(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0006381
(43) 공개일자 2013년01월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A01N 35/06* (2006.01) *C07C 50/32* (2006.01)
*A01P 13/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0074698
(22) 출원일자 2012년07월09일
심사청구일자 2012년07월09일
(30) 우선권주장
1020110067618 2011년07월08일 대한민국(KR)

(71) 출원인
**조선대학교산학협력단**
광주광역시 동구 서석동 375 조선대학교 내
**한양대학교 산학협력단**
서울 성동구 행당동 17 한양대학교 내
(72) 발명자
**한명수**
서울특별시 강남구 일원동 716번지 목련타운 106동 407호
**강윤호**
서울특별시 성동구 마장동 현대아파트 102동 1902호
**조 훈**
광주광역시 남구 진월동 금광하늘연가아파트 104동 601호
(74) 대리인
**남호현**

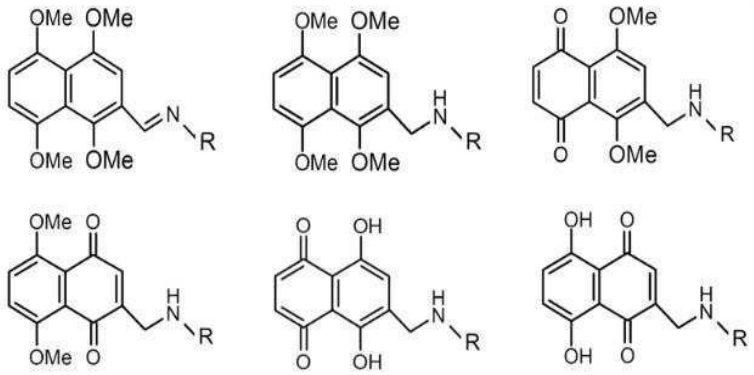
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **나프토퀴논 화합물을 함유하는 유해조류 제어용 조성물**

## (57) 요 약

본 발명은 특정 나프토퀴논(Naphthoquinone) 화합물의 유해조류 제어 용도에 관한 것으로, 특정 나프토퀴논(Naphthoquinone) 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 함유하는 유해조류 제어용 조성물 및 이를 이용한 유해조류의 제어(방제)방법에 관한 것으로, 본 발명의 혼합조성물은 녹조, 적조 등의 유해 조류에 대해 선택적인 생육억제효과를 나타내므로, 본 발명은 환경 친화적이면서 효능이 우수한 유해 조류 방제제로서 유용하게 활용될 수 있다.

*대 표 도* - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

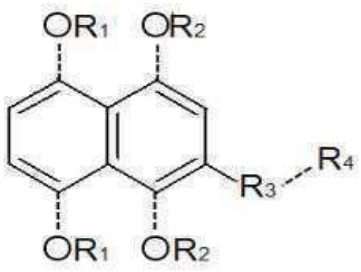
| | |
|---|---|
| 과제고유번호 | 3201000000001440 |
| 부처명 | 환경부 |
| 연구사업명 | 차세대 핵심 환경기술 개발사업 |
| 연구과제명 | 친환경 미생물 소재를 이용한 생태공학적 녹조제어기술개발 |
| 주관기관 | 한양대학교 산학협력단 |
| 연구기간 | 2010.06.01 ~ 2011.05.31 |

## *특허청구의 범위*

**청구항 1**

화학식 1의 나프토퀴논 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 함유하는 유해조류 제어용 조성물:

[화학식 1]




상기 식 중,

$R_1$ 및 $R_2$는 각각 독립적으로 부존재하거나, H 또는 $C_1$~$C_4$ 알킬이고,

$R_3$는 치환 또는 비치환 , CH, NH, SH, CH2-NH, 또는 CH=N이고,

$R_4$는 부존재하거나, 수소, 치환 또는 비치환된 $C_1$~$C_{12}$ 알킬, 치환 또는 비치환 (헤테로)사이클로알킬, (헤테로)사이클로알케닐 또는 (헤테로)아릴이며,

점선은 단일결합 또는 이중결합이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, $R_1$ 및 $R_2$는 각각 독립적으로 부존재하거나, H 또는 $CH_3$인것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, $R_1$과 $R_2$가 각각 독립적으로 부존재할 경우 점선은 이중결합인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 $R_4$의 치환된 알킬은 H, O, N, S, Cl, F, OH 또는 COOH로 치환된 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, $R_1$이 $CH_3$이고, $R_2$는 부존재, $R_3$가 인 경우,

상기 $R_4$는 부존재하는 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

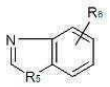
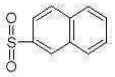
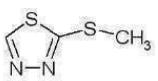
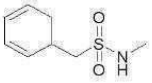
**청구항 6**

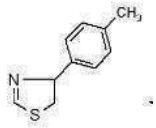
제1항에 있어서, $R_3$이 CH인 경우,

상기 $R_3$와 $R_4$ 사이에 이중결합이 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 $R_1$ 및 $R_2$는 각각 독립적으로 부존재하거나, H 또는 $CH_3$이고, $R_3$가 $CH_2$-NH 또는 CH=N인 경우,

상기 $R_4$는 $OCH_3$, , , , , , , 또는



로 이루어진 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물로서,

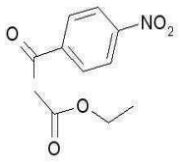
이 때, 상기 $R_5$는 O 또는 S이고,

상기 $R_6$은 Cl, $SO_2$-$CH_3$, $OCH_3$, $NO_2$, $OCH_2CH_3$, F, $(CH_3)p$ 또는 부존재하고, 상기 p는 1 또는 2이며, 그리고

상기 $R_7$은 $CH_3$ 또는 $NO_2$인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

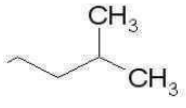
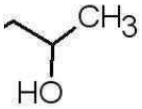
**청구항 8**

제1항에 있어서, R1은 $OCH_3$, R2은 부존재, R3은 CH인 경우,

상기 R4는 $OCH_3$, 또는  인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

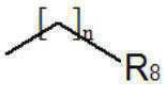
**청구항 9**

제1항에 있어서, $R_1$과 $R_2$가 각각 독립적으로 부존재, H, 또는 $CH_3$이고, 상기 $R_3$이 S인 경우,

상기 $R_4$는 ,  또는  인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 10**

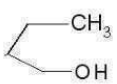
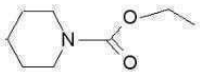
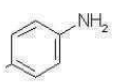
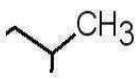
제1항에 있어서, $R_1$과 $R_2$가 각각 독립적으로 부존재, H, 또는 $CH_3$이고, 상기 $R_3$가 NH인 경우,

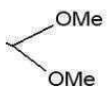
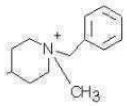
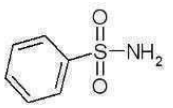
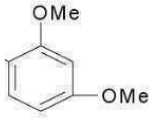
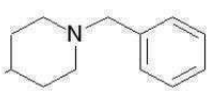


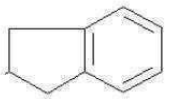
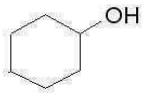
상기 $R_4$는 이며,

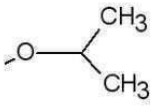
이 때, 상기 $R_8$은 치환 또는 비치환된 $C_1$~$C1_2$ 알킬, 치환 또는 비치환 (헤테로)사이클로알킬, (헤테로)사이클로알케닐 또는 (헤테로)아릴이며, 상기 n은 0 내지 11인 정수임; 또는

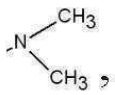
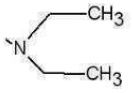
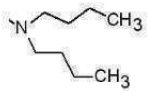
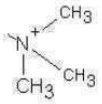
$R_8$은 $CR_9$, $OR_{10}$, $NR_{11}$, $NHR_{12}$, 및 Cl로 이루어진 군중에서 선택되며,

이 때, 상기 $CR_9$는 $CH_3$,  ,  , COOH,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,또는  이고,

상기 $OR_{10}$은 OH, $OCH_3$, $OCH_2CH_2OH$,또는  이며

상기 $NR_{11}$은  ,  ,  또는  이며,

상기 $NHR_{12}$는 $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, 또는  인 것을 특징으로 하는유해조류 제어용 조성물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 $R_8$의 치환된 $C_1$~$C_{12}$ 알킬은 H, O, N, S, Cl, F, OH 또는 COOH로 치환된 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 표1에 기재되어 있는 화합물 01-a 내지 49-p로 구성된 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 동종

체 화합물; 또는 그들의 염을 유효성분으로 포함하는 유해조류 제어용 조성물:

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 화합물은 표1의 화합물들 중 이하의 화합물들로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물:

01-4, 01-3, 02-4, 02-3, 03-4, 03-3, 04-4, 04-3, 05-4, 05-3, 06-3, 07-4, 07-3, 09-4, 09-3, 10-3, 11-4, 11-3, 15-4, 15-3, 16-4, 18-4, 19-4, 19-3, 22-4, 26, 27, 32, 35, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 38-p, 40-p, 46-p, 및 47-p 화합물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 화합물은 표 1의 화합물들 중 이하의 화합물들로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물:

01-4, 01-3, 03-3, 04-4, 05-4, 09-4, 15-4, 15-3, 18-4

**청구항 15**

제12항에 있어서, 화합물 01-4, 06-3, 40, 15-3, 02-3, 15-3, 19-4, 22-4, 40, 46, 47, 48, 49는 남조강에 대해서 살조효과를 가지고, 화합물 01-4, 02-3, 04-4, 04-3, 05-4, 09-4, 10-3, 15-4, 18-4, 22-4, 41은 규조강에 대해서 살조효과를 가지며 22-4는 와편모조에 대해서 살조효과를 가지는 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 담수산 유해조류의 광합성 체계의 Q-사이트에 작용하여 광합성활성을 저해함을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 상기 유해조류는 남조강, 규조강, 녹조강, 유글레조강, 와편모조강, 황색편모조강, 갈색편모조강 및 홍조강 조류으로 이루어진 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 남조강(Cyanophyceae) 조류는 마이크로시스티스(Microcystis), 아나베나(Anabaena), 아파니존메논(Aphanizomenon), 오실라토리아(Oscillatoria), 및 워로니키니아(Woronichinia) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 남조강(Cyanophyceae) 조류는 마이크로시스티스(Microcystis) 또는 아나베나(Anabaena) 속 조류인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 20**

제17항에 있어서, 상기 규조강(Bacillariophyceae) 조류는 스테파노디스커스(Stephanodiscus), 사이클로텔라(Cyclotella), 사이클로스테파노스(Cyclostaphanos), 아울라코세이라(Aulacoseira), 멜로지라(Melosira), 탈라지오지라(Thalassiosira), 케토세로스(Chaetoceros) 스켈레토네마(Skeletonema), 아크난테스(Achnanthes), 아스테리오넬라(Asterionella), 아칸토세라스(Acanthoceras), 나비큘라(Navicula), 니츠취아(Nitzschia), 디플로네시스(Diploneis), 심벨라(Cymbella), 곰포네마(Gomphonema), 수리렐라(Surirella), 시네드라(Synedra), 프레즐라리아(Fragilaria), 실린드로세카(Cylindrotheca), 유캄피아(Eucampia), 코스마리움(Cosmarium), 및 타벨라리아(Tabellaria) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 규조강(Bacillariophyceae) 조류는 스테파노디스커스(Stephanodiscus), 사이클로텔라(Cyclotella), 또는 아울라코세이라(Aulacoseira)인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 22**

제17항에 있어서, 상기 녹조강(Chlorophyceae) 조류는 클로스테리옵시스(Closteriopsis), 클로스테리움(Closterium), 하이드로테카(Hydrotheca), 스피로기라(Spirogyra), 고나토지곤(Gonatozygon), 액티나스트륨(Actinastrum), 마이크락티니움(Micractinium), 라걸헤이미어(Lagerheimia), 웨스텔라(Westella), 유도리나(Eudorina), 판도리나(Pandorina), 볼복스(Volvox), 딕티오스페리움(Dictyospaerium), 클라로코쿰(Chlorococcum), 보트리오코쿠스(Botryococcus), 스타우라스트륨(Staurastrum), 클로스테리움(Closterium), 모노라피디움(Monoraphidium), 안키스트로데스무스(Ankistrodesmus), 컬크네리엘라(Kirchneriella), 페디아스트룸(Pediastrum), 세네데스무스(Scenedesmus), 코엘라스트륨(Coelastrium), 클라미도모나스(Clamydomonas) 및 클로렐라(Chlorella) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 23**

제17항에 있어서, 상기 유글레나조강(Euglenophyceae) 조류는 트라켈로모나스(Trachelomonas), 파커스(Phacus), 또는 유글레나(Euglena) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 24**

제17항에 있어서, 상기 와편모조강(Dinophyceae) 조류는 페리디늄(Peridinium) 또는 세라티움(Ceratium) 속 조류인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 25**

제17항에 있어서, 상기 황색편모조강(Chrysophyceae) 조류는 디노브리온(Dinobryon), 유로글레나(Uroglena), 시누라(Synura) 및 말로모나스(Mallomonas) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 26**

제17항에 있어서, 상기 갈색편모조강(Cryptophyceae) 조류는 크립토모나스(Cryptomonas) 조류인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 27**

제17항에 있어서, 상기 홍조강(Phodophyceae) 조류는 로도모나스(Rhodomonas) 속 조류인 것을 특징으로 하는 유해조류 제어용 조성물.

**청구항 28**

제1항의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 유해조류 제어용 조성물을, 유해조류가 번무한 지역 또는 발생징후가 관찰된 지역에 처리하는 것을 포함하는 유해조류의 제어방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 처리는 선박을 이용하여 국부적으로 살포하는 형태로 이루어지는 것을 특징으로 하는 유해조류 제어방법

**청구항 30**

제28항에 있어서, 제1항의 화합물 또는 그의 염을 최종농도가 0.2 μM ~ 100 nM 이 되도록 처리하는 것을 특징으로 하는 유해조류의 제어방법.

# *명 세 서*

## *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은 특정 나프토퀴논(Naphthoquinone) 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 함유하는 녹조 제어용 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는, 특정 치환기를 가지는 나프토퀴논 화합물이 담수산 유해조류 광합성 체계(photosynthetic system)의 Q-사이트에 작용하여 광합성을 선택적으로 저해함으로써 담수산 유해조류(녹조)에 살조 효과를 가지는, 특정 나프토퀴논(naphthoquinone) 화합물의 용도에 관한 것이다.

## *배 경 기 술*

[0002] 유해 조류의 대발생(HAB, Harmful Algal Blooming)은 이들의 생육 서식지에 따라 산업적으로 다양한 문제를 일으키고 있다. 호수, 하천, 저수지, 양어장 등지에서의 유해조류의 대발생은, 1) 수생생물의 폐사를 일으키고(Duke 등, Weed Sci. 50: 138-151, 2002); 2) 이취미(off-flavor) 물질을 발생시켜 음용수 및 양식어류의 육질을 떨어뜨리는데, 예를 들면, 유해 조류인 오실라토리아 페로나타(Oscillatoria perornata)의 서식지에서는 물고기에 흙냄새(off-flavor)가 나게 되며(Duke 등, Weed Sci. 50: 138-151, 2002); 3) 사람 및 동물에 유해한 독소가 생성되는데, 예를 들어, 마이크로시스티스(Microcystis) 속, 노듈라리아(Nodularia) 속, 아나베나(Anabaena) 속, 아파니조메논(Aphanizomenon)속 등의 일부 조류는 각각 사람 및 동물에 유해한 독소인 마이크로시스틴(microcystins), 노듈라린(nodularin), 아나톡신(anatoxin) 및 삭시톡신(saxitoxin)을 생산한다고 알려져 있고(Haider 등, Chemosphere 52:1-21, 2003); 4) 물의 착색 및 이상발포(scum) 형성 등으로 불쾌감을 유발하고 여가 및 산업 활동을 저해하며; 5) 상수처리과정 중의 여과지 폐쇄 및 응집 침전 저해 등으로 인해 염소의 과다처리가 필요하므로 경제적 손실을 야기한다.

[0003] 한편, 담수직 파답에서는 조류의 대발생이 괴불 형성을 유도하여 입모율을 현저히 감소시키기도 하고, 토양온도를 저하시켜 작물의 생산성을 저감시키기도 한다. 골프장 페어웨이에서는 토양조류의 대발생으로 잔디가 고사하는 경우도 많다. 또한, 건축 및 산업시설 현장에서는 유해조류가 수질오염, 기계의 오작동, 노후화 촉진, 미관 손상 등 다양한 피해를 유발시키기도 한다.

[0004] 따라서 유해조류 원인생물에 의한 현상을 제거 또는 완화시키기 위한 기술들이 개발되었는데, 지금까지 알려진

기술들로는 화학약품 살포법, 초음파 및 오존처리법, 해면회수 및 침강법, 황토살포법 등이 있다.

[0005] 부영양성 호수 및 하천에서 유해조류 대발생으로 증가된 수중 내 오염물질 (자체생성유기물: 녹조생물)을 제어하는 것은 수자원 문제해결의 가장 핵심적인 부분이며, 적용될 기술 역시 경제성이 높고 생태계 혼란이 가장 적은 친환경적인 기술이어야 한다.

[0006] 그러나 화학약품 살포법은 황산구리(CuSO4), 이산화염소(ClO2), 시마진(Simazine) 등을 살포하는 방법으로서 과거부터 이용되어 왔는데, 그 중 비용이 가장 저렴하여 널리 이용되는 황산구리는 적조원인 생물 외에 다른 해양생물에까지 영향을 끼쳐 수중의 다른 생물에 대한 독성 및 부식의 측면에서 문제를 일으킬 수 있으며, 또한 일시적 효과만 나타내기 때문에 반복 사용해야 하고, 적조 발생시 수반되는 높은 알칼리성 환경 조건하에서는 황산구리가 불안정해지기 때문에 많은 양을 처리하여야 하므로 비경제적이라는 단점이 있다.

[0007] 초음파 처리법은 초음파(160~400kHz)로 적조원인생물의 세포를 파괴하는 방법이고, 오존처리법은 적조 발생 수역에 고압의 오존을 투입하여 적조로 인한 독성을 중화시키는 방법이나, 두 방법 모두 실용화단계에는 아직 이르지 못하고 있는 실정이다.

[0008] 해면회수 및 침강법은 원심분리기, 응집본조, 혼합조 및 가압부상조로 구성된 가압부상분리장치를 이용하여 기포를 발생시켜 적조 생물을 흡착, 부상시키고 해표면에서 회수하는 방법이며, 황토살포법은 황토를 해수 중에 살포하여 적조생물을 흡착 침강시키고, 황토속의 알루미늄 이온이 적조원인 생물의 세포를 파괴시키는 성질을 이용한 방법이다. 그러나 해수 중에 황토를 살포하면 부유물질이 증가되어 어류 양식장과 저층에 정착생물이 살고 있는 어장에서는 어류 아가미 폐쇄로 호흡 장애 등 생물에 영향을 미칠 수 있는 문제점이 있다.

[0009] 그리고, 살조제 이외에도 심층폭기/강제순환, 가압부상/물리적 수거, 초음파/오존처리 등의 물리, 화학적인 방법과 녹조를 제어가능한 세균, 바이러스, 곰팡이, 원생생물, 동물플랑크톤 등을 활용하는 생물학적인 방법 등이 있고, 여타 물리, 화학적 방법은 중, 소규모 수계에서 수질개선과 유지를 위해 많이 사용되고 있다. 그러나 이 방법의 경우 적용 수계의 규모와 환경적 특징에 따라서 적용이 어려운 경우와 효과가 미미한 경우가 많이 발생하였다. 게다가 전력, 노동력, 설비, 운영비 등의 부가적인 비용이 발생하는 문제점이 있다. 생물학적 방법의 경우에는 현재까지 실제 현장에서 그 효과를 인정받지 못하였으며, 외생종의 현장투여로 인한 생태계 교란과 현장에 투여하기 앞서 필요한 배양시설과 유지관리 비용이 발생하는 등의 문제점이 대두되었다.

[0010] 일례로 정부는 4대강 수계 물관리 종합대책의 일환으로 1993억원을 들여 4대 강에 하천정화시설, 가압부상시설, 수초재배섬, 호소수질조사선, 수질정화습지, 생태보 (어도), 초기우수처리시설 (stormfilter 등) 등 기존의 녹조제어기술을 사용하여 99년부터 2005년까지 녹조방지사업을 추진하였으나 4대강 녹조방지사업이 큰 실효를 못거두고 있는 것으로 드러났다.

[0011] 즉, 현재까지 국내에선 연중 수시로 발생하는 녹조를 효과적으로 제어할 수 있는 방법이 전무한 형편이다.

[0012] 이에 본 발명자들은 녹조를 유발시키는 담수산 유해조류의 생성 및 증식을 억제할 수 있는 새로운 조성물을 개발하던 중, 나프토퀴논 유도체 화합물들이 담수산 유해조류의 광합성 체계(photosynthetic system)의 Q-사이트에 작용하여 광합성을 선택적으로 저해함으로써 담수산 유해조류에 대하여 우수한 살조 효과가 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

## *발명의 내용*

### *해결하려는 과제*

[0013] 본 발명은 나프토퀴논 유도체 화합물의 유해조류 제어 용도를 제공하는 것을 목적으로 한다.

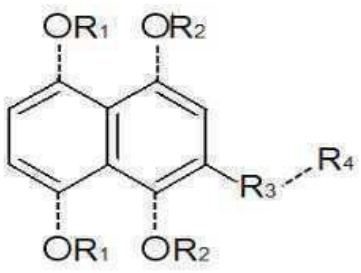
[0014] 본 발명의 다른 목적은 나프토퀴논 유도체 화합물을 함유하는 유해조류 제어용 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 나프토퀴논 유도체 화합물을 이용하여 유해조류의 이상 증식을 제어 또는 방지하는 방법을 제공하는 것이다.

## *과제의 해결 수단*

[0016] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1의 나프토퀴논(Naphthoquinone) 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 함유하는 유해조류 제어용 조성물을 제공한다.

[0017] [화학식 1]




[0018]

[0019] 상기 식 중,

[0020] $R_1$ 및 $R_2$는 각각 독립적으로 부존재하거나, H 또는 $C_1$~$C_4$ 알킬이고,

[0021] $R_3$는 치환 또는 비치환 , CH, NH, SH, CH2-NH, 또는 CH=N이고,

[0022] $R_4$는 부존재하거나, 수소, 치환 또는 비치환된 $C_1$~$C_{12}$ 알킬, 치환 또는 비치환 (헤테로)사이클로알킬, (헤테로)사이클로알케닐 또는 (헤테로)아릴이며,

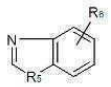
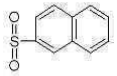
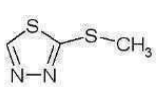
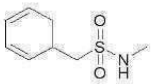
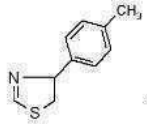
[0023] 점선은 단일결합 또는 이중결합이다.

[0024] 이 때, $R_1$ 및 $R_2$는 각각 독립적으로 부존재하거나, H 또는 $CH_3$일 수 있고, 상기 $R_1$과 $R_2$가 각각 독립적으로 부존재할 경우 점선은 이중결합일 수 있다.

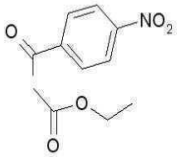
[0025] 상기 $R_4$의 치환된 알킬은 H, O, N, S, Cl, F, OH 또는 COOH로 치환될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0026] 일 구체예로써,

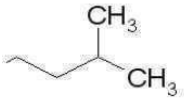
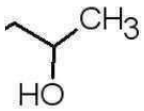
[0027] $R_1$이 $CH_3$이고, $R_2$는 부존재, $R_3$가  인 경우, 상기 $R_4$는 부존재할 수 있고; $R_3$이 CH인 경우, 상기 $R_3$와 $R_4$ 사이에 이중결합이 형성되어 있을 수 있으며;

[0028] 상기 $R_1$ 및 $R_2$는 각각 독립적으로 부존재하거나, H 또는 $CH_3$이고, $R_3$가 $CH_2$-NH 또는 CH=N인 경우, 상기 $R_4$는 $OCH_3$, , , , , ,  또는  로 이루어진 군중에서 선택될 수 있고,

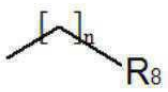
[0029] 이 때, 상기 $R_5$는 O 또는 S이고, 상기 $R_6$은 Cl, $SO_2$-$CH_3$, $OCH_3$, $NO_2$, $OCH_2CH_3$, F, $(CH_3)p$ 또는 부존재하고, 상기 p는 1 또는 2이며, 상기 $R_7$은 $CH_3$ 또는 $NO_2$일 수 있다.

