(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3650199号

(P3650199)

(45)発行日　平成17年5月18日(2005.5.18)　(24)登録日　平成17年2月25日(2005.2.25)

(51)Int.Cl.[7]	F I
C07C 225/16	C07C 225/16
A01N 35/04	A01N 35/04
A61K 31/137	A61K 31/137
A61P 31/10	A61P 31/10

請求項の数 5　(全 8 頁)

(21)出願番号　特願平7-349194
(22)出願日　平成7年12月20日(1995.12.20)
(65)公開番号　特開平9-169710
(43)公開日　平成9年6月30日(1997.6.30)
審査請求日　平成13年1月26日(2001.1.26)

(73)特許権者　000113470
ポーラ化成工業株式会社
静岡県静岡市弥生町６番４８号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(74)代理人　100068700
弁理士　有賀　三幸
(74)代理人　100077562
弁理士　高野　登志雄
(74)代理人　100096736
弁理士　中嶋　俊夫
(74)代理人　100101317
弁理士　的場　ひろみ
(74)代理人　100111028
弁理士　山本　博人

最終頁に続く

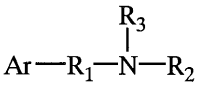
(54)【発明の名称】抗真菌剤及びそれを含有する組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

一般式（Ｉ）で表される化合物。

【化１】



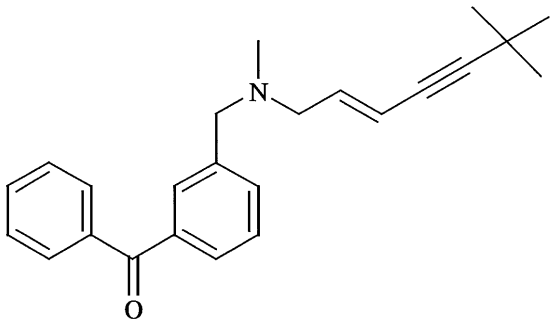
一般式（Ｉ）

（但し、ここでＡｒはベンゾフェノン残基を表し、R_1 はメチレン基を表し、R_2 は６，６－ジメチル－２－ヘプテン－４－イン－１－イル基を表し、R_3は炭素数１～４のアルキル基を表す。）

【請求項２】

一般式（Ｉ）の化合物が、構造式１で表されるトランス－３－（６，６－ジメチル－２－ヘプテン－４－イン－１－イル）－Ｎ－メチル－３－アミノメチルベンゾフェノンである請求項１記載の化合物。

【化２】



構造式１

【請求項３】

請求項１又は２に記載の化合物及び／又は生理的に許容されるそれらの塩からなる抗真菌剤。

【請求項４】

請求項１に記載の一般式（Ｉ）で表される化合物及び／又は生理的に許容されるその塩を含有する抗真菌組成物。

【請求項５】

用途が園芸用であることを特徴とする請求項４記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規化合物、当該新規化合物からなる抗真菌剤及びこれらを含有する抗真菌組成物に関する。

