
	0.5	0	1	3	3	2	2	2	1	3	2
3k	0.25	0	3	3	3	3	3	3	3	4	3
	0.5	0	3	4	4	4	4	4	4	4	4
3p	0.1	1	3	3	3	3	3	3	4	3	3
	0.5	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4
5a	0.1	0	2	1	1	0	0	2	1	3	2
	0.5	4	4	3	4	3	3	4	4	4	3
5b	0.1	0	2	2	1	2	1	2	2	4	3
	0.5	2	4	4	3	4	3	4	4	4	4
5c	0.25	0	1	2	2	2	3	3	1	3	3
	0.5	0	2	2	3	3	4	4	2	4	3
5e	0.25	0	1	2	2	2	3	3	1	3	3
	0.5	0	2	3	3	3	3	4	2	3	3
2g ^{c)}	0.25	0	3	3	4	3	3	4	4	4	4
	0.5	0	4	4	4	3	3	4	4	4	4

a) See Table 1.

b) r: *Oryza sativa* (rice), a: *Echinochloa oryzicola*, b: *Cyperus difformis*, c: *Scirpus juncoides*, d: *Sagittaria pygmaea*, e: *Lindernia procumbens*, f: *Rotala indica*, g: *Monochoria vaginalis*, h: *Cyperus serotinus*, i: *Eleocharis acicularis*.

c) Imazosulfuron.

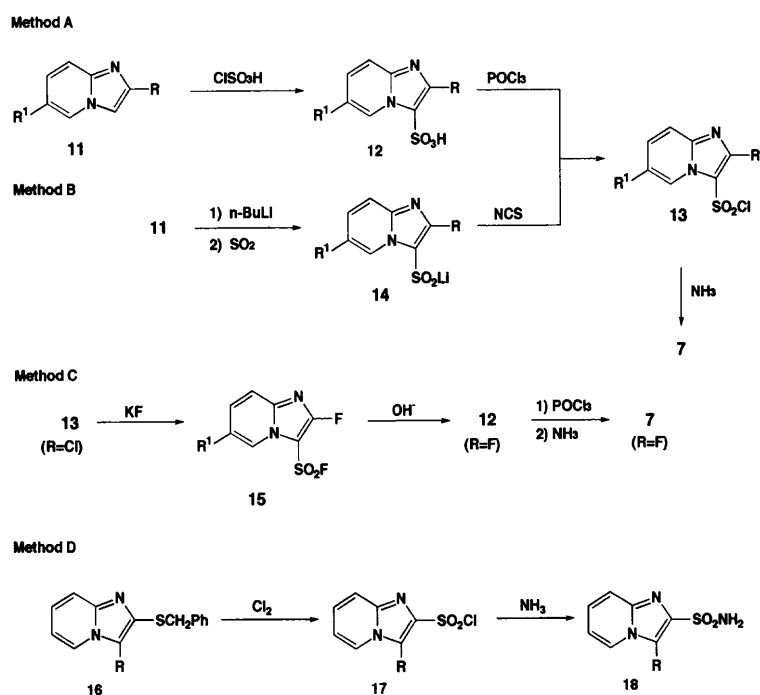


Fig. 5 The synthetic methods of imidazo[1,2-a]pyridine-3- and 2-sulfonamides.

は漏水の影響はまったく認められなかった。温度、移植後日数(=処理時のイネのステージ)、土性等によるイネの生育への影響も小さく、イネに対する安全性が大きい。したがって、製剤中のイマズスルフロン含量を地域によって

変える必要はなく、全国的に同一製剤を使用できることはイマズスルフロンの特長である。

以上のように、イマズスルフロンはノビエを除く水田の一年生雑草および多年生雑草に対して 0.9 g a.i./a で実用

Table 9 Effect of imazosulfuron on paddy weeds.^{a)}

Weed ^{b)}	Stage ^{c)}	Reduction in dry weight (%)	
		0.45 g a.i./a	0.9 g a.i./a
ECHOR	pre	66	85
	1.0 L	93	98
	2.5 L	83	92
MOOVA	1.0 L	>99	>99
	2.5 L	97	97
LIDPY	coty	>99	>99
	2-4 L	82	90
ROTIN	coty	>99	>99
	2-4 L	85	83
SAGPY	1.0 L	95	98
	2.7 L	93	96
SAGTR	2.2 L	95	97
	4.2 L	96	96
OENJA	sp	>99	>99
	1-2 L	97	95
PTMDI	0-1 L	96	96
	2-3 L	93	95
SCPJO	pre	96	97
	3.5 L	98	98
CYPSE	1-2 L	99	99
	3-4 L	94	96
SCPPL	2-3 L	93	95
	3-4 L	81	87
ELOKU	7 cm	90	91
	13 cm	79	86

^{a)} In a 200 cm² plastic pot outdoors.

