(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年9月24日(24.09.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/189391 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 407/04 (2006.01) *A01N 55/10* (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) *A01P 3/00* (2006.01)
A01N 47/18 (2006.01) *C12N 9/99* (2006.01)
C07F 7/10 (2006.01) *A01N 43/16* (2006.01)
A01N 53/12 (2006.01) *A01N 43/90* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2020/010142

(22) 国際出願日： 2020年3月10日(10.03.2020)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

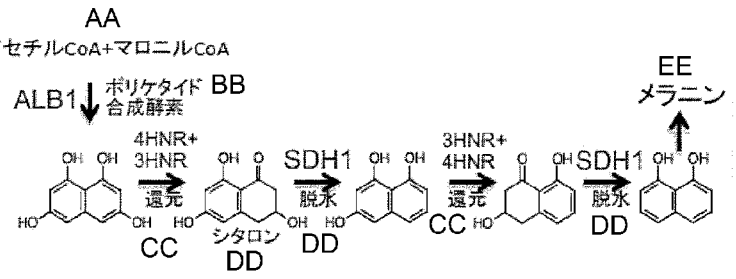
(30) 優先権データ：
特願 2019-048574 2019年3月15日(15.03.2019) JP

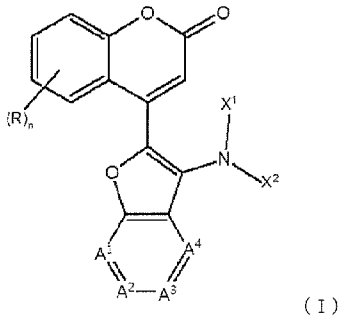
(71) 出願人: 国立研究開発法人理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号 Saitama (JP).

(72) 発明者: 長田 裕之(OSADA Hiroyuki); 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号 国立研究開発法人理化学研究所内 Saitama (JP). 本山 高幸(MOTOYAMA Takayuki); 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号 国立研究開発法人理化学研究所内 Saitama (JP). 清水 猛(SHIMIZU Takeshi); 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号 国立研究開発法人理化学研究所内 Saitama (JP). 近藤 恭光(KONDOH Yasumitsu); 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号 国立研究開発法人理化学研究所内 Saitama (JP).

(54) **Title:** RICE BLAST CONTROL AGENT

(54) 発明の名称： イネいもち病防除剤





(I)

AA Acetyl CoA + malonyl CoA
BB Polyketide synthase
CC Reduction
DD Dehydration
EE Melanin

(57) **Abstract:** The present invention pertains to: a scytalone dehydratase inhibitor which contains at least one compound selected from the compounds represented by formula (I) (in the formula, A^1-A^4 each represents CH or N; R is a substituent other than a hydrogen atom, n is an integer 0-4, and when n is greater than or equal to 2, the multiple R's may be the same or different, and the R's bonded to mutually adjacent carbon atoms may optionally bond together and form a ring; X^1 and X^2 are each a hydrogen atom, a C_{1-10} alkyl group, -CO-R^5, -CO-OR^5 or -SO_2-R^5; and $R^5$5 is a substituted or unsubstituted hydrocarbon group of 1-10 carbons, or a substituted or unsubstituted heterocyclic group.); a rice blast control agent which contains the scytalone dehydratase inhibitor; and a rice blast control method which involves a step for applying the aforementioned rice blast control agent to a field where rice plants or seeds are cultivated or are planned for cultivation, or to a tool used for said

WO 2020/189391 A1

[続葉有]

(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所 (HIRAKI & ASSOCIATES); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目５－１ 愛宕グリーンヒルズＭＯＲＩタワー３２階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

cultivation.

(57) 要約：本発明は、次式（Ｉ）：（式中、A^1～A^4はそれぞれ、ＣＨ又はＮを表し；Ｒは水素原子以外の置換基であり、ｎは０～４の整数であり、ｎが２以上のとき複数のＲは互いに同一であっても異なっていてもよく、隣り合う炭素原子に結合したＲは互いに結合して環を形成していてもよく；X^1及びX^2はそれぞれ、水素原子、C_{1-10}－アルキル基、－ＣＯ－R^5、－ＣＯ－ＯＲ^{5}又は－SO_2－R^5であり；R^5は置換又は非置換の炭素数１～１０の炭化水素基、又は置換又は非置換のヘテロ環基である。）で示される化合物から選ばれる少なくとも１種を含有するシタロン脱水酵素阻害剤；前記シタロン脱水酵素阻害剤を含有するイネいもち病防除剤；並びに前記イネいもち病防除剤を、イネの植物体自体、その種子、それが生育している又は生育が予定される圃場、又はその生育に利用される器具に施用する工程を含む、イネいもち病の防除方法に関する。

明　細　書

発明の名称 ： イネいもち病防除剤

技術分野

[0001] 本発明はイネいもち病防除剤及びイネいもち病の防除方法に関する。

背景技術

[0002] イネいもち病は水イネの重要病害である。いもち病菌はメラニンを合成して自らの細胞壁の強度を高めてイネに侵入するが、メラニン合成が阻害されると、細胞壁の強度が低下して侵入できなくなるとされている。このことから、現在上市されているイネいもち病菌用農薬は、菌内のメラニン産生経路に着目し（図１参照のこと）、メラニン産生に至る各工程に関与している特定の酵素を標的として開発されたものである。例えば、前記経路の一工程に関与しているシタロン脱水酵素（ＳＤＨ１）を標的とする農薬として、バイエルから１９９８年にカルプロパミドが、住友化学から２０００年にジクロシメットが、及び日本農薬から２００１年にフェノキサニルがそれぞれ上市され、汎用された時期もあったが、２００１年に耐性菌が出現し、所期の効果が得られなくなり、現在では使用されていない。

[0003] これまで種々の化合物を有効成分とするイネいもち病防除剤について特許出願がされているが（例えば、特許文献１～４）、クマリン骨格を有する化合物がイネいもち病防除剤として有効であるとの報告はない。

[0004] また、Ｎ－置換－４－（３－アミノ－２－ベンゾフラニル）クマリン誘導体については、例えば、非特許文献１にＮ－（２－フラニルカルボニル）誘導体が記載されているが、イネいもち病については何ら言及されていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開昭６１－１５８６７号公報

特許文献2：特開平８－２９５６６１号公報

特許文献3：特開昭６３－１３２８６７号公報

特許文献4：国際公開第９９／１１１２７号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Frasinyuk, M. S., et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States) (2009), 45(10), 1261-1269.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、新規なシタロン脱水酵素阻害剤及びイネいもち病防除剤、並びにその有効成分等として有用な新規化合物を提供することを課題とする。

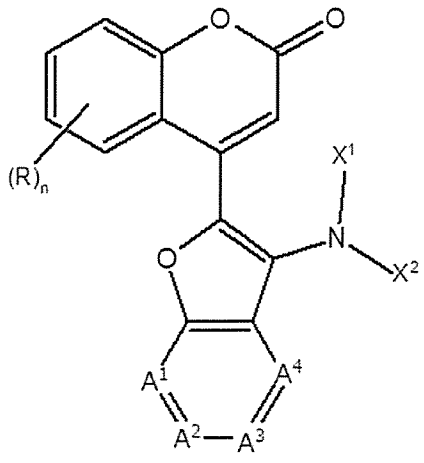
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、前記課題を解決するため種々検討したところ、所定の構造のクマリン誘導体類が、メラニン産生経路に関与するシタロン脱水酵素（ＳＤＨ１）及び／又はそのアミノ酸変異体に対しても阻害活性を有することを見出した。この知見に基づいて、更に種々検討したところ、前記クマリン誘導体類を施用することにより、野生型イネいもち病菌及び／又はその薬剤耐性菌に対して、メラニン産生を有意に抑制し、防除し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明の要旨は以下のとおりである。

（１）次式（Ｉ）：

[化1]



（Ｉ）

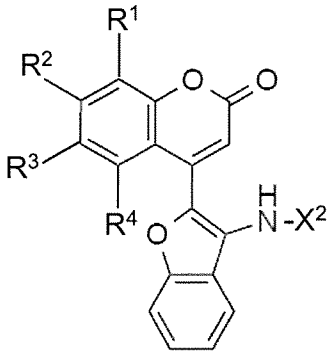
（式中、A^1～A^4はそれぞれ、ＣＨ又はＮを表し；Ｒは水素原子以外の置換基であり、ｎは０～４の整数であり、ｎが２以上のとき複数のＲは互いに同一であっても異なっていてもよく、隣り合う炭素原子に結合したＲは互いに結合して環を形成していてもよく；X^1及びX^2はそれぞれ、水素原子、C_{1-10}－アルキル基、－ＣＯ－R^5、－ＣＯ－ＯR^5又は－SO_2－R^5であり；R^5は置換又は非置換の炭素数１～１０の炭化水素基、又は置換又は非置換のヘテロ環基である。）

で示される化合物から選ばれる少なくとも１種を含有するシタロン脱水酵素阻害剤。

（２）前記式（Ｉ）中、Ｒが表す前記置換基が、置換又は非置換のC_{1-10}－アルキル基、置換又は非置換のC_{1-10}－アルコキシ基、置換又は非置換のC_{6-10}－アリールオキシ基、置換又は非置換のC_{7-11}－アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、又は水酸基である前記（１）に記載のシタロン脱水酵素阻害剤。

（３）前記式（Ｉ）が次式（II）：

[化2]



(II)

