

## 解 説

## 読物企画

農薬の新しい生理活性物質を求めて  
—ヘテロ環の化学的アプローチから—

実 光 稔\*

住友化学(株)農業化学品研究所

(平成16年12月28日受理)

*Keywords:* lead generation, heterocycles, iminothiazoline, pyridyltriazole, phenylpyridazinone.

## 1. はじめに

近年、ヘテロ環化合物群から新しい農薬が次々と開発されている。最近の統計によると、開発中の注目化合物群の約65%が含窒素ヘテロ環化合物である。これら新規剤の特徴を挙げると、既存剤にはなかった新しい性質が加味され、高性能化(例えば、広スペクトル化、高選択性及び低毒性化等)が図られた点である。それは、結果として農薬の低薬量化、作業の低減化および省力化に貢献し、市場で既存剤との新旧交代を果たした。こうした性能の向上には、ヘテロ環が持つ物性が大きく関わっているとされ<sup>1,2)</sup>、さらなる進化が求められる新農薬の開発においてヘテロ環化合物は無限の可能性を秘めている。

新農薬を探索する過程を図1に示した。農薬の開発に際し、シーズとなるリード化合物を生み出すリードジェネレーションと、リード化合物の構造を最適化し効力、安全性などの面で優れた開発候補化合物(新農薬)へと導くリードオプチマイゼーションとがある<sup>3)</sup>。すなわち、新薬の発見に至るまでには、越えなければならないハードルが二つ存在する。創薬研究者にとって、まず「リード化合物をいかにして見つけだすか」が最初の探索課題の一つであり、次に活性が明らかになると、「いかによリード化合物を選ぶか」が問われることになる。これらを解決するため様々な取り組みがなされているが、筆者が検討を重ねてきたヘテロ環の化学的手法からのアプローチも、その一つである<sup>4,5)</sup>。化学的アプローチとは、すなわちヘテロ環化学を強力な武器として、新しい生理活性物質を創り出すということである。

本稿では、以上のような観点から、リードジェネレーショ

ンに焦点を絞り、ヘテロ環化合物群の中にシーズを求め取り組んできた化学的アプローチについて紹介したい。次に、本アプローチを活用し、新しい三つの複素環化合物のリードに至った発見の経緯についても解説する。

## 2. リード化合物の探索手法

一般に、新しい生理活性物質を探索する手段として、主に以下の四つの手法が挙げられる(図1)。

- (1) バイオラショナルアプローチからの分子設計
- (2) 天然物をソースとした化学修飾
- (3) 既知生理活性物質の化学構造の変換
- (4) ランダムスクリーニングからの選抜

簡単にこれらの内容について触れてみたい。リード化合物を論理的に創出する方法として(1)がある<sup>6)</sup>。農薬の検定試験に使用される生物種、すなわち昆虫、微生物、植物等の生化学的知見(酵素や受容体の構造)を基に分子設計を図り、活性化合物の発見に努める。本法はスクリーニングを合理的に進める点で魅力があるものの、多種多岐に渡る生物種をターゲットとする農薬では、今のところデザインに活用できる生化学情報が十分とはいえない。従って、その選択にはリスクが伴う。(1)に対し、(2)では活性と構造が既に明らかとなっている天然物がモデルとなる。分子設計し合成した化合物群には期待した活性が確実に存在するため、創薬研究者は古くから好んで用いてきた。本法を利用し成功した例として、古くはカーバメイト系殺虫剤、ピレスロイド剤を、最近ではストロビルリン系殺菌剤の開発を挙げることができる。また、生理活性物質を探索する手段に最も多く検討される方法として(3)がある。他社の特許化合物、既存剤等の分子構造を基に改良し探索合成することから“ミー・ツー”ケミストリーと呼ばれ、この方法を活用した多くの農薬が開発されている。目的とした活