^{b)} ECHOR: *Echinochloa oryzicola*, MOOVA: *Monochoria vaginalis*, LIDPY: *Lindernia procumbens*, ROTIN: *Rotala indica*, SAGPY: *Sagittaria pygmaea*, SAGTR: *Sagittaria trifolia*, OENJA: *Oenanthe javanica*, PTMDI: *Potamogeton distinctus*, SCPJO: *Scirpus juncoides*, CYPSE: *Cyperus serotinus*, SCPPL: *Scirpus planiculmis*, ELOKU: *Eleocharis kuroguwai*.

^{c)} Numbers and letters in this column show leaf stages or plant heights at applications. pre: pre-emergence stage, coty: cotyledon stage, L: leaf stage, sp: sprouting stage.

的な効果が得られた。水稻に安全性が高く、環境条件による効果・薬害の変動も小さいので、非常に使用しやすい薬剤である。

作用機構

スルホニル尿素系除草剤の作用機構は、分岐鎖アミノ酸の生合成経路における初期段階でアセトラクテート合成酵素 (ALS) を阻害することにあるとされている。イネおよびエンドウから得られた ALS に対するイマゾスルフロン阻害力を調べたところ、 I_{50} 値はイネで 14~15 nM、エンドウで 24 nM¹⁴⁾と既知のスルホニル尿素化合物で報告されているものとはほぼ同等の値であった。また、エンドウおよびダイズの切除根を用いたバリン、イソロイシン等の添加によるイマゾスルフロン阻害からの回復実験から、これらのアミノ酸がイマゾスルフロンによる阻害を回復するこ

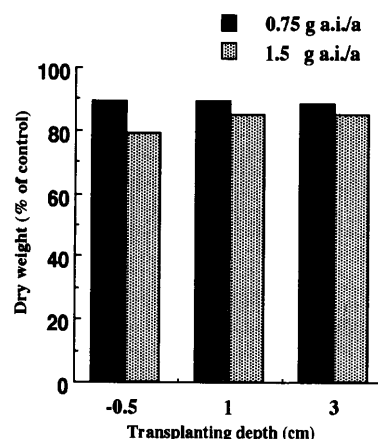


Fig. 6 Effect of transplanting depth on the phytotoxicity of imazosulfuron against rice seedlings.

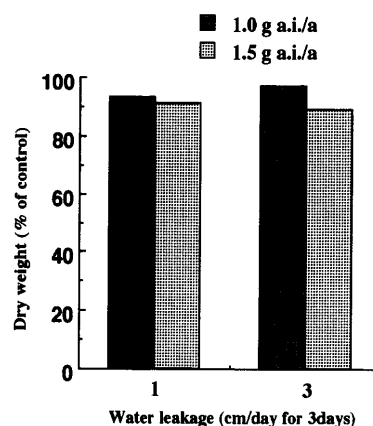


Fig. 7 Effect of water leakage on the phytotoxicity of imazosulfuron to rice seedlings.

とが示された¹⁵⁾。対象作物であるイネを用いた実験でも同様な結果が得られた¹⁶⁾。このことから、イマゾスルフロンの主たる作用点は他のスルホニル尿素系除草剤と同様に ALS の阻害であると推察された。

選択性とその機構

イマゾスルフロンの各種の植物に対する影響を調べた結果から、イネと水田雑草間に高い選択性を示すことが明らかになった¹⁴⁾。そのうちの一部を Fig. 8 に示す。0.1 g/a から 1 g/a の薬量においてイネ-ミズガヤツリ、イネ-ウリカワ間に高い選択性が認められた。