（式中、R^1及びR^2のいずれか一方は、置換又は非置換のC_{1-5}－アルキル基、又は置換又は非置換のC_{1-5}－アルコキシ基であり、R^1及びR^2の他方は、水素原子、置換又は非置換のC_{1-5}－アルキル基、又は置換又は非置換のC_{1-5}－アルコキシ基であり；R^3及びR^4は、それぞれ、水素原子、水酸基、ベンジルオキシ基、C_{2-6}－アルカノイルオキシ基、置換又は非置換のC_{1-5}－ア

ルキル基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルコキシ基であり；Ｘ^{2}は前記式（Ｉ）中のＸ^{2}と同義である。）

である前記（１）又は（２）に記載のシタロン脱水酵素阻害剤。

（４）前記式（II）中の置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルコキシ基がメトキシメトキシ基、（２－メトキシエトキシ）メトキシ基、［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メトキシ基又はベンジルオキシメトキシ基である前記（３）に記載のシタロン脱水酵素阻害剤。

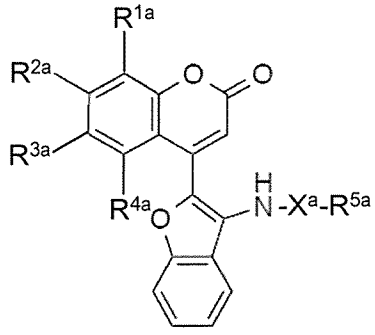
（５）少なくとも１種のアミノ酸が変異した非野生型シタロン脱水酵素に対して阻害活性を有する前記（１）～（４）のいずれかに記載のシタロン脱水酵素阻害剤。

（６）前記（１）～（５）のいずれかに記載のシタロン脱水酵素阻害剤を含有するイネいもち病防除剤。

（７）イネいもち病菌のメラニン生合成経路に関与する、ポリケタイド合成酵素及び還元酵素の少なくとも１種に対して阻害活性を有する少なくとも１種の化合物を更に含有する前記（６）に記載のイネいもち病防除剤。

（８）次式（IIａ）：

[化3]



(IIa)

（式中、Ｒ^{1a}は水素原子であり、Ｒ^{2a}はメチル基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-3}$－アルコキシ基であり、Ｒ^{3a}は水素原子であり、Ｒ^{4a}はメチル基、水酸基、ベンジルオキシ基、Ｃ$_{2-6}$－アルカノイルオキシ基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-3}$－アルコキシ基であり；Ｘ^{a}は－ＣＯ－又は－ＳＯ$_{2}$－であり；Ｒ^{5a}は

置換又は非置換の炭素数１～１０の炭化水素基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-3}$－アルコキシ基である。）

で示される化合物（但し、Ｒ^{1a}及びＲ^{3a}が水素原子であり、Ｒ^{2a}及びＲ^{4a}がメチル基であり、Ｘ^{a}が－ＣＯ－であり、Ｒ^{5a}が非置換のイソプロピル基である化合物を除く）。

（９）前記式（ＩＩａ）中の置換又は非置換のＣ$_{1-3}$－アルコキシ基がメトキシメトキシ基、（２－メトキシエトキシ）メトキシ基、［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メトキシ基又はベンジルオキシメトキシ基である前記（８）に記載の化合物。

（１０）前記（６）又は（７）に記載のイネいもち病防除剤を、イネの植物体自体、その種子、それが生育している又は生育が予定される圃場、又はその生育に利用される器具に施用する工程を含む、イネいもち病の防除方法。

（１１）前記（６）又は（７）に記載のイネいもち病防除剤をイネ茎葉へ散布し、又は前記イネいもち病防除剤によるイネ経根処理、田面処理、水面処理、側条処理、土壌処理、イネ種子処理又は苗箱処理に付す工程を含む前記（１０）に記載の方法。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、新規なシタロン脱水酵素阻害剤及びイネいもち病防除剤、並びにその有効成分等として有用な新規化合物を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図１はイネいもち病菌のメラニン産生経路の概略図である。

[図2]図２は各化合物のイネいもち病防除効果の評価結果を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明を詳細に説明する。

前記式（Ｉ）においてＲで表される置換基としては、特に制限はなく、例えば、置換又は非置換の炭素数１～１０の炭化水素基（例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル－アルキル基、アラルキル基）、置換又は非置換のＣ$_{1-10}$－アルコキシ基、置換又

は非置換のC_{6-10}－アリールオキシ基、置換又は非置換のC_{7-11}－アラルキルオキシ基、置換又は非置換のC_{1-10}－脂肪族アシル基、置換又は非置換の芳香族アシル基、置換又は非置換のC_{2-10}－アルカノイルオキシ基、置換又は非置換の芳香族アシルオキシ基、アミノ基、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ニトロ基が挙げられる。

[0013] 前記式（Ｉ）においてX^1又はX^2で表されるC_{1-10}－アルキル基、及びＲで表される置換基としてのC_{1-10}－アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の直鎖状又は分岐状のC_{1-10}－アルキル基が挙げられる。

[0014] 前記式（Ｉ）においてR^5で表される置換又は非置換の炭素数１～１０の炭化水素基としては、例えば、C_{1-10}－アルキル基、C_{2-10}－アルケニル基、C_{2-10}－アルキニル基、C_{3-10}－シクロアルキル基、C_{4-10}－シクロアルキル－アルキル基、C_{7-10}－アラルキル基が挙げられる。

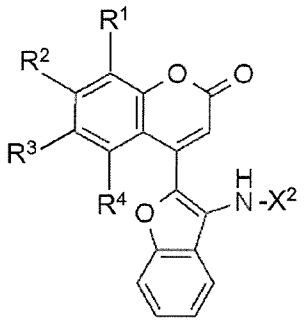
[0015] 前記式（Ｉ）においてR^5で表される置換又は非置換のヘテロ環基としては、例えば、Ｏ、Ｓ及びＮから選択されるヘテロ原子を１～４個含有する飽和又は不飽和の単環３～８員、好ましくは５～７員のヘテロ環基が挙げられ、当該ヘテロ環同士、又はシクロアルキル環やベンゼン環と縮環し二から三環式ヘテロ環を形成してもよい。環原子であるＳ又はＮが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。当該ヘテロ環は飽和ヘテロ環、芳香族ヘテロ環及びその部分的に飽和されたヘテロ環を含み、飽和ヘテロ環及び部分的に飽和されたヘテロ環においては任意の炭素原子がオキソ基で置換されていてもよい。好ましくは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロリジル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、キナゾリル、キ

ノキサリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリジニル、クロメニル及びクロマニル基等が挙げられる。

[0016] 前記の炭化水素基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、アルカノイルオキシ基及び芳香族アシルオキシ基は、アミノ基、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ニトロ基等から選ばれる１以上の置換基で置換されていてもよい。

[0017] 前記式（Ｉ）の一態様は、下記式（II）である。

[化4]



(II)

[0018] 前記式（II）中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}のいずれか一方は、置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルキル基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルコキシ基であり、Ｒ^{1}及びＲ^{2}の他方は、水素原子、置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルキル基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルコキシ基であり；Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、それぞれ、水素原子、水酸基、ベンジルオキシ基、Ｃ$_{2-6}$－アルカノイルオキシ基、置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルキル基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルコキシ基であり；Ｘ^{2}は前記式（Ｉ）中のＸ^{2}と同義である。

[0019] 前記式（II）においてR^1、R^2、R^{3}又はR^{4}で表されるC$_{1-5}$－アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基が挙げられ、これらのC$_{1-5}$－アルキル基は、アミノ基、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ニトロ基等から選ばれる１以上の置換基で置換されていてもよい。

[0020] 前記式（II）においてR^1、R^2、R^{3}又はR^{4}で表されるC$_{1-5}$－アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基が挙げられ、これらのC$_{1-5}$－アルコキシ基は、アミノ基、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ニトロ基、C$_{1-3}$－アルコキシ基（例えば、メトキシ基）、２－メトキシエトキシ基、ベンジルオキシ基、トリ（C$_{1-3}$－アルキル）シリル－C$_{1-3}$－アルコキシ基（例えば、２－（トリメチルシリル）エトキシ基）等から選ばれる１以上の置換基で置換されていてもよい。

[0021] 前記式（II）においてR^{3}又はR^{4}で表されるC$_{2-6}$－アルカノイルオキシ基としては、例えばアセトキシ基が挙げられる。

[0022] 前記式（II）においてX^{2}で表される－ＣＯ－R^5、－ＣＯ－ＯR^{5}又は－ＳＯ$_2$－R^{5}の置換基中、R^{5}で表される炭素数１～１０の炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の直鎖状又は分岐状のC$_{1-10}$－アルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等のC$_{3-10}$－シクロアルキル基；ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等のC$_{2-10}$－アルケニル

基；エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル（プロパルギル）基、３－ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等のＣ$_{2-10}$－アルキニル基；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基が挙げられる。

[0023] 前記炭化水素基としては、炭素数２～１０の炭化水素基が好ましく、直鎖状又は分岐状のＣ$_{3-10}$－アルキル基、Ｃ$_{3-10}$－シクロアルキル基が更に好ましい。