\* 〒665-0051 宝塚市高司4-2-1

E-mail: sanemitsu@sc.sumitomo-chem.co.jp

© Pesticide Science Society of Japan

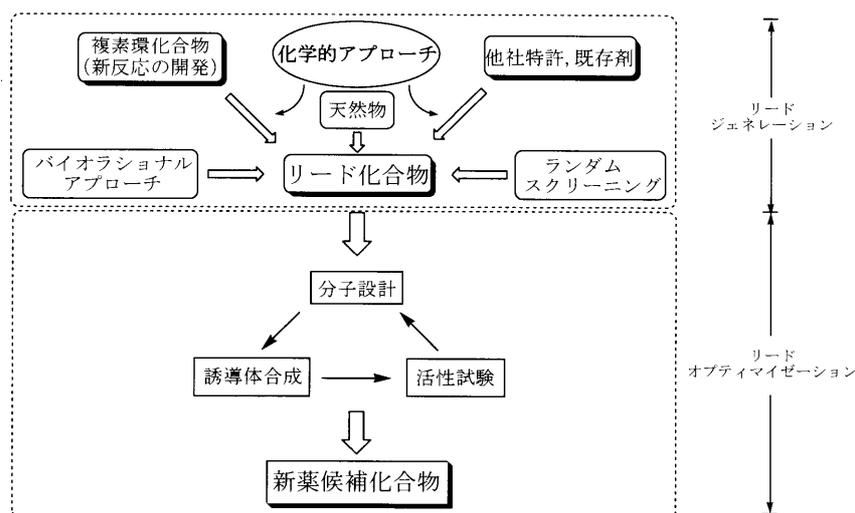


図 1. 新薬創製の流れ.

性が確実に期待できること、探索に要する時間と労力の効率性に優れている等の点から、本法を利用して探索する研究者は圧倒的に多い。反面、特許化のリスクあるいは開発にしても“2 番煎じ”となる恐れがあることも事実である。最後に、予想もしなかった化合物から生理活性を発見するランダムスクリーニング法 (4) がある。供試検定の化合物群は、主に試薬、合成中間体、あるいは他目的で合成された化合物等を含む不特定多数の化合物であるため、活性が見出される確率は低い。しかしながら、目的に即した生物活性あるいは新しい母核をリードとする化合物を探し出すには都合が良い。最近、色々な種類のビルディングブロックを組み合わせて、多種類でかつ分子構造がバラエティーに富むライブラリーを一度に合成する技術 (コンビナトリアルケミストリー) が開発された<sup>7)</sup>。そして、高速で生物試験ができるハイスループットスクリーニング (HTS) 技術との融合から、リード化合物を迅速かつ効率的に見つけるアプローチも検討されている。

以上、リード化合物の探索に関する様々なアプローチについて紹介したが、残念ながら、新しい母核を創り出すのに必要な体系化された分子設計学は存在していないのが現状である。従って、創薬研究者は試行錯誤を繰り返しつつリード化合物の探索に努め、また一方で研究者自身の科学的概念および直感あるいは偶然性を伴った幸運なども重要な役割を果たしている。

### 3. ヘテロ環化学からのアプローチ

最近、ヘテロ環化合物と生理活性との係わりが徐々に解明され、化合物が持っている物理的性質 (酸性、塩基性、溶解性、キレート形成能、化合物の安定性等) が活性の発現に大きく寄与していることも指摘されている<sup>8)</sup>。生理活性

の面からも興味を持たれるヘテロ環化合物であるが、探索研究を開始するに当たって、まず「何をリードとするか」、つまり探索の手がかりとするヘテロ環化合物を探し出すことが重要となる。既述した通り、その解決手段に様々なアプローチがあるにも拘わらず、ヘテロ環の化学的アプローチからチャレンジした背景には、いくつかの要因がある (図 1)。まず、ヘテロ環の新しい反応の開発とその展開に都合の良い合成ビルディングブロックが、豊かかつ簡単に入手できるようになった。そのお陰で、多種多様の生理活性を示す含硫黄ヘテロ環化合物への展開が身近なものとなった<sup>9)</sup>。さらに、開発中の新規剤あるいは特許化合物の中には、ユニークな構造と特異な生理活性を併せ持つヘテロ環化合物群が表舞台に登場してきた。つまり、これらをターゲットとしてヘテロ環化学を存分に活かすことができるデザインの基盤が整ってきたといえる<sup>10)</sup>。近年、検索技術の進歩により既存の反応を探することも容易となってきた。しかし、これら既知反応の単純な組み合わせだけでは、合成難度の高いヘテロ環化合物を合成するには不十分である。その際、新しい反応を開発する等の工夫が要求される。ヘテロ環化学の醍醐味を味わいながら、リード化合物へと導く化学的アプローチが、いかに「魅力的」かつ「挑戦的」であるかを、実例を用いて解説してみたい。