一般に、作物と雑草間に選択性の生じる要因としては、薬剤の吸収量の相違、植物体への透過量の相違、植物体中での移行性の相違、代謝、分解能の相違、作用点での反応の相違等が考えられる。イネや各種雑草から得た ALS に対するイマゾスルフロン阻害力を調べた結果では、感受性に大きな差はなかった¹⁴⁾： I_{50} 値 (nM) はイネ、14；タイヌビエ、26；ウリカワ、58；ミズガヤツリ、20。このことから、作用点での ALS 阻害程度の相違が選択性の要因でないことは明らかである。

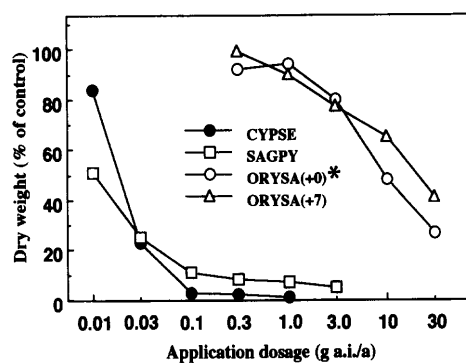


Fig. 8 Difference of sensitivity between weeds and rice to imazosulfuron.

*: days after transplanting. CYPSE: *Cyperus serotinus*, SAGPY: *Sagittaria pygmaea*, ORYSA: *Oryza sativa* (rice).

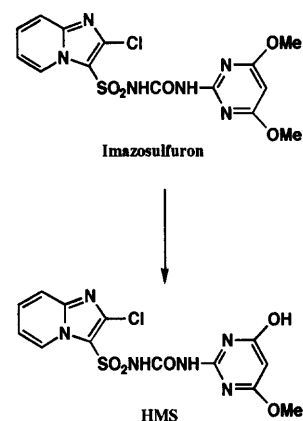


Fig. 9 Proposed metabolic pathway of imazosulfuron in CYPSE and ORYSA (rice).

Table 10 Toxicity of imazosulfuron in animals.

Items	Animals	Results (LD ₅₀ , NOEL)
Acute oral toxicity	Rats	♂ and ♀: >5000 mg/kg
	Mice	♂ and ♀: >5000 mg/kg
Acute dermal toxicity	Rats	♂ and ♀: >2000 mg/kg
Acute inhalation toxicity	Rats	♂ and ♀: >2.4 mg/l
Skin irritation	Rabbits	No irritant
Eye irritation	Rabbits	No irritant
Skin sensitization	Guinea pigs	Negative
Subacute oral toxicity	Rats	♂: 234.7, ♀: 265.7 mg/kg/day
Chronic oral toxicity	Dogs	♂ and ♀: 75 mg/kg/day
	Rats	♂: 106.10, ♀: 132.46 mg/kg/day
Carcinogenicity	Rats and mice	No carcinogenic
Reproduction, teratology	Rats and rabbits	Negative
Mutagenicity	<i>In vitro</i>	Negative

イネとミズガヤツリを用いた吸収部位の実験で、イマゾスルフロンによる阻害からの回復が茎葉部処理においてミズガヤツリよりイネで大きかったことから、選択性は茎葉部中での代謝速度の違いに基づくことが示唆された。実際、切除葉を用いた代謝研究から、イマゾスルフロンのイネ切除葉身部中での半減期は4.0~5.1時間であるのに対して、ミズガヤツリ切除葉中では25.8~35.2時間であった¹⁷⁾。イネ、ミズガヤツリのいずれにおいても、主要代謝物としてイマゾスルフロンのモノ脱メチル体(HMS)が同定された(Fig. 9)。このことから、HMSへの代謝速度の相違が選択性発現の大きな要因と考えられる。

安 全 性

イマゾスルフロンは哺乳動物や水産動物に対する毒性が低く、有用昆虫にも影響が少ない化合物である。哺乳動物に対する毒性データの概要をTable 10に示す。

混合剤の開発

実用場面でイマゾスルフロンを一発処理剤として使用し

ていくためには、ノビエに対する効果、とくに持続性を適当な補助剤で補強しておくのが好ましいと判断した。また、イヌホタルイの多発田、だらだら発生の水田でも安心して使用できるような混合剤化をめざして種々検討し、イヌホタルイに出芽前から出芽初期に卓効を示すダイムロンを補助剤として混合した。その結果、イヌホタルイのだらだら発生時でも完全に抑制できる剤を開発することができた。