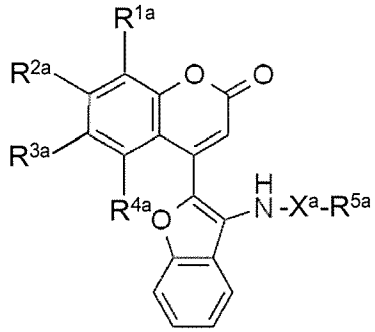
[0024] 前記炭化水素基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等のＣ$_{1-6}$－アルコキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ｓｅｃ－ブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基等のＣ$_{1-6}$－アルコキシ－カルボニル基；水酸基；フェニル基、トリル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ニトロ基；Ｃ$_{1-6}$－アシル基、カルボキシル基、アラルキルオキシ基、Ｃ$_{1-6}$－アルキルアミノ基、ジＣ$_{1-6}$－アルキルアミノ基で置換されていてもよい。

[0025] 前記式（II）で示される化合物としては、Ｒ^{1}及びＲ^{2}がメチル基で、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が水素原子である化合物；Ｒ^{2}及びＲ^{4}がメチル基で、Ｒ^{1}及びＲ^{3}が水素原子である化合物；Ｒ^{2}及びＲ^{3}がメチル基で、Ｒ^{1}及びＲ^{4}が水素原子である化合物；Ｒ^{1}及びＲ^{3}がメチル基で、Ｒ^{2}及びＲ^{4}が水素原子である化合物；Ｒ^{2}及びＲ^{4}が［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メトキシ基で、Ｒ^{1}及びＲ^{3}が水素原子である化合物；及びＲ^{2}がメチル基で、Ｒ^{4}が水酸基、メトキシ基

、メトキシメトキシ基、（２－メトキシエトキシ）メトキシ基又は［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メトキシ基で、R^1及びR^3が水素原子である化合物が好ましい。これらの化合物のうち、X^2が－ＣＯ－R^5で、R^5がイソプロピル基、ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基又はシクロヘキシル基である化合物が更に好ましい。

[0026] 前記式（II）で示される化合物のうち、次式（IIａ）：

[化5]



(IIa)

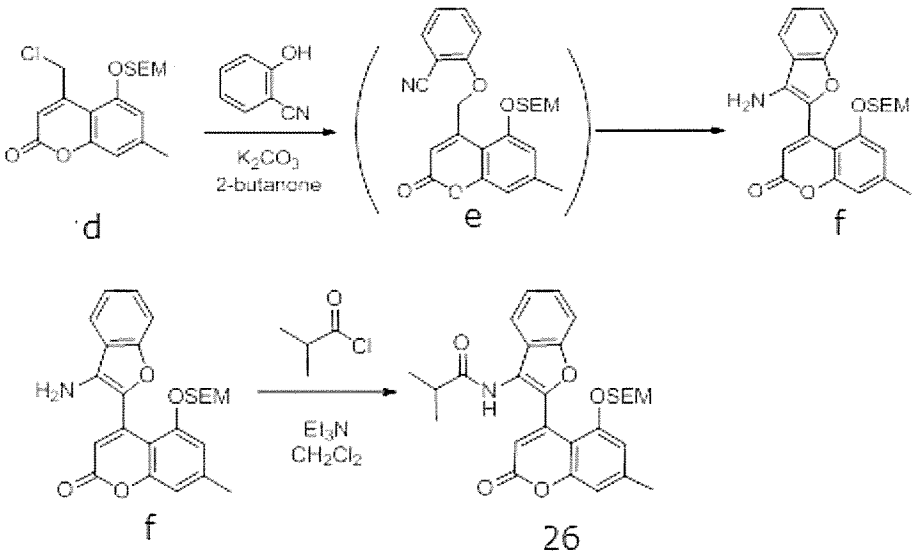
（式中、R^{1a}は水素原子であり、R^{2a}はメチル基、又は置換又は非置換のC_{1-3}－アルコキシ基であり、R^{3a}は水素原子であり、R^{4a}はメチル基、水酸基、ベンジルオキシ基、C_{2-6}－アルカノイルオキシ基、又は置換又は非置換のC_{1-3}－アルコキシ基であり；X^aは－ＣＯ－又は－SO_2－であり；R^{5a}は置換又は非置換の炭素数１～１０の炭化水素基、又は置換又は非置換のC_{1-3}－アルコキシ基である。）

で示される化合物（但し、R^{1a}及びR^{3a}が水素原子であり、R^{2a}及びR^{4a}がメチル基であり、X^aが－ＣＯ－であり、R^{5a}が非置換のイソプロピル基である化合物を除く）は新規化合物である。

[0027] 前記式（Ｉ）で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

なお、以下においては、前記式（II）において、R^1及びR^3が水素原子、R^2がメチル基、R^4が［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メトキシ基、X^2が－ＣＯＣＨ（CH_3）$_2$である化合物を例にとり説明するが、その他の化合物も以下の方法に準じて製造することができる。

[0028] [化6]



[0029] クマリン化合物ｄのケトン系有機溶媒（例えば、２－ブタノン）溶液に２－シアノフェノールと塩基（例えば、炭酸カリウム）を加え、加熱下反応させて、化合物ｆを得る。次いで、化合物ｆの無水有機溶媒（例えば、無水ジクロロメタン）溶液に塩基（トリエチルアミン）とイソブチリルクロライドを加えて、不活性ガス雰囲気下反応させることにより、化合物２６を得ることができる。

[0030] 前記のようにして得られる生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーやメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0031] また、前記式（Ｉ）で示される化合物のうち、市販されているものは、これらの市販品を本発明に用いることができる。

[0032] 本発明のシタロン脱水酵素（ＳＤＨ１）阻害剤は、その活性成分として前記式（Ｉ）の化合物の少なくとも１種を含有する。前記式（Ｉ）の化合物は、イネいもち病菌のメラニン産生経路に関与するＳＤＨ１及び／又はそのア

ミノ酸変異体（Ｖ７５Ｍ変異体）に対して阻害活性を有する。イネいもち病薬剤耐性菌は、ＳＤＨ１のＶ７５Ｍ変異により薬剤耐性を示すとされている。よって、本発明のＳＤＨ１阻害剤は、イネいもち病の薬剤耐性菌に対しても効果を奏する。より具体的には、前記式（Ｉ）の化合物を含む本発明の防除剤をイネいもち病菌ないしその薬剤耐性菌に施用すると、イネいもち病菌のメラニン産生能が抑制され、その結果、イネいもち病菌の植物細胞への侵入を防除できる。前記式（Ｉ）の化合物の中には、ＳＤＨ１及びそのＶ７５変異体の双方に対して阻害活性を有する化合物、又はＶ７５変異体のみに高い阻害活性を示す化合物もある。この作用機序については、詳細は明らかではないが、ドッキングシミュレーションの結果は、前記式（Ｉ）の化合物が、既存のＳＤＨ１阻害性イネいもち病菌防除剤であるカルプロパミドと同様、ＳＤＨ１に結合することで活性を阻害していること、但し、その結合様式がカルプロパミドとは異なるであろう、ことを示唆した。この性質は、前記式（Ｉ）で示される共通の構造に基づくものと推察される。

[0033] 本発明の防除剤は、担体を用い、更に必要に応じて適切な補助剤を配合して、適切な剤形とされて提供されることが好ましい。例えば油剤、乳剤、粉剤、水和剤、粒剤、懸濁剤等に製剤し、適宜希釈するなどして使用するのが好ましい。

[0034] 好ましく用いられる担体としては、クレー、タルク、珪藻土、白土、炭酸カルシウム、無水珪酸、ベントナイト、硫酸ナトリウム、シリカゲル、有機酸塩類、糖類、澱粉、樹脂類、合成もしくは天然高分子等の固体粉末あるいは粒状担体、キシレン等の芳香族炭化水素類、ケロシン等の脂肪族炭化水素類、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、イソホロン等のケトン類、ラクタム類、アニソール等のエーテル類、エタノール、プロパノール、エチレングリコール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、水等の液体担体が挙げられる。

[0035] 更に、防除剤の効果をより確実にするために、乳化剤、分散剤、湿潤剤、

結合剤、滑沢剤等の補助剤を目的に応じて適宜選択し、組み合わせるなどして用いることが望ましい。そのような補助剤の例としては例えば非イオン性又はイオン性の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ガム類、ステアリン酸塩類、ワックス、糊料等が挙げられる。

[0036] 本発明の防除剤においては、前記式（Ｉ）の化合物を、通常、粉剤の場合には０．０１～１０質量％程度、好ましくは０．１～５質量％程度、水和剤の場合には１～９０質量％程度、好ましくは５～７５質量％程度、粒剤の場合には０．０１～４０質量％程度、好ましくは０．１～２０質量％程度、液剤の場合には１～６０質量％程度、好ましくは５～４０質量％程度、懸濁剤の場合には１～８０質量％程度、好ましくは５～５０質量％程度含有させる。

[0037] 本発明のイネいもち病防除剤は、単独で使用できることはもちろんであるが、ブラストサイジンＳ、カスガマイシン、トリサイクラゾール、ピロキロン、イソプロチオラン、フサライド、プロベナゾール、メトキシアクリレート系、ベンズチアジアゾール系、シクロプロパン系、ピリミジン系、ジチオカーバメート系、カーバメート系、ベンズイミダゾール系、ベンズチアゾール系、トリアジン系、シアノ酢酸アミド系、イミダゾール系、ピロール系、ニコチノイド系、グアニジン系、ニトロメチレン系、シアノメチレン系、イソチアゾール系、アニライド系、キノリン系、有機塩素系、スルホン酸アミド系、ピレスロイド系、スルホニル尿素系、尿素系、有機リン系化合物等の殺菌剤、殺虫剤、除草剤、植物成長調節剤、あるいは肥料等と併用して、若しくは混合剤として使用することもできる。