[0030] 다른 구체예로써, $R_1$은 $OCH_3$, $R_2$은 부존재, $R_3$은 CH인 경우, 상기 $R_4$는 $OCH_3$, 또는  일 수 있고;

[0031] $R_1$과 $R_2$가 각각 독립적으로 부존재, H, 또는 $CH_3$이고, 상기 $R_3$이 S인 경우, 상기 $R_4$는 ,

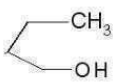
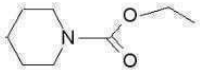
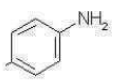
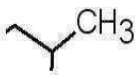
  또는 일 수 있다.

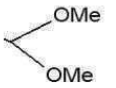
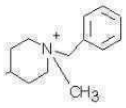
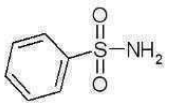
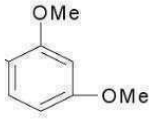
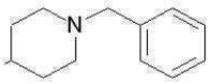
[0032] 또다른 구체예로써, $R_1$과 $R_2$가 각각 독립적으로 부존재, H, 또는 $CH_3$이고, 상기 $R_3$가 NH인 경우, 상기 $R_4$는

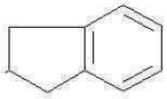
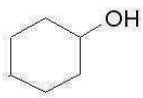


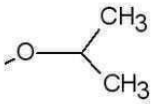
이며, 이 때, 상기 $R_8$은 치환 또는 비치환된 $C_1$~$C_{12}$ 알킬, 치환 또는 비치환 (헤테로)사이클로알킬, (헤테로)사이클로알케닐 또는 (헤테로)아릴이며, 상기 n은 0 내지 11인 정수임; 또는

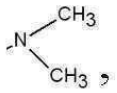
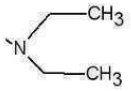
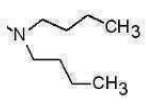
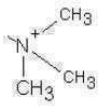
[0033] $R_8$은 $CR_9$, $OR_{10}$, $NR_{11}$, $NHR_{12}$, 및 Cl로 이루어진 군중에서 선택되며,

[0034] 이 때, 상기 $CR_9$는 $CH_3$, , , COOH, , , ,

, , , , , ,

,또는  이고,

[0035] 상기 $OR_{10}$은 OH, $OCH_3$, $OCH_2CH_2OH$,또는  이며

[0036] 상기 $NR_{11}$은 , ,  또는  이며,

[0037] 상기 $NHR_{12}$는 $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, 또는  일 수 있다.

[0038] 이 때, 상기 $R_8$의 치환된 C1~C12 알킬은 H, O, N, S, Cl, F, OH 또는 COOH로 치환될 수 있으나, 제한은 없다.

[0039]

[0040] 특히, 상기 화학식 1으로 표시되는 화합물은 표 1의 01-1 내지 49-p로 구성된 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 동종체 화합물을 포함한다.

[0041] 바람직하게는 01-4, 01-3, 02-4, 02-3, 03-4, 03-3, 04-4, 04-3, 05-4, 05-3, 06-3, 07-3, 07-4, 09-4, 09-3, 10-3, 11-4, 11-3, 15-4, 15-3, 16-4, 18-4, 19-4, 19-3, 21-4, 21-3, 26, 32, 35, 38, 40, 42이고, 더욱 바람직하게는 01-4, 01-3, 03-3, 04-4, 04-3, 05-4, 06-3, 09-4, 15-4, 15-3, 18-4, 22-4, 40, 47, 48 이다.

[0042] 이 때, 상기 01-4, 06-3, 40, 15-3, 02-3, 15-3, 19-4, 22-4, 40, 46, 47, 48, 49은 남조강에 대해서 살조효과를 가지고, 01-4, 02-3, 04-4, 04-3, 05-4, 09-4, 10-3, 15-4, 18-4, 22-4, 41은 규조강에 대해서 살조효과를 가지며, 22-4는 와편모조류에 살조효과를 보인다

[0043] 그리고, 본 발명의 상기 조성물은 담수산 유해조류의 광합성 체계의 Q-사이트에 작용하여 광합성활성을 저해함으로써 유해조류에 대해서 살조효과를 발휘한다.

[0044] 상기 유해조류는 남조강, 규조강, 녹조강, 유글레조강, 와편모조강, 황색편모조강, 갈색편모조강 또는 홍조강 조류 등을 포함한다.

[0045] 예를 들어, 상기 남조강(Cyanophyceae) 조류는 마이크로시스티스(Microcystis), 아나베나(Anabaena), 아파니존메논(Aphanizomenon), 오실라토리아(Oscillatoria), 및 워로니키니아(Woronichinia) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택되는 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 마이크로시스티스(Microcystis) 또는 아나베나(Anabaena) 속 조류일 수 있다.

[0046] 상기 규조강(Bacillariophyceae) 조류는 스테파노디스커스(Stephanodiscus), 사이클로텔라(Cyclotella), 사이클로스테파노스(Cyclostaphanos), 아울라코세이라(Aulacoseira), 멜로지라(Melosira), 탈라지오지라(Thalassiosira), 케토세로스(Chaetoceros) 스켈레토네마(Skeletonema), 아크난테스(Achnanthes), 아스테리오넬라(Asterionella), 아칸토세라스(Acanthoceras), 나비큘라(Navicula), 니츠취아(Nitzschia), 디플로네시스(Diploneis), 심벨라(Cymbella), 곰포네마(Gomphonema), 수리렐라(Surirella), 시네드라(Synedra), 프레즐라리아(Fragilaria), 실린드로세카(Cylindrotheca), 유캄피아(Eucampia), 코스마리움(Cosmarium), 및 타벨라리아(Tabellaria) 속 조류 등으로 이루어진 군중에서 선택되는 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 스테파노디스커스(Stephanodiscus), 사이클로텔라(Cyclotella), 또는 아울라코세이라(Aulacoseira)일 수 있다.

[0047] 상기 녹조강(Chlorophyceae) 조류는 클로스테리옵시스(Closteriopsis), 클로스테리움(Closterium), 하이드로테카(Hydrotheca), 스피로기라(Spirogyra), 고나토지곤(Gonatozygon), 액티나스트륨(Actinastrum), 마이크락티니움(Micractinium), 라걸헤이미어(Lagerheimia), 웨스텔라(Westella), 유도리나(Eudorina), 판도리나(Pandorina), 볼복스(Volvox), 딕티오스페리움(Dictyospaerium), 클라로코쿰(Chlorococcum), 보트리오코쿠스(Botryococcus), 스타우라스트륨(Staurastrum), 클로스테리움(Closterium), 모노라피디움(Monoraphidium), 안키스트로데스무스(Ankistrodesmus), 컬크네리엘라(Kirchneriella), 페디아스트룸(Pediastrum), 세네데스무스(Scenedesmus), 코엘라스트륨(Coelastrium), 클라미도모나스(Clamydomonas) 및 클로렐라(Chlorella) 속 조류 등으로 이루어진 군중에서 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[0048] 또한, 상기 유글레나조강(Euglenophyceae) 조류는 트라켈로모나스(Trachelomonas), 파커스(Phacus), 또는 유글레나(Euglena) 속 조류 등일 수 있고, 상기 와편모조강(Dinophyceae) 조류는 페리디늄(Peridinium), 세라티움(Ceratium)속 조류 등일 수 있으며, 상기 황색편모조강(Chrysophyceae) 조류는 디노브리온(Dinobryon), 유로글레나(Uroglena), 시누라(Synura) 및 말로모나스(Mallomonas) 속 조류 등으로 이루어진 군중에서 선택되는 1종 이상일 수 있고, 상기 갈색편모조강(Cryptophyceae) 조류의 경우 크립토모나스(Cryptomonas) 속 조류 등일 수 있으며, 상기 홍조강(Phodophyceae) 조류의 경우 로도모나스(Rhodomonas)속 조류 등일 수 있다.

[0049] 본 발명은 다른 관점에서 상기 나프토퀴논 화합물 또는 그의 염을 함유하는 조성물을 적조, 특히 녹조 등 유해조류가 번무한 지역 또는 발생징후가 관찰된 지역에 처리하여 유해조류의 제어방법을 제공한다. 이는 선박을 이용하여 국부적으로 살포하는 형태로 이루어지는 것이 일반적이다.

[0050] 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 각각에 따라 최종농도가 0.2 μM ~ 100 nM 범위 내에서 적절히 사용할 수 있는데, 화합물 48, 6-3, 15-3, 47 및 40; 22-4, 4-4, 4-3, 18-4, 28 등은 바람직하게는 0.2 μM ~ 2μM가 되도록 처리하여도 유해조류의 90% 이상을 효과적으로 제어가능하다.

## 발명의 효과

[0051] 본 발명에 따른 신규한, 녹조 등을 포함하는 유해조류 제어용 조성물은 연못, 저수지, 호수, 호소, 하천 또는 강 등에서 유해조류(녹조류, 남조류, 규조류, 유글레노이드류, 편모조류 및 황녹색조류)의 이상 증식으로 발생한 종만을 선택적으로 제어가능하므로 담수 또는 기수역에서 녹조 또는 적조 등의 피해를 예방하고 수질오염을 방지하는데 매우 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 녹조 또는 적조에 대한 방오제 또는 도료의 중요한 성분으로 활용가능하다.

## 도면의 간단한 설명

[0052] 도 1은 본 발명의 133종의 신규 화합물 나프토퀴논의 전체 구조를 구성하는 6가지의 기본 화학적 구조골격을 나타낸다.

도 2는 녹조종류와 발생규모에 따른 신규 화합물 나프토퀴논의 선택과 적용량을 매뉴얼 화한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 3은 미국 EPA 기준 생태독성평가를 위한 지표조류 셀레나스트륨 카프리코너튬, 지표동물 플랑크톤 다프니아 마그나, 지표어류 제브라피쉬에 대한 가장 우수한 살조활성을 보유한 신규 화합물 나프토퀴논 3종(04-4, 06-3, 40)의 독성평가 결과를 나타낸 그래프이다.

도 4는 우수한 살조활성을 보유한 신규 화합물 나프토퀴논 04-4, 06-3 및 40의 현장생태계 내 적용을 위한 실험구 및, 신규 화합물을 적용 전후의 결과이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 이하 본 발명에 대하여 구체적으로 설명한다.

[0054] 본 발명은 특정 나프토퀴논(Naphthoquinone) 화합물의 신규 용도에 관한 것으로, 특히, 특정 나프토퀴논(Naphthoquinone) 화합물의 "유해 조류 방지 및 제어" 용도의 최초 발견에 근거한다.

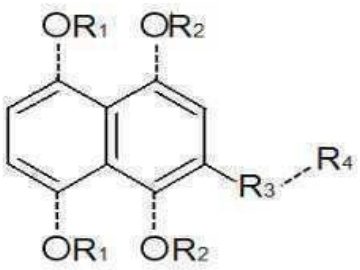
[0055] 종래에는 구리(copper), Reglone A (diquat, 1,1-ethylene-2, 2-dipyridilium dibromide), 과망간산칼륨(potassium permanganate), 클로라인(chlorine), Simazine(2-chloro-4,6-bis(ethylamino)-s-triazine 등의 화학물질을 살조제(algicide)로서 수계에 직접 살포하여 유해 조류를 제어하는데 사용했다.

[0056] 그러나 황산구리 또는 구리 유기화합물 등은 그 효과는 인정되지만 비용이 많이 소요되고 타생물에 대한 독성을 보이거나 화학물질에 의한 2차적 환경오염 등을 유발하였다. 또한 선택적인 녹조제어가 불가능하여 무해한 조류종들에게도 광범위하게 피해를 주는 문제점을 야기시켰다.

[0057] 본 발명의 특정 나프토퀴논(naphthoquinone)의 경우 담수산 유해조류의 광합성 체계(photosynthetic system)의 Q site에 작용하여 광합성을 선택적으로 저해하고, 특히 담수산 유해조류와 무해조류를 포함한 다양한 조류를 대상으로 유해종 위주의 선택적 녹조제어 효과를 가진다. 따라서 종래 살조제의 대표격인 황산구리와 유기구리 화합물의 비 선택적 조류제어로 인한 광범위한 피해를 최소화할 수 있는 장점이 있다.

[0058] 본 발명은 일 관점에서 하기 화학식 1로 나타내는 나프토퀴논 화합물의 유해조류 제어 용도에 관한 것이다.

[0059] (화학식 1)



[0060]

[0061] 상기 식 중,

[0062] $R_1$ 및 $R_2$는 각각 독립적으로 부존재하거나, H 또는 $C_1$~$C_4$ 알킬이고,

[0063] $R_3$는 치환 또는 비치환 , CH, NH, SH, $CH_2$-NH, 또는 CH=N이고,

[0064] R4는 부존재하거나, 수소, 치환 또는 비치환된 $C_1$~$C_{12}$ 알킬, 치환 또는 비치환 (헤테로)사이클로알킬, (헤테로)사이클로알케닐 또는 (헤테로)아릴이며,

[0065] 점선은 단일결합 또는 이중결합이다.

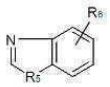
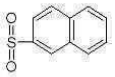
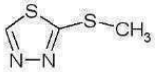
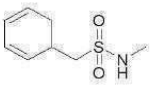
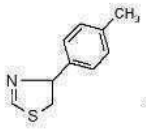
[0066] 특히, 상기 $R_1$ 및 $R_2$는 각각 독립적으로 부존재하거나, H 또는 $CH_3$인 것이 바람직하다. 또한, 상기 $R_1$과 $R_2$가 각각 독립적으로 부존재할 경우 점선은 이중결합인 것이 바람직하고, 상기 $R_4$의 치환된 알킬은 H, O, N, S, Cl, F, OH 또는 COOH로 치환된 것일 수 있다. 특히, $R_4$는 이에 제한되지 않고 다양한 화학구조 형태가 위치할 수 있다.

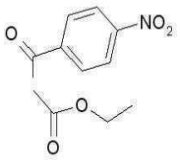
[0067] 일 구체예들로써,

[0068] 상기 $R_1$이 $CH_3$이고, $R_2$는 부존재, $R_3$가 인 경우, 상기 $R_4$는 부존재할 수 있고,

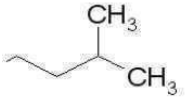
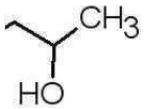
[0069] 상기 $R_3$이 CH인 경우, 상기 $R_3$와 $R_4$ 사이에 이중결합이 형성되어 있을 수 있으며,

[0070] 상기 $R_1$ 및 $R_2$는 각각 독립적으로 부존재하거나, H 또는 $CH_3$이고, $R_3$가 $CH_2$-NH 또는 CH=N인 경우,

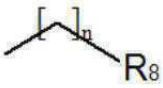
[0071] 상기 $R_4$는 $OCH_3$, , , , , , , 또는 로 이루어진 군중에서 선택될 수 있는데, 이 때, 상기 $R_5$는 O 또는 S이고; 상기 $R_6$은 Cl, $SO_2$-$CH_3$, $OCH_3$, $NO_2$, $OCH_2CH_3$, F, $(CH_3)p$ 또는 부존재하고, 상기 p는 1 또는 2이며; 상기 $R_7$은 $CH_3$ 또는 $NO_2$일 수 있다.

[0072] 또한, 상기 $R_1$이 $OCH_3$, $R_2$은 부존재, $R_3$은 CH인 경우, 상기 $R_4$는 $OCH_3$, 또는  일 수 있다.

[0073] 상기 $R_1$과 $R_2$가 각각 독립적으로 부존재, H, 또는 $CH_3$이고, 상기 $R_3$이 S인 경우, 상기 R4는 ,

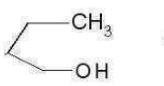
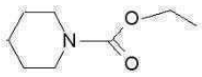
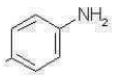
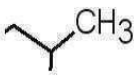
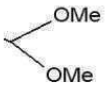
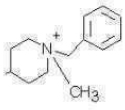
  또는 일 수 있으며,

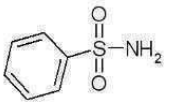
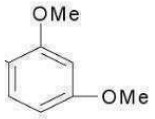
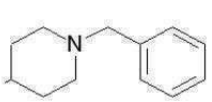
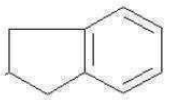
[0074] R1과 R2가 각각 독립적으로 부존재, H, 또는 $CH_3$이고, 상기 $R_3$가 NH인 경우,

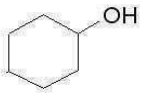


[0075] 상기 $R_4$는 이며, 이 때, 상기 $R_8$은 치환 또는 비치환된 $C_1$~$C_{12}$ 알킬, 치환 또는 비치환 (헤테로)사이클로알킬, (헤테로)사이클로알케닐 또는 (헤테로)아릴이거나(상기 n은 0 내지 11인 정수임); 또는

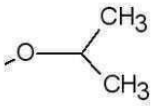
[0076] $R_8$은 $CR_9$, $OR_{10}$, $NR_{11}$, $NHR_{12}$, 및 Cl로 이루어진 군중에서 선택될 수 있으며, 이 때, 상기 $CR_9$는 $CH_3$,

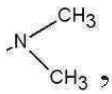
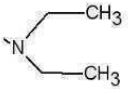
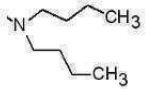
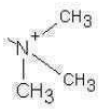
, , COOH, , , , , ,

, , , , ,또는



이고,

[0077] 상기 $OR_{10}$은 OH, $OCH_3$, $OCH_2CH_2OH$,또는  등 일 수 있으며

[0078] 상기 $NR_{11}$은 , ,  또는  등 일 수 있으며,

[0079] 상기 $NHR_{12}$는 $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, 또는  등일 수 있다.

[0080] 여기서, 상기 $R_8$의 치환된 $C_1$~$C_{12}$ 알킬은 H, O, N, S, Cl, F, OH 또는 COOH로 치환될 수 있다. 특히, $R_8$은 이에 제한되지 않고 다양한 화학구조 형태가 위치할 수 있다.

[0081]

[0082] 한편, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 기술하기 위해 사용된 여러 가지 용어에 대한 정의를 설명하면 다음과 같으며, 하기 기술한 용어들에 대한 정의들은 개별적이거나 또는 큰 그룹의 일부분으로서 특정 경우에 한하여 다르게 한정하지 않는 한, 본원의 전체에 걸쳐 사용된 용어에 적용된다.

[0083] 상기에서 "알킬"이란 용어는 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 나타낸다. 대표적인 비치환된 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸 등을 포함한다. 치환된 알킬기는 할로, 히드록시, 시클로알킬, 알카노일, 알콕시, 알킬옥시알콕시, 알카노일옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 술폰아미도, 술파모일, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴, 알케닐, 알키닐, 아랄콕시, 구아니디노, 인돌릴, 이미다졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤리딜, 피리딜, 피리미딜, 피페리딜 및 모르폴리닐로 이루어진 군중에서 선택된 하나 이상에 의해 치환된 알킬기를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0084] "알케닐"이란 용어는, 2개 이상의 탄소 원자를 갖고 이중 결합을 포함하는 임의의 상기 알킬기를 나타내며, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직하다.

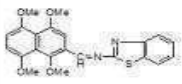
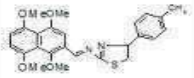
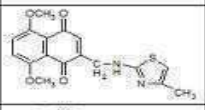
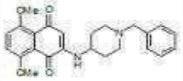
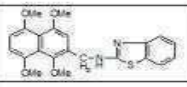
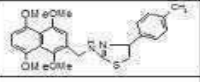
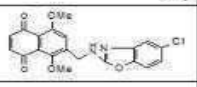
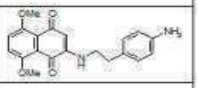
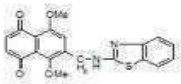
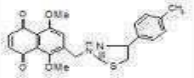
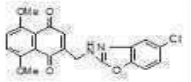
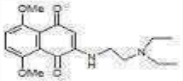
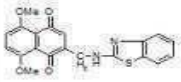
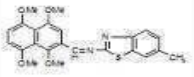
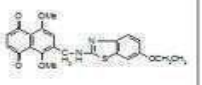
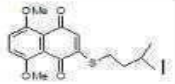
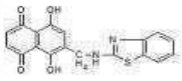
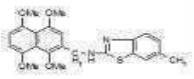
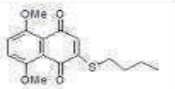
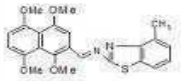
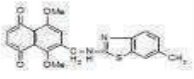
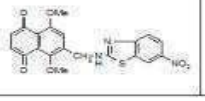
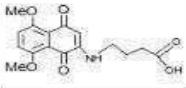
[0085] "아릴"이란 용어는 고리 부분에 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 탄화수소기, 예를 들어 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 비페닐 및 디페닐기를 나타내고, 이들 각각은 1 내지 4개의 치환기, 예를 들어 알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 아실, 알카노일옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬티오노, 술포닐, 술폰아미도, 헤테로시클릴 등으로 임의로 치환될 수 있다.

[0086] "사이클로알킬"이란 용어는, 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 탄화수소기를 나타내고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기, 예를 들어 알킬, 할로, 옥소, 히드록시, 알콕시, 알카노일, 아실아미노, 카르바모일, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티올, 알킬티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐, 술포닐, 술폰아미도, 술파모일, 헤테로시클릴 등으로 치환될 수 있다.

[0087] "헤테로사이클로"란 용어는 임의로 치환된 완전 포화 또는 불포화, 방향족 또는 비방향족 사이클릭기를 나타내는 고리계로서, 하나 이상의 탄소 원자를 포함하는 고리에 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는다. 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭기의 각 고리는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 헤테로사이클릭기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 결합될 수 있다.

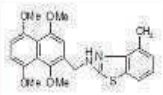
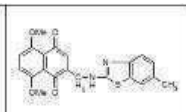
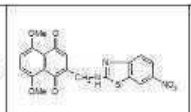
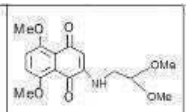
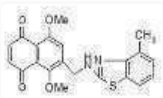
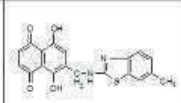
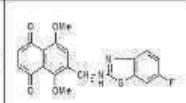
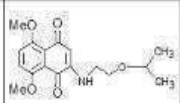
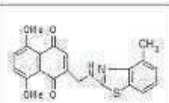
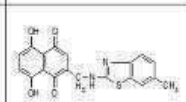
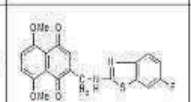
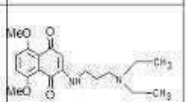
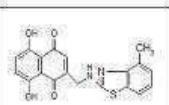
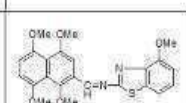
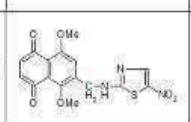
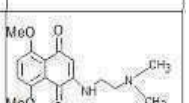
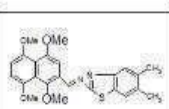
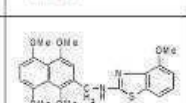
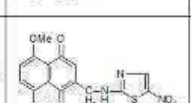
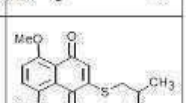
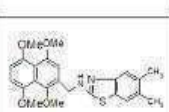
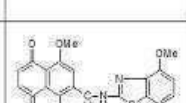
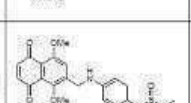
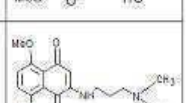
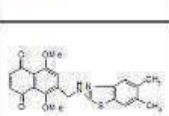
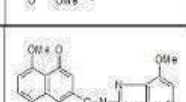
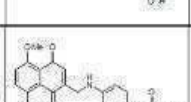
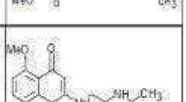
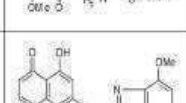
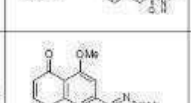
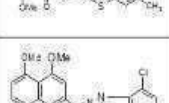
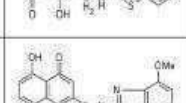
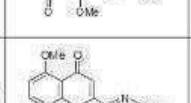
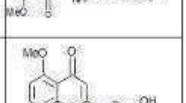
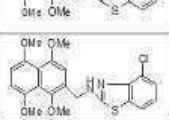
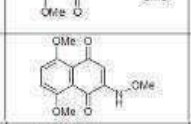
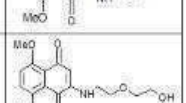
[0088] 화학식 1로 표시되는 본 발명의 화합물은, 하기 화학식으로 표시되는 화합물 01-a 내지 49-p로 구성된 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 동종체 화합물; 또는 그들의 염을 유효성분으로 포함한다.