【０００２】

【従来の技術】

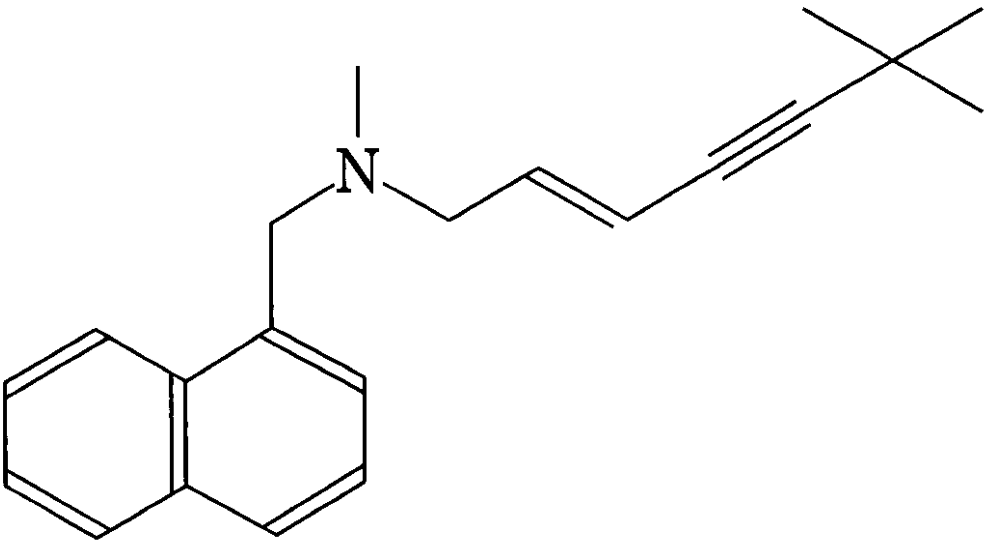
農園芸に於いて、植物の真菌に由来する病気はこれらの真菌を除去するのが困難なため大きな問題となっている。これは、未だに稲の栽培に於いて稲熱病の発生が不作の原因になっていることからも明かである。又、植物に寄生する真菌の内には、中毒性産物を産生し食中毒を起こすもの、又産生物が強いアレルゲンであるものなど人間にとっても好ましからぬものが少なくない。この為、多くの人々によって、様々な稲熱病をはじめとする植物真菌症の為の薬剤の開発が試みられ、多くの薬物が開発されたが、これらの植物真菌症への著しい効果のあるものは得られていなかった。即ち、新規の抗真菌剤が求められていたのである。

【０００３】

一方、後記一般式（Ｉ）に表される化合物は何れも新規化合物である。又、これらの化合物と類似構造の化合物としては、構造式２に示すテルビナフィンが知られているが、テルビナフィンはトリコフィトン等の動物の真菌症の原因菌に対して抗真菌作用を有することは知られているが、植物の真菌症の病原菌に対する作用は知られていない。

【０００４】

【化３】



構造式２

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、この様な状況のもとに為されたものであり、新規の植物の真菌症の予防と治療に好適な化合物を提供することを課題とする。

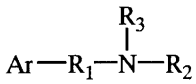
【０００６】

【課題を解決するための手段】

この様な状況に鑑み、本発明者等は抗真菌作用を有する新規化合物を求めて、鋭意、合成・スクリーニングの研究を重ねた結果、一般式（Ｉ）に示す化合物にその様な作用を見いだし、発明を完成させた。以下、本発明について詳細に説明する。

【０００７】

【化３】



一般式（Ｉ）

（但し、ここでＡｒはベンゾフェノン残基を表し、R_1はメチレン基を表わし、R_2は６，６－ジメチル－２－ヘプテン－４－イン－１－イル基を表わし、R_3は炭素数１～４のアルキル基を表わす。）