### 4. 除草活性を有するイミノチアゾリン

医薬の分野では、多種多様の薬理活性を示す含硫黄ヘテロ環化合物群から、数多くの実用薬が世に出されている<sup>11)</sup>。本章では、含硫黄ヘテロ環の構築に都合のよい合成ビルディングブロックを利用し、除草活性を有する新規ヘテロ環化合物、イミノチアゾリンの発見に至った経緯について紹介する。

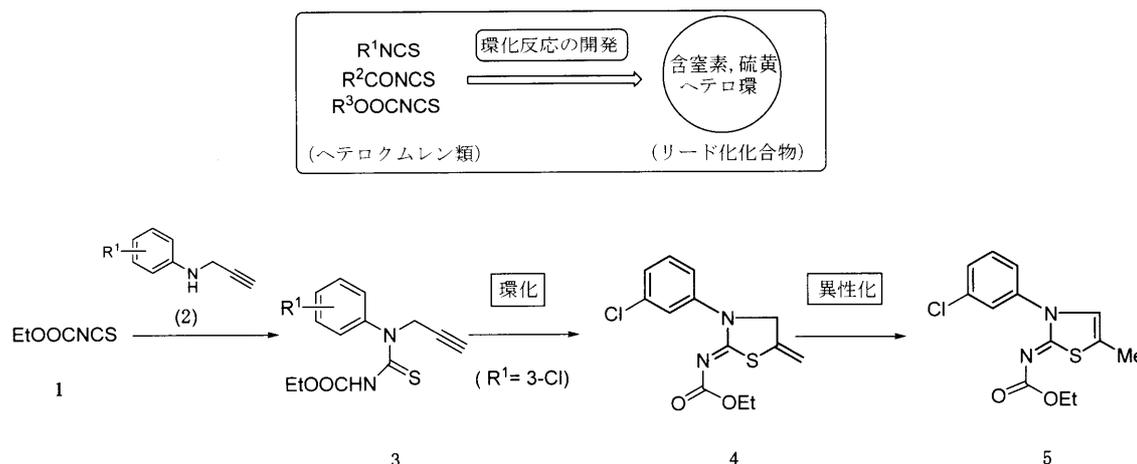


図2. 除草活性を示すイミノチアゾリン (5) の合成.

まず、数ある合成ビルディングブロック類から、入手が容易でありかつ、反応性に富んでいるという条件を考慮し、ヘテロクムレン類（例えば、イソシアナート、イソチオシアナートあるいはアルコキシカルボニルイソチオシアナート等）を検討対象として取り上げた<sup>12)</sup>。特に、イソチオシアナート類に含まれている硫黄原子の優れた反応特性を環の構築に活かすと<sup>13,14)</sup>、新しい含硫黄ヘテロ環化合物へと展開できる（図2）。そこで、エトキシカルボニルイソチオシアナート（1）を用いて各種求核剤との反応を試みたところ、塩基性条件下で*N*-プロパルギルアニリン（2）からワンポットで5-メチレンチアゾリジン（4）が得られた。この反応では、まずチオウレア（3）が生成し、次いで硫黄原子による分子内環化を経て、チアゾリジン（4）が生成したものと考えられる。即ち、硫黄原子が環構築に重要な役割を演じていることが判る。他の置換アニリン類からも環化反応が進行し、相当するチアゾリジン群を与えた。これらの一つ、フェニル部分のメタ位に塩素を持つ化合物が弱いながら除草活性（8kg/ha）を示した。低活性であったにも拘わらず、ヘテロ環の母核が新規であり、白化型の作用性と土壌処理活性を有するなどの特徴があった。ただ、本化合物をリードとして本格的に探索を開始するには、活性の点で不十分であったため、さらなる高活性化への取り組みが必要となった。そこで、チアゾリジンから新しい含硫黄ヘテロ環への変換を計画し、新たな環化反応の開発を行った。幸い、チアゾリジンの前駆体、プロパルギルチオウレア（3）が単離できたため、ヘテロ環の環化条件を再検討することにした。その結果、酸性条件下では、新たな含硫黄ヘテロ環、エトキシカルボニルイミノチアゾリン（5）が5-メチレンチアゾリジン（4）から異性化して生成していることが判った。新規の構築反応が開発できたことに加え、イミノチアゾリン（5）がチアゾリジンの実に15倍以上の除