[0038] また、本発明の防除剤は、前記式（Ｉ）で示される化合物の少なくとも１種とともにメラニン産生経路に関与する他の酵素に対する阻害剤の少なくとも１種、具体的には、ポリケタイド合成酵素及び還元酵素の少なくとも１種に対して阻害活性を有する少なくとも１種の化合物を更に含有していてもよい。施用する土壌等の生存菌の分布や、植物種に応じて、最適な割合で配合

することができる。

[0039] 本発明のイネいもち病の防除方法は、前記式（Ｉ）で示される化合物を、イネの植物体自体、その種子、それが生育している又は生育を予定される圃場、又はその生育に利用される器具に施用する工程を含んでなるものである。より具体的には、イネいもち病の発生が予想される場合に、予め前記式（Ｉ）の化合物をイネ茎葉への散布するほか、イネの経根、田面、水面、側条、土壌、種子、苗箱などに前記式（Ｉ）の化合物を施用する。あるいは、イネいもち病菌に感染した結果、病害が発生、蔓延した後に、前記のように前記式（Ｉ）の化合物を使用することにより、病害を除きあるいは抑制することができる。

[0040] 本発明の防除剤の適用量は、製剤の形態及び施用する方法、目的、時期を考慮して適宜決定されるが、通常、有効成分である前記式（Ｉ）の化合物の量に換算して、１ｈａ当たり１０～２０００ｇの範囲で適用するのが好ましく、より好ましくは５０～１０００ｇの範囲である。

[0041] 本明細書は、本願の優先権の基礎である特願２０１９－０４８５７４の明細書及び／又は図面に記載される内容を包含する。

実施例

[0042] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例に限定されるものではない。

[0043] 合成に用いた溶媒は、いずれも試薬グレードのものである。無水ジクロロメタン（CH_2Cl_2）は、和光純薬から入手した。

[0044] 各反応は、０．２５ｍｍプレコートされたシリカゲルプレート（Merck KGaA製）を用いた薄層クロマトグラフィー(TLC)によってモニターした。

[0045] 関東化学のシリカゲル６０Ｎ（球状；中性；０．０４－０．０５ｍｍ）をフラッシュクロマトグラフィーに用いた。

[0046] ^1H NMR は、JEOL JNM-ECA-500 (500 MHz) スペクトロメータを用いて、内部標準としてのテトラメチルシラン（０ｐｐｍ）を含む$CDCl_3$中で、又は溶媒及び内部標準（３．３０ｐｐｍ）としてのCD_3OD中で測定した。各略記

、Ｓはシングレット、ｄはダブレット、ｔはトリプレット、ｑはクオーテット、ｍはマルチプレット、ｂｒはブロードを意味する。

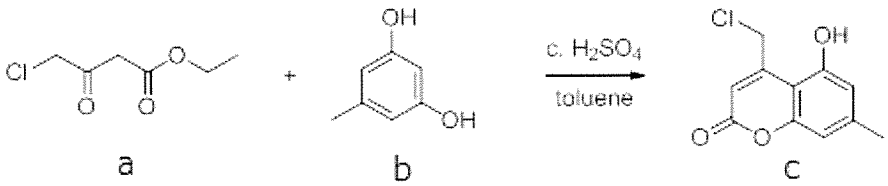
[0047] ^{13}C NMRは、JEOL JNM-ECA-500 (125 MHz)スペクトロメータを用いて、溶媒及び内部標準（それぞれ、７７．０又は４９．０ｐｐｍである）としてＣＤＣｌ$_3$又はＣＤ$_3$ＯＤ中で測定した。

[0048] 実施例１：化合物２６の合成例

以下の工程１～４により、化合物２６を合成した。

[0049] 工程１：４－（クロロメチル）－５－ヒドロキシ－７－メチル－２Ｈ－クロメン－２－オン（化合物ｃ）の合成

[化7]



[0050] ４－クロロ－３－オキソブタン酸エチル（ａ）（２．４７ｇ，１５ｍｍｏｌ）と５－メチルベンゼン－１，３－ジオール（ｂ）（１．２４ｇ，１０ｍｍｏｌ）のトルエン（４０ｍＬ）溶液に５滴の濃硫酸を加え、８５℃で一晩加熱した。室温に冷却後、析出した固体をろ取した。固体を水、ＥｔＯＡｃで洗浄後乾燥し、淡黄色固体（１．２３ｇ）を得た。また、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を再びトルエン中濃硫酸と加熱し、淡黄色固体（０．８１ｇ）を得た。最後にその有機層を水、飽和食塩水で洗浄後ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＯＨ＝１０：１）に付し、無色の化合物ｃ（０．０５ｇ）を得た。化合物ｃの全収率は９３．１％であった。なお、前記工程１については、a) Xie, L.; Takeuchi, Y.; Cosentino, L. M.; McPhail, A.T.; Lee, K.-H. J. Med. Chem, 2001, 44, 664-671. b) Zak, J.; Ron, D.; Riva, E.; Harding, H. P.; Cross, B. C. S.; Baxendale, I. R. Chem. Eur. J. 2012, 18, 9901-9910に記載の方法を

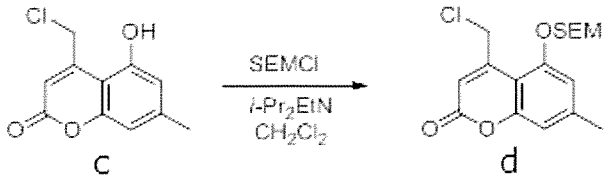
参照した。

化合物（ｃ）：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 2.33 (s, 3H), 5.09 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 6.46 (brs, 1H), 6.58 (brs,, 1H), 6.68 (brs, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 21.6, 45.9, 106.1, 109.5, 112.4, 113.2, 145.4, 154.4, 156.4, 157.1, 163.1.

[0051] 工程２：４－（クロロメチル）－７－メチル－５－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）－２Ｈ－クロメン－２－オン（化合物ｄ）の合成

[化8]



c d

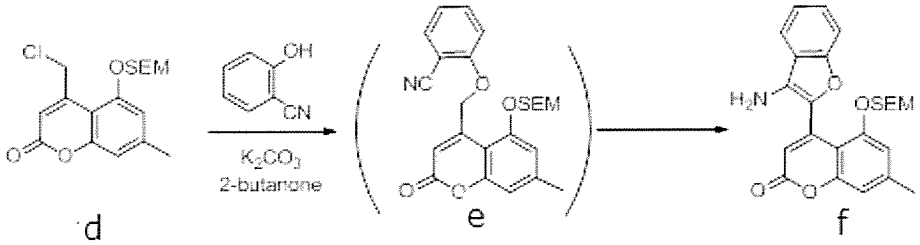
[0052] クマリン化合物ｃ（４４．８ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）と２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロライド（ＳＥＭＣｌ）（４２．６μＬ，２．４ｍｍｏｌ）の無水CH_2Cl_2（５ｍＬ）溶液にジイソプロピルエチルアミン（４１．８μＬ，２．４ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下室温で３時間攪拌した。混合物に水－CH_2Cl_2を加え希釈した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝２：１）に付し、無色オイル（化合物ｄ）（４２．０ｍｇ，５９％）を得た。なお、前記工程２については、Lipshutz, B. H.; Pegram, J. J. Tetrahedron Lett. 1980, 21, 3343-3346に記載の方法を参照した。

化合物ｄ：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 9H), 0.99 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.81 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.54 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.88 (brs, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ -1.4, 18.0, 22.0, 45.4, 67.2, 93.5, 106.3, 110.8, 111.3, 114.1, 143.8, 150.6, 154.9, 155.1, 160.5.

[0053] 工程３：４－（３－アミノベンゾフラン－２－イル）－７－メチル－５－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）－２Ｈ－クロメン－２－オン（化合物ｆ）の合成

[化9]



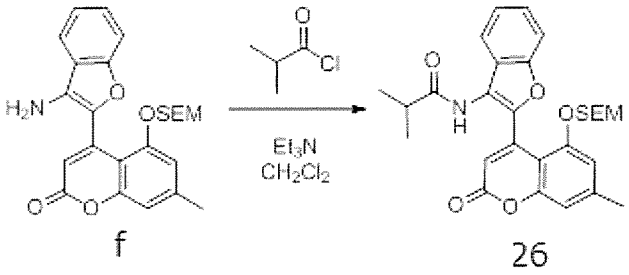
[0054] クマリン化合物ｄ（４２０ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）の２－ブタノン（２０ｍＬ）溶液に２－シアノフェノール（２８２ｍｇ，２．４ｍｍｏｌ）とK_2CO_3（６５２ｍｇ，４．７ｍｍｏｌ）を加え、一晩加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣を水、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：アセトニトリル＝１０：１）に付し、無色オイル（化合物ｆ）（２５１ｍｇ，４９％）を得た。

化合物ｆ：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ -0.06 (s, 9H), 0.77 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.86 (brs, 2H), 7.27 (ddd, J = 8.0, 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ -1.5, 17.9, 22.0, 66.7, 94.2, 106.8, 111.0, 111.3, 111.5, 113.6, 118.6, 122.1, 123.8, 125.9, 126.9, 134.1, 142.3, 144.1, 153.3, 154.9, 155.6, 160.8.