混合剤の第1段階としてのピリブチカルブ(アワードフロアブル)、エスプロカルブ(ゴーサイン粒剤)、プレチラクロール(ハヤテ粒剤)、メフェナセット(バトル粒剤)等を選択し、イマゾスルフロンの性質を十分発揮できる混合剤とすることができた。ハヤテ粒剤は藻類にも効果の高い初期の一発処理剤として、バトル粒剤とゴーサイン粒剤は初・中期一発処理剤として上市した。また、ピリブチカルブとの混合剤であるアワードフロアブルは製剤形態をフロアブルとし、処理の省力化を図った。種々検討を重ねた結果、成分の物性を生かし拡散性に優れたフロアブルとすることができた¹⁸⁾。アワードフロアブルはイネに対する安全性が高いことから、イネの移植直後から使用でき、水田の

なかに入っての手振り散布はもちろん、その拡散性の良さから畦畔からの手振り散布処理、水口処理、田植機に装着しての田植同時処理、ラジコンヘリコプターによる滴下処理 (RCH 散布) 等も可能であり、今後の除草剤の処理のあり方を変えていくものと期待している。

お わ り に

研究を開始してからイマゾスルフロン (TH-913) として上市するまでに 9 年の歳月を費やしたことになる。除草剤に限らず農薬の開発には 10 年の歳月が必要ともいわれている。したがって、新しい薬剤の研究開発には 10 年先を見据えて取り組まなければならないが、農業を取り巻く環境や農業の形態変化に関する予測は難しく、的確に将来を見通すことは容易なことではない。しかし、水田の大型化や農業労働力の不足、農業従事者の高齢化の進展等によって、省力化、省資源化が一層加速されていくことは確実と思われる。このようななかにあって、イマゾスルフロンが農業の省力化に少しでも貢献できる薬剤であることを願っている。

イマゾスルフロンは、社内外の多くの人たちの努力と協力によって開発された。日本植物調節剤研究協会をはじめ、国公立の試験場の先生方、関係メーカーの方々等関係者各位のご指導ご支援に対し、心から感謝の意を表したい。

引 用 文 献

- 1) G. Levitt, H. L. Ploeg, R. C. Weigel & D. J. Fitzgerald : *J. Agric. Food Chem.* **29**, 416 (1981)
- 2) G. Levitt : "Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment," ed. by J. Miyamoto & P. C. Kearney, Vol. 1, Pergamon Press, Oxford, pp. 243-250, 1983
- 3) 石田泰雄・太田一成・伊藤滋之・吉川治利 : 第 9 回農薬デザイン研究会要旨集, p. 40, 1993
- 4) 吉川治利 : 植調 **29**(2), 55 (1995)
- 5) Y. Ishida, K. Ohta, T. Nakahama & H. Yoshikawa : *Eur. Pat. Appl.* EP 238070 (1987)
- 6) Y. Ishida, K. Ohta, S. Itoh, T. Nakahama, H. Miki, J. Yamada, Y. Kando, K. Masumoto, T. Kamikado & H.

- Yoshikawa : *Proc.*; 7th Int. Congr. Petic. Chem. (IUPAC), Hamburg, 01A-46, 1990
- 7) 石田泰雄・太田一成・中浜竜夫・三木秀樹・伊藤滋之・吉川治利 : 日本農薬学会第 16 回大会講演要旨集, p. 90, 1991
 - 8) Y. Ishida, K. Ohta, S. Itoh, T. Nakahama, H. Miki & H. Yoshikawa : *J. Pesticide Sci.* **18**, 175 (1993)
 - 9) 石田泰雄・伊藤滋之・太田一成・山田順示・升本計一・貫洞康行・吉川治利 : 日本農薬学会第 16 回大会講演要旨集, p. 91, 1991
 - 10) K. Ohta, S. Itoh, J. Yamada, K. Masumoto, H. Yoshikawa & Y. Ishida : *J. Pesticide Sci.* **18**, 183 (1993)
 - 11) K. Ohta, S. Itoh, Y. Kando, H. Yoshikawa & Y. Ishida : *J. Pesticide Sci.* **19**, 137 (1994)
 - 12) 山脇孝博・長井輝代・田中 易・吉川治利 : 雑草研究 **39** (別号 I), 24 (1994)
 - 13) Y. Tanaka, K. Ideno, T. Yamawaki & H. Yoshikawa : *Proc.*; 15th APWSSC, Tsukuba, I (A), p. 227, 1995
 - 14) 田中 易・山脇孝博・吉川治利 : 雑草研究 **39** (別号 I), 150 (1994)
 - 15) 清水直史・坂本順子・神園博史・太田一成・田代茂喜 : 日本農薬学会第 19 回大会講演要旨集, p. 86, 1994
 - 16) 田中 易・吉川治利 : 雑草研究 **39** (別号 I), 152 (1994)
 - 17) 神園博史・坂本順子・田代茂喜・吉川治利 : 日本農薬学会第 19 回大会講演要旨集, p. 87, 1994
 - 18) 水谷基文・熊崎安襄 : 日本農薬学会第 19 回大会講演要旨集, p. 107, 1994