草活性を示したことは、予想を越える興味深い結果となった<sup>15)</sup>。こうして新しいヘテロ環の母核と白化型の作用性に、さらに高い除草効力が加味されたことで、新規除草剤のリードとして検討に値するヘテロ環化合物を創ることができたのである<sup>16)</sup>。

## 5. 殺菌活性を有するピリジルトリアゾール

筆者は新規の除草剤を開発するために、当時ACC社（現BASF）から非選択性除草剤として開発されていたピリジリイミダゾリノンを標的に選抜した<sup>17)</sup>。母核に含まれるテロ環のユニークな構造に注目し、イミダゾリノン環を他のヘテロ環に換えた分子設計を立案し、検討した（図3）。

標的化合物の合成には、ニコチン酸誘導体からヘテロ環を構築する方法が簡便さで優れてはいるものの、出発原料の入手には限界があった。しかし、他の原料を選択すると、ピリジン部位に存在するカルボン酸基をいかに導入するかが問題となる。そこで、この両者を同時に解決する方法として、環上に置換基を持たないピリジル化合物を前駆体に想定し、最後にカルボン酸を挿入する合成計画を立てた。ただ、カルボン酸の挿入剤に使用する二酸化炭素の反応性に多少の不安があったため、たまたま身近にあったピリジルトリアゾールで挿入反応の検証を行うことにした。

*n*-ブチルリチウムを用いてピリジルトリアゾール（6）のリチオ化を行い、二酸化炭素と反応させたところ、生成物は期待していたカルボン酸誘導体（8）ではなく、ピリジルの6位が*n*-ブチル化された化合物（7）であった。ところが、予想外にもピリジルトリアゾール以外の基質に対しても同じ反応が進行し、*n*-ブチルリチウムの場合には3位のリチオ化よりも6位への*n*-ブチル化が優先することが判った。残念ながら、カルボン酸の挿入反応に抱いていた不安が的中し、標的化合物には到らなかったが、偶然の産物として