[0055] 工程４：Ｎ－（２－（７－メチル－２－オキソ－５－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）－２Ｈ－クロメン－４－イル）ベンゾフラン－３－イル）イソブチルアミド（化合物２６）

[化10]



f 26

[0056] クマリン化合物ｆ（２５０ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）の無水CH_2Cl_2（１０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（１５９μＬ，１．１４ｍｍｏｌ）とイソブチリルクロライド（７２μＬ，０．６８ｍｍｏｌ）を加えた。窒素雰囲気下室温で一晩攪拌後、混合物を水、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝２：１）に付し、無色オイル（化合物２６）（２６３ｍｇ，９１％）を得た。なお、工程３及び４については、a) Karn, I. A. Kurkarni, M. V. Gopal, M.; Shahabuddin, M. S.; Sun, C.-M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3584-3587. b) Frasinyuk, M. S.; Gorelov, S. V.; Bondarenkoo, S. P.; Khilya, V. P. Chem. Heterocyclic Compounds, 2009, 45, 1261-1269に記載の方法を参照した。

化合物２６：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ -0.06 (s, 9H), 0.72 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (qq, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 7.29 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (brd, J = 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ -1.6, 17.7, 19.6, 22.1, 35.6, 66.7, 93.9, 106.7, 111.0, 111.3, 111.4, 116.2, 117.1, 120.8, 123.1, 125.1, 125.5, 141.7, 144.4, 144.7, 153.5, 154.4, 155.2, 160.3, 175.8.

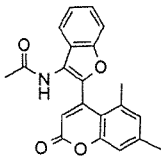
[0057] 前記合成例において、工程１に用いた試薬（化合物ｂ）、工程２に用いた

試薬ＳＥＭＣＩ、及び工程４に用いた試薬イソブチリルクロライドの少なくとも１つを、対応する試薬にそれぞれ置き換えて、同様に反応を進行させて、化合物１～２５及び２７～４８をそれぞれ合成した。

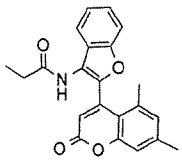
化合物４９～５９は、ナミキ商事から入手した。

化合物６０～６４は、理研天然化合物バンクに収載されている化合物である。

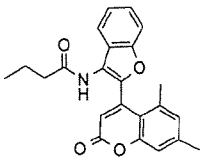
[0058] [化11]



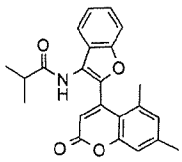
化合物1



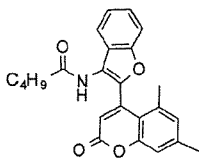
化合物2



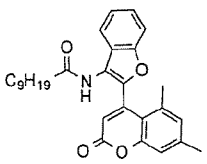
化合物3



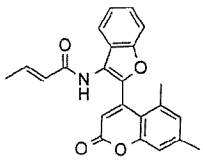
化合物4



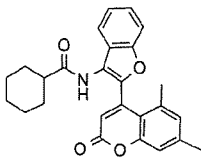
化合物5



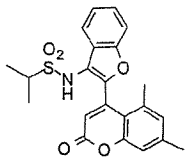
化合物6



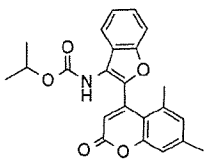
化合物7



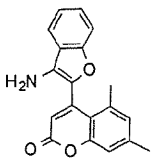
化合物8



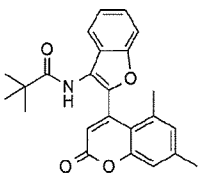
化合物9



化合物10



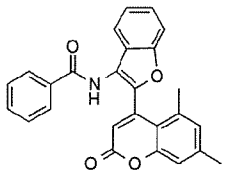
化合物11

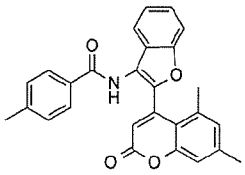


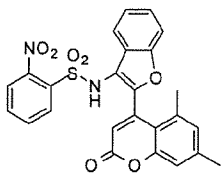
化合物12

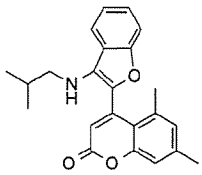
[0059]

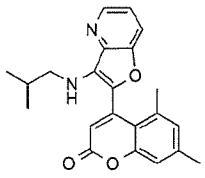
[化12]

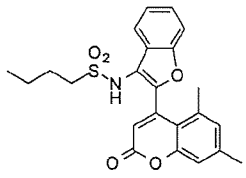

化合物13

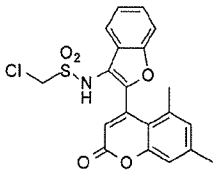

化合物14

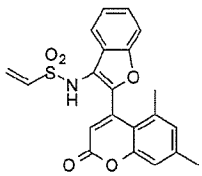

化合物15

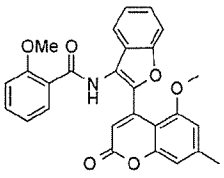

化合物16

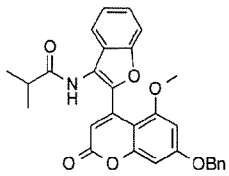

化合物17

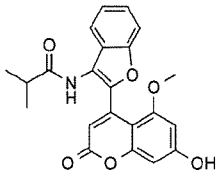

化合物18


化合物19

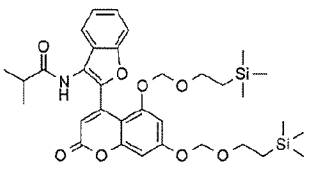

化合物20

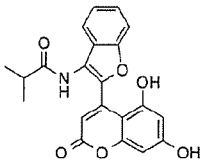

化合物21

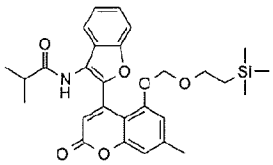

化合物22

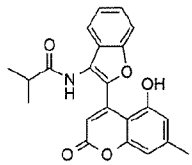

化合物23

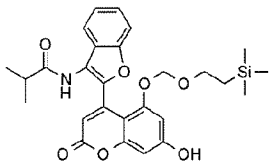
[0060] [化13]

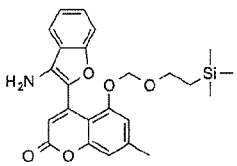

化合物24

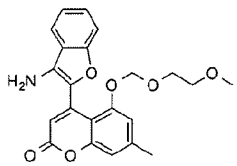

化合物25

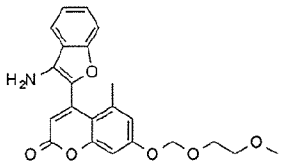

化合物26

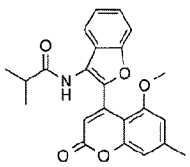

化合物27

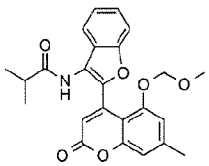

化合物28

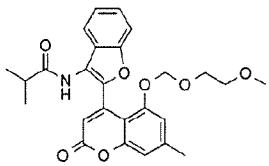

化合物29


化合物30


化合物31

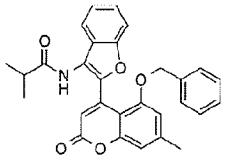

化合物32

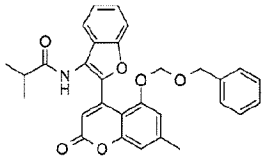

化合物33

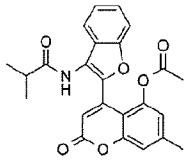

化合物34

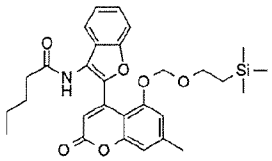
[0061]

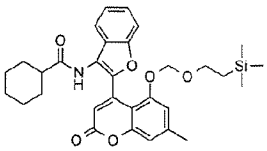
[化14]

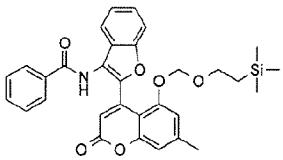

化合物35

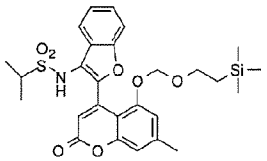

化合物36

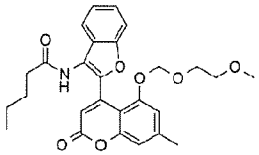

化合物37


化合物38

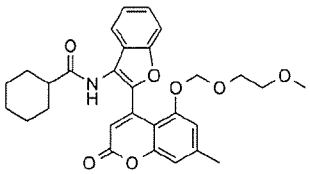

化合物39

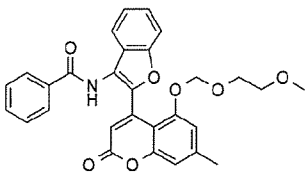

化合物40

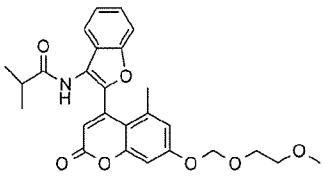

化合物41

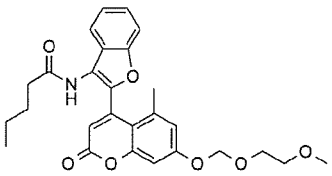

化合物42

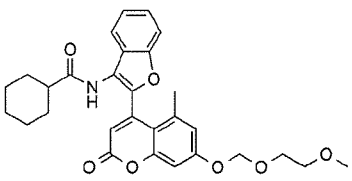
[0062] [化15]