略歴

石田泰雄

生年月日: 1939 年 12 月 19 日

最終学歴: 京都大学農学部農芸化学科

趣 味: 囲碁, テニス

吉川治利

生年月日: 1938 年 12 月 3 日

最終学歴: 新潟大学理学部生物学科

趣 味: 音楽鑑賞, 読書

太田一成

生年月日: 1956 年 7 月 22 日

最終学歴: 大阪府立大学農学研究科修士課程

趣 味: 読書, テニス

熊崎安襄

生年月日: 1940 年 11 月 6 日

最終学歴: 三重大学農学部農芸化学科

趣 味: 読書

Society Awards 1996

(on prominent achievement)

Development of a New Sulfonylurea Herbicide,
Imazosulfuron

INTRODUCTION

Imazosulfuron is a new sulfonylurea herbicide developed by Takeda Chemical Industries, Ltd. From among many sulfonylureas having fused heterocyclic moieties synthesized and evaluated for herbicidal activity, imazosulfuron was selected for development of a herbicide for paddy field on the basis of efficacy, selectivity to rice plants and safety.

In 1993, imazosulfuron was registered and marketed in Japan, and is now widely used for the control of various kinds of paddy weeds including *Cyperus serotinus* and *Eleocharis kuroguwai* which show persistent resistance to many herbicides.

This paper describes a short history of its discovery, synthesis, biological properties and safety.

DISCOVERY OF IMAZOSULFURON

In 1984, we started the investigation aimed for the development of high performance herbicide in the paddy field. At that time, we had many knowledge of heterocyclic compounds accumulated from the synthetic studies to produce the new agrochemicals. On the other hand, we were interested in the sulfonylureas attracted much attention due to their potent herbicidal activity.

Under these circumstances, we attempted an introduction of bicyclic heterocycles into the Q portion of sulfonylureas in general formula I (Fig. 1) worth trying to find new herbicides on the basis of the following considerations: 1) In spite of varieties of recorded sulfonylureas with useful herbicidal spectra, there is no precedent record of I having a bicyclic heterocycle for Q; 2) Since a bicyclic heterocycle differs from a sum of component monocyclic heterocycles in such physicochemical properties as p*K*_a values of basic centers and delocalizations

of frontier electrons, etc., there might be a case by any chance where an introduction of a bicyclic heterocycle will give I characteristic biochemical properties and ultimately desirable selectivity.¹⁾

A series of sulfonylureas having fused heterocyclic moieties were synthesized to examine their herbicidal activity. The herbicidal activity of compound I markedly varied with the structure of fused heterocyclic moieties, and also with the kind and position of substituents on the fused heterocyclic moieties.¹⁻³⁾ The structural requirements of compound I to show the excellent herbicidal activity and selectivity to rice plants are summarized as follows: 1) It is recommended that fused heterocyclic system for the compound I is imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[2,1-*b*]thiazole or imidazo[1,2-*b*]pyridazine ring. 2) Position of bonding to the sulfonylurea bridge should be next to the bridge-headed nitrogen atom. 3) As a substituent on the fused heterocyclic moiety, chlorine or methyl group is the most favorable substituent and the position of this substituent should be next to the sulfonyl group. Considering these results, the various safety factors and the economics, imazosulfuron was finally selected as the most appropriate compound.