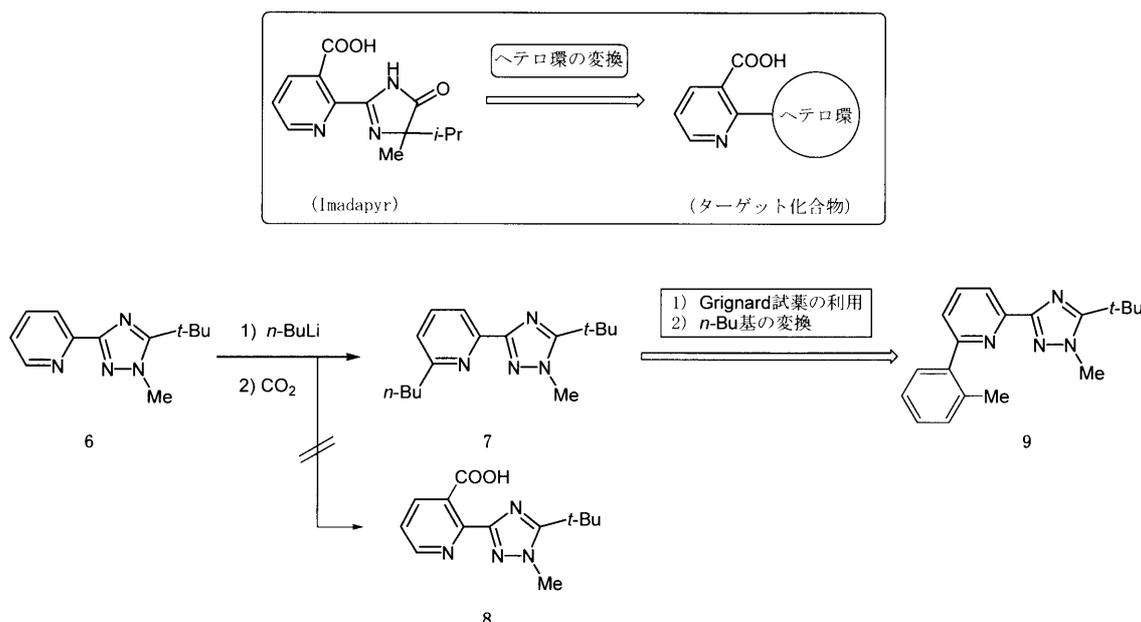


図3. ピリジンの *n*-ブチル化反応と殺菌活性物質 (9) への展開.

得られた *n*-ブチルピリジル化合物 (7) が稲いもち病の予防および治療の両ポット試験において高い活性を示すことが判った。この他にも、ぶどう、麦類、野菜等の各種病害にも活性を示し、スペクトルの広さに関しては、殺菌剤のリードとして十分な特徴を持っていた。

本化合物をリードとして殺菌剤の探索を進めるには、効力の点で一抔の不安があった。そこで *n*-ブチル基を他の置換基に換えた化合物に高い殺菌活性を期待し、選択的 *n*-ブチル化反応から Grignard 試薬との反応へと展開し、フェニル基を導入したピリジル化合物群を合成した。これらには、筆者が当初予想していた活性を上回るものが多く、特に *n*-ブチル基から *o*-トリル基に変換した化合物 (9) が化合物 (7) に比べて、効力、スペクトルの広さの二点で遥かに優れた性能を示した<sup>17)</sup>。こうして、ピリジンの選択的アルキル化反応から、新しい殺菌剤へのリードとなる複素環化合物を発見できた。当初の目的とは異なる意外な結果となったが、この探索を通して、ヘテロ環化学の面白さと同時に活性に対するヘテロ環の重要性も認識できた。

## 6. 除草活性を有するフェニルピリダジノン

1990年以降の代表的除草剤に peroxidizing 除草剤を挙げることができる。特に広葉雑草に効力が高いこと、速効性に優れていること等の特徴が創薬研究者の耳目を集め、精力的に探索された結果、この系統から数多くの除草剤が上市されている。なお、peroxidizing 除草剤に関する生物活性や分子設計については、既に優れた数多くの成書または総説があるので参照されたい<sup>18)</sup>。

筆者も Uniroyal から非選択性の除草剤として開発された

flupropacil を分子設計の対象として選抜した。本化合物は含フッ素複素環を母核に持ち同時に強力な除草活性を有する化合物群である。そこで、この化合物が持っている生物活性の特徴を活かしつつ、作物に選択性を示す除草剤の開発を行った (図4)。