[0089] (표 1)

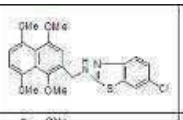
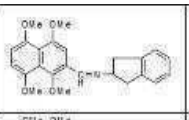
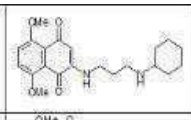
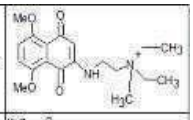
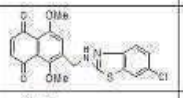
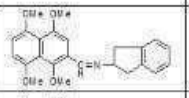
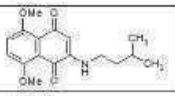
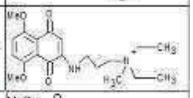
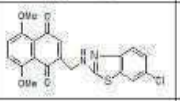
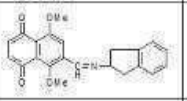
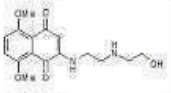
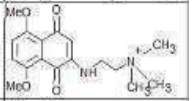
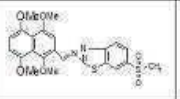
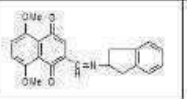
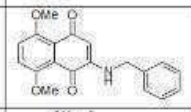
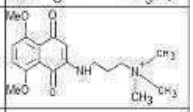
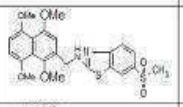
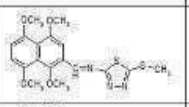
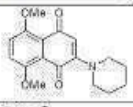
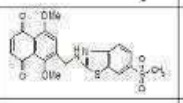
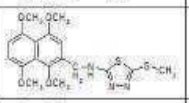
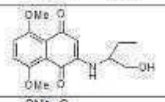
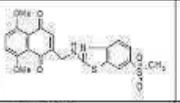
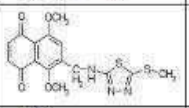
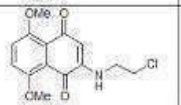
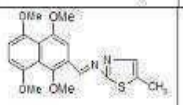
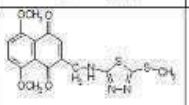
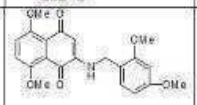
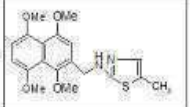
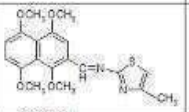
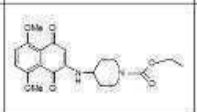
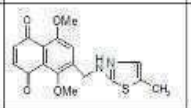
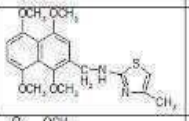
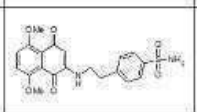
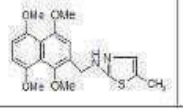
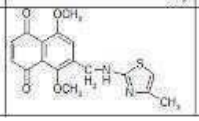
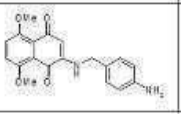
| 화합물번호 | 화학식 | 화합물번호 | 화학식 | 화합물번호 | 화학식 | 화합물번호 | 화학식 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 01-1 |  | 08-1 |  | 14-3 |  | 38 |  |
| 01-2A |  | 08-2A |  | 15-4 |  | 39 |  |
| 01-4 |  | 08-4 |  | 15-3 |  | 40 |  |
| 01-3 |  | 09-1 |  | 16-4 |  | 41 |  |
| 01-6A |  | 09-2A |  | 16-3 |  | 42 |  |
| 02-1 |  | 09-4 |  | 17-4 |  | 43 |  |

[0090]

[0091]

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 02-2A |  | 09-3 |  | 17-3 |  | 44 |  |
| 02-4 |  | 09-6A |  | 18-4 |  | 45 |  |
| 02-3 |  | 09-5 |  | 18-3 |  | 46 |  |
| 02-5 |  | 10-1 |  | 19-4 |  | 47 |  |
| 03-1 |  | 10-2A |  | 19-3 |  | 48 |  |
| 03-2A |  | 10-4 |  | 20-4 |  | 49 |  |
| 03-4 |  | 10-3 |  | 20-3 |  | 50 |  |
| 03-3 |  | 10-6A |  | 22-4 |  | 51 |  |
| 04-1 |  | 10-5 |  | 22-3 |  | 52 |  |
| 04-2 |  | 11-1 |  | 23 |  | 53 |  |
| 04-4 |  | 11-2A |  | 24 |  | 54 |  |
| 04-3 |  | 11-4 |  | 25 |  | 55 |  |
| 05-1 |  | 11-3 |  | 26 |  | 38-p |  |

[0092]

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 05-2A |  | 12-1 |  | 27 |  | 45-p |  |
| 05-4 |  | 12-2A |  | 28 |  | 46-p |  |
| 05-3 |  | 12-4 |  | 29 |  | 47-p |  |
| 06-1 |  | 12-3 |  | 30 |  | 48-p |  |
| 06-2A |  | 13-1 |  | 31 |  | | |
| 06-4 |  | 13-2A |  | 32 |  | | |
| 06-3 |  | 13-4 |  | 33 |  | | |
| 07-1 |  | 13-3 |  | 34 |  | | |
| 07-2A |  | 14-1 |  | 35 |  | | |
| 07-4 |  | 14-2A |  | 36 |  | | |
| 07-3 |  | 14-4 |  | 37 |  | | |

[0093] 특히, 상기 화합물들 중에서 바람직하게는 01-4, 01-3, 02-4, 02-3, 03-4, 03-3, 04-4, 04-3, 05-4, 05-3, 06-3, 07-4, 07-3, 09-4, 09-3, 10-3, 11-4, 11-3, 15-4, 15-3, 16-4, 18-4, 19-4, 19-3, 22-4, 26, 27, 32, 35, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 38-p, 40-p, 46-p, 47-p 등은 1 μM 이하의 미량의 농도에서 IC50값을 보여 우수한 살조 효과를 확인하였다. 가장 바람직하게는 01-4, 01-3, 03-3, 04-4, 04-3, 05-4, 06-3, 09-4, 15-4, 15-3, 18-4, 22-4, 40, 47, 48 등의 화합물을 포함한다.

[0094] 특히, 남조류에 대해서 01-4(300 nM), 06-3(160 nM), 40(160 nM), 15-3 (170 nM), 02-3(190 nM), 15-3(170 nM), 19-4(290 nM), 22-4(380 nM), 46(370 nM), 47(170 nM), 48(130 nM), 49(220 nM)가 살조 효과가 더욱 우수하였고, 규조류에 대해서는 01-4(280nM), 02-3(390 nM), 04-4(170 nM), 04-3(170 nM), 05-4(440 nM), 09-4(250 nM), 10-3(410 nM), 15-3(420 nM), 18-4(170 nM), 22-4(40 nM), 41(400 nM)가 살조 효과가 더욱 우수하였다.

[0095] 또한, 상기 화합물들의 염은 본 발명의 화합물을 최종적으로 분리, 정제 및 합성하는 동안에 동일반응계에서 제조하거나 별도로 무기 염기 또는 유기 염기와 반응시켜 제조할 수 있다.

[0096] 상기 염으로는 본 발명의 화합물이 산성기를 함유하고 있을 경우, 염기와 염을 형성할 수 있으며, 이러한 염으로는 예를 들면, 이에 한정되지는 않으나 리튬염, 나트륨염 또는 칼륨염과 같은 알칼리금속과의 염; 바륨 또는 칼슘과 같은 알칼리토금속과의 염; 마그네슘염과 같은 기타 금속과의 염; 디시클로헥실아민과의 염과 같은 유기 염기염; 리신 또는 아르기닌과 같은 염기성 아미노산과의 염을 포함할 수 있다.

[0097] 또한, 본 발명의 화합물이 분자 내에 염기성 기를 함유하는 경우에는 산부가염을 형성할 수 있으며, 이러한 산부가염의 예로는, 이에 한정되지는 않으나, 무기산, 특히 할로겐화수소산(예컨대, 불소화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 또는 염소화수소산), 질산, 탄산, 황산 또는 인산과의 염; 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산 또는 에탄술폰산과 같은 저급알킬 술폰산과의 염; 벤젠술폰산 또는 p-톨루엔술폰산과의 염; 아세트산, 푸마르산, 타르타르산, 옥살산, 말레산, 말산, 숙신산 또는 시트르산과 같은 유기카르복실산과의 염; 및 글루탐산 또는 아스파르트산과 같은 아미노산과의 염을 포함할 수 있다.

[0098] 이하에서 별도의 설명이 없는 한, 용어 "본 발명에 따른 나프토퀴논 화합물" 또는 "화학식 1의 화합물"은, 화합물 그 자체, 그것의 염, 수화물, 용매화물, 이성질체 등을 모두 포함하는 개념으로 사용되고 있다.

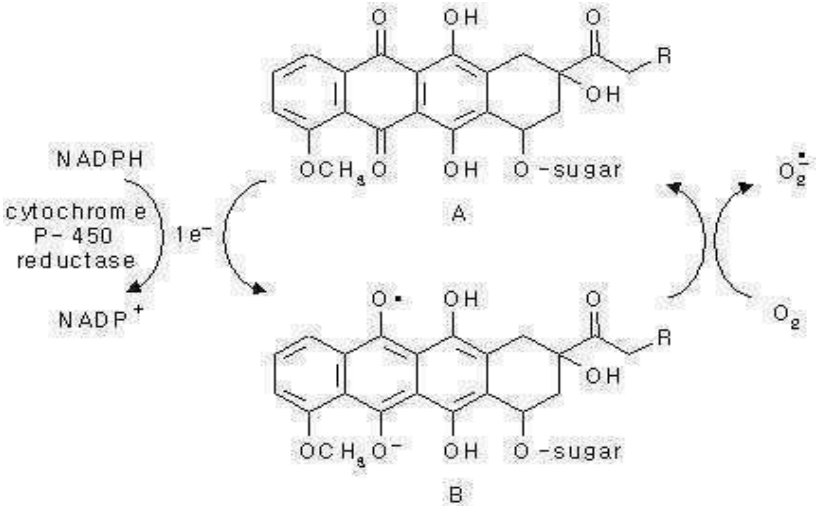
[0099] 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 량의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.

[0100] 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.

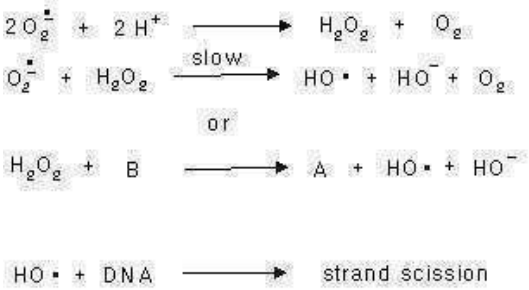
[0101] 용어 "이성질체(isomer)"는, 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 광학적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 화학식 1에 따른 화합물은 치환기들의 종류에 따라서는 입체생성 중심(asymmetric center, 비대칭 탄소 원자)을 가질 수 있는 바, 이 경우 화학식 1의 화합물은 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체와 같은 광학 이성질체로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물을 제조하기 위해 사용된 치환기들의 종류, 중간체 생성물 및 제조방법의 선택에 따라 가능한 이성질체, 예컨대 실질적으로 순수한 기하학적(시스 또는 트랜스) 이성질체, 광학 이성질체(거울상체) 또는 라세미체의 형태일 수 있으며, 이러한 가능한 이성질체 모두 본 발명의 영역에 포함된다.

[0102] 본 발명의 상기 화학식 1의 나프토퀴논 화합물은 다음과 같은 여러 가지 메카니즘으로 녹조생물을 제어하는 것으로 판단된다.

[0103] 퀴논류는 redox cycling, arylation, intercalation, DNA 손상, free radical 형성, mitochondria 호흡억제 등의 다양한 작용 메카니즘에 의하여 세포독성을 나타낼 수 있다.

[0104] 


[0105] 특히 quinone류는 'oxidative stress'의 형성을 수반하게 되고, 이어서 flavo-enzyme (NADPH-cytochrom-P-450 reductase)과 mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase에 의해 semiquinone free radical이 형성된다. Semiquinone free radical로부터 다시 quinone으로 되돌아가는 과정에서 superoxide를 생성하게 되고 (Scheme 1), superoxide로부터 hydroxyl radical이 생성되는데, 이것은 DNA에 작용하여 세포분열을 억제하게 된다.




[0106]

[0107] Naphthoquinone 골격을 갖고 있는 약물들은 redox cycling, intercalation 등의 작용 메카니즘 외에 DNA 복제에 관여하는 topoisomerase에 작용하여 세포분열억제효과를 나타내는 것으로 알려졌다. Naphthoquinone계 약물 등 현재 사용되어지고 있는 많은 약물들은 DNA에 결합함으로써 DNA의 복제 및 전사를 억제하는 intercalation 현상에 의해 주로 세포들을 살멸하는 것으로 알려져 왔으나 최근의 연구결과를 보면 intercalation이라는 현상은 세포분열억제효과를 나타내는 여러 단계의 작용 메카니즘 중 단지 첫 번째 단계일 뿐이며, 대부분의 intercalating 약물들은 DNA 복제에 관여하는 topoisomerase Ⅱ라는 효소를 억제함으로써 세포분열억제효과를 나타내는 것으로 밝혀지고 있다.

[0108] DNA topoisomerase는 DNA의 형태를 변형시키는 효소들이다. 핵안의 DNA는 꼬인 상태로 쌓여 (chromatin) 있으므로 replication, transcription, repair 등 그 기능이 진행되기 위해서는 그 꼬임 상태를 일시적으로 풀어주는 단계가 필요하다. 이 역할을 DNA topoisomerase가 담당한다. 모든 prokaryotic과 eukaryotic 세포에 DNA topoisomerase가 존재하며, 이 효소는 type Ⅰ과 type Ⅱ로 분류된다. Topoisomerase Ⅰ은 일시적으로 DNA의 한쪽 골격을 절단하여 DNA의 비틀림을 풀리게 하고, 반면에 topoisomerase Ⅱ는 DNA의 양쪽 골격을 동시에 절단하여 이중나선 DNA의 knotting/unknotting 및 catenation/decatenation을 허용하도록 촉매 한다. Topoisomerase Ⅱ는 DNA 합성에 이어 다른 DNA를 분리하므로 세포의 proliferation에 밀접한 관련이 있다. 그러므로 이 효소의 활성저지는 곧 세포증식의 중지를 뜻한다.

[0109] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 당업계에 알려진 방법, 이의 변형된 방법 또는 본 발명에 의한 방법으로 제조하여 사용할 수 있으며, 상업적으로 판매하는 것을 구입하여 사용할 수도 있다.

[0110] 상기 제조과정에서 사용될 수 있는 반응용매로는 반응에 관여하지 않는 한 특별한 제한은 없으며, 예를 들면 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류; 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류; 피리딘, 피페리딘, 트리에틸아민 등의 아민류, 아세톤; 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸 등의 알킬케톤류; 메탄올, 에탄올, 프로판올 등의 알코올류; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 아세토니트릴, 디메틸술폭시드, 헥사메틸인산트리아미드 등의 비프로톤성 극성용매를 들 수 있으며, 특히 통상적으로 유기합성에서 사용되는 비반응성 유기용매 중에서 딘-스탁 트랩에 의해 반응 중 생성되는 물을 분리할 수 있는 용매가 선호된다. 이러한 용매의 예로는, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등이 있으나 이에 한정되지는 않는다. 반응 생성물의 분리 및 정제는 유기합성에서 통상적으로 수행되는 농축, 추출 등의 과정을 통해 이루어지며, 필요에 따라 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 작업을 통해 분리 및 정제를 수행할 수 있다.

[0111] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물 제조방법들에 대한 임의의 변형을 포함하고, 여기서 그의 임의의 단계에서 수득할 수 있는 중간체 생성물은 나머지 단계들의 출발물질로 사용될 수 있으며, 상기 출발물질은 반응 조건하에 반응계 내에서 형성되거나, 반응 성분들은 그의 염 또는 광학적으로 거울상체의 형태로 사용될 수 있다.

[0112] 따라서, 본 발명은 다른 관점에서 상기 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 상기 제조방법은 그것의 예시적인 방법에 지나지 않으며, 당해 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 적절히 변형시켜 사용할 수 있다.예를 들면, 본 발명에 따른 비-예시된 화합물의 분리 및 정제는 당분야의 숙련가에게 명백한 변형에 의해, 예를 들면, 간섭기를 적절히 보호하거나, 당분야에 공지된 다른 적당한 시약으로 교체하거나, 또는 반응 조건을 통상적으로 변화시킴으로써 성공적으로 수행될 수 있다.

[0113] 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면, 본 발명에 따른 화합물1의 제조를 위한 구체적인 반응 조건 등을 추후 설명하는 제조예들과 실시예들을 통해 확인할 수 있으므로, 그에 대한 자세한 설명은 생략한다.

[0114] (유해조류)

[0115] 한편, 조류(algae)는 바닷물 또는 민물에서 서식하면서 생태계에 많은 영향을 주는데, 본 발명에서 유해조류(harmful algae)란 이하와 같은 악영향을 끼치는, 녹조 또는 적조현상을 야기시켜 수중환경 및 경제활동에 악영향을 미치는 조류를 말한다.

[0116] i) 착색 또는 스컴 형성, 죽은 물고기 등으로 시각적인 불쾌감 유발 및 레크레이션 활동의 저해

[0117] ii) 독소에 의한 인체 및 가축에의 건강상의 손상, 악취로 불쾌감 유발

[0118] iii) 생태계 파괴로 인하 토종 동물의 사멸 또는 서식처 이동, 개체군 변화, 먹이 손실

[0119] iv) 레크레이션 활동 및 여행의 저하로 인해 지역 경제적 손실, 먹는 물, 농업용수, 산업용수 부족으로 인한 경제적 손실

[0120] v) 독소물질에 의한 가축이나 야생동물의 폐사, 대량증식한 조류의 분해 동안 수중 용존산소 감소로 인한 물고기 및 수중생물의 폐사

[0121] vi) 경제적 가치가 있는 종들 (연어류와 송어류)에 악취를 발생

[0122] 적조현상은 육지로부터 유기오염 물질이나 질소 인 등이 바다로 다량 유입되어 플랑크톤의 비정상적인 증식으로 인해 바다의 색깔이 적색, 적갈색, 황갈색, 녹색, 황녹색 및 황색 등으로 변하는 현상을 말한다. 이러한 적조를 일으키는 원인생물은 주로 편모조류 및 규조류이며, 이 외에도 섬모충류, 남조류 및 적색세균 등이 적조를 유발시키는 것으로 알려져 있다.

[0123] 또한 최근 들어 적조현상은 산업화의 발전에 따라 해양 오염물의 증가로 인해 전 세계적으로 증가 추세에 있는데, 우리나라의 경우에도 1961년 진해만 부근의 진동만에서 적조가 목격된 이래 1970년대에는 104건의 적조가 진해만 일대에서 발생했으며, 1995년 이후 매년 남해안과 남동해안에서 적조가 발생하고 있는 실정이다.

[0124] 한편, 적조가 발생하게 되면 수중의 용존 산소가 결핍되어 바다는 순식간에 산소가 희박한 상태가 되어 물고기 및 어폐류가 대량 폐사하게 되고, 대량 번식된 플랑크톤은 물고기의 아가미에 붙어서 물고기를 질식시키기도 하며, 특히 편모조류인 코콜리디니움은 유해 독소를 발생시켜 물고기의 죽음을 초래하게 된다. 또한 현재 세계 20억 이상의 인구가 소비하는 동물성 단백질의 50% 가량은 바다에서 공급되는데 적조현상에 따른 해양생태계의 파괴는 이러한 식량자원에도 심각한 영향을 미치게 되며, 나아가 수역 이용 가치를 저하시키고, 더 나아가 경제적인 가치를 초월하여 커다란 환경 문제를 야기하게 된다.

[0125] 본 발명은 이러한 적조를 일으키는 원인생물인 편모조류 및 규조류, 남조류 등에 대하여 살조효과를 가진다.

[0126] 그러나, 본 발명은 이러한 적조현상뿐만 아니라, 녹조현상에 대한 증식 억제에 특히 바람직하다.

[0127] 녹조현상이란 부영양화된 호수나 유속이 느린 하천에서 부유성의 조류, 즉, 식물플랑크톤이 대량 증식하여 수면에 집적함으로써 물색을 현저하게 녹색으로 변화시키는 현상을 가리키는 말이다. 녹조현상은 수질 부영양화의 상징적인 현상으로 심한 이취미를 유발시키며 독성물질을 생성하는 등 수자원으로서의 가치는 물론 전체 수중생태계의 균형과 질서를 파괴한다

[0128] 이러한 녹조현상은 일반적으로 담수에서만 발생하는데 공장폐수와 생활하수, 비료, 농약, 가축과 사람의 분뇨 등등 각종 육상 오염물질들이 강 또는 호수로 유입되고 수역의 하부에 침작되어 박테리아에 의해 분해되며 분해된 유기물들이 플랑크톤의 먹이가 되는 질소와 인을 생성시켜 해수 및 담수에서 녹조가 발생하게 된다. 이러한 녹조는 수중의 용존산소를 감소시키며, 독성녹조 및 각종 녹조플랑크톤을 생성시켜 어류 및 수생생물을 폐사시키고, 또한 육지로부터 대량 유입된 유기물들이 침전된 수역 저부에는 침전된 중금속들이 수중으로 용출되어 담수를 오염시키고 어류를 중독시킬 수 있으며, 나아가서는 환경파괴 및 자연 미관의 손상 등 많은 문제점을 불러일으키게 된다.

[0129] 전 세계적으로 녹조에 의한 동물의 피해는 1878년 영국의 Francis에 의해 처음으로 보고되었다. 그 후 1900년대에 접어들어 선진국을 중심으로 많은 나라에서 녹조에 의한 피해가 급속히 보고되기 시작하였다(표 2). 특히 *Microcystis, Anabaena, Oscillatoria* 등 독성물질을 배출하는 남조류에 의한 피해가 대부분을 차지하고 있으며, 북미대륙과 스웨덴, 영국 등의 유럽, 남아프리카, 중동지역, 한국, 일본, 중국 등 극동아시아 등등 전 세계에서 녹조가 발생되지 않는 지역은 거의 없으며, 특히 우리나라의 경우, 동물과 인간에 대한 피해조사가 체계적으로 이루어지지 않아 보건학적, 그리고 경제적 피해규모조차 확인되지 않고 있는 형편이다.

[0130] (표 2)

| 연도 | 지역 | 원인미세조류 | 피해사례 |
|---|---|---|---|
| 1878 | 영국 | *Nodularia spumigena* | 유독남조에 의한 동물의 피해를 최초로 보고함 (Alexandria호) |
| 1931 | 미국 | *Microcystis* spp. | 인간 5,000-8,000명에서 질병 발생 |
| 1959 | 캐나다 | *Microcystis* spp., *Anabaena circunalis* | 인간 13명에게서 질병 발생 |
| 1975 | 미국 | *Microcystis aeruginosa* | 혈액투석환자 23명에서 endotoxic shock 발생 |
| 1975 | 미국 | *Schizothrix calcicola* | 인간 5,000명에서 위장염 발병 |
| 1978 | 영국 | *Oscillatoria agardhii* | Chesire에서 소 40두 에 출혈성 장염 증상 발병하고 3마리 사망 |
| 1979 | 호주 | *Cylindrospermopsis rachiborskii* | 인간 어린이 138명, 성인 10명에서 간염 유사 증세, 식욕감퇴, 구토 유발 |
| 1979 | 호주 | *Cylindrospermopsis rachiborskii* | 인간 141명에게서 심각한 질병 발생 |
| 1979 | 미국 | *Anabaena* spp. | 인간 어린이 45명, 어른 1명에서 질병 발병 |
| 1980 | 남아프카공화국 | *Microcystis aeruginosa* | 소에서 *microcystis* 독성 발생 |
| 1981 | 호주 | *Microcystis aeruginosa* | 양 25마리에서 간조직 괴사 발생 |
| 1982 | 아르헨티나 | *Microcystis aeruginosa* | 소 72두에서 간독성 발생 |
| 1984 | 미국 | *Microcystis aeruginosa* | 소 9두, 11두에서 간독성에 의한 질병발생 |
| 1985 | 핀란드 | *Oscillatoria agardhii* | 수많은 물고기, 새와 사향쥐가 간섬유종과 아가미 손상으로 폐사 |
| 1985 | 미국 | *Microcystis aeruginosa* | 위스콘신주 소 60두 중 20두에서 식욕부진, 탈수 등의 증상이 나타났으며 9마리가 최종 사망 |
| 1988 | 미국 | *Microcystis aeruginosa*, *Anabaena flos-aquae* | 소 4두, 송아지 6두, 돼지 18두, 거위 7마리에서 간독성과 신경독성이 나타남 |
| 1988 | 브라질 | Toxic Cyanobacteria | 인간 2,000 여명에서 질병 발생하고 88명이 사망 |
| 1989 | 영국 | *Microcystis* spp. | 병사 10명에게서 질병 발생 |
| 1989 | 영국 | *Microcystis aeruginosa* | 인간 18명에서 질병 발생 |
| 1989 | 영국 | *Microcystis aeruginosa* | 양 20두와 개 14마리가 Microcystin-LR 독성에 의해 폐사 |

[0131]

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1989 | 영국 | *Microcystis aeruginosa* | 16세 병사 2명에서 질병 발생 |
| 1991 | 호주 | *Microcystis* spp. | 뉴사우스웰즈주 서부 Darling하천에서 1년간 1200 km에 걸쳐 발생하여 수백마리 가축, 야생동물, 이류에 심각한 영향을 줌 |
| 1994 | 스웨덴 | *Planktothrix agardhii* | 인간 121명에서 질병 발생 |
| 1995 | 오스트리아 | Toxic Cyanobacteria | 인간 852명에게서 질병 발생 |
| 1996 | 브라질 | *Microcystis aeruginosa* | 혈액투석환자 131명 중 76명 사망 |
| 2002 | 미국 | *Anabaena flos-aquae* | 위스콘신에 위치한 골프장 연못에서 수영을 즐긴 2명의 아이가 48시간 이내에 사망하고 나머지 3명에서 질병 발생 |

[0132]

[0133] 그리고, 우리나라와 같이 온대지방의 부영양화 되어 있는 수생태계에서는 풍부한 영양분을 바탕으로 식물플랑크톤 같은 1차 생산자의 생장에 유리한 환경이 조성되면서 조류의 대발생이 폭발적으로 매년 반복되고 있다. 특히, 우리나라 하천 및 호수에서 발생하는 녹조(algal blooming)는 주로 여름철의 남조류(cyanobacteria) 및 봄·겨울철의 규조류(diatom)가 녹조현상의 주요 종이지만 지역에 따라 와편모조나 소형 cryptomonad등 다양한 조류 종에 의해서 발생되어진다.