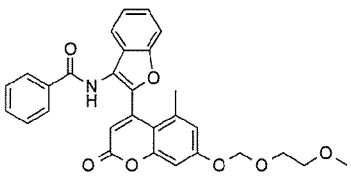

化合物43


化合物44


化合物45

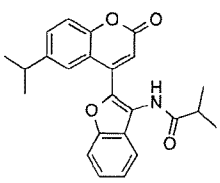

化合物46

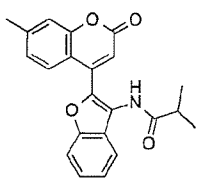

化合物47

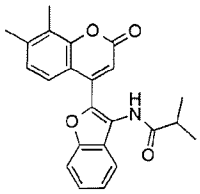

化合物48

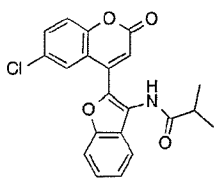
[0063]

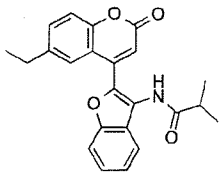
[化16]

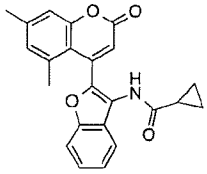

化合物49

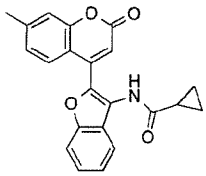

化合物50

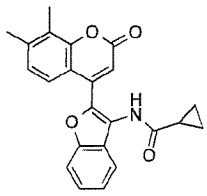

化合物51

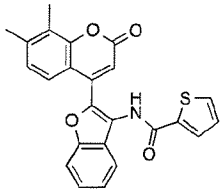

化合物52

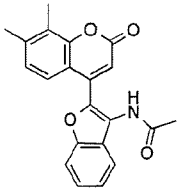

化合物53

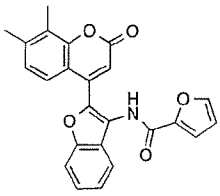

化合物54


化合物55

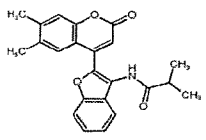

化合物56

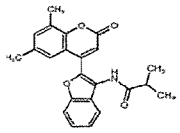

化合物57

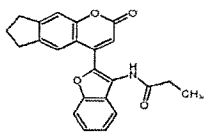

化合物58

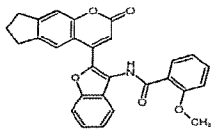

化合物59

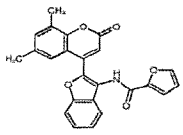
[0064] [化17]


化合物60


化合物61


化合物62


化合物63


化合物64

[0065] 実施例２：ＳＤＨ１阻害活性評価

前記式（Ｉ）の各化合物について、図１中に示すメラニン生合成経路におけるＳＤＨ１に対する阻害活性を評価するために、以下の試験を行った。なお、ＳＤＨ１として、野生型イネいもち病菌由来のＳＤＨ１及び薬剤耐性イネいもち病菌由来のＳＤＨ１（Ｖ７５）を用いた。なお、薬剤耐性イネいもち病菌由来のＳＤＨ１は、７５位のバリンがメチオニンに置換されているＶ

７５Ｍ型である。これらの酵素の調製及び阻害活性測定は文献Ｘ（Yamada, N., Motoyama, T., Nakasako, M., Kagabu, S., Kudo, T., Yamaguchi, I.: “Enzymatic characterization of scytalone dehydratase Val75Met variant found in melanin biosynthesis dehydratase inhibitor (MBI-D) resistant strains of the rice blast fungus”, Biosci. Biotechnol. Biochem. 68: 615-621 (2004)）に記載の方法で行った。下記表に示す各化合物を所定の濃度（０．３ｎＭ～３０μＭ）でそれぞれ添加し、基質であるシタロンの濃度を５０μＭに固定し、反応の進行を３５２ｎｍの吸収の増加でモニタリングした。ＤＭＳＯコントロールに対する活性（％）を求め、コントロールの活性の５０％を示した時の各化合物の濃度をIC_{50}とした。なお、比較例として、前記式（Ｉ）の化合物にかえてカルプロパミド（ＣＰＤ；和光純薬から入手；既存のＳＤＨ１阻害剤）を添加した比較例用試料液についても同様に評価した。その結果、ＳＤＨ１（ＷＴ型）に対する５０％阻害濃度（IC_{50}）は、３ｎＭ未満であり、ＳＤＨ１（Ｖ７５Ｍ型）に対するIC_{50}は１００ｎＭであった。表中に示す結果から、前記式（Ｉ）の化合物は、ＳＤＨ１に対して阻害活性を有することが理解できる。また、化合物によっては、既存の阻害剤ＣＰＤでは弱くしか阻害できないアミノ酸変異ＳＤＨ１に対しても、強力な阻害活性を有することが理解できる。

[0066]

[表1]

化合物番号	SDH1（WT型）に対する阻害活性 IC_{50}（nM）	SDH1（V75M型）に対する阻害活性 IC_{50}（nM）
1	1100	2300
2	99	130
3	25	81
4	7.9	8.9
5	9.6	20
6	21	960
7	1000	930
8	100	3.4
9	9.7	81
10	57	55
11	17000	14000
12	18	16
13	710	71
14	170	1300
15	73	1000
16	3600	9200
17	100	290
18	7.8	34
19	320	950
20	73	500
21	22000	540
22	48	1600
23	1400	8100
24	11	18
25	8600	7900
26	1.1	1.4
27	110	110
28	2100	6100
29	24000	1700
30	10000	7400
31	9200	8700

3 2	64	68
3 3	12	18
3 4	89	93
3 5	6.1	6.2
3 6	2.7	3.7
3 7	100	14
3 8	1.3	3.6
3 9	170	2.5
4 0	46	12
4 1	14	57
4 2	110	160
4 3	28	2.8
4 4	990	84
4 5	58	100
4 6	90	520
4 7	750	73
4 8	1200	2100
4 9	72	200
5 0	14	93
5 1	5.9	31
5 2	75	180
5 3	84	380
5 4	17	29
5 5	82	290
5 6	13	100
5 7	230	130
5 8	520	>30000
5 9	490	1700
6 0	32	190
6 1	16	140
6 2	1200	9900
6 3	>30000	2200
6 4	4900	23000

[0067] 実施例３：イネいもち病菌に対するメラニン化阻害活性のin vivo評価

野生型イネいもち病菌としてPyricularia oryzae Kita1株（NBRC30736株）を用いた。薬剤耐性型イネいもち病菌はP. oryzae R2-1あるいはP. oryzae KR5-1を用いた。R2-1株は佐賀県で単離されたカルプロパミド耐性菌であり、ＳＤＨ１遺伝子にＧＴＧからＡＴＧへの変異（Ｖ７５Ｍ変異）を持っていることを確認している（前記文献Ｘ参照）。KR5-1株はKita1株のＳＤＨ１遺伝子を薬剤耐性型（Ｖ７５Ｍ）のものに置換することにより作製した。

[0068]（方法１）

２４ウェルプレートの各ウェルに、５００μＬのポテトデキストロースブロス（ＰＤＢ）＋０．１％寒天培地（ＰＤＢ（Difco製）に、寒天を０．１％添加したもの）を充填した。各ウェルに、イネいもち病菌を２％の濃度で添加して、その後、各ウェルに、前記式（Ｉ）の各化合物を１００μＭでそれぞれ添加し、２５℃で７日間培養し、各試料培養液を得た。なお、対照用の培養液として、前記式（Ｉ）の化合物にかえてＤＭＳＯを添加した以外は同様に調製した対照用培養液（ＤＭＳＯ）、前記式（Ｉ）の化合物にかえて、カルプロパミドを同一の濃度で添加した以外は同様にして調製した対照用培養液（ＣＰＤ）も、それぞれ準備した。

[0069]（方法２）

２４ウェルプレートの各ウェルに、５００μＬのＣＹＡ培地（Czapek-Dox Broth（Difco製）に、酵母エキスを０．５％、$ZnSO_4$を０．０００１％、$CuSO_4$を０．０００００５％添加したもの）を充填した。各ウェルに、イネいもち病菌を２％の濃度で添加して、その後、各ウェルに、前記式（Ｉ）の各化合物を１００μＭでそれぞれ添加し、２５℃で７日間培養し、各試料培養液を得た。なお、対照用の培養液として、前記式（Ｉ）の化合物を添加しなかった以外は同様に調製した対照用培養液（－）、前記式（Ｉ）の化合物にかえてＤＭＳＯを添加した以外は同様に調製した対照用培養液（ＤＭＳＯ）、前記式（Ｉ）の化合物にかえて、カルプロパミドを同一の濃度で添加した以外は同様にして調製した対照用培養液（ＣＰＤ）も、それぞれ準備した。

[0070] （方法３）

２４ウェルプレートの各ウェルに、５００μＬのＰＤＢ＋Ｍｅｔａｌ＋０．１％寒天培地（ＰＤＢ（Difco製）に、$ZnSO_4$を０．０００１％、$CuSO_4$を０．００００５％、寒天を０．１％添加したもの）を充填した。各ウェルに、イネいもち病菌を２％の濃度で添加して、その後、各ウェルに、前記式（Ｉ）の各化合物を３０μＭあるいは１００μＭでそれぞれ添加し、２５℃で４日間培養し、各試料培養液を得た。なお、対照用の培養液として、前記式（Ｉ）の化合物にかえてＤＭＳＯを添加した以外は同様に調製した対照用培養液（ＤＭＳＯ）、前記式（Ｉ）の化合物にかえて、カルプロパミドを同一の濃度で添加した以外は同様にして調製した対照用培養液（ＣＰＤ）も、それぞれ準備した。