ヘテロ環化学を最大限に活かすことを念頭に入れ、トリフルオロメチル基をもつウラシル環を探索の焦点に定めた。そして、他のヘテロ環に置き換える分子設計を参考に、6員ヘテロ環化合物、トリフルオロメチルピリダジノンを取り上げた。この化合物の合成戦略を立てた時点で、その達成がかなり困難であることが予想された。なぜなら、ピリダジノンの環構築と同時に、望ましい位置にトリフルオロメチル基を導入することが必要となり、そのぶん合成の難度が高くなる。探索合成の場合、どれほど念入りにデザインを図っても、その化合物が有効か否かは評価してみるまで分からない。従って、探索研究を推し進めるためには、合成難度の高い標的化合物も、あらゆる手段を駆使して創り上げることが求められる。高い除草活性を期待してデザインしたピリダジノンであるが、考え得る限りの合成法を駆使しチャレンジするものの、全てが失敗に終わった。半ばその合成を断念し、他の探索を始めてまもなく、図書室で眺めていた新着雑誌の中に、二つの報告が目にとまった。その一つは、トリフルオロメチル基の合成シントンとしてジブロモトリフルオロアセトン (11) が便利なこと、二つ目はヘテロ環の構築に Wittig 反応が有効であるとの内容であった。早速これら二つの反応例を参考に、図に示した合成戦略に基づき再度ピリダジノンの合成に取り掛かった。まず、4-クロロフェニルヒドラジン (10) とジブロモトリ

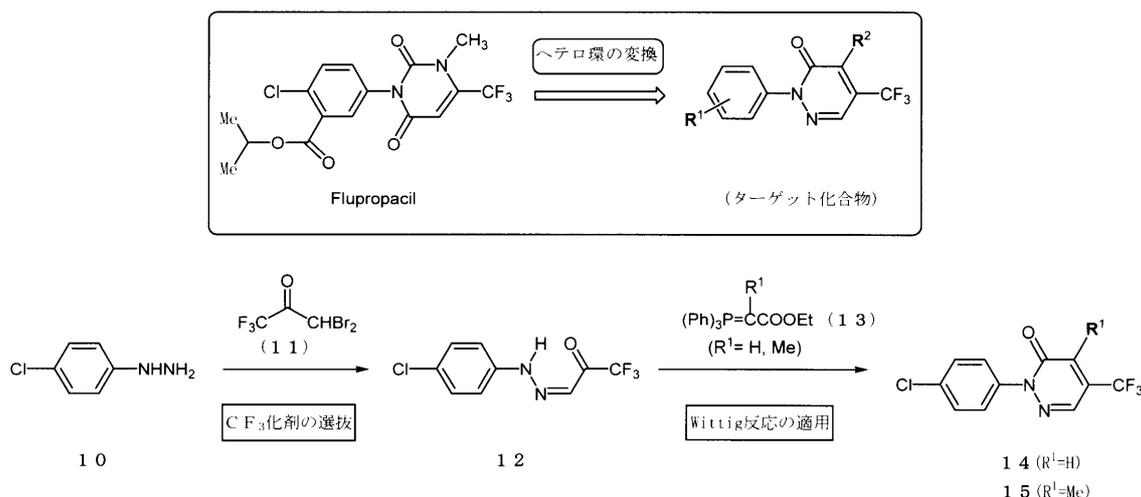


図4. 除草活性を有するフェニルピリダジノン (14 と 15) の合成.

フルオロアセトン (11) の反応から、相当するトリフルオロアセチル基を含むヒドラゾン (12) を高収率で得た。次に、Wittig 試薬との反応を行ったところ、付加反応と環化反応が起こり、トリフェニルフォスホラン (13) から、目的としたトリフルオロメチル基を含むピリダジノン (14) が得られた。さらにこの環化反応を利用し、ピリジン環上にメチル基を導入したピリダジノン (15) も合成することができた。

有機合成の分野ではごく一般的な Wittig 反応をヘテロ環の構築にうまく活かすことができたこと、そしてトリフルオロメチル基の合成シントンのジブromoアセトンを選抜したことが、簡便な合成法の開発に至るキーポイントであったと言える。

得られたトリフルオロメチルピリダジノンは茎葉処理での効果が高く、有用作物にも選択性を示した。さらに、ピリダジノンの環上にメチル基が存在すると無置換に比べて大幅に活性が向上し、構造と活性の相関においても大層興味深い結果が得られた。こうして、新しい peroxidizing の除草剤に繋がる新規母核のトリフルオロメチルピリダジノンを見出すことができたのである<sup>19)</sup>。