[0134] (표 3 -녹조현상을 일으키는 주요 담수조류 종과 그 특징)

[0135] (표 3)

| 주요 군집 (class) 및 속명 (genus) | 녹조현상의 특징 | 출연하는 수계 |
|---|---|---|
| **Cyanobacteria** | | |
| Microcystis, Anabaena, Aphanizomenon | 여름철, 표층 또는 수면에 짙은 녹색, 육안으로볼 수 있는 대형의 군체 | 부영양호, 폐쇄성 또는 체류시간이 긴 수계 |
| Oscillatoria | 연간을 통해 표층, 얇은 경우는 전층이 황록색 또는 백색에 가까운 청록색 | 얇은 부영양호 |
| **Diatom** | | |
| Stephanodiscus, Synedra | 여름을 제외한 연간, 전층이 갈색 | 하천유입이 많은 부영양호, 댐호, 갈수기의 하천하류부 |
| Cyclotella, Asterionella | | |
| Melosira | 봄부터 여름, 전층이 갈색 | 얇은 호수 |
| Chlorophyta | | |
| Clamydomonas | 봄, 선명한 녹색 | 비교적 깊은 부영양호 |
| Closterium | 초여름, 표층이 녹색 | |
| Pediastrum, Scenedesmus | 여름, 선명한 녹색 | 얇은 연못 |
| Botryococcus | 여름, 수면이 황록색 | 연못 |
| Euglenophyta | | |
| Trachelomonas | 여름, 적갈색 | 매우 얇은 호수, 방화용수 |
| Euglena | 겨울부터 봄, 저니면이 짙은 녹색 | 매우 얇은 늪, 강변 |
| Dinophyta | | |
| Peridinium, Gymnodinium | 봄부터 여름, 황갈색, 띠상 분포 | 유입이 많은 호수, 댐호 |
| Chrysophyta | | |
| Uroglena | 봄부터 여름, 황색, 띠상 분포 | 부여양화 초기의 호수, 댐호 |

[0136]

[0137] 상기 녹조현상은 수질 부영양화의 상징적인 현상으로 심한 이취미를 유발시키며 독성물질을 생성하는 등 수자원으로서의 가치는 물론 전체 수중 생태계의 균형과 질서를 파괴한다

[0138] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 포함하는 조성물은 연못, 저수지, 호수, 호소, 하천 또는 강 등 담수 또는 기수역에서 미세조류(남조강, 규조강, 녹조강, 유글레조강, 와편모조강 및 황색편모조강, 갈색편모조강, 홍조강)의 이상 증식으로 유발되는 녹조발생을 더욱 효과적으로 제어 가능하다.

[0139] 이러한 녹조 및 적조 현상을 나타내는 유해조류 중에서 본 발명의 살조 효과를 나타낼 수 있는 유해조류로는 남조강, 규조강, 녹조강, 유글레조강, 와편모조강, 황색편모조강, 갈색편모조강 또는 홍조강 조류를 포함한다.

[0140] 특히, 상기 남조강(Cyanophyceae) 조류는 마이크로시스티스(Microcystis), 아나베나(Anabaena), 아파니존메논(Aphanizomenon), 오실라토리아(Oscillatoria) 또는 워로니키니아(Woronichinia)속 조류 등일 수 있고, 바람직하게는 마이크로시스티스 속 또는 아나베나 속 조류이다.

[0141] 상기 규조강(Bacillariophyceae) 조류는 스테파노디스커스(Stephanodiscus), 사이클로텔라(Cyclotella), 사이클로스테파노스(Cyclostaphanos), 아울라코세이라(Aulacoseira), 멜로지라(Melosira), 탈라지오지라(Thalassiosira), 케토세로스(Chaetoceros) 스켈레토네마(Skeletonema), 아크난테스(Achnanthes), 아스테리오넬라(Asterionella), 아칸토세라스(Acanthoceras), 나비큘라(Navicula), 니츠취아(Nitzschia), 디플로네시스(Diploneis), 심벨라(Cymbella), 곰포네마(Gomphonema), 수리렐라(Surirella), 시네드라(Synedra), 프레즐라리아(Fragilaria), 실린드로세카(Cylindrotheca), 유캄피아(Eucampia), 코스마리움(Cosmarium), 또는 타벨라리아(Tabellaria) 속 조류 등일 수 있고, 바람직하게는 스테파노디스커스, 사이클로텔라, 또는 아울라코세이라이다.

[0142] 상기 녹조강(Chlorophyceae) 조류는 클로스테리옵시스(Closteriopsis), 클로스테리움(Closterium), 하이드로테카(Hydrotheca), 스피로기라(Spirogyra), 고나토지곤(Gonatozygon), 액티나스트륨(Actinastrum), 마이크락티니움(Micractinium), 라걸헤이미어(Lagerheimia), 웨스텔라(Westella), 유도리나(Eudorina), 판도리나(Pandorina), 볼복스(Volvox), 딕티오스페리움(Dictyospaerium), 클라로코쿰(Chlorococcum), 보트리오코쿠스(Botryococcus), 스타우라스트륨(Staurastrum), 클로스테리움(Closterium), 모노라피디움(Monoraphidium), 안키스트로데스무스(Ankistrodesmus), 컬크네리엘라(Kirchneriella), 페디아스트룸(Pediastrum), 세네데스무스(Scenedesmus), 코엘라스트륨(Coelastrium), 클라미도모나스(Clamydomonas), 클로렐라(Chlorella), 또는 클로렐라(Chlorella)속 조류 등일 수 있다.

[0143] 상기 유글레나조강(Euglenophyceae) 조류는 트라켈로모나스(Trachelomonas), 파커스(Phacus), 또는 유글레나(Euglena)속 조류 등을 포함하고, 상기 와편모조강(Dinophyceae) 조류는 페리디늄(Peridinium), 세라티움(Ceratium)속 조류 등을 포함한다.

[0144] 상기 황색편모조강(Chrysophyceae) 조류는 디노브리온(Dinobryon), 유로글레나(Uroglena), 시누라(Synura) 및 말로모나스(Mallomonas)속 조류 등을 포함하고, 상기 갈색편모조강(Cryptophyceae) 조류의 경우 크립토모나스(Cryptomonas) 조류 등을 포함하고, 상기 홍조강(Phodophyceae) 조류의 경우 로도모나스(Rhodomonas)속 조류 등을 포함한다.

[0145] 이들에 대하여, 상기 화학식 1로 표시되는 본 발명의 화합물들이 녹조 및 적조현상들을 방지할 수 있는 효과가 있는지 확인한 결과, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물들이 유해조류를 살조하는 효과가 있음을 확인하였다.

[0146] 일 구체예로서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 포함하는 유해조류 방제용 조성물을 제공한다.

[0147] 본 발명의 유해조류 방제용 조성물은 공지의 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있으며, 효과를 저해하지 않는 범위 내에서 효과의 안정적 발현, 적용 대상 생물로의 부착 증진, 운반 및 처리의 간편화를 위해 제제학적으로 허용 가능한 고체 담체, 액체 담체,액체 희석제, 액화된 기체 희석제, 고체 희석제, 또는 기타 적당한 보조제, 예를 들면 유화제, 분산제 또는 기포제 등의 계면활성제를 더욱 포함할 수 있다.

[0148] 본 발명의 방제용 조성물은 바람직하게는 유제, 수화제, 입제, 분제, 캅셀형 및 젤상의 제형으로 제제화될 수있고, 제제의 부력을 위해 접촉제로서 제공되는 것이 바람직하다.

[0149] 나아가, 다른 구체예로서 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 염을 유해조류가 발생한 지역 또는 발생예상 지역에 처리하는 것을 포함하는 유해조류의 제어(방제)방법을 제공한다.

[0150] 예를 들어, 상기 조성물을 분말형태, 또는 고농도의 액상형태로 장기보존 및 상품화하여, 녹조가 발생한 지역 또는 징후가 보이는 곳에 선박을 이용하여 국부적으로 살포하는 형태로 수일에서 1주일 이내에 간단하게 녹조를 제어하고 예방할 수 있다.

[0151] 이 때, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 염을 방제지역에 처리할 경우, 처리 지역의 최종 농도를 기준으로 0.001uM 내지 10uM의 범위로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.001uM 내지 5uM의 범위로 사용할 수 있다. 본 기술은 10,000 ton 규모의 저수지에서 담수산 유해조류가 5 × 105 cells/ mL 수준으로 발생했을 경우 분자량 300 Da의 녹조제어제가 200 nM에서 99%이상의 조류를 제거할 수 있다면 약 600 g의 분말을 현장수와 혼합하여 녹조가 발생한 수층에 골고루 살포해 준다면 수일 또는 1주일 이내에 조류해제 수준(~ 500 cells/ mL)까지 녹조를 제어할 수 있다.

[0152] 이때, 상기 조성물을 유해조류가 발생되는 초기에 처리함으로써 대량증식을 사전에 차단하는 것이 바람직하다.

[0153] 이처럼, 본 발명은 중. 소규모 수계의 복원 및 보존관리에 적용 가능한 기술(녹조제어 또는 예방)로서 인공양식장, 골프장, 공원, 유원지, 오락시설 내 연못, 저수지, 호수, 하천, 전국에 산재되어 있는 농업용저수지 등에 적용하여 녹조의 피해를 예방하고 유해조류를 제어함으로서 기타 인위적인 환경오염을 발생시키지 않는다. 그리고, 선박, 부두시설, 수영장, 건물 등에 사용되는 항조류 도료(antifouling paint)의 주요성분으로 사용가능하여 유독한 기존의 항도료를 대체하고 부착조류에 의한 미관손상, 내구력 저하, 성능저하 등을 예방할 수도 있다.

[0154] 또한, 먹는물, 농업용수, 공업용수 확보를 위한 수처리시설(상수처리, 하수처리)의 전처리 기술로서 적용되어 여과지 폐색, 독성물질의 과다노출을 예방하여 경제적 부담을 줄이고 먹는 물의 안전성을 확보할 수 있다.

[0155] 뿐만 아니라, 상대적으로 대규모 수계인 호소(댐), 상수원 및 하수 등 수계의 수질 개선, 환경기술 개발 등에 적용될 수 있다. 따라서, 농업용수의 개선 효과로 인해 우수 농산물 생산이 가능하고 식수의 안정화를 통해 국민건강에 이바지하여 개선 효과를 볼 수 있을 것이다. 또한, 중국처럼 심각한 녹조문제에 봉착해 있거나 태국같이 부착조류에 의한 방오도료의 수요가 큰 국가에 환경기술의 수출과 기술이전 등을 통한 고부가가치 창출과 국가이미지 재고, 국가 경쟁력 강화에 이바지 할 수 있다. 마지막으로 기술발전의 여하에 따라 연안에서 발생하는 적조제어에도 적극 활용가능하다.

[0156] [실시예]

[0157] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명하기로 한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0158] 먼저, 01-a부터 49-p까지 신규 115종의 화합물을 합성하여 1 μM에서 대조구(조류경보수준) 대비 녹조 유발종의 개체수를 90~100% 이상 제어할 수 있는 다수의 화합물을 선별 분리하고, 미국 EPA 기준에 의거하여 생태독성 및 pilot (미소생태계, 유사현장생태계) 적용을 통한 위해성 평가를 수행하였다.

[0159] **실시예 1: 본 발명에 따른 유도체의 제조**

[0160] 본 발명의 나프토퀴논 유도체들을 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 하기 모든 신규 화합물들의 기본 구조골격은 도 1을 기반으로 한다.

[0161] **1-1 NQ01-1. N-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-**naphthyl)methylidene]amine

[0162] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-aminobenzothiazole (1.21 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), 및 아세트산(300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 NaHCO3, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.70 g을 수득하였다(Yield: 91.3%).

[0163] M.p: 161- 162℃

[0164] 1H NMR(300 MHz, CDCl3) δ 9.48 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.85 (1H, d, J=7.9Hz), 7.68 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=8.7Hz), 6.94 (1H, J=8.7Hz), 4.06 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.94 (3H, s)

[0165] **1-2 NQ01-2A. N-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-**naphthyl)methyl]amine

[0166] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 N-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methylidene] amine (2 g, 4.90 mmol) 에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 washed with water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 1.75 g을 수득하였다 (Yield: 87.3%).

[0167] *M.p: 160℃

[0168] 1H NMR (200 MHz, CDCl3) δ 7.55(1H, d, J=7.8Hz), 7.46(1H, d, J=8.2), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.09(1H, t, J=7.4Hz), 6.96 (1H, s), 6.83 (2H, s), 4.83 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.82 (6H, s)

[0169] **1-3 NQO1-4. 6-{[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-dimethoxy-**1,4-dihydro-1,4-naphthalenedione

[0170] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 N-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methyl] amine (800 mg, 1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 160 μl, $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 62% (459.7 mg)

[0171] M.p: 154 - 160℃.

[0172] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.0Hz), 7.63 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=7.6Hz), 7.23 (1H, t, J=7.2Hz), 7.04 (1H, t, J=6.6Hz), 6.83 (2H, s), 4.73 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.81 (3H, s).

[0173] **1-4 NQO1-3. 2-{[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-dimethoxy-**1,4-dihydro-1,4-naphthalenedione

[0174] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 N-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methyl] amine (800 mg, 2 mmol)에 3.5mL Lofwater 중 ammonium cerium(IV) nitrate (2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 72% (533 mg).

[0175] M.p: 95 - 97℃

[0176] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.40 (1H, t, J=7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=7.3Hz), 7.53 (2H, s), 7.39 (1H, d, J=8.0Hz), 7.21 (1H, t, J=8.0Hz), 7.04 (1H, t, J=7.9Hz), 6.58 (1H, s), 4.46 (2H, d, J=5.7Hz), 3.87 (3H, s)p

[0177] **1-5 NQO1-6A. 6-(Benzothiazol-2-ylaminomethyl)-5,8-dihydroxy-**[1,4]naphthoquinone

[0178] 0~5℃에서 dry methylene chloride 40 mL 중 교반된 6-{[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-dimethoxy-1,4-dihydro-1,4- naphthalenedione (456.5 mg, 1.2 mmol)에 $AlCl_3$ (1.61 g, 11.9 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 교반된 차가운 용액 10% HCl (500 mL)에 반응 혼합물 및 ethyl ether (500 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 ethyl ether로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 255.5 mg을 수득하였다(Yield: 56.7%).

[0179] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.6 (1H, d, J=11Hz), 7.45 (1H, d, J=10.7Hz), 7.4 (1H, s), 7.2 (2H, d, J=7.3Hz), 7.0 (1H, s), 4.8 (2H, d, J=5Hz), 2.6 (1H, s), 2.4 (1H, s).

[0180] **1-6 NQO2-1. N-(4-Methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-**tetramethoxy-2-naphthy)methyliden]amine

[0181] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 200 mL에 벤젠 50 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5 g, 18.1 mmol), 2-amino-4-methylbenzothiazole (3.04 g, 18.1 mmol), triethylamine (2.53 mL, 18.1 mmol), acetic acid (800 μl, 14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 6.7 g (Yield: 87.5%)을 수득하였다

[0182] M.p: 125 - 126℃

[0183] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.45 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.65 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8.7Hz), 6.92 (1H,

d, J=8.7Hz), 4.05 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.91 (3H, s), 2.78 (3H, s).

[0184] **1-7 NQ02-2A. N-(4-Methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-**tetramethoxy-2-naphthy)methyl]amine

[0185] 상온에서 tetrahydrofuran 50mL 중 교반된 용액인 N-(4-Methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2- naphthy)methyliden] amine (6.5 g, 15.4 mmol)에 $LiAlH_4$ (614.6 mg, 15.4 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 6.46 g (Yield: 98.9%)을 수득하였다.

[0186] M.p: 69 - 71℃

[0187] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.41(1H, d, J=7.7Hz), 7.10 (1H, d, J=7.4Hz), 6.98 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.8Hz), 6.81 (1H, d, J=8.8Hz), 6.02 (1H, s), 4.80 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.89 (6H, s), 3.83 (3H, s), 2.59 (3H, s).

[0188] **1-8 NQ02-4. 6-{[(4-Methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-**dimethoxy-1,4--dihydro-1,4-naphthalenedione

[0189] 상온에서 acetone (10 mL) 중 교반된 용액 N-(4-Methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthy) methyl] amine (827.4 mg, 1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 250 μl, $H_2O$ 770 μl, $CrO_3$ 300 mg (3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 90.5% (659.8mg)

[0190] M.p: 133 - 134℃

[0191] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=7.8Hz), 7.11 (1H, d, J=7.3Hz), 7.00 (1H, t, J=7.6Hz), 6.75 (2H, s), 6.14 (1H, broad), 4.77 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.56 (3H, s).

[0192] **1-9 NQ02-3. 2-{[(4-Methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-**dimethoxy-1,4--dihydro-1,4-naphthalenedione

[0193] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 N-(4-Methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthy) methyl] amine (827.4 mg, 2 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate 3.29 g, 5.7 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 82.3% (632.8 mg)

[0194] M.p: 151 - 153℃.

[0195] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.39(1H, d, J=7.8Hz), 7.30(2H, s), 7,09(1H, d, J=7.3Hz), 6.98(1H, t, J=7.7Hz), 6.87(1H, s), 5.87(1H, broad), 4.55(2H, s), 3.97(3H, s), 3.93(3H, s), 2.53(3H, s).

[0196] **1-10 NQ02-5. 5,8-Dihydroxy-2-[(4-methyl-benzothiazol-2-ylamino)-**methyl]-[1,4]naphthoquinone

[0197] 0~5℃에서 dry methylene chloride 40 mL 중 교반된 2-{[(4-Methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-

5,8-dimethoxy-1,4--dihydro-1,4- naphthalenedione (473.3 mg, 1.2 mmol)에 $AlCl_3$ (1.61 g, 11.9 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 교반된 차가운 용액 10% HCl (500 mL)에 반응 혼합물 및 ethyl ether (500 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 ethyl ether로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 240 mg (Yield: 50.7%)을 수득하였다.

[0198] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.5 (1H, s), 7.6 (1H, d, J=8.7Hz), 7.4 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=9.3Hz), 7.1 (1H, s), 7.0 (1H, d, J=8.3Hz), 4.6 (2H, d, J=6.0Hz), 2.4 (2H, s), 1.2 (3H, s).

[0199] **1-11 NQ03-1. N-(5,6-Dimethyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-**tetramethoxy-2-naphthyl)methylidene]amine

[0200] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-5,6-dimethyl benzothiazole (1.29 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.58 g (Yield: 81.7%)을 수득하였다.

[0201] M.p: 162 - 169℃.

[0202] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.42(1H, s), 7.77 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=8.8Hz), 6.91 (1H, d, J=8.8Hz), 4.04 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.38 (3H, s).

[0203] **1-12 NQ03-2A. N-(5,6-Dimethyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-**tetramethoxy-2-naphthyl)methyl]amine

[0204] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 N-(5,6-Dimethyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2- naphthyl) methylidene] amine (2.14 g, 4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 2.1 g (Yield: 97.7%)을 수득하였다

[0205] M.p: 173 - 174℃

[0206] 1H NMR (200 MHz, CDCl3) 8.36(1H, t, J=5.5Hz), 7.45(1H, s), 7.26(1H, s), 7.09(1H, s), 6.98(1H, d, J=8.7Hz), 6.91(1H, d, J=8.7Hz), 4.75(2H, d, J=5.5Hz), 3.90(3H, s), 3.80 (6H, s), 3.76 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.26 (3H, s).

[0207] **1-13 NQ03-4. 6-{[(5,6-Dimethyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-**5,8-dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-naphthalendione

[0208] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 N-(5,6-Dimethyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl )methyl]amine (854.6 mg, 1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 160 μl, $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 86.9% (691.8 mg)

[0209] M.p: 135 - 137℃

[0210] 1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 8.40 (1H, t, J=5.6Hz), 7.60 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.82 (2H,

s), 4.68 (2H, d, J=5.6Hz), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.21 (6H, s).

[0211] **1-14 NQ03-3. 2-{[(5,6-Dimethyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-**dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-naphthalendione

[0212] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 N-(5,6-Dimethyl-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methyl]amine (854.6 mg, 2 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 73.2% (582.7 mg)

[0213] M.p: 129 - 130℃

[0214] 1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 8.23 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.40 (1H, s), 7.18 (1H, s), 6.55 (1H, s), 4.41 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.19 (6H, s)

[0215] ***1-15 NQ04-1. 4-chloro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene-2-**yl)methylene)benzothiazol-2-amine

[0216] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-4-chlorobenzothiazole (1.34 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.2 g (Yield: 69 %)을 수득하였다.

[0217] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.43 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J=8.0 and 1.0Hz), 7.65 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J=7.8 and 1.0Hz), 7.04 (1H, t, J=7.9Hz), 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 6.94 (1H, d, J=8.7Hz), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.92 (3H, s)

[0218] **1-16 NQ04-2A. 4-chloro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene-2-**yl)methyl)benzothiazol-2-amine

[0219] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 4-chloro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene-2-yl)methylene) benzothiazol-2-amine (2.17 g, 4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 Diethyl ether로부터 재결정하여 1.93 g (Yield: 89%)을 수득하였다.

[0220] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.43 (1H, dd, J=7.8 and 0.6Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.0 and 0.6Hz), 7.18 (1H, s), 6.96 (1H, t, J=8.2Hz), 6.96 (1H, s), 6.82 (2H, s), 4.70 (2H, d, J=5.8Hz), 3.94 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s)

[0221] **1-17 NQ04-4. 6-((4-chlorobenzothiazol-2-ylamino)methyl-5-8-**dimethoxynaphthalene-1,4-dione

[0222] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 4-chloro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene-2-yl)methyl) benzothiazol-2- amine 861.1 mg (1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 164 μl (2.93 mmol), $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 acetone 및 ethyl ether로부터 재결정하여 수득하였다. Yield: 75% (600 mg).

[0223] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.86 (1H, t, J=5.8Hz), 7.69 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=7.8Hz), 7.30 (1H, d, J=7.8Hz), 7.00 (1H, t, J=8.0Hz), 6.81 (2H, s), 4.70 (2H, d, J=5.8Hz), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s)

[0224] **1-18 NQ04-3. 2-((4-chlorobenzothiazol-2-ylamino)methyl-5-8-**dimethoxynaphthalene-1,4-dione

[0225] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 4-chloro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene-2-yl)methyl) benzothiazol-2- amine 861.1 mg (1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 acetone 및 n-hexan로부터 재결정하였다.Yield: 61% (490 mg)

[0226] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.64 (1H, t, J=6.0Hz), 7.66 (1H, d, J=7.7Hz), 7.55 (2H, s), 7.30 (1H, d, J=7.9Hz), 7.03 (1H, t, J=7.9Hz), 6.63 (1H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s).

[0227]

[0228] **1-19 NQ05-1. 6-chloro-N-((1,4,5,8-**tetramethoxynaphthaleneyl)methylene)benzothiazol-2-amine

[0229] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-6-chlorobenzothiazole (1.34 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.96 g (Yield: 93 %)을 수득하였다.