【０００８】

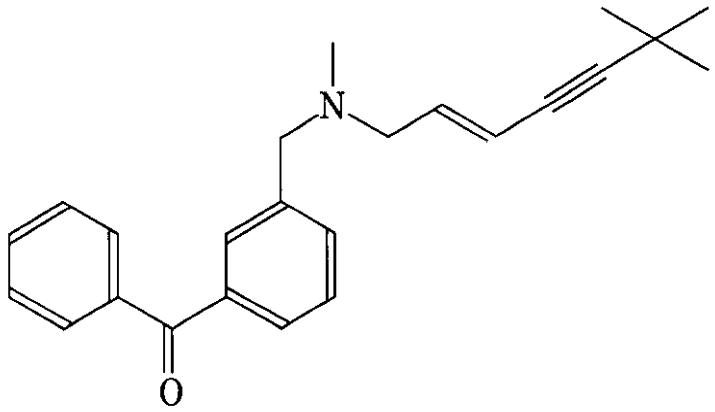
（１）本発明の化合物

本発明の化合物は、上記一般式（Ｉ）に示す構造を有する。この様な化合物は何れも文献未記載の新規化合物である。この様な本発明の化合物を具体的に例示するならば、例えば、トランス－３－（６，６－ジメチル－２－ヘプテン－４－イン－１－イル）－Ｎ－メチル－３－アミノメチルベンゾフェノン（化合物１）、シス－３－（６，６－ジメチル－２－ヘプテン－４－イン－１－イル）－Ｎ－メチル－３－アミノメチルベンゾフェノン（化合物２、構造式３）等が挙げられる。これらの内最も好ましいものは構造式１に示される、トランス－３－（６，６－ジメチル－２－ヘプテン－４－イン－１－イル）－Ｎ－メチル－３－アミノメチルベンゾフェノン（化合物１）である。これらの化合物は次のような手順で合成できる。即ち、化７に示す様に、３－メチルベンゾフェノンをＮ－ブロモサクシイミド等のブロモ化剤でブロモ化シ、３－ブロモメチルベンゾフェノンと為し、これをメチルアミンと反応させ、３－（アミノメチル）ベンゾフェノンと為し、１－ブロモ－６，６－ジメチル－２－ヘプテン－４－インと反応させれば、化合物１と化合物２の混合

物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の通常の手段で精製すれば容易にこれら２つが分離できる。

【０００９】

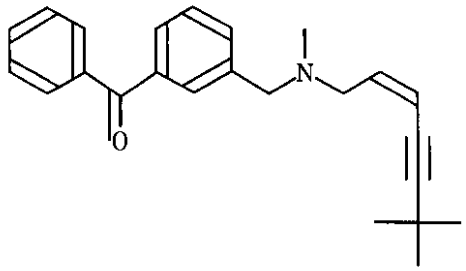
【化５】



構造式１

【００１０】

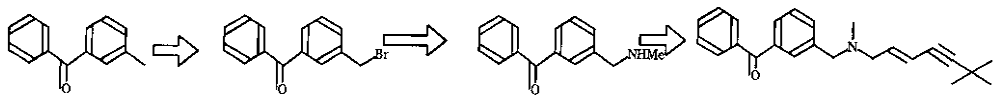
【化６】



構造式３

【００１１】

【化７】



【００１２】

（２）本発明の抗真菌剤

本発明の抗真菌剤は上記一般式（Ｉ）に表される化合物及び／又は生理的に許容されるこれらの塩からなる。生理的に許容される塩としては、通常医薬品で用いられている酸の塩であれば特段の限定を受けずに用いることが出来る。この様な酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、燐酸等の鉱酸塩、クエン酸、乳酸、蓚酸等の有機酸等が好ましく例示できる。本発明の上記一般式（Ｉ）に表される化合物は何れも、植物の病原真菌に対して優れた抗真菌作用を有する。又、後記実施例に示すように優れた安全性も有する。

【００１３】

（３）本発明の抗真菌組成物

本発明の抗真菌組成物は、上記一般式（Ｉ）に表される化合物及び／又は生理的に許容されるこれらの塩を含有することを特徴とする。本発明の抗真菌組成物の種類としては、

園芸用の消毒剤、植物の真菌症の予防のための農薬、植物の真菌症の治療のための農薬などが好ましく例示できる。本発明のこれらの植物の真菌症の治療のための抗真菌組成物が適用しうる疾病は、例えば、アルテルナリア属の真菌（Alternaria sp.）による、稲の稲熱病、綿、木瓜、隠元豆等のクロロシス、芍薬、杉、唐松等の芽枯病、リンゴ斑点病、ヘルミントスポリウム属（Helminthosporiumu sp.）によるトウモロコシごま葉枯病等である。これらの内、本発明の抗真菌組成物が好ましく処置しうるのは、アルテルナリア属の真菌（Alternariasp.）による、稲の稲熱病、綿、木瓜、隠元豆、唐松等の芽枯病である。本発明の抗真菌組成物は一般式（Ｉ）に表される化合物及び／又は生理的に許容されるこれらの塩以外に、通常前記農園芸用の組成物で用いられる任意成分を含有することが出来る。この様な任意成分としては、溶媒、界面活性剤、安定剤、ｐＨ調整剤、増粘剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤等である。他の抗真菌剤を配合しても構わない。本発明の抗真菌組成物における一般式（Ｉ）に示される化合物及び／又は生理的に許容されるこれらの塩の好ましい含有量は、０．０１～２０重量％であり、０．１～１５重量％がより好ましく、０．５～１０重量％が更に好ましい。一般式（Ｉ）に表される化合物及び／又は生理的に許容されるこれらの塩はただ一種を含有させても良いし、二種以上を含有させても良い。