CHEMICAL AND PHYSICAL PROPERTIES

Common name: Imazosulfuron

Chemical name: 1-(2-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

Molecular formula: C₁₄H₁₃ClN₆O₅S

Appearance: Colorless crystalline solid

Melting point: 183-184°C (dec.)

Vapour pressure: 3.4×10^{-10} mmHg (25°C)

Solubility (25°C): 67 mg/1000 ml water at pH 6.1

Partition coefficient: log *P*_{o/w} = 0.05

Dissociation constant: p*K*_a = 4.0

SYNTHESIS

Synthesis of 2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-sulfonamide which is the key intermediate of imazosulfuron is accomplished by the following three steps: (1) sulfonation of 2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine, (2) chlorination of the sulfonic acid form, and (3) aminolysis of the sulfonylchloride form. Imazosulfuron is readily synthesized by the reaction of sulfonamide with phenyl *N*-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)carbamate, or by the

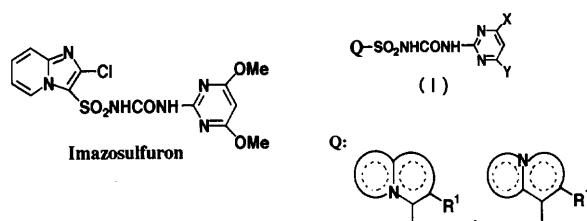


Fig. 1 Structure of imazosulfuron and general formula of sulfonylureas with fused heterocycles.

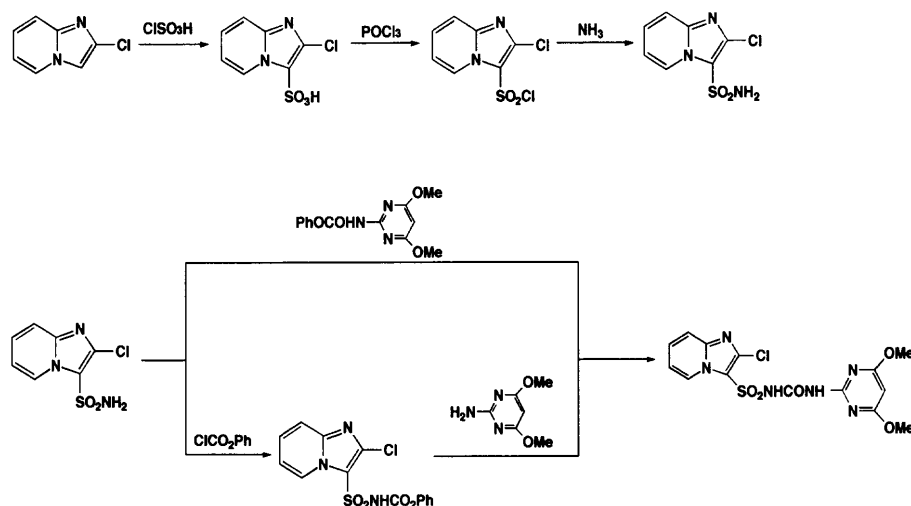


Fig. 2 Synthetic scheme of imazosulfuron.

Table 1 Toxicity of imazosulfuron in animals.

Items	Animals	Results (LD ₅₀ , NOEL)
Acute oral toxicity	Rats	♂ and ♀ : > 5000 mg/kg
	Mice	♂ and ♀ : > 5000 mg/kg
Acute dermal toxicity	Rats	♂ and ♀ : > 2000 mg/kg
Acute inhalation toxicity	Rats	♂ and ♀ : > 2.4 mg/l
Skin irritation	Rabbits	No irritant
Eye irritation	Rabbits	No irritant
Skin sensitization	Guinea pigs	Negative
Subacute oral toxicity	Rats	♂: 234.7, ♀: 265.7 mg/kg/day
Chronic oral toxicity	Dogs	♂ and ♀ : 75 mg/kg/day
	Rats	♂: 106.10, ♀: 132.46 mg/kg/day
Carcinogenicity	Rats and mice	No carcinogenic
Reproduction, teratology	Rats and rabbits	Negative
Mutagenicity	<i>In vitro</i>	Negative

reaction of phenyl 2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylsulfonylcarbamate converted from sulfonamide with 2-amino-4,6-dimethoxypyrimidine (Fig. 2).