[0230] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.45 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=8.6Hz and 2.0Hz), 7.04 (1H, d, J=8.7Hz), 6.94 (1H, d, J=8.7Hz), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.92 (3H, s)

[0231] **1-20 NQ05-2A. 6-chloro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene-** yl)methyl)benzothiazol-2-amine

[0232] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 6-chloro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene-2-yl)methylene) benzothiazol-2-amine (2.17 g, 4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 Diethyl ether로부터 재결정하여 2.03 g (Yield: 93.7%)을 수득하였다

[0233] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.52 (1H, d, J=2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 6.91 (1H, s), 6.85 (2H, s), 6.18 (1H, s), 4.81 (2H, d, J=4.8), 3.96 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s)

[0234] **1-21 NQ05-4. 6-((6-chlorobenzothiazol-2-ylamino)methyl-5-8-**dimethoxynaphthalene-1,4-dione

[0235] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 6-chloro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene-2-yl)methyl) benzothiazol-2- amine 861.1 mg (1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 164 μl (2.93 mmol), $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 acetone 및 ethyl ether로부터 재결정하여 수득하였다. Yield: 71% (571.3 mg)

[0236] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.29 (1H, t, J=6.0Hz), 7.45 (1H, d, J=3.0Hz), 7.24 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=9.0Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.6Hz and 2.0Hz), 6.46 (2H, s), 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 3.46 (3H, s), 3.42 (3H, s)

[0237] **1-22 NQ05-3. 2-((6-chlorobenzothiazol-2-ylamino)methyl-5-8-**dimethoxynaphthalene-1,4-dione

[0238] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 6-chloro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene-2-yl)methyl) benzothiazol-2- amine 861.1 mg (1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 acetone 및 n-hexan로부터 재결정하였다.Yield: 61% (486.3 mg)

[0239] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.53 (1H, t, J=6.8Hz), 7.81 (1H, d, J=2.4Hz), 7.55 (2H, s), 7.36 (1H, d, J=8.1Hz), 7.23 (1H, dd, J=6.9 and 1.8Hz), 6.56 (1H, s), 4.45 (2H, d, J=5.1Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s)

[0240] **1-23 NQ06-1.(6-Methanesulfony-benzothiazol-2-yl)-(1,4,5,8-tetramethoxy-**naphthalen-2-ylmethylene)-amine

[0241] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-6-(methylsulfonyl) benzothiazole (1.65 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 3.3 g (Yield: 91.2%)을 수득하였다.

[0242]

[0243] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 10.5(1H, s), 8.2 (1H, s), 7.9 (1H, d, J=9.6Hz), 6.9 (1H, d, J=9.6Hz), 4.0 (12H, s), 3.1 (3H, s)

[0244] **1-24 NQ06-2A. (6-Methanesulfony-benzothiazol-2-yl)-(1,4,5,8-**tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-amine

[0245] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 NQ06-1에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 2.1 g (Yield: 91.7%)을 수득하였다

[0246] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.9(1H, s), 7.8 (2H, d, J=9.6Hz), 7.7 (1H, d, J=9.6Hz), 6.0 (1H, s), 4.0 (14H, s), 3.1 (3H, s)

[0247] **1-25 NQ06-4. 6-[(6-Methanesulfonyl-benzothiazol-2-ylamino)-methyl]-5,8-**dimethoxy-[1,4]naphthoquinone

[0248] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 NQ06-2A (925.7 mg, 1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 160 μl, $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene

chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 acetone 및 dimethyl ether로부터 재결정하여 수득하였다. Yield: 63% (600.2 mg)

[0249] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.9 (1H, s), 7.8 (2H, d, J=9.6Hz), 7.7 (1H, d, J=9.6Hz), 6.0 (1H, s), 4.6 (2H, s), 4.0 (6H, s), 3.1 (3H, s)

[0250] **1-26 NQ06-3. 2-[(6-Methanesulfonyl-benzothiazol-2-ylamino)-methyl]-5,8-**dimethoxy-[1,4]naphthoquinone

[0251] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 NQ06-2A (925.7 mg, 1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 acetone 및 dimethyl ether로부터 재결정하였다. Yield: 59% (545 mg)

[0252] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.9 (1H, s), 7.8 (2H, d, J=9.6Hz), 7.7 (1H, d, J=9.6Hz), 6.0 (1H, s), 4.0 (8H, s), 3.1 (3H, s)

[0253] **1-27 NQ07-1. 5-methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-**yl)methylene)thiazol-2-amine-2-formyl-1,4,5,8-tetra methoxynaphthalene

[0254] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-5-methylthiazole (827.7 m g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.47 g (Yield: 91.2%)을 수득하였다.

[0255] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.28 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=4.2Hz), 3.90 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.46 (3H, s)

[0256] **1-28 NQ07-2A. 5-methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-**yl)methyl)thiazol-2-amine

[0257] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 5-methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene)thiazol-2-amine 1.82 g (4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 1.69 g (Yield: 91.7%)을 수득하였다.

[0258] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.73 (1H, t, J=6.0Hz), 6.96 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=9.0Hz), 6.85 (1H, d, J=9.0Hz), 6.65 (1H, s), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 3.83 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.65 (3H, s), 2.17 (3H, s)

[0259] **1-29 NQ07-4. 5,8-dimethoxy-6-((5-methylthiazol-2-**ylamino)methyl)naphthalene-1,4-dione

[0260] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 5-methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)thiazol-2-amine 730.2 mg (1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 160 μl, $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 acetone 및 dimethyl ether로부터 재결정하여 수득하였다. Yield: 63% (423.1 mg)

[0261] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.83 (1H, t, J=6.0Hz), 7.57 (1H, s), 6.80 (2H, s), 6.65 (1H, s), 4.52 (2H,

d, J=5.7Hz), 3.79 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.18 (3H, s)

[0262] **1-30 NQ07-3. 5,8-dimethoxy-2-((5-methylthiazol-2-**ylamino)methyl)naphthalene-1,4-dione

[0263] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 5-methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)thiazol-2-amine 730.2 mg (1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 acetone 및 dimethyl ether로부터 재결정하였다.Yield: 59 % (396.3 mg).

[0264] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.72 (1H, t, J=6.0Hz), 7.57 (2H, s), 7.08 (1H, s), 6.58 (1H, s), 4.40 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.84 (3H, s), 2.23 (3H, s)

[0265] **1-31 NQ08-1. (1,4,5,8-Tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethylene)-(4-p-**tolyl-thiazol-2-yl)-amine

[0266] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-4(p-tolyl)thiazole (1.38 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 3.0 g (Yield: 91%)을 수득하였다.

[0267] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.45(1H, s), 7.85 (2H, d, J=9.6Hz), 7.65 (1H, s), 7.0 (2H, d, J=9.6Hz), 6.9 (2H, d, J=9.6Hz), 4.0 (12H, s), 2.2 (3H, s)

[0268] **1-32 NQ08-2A. (1,4,5,8-Tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-(4-p-tolyl-**thiazol-2-yl)-amine

[0269] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 NQ08-1 (2.20 g, 4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 1.76 g (Yield: 80%)을 수득하였다

[0270] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.7 (2H, d, J=9.3Hz), 7.2 (2H, d, J=9.3Hz), 7.0 (1H, s), 2.8 (2H, s), 6.6 (1H, s), 4.7 (2H, d, J=6.8Hz), 4.0 (12H, s), 2.1 (3H, s)

[0271] **1-33 NQ08-2A. (1,4,5,8-Tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-(4-p-tolyl-**thiazol-2-yl)-amine

[0272] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 NQ08-2A (882.5 mg, 1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 160 μl, $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 dimethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. 529.5 g (Yield: 60%)

[0273] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.7 (2H, d, J=9.3Hz), 7.2 (2H, d, J=9.3Hz), 7.0 (1H, s), 2.8 (2H, s), 6.6 (1H, s), 4.7 (2H, d, J=6.8Hz), 4.0 (6H, s), 2.1 (3H, s)

[0274] **1-34 NQ09-1. N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-**yl)methylene]benzothiazol-2-amine

[0275] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-

tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Aminobenzothiazole (2.42 g, 7.25 mmol) , triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 5.4g (Yield: 91.3%)을 수득하였다.

[0276] 1H NMR (300 MHz, CDCl) δ 9.48(1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.85 (1H, d, J=7.9Hz), 7.68 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=8.7Hz), 6.94 (1H, d, J=8.7Hz), 4.06 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s)

[0277] **1-35 NQ09-2A. 6-Methyl-N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]** benzothiazol-2-amine

[0278] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 6-Methyl-N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene] benzothiazol-2-amine 4.14 g (4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 3.88g(Yield:93.4%)을 수득하였다.

[0279] 1H NMR (300 MHz, CDCl) δ 7.40 (1H, d, J=8.4Hz), 7.36 (1H, d, J=1.8Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.4 and 1.8Hz), 6.95 (1H, s), 6.84 (2H, s), 6.26 (1H, s), 4.81 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.37 (3H, s)

[0280] **1-36 NQ09-4. 6-[(benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-**dimethoxynaphthalene-1,4-dione

[0281] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine 800 mg (1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 160 μl(2.93 mmol), $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 dimethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 62% (459.7 mg)

[0282] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.53 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, s), 7.39 (1H, d, J=7.6Hz), 7.23 (1H, t, J=7.2Hz), 7.04 (1H, t, J=6.6Hz), 6.82 (2H, s), 4.71 (2H, s), 3.81(3H, s), 3.78 (3H, s)

[0283] **1-37 NQ09-3. 2-[(benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-**dimethoxynaphthalene-1,4-dione

[0284] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine 800 mg (1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 72 % (533 mg).

[0285] H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.37 (1H, t, J=5.7Hz), 7.69 (1H, d,J =7.3Hz), 7.55 (2H, s), 7.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23 (1H, t, J=8.0Hz), 7.05 (1H, t, J=7.9Hz), 6.56 (1H, s), 4.45 (2H, d, J=5.7Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H,s)

[0286]

[0287] **1-38 NQ09-6A. 5,8-Dihydroxy-6-[(6-methyl-benzothiazol-2-ylamino)-**methyl]-[1,4]naphthoquinone

[0288] 0~5℃에서 dry methylene chloride 40 mL 중 교반된 6-[(benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene- 1,4-dione (473.3 mg, 1.2 mmol)에 $AlCl_3$ (1.61 g, 11.9 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 교반된 차가운 용액 10% HCl (500 mL)에 반응 혼합물 및 ethyl ether (500

mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 ethyl ether로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 240 mg (Yield: 50.7%)을 수득하였다.

[0289] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 12.5 (2H, s), 7.45 (1H, d, J=9Hz), 7.4 (1H, s), 7.2 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.1 (1H, d, J=9.3Hz), 4.6 (2H, s), 2.5 (3H, s).

[0290] **1-39 NQ09-5. 5,8-Dihydroxy-2-[(6-methyl-benzothiazol-2-ylamino)-**methyl]-[1,4]naphthoquinone

[0291] 0~5℃에서 dry methylene chloride 40 mL 중 교반된 2-[(benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4- dione (473.3 mg, 1.2 mmol)에 $AlCl_3$ (1.61 g, 11.9 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 교반된 차가운 용액 10% HCl (500 mL)에 반응 혼합물 및 ethyl ether (500 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 ethyl ether로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 240 mg (Yield: 50.7%)을 수득하였다.

[0292] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 12.5 (2H, s), 7.45 (1H, d, J=9Hz), 7.4 (1H, s), 7.2 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.1 (1H, d, J=9.3Hz), 4.65 (2H, s), 2.45 (3H, s).

[0293] **1-40 NQ10-1. 4-methoxy-N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)** methylene]benzothiazol-2-amine

[0294] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-amino-4-methoxy benzothiazole (2 g, 7.25 mmol) , triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 5.3 g (Yield: 85.6%)을 수득하였다.

[0295] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.44 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.4Hz), 7.43 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 6.93 (1H, d, J=8.8Hz), 6.91 (1H, d, J=8.8Hz), 4.06 (3H, s), 4.04 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.17 (2H, s)

[0296] **1-41 NQ10-2A. 4-methoxy-N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-**yl)methyl]benzothiazol-2-amine

[0297] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 4-methoxy-N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene] benzothiazol-2-amine 2.15 g (4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 3.88g(Yield:93.4%)을 수득하였다.

[0298] *1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.90 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=8.4Hz), 7.36 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=8.4Hz), 6.93 (1H, d, J=8.8Hz), 6.91 (1H, d, J=8.8Hz), 4.06 (3H, s), 4.04(3H, s), 3.99 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.90(3H, s), 3.30 (2H, d), 2.17(2H,s)

[0299] **1-42 NQ10-4. 5,8-dimethoxy-6-[(4-methoxybenzothiazol-2-**ylamino)methyl]naphthalen-1,4-dione

[0300] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 4-methoxy-N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl] benzothiazol- 2-amine (858.4 mg, 1.95)에 $H_2SO_4$ 160 μl (2.93 mmol), $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고

water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 72.8% (582.6 mg).

[0301] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.49 (1H, t, J=5.6Hz), 7.68 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=1.02Hz), 7.00 (1H, t, J=8.0Hz), 6.84 (1H, d, J=8.0 and 1.2Hz), 6.81 (1H, d), 6.80 (1H, d) 4.68 (2H, d, J=5.6Hz), 3.84 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.79 (3H, s)

[0302] **1-43 NQ10-3. 5,8-dimethoxy-2-[(4-methoxy benzothiazol-2-**ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione

[0303] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 4-Methoxy-N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine 858.4 mg (1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 71.6 % (572.7 mg)

[0304] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.30 (1H, t, J=5.6Hz), 7.63 (1H, s), 7.62(1H, s), 7.27 (1H, d, J =8.0Hz), 7.01 (1H, t, J=8.0Hz), 6.83 (1H,d), 6.58 (1H, s), 4.45 (2H, d), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.80(3H, s)

[0305] **1-44 NQ10-6A. 5,8-Dihydroxy-6-[(4-methoxy-benzothiazol-2-ylamino)-**methyl]-[1,4]naphthoquinone

[0306] 0~5℃에서 dry methylene chloride 40 mL 중 교반된 5,8-dimethoxy-6-[(4-methoxybenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalen- 1,4-dione (492.6 mg, 1.2 mmol)에 $AlCl_3$ (1.61 g, 11.9 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 교반된 차가운 용액 10% HCl (500 mL)에 반응 혼합물 및 ethyl ether (500 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 ethyl ether로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 256 mg (Yield: 52.7%)을 수득하였다.

[0307] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.5 (1H, s), 7.6 (1H, d, J=8.7Hz), 7.4 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=9.3Hz), 7.1 (1H, s), 7.0 (1H, d, J=8.3Hz), 3.8 (2H, d, J=6.8Hz), 2.6 (2H, s), 2.1 (3H, s)

[0308] **1-45 NQ10-5. 5,8-Dihydroxy-2-[(4-methoxy-benzothiazol-2-ylamino)-**methyl]-[1,4]naphthoquinone

[0309] 0~5℃에서 dry methylene chloride 40 mL 중 교반된 5,8-dimethoxy-2-[(4-methoxy benzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (492.6 mg, 1.2 mmol)에 $AlCl_3$ (1.61 g, 11.9 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 교반된 차가운 용액 10% HCl (500 mL)에 반응 혼합물 및 ethyl ether (500 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 ethyl ether로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 256 mg (Yield: 52.7%)을 수득하였다.

[0310] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.5 (1H, s), 7.6 (1H, d, J=8.7Hz), 7.4 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=9.3Hz), 7.1 (1H, s), 7.0 (1H, d, J=8.3Hz), 3.8 (2H, d, J=6.0Hz), 2.6 (2H, s), 2.1 (3H, s)

[0311] **1-46 NQ11-1. N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-**yl)methylene]naphthalene-2-sulfonamide

[0312] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), naphthalene -2-sulfonamide 2 g (9.65 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 4.14 g (Yield: 73.6%)을 수득하였다.

[0313] 1H NMR (300 MHz, CDC13 ) δ 8.90 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.25 (1H, d), 6.89 (1H, d,

J=8.4Hz), 4.65 (1H, d, J=8.8Hz), 3.95 (3H, s, J=8.8Hz), 3.94 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.22 (2H, t), 2.19 (2H,d)

[0314] **1-47 NQ 11-2A. N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-**yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide

[0315] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]naphthalene-2-sulfonamide 2.28 g (4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 3.92g(Yield:93.4%)을 수득하였다.

[0316] 1H NMR (300 MHz, CDCl3 ) δ 7.30 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20 (1H, d, J=1.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.4 and 1.8Hz), 7.06 (1H, s), 7.01 (1H, s), 6.87 (2H, d), 4.82 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.17 (1H, s)

[0317] **1-48 NQ 11-4. N-[(1,4-dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-**yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide

[0318] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide 941 mg (1.95 mmol)에 을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 72.8% (625.8 mg)

[0319] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.43 (1H, t, J=5.6Hz), 7.58 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=1.2Hz), 7.25 (1H, d, J=8.0Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.0 and 1.2Hz), 6.79 (2H, s), 4.67 (2H, d, J=5.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.76 (3H,s)

[0320] **1-49 NQ11-3. N-[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro naphthalen-2-**yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide

[0321] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide 941 mg (1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 71.6 % (612.5 mg)

[0322] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.28 (1H, t, J=5.6Hz), 7.56 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=8.0Hz), 7.01 (1H, d, J=8.0Hz), 6.54 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.89 (3H, s)

[0323] **1-50 NQ12-1. N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]-2,3-**dihydro-1H-inden-2-amine

[0324] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-aminoindan 1.93 g (7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 5.24 g (Yield: 85.6%)을 수득하였다.

[0325] 1H NMR (300 MHz, CDCl3 ) δ 9.44 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.4Hz), 7.67 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8.4Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, d, J=8.8Hz), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.91 (3H, s), 2.50 (3H,s)

[0326] **1-51 NQ12-2A. N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]-2,3-**dihydro-1H-inden-2-amine

[0327] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]-2,3-dihydro-1H-inden- 2-amine 4.6 g (4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 3.5g (Yield: 87.3%)을 수득하였다.

[0328] 1H NMR (300 MHz, CDCl3 ) δ 7.55 (1H, d, J=7.8Hz), 7.46 (1H, d, J=8.2Hz), 7.23 (1H, t, J=8.0Hz), 7.09 (1H, t, J=7.4Hz), 6.96 (1H, s), 6.83 (2H, s), 4.83 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.82 (6H,s)

[0329] **1-52 NQ12-4. 6-[(2,3-dihydro-1H-inden-ylamino)methyl]-5,8-**dimethoxynaphthalene-1,4-dione

[0330] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-amine 770 mg (1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 160 μl (2.93 mmol), $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 62% (459.7 mg).

[0331] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.53 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=7.6Hz), 7.23 (1H, t, J=7.2Hz), 7.04 (1H, t, J=6.6Hz), 6.82 (2H, s), 4.71 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.78 (3H, s)

[0332] **1-53 NQ12-3. 2-[(2,3-Dihydro-1H-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxy** naphthalene-1,4-dion

[0333] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]-2,3-dihydro- 1H-inden-2-amine 770 mg (1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 72 % (533 mg).

[0334] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.37 (1H, t, J=5.7Hz), 7.69 (1H, d, J=7.3Hz), 7.55 (2H, s), 7.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23 (1H, t, J=8.0Hz), 7.05 (1H, t, J=7.9Hz), 6.56 (1H, s), 4.45 (2H, d, J=5.7Hz), 3.86 (3H, s), 3.82(3H, s)

[0335] **1-54 NQ13-1. 5-(methylthio)-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-**yl)methylene)-1,3,4-thiadiazol-2-amine

[0336] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-5-(methylthio)-1,3,4- thiadiazole 1.06 g (7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.76 g (Yield: 93.9%)을 수득하였다.

[0337] 1H NMR(300 MHz, DMSO) δ 9.07 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=8.4Hz), 4.02 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.78(3H, s)

[0338] **1-55 NQ13-2A. 5-(methylthio)-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-**yl)methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine

[0339] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 5-(methylthio)-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene -1,3,4-thiadiazol-2-amine1.99 g (4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 1.76g (Yield: 88.1%)을 수득하였다.

[0340] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.18 (1H, t, J=6.0Hz), 6.95 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=11.4Hz), 4.59 (2H, d, J=6.0Hz), 3.83 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.64 (3H, s), 2.64 (3H, s)

[0341] **1-56 NQ13-4. 5,8-dimethoxy-6-((5-(methylthio)-1,3,4-thiadiazol-**2ylamino)methyl)naphthalene-1,4-dione

[0342] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 5-(methylthio)-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl-1,3,4- thiadiazol-2-amine 793.6 mg (1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 160 μl (2.93 mmol), $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다 Yield: 69.6% (512.3 mg).

[0343] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.27.(1H, t, J=6.0Hz), 7.52 (1H, s), 6.81 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=5.4Hz), 3.82 (3H, s), 3.74 (3H, s), 2.57(3H, s)

[0344] **1-57 NQ13-3. 5,8-dimethoxy-2-((5-(methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-**ylamino)methyl)naphthalene-1,4-dione

[0345] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 5-(methylthio)-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl-1,3,4- thiadiazol-2-amine 793.6 mg (1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 60 % (488 mg)

[0346] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.09 (1H, t, J=6.0Hz), 7.54 (2H,s), 6.53 (1H, s), 4.32 (2H, d, J=6.0Hz), 3.84 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.50 (3H, s)

[0347] **1-58 NQ14-1. 4-methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-**yl)methylene)thiazol-2-amine

[0348] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-4-methylthiazole (827.7 mg, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.47 g (Yield: 91.2%)을 수득하였다.

[0349] 1H NMR (300 MHz, CDC13) δ 6.9 (1H, s), 6.8 (2H, d, J=9.7Hz), 6.1 (1H, s), 4.0 (12H, s), 2.25 (3H, s)

[0350] **1-59 NQ14-2A. 4-methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-**yl)methyl)thiazol-2-amine

[0351] 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 4-methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2yl)methylene)thiazol-2-amine (1.82 g, 4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여

1.69 g (Yield: 91.7%)을 수득하였다.

[0352] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.9 (1H, s), 6.8 (2H, d, J=9.7Hz), 6.1 (1H, s), 4.65 (2H, d, J=7.3Hz), 4.0 (12H, s), 2.25 (3H, s)

[0353] **1-60 NQ14-4. 5,8-dimethoxy-6-((4-methylthiazol-2-**ylamino)methyl)naphthalene-1,4-dione

[0354] 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 4-methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)thiazol-2-amine (730.2 mg, 1.95 mmol)에 $H_2SO_4$ 160 μl, $H_2O$ 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 dimethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. (Yield: 51.7%) 377.4 mg

[0355] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.9 (1H, s), 6.8 (2H, d, J=9.7Hz), 6.1 (1H, s), 4.65 (2H, d, J=7.3Hz), 4.0 (6H, s), 2.25 (3H, s)

[0356] **1-61 NQ14-3. 5,8-dimethoxy-2-((4-methylthiazol-2-**ylamino)methyl)naphthalene-1,4-dione

[0357] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 4-methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)thiazol-2-amine (730.2 mg, 1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 dimethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. (Yield: 40.7%) 285.7 mg

[0358] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.9 (1H, s), 6.8 (2H, d, J=9.7Hz), 6.1(1H, s), 4.65 (2H, d, J=7.3Hz), 4.0 (6H, s), 2.25(3H, s)

[0359] **1-62 NQ15-4. 6-[(5-Chloro-benzooxazol-2-ylamino)-methyl]-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0360] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-5-chlorobenzoxarole (1.22 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 NaHCO3, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 MgSO4로 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.78 g (Yield: 89.9%)을 수득하여 (5-chloro-benzooxazol-2-yl)-(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethylene)-amine을 합성하였다.

[0361] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.9 (1H, s), 7.7 (1H, d, J=9.6Hz), 7.65 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.3 (1H, d, J=9.6Hz), 7.1 (1H, d, J=10Hz), 6.9 (1H, d, J=10Hz), 4.0 (12H, s)

[0362] 다시 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 (5-chloro-benzooxazol-2-yl)-(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethylene)-amine (2.09 g, 4.90 mmol)에 LiAlH4 (195.7 mg, 4.90 mmol)을 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 1.75g (Yield: 83.7%))의 (5-chloro-benzooxazol-2-yl)-(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-amine을 수득하였다.

[0363] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.3 (1H, d, J=9.6Hz), 7.15 (1H, s), 7.0 (1H, s), 6.9 (1H, d, J=9.6Hz), 7.1 (1H, d, J=10Hz), 6.9 (2H, d, J=10Hz), 5.7 (1H, t, J=6.8Hz), 4.8 (2H, d, J=6.8Hz), 4.0 (12H, s)

[0364] 이후 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 (5-chloro-benzooxazol-2-yl)-(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-amine (836.17 mg, 1.95 mmol)에 H2SO4 160 μl, H2O 4 mL, CrO3 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고

water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 87.6% (732.5 mg)

[0365] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.3 (1H, d, J=9.6Hz), 7.15 (1H, s), 7.0 (1H, s), 6.9 (1H, d, J=9.6Hz), 7.1 (1H, d, J=10Hz), 6.9 (2H, d, J=10Hz), 5.7 (1H, t, J=6.8Hz), 4.8 (2H, d, J=6.8Hz), 4.0 (6H, s)

[0366] **1-63 NQ15-3. 2-[(5-Chloro-benzooxazol-2-ylamino)-methyl]-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0367] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 (5-chloro-benzooxazol-2-yl)-(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-amine (836.17 mg, 2 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 52.9% (442.24 mg)

[0368] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.3 (1H, d, J=9.6Hz), 7.15 (1H, s), 7.0 (1H, s), 6.9 (1H, d, J=9.6Hz), 7.1 (1H, d, J=10Hz), 6.9 (2H, d, J=10Hz), 5.7 (1H, t, J=6.8Hz), 4.8 (2H, d, J=6.8Hz), 4.0 (6H, s)

[0369] **1-64 NQ16-4. 6-{[6-Ethoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-**dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-naphthalenedione

[0370] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-6-ethoxybenzothiazole (1.41 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 NaHCO3, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 MgSO4로 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.86 g (Yield: 86.8%)의 N-(6-Ethoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl)methylidene]amine을 수득하였다.

