

リレー連載

# 農薬を変えた農薬～開発ものがたり・日本の創薬力～ (3)

## 殺菌剤ピリベンカルブ

クミアイ化学工業 (株) 研究開発部

貴田 健一 (きだ けんいち)

### はじめに

ピリベンカルブはクミアイ化学工業 (株) とイハラケミカル工業 (株) が創薬し、日本曹達 (株) と共同開発したベンジルカーバメート系の新規殺菌剤である。本剤は果樹・野菜類の灰色かび病や菌核病、灰星病等のこの菌類をはじめとする病害に対して優れた防除効果を発揮する。2012年8月に単剤はファンタジスタ® 顆粒水和剤 (ピリベンカルブ 40.0%)、混合剤はファンベル® 顆粒水和剤 (ピリベンカルブ 10.0%、イミノクタジナルベシル酸塩 15.0%) で農薬登録を取得した。本稿では本剤の開発経緯と特長、さらにその特長を活かした本剤の普及について紹介する。

### I 開発方針

クミアイ化学の殺菌剤開発の歴史は1969年の水稲用殺菌剤「アソジン」の開発から始まり、1981年に担子菌に防除効果を示す「メプロニル (商品名: パシタック)」, 1995年に灰色かび病・うどんこ病に防除効果を示す「メバニピリム (商品名: フルピカ)」, 2007年にべと病・疫病に防除効果を示す「ベンチアバリカルブイソプロピル (商品名: プロポーズ<TPN 混合剤>)」となっている。これらの殺菌剤はいずれも特定の病害に対して効果を示す「単スペック型」の剤であり、ワイドスペックな殺菌剤は開発していなかった。

一方で、ピリベンカルブの探索が始まった1990年代はワイドスペックなDMI剤 (ステロールのC14位の脱メチル化阻害剤) が世界の殺菌剤の主流となり、さらに天然抗菌物質をモデルとして合成展開されたワイドスペックで浸透性なども有するストロビルリン系 (ST系) QoI剤が大型殺菌剤として台頭し始めていた時代である。そのため、クミアイ化学としても創製目標を「単スペック型」から「ワイドスペック型」へと変更し、ST系 QoI剤の探索を実施することとなった。しかしなが

ら、当時は既に多くのST系 QoI剤の特許が出願されており、後発剤となることは確実であったため、社内でも開発に前向きな意見ばかりではなかった。そこで、創製目標を従来と同様のST系 QoI剤の開発ではなく、新しい系統の QoI剤の開発に軌道修正した。具体的な開発戦略として、まずはスペックでの差別化を目指し、ST系 QoI剤の効果が低い灰色かび病・菌核病に卓効を示す剤を目指して探索・合成を進めることとなった。

### II ピリベンカルブの発見

前述の通り ST系 QoI剤との差別化を実現するためには、従来の QoI剤と大きく異なる骨格を有することが必須であると考えられた。そこで、これまでの ST系 QoI剤の基本骨格であるメトキシアクリレート系ではない新規骨格の QoI剤を探索することとした。まずはじめに2次元テンプレートを用いて各種既存 ST系 QoI剤の構造について比較を行った (図-1)。これにより ST系 QoI剤の構造は、生体内移行性に関与する「Carrier」と殺菌活性発現に関与する「Toxophore」からなり、ほとんどの薬剤はこの「Carrier」と「Toxophore」がベンゼン環を介してオルト位に結合していることが明らかとなった。この解析結果と先行技術情報を基に新たな骨格の探索をした結果、「Carrier」と「Toxophore」がベンゼン環を介してメタ位となる場合も殺菌活性を有し、新規性も高いことが明らかとなった (図-1 (I))。

そこでこの構造をリード化合物として最適化を進め、1999年に「Toxophore」がカーバメート骨格の新規系統の QoI剤ピリベンカルブの合成に至った。我々は本化合物の系統をカーバメート骨格より、ベンジルカーバメート系 (BC系) QoI剤として分類した。リード化合物の合成を開始してからピリベンカルブの合成に至るまでに約3年を費やし、合成化合物数は約1,100化合物に及んだ。