BIOLOGICAL ACTIVITY

Imazosulfuron exhibited excellent activity against a wide range of paddy weeds at the rate of 90 g a.i./ha with good safety to rice plants. Annual broadleaf weeds (*Monochoria vaginalis*, *Lindernia procumbens* and *Rotala indica*) at cotyledon stage and perennial weeds (*Sagittaria pygmaea*, *Sagittaria trifolia*, *Oenanthe javanica*, *Potamogeton distinctus*, *Scirpus juncoides* and *C. serotinus*) were strongly suppressed to the degrees above 95%. Imazosulfuron inhibited shoot growth and killed them gradually. Especially *C. serotinus* was one of the most sensitive weeds to imazosulfuron, and it was completely suppressed and killed at the dosage over 10 g a.i./ha. Even at the rate of less than 3 g a.i./ha, the plants were only stunted with mild chlorosis and progressive necrosis as secondary symptoms. On the other hand, transplanted rice plants suffered only slight damage at the dosage of 100 g a.i./ha and the extent of the

damage was acceptable. Although imazosulfuron also showed good activity to *Echinochloa oryzicola*, *Scirpus planiculmis* and *E. kuroguwai*, they were alive while being stunted.

At the applications of 75 g a.i./ha, imazosulfuron did not cause any practical damage against transplanted rice plants even if transplanting depths were changed as -0.5, 1 and 3 cm.⁴⁾ In case of shallow transplanting (-0.5 cm of depth) only slight growth retardation was observed at the higher dosage of 150 g a.i./ha, but it did not result in any practical damage. Water leakage also did not cause any practical damage against transplanted rice plants.⁴⁾ Imazosulfuron gave almost no damage to rice plants even at the applications of 150 g a.i./ha by water leakage at the rate of 3 cm/day for 3 days. From these facts, it was revealed that imazosulfuron nearby the conventional dosage (90 g a.i./ha) did not cause any damage to transplanted rice plants irrespective of planting depths and water leakage conditions.

Imazosulfuron strongly inhibited the growth of excised pea and soybean roots.⁵⁾ This growth inhibition of excised roots was alleviated by the addition of branched-

chain amino acids such as valine, leucine and isoleucine. From these results, it was assumed that imazosulfuron exhibited inhibition of acetolactate synthase which catalyzed the biosynthetic pathways of branched-chain amino acids. On the other hand, the results of metabolic study of rice plants and *C. serotinus* using imazosulfuron labeled with ^{14}C suggested that selectivity to the rice plants based on the difference of metabolic rate between rice plants and weeds to imazosulfuron.⁶⁾

TOXICOLOGICAL STUDY

The toxicity of imazosulfuron are summarized in Table 1. From the results of acute toxicity studies using rats and mice, imazosulfuron was considered to be a very low toxic compound. Imazosulfuron was no irritant to eyes and skin. Imazosulfuron showed no teratogenic potential in rats and rabbits studies, no mutagenic poten-

tial in bacteria and Chinese hamsters studies and no carcinogenic potential in rats and mice studies.

REFERENCES

- 1) Y. Ishida, K. Ohta, S. Itoh, T. Nakahama, H. Miki & H. Yoshikawa : *J. Pesticide Sci.* **18**, 183 (1993)
- 2) K. Ohta, S. Itoh, J. Yamada, K. Masumoto, H. Yoshikawa & Y. Ishida : *J. Pesticide Sci.* **18**, 183 (1993)
- 3) K. Ohta, S. Itoh, Y. Kando, H. Yoshikawa & Y. Ishida : *J. Pesticide Sci.* **19**, 137 (1994)
- 4) Y. Tanaka, K. Ideno, T. Yamawaki & H. Yoshikawa : Proc.; 15th APWSSV, Tsukuba, I (A), p. 227, 1995
- 5) N. Shimizu, J. Sakamoto, H. Kamizono, K. Ohta & S. Tashiro : Abstr.; 19th Annu. Meet. Pestic. Sci. Soc. Jpn., B112, 1994 (in Japanese)
- 6) H. Kamizono, J. Sakamoto, S. Tashiro & Y. Yoshikawa : Abstr.; 19th Annu. Meet. Pestic. Sci. Soc. Jpn., B113, 1994 (in Japanese)