[0071] イネいもち病のメラニン生合成経路が正常に機能していれば、培養によってメラニンが生成し、培養液が黒色化する。一方、メラニン生合成経路に関与するＳＤＨ１が阻害されると、シタロンの脱水が進行せず、結果として、メラニンが生成せず培養液の黒色化が起こらない。この場合、培養によってシタロンが蓄積する。各試料培養液及び各対照用培養液について、培養液の黒色化が起こるかどうかを観察したのちに、ＵＰＬＣ（Waters社製）を用いてシタロンの蓄積量を測定した。

[0072] 培養するイネいもち病菌として、Kita1株を用いて、前記方法１～３のいずれかで評価した。いずれの方法でも、メラニン生合経路が正常に機能しているＤＭＳＯコントロール（及び対照用培養液（－））では、メラニンの生成により培養液が黒色化したことが目視にて確認された。一方、各試料培養液は、対照用培養液（ＣＰＤ）と同様、黒色化が抑制されていることを目視にて確認した。更に、表２～４に示すように、黒色化が抑制されている培養液では、シタロンの蓄積が認められた。以上の結果から、前記式（Ｉ）の化合物が野生型のイネいもち病菌に対してメラニン産生を抑制すること、及びＳＤＨ１阻害活性を示すことがin vivoで実証された。

[0073] 培養するイネいもち病菌として薬剤耐性型イネいもち病菌（R2-1あるいはK

R5-1）を用いて、方法１～３のいずれかで評価した。いずれの方法でも、メラニン生合経路が正常に機能しているＤＭＳＯコントロール（及び対照用培養液（－））では、メラニンの生成により培養液が黒色化したことが目視にて確認された。一方、各試料培養液は、対照用培養液（－）と比較して、黒色化が抑制されていることを目視にて確認した。更に、表３～４に示すように、黒色化が抑制されている培養液では、シタロンの蓄積が認められた。以上の結果から、前記式（Ｉ）の化合物が薬剤耐性型イネいもち病菌に対してメラニン産生を抑制すること、及びアミノ酸変異型ＳＤＨ１に対する阻害活性を示すことがin vivoで実証された。

[0074] [表2]

実施例３の方法１の結果を示す表

化合物番号	シタロンの蓄積量(μM) Kita1
DMSO（参照用）	ND
CPD（参照用）	240
9	76
１８	1100

表中、ＮＤはシタロンが検出されなかったことを意味する。

[0075] [表3]

実施例３の方法２の結果を示す表

化合物番号	シタロンの蓄積量(μM) Kita1	シタロンの蓄積量(μM) R2-1
DMSO（参照用）	ND	ND
CPD（参照用）	180	74
２６	65	550

表中、ＮＤはシタロンが検出されなかったことを意味する。

[0076]

[表4]

実施例３の方法３の結果を示す表

化合物番号	シタロンの蓄積量(μM) Kita1	シタロンの蓄積量(μM) KR5-1
DMSO（参照用）	ND	ND
５０	330	24
５１	140	120
５４	71	56
５６	230	21

表中、ＮＤはシタロンが検出されなかったことを意味する。

[0077] 実施例４：イネに対する防除作用の評価

三葉期のイネいもち病菌Kita1株に感受性のイネ（日本晴れ）に対して、野生型イネいもち病菌（Kita1株）あるいは薬剤耐性型イネいもち病菌（KR5-1株）の胞子懸濁液２０ｍＬ（単位体積ｍＬ当たり０．３×１０^{4}になるように０．０２％Ｔｗｅｅｎ２０に懸濁）を、エアブラシを用いて噴霧摂取した。胞子懸濁液中に、前記式（Ｉ）の化合物（化合物２６）あるいはＣＲＰを１０μＭ添加した。またコントロールとしてＤＭＳＯのみを添加したものを用いた。相対湿度１００％、暗所、温度２５℃の環境下で２４時間感染させた後、それぞれ、人工気象器中で６日間、明期１４時間２５℃暗期１０時間２０℃の条件下で、いもち病の完全な病斑が生じるまで生育させた。栽培したそれぞれのイネについて、第２葉から第４葉に生じた病斑の数をカウントして、イネいもち病の発生を評価した。病原性の評価はそれぞれ１４株のイネ（２ポット）を用いて行った。イネ一株あたりの病斑数を平均±標準偏差で示した。

[0078] 図２に示す通り、イネに施用すると、カルプロパミドは野生型に対しては高い防除効果を示すものの、薬剤耐性菌に対してはほとんど活性を示さなかった。一方、化合物２６は、野生型のみならず、薬剤耐性型のイネいもち病菌に対しても高い防除効果を示すことが実証された。

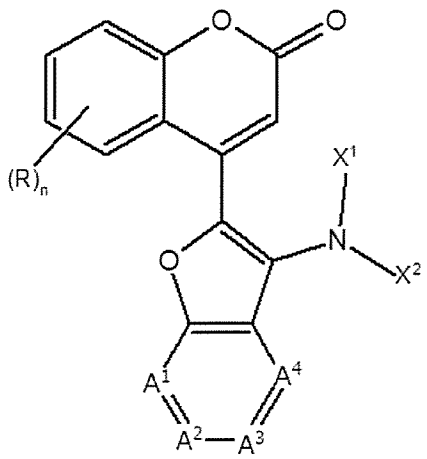
[0079] 本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考と

して本明細書中にとり入れるものとする。

請求の範囲

[請求項1] 次式（Ｉ）：

[化1]



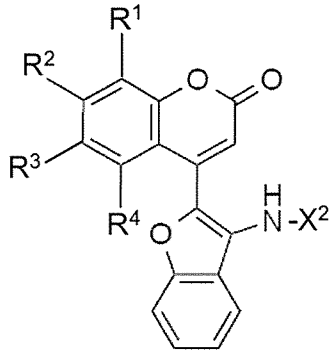
（Ｉ）

（式中、Ａ^{1}～Ａ^{4}はそれぞれ、ＣＨ又はＮを表し；Ｒは水素原子以外の置換基であり、ｎは０～４の整数であり、ｎが２以上のとき複数のＲは互いに同一であっても異なっていてもよく、隣り合う炭素原子に結合したＲは互いに結合して環を形成していてもよく；Ｘ^{1}及びＸ^{2}はそれぞれ、水素原子、Ｃ$_{1-10}$－アルキル基、－ＣＯ－Ｒ^{5}、－ＣＯ－ＯＲ^{5}又は－ＳＯ$_{2}$－Ｒ^{5}であり；Ｒ^{5}は置換又は非置換の炭素数１～１０の炭化水素基、又は置換又は非置換のヘテロ環基である。）で示される化合物から選ばれる少なくとも１種を含有するシタロン脱水酵素阻害剤。

[請求項2] 前記式（Ｉ）中、Ｒが表す前記置換基が、置換又は非置換のＣ$_{1-10}$－アルキル基、置換又は非置換のＣ$_{1-10}$－アルコキシ基、置換又は非置換のＣ$_{6-10}$－アリールオキシ基、置換又は非置換のＣ$_{7-11}$－アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、又は水酸基である請求項１に記載のシタロン脱水酵素阻害剤。

[請求項3] 前記式（Ｉ）が次式（II）：

[化2]



(II)

（式中、Ｒ１及びＲ２のいずれか一方は、置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルキル基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルコキシ基であり、Ｒ１及びＲ２の他方は、水素原子、置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルキル基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルコキシ基であり；Ｒ３及びＲ４は、それぞれ、水素原子、水酸基、ベンジルオキシ基、Ｃ$_{2-6}$－アルカノイルオキシ基、置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルキル基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルコキシ基であり；Ｘ２は前記式（Ｉ）中のＸ２と同義である。）

である請求項１又は２に記載のシタロン脱水酵素阻害剤。

[請求項4] 前記式（II）中の置換又は非置換のＣ$_{1-5}$－アルコキシ基がメトキシメトキシ基、（２－メトキシエトキシ）メトキシ基、［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メトキシ基又はベンジルオキシメトキシ基である請求項３に記載のシタロン脱水酵素阻害剤。

[請求項5] 少なくとも１種のアミノ酸が変異した非野生型シタロン脱水酵素に対して阻害活性を有する請求項１～４のいずれか１項に記載のシタロン脱水酵素阻害剤。

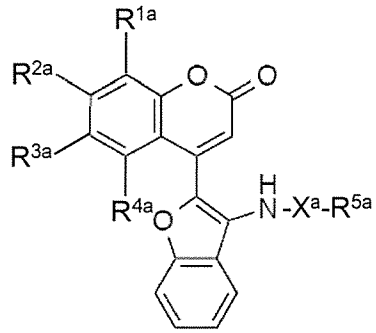
[請求項6] 請求項１～５のいずれか１項に記載のシタロン脱水酵素阻害剤を含有するイネいもち病防除剤。

[請求項7] イネいもち病菌のメラニン生合成経路に関与する、ポリケタイド合成酵素及び還元酵素の少なくとも１種に対して阻害活性を有する少な

くとも１種の化合物を更に含有する請求項６に記載のイネいもち病防除剤。

[請求項8] 次式（ＩＩａ）：

[化3]



(IIa)