[0371] M.p: 162 - 169℃

[0372] 1H NMR (200 MHz, CDCl3) δ 9.39 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=8.8Hz), 7.66 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=2.4Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.8Hz), 4.11 (2H, q, J=7.0Hz), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.91 (3H, s), 1.47 (3H, t, J=7.0Hz)

[0373] 이후 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 N-(6-Ethoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methyl] amine (2.22 g, 4.90 mmol)에 LiAlH4 (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 1.95 g (Yield: 83.7%)의 N-(6-Ethoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl)methyl]amine을 수득하였다.

[0374] M.p: 158 - 160℃

[0375] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.24 (1H, t, J=5.6Hz), 7.30 (2H, m), 7.05 (1H, s), 6.85 (2H, m), 4.70 (2H, d, J=5.6Hz), 3.98 (2H, q, J=6.9), 3.89 (3H, s), 3.76 (6H, s), 3.71 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=6.9Hz)

[0376] 마지막으로 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 N-(6-Ethoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methyl] amine (885.8 mg, 1.95 mmol)에 H2SO4 160 μl, H2O 4 mL, CrO3 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 87.6%(724.7mg).

[0377] M.p: 166 - 168℃

[0378] 1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 8.33 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.28 (2H, m), 6.81 (3H, m), 4.68 (2H, s), 3.96 (2H, q, J=7.0Hz), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.0Hz)

[0379] **1-65 NQ16-3. 2-{[6-Ethoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-**dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-naphthalenedione

[0380] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 N-(6-Ethoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methyl] amine (885.8 mg, 2 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 52.9% (437.6 mg).

[0381] M.p: 117 - 119℃

[0382] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.17 (1H, t, J=5.6Hz), 7.52 (2H, s), 7.38 (2H, m), 6.79 (1H, dd, J=8.6 and 2.4Hz), 6.56 (1H, s), 4.41 (2H, s), 3.97 (2H, q, J=7.0Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.0Hz)

[0383] **1-66 NQ17-4. 6-{[(6-Nitro-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-**dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-naphthalenedione

[0384] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-6-nitrobenzothiazole (1.42 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 NaHCO3, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 MgSO4로 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 3.02g (Yield: 91.9%)의 N-(6-Nitro-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl)methylidene]amine을 수득하였다.

[0385] M.p: 240 - 241℃

[0386] 1H NMR (200 MHz, CDCl3) δ 9.53 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=2.4Hz), 8.34 (1H, dd, J=9.0 and 2.4Hz), 8.05 (1H, d, J=9.0Hz), 7.60 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 6.95 (1H, d, J=8.8Hz), 4.05 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.93 (6H, s)

[0387] 이후 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 N-(6-Nitro-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methylidene] amine (2.22 g, 4.90 mmol)에 LiAlH4 (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 2.17 g (Yield: 97.5%)의 N-(6-Nitro-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl)methyl]amine을 수득하였다.

[0388] M.p: 222 - 223℃

[0389] 1H NMR (200 MHz, CDCl3) δ 8.41 (1H, d, J=2.4Hz), 8.04 (1H, dd, J=9.0 and 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J=9.0Hz), 6.84 (3H, s), 4.81 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.79 (3H, s)

[0390] 마지막으로 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 N-(6-Nitro-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methyl] amine (887.7 mg, 1.95 mmol)에 H2SO4 160 μl, H2O 4 mL, CrO3 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 75.8% (628.5 mg).

[0391] M.p: 209 - 210℃

[0392] 1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 9.22 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.8Hz), 6.81 (2H, s), 4.76 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.76 (3H, s)

[0393] **1-67 NQ17-3. 2-{[(6-Nitro-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-**dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-naphthalenedione

[0394] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 N-(6-Nitro-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methyl] amine (887.7 mg, 2 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다.Yield: 52.9% (437.6 mg).

[0395] M.p: 210℃

[0396] 1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 9.06 (1H, t, J=5.6Hz), 8.72 (1H, d, J=2.2Hz), 8.08 (1H, dd, J=9.0Hz and 2.2Hz), 7.54 (2H, s), 7.46 (1H, d, J=9.0Hz), 4.50 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s)

[0397] **1-68 NQ18-4. 6-{[(6-Fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-**dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-naphthalenedione

[0398] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-6-fluorobenzothiazole (1.22 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 NaHCO3, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 MgSO4로 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.78 g (Yield: 89.9%)의 N-(6-Fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl)methylidene]amine을 수득하였다.

[0399] M.p: 161 - 163℃

[0400] 1H NMR (200 MHz, CDCl3) δ 9.44 (1H, s), 7.94 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J=8.2 and 2.6Hz), 7.21 (1H, td, J=9.0Hz and 2.6Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8Hz), 6.94 (1H, d, J=8.8Hz), 4.05 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.92 (3H, s)

[0401] 이후 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 N-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methylidene] amine (2.09 g, 4.90 mmol)에 LiAlH4 (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 1.86 g (Yield: 88.4%)의 N-(6-Fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl)methyl]amine을 수득하였다

[0402] M.p: 165 - 166℃

[0403] 1H NMR (200 MHz, CDCl3) δ 7.40 (1H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.2 and 2.6Hz), 6.94 (1H, td, J=9.0 and 2.6Hz), 6.93 (1H, s), 6.84 (2H, s), 6.26 (1H, s), 4.79 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.81 (3H, s)

[0404] 마지막으로 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 N-(6-Fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methyl] amine (835.7 mg, 1.95 mmol)에 H2SO4 160 μl, H20 4 mL, CrO3 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 80.8% (627.9 mg)

[0405] M.p: 134 - 135℃

[0406] 1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 8.53 (1H, t, J=5.6Hz), 7.6 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.03 (1H, td, J=9.2 and 2.6Hz), 6.80 (2H, s), 4.67 (2H, d, J=5.6Hz), 3.80 (3H, s), 3.76 (3H, s)

[0407] **1-69 NQ18-3. 2-{[(6-Fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-**dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-naphthalenedione

[0408] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 N-(6-Fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-N-[(1,4,5,8-tetramethoxy-2-naphthyl) methyl] amine (835.7 mg, 1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔상(ethyl acetate :n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 72.1% (560.3 mg).

[0409] M.p: 181 - 182℃

[0410] 1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 8.37 (1H, t, J=5.6Hz), 7.55 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.03 (1H, td, J=9.2 and 2.6Hz), 6.53 (1H, s), 4.40 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.80 (3H, s)

[0411] **1-70 NQ19-4. 5,8-Dimethoxy-6-[(5-nitro-thiazol-2-ylamino)-methyl]-**[1,4]naphthoquinone

[0412] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-5-nitrothiazole (1.16 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 NaHCO3, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 MgSO4로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 2.78 g (Yield: 87.9%)의 (5-Nitro-thiazol-2-yl)-(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethylene)-amine을 수득하였다

[0413] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.0 (1H, s), 8.5 (1H, s), 7.5 (1H, s), 6.1 (1H, d, J=9.3Hz), 5.9 (1H, d, J=9.3Hz), 4.7 (2H, d, J=5.3Hz), 4.0 (12H, s)

[0414] 이후 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 (5-Nitro-thiazol-2-yl)-(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-amine (1.97 g, 4.90 mmol)에 LiAlH4 (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 1.86 g (Yield: 77.4%)을 수득하였다.

[0415] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 10.5 (1H, s), 7.7 (1H, s), 6.8 (2H, s), 4.7 (2H, d, J=5.3Hz), 4.0 (6H, s)

[0416] 마지막으로 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 NQ19-2A (786.74 mg, 1.95 mmol)에 H2SO4 160 μl, H2O 4 mL, CrO3 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 n-hexan으로부터 재결정화하였다. Yield: 80.8% (635.6 mg).

[0417] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 10.5 (1H, s), 7.7 (1H, s), 6.8 (2H, s), 4.7 (2H, d, J=5.3Hz), 4.0 (6H, s)

[0418] **1-71 NQ19-3. 5,8-Dimethoxy-2-[(5-nitro-thiazol-2-ylamino)-methyl]-**[1,4]naphthoquinone

[0419] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 (5-Nitro-thiazol-2-yl)-(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-

ylmethyl)-amine (786.74 mg, 1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 n-hexan으로부터 재결정화하였다. Yield: 72.1% (560.3 mg).

[0420] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.5 (1H, s), 8.5 (1H, s), 7.5 (1H, s), 6.1 (1H, d, J=9.3Hz), 5.9 (1H, d, J=9.3Hz), 4.0 (12H,s)

[0421] **1-72 NQ20-4. C-{4-[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydro-naphthalen-2-**ylmethyl)-amino]-phenyl}-N-methyl-methanesulfonamide

[0422] 딘스타크 트랩(Dean-Stark trap) 및 냉각기가 달린 둥근 플라스크 100 mL에 벤젠 20 mL, 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (2 g, 7.25 mmol), 2-Amino-N-methyl-α-toluensulfonamide (1.45 g, 7.25 mmol), triethylamine (1.03 mL, 7.25 mmol), acetic acid (300 μl, pH 4-5)을 첨가하고, 혼합물을 20h동안 환류시켰다. 그 후, 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 물을 제거하였다. 실온까지 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 연속으로 5% HCL, 포화된 $NaHCO_3$, 5% 아세트산 및 물로 세척하였다. 유기물 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 hexan으로부터 재결정화하여 3 g (Yield: 87%)의 N-Methyl-C-{4-[(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethylene)-amino]-phenyl}-methanesulfonamide을 수득하였다.

[0423] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.0 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d, J=9.3Hz), 7.3 (1H, s), 7.0 (2H, d, J=9.3Hz), 4.3 (1H, s), 4.0 (12H, s), 2.7 (3H, d, J=6)

[0424] 이후 상온에서 tetrahydrofuran 30mL 중 교반된 용액인 N-Methyl-C-{4-[(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethylene)-amino]-phenyl}-methanesulfonamide (2.24 g, 4.90 mmol)에 $LiAlH_4$ (195.7 mg, 4.90 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 ethyl ether로부터 재결정하여 1.68 g (Yield: 75%)의 N-Methyl-C-{4-[(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-methanesulfonamide을 수득하였다.

[0425] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.0 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d, J=9.3Hz), 7.3 (1H, s), 7.0 (2H, d, J=9.3Hz), 4.5 (2H, d, J=6.8), 4.3 (1H, s), 4.0 (12H, s), 2.7 (3H, d, J=6)

[0426] 마지막으로 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 N-Methyl-C-{4-[(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-methanesulfonamide (897 mg, 1.95 mmol)에 H2SO4 160 μl, H2O 4 mL, $CrO_3$ 203.2 mg (1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. acetone 및 ethyl ether에 의해 화합물을 분리하였다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 n-hexan으로부터 재결정화하였다. Yield: 80% (717.6 mg)

[0427] 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.5 (1H, s), 7.3 (2H, d, J=9.3Hz), 6.9 (2H, d, J=10.6Hz), 6.6 (2H, d, J=10.6Hz), 4.5 (2H, d), 4.0 (6H, s), 2.6 (3H, d, J=10.5Hz)

[0428] 1-73 NQ20-3. C-{4-[(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-N-methyl-methanesulfonamide

[0429] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 N-Methyl-C-{4-[(1,4,5,8-tetramethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-methanesulfonamide (897 mg, 1.95 mmol)에 3.5mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate(2.72 g, 4.87 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하 농축하였다. 결과물을 에틸 아세테이트 및 n-hexan으로부터 재결정화하였다.Yield: 70% (627.9 mg).

[0430] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.5 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.1 (2H, d, J=9.3Hz), 6.7 (1H, d), 6.6 (2H, d, J=10.6Hz), 4.3 (2H, d), 4.0 (6H, s), 2.6 (3H, d, J=10.5Hz)

[0431] **1-74 NQ22-4. 2-(Methoxyiminomethyl)-1,4-dimethoxy-5,8-dihydro-5,8-**naphthalenedione

[0432] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5.52 g, 20 mmol), NH2OH.HCl (1.67 g, 24 mmol) 및, ethyl alcohol과 water (1:1) 100 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC 체크 후에, 반응물을 800 mL water 및 500 mL ethyl ether로 3회 추출하였다.실리카겔 상(ethyl acetate:n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 2-(hydroxyiminomethyl)-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene 화합물을 분리하였다. Yield: 88% (5.31 g)

[0433] Mp: 145 - 146℃

[0434] 1H-NMR (300Hz, DMSO) δ 8.65 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.21 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=8.7Hz), 6.92 (1H, d, J=8.7Hz), 6.88 (1H, d, J=8.7Hz), 3.96 (6H, s), 3.91 (3H, s), 3.79 (1H, s)

[0435] 우선 상온에서 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-(hydroxyiminomethyl)-1,4,5,8-tetra methoxynaphthalene (528 mg, 2 mmol), THF 10 mL를 첨가하였다. 반응물을 교반하고 10분 동안 NaH (62 mg, 2.6 mmol)를 천천히 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물에 methyl iodide (162 μl, 2.6 mmol)를 넣고 약 6시간 동안 교반하였다. TLC 체크 후에, 반응물을 50 mL water 및 50 mL methylene chloride로 2회 추출하였다.실리카겔 상(ethyl acetate:n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 2-(Methoxyiminomethyl)-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene 화합물을 분리하였다. Yield: 90% (550 mg)

[0436] Mp: 114 - 116℃

[0437] 1H-NMR (300Hz, DMSO) δ 8.84 (1H, s), 7.290(1H, s), 6.90 (1H, d, J=8.7Hz), 6.86 (1H, d, J=8.7Hz, 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.76 (3H, s)

[0438] 마지막으로 상온에서 acetone (20 mL) 중 교반된 용액 2-(Methoxyiminomethyl)-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (305 mg,1 mmol)에 H2SO4 125 μl , H2O 385 μl, CrO3 150 mg (1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate:n-hexan=1:2) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 71% (196.3 mg).

[0439] M.p: 173 - 174℃

[0440] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 8.23 (1H, s), 7.80 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=10.2Hz), 6.79 (1H, d, J=10.2Hz), 4.06 (3H, s), 4.03 (3H, s), 3.84 (3H, s)

[0441] **1-75 NQ22-3. 2-(Methoxyiminomethyl)-5,8-dimethoxy-1,4-dihydro-1,4-**naphthalenedione

[0442] 5℃에서 acetonitrile (15 mL) 중 교반된 용액 2-(Methoxyiminomethyl)-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (305 mg, 1 mmol)에 4mL water 중 ammonium cerium(IV) nitrate (3.05 g, 1 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 추출하고 water로 세척하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate:n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 22% (60.8 mg)

[0443] M.p: 122 - 124℃

[0444] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 8.26 (1H, s), 7.34 (2H, s), 7.20 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.03 (3H, s), 3.97 (6H,s)

[0445] **1-76 NQ23. 5,8-Dimethoxy-2-methoxyamino-[1,4]naphthoquinone**

[0446] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 NH2OH.HCl (144 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:4) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다(1 mmol, 261.28 mg). 상기 생성물을 THF (5 mL)에 용해하고 NaH (1.3 mmol, 62 mg)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 10분 동안 교반하였다. 그 후, 반응물에 CH3I (1.3 mmol, 81 μl)를 첨가하고 6시간 동안 200℃에서 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 50 mL water 및 50 mL methylene chloride로 추출하였다. 유기층을 MgSO4로 건조하고 감압 하 농축하였다. 실리카겔 상(ethyl acetate:n-hexan=1:4) 칼럼 크로마토그래피에 의해 화합물을 분리하였다. Yield: 63.6% (164.6 mg)

[0447] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.5 (2H, d, J=11Hz), 6.0 (1H, s), 3.9 (6H, s), 3.7 (3H, s)

[0448] **1-77 NQ24. 2-(4-Hydroxy-cyclohexylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0449] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 trans-4-Aminocyclohexanol(238.48 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:4) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 83.6% (382.3 mg)

[0450] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.48 (1H, d, J=10.3Hz), 7.42 (1H, d, J=10.3Hz), 5.6 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.7 (1H, m), 3.3 (1H, m), 2.0 (4H, m, J=6.8Hz)

[0451] **1-78 NQ25. 2-(Indan-2-ylamino)-5,8-dimethoxy-[1,4]naphthoquinone**

[0452] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 2-Aminoindan (275.7 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 30% (144.6 mg)

[0453] 1H-NMR (300Hz, DMSO) δ 7.5 (2H, d, J=10.3Hz), 7.4 (1H, d, J=10.3Hz), 7.2 (2H, d, J=6Hz), 7.15 (2H, d, J=6Hz), 7.0 (1H, d, J=7.7Hz), 5.0 (1H, s), 4.2 (1H, q, J=6.8Hz), 3.8 (6H, s), 3.25 (2H, d, J=8.3Hz), 3.0 (1H, d, J=6.3Hz)

[0454] **1-79 NQ26. 2-(4-Amino-phenylamino)-5,8-dimethoxy-[1,4]naphthoquinone**

[0455] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 1,4-Diphenylene diamine (248.7 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 53.2% (233 mg)

[0456] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (1H, d, J=10.6Hz), 7.35 (1H, d, J=10.6Hz), 7.0 (1H, d, J=9.7Hz), 6.7 (1H, d, J=9.7Hz), 6.1 (1H, s), 5.4 (1H, s), 4.0(6H, s)

[0457] **1-80 NQ27. 2-(3-Cyclohexylamino-propylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0458] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 N-(3-Aminopropyl cyclohexyl amine) (351.6 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:4) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 52.5% (270 mg).

[0459] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.2 (2H, d, J=8Hz), 5.8 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.4 (2H, m), 1.8 (2H, m), 1.5 (11H, m), 1.0 (2H, t, J=9.8Hz)

[0460] **1-81 NQ28. 5,8-Dimethoxy-2-(3-methyl-butylamino)-[1,4]naphthoquinone**

[0461] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 Isoamyl amine (240.5 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:4) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 67.7% (283.8 mg)

[0462] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (2H, d, J=10.6Hz), 7.25 (2H, d, J=10.6Hz), 5.7 (1H, s), 5.6 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.2 (2H, q, J=8.5Hz), 1.7 (2H, m), 1.5 (1H, m), 1.0 (6H, d, J=7.0Hz)

[0463] **1-82 NQ29. 2-[2-(2-Hydroxy-ethylamino)-ethylamino]-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0464] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 2-(2-Aminoethylamino) ethanol (209 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:4) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 38% (168.1 mg).

[0465] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.5 (1H, d, J=10Hz), 7.2 (1H, d, J=10Hz), 5.6 (1H, s), 4.2 (2H, t), 4.0 (6H, s), 3.8 (2H, t), 3.6 (2H, q), 2.0 (2H,q)

[0466] **1-83 NQ30. 2-Benzylamino-5,8-dimethoxy-[1,4]naphthoquinone**

[0467] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 Benzylamine (111 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 58.8% (262.6 mg).

[0468] *1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.5 (7H, m), 6.0 (1H, s), 5.6 (1H, s), 4.4 (2H, d, 6.8Hz), 4.0 (6H, s)

[0469] **1-84 NQ31. 5,8-Dimethoxy-2-piperidin-1-yl-[1,4]naphthoquinone**

[0470] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 Piperidine (212.17 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 33.3% (138.6 mg)

[0471] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (1H, d, J=10.6Hz), 7.3 (1H, d, J=10.6Hz), 5.6 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.6 (2H, d, J=6Hz), 2.6 (2H, t), 1.3 (6H,m)

[0472] **1-85 NQ32. 2-(1-Hydroxymethyl-propylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0473] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 (R)-(-)-2-Amino-1-butanol (194.8 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:4) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 67.6% (285.1 mg).

[0474] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (1H, d, J=10Hz), 7.3 (1H, d, J=10Hz), 5.7 (2H, s), 4.0 (6H, s), 3.7 (2H, d), 3.4 (1H, m), 2.5 (2H, m), 1.0 (3H, t, J=8.5Hz)

[0475] **1-86 NQ33. 2-(2-Chloro-ethylamino)-5,8-dimethoxy-[1,4]naphthoquinone**

[0476] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 2-Chlorethylamin Hydrochlorid (160 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 58.6%

(239.2 mg)

[0477] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.5 (1H, d, J=10.7Hz), 7.4 (1H, d, J=10.7Hz), 6.0 (1H, t), 5.8 (1H, s), 4.5 (2H, q, J=9Hz), 4.0 (6H, s), 3.5 (2H, t, J=7.0Hz)

[0478] **1-87 NQ34. 2-(2,4-Dimethoxy-benzylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0479] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 2,4-Dimethoxybenzylamin hydrochlorid (421.6 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 41.8% (206.2 mg).

[0480] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.8 (1H, d, J=10Hz), 7.6 (1H, s), 7.5 (1H, d, J=10Hz), 6.5 (2h, d, J=8Hz), 5.8 (1H, s), 4.5 (2H, d, J=7.0Hz), 3.8 (6H, s), 3.6 (6H, s)

[0481] **1-88 NQ35. 4-(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-**ylamino)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

[0482] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 Ethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate (356.04 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 54.6% (238.4 mg)

[0483] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.5 (1H, d, J=10.3Hz), 7.3 (1H, d, J=10.3Hz), 5.6 (1H, s), 4.3 (2H, q, J=8Hz), 2.1 (2H, t, J=8.7Hz), 1.5 (2H, t, J=8Hz), 1.3 (3H, t, J=7.3Hz)

[0484] **1-89 NQ36. 4-[2-(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-**ylamino)-ethyl]-benzeensulfonamide

[0485] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 4-(2-Aminoethyl) benzene sulphonamide (414.5 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 90.7% (521.7 mg)

[0486] 1H-NMR (300Hz, DMSO) δ 7.8 (2H, d, J=9.3Hz), 7.5 (4H, dd, J=10Hz), 7.3 (2H, s), 7.0 (1H, t), 5.5 (1H, s), 3.8 (6H, s), 3.0 (2H, t, J=8.5Hz), 2.5 (2H, t, J=8Hz)

[0487] **1-90 NQ37. 2-(4-Amino-benzylamino)-5,8-dimethoxy-[1,4]naphthoquinone**

[0488] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 4-Amino benzyl amine (252.89 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 81.9% (382.8 mg)

[0489] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (1H, d, J=10.3Hz), 7.3 (1H, d, J=10.3Hz), 7.1 (2H, d, J=9.3Hz), 6.7 (2H, d, J=9.3Hz), 5.6 (1H, s), 4.2 (2H, d, J=9.7Hz), 4.0 (6H, s), 3.7(1H, s), 2.2 (2H, s)

[0490] **1-91 NQ38. 2-(1-Benzyl-piperidin-4-ylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0491] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 4-Amino-1-benzylpipeidine (394 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:4) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 64.14% (359.8 mg)

[0492] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.5 (5H, m), 7.3 (2H, d, J=10.3Hz), 5.65 (1H, d), 5.6 (1H, s), 4.0 (6H, s),

3.5 (2H, s), 3.4 (1H, m, J=8.7Hz), 2.7 (2H, d, J=9Hz), 2.3 (2H, t, J=9Hz), 2.0 (2H, d, J=9Hz)

[0493] **1-92 NQ39. 2-[2-(4-Amino-phenyl)-ethylamino]-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0494] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 2-(4-Amino phenyl) ethylamine (281.9 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 46.2% (225.1 mg)

[0495] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.5 (1H, d, J=10.35Hz), 7.3 (1H, d, J=10.35Hz), 7.0 (2H, d, J=10.3Hz), 6.7 (2H, d, J=10.3Hz), 5.7 (1H, t), 5.6(1H, s), 4.0 (6H, s), 3.5 (2H, q, J=8Hz), 2.8 (2H, t, J=7.7Hz)

[0496] **1-93 NQ40. 2-(2-Diethyamino-ethylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0497] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 N,N- Diethy l ethylenedimine (293.32 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:4) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 63.9% (284.5 mg)

[0498] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.9 (1H, d, J=10Hz), 7.1 (1H, d, J=10Hz), 6.6 (1H, s), 5.3 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.2 (4H, q, J=7Hz), 2.6 (4H, t, J=6.8Hz), 2.5 (6H, t, J=8Hz)

[0499] **1-94 NQ41. 5,8-Dimethoxy-2-(3-methyl-butylsulfanyl)-**[1,4]naphthoquinone

[0500] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 3-Methyl-1-butanethiol (256.8 μl, 1.65 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 상기 용액에 수(water) 중 sodium dichlromate (0.23 mmol) 및 sulphuric acid (0.76 mmol) 용액의 액적(dropwise)를 첨가하였다. 결과 반응물을 몇 분 동안 교반하고 산성 용액을 dichlromethane (50 mL ×3)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 brine으로 세척하고, anhydrous sodium sulphate로 건조하고,여과한 후 감압 하 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(hexanes:EtOAc=5:1)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다. Yield: 71.5% (404.9 mg).