【００１４】

【発明の実施の形態】

以下に例を挙げて、発明の実施の形態について詳細に説明するが、本発明がこれら実施の形態の例にのみ限定されないことは言うまでもない。

【００１５】

（例１）製造例（化合物１及び２）

四塩化炭素９０ｍｌに３－メチルベンゾフェノン９．７ｇ、Ｎ－ブロモサクシイミド８．８ｇ、過酸化ベンゾイル０．１５ｇを溶解させ、３時間加熱還流し、反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝２０：１→４：１）黄色オイル状化合物を７．３１ｇ得た。このもの４．９３ｇをメタノール４０ｍｌに懸濁し、これを予め氷冷しておいた４０％メチルアミン－メタノール溶液に氷冷しながら加えた。混合物を室温に戻し１７時間攪拌した後、減圧濃縮した。これに１Ｎの塩酸を加え溶解し、この溶液をジエチルエーテルで２回洗浄し、３ＮのＮａＯＨでアルカリ性にし、ジエチルエーテル１００ｍｌで２回抽出した。これを溶媒溜去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール＝１００：１→５０：１）２．１６ｇの３－（メチルアミノメチル）ベンゾフェノンを得た。このものの１．５３ｇをジメチルホルムアミド１０ｍｌに溶解させ、炭酸ナトリウム０．７４５ｇを加えた。これを氷冷下攪拌しながら、１－ブロモ－６，６－ジメチル－２－ヘプテン－４－インの１．２８をジメチルホルムアミド１．５ｍｌに溶かしたものを滴下した。室温に戻して２０時間反応させた後、ジメチルホルムアミドを溜去し水とジエチルエーテルを加えて抽出し、ジエチルエーテルの層を取り、水で洗浄した。これを濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１→５：１）化合物１を１．１０ｇと化合物２を０．３８ｇ得た。ＮＭＲ（δｐｐｍ）は次に示すとおりであった。

（化合物１）１．２４（９Ｈ，ｓ）、２．２０（３Ｈ，ｓ）、３．０６（２Ｈ，ｄｄ）、３．５５（２Ｈ，ｓ）、５．６５（１Ｈ，ｄｔ）、６．０７（１Ｈ，ｄｔ）、７．４～７．８５（９Ｈ，ｍ）

（化合物２）１．２４（９Ｈ，ｓ）、２．２４（３Ｈ，ｓ）、３．２９（２Ｈ，ｄｄ）、３．５９（２Ｈ，ｓ）、５．６３（１Ｈ，ｄｔ）、５．９４（１Ｈ，ｄｔ）、７．４～７．８７（９Ｈ，ｍ）

化合物１の１．１ｇを酢酸エチル３．５ｍｌに溶解させ、４Ｎの塩酸の酢酸エチル溶液０．８８ｍｌを加え、室温で１５分間攪拌し析出した結晶にジエチルエーテルを加え濾取しジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて１．０５ｇのトランス－３－（６，６－ジメチル－２－ヘプテン－４－イン－１－イル）－Ｎ－メチル－３－アミノメチルベンゾフェノンの塩酸塩を得た。ＮＭＲは次に示すとおりであった。

（化合物１の塩酸塩）１．２５（９Ｈ，ｓ）、２．６６（３Ｈ，ｄ）、３．５～３．６５（１Ｈ，ｍ）、３．６８～３．８５（１Ｈ，ｍ）、４．０８（１Ｈ，ｄｄ）、４．３３（１Ｈ，ｄｄ）、５．８７（１Ｈ，ｄ）、６．２８（１Ｈ，ｄｔ）７．５２（２Ｈ，ｍ）、７．６４（２Ｈ，ｔ）、７．７５～７．９（４Ｈ，ｍ）、８．２４（１Ｈ，ｄ）、１３．１３（１Ｈ，ｂ）