（式中、Ｒ^{1a}は水素原子であり、Ｒ^{2a}はメチル基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-3}$－アルコキシ基であり、Ｒ^{3a}は水素原子であり、Ｒ^{4a}はメチル基、水酸基、ベンジルオキシ基、Ｃ$_{2-6}$－アルカノイルオキシ基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-3}$－アルコキシ基であり；Ｘ^{a}は－ＣＯ－又は－ＳＯ$_2$－であり；Ｒ^{5a}は置換又は非置換の炭素数１～１０の炭化水素基、又は置換又は非置換のＣ$_{1-3}$－アルコキシ基である。）

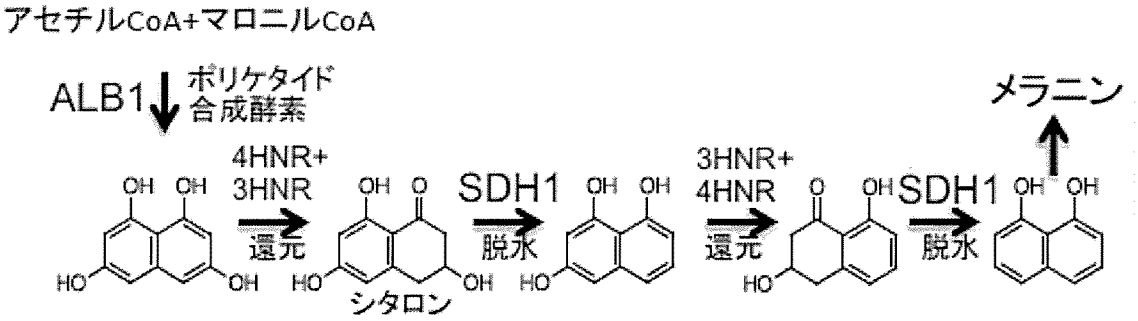
で示される化合物（但し、Ｒ^{1a}及びＲ^{3a}が水素原子であり、Ｒ^{2a}及びＲ^{4a}がメチル基であり、Ｘ^{a}が－ＣＯ－であり、Ｒ^{5a}が非置換のイソプロピル基である化合物を除く）。

[請求項9] 前記式（ＩＩａ）中の置換又は非置換のＣ$_{1-3}$－アルコキシ基がメトキシメトキシ基、（２－メトキシエトキシ）メトキシ基、［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メトキシ基又はベンジルオキシメトキシ基である請求項８に記載の化合物。

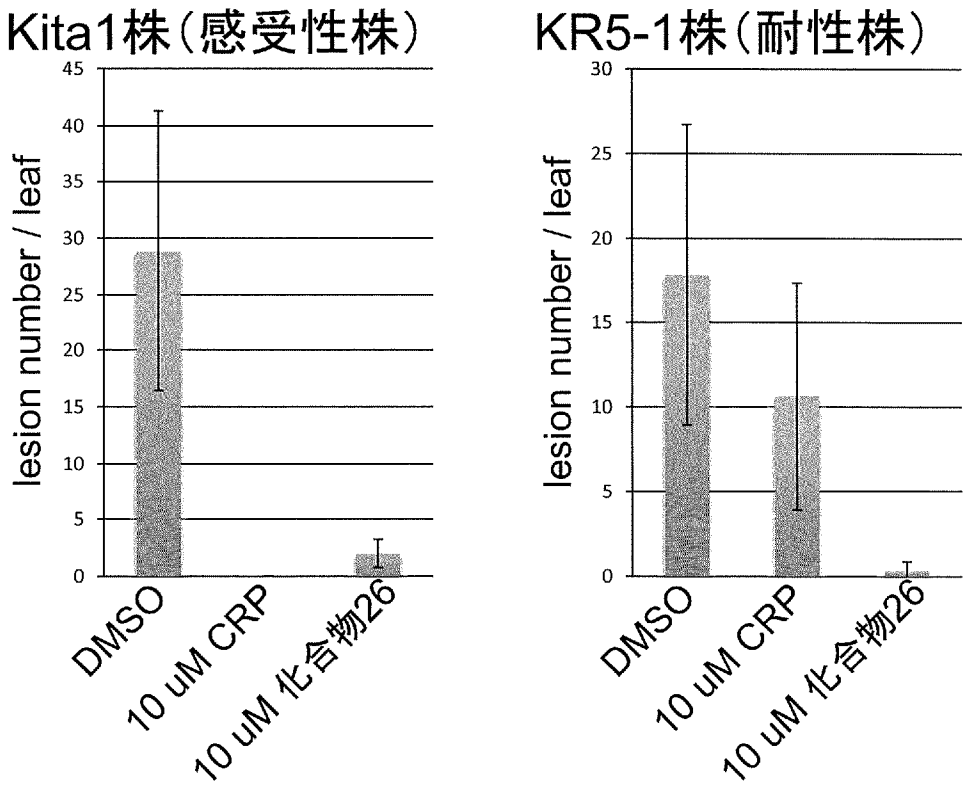
[請求項10] 請求項６又は７に記載のイネいもち病防除剤を、イネの植物体自体、その種子、それが生育している又は生育が予定される圃場、又はその生育に利用される器具に施用する工程を含む、イネいもち病の防除方法。

[請求項11] 請求項６又は７に記載のイネいもち病防除剤をイネ茎葉へ散布し、又は前記イネいもち病防除剤によるイネ経根処理、田面処理、水面処理、側条処理、土壌処理、イネ種子処理又は苗箱処理に付す工程を含む請求項１０に記載の方法。

[図1]


アセチルCoA+マロニルCoA
ALB1
ポリケタイド
合成酵素
4HNR+
3HNR
還元
シタロン
SDH1
脱水
3HNR+
4HNR
還元
SDH1
脱水
メラニン

[図2]


Kita1株（感受性株）
KR5-1株（耐性株）
lesion number / leaf
DMSO
10 uM CRP
10 uM 化合物26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/010142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D 407/04(2006.01)i; C07D 491/048(2006.01)i; A01N 47/18(2006.01)i; C07F 7/10(2006.01)i; A01N 53/12(2006.01)i; A01N 55/10(2006.01)i; A01P 3/00(2006.01)i; C12N 9/99(2006.01)i; A01N 43/16(2006.01)i; A01N 43/90(2006.01)i
FI: A01N43/16 C; A01N47/18 101Z; A01N43/90 102; A01N55/10 300; A01N53/12; A01P3/00; C07D407/04; C07D491/048; C12N9/99; C07F7/10 R CSP
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D407/04; C07D491/048; A01N47/18; C07F7/10; A01N53/12; A01N55/10; A01P3/00; C12N9/99; A01N43/16; A01N43/90

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRASINYUK, M. S. et al., "Synthesis and properties of 4-(3-amino-2-benzofuranyl)coumarins", Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 45(10), 1261-1269 table 1	8-9
X	REGISTRY(STN) [online], 09 April 2007 (retrieval date : 25 May 2020), CAS Registry no. 929490-29-9; 09 April 2007 (retrieval date 25 May 2020), CAS Registry no. 929490-27-7; 08 April 2007 (retrieval date : 25 May 2020), CAS Registry no. 929413-65-0 entire text	8-9
A	REGISTRY(STN) [online], 25 August 2006 (retrieval date 25 May 2020), CAS Registry no. 904501-07-01 entire text	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 25 May 2020 (25.05.2020)	Date of mailing of the international search report 09 June 2020 (09.06.2020)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/010142

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-109404 A (NIPPON BAYER AGROCHEM CO., LTD.) 18.04.2000 (2000-04-18) claims, examples, etc.	1-11
A	JP 58-157705 A (RIKAGAKU KENKYUSHO) 19.09.1983 (1983-09-19) claims, examples, etc.	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/010142

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2000-109404 A	18 Apr. 2000	(Family: none)	
JP 58-157705 A	19 Sep. 1983	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/010142

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D 407/04(2006.01)i; C07D 491/048(2006.01)i; A01N 47/18(2006.01)i; C07F 7/10(2006.01)i; A01N 53/12(2006.01)i; A01N 55/10(2006.01)i; A01P 3/00(2006.01)i; C12N 9/99(2006.01)i; A01N 43/16(2006.01)i; A01N 43/90(2006.01)i
FI: A01N43/16 C; A01N47/18 101Z; A01N43/90 102; A01N55/10 300; A01N53/12; A01P3/00; C07D407/04; C07D491/048; C12N9/99; C07F7/10 R CSP

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D407/04; C07D491/048; A01N47/18; C07F7/10; A01N53/12; A01N55/10; A01P3/00; C12N9/99; A01N43/16; A01N43/90

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	FRASINYUK, M. S. et al., Synthesis and properties of 4-(3-amino-2-benzofuranyl)coumarins, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 45(10), 1261-1269 TABLE 1	8-9
X	REGISTRY(STN)[online], 2007年4月9日（検索日：2020年5月25日）、CAS登録番号929490-29-9；2007年4月9日（検索日：2020年5月25日）、CAS登録番号929490-27-7；2007年4月8日（検索日：2020年5月25日）、CAS登録番号929413-65-0 全文	8-9
A	REGISTRY(STN)[online], 2006年8月25日（検索日：2020年5月25日）、CAS登録番号904501-07-01 全文	1-11
A	JP 2000-109404 A (日本バイエルアグロケム株式会社) 18.04.2000 (2000-04-18) 特許請求の範囲、実施例等	1-11

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
25.05.2020	09.06.2020

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
高橋　直子 4H 4507

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/010142

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 58-157705 A (理化学研究所) 19.09.1983 (1983-09-19) 特許請求の範囲、実施例等	1-11

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/010142

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2000-109404 A	18.04.2000	（ファミリーなし）	
JP 58-157705 A	19.09.1983	（ファミリーなし）	