[0501] *1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.5 (2H, d, J=10.3Hz), 4.0 (6H, s), 2.6 (2H, t, J=8Hz), 1.8 (1H, m), 1.5 (2H, m, J=7.3Hz), 1.0 (6H, d, J=7.4Hz)

[0502] **1-95 NQ42. 2-Butylsulfanyl-5,8-dimethoxy-[1,4]naphthoquinone**

[0503] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 1,4-Diphenylene diamine (248.7 mg, 1.65 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 상기 용액에 수(water) 중 sodium dichlromate (0.23 mmol) 및 sulphuric acid (0.76 mmol) 용액의 액적(dropwise)을 첨가하였다. 혼합물을 몇 분 동안 교반하고 산성 용액을 dichlromethane (50 mL ×3)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 brine으로 세척하고, anhydrous sodium sulphate로 건조하고, 여과한 후 감압 하 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(hexanes:EtOAc=5:1)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다. Yield: 67.9% (287.2 mg).

[0504] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (2H, d, J=10.6Hz), 4.0 (6H,s), 2.7 (2H, t, J=7.3Hz), 1.7 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.0 (3H, t, J=8Hz)

[0505] **1-96 NQ43. 4-(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-**ylamino)-butyric acid

[0506] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 4-Aminobutyric Acid (213.45 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물

을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc:MeOH=1:4:1) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 65.6% (289.1 mg).

[0507] 1H-NMR (300Hz, DMSO) δ 7.5 (1H, d, J=10.5Hz), 7.4 (1H, d, J=10.5Hz), 7.0 (1H, t), 5.5 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.1 (2H, q, J=7.7Hz), 2.4 (2H, t, J=8Hz), 1.7 (2H, q, J=7.7Hz)

[0508] **1-97 NQ44. 2-(2,2-Dimethoxy-ethylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0509] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 Amino acetaldehyde Dimethyl acetal (222.08 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 65.2% (370.7 mg).

[0510] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (1H, d, J=10.3Hz), 7.3 (1H, d, J=10.3Hz), 5.9 (1H, s), 5.6 (1H, s), 4.6 (1H, t, J=9.3Hz), 4.0 (6H, s), 3.5 (6H, s), 3.3 (2H, t, J=6.8Hz)

[0511] **1-98 NQ45. 2-(2-Isopropoxy-ethylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0512] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 2-Aminoethyl Isopropyl Ether (213.5 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:2) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 37% (244.8 mg).

[0513] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.5 (1H, d, J=10.3Hz), 7.3 (1H, d, J=10.3Hz), 6.1 (1H, m), 5.6 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.6 (2H, t, J=7Hz), 3.5 (1H, m), 3.3 (2H, q, J=6.8Hz), 1.6 (6H, d, J=7Hz)

[0514] **1-99 NQ46. 2-(3-Diethylamino-propylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0515] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 N,N-Diethyl-1,3-diaminoethylene (328.75 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc:MeOH=1:3:1) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 58.58% (420 mg)

[0516] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (1H, d, J=10.6Hz), 7.3 (1H, d, J=10.3Hz), 6.8 (1H, s), 5.6 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.3 (2H, q, J=6.8Hz), 2.5 (6H, m), 1.8(2H, q, J=7.3Hz), 1.0 (6H, t, J=7.7Hz)

[0517] **1-100 NQ47. 2-(2-Dimethylamino-ethylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0518] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 N,N-Dimethylethylenediamine 225.27 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc:MeOH=1:3:1) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 56.76% (357.6 mg)

[0519] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (1H, d, J=10.6Hz), 7.2 (1H, d, J=10.6Hz), 6.3 (1H, s), 5.6 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.2 (2H, q, J=9.3Hz), 2.5 (2H, t, J=6.8Hz), 2.3 (6H, s)

[0520] **1-101 NQ48. 2-(2-Hydroxy-propylsulfanyl)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0521] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 1-Mercapto-2-propanol (190.77 μl, 1.65 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 상기 용액에 수(water) 중 sodium dichlromate (0.23 mmol) 및 sulphuric acid (0.76 mmol) 용액의 액적(dropwise)을 첨가하였다. 혼합물을 몇 분 동안 교반하고 산성 용액을 dichlromethane (50 mL ×3)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 brine으로

세척하고, anhydrous sodium sulphate로 건조하고, 여과한 후 감압 하 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(hexanes:EtOAc=1:4)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다. Yield: 75% (319.2 mg)

[0522] 1H-NMR (300Hz, DMSO) δ 7.5 (2H, d, J=9.3Hz), 6.5 (1H, s), 5.1 (2H, d, J=6.3), 3.85 (6H, s), 2.8 (1H, m), 1.2 (3H, d, J=6.7Hz)

[0523] **1-102 NQ49. 2-(3-Dimethylamino-propylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0524] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 N,N- Dimethylpropane diamine (515.8 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc:MeOH=1:3:1) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 64.6% (284.1 mg)

[0525] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (1H, d, J=10Hz), 7.3 (1H, d, J=10Hz), 6.6 (1H, s), 5.6 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.2 (2H, q, J=8Hz), 2.45 (2H, q, J=7Hz), 2.3 (6H, s), 1.7 (2H, q, J=7Hz)

[0526] **1-103 NQ50. 5,8-Dimethoxy-2-(2-methylamino-ethylamino)-**[1,4]naphthoquinone

[0527] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 N-Ethyl ethylene diamine (217.2 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc:MeOH=1:4:1) 에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 54.2% (228 mg).

[0528] 1H-NMR (300Hz, DMSO) δ 7.5 (1H, d, J=10Hz), 7.4 (1H, d, J=10Hz), 7.0 (1H, t, J=6.8Hz), 5.5 (1H, s), 3.8 (6H, s), 3.6 (2H, q, J=7.3Hz), 2.3 (4H, t, J=6.0Hz), 1.7 (3H, t, J=7.7Hz)

[0529] **1-104 NQ51. 12-(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-**ylamino)dodecanoic acid

[0530] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 12-Aminolauric acid (445.7 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 MeOH에 의해 재결정화하여 생성물을 얻었다. Yield: 45.2% (269 mg)

[0531] 1H-NMR (300Hz, DMSO) δ 7.5 (1H, d, J=10.7Hz), 7.4 (1H, d, J=10.7Hz), 7.0 (1H, t, J=6.8Hz), 5.4 (1H, s), 3.8 (6H, s), 3.0 (2H, q, J=7.3Hz), 2.2 (2H, q, J=8.3Hz), 1.3 (18H, m)

[0532] **1-105 NQ52. 2-(2-Hydroxy-ethylamino)-5,8-dimethoxy-[1,4]naphthoquinone**

[0533] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 Ethanol amine Hydrochloride (201.9 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc=1:4)에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 94.2% (362.8 mg)

[0534] 1H-NMR (300Hz, DMSO) δ 7.5 (1H, d, J=11Hz), 7.4 (1H, d, J=11Hz), 6.0 (1H, t, J=6.8Hz), 5.5 (1H, s), 3.8 (6H, s), 3.1 (2H, t, J=9.3Hz)

[0535] **1-106 NQ53. 2-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0536] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 2-(2-Aminoethoxy) ethanol (217 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (hexanes:EtOAc:MeOH=1:4:1)에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 67.2% (297.8 mg)

[0537] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ

7.45(1H,d,J=10.3Hz),7.4(1H,d,J=10.3Hz),6.0(1H,t,J=7.7Hz),5.6(1H,s),4.0(6H,s),3.7(2H,t,J=8.3Hz),3.5(2H,t,J=8.3Hz),2.8(2H,q,J=6.3Hz).

[0538] **1-107 NQ54. 2-(3-Dibutylamino-propylamino)-5,8-dimethoxy-**[1,4]naphthoquinone

[0539] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 3-(Dibutylamino)propylamine (385.7 μl, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(hexanes:EtOA=1:2)에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. Yield: 66.2% (367.8 mg)

[0540] 1H-NMR (300Hz, CDCl3) δ 7.4 (1H, d, J=10.7Hz), 7.3 (1H, d, J=10.7Hz), 6.6 (1H, s), 5.6 (1H, s), 3.9 (6H, s), 3.3 (2H, q, J=6.3Hz), 2.5 (2H, t, J=7.0Hz), 2.4 (4H, t, J=7.3Hz), 1.5 (2H, q, J=8.0Hz), 1.4 (4H, t, J=6Hz), 1.3 (4H, t, J=8.0Hz), 1.0 (6H, t, J=8.0Hz)

[0541] **1-108 NQ55. 6-(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-**ylamino)-hexanoic acid

[0542] MeOH (30 mL) 중 5,8-Dimethoxynaphthalene-1,4-dione (301 mg, 1.38 mmol) 용액에 6-Aminohexanoic Acid (271.52 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압 하 증발시켰다. 조 생성물을 MeOH에 의해 재결정화하여 생성물을 얻었다. Yield: 44.2% (212 mg)

[0543] 1H-NMR (300Hz, DMSO) δ 7.5 (1H, d, J=10Hz), 7.4 (1H, d, J=10Hz), 7.0 (1H, t, J=7.0Hz), 5.4 (1H, s), 4.0 (6H, s), 3.0 (2H, t, J=7.7Hz), 2.2 (2H, t, J=7.7Hz), 1.5 (4H, q, J=8.7Hz), 1.3 (2H, q, J=7.3Hz).

[0544] **1-109 NQ38-p. 1-Benzyl-4-(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-**naphthalen-2-ylamino)-1-methyl-piperidinium

[0545] DMF (5 mL) 중 NQ38 (65 mg, 0.16 mmol)의 100 mL 플라스크 용액에 Iodomethane (24.3 μl, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 플라스크에 물을 첨가하고, 반응물을 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 acetic acid 및 ethyl acetate에 의해 정제하였다. Yield: 37% (25 mg)

[0546] 1H-NMR (300Hz, D2O) δ 7.5 (1H, d, J=10.7Hz), 6.8 (1H, d, J=10.7Hz), 5.6 (1H, s), 4.5 (2H, s), 3.8 (6H, s), 3.0 (3H, s), 2(2H, m)

[0547] **1-110 NQ40-p. [2-(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-**ylamino)-ethyl]-diethyl-methyl-ammonium

[0548] DMF (5 mL) 중 NQ40 (51.5 mg, 0.16 mmol)의 100 mL 플라스크 용액에 Iodomethane (24.3 μl, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 플라스크에 물을 첨가하고, 반응물을 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 acetic acid 및 ethyl acetate에 의해 정제하였다. Yield: 37.7% (21 mg).

[0549] 1H-NMR (300Hz, D2O) δ 7.5 (1H, d, J=10.6Hz), 7.45 (1H, d, J=10.6Hz), 5.3 (1H, s), 3.8 (6H, s), 3.5 (2H, q, J=6Hz), 3.0 (3H, s), 2.5 (4H, t, J=6.3Hz), 1.3 (6H, t, J=8Hz)

[0550] **1-111 NQ46-p. [3-(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-**ylamino)-popyl]-diethyl-methyl-ammonium

[0551] DMF (5 mL) 중 NQ46 (55.4 mg, 0.16 mmol)의 100 mL 플라스크 용액에 Iodomethane (24.3 μl, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 플라스크에 물을 첨가하고, 반응물을 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 acetic acid 및 ethyl acetate에 의해 정제하였다. Yield: 25.4% (14.7 mg).

[0552] 1H-NMR (300Hz, D2O) δ 7.4 (1H, d, J=10.3Hz), 7.25 (1H, d, J=10.3Hz) 5.4(1H, s), 3.6 (6H, s), 3.3 (6H, q, J=7.3Hz), 2.8 (3H, s), 2.6 (4H, s), 1.2 (6H, t, J=8.3Hz)

[0553] **1-112 NQ47-p. [2-(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-**ylamion)-ethyl]-trimethyl-ammonium

[0554] DMF (5 mL) 중 NQ47 (48.7 mg, 0.16 mmol)의 100 mL 플라스크 용액에 Iodomethane (24.3 μl, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 플라스크에 물을 첨가하고, 반응물을 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 acetic acid 및 ethyl acetate에 의해 정제하였다. Yield: 58.7% (30 mg)

[0555] 1H-NMR (300Hz, D2O) δ 7.4 (1H, d, J=10.3Hz), 7.3 (1H, d, J=10.3Hz), 5.4 (1H, s), 3.7 (6H, s), 3.6 (2H, t, J=7Hz), 3.5 (2H, t, J=6.8Hz), 3.1 (9H, s)

[0556] **1-113 NQ49-p. [3-(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydro-naphthalen-2-**ylamino)-propyl]-trimethyl-ammonium

[0557] DMF (5 mL) 중 NQ49 (50.9 mg, 0.16 mmol)의 100 mL 플라스크 용액에 Iodomethane (24.3 μl, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 플라스크에 물을 첨가하고, 반응물을 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 acetic acid 및 ethyl acetate에 의해 정제하였다. Yield: 34.8% (18.6 mg)

[0558] 1H-NMR (300Hz, D2O) δ 7.3 (1H, d, J=11Hz), 7.1 (1H, s, J=11Hz), 5.3 (1H, s), 3.6 (6H, s), 3.4 (2H, t, J=8Hz), 3.3 (2H, t, J=8Hz), 2.5 (9H, s), 2.0 (2H, m)

[0559] **실시예 2 : 유해조류 살조 효과**

[0560] 본 발명에 따른 화합물들의 다양한 접종농도에서의 유해조류 살조 효과를 측정하였다.

[0561] 본 발명자들은 실시예 1에서 제조된 화합물 중 나프토퀴논 115개의 화합물에 대해서 각 농도별로 유해조류에 대한 살조 효과를 조사하였다.

[0562] 이를 위해 처리구(실험군)로서 유해조류로는 남조류인 마이크로시스티스 아에루기노사, 아나베나 플로스-아쿠아, 규조류인 스테파노디스커스 한츠치, 사이클로텔라 메네기니아, 녹조류인 시네데스무스 액투스, 와편모조류인 페리디니움 바이패스를 사용하였고, 대조구로는 무해조류인 규조류 아울라코 세이라를 사용하였다. 배양조건은 하기의 [표 4]와 같다.(표4 - 주요 녹조유발 조류의 배양 배지 및 배양 조건)

[0563] (표 4)

[0564]

| 조류 | 배지 (pH) | 수온 | 광량 | 광량주기 | 기타 |
|---|---|---|---|---|---|
| 남조강 | CB (pH9) | 20~25℃ | 50 μmol/E²S | 12hr Light : 12hr Dark | 정치, 진탕배양 |
| 규조강 및 와편모조강 | DM (pH7) | 15~20℃ | 50 μmol/E²S | 12hr Light : 12hr Dark | 정치배양 |
| 녹조강 | C (pH7) | 20~25℃ | 50 μmol/E²S | 12hr Light : 12hr Dark | 정치, 진탕배양 |

[0565] 실험은 우선 각각 10 mL의 마이크로시스티스 아에루기노사, 아나베나 플로스-아쿠아, 스테파노디스커스 한츠치, 시네데스무스 액투스, 아울라코 세이라 등을 5 × $10^5$ cells/ mL이 되도록 준비하였으며, 사이클로텔라 메네기니아의 경우에는 1 × $10^5$ cells/ mL, 페리디니움 바이패스의 경우에는 1 × $10^3$ cells/ mL로 준비한 후 실시예 1에 명기된 화합물을 다양한 농도로 접종하여 최종농도가 각각 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 μM이 되도록 처리해 주었다.

[0566] 처리조건은 접종 후 조류의 배양조건 하에서 10일 동안 배양하면서, 정립 또는 도립 현미경 하에서 SR-chamber 또는 heamocytometer를 통해 육안으로 직접 계수해 주었다. 이후 처리 10일 후, 세포의 감소율(reduction ratio), 즉 살조 활성(%)을 하기 식을 사용해 계산하였다.

[0567] 살조 활성(%)=(1-Tt/Ct) x 100

[0568] 상기 식에서, T는 화합물 처리후 세포의 밀도를 나타낸 것이고, C는 화합물을 처리하지 않은 세포의 밀도를 나타낸 것이며, t는 배양 시간을 나타낸 것이다.

[0569] 상기 식을 바탕으로 구한 각 화합물의 접종농도별 살조 활성을 바탕으로 $IC_{50}$을 구하기 위해 standard curve인 four Parameter logistic curve (J.W.A. Findlay and R.F. Dillard, 2007,The AAPS Journal, E260-E267)을 사용하였다.

$$Y = D + \frac{(A-D)}{\left(1+\left(\frac{x}{C}\right)^{B}\right)}$$

[0570]

[0571] Y는 화합물 각각의 접종농도에 따른 살조활성(%)을 나타내며, A는 접종농도에 따른 최대 살조활성(%), D는 접종농도에 따른 최소 살조활성(%), C는 접종농도 범위 내의 IC50값, B는 - Hillslope (- 기울기) 값을 의미한다. 따라서 상기 식을 사용해 접종농도 별 살조 활성의 $IC_{50}$값을 구하여 그 결과를 하기의 [표 5]에 나타내었다.(표 5 - 유해조류에 대한 살조 효과)

[0572] (표 5)

| 화합물 번호 | 분자량 | 마이크로시스티스 아에루기노사에 대한 $IC_{50}$ (μM) | 아나베나 플로스-아쿠아에 대한 $IC_{50}$ (μM) | 스테파노디스커스 한츠치에 대한 $IC_{50}$ (μM) | 사이클로텔라 메네기니아에 대한 $IC_{50}$ (μM) | 아울라코세이라 그라뉴라타에 대한 $IC_{50}$ (μM) | 페리디니움 바이패스에 대한 $IC_{50}$ (μM) | 시네데스무스 엑투스에 대한 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 01-1 | 408.48 | 9.9 | 7.5 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 01-2A | 410.50 | 7.7 | 8.3 | 2.8 | 48.5 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 01-4 | 380.43 | 0.3 | 0.6 | 0.28 | 3.2 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 01-3 | 380.43 | 0.5 | 0.9 | 0.55 | 1.5 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 01-6A | 366.43 | 8.8 | 7.4 | 1.7 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 02-1 | 422.51 | 7.6 | 9.0 | 3.0 | 11.4 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 02-2A | 424.52 | 31.3 | 28.4 | > 50 | 4.0 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 02-4 | 394.45 | 1.9 | 1.8 | 0.6 | 2.5 | 48.5 | 45.7 | > 50 |
| 02-3 | 394.45 | 3.7 | 0.19 | 0.39 | 1.6 | > 50 | 19.3 | > 50 |
| 02-5 | 380.45 | 12.7 | 4.2 | 2.0 | 9.9 | 45.6 | > 50 | > 50 |
| 03-1 | 436.53 | 9.4 | 10.2 | 1.9 | 13.2 | 50 | > 50 | > 50 |
| 03-2A | 438.55 | 4.0 | 7.8 | 1.9 | 12.5 | 47.3 | > 50 | > 50 |
| 03-4 | 408.48 | 3.6 | 0.8 | 0.6 | 2.8 | 48.6 | > 50 | > 50 |

[0573]

[0574]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 03-3 | 408.48 | 0.6 | 1.3 | 0.7 | 1.7 | 44.3 | > 50 | > 50 |
| 04-1 | 442.92 | 5.9 | 7.7 | 3.4 | 5.5 | 34.9 | > 50 | > 50 |
| 04-2A | 444.94 | 1.7 | 4.5 | 2.1 | 3.5 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 04-4 | 414.87 | 0.6 | 0.9 | 0.17 | 1.7 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 04-3 | 414.87 | 3.0 | 0.8 | 3.2 | 0.17 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 05-1 | 442.92 | 7.9 | 6.5 | 2.3 | 3.2 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 05-2A | 444.94 | 3.8 | 3.3 | 2.0 | 3.2 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 05-4 | 414.87 | 0.7 | 0.7 | 0.44 | 3.1 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 05-3 | 414.87 | 0.6 | 1.3 | 0.53 | 1.0 | 40.6 | > 50 | > 50 |
| 06-1 | 486.57 | 4.7 | 5.4 | 2.1 | 2.7 | 48.5 | 18.9 | > 50 |
| 06-2A | 488.59 | - | - | - | - | - | > 50 | > 50 |
| 06-4 | 458.52 | - | 1.3 | 2.9 | 6.7 | 43.5 | 1.9 | > 50 |
| 06-3 | 458.52 | 0.16 | 1.7 | 2.0 | 7.7 | 48.9 | 0.9 | > 50 |
| 07-1 | 372.45 | 3.7 | 5.4 | 3.6 | 6.1 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 07-2A | 374.46 | 3.1 | 5.5 | 3.1 | 9.3 | > 50 | 48.3 | > 50 |
| 07-4 | 344.39 | 0.64 | 0.7 | 3.5 | 5.9 | > 50 | 0.9 | > 50 |
| 07-3 | 344.39 | 1.6 | 0.8 | 1.5 | 4.1 | > 50 | 0.9 | > 50 |
| 08-1 | 450.56 | 3.4 | 10.2 | 2.8 | 35.8 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 08-2A | 452.58 | 5.9 | 18.3 | 2.8 | 34.2 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 08-4 | 422.51 | 1.6 | 7.2 | 6.3 | 32.1 | 49.2 | 48.1 | > 50 |
| 09-1 | 422.51 | - | - | - | - | - | - | - |
| 09-2A | 424.52 | - | - | - | - | - | - | - |
| 09-4 | 394.45 | 0.8 | 0.59 | 0.25 | 1.6 | 50 | > 50 | > 50 |
| 09-3 | 394.45 | 0.8 | 0.64 | 0.56 | 1.5 | 47.4 | 22.5 | > 50 |
| 09-6A | 380.45 | 11.1 | 7.6 | 4.0 | 50 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 09-5 | 380.45 | 34.6 | 1.2 | 3.5 | 40.5 | > 50 | 48.9 | > 50 |
| 10-1 | 438.51 | - | - | - | - | - | - | - |
| 10-2A | 440.52 | - | - | - | - | - | - | - |
| 10-4 | 410.45 | 41.3 | 5.8 | 3.3 | > 50 | > 50 | 45.9 | > 50 |
| 10-3 | 410.45 | 4.7 | 0.6 | 0.41 | 1.6 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 10-6A | 396.45 | 9.5 | 8.6 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 10-5 | 396.45 | - | 4.8 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 11-1 | 465.53 | - | - | - | - | - | | - |
| 11-2A | 467.55 | - | - | - | - | - | | - |