【００１６】

（例２）配合例（園芸用消毒剤）

以下に示す成分を８０℃で加熱溶解し、冷却して園芸用消毒剤を得た。

ヒビテングルコネート	０．１　重量部
化合物１	５　　重量部
カルボキシメチルセルロース	０．０１重量部
水	９４．８９重量部

【００１７】

【実施例】

実施例１

安全性

化合物１の１０％ワセリン軟膏を背部を剃毛したハートレー系白色種モルモット（雌性、３００～４００ｇ）６匹に２４時間クローズドパッチした。パッチ除去後１時間に皮膚反応をドレーズの基準（－：無反応、±：微弱な紅斑、＋：明瞭な紅斑、＋＋：浮腫を伴う反応）に従って判定した。結果は何れの動物も－（無反応）であった。これより本発明の化合物は安全性が高いことが判る。

【００１８】

実施例２

抗菌作用

化合物１について寒天平板希釈法により抗真菌作用を最小発育阻止濃度（ＭＩＣ)として測定した。即ち、病原真菌としてアルテルナリア・アルテルナータＴＩＭＭ１２８９（Alternaria alternata TIMM1289）を用い、これを増殖用培地で培養した後、分生子数を１０^{5}個／ｍｌに調整し、予め１００μｇ／ｍｌより２倍希釈して各種濃度の化合物１を含んだサブロー培地に５μｌ接種した。化合物１はメタノール溶液にして培地に配合し、以後は培地で希釈して培地に含有させた。２８℃、７日間培養し、目視にて観察し完全に発育が阻止された最小濃度をＭＩＣとした。対照には構造式２に表されるテルビナフィンを用いた。結果は、化合物１が２５μｇ／ｍｌであったのに対し、テルビナフィンは１００μｇ／ｍｌでも発育が阻止されていなかった。これより本発明の抗真菌剤は植物の病原真菌に対して優れた抗真菌作用を有することが判る。

【００１９】

実施例３

抗菌作用

トリコフィトンに対する化合物１の抗真菌作用も実施例２と同様に求めた。即ち、トリコフィトン・メンタグロファイテス（T.mentagrophytes TIMM1189）及びトリコフィトン・ラブラム（T.rubrum IFO5808）をそれぞれ予めサブロー寒天培地の斜面に２７℃で２週間培養して分生子を充分つくらせる。これをツィーン８０を０．０５重量／容量％含有する滅菌生理食塩水で白金耳で擦りながら洗浄し分生子を浮遊させる。これを二枚重ねのガーゼで濾過し分生子のみを生理食塩水に浮遊する形で取り出した。分生子の濃度を１０^{5}個／ｍｌになるように調整し試験菌菌液とした。一方、化合物１を４ｍｇとり、ジメチルスルホキサイド１ｍｌを加え原液とし、これを順次ジメチルスルホキサイドで２倍希釈し希釈薬剤液を調整した。組織培養用９６穴マイクロプレートの各ウェルにサブロー・デキストロース培地１７５μｌ、薬剤溶液５μｌ、試験菌菌液２０μｌを加え、良く混和した後、２７℃で１週間培養し目視にて完全に発育を阻止する最小濃度を探し、最小生育阻止濃度とした。結果は、トリコフィトン・メンタグロファイテス（T.mentagrophytes TIMM1189）に対しては、１２．５μｇ／ｍｌ、トリコフィトン・ラブラム（T.rubrum IFO5808）

に対しては６．２５μｇ／ｍｌであった。これより、本発明の化合物はトリコフィトンに対しても優れた抗菌作用を有していることが判る。即ち、本発明の化合物には広い抗真菌スペクトルが期待できる。

【００２０】

【発明の効果】

本発明によれば、植物の病原真菌に対して優れた抗真菌作用を有する新規化合物が提供できる。

フロントページの続き

(72)発明者　中島　琢自
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
(72)発明者　伊藤　隆男
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
(72)発明者　河津　幸雄
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
(72)発明者　湯浅　雅之
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
(72)発明者　鈴木　利光
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
(72)発明者　馬島　敏郎
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内

審査官　穴吹　智子

(56)参考文献　特開平０３－０２４０４３（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－１４８１３７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.^{7}，ＤＢ名)
C07C225/16
CA(STN)
REGISTRY(STN)