## 7. 終わりに

以上、新農薬のシーズをヘテロ環化合物群に求め、化学的アプローチから新しい生理活性物質を発見するまでの研究展開について紹介した。「いかにしてリード化合物を見つけ出すか」が探索の第一関門であったが、当初困難と思われた本アプローチから、かなりの確率でヘテロ環を母核とするリードを見つけることができた。これらのリードから新薬を生み出すためには、もう一つの課題点、リードオペチマイゼーションが残されている。実際には、その後の展開も終了しこれらの中から、大変興味深いヘテロ環化合物

に繋がった。詳細は別の機会に譲りたい。

本研究の遂行に当たり多大な貢献をして頂いた農業化学製品研究所の加藤次裕博士、河村伸一博士、佐藤純一氏、片山忠氏、泉恵一氏、佐藤良博士、井上悟博士の各位に厚くお礼申し上げます。

## 引用文献

- 1) J. M. Clougt and C. R. A. Godfrey: 有合化 **57**, 346-350 (1999).
- 2) 山中 宏: 医薬品の開発, 首藤紘一編, 広川書店, pp. 64-91, 1990.
- 3) 森田郁生, 梅山秀明編: 新薬のリードジェネレーション (現代化学増刊 13), 東京化学同人, 1987.
- 4) 実光 稔: 有合化 **44**, 939-952 (1986).
- 5) 実光 稔, 水谷理人, 中山佳則: 有合化 **50**, 875-886 (1992).
- 6) 吉岡宏輔, 首藤紘一編: 生理活性物質の分子設計, ソフトサイエンス社, 1986.
- 7) W. H. Moos: "A Practical Guide to Combinatorial Chemistry," ed. by A. W. Czarnik and S. H. Dewitt, American Chemical Society, Washington DC, pp. 1-16, 1997.
- 8) 岡本善之: 酸と塩基 (講座有機反応機構 1), 東京化学同人, pp. 64-105, 1966.
- 9) Y. Nakayama and Y. Sanemitsu: *J. Org. Chem.* **49**, 1703-1707 (1984).
- 10) D. R. Baker and N. K. Umetsu (eds.): "Agrochemical Discovery," ACS Symposium Series 774, American Chemical Society, Washington DC, 2000.
- 11) 井手純也: サルファーケミカルの最新応用技術, シーエムシー, pp. 17-114, 1984.
- 12) H. Ulrich: "Cycloaddition Reactions of Heterocumlenes," Vol. 9, ed. by A. T. Blomquist, pp. 122-219, Academic Press, New York, 1967.
- 13) Y. Tanabe, Y. Kubota, Y. Sanemitsu, N. Itaya and G. Suzukamo: *Tetrahedron Lett.* **32**, 383-386 (1992).
- 14) M. Mizutani, Y. Sanemitsu, Y. Tamura and Z. Yoshida: *J. Org.*

- Chem.* **50**, 764–768 (1985).
- 15) S. Kawamura, K. Izumi, J. Sato, Y. Sanemitsu, T. Hamada, H. Shibata and R. Sato: *Eur. Pat. Appl.* EP 446802 (1991).
- 16) P. M. Bramby: "Target Sites of Herbicide Action," ed. by R. C. Kirkwood, Plenum Press, New York and London, pp. 95–122, 1991.
- 17) T. Katoh, K. Maeda, M. Shiroshita, M. Yamashita, Y. Sanemitsu and S. Inoue *Eur. Pat. Appl.* EP 278610 (1988).
- 18) K. Hirai: "Peroxidizing Herbicides," ed. by P. Böger and K. Wakabayashi, Springer-Verlag, Berlin, pp. 15–71, 1999.
- 19) P. Böger and K. Wakabayashi: *Z. Naturforsch.* **50c**, 591–601 (1995).
- 20) T. Tadashi, S. Kawamura, Y. Sanemitsu and Y. Mine: *PCT Int. Appl.* WO9707104 (1997).

**略 歴**

実光 穣

生年月日：昭和 19 年 9 月 1 日

最終学歴：京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻 博士課程

研究テーマ：ヘテロ環の創薬化学

趣味：テニス、ゴルフ、ドライブ