[0575]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11-4 | 437.47 | 4.5 | 0.9 | 1.6 | 6.1 | > 50 | 48.6 | > 50 |
| 11-3 | 437.47 | 9.1 | 0.9 | 4.3 | 9.7 | 47.1 | > 50 | > 50 |
| 12-1 | 393.49 | - | - | - | - | - | - | - |
| 12-2A | 391.47 | - | - | - | - | - | - | - |
| 12-4 | 363.42 | 7.4 | 1.5 | 1.8 | 3.6 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 12-3 | 363.42 | - | - | - | - | - | - | - |
| 13-1 | 405.50 | 44.5 | 1.4 | 2.9 | 8.6 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 13-2A | 407.51 | 14.7 | 1.8 | 1.6 | 8.6 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 13-4 | 377.44 | - | 1.6 | 1.5 | 7.3 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 13-3 | 377.44 | 1.3 | 0.8 | 1.5 | 2.0 | - | - | - |
| 14-1 | 372.45 | - | - | - | - | - | - | - |
| 14-2A | 374.46 | - | - | - | - | - | - | - |
| 14-4 | 344.39 | 16.8 | 7.2 | 6.0 | > 50 | > 50 | > 50 | > 50 |
| 14-3 | 344.39 | 18.9 | 4.4 | 2.1 | 7.3 | 46.9 | > 50 | > 50 |
| 15-4 | 398.81 | 0.8 | 0.61 | 0.42 | 1.7 | 46.9 | > 50 | > 50 |
| 15-3 | 398.81 | 7.0 | 0.17 | 0.5 | 0.92 | 47.0 | > 50 | > 50 |
| 16-4 | 394.45 | 7.8 | 1.3 | 0.53 | 2.9 | 47.9 | > 50 | > 50 |
| 16-3 | 394.45 | 17.4 | 4.9 | 2.0 | 7.6 | 48.8 | > 50 | > 50 |
| 17-4 | 425.42 | 6.3 | 6.9 | 7.6 | 32.6 | 49.6 | > 50 | > 50 |
| 17-3 | 425.42 | - | - | - | - | - | - | - |
| 18-4 | 398.42 | 0.7 | 0.7 | 0.17 | 2.4 | 35.4 | > 50 | > 50 |
| 18-3 | 398.42 | - | - | - | - | - | - | - |
| 19-4 | 375.36 | 9.4 | 0.29 | 3.5 | 7.0 | 48.4 | > 50 | > 50 |
| 19-3 | 375.36 | 7.5 | 0.9 | 1.9 | 7.3 | 0.9 | > 50 | > 50 |
| 20-4 | 423.50 | 1.5 | 1.4 | 3.7 | 17.6 | > 50 | 13.5 | > 50 |
| 20-3 | 423.50 | 38.8 | 3.7 | 3.8 | 15.2 | > 50 | 9.6 | > 50 |
| 22-4 | 275.26 | 0.55 | 0.38 | 0.04 | 1.2 | > 50 | 0.75 | > 50 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22-3 | 275.26 | - | - | - | - | - | 0.95 | > 50 |
| 23 | 263.25 | - | - | - | - | - | 1.0 | > 50 |
| 24 | 331.37 | 2.9 | 1.8 | 9.7 | > 50 | > 50 | 27.5 | > 50 |
| 25 | 349.39 | - | - | - | - | - | 0.97 | > 50 |
| 26 | 324.34 | 3.1 | 0.7 | 1.3 | 7.7 | > 50 | 0.91 | > 50 |
| 27 | 372.47 | 0.53 | 0.8 | 1.7 | 10.5 | > 50 | 0.97 | > 50 |
| 28 | 303.36 | 3.1 | 1.3 | 1.9 | 7.3 | > 50 | 0.86 | > 50 |
| 29 | 320.35 | 37.7 | 4.1 | 9.9 | 39.6 | > 50 | 18.3 | > 50 |
| 30 | 323.35 | 7.9 | 1.4 | 3.4 | 7.3 | > 50 | 3.6 | > 50 |
| 31 | 301.35 | 15.3 | 3.2 | 4.6 | 17.4 | > 50 | 2.5 | > 50 |
| 32 | 305.33 | 9.2 | 0.9 | 9.2 | 38.6 | 48.6 | 9.5 | > 50 |
| 33 | 295.72 | 3.5 | 1.5 | 1.3 | 7.1 | > 50 | 4.5 | > 50 |
| 34 | 357.37 | 44.8 | 1.9 | 9.9 | 48.9 | > 50 | 9.8 | > 50 |
| 35 | 316.36 | 9.0 | 0.9 | 3.6 | 5.5 | > 50 | 8.5 | > 50 |
| 36 | 416.46 | 8.9 | 1.4 | 1.7 | 3.7 | > 50 | 2.4 | > 50 |
| 37 | 338.37 | 7.7 | 1.5 | 1.4 | 3.7 | 47.3 | 10.8 | > 50 |
| 38 | 406.49 | 7.4 | 0.8 | 3.6 | 7.2 | 44.6 | 1.2 | > 50 |
| 39 | 352.39 | 19.2 | 2.7 | 4.0 | 5.5 | > 50 | 37.4 | > 50 |
| 40 | 322.40 | 0.16 | 0.19 | 1.7 | 6.2 | > 50 | 13.1 | > 50 |
| 41 | 320.41 | 7.0 | 1.6 | 0.4 | 3.5 | > 50 | 12.0 | > 50 |
| 42 | 306.38 | 0.76 | 3.8 | 0.6 | 0.78 | > 50 | 40.2 | > 50 |
| 43 | 319.30 | 4.2 | 4.1 | 18.4 | > 50 | > 50 | 6.7 | > 50 |
| 44 | 321.32 | 2.2 | 0.61 | 0.9 | 11.1 | > 50 | 5.3 | > 50 |
| 45 | 319.53 | 3.0 | 0.60 | 1.6 | 8.6 | 48.5 | 3.8 | > 50 |
| 46 | 346.42 | 0.66 | 0.37 | 4.3 | 24.0 | > 50 | 11.2 | > 50 |
| 47 | 304.34 | 2.1 | 0.17 | 4.2 | 7.4 | > 50 | 2.4 | > 50 |
| 48 | 308.34 | 0.13 | 0.31 | 1.2 | 2.2 | > 50 | 8.8 | > 50 |
| 49 | 318.36 | 0.22 | 1.3 | 2.3 | 9.1 | > 50 | 1.7 | > 50 |
| 50 | 304.34 | 3.8 | 4.2 | 7.5 | > 50 | > 50 | 7.3 | > 50 |
| 51 | 431.22 | 4.2 | 7.6 | 3.7 | 21.0 | 48.7 | 1.7 | > 50 |
| 52 | 277.27 | 1.4 | 0.85 | 1.2 | 7.4 | 45.3 | 1.6 | > 50 |
| 53 | 321.32 | 3.1 | 0.75 | 13.0 | > 50 | > 50 | 48.3 | > 50 |
| 54 | 402.52 | 0.71 | 2.1 | 5.0 | 8.3 | > 50 | 4.4 | > 50 |
| 55 | 347.22 | 7.8 | 8.9 | 3.3 | 46 | > 50 | 24.0 | > 50 |
| 38-p | 421.5 | 0.59 | 1.3 | 22.0 | > 50 | > 50 | 37.4 | > 50 |
| 40-p | 347.42 | 1.7 | 0.9 | 15.0 | > 50 | > 50 | 40.2 | > 50 |
| 46-p | 361.45 | 0.73 | 0.77 | 14.8 | > 50 | > 50 | 39.4 | > 50 |
| 47-p | 319.37 | 1.8 | 0.48 | 44.7 | > 50 | > 50 | 8.8 | > 50 |
| 49-p | 333.40 | 1.1 | 2.1 | 20.0 | > 50 | > 50 | 5.4 | > 50 |

[0576]

[0577] 그 결과, [표 5]에서 보는 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 남조류인 마이크로시스티스 아에루기노사에 대해 낮은 농도에서도 우수한 살조 효과가 있는 것을 확인할 수 있었으며, 특히 01-4, 01-3, 03-3, 04-4, 05-4, 05-3, 06-3, 07-4, 09-4, 09-3, 15-4, 18-4, 40, 42, 46, 48, 49, 54, 38-p, 46-p 등은 1 μM 이하의 미량의 농도에서 $IC_{50}$값을 보여 우수한 살조 효과를 확인하였다. 특히, 화합물 48, 6-3 및 40 등은 $IC_{50}$값이 각각 130 nM, 160 nM 및 160 nM 인 것으로 확인되어 가장 우수한 살조효과를 보유하고 있었다.

[0578] 아나배나 플로스-아쿠아의 경우에는 01-4, 01-3, 02-3, 03-4, 04-4, 05-4, 07-4, 07-3, 09-4, 09-3, 10-3, 11-4, 11-3, 13-3, 15-4, 15-3, 18-4, 19-4, 19-3, 22-4, 26, 27, 32, 35, 38, 40, 44, 45, 46, 47, 48, 52, 53, 40-p, 46-p, 47-p 등이 1 μM 이하 농도에서 $IC_{50}$값을 보여 살조활성이 우수하였으며, 그 중 15-3(170 nM), 47(170nM), 40(190 nM)의 순으로 가장 우수한 살조효과를 확인하였다.

[0579] 규조류인 스테파노디스커스 한츠치에서는 01-4, 01-3, 02-4, 02-3, 03-4, 03-3, 04-4, 05-4, 05-3, 09-4, 09-3, 10-3, 15-4, 15-3, 16-4, 18-4, 22-4, 41, 42, 44 등의 살조활성이 우수하였으며, 그 중 22-4(40 nM), 4-

4(170 nM)와 18-4(170 nM)의 순으로 가장 우수한 살조효과를 확인하였다.

[0580] 사이클로텔라 메네기니아의 경우에는 04-3, 15-3 등의 살조활성이 우수하였으며, 그 중 04-3(170 nM)이 가장 우수한 살조효과를 확인하였다. 상기조류는 상대적으로 다른 조류에 비해 적은 수의 화합물만이 살조효과가 우수한 것으로 조사되었다.

[0581] 규조 아울라코세이라 그라뉴라타의 경우에는 대부분의 화합물이 효과가 없었으나 19-3에서 900 nM의 IC50값을 확인할 수 있었다.

[0582] 와편모조 페리디니움 바이패스의 경우에는 06-3, 07-3, 20-3, 22-4, 22-3, 25, 26, 27, 28 등의 살조활성이 우수하였으며, 22-4(0.75 nM), 28(0.86 nM) 순으로 가장 우수한 살조효과를 확인하였다.

[0583] 따라서 상기 결과를 통해 본 발명자들은 본 발명의 화합물을 유효성분으로 포함하는 조성물이 아울라코세이라 그라뉴라타, 시네데스무스 액투스와 같이 담수와 기수역에서 녹조를 일으키지 않는, 즉, 문제가 되지 않는 종들에게는 거의 영향을 미치지 않는 반면, 국내외에서 녹조현상을 유발시켜 큰 문제를 발생시키는 담수산 유해조류에 대하여 우수한 살조효과가 있음을 알 수 있었다.

[0584] **실시예 3 : 녹조의 종류와 녹조발생단계에 따른 신규 화합물의 선택과 접종량 결정**

[0585] 실시예 2에서 우수한 살조활성을 보유한 신규 화합물을 대상으로 조류주의보, 경보, 대발생 수준의 녹조 발생시 효과적으로 대처할 수 있는 적정농도를 찾고자 하였다.

[0586] 우선 Microcystis aeruginosa, Anabaena flos-aquae, Stephanodiscus hantzschii, Peridinium bipes 등을 조류초기단계($1 \times 10^3$ cells/ml, 페리디니움의 경우 $3 \times 10^2$ cells/ml), 조류발전단계($1 \times 10^5$ cells/ml, 페리디니움의 경우 $1 \times 10^3$ cells/ml), 조류대발생($1 \times 10^6$ cells/ml, 페리디니움의 경우 $5 \times 10^3$ cells/ml) 수준으로 준비하였다.

[0587] 마이크로시스티스 아에루기노사에 선택적인 제어가 가능한 신규 화합물 48, 6-3 및 40 등의 접종농도가 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2 μM이 되도록 해당조류의 조류초기, 조류발전, 조류대발생단계에 각각 접종해 주었다.

[0588] 다음으로 아나배나 플로스-아쿠아에 선택적인 제어가 가능한 신규 화합물 15-3, 47 및 40 등의 접종농도가 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2 μM이 되도록 해당조류의 조류초기, 조류발전, 조류대발생단계에 각각 접종해 주었다.

[0589] 또한 스테파노디스커스 한츠치에 선택적인 제어가 가능한 신규 화합물 22-4, 4-4, 4-3 및 18-4 등의 접종농도가 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2 μM이 되도록 해당조류의 조류초기, 조류발전, 조류대발생단계에 각각 접종해 주었다.

[0590] 마지막으로 페리디니움 바이패스에 선택적인 제어가 가능한 신규 화합물 22-4, 28 등의 접종농도가 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2 μM이 되도록 해당조류의 조류초기, 조류발전, 조류대발생단계에 각각 접종해 주었다.

[0591] 실험결과를 도 2에 나타내었다.

[0592] 도 2와 같이, 신규 화합물 48, 6-3, 15-3, 47 및 40 등은 남조류인 마이크로시스티스 아에루기노사 또는 아나배나 플로스-아쿠아 등이 조류초기, 조류발전, 조류대발생 단계로 존재할 때 접종하여 최종농도가 각각 0.2, 0.5, 1 μM이 되면, 해당수계 내 남조류의 90% 이상을 효과적으로 제어가능하였다.

[0593] 신규 화합물 22-4, 4-4, 4-3 및 18-4 등은 규조류인 스테파노디스커스 한츠치 등이 조류초기, 조류발전, 조류대발생 단계로 존재할 때 접종하여 최종농도가 각각 0.1, 0.2, 0.5 μM이 된다면 해당수계 내 규조류의 90% 이상을 효과적으로 제어가능하였다.

[0594] 신규 화합물 22-4 및 28 등은 와편모조인 페리디니움 바이패스 등이 조류초기, 조류발전, 조류대발생 단계로 존

재할 때 접종하여 최종농도가 각각 0.5, 1, 2 μM이 된다면 해당수계 내 와편모조의 90% 이상을 효과적으로 제어가능하였다.

[0595] 이상의 결과를 통해, 현장에서 발생하는 녹조와 발전단계에 따라 적합한 신규 화합물의 선택과 접종량을 결정할 수 있음을 알 수 있다.

[0596] **실시예 4 : 생태독성 적용실험**

[0597] 실시예 3에서 사용된 화합물 중 가장 우수한 살조효과를 보유한 3종(04-4, 06-3, 40)의 신규 화합물을 대상으로 생태독성 적용실험을 미국 EPA 기준 생물 (지표조류, 지표동물플랑크톤)을 사용하여 측정하였다. 현장생태계 내 적용을 위해 부산광역시 금정구 회동저수지 선동교에 설치된 실험구를 이용하였다.

[0598] 우선 지표조류의 경우, 지수성장 단계의 셀레나스트륨 카프리코너튬(Selenastrium capricornutum)을 준비하고 신규 화합물 04-4, 06-3, 40을 각각 접종하여 지표생물의 시작밀도와 접종농도가 각각 $1 \times 10^4$ cells/ mL, 1000, 500, 200, 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1 μM이 되도록 준비하였다. 혼합 배양액은 지표생물의 최적성장 조건으로 배양되었다 (20℃, 50 μmol/m2s, EG:JM 배지, 12hr light : 12hr dark cycle). 12시간 단위로 실험예 1에서 언급한 것처럼 72시간 동안 광학현미경 하에서 지표생물의 개체수 변화를 직접 관찰하였다.

[0599] 다음으로, 지표동물 플랑크톤의 경우, 태어난지 24시간이 경과하지 않은 동물플랑크톤(zooplankton) 다프니아 마그나(Daphnia magna) 성체를 10마리씩 3개의 반복구로 준비하고 신규 화합물 04-4, 06-3, 40을 각각 접종하여 시작농도가 1000, 500, 200, 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1 μM이 되도록 준비하였다. 배양조건은 25oC, 50 μmol/m2s, 12hr light : 12hr dark cycle의 배양조건으로 24시간 단위로 48시간 개체수 변화를 관찰하였다. 다프니아 마그나의 배양수로는 KCl 0.024g, MgSO4 · 7H2O 0.738g, CaSO4 · 7H2O 0.360g, NaHCO3 0.576g 가 포함된 멸균수(DW) 3 L를 준비하였다. 상기 종의 관찰은 육안으로 직접 수행하여 기록해 주었다.

[0600] 마지막으로 지표어류의 경우 유수식 어류배양시스템을 설치하고 Zebrafish(Danio rerio)를 이용하여 14일 동안 0 개체의 사망률을 확인되도록 순응시킨 뒤, 2 ± 1 cm의 제브라피시를 선별하고 신규 화합물 04-4, 06-3, 40을 각각 접종하여 지표생물의 시작밀도와 접종농도가 각각 7 개체/3 L, 1000, 500, 200, 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1 μM이 되도록 준비하였다. 시험기간 동안 지수식으로 진행하여 시험액을 교환하지 않았으며, 먹이를 공급하지 않았다. 배양조건은 25oC, 50 μmol/m2s, 12hr light : 12hr dark cycle의 배양조건으로 12시간 단위로 96시간 지표생물 사망률과 기형변화를 육안으로 직접 관찰하였다.

[0601] 실험결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 상기 화합물에 의한 지표생물 셀레나스트륨 카프리코너튬의 EC50 값은 최소 3.2 μM 이상으로 측정되어 상기 화합물(04-3, 06-3, 40)의 최대 접종량인 0.5 μM의 6.4 배에 해당하는 농도에서도 생존율이 50% 이상으로 유지되는 것으로 조사되었다.

[0602] 다음으로 지표동물플랑크톤의 경우, 상기 화합물(04-3, 06-3, 40)의 EC50 값이 최소 14.5 μM 이상으로 측정되어 상기 화합물의 최대 접종량인 0.5 μM의 29 배에 해당하는 농도에서도 생존율이 50% 이상으로 유지되는 것으로 조사되었다.

[0603] 마지막으로 지표어류의 경우, 상기 화합물(04-3, 06-3, 40)의 EC50 값이 최소 15.7 μM 이상으로 측정되어 상기 화합물의 최대 접종량인 0.5 μM의 31.4 배에 해당하는 농도에서도 생존율이 50% 이상으로 유지되는 것으로 조사되었다. 전반적으로 신규 나프토퀴논의 경우 독성이 매우 낮은 친환경 화합물인 것으로 조사되었다.

[0604] 이와 같이, 본 발명의 화합물이 독성이 매우 낮음을 확인할 수 있었다.

[0605] 이러한 결과는 최적 접종량(≤ 0.5 μM)의 투여 시, 기존 살조제와는 다르게, 본 발명의 화합물은 독성이 적거나 없는 화합물로서 2차적인 환경오염을 최소화할 수 있다는 장점을 지닌다는 것을 의미한다.

[0606] **실시예 5 : 신규 화합물의 현장 적용실험**

[0607] 실시예 4에서 급성 독성이 거의 없는 것으로 판단된 3종(04-4, 06-3, 40)의 신규 화합물을 대상으로 녹조가 발생된 현장생태계(부산 금정구 회동에 위치한 회동저수지 선동교 아래) 내 적용하여 녹조 제어효과를

측정하였다.

[0608] 우선 신규 화합물 04-4의 경우, 스테파노디스커스(Stephanodiscus spp.)의 밀도가 4 × $10^3$ cells/mL 일 때 도 4와 같이 현장 내 실험구(20 ton 규모)를 설치하고 상기 화합물의 초기 접종농도가 200 nM이 되도록 접종하였다. 이후. 30일 동안 상기 화합물을 접종하지 않은 대조구와 처리구의 상기 유해조류의 세포수, chlorophyll-a 값, 투명도, 조류독소 등을 평가해 주었다.

[0609] 다음으로, 신규 화합물 6-3과 40의 경우, 마이크로시스티스(Microcystis spp.)와 아나배나(Anabaena spp.)의 밀도가 각각 2 × $10^4$ cells/mL, 3 × $10^4$ cells/mL 일 때 도 4와 같이 현장 내 실험구(100 ~ 150 ton 규모)를 설치하고 상기 화합물의 초기 접종농도가 400 ~ 500 nM이 되도록 접종하였다. 이후. 30일 동안 상기 화합물을 접종하지 않은 대조구와 처리구의 상기 유해조류의 세포수, chlorophyll-a 값, 투명도, 조류독소 등을 평가해 주었다.

[0610] 실험결과, 도 4 및 이하 표들에 나타난 바와 같이, 신규 화합물 04-4가 접종된 처리구에서 스테파노디스커스의 세포수가 시간의 흐름에 따라 크게 감소하여 접종 30일 째에 조류주의보가 해제수준까지 감소하였고 적용전 대비 적용후 91.7% 이상의 조류제거효과를 확인할 수 있었다.

[0611] 이에 투명도는 크게 개선되어 바닥수심까지 선명하게 관찰 가능하였다. 뿐만 아니라 클로로필 에이 값 또한 적용전 대비 적용후 93.3%까지 감소하였다.

[0612] (표 6)

[0613]

| 항 목 | 적용 전 (0 일) | 적용 후 (30 일) | 평균 제거율(%) |
|---|---|---|---|
| Chl-*a*(μg/L) | 31.1 | 8.8 | 93.3 |
| 대상 Stephanodiscus 세포수(cells/mL) | 4,800 | 400 | 91.7 |
| Microcystin & nodularin 농도(μg/L) | 0.1 이하 | 0.1 이하 | - |
| 투명도(m) | 0.75 | 1.5(바닥까지 관찰) | 100 |

[0614] 다음으로 신규 화합물 06-3의 경우, 마이크로시스티스를 대상으로 실험을 시작한 후 적용전 조류경보 수준의 마이크로스티스 세포수를 적용후 100%에 가까운 조류제거효과를 관찰할 수 있었으며, 투명도 또한 크게 개선되어 바닥까지 선명하게 관찰 가능하였다. 뿐만 아니라 클로로필 에이 값과 조류독소 또한 적용전 대비 적용후 93.8%와 50%까지 감소하였다.

[0615] (표 7)

[0616]

| 항 목 | 적용 전 (0 일) | 적용 후 (30 일) | 평균 제거율(%) |
|---|---|---|---|
| Chl-*a*(μg/L) | 40 | 2.5 | 93.8 |
| 대상 Microcystis 세포수(cells/mL) | 25,800 | 0 | 100 |
| Microcystin & nodularin 농도(μg/L) | 0.2 | 0.1 | 50 |
| 투명도(m) | 0.25 | 1.5(바닥까지 관찰) | 100 |

[0617] 마지막으로 40의 경우, 아나배나를 대상으로 실험을 시작한 후 적용전 조류주의보 수준의 아나배나 세포수를 적용후 100%에 가까운 조류제거효과를 관찰할 수 있었으며, 투명도 또한 크게 개선되어 바닥까지 선명하게 관찰 가능하였다. 뿐만 아니라 클로로필 에이 값과 조류독소 또한 적용전 대비 적용후 95%와 80%까지 감소하였다.

[0618] (표 8)

| 항 목 | 적용 전 (0 일) | 적용 후 (30 일) | 평균 제거율(%) |
|---|---|---|---|
| Chl-α(μg/L) | 68 | 3.4 | 95 |
| 대상 Anabaena 세포수(cells/mL) | 850 | 0 | 100 |
| Microcystin & nodularin 농도(μg/L) | 0.5 | 0.1 | 80 |
| 투명도(m) | 0.35 | 1.5(바닥까지 관찰) | 100 |

[0619]

[0620] 이와 같이, 본 발명의 3가지 신규 화합물인 04-4, 06-3, 40 등은 200 ~ 500 nM 이하의 초기 접종농도에서 실제 환경에서 발생한 담수산 유해조류에 의한 녹조를, 짧은 기간 내에 효과적으로 제어하여 부가적으로 클로로필 a 및 조류독소값 감소, 투명도 개선 등의 부가적인 효과를 얻을 수 있음을 확인하였다.

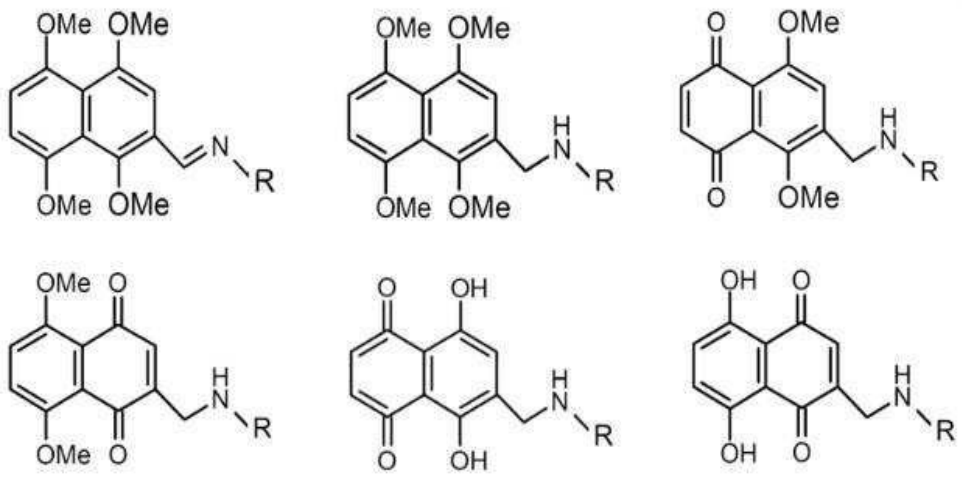
[0621] 즉, 상기 실험 결과로부터, 본 발명의 대표적인 화합물의 경우, 200 ~ 500 nM에서도 대상 담수산 유해조류(조류경보수준 이하)를 100%까지 제어할 수 있음을 알 수 있고, 종래의 살조제와 견주어 비슷하거나 보다 우수한 살조활성을 보유하고 있음도 알 수 있었다.

[0622] 본 발명의 화합물은 또한, 전력, 관리운영, 인력비가 소요되는 여타 녹조제어방법에 비해 무동력이며, 1, 2회식 살포형식으로 관리, 운영의 필요성이 없어 경제적인 상대적 우위를 가질 수 있음을 알 수 있다.

[0623] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

## 도면

### 도면1



도면2

| 녹조 종류 | Naphthoquinone | 적정 살포량 |
|---|---|---|
| 남조<br>(*Microcystis, Anabaena* 등) | 06-3 또는 40 | • 조류초기단계* : 0.2 μM ( 92 μg $L^{-1}$)<br>• 조류발전단계 * : 0.5 μM (230 μg $L^{-1}$)<br>• 조류대발생단계 * : 1 μM (460 μg $L^{-1}$) |
| 규조<br>(*Stephanodiscus* 등) | 04-4 또는 04-3 외 | • 조류초기단계 : 0.1 μM ( 41 μg $L^{-1}$)<br>• 조류발전단계 : 0.2 μM ( 83 μg $L^{-1}$)<br>• 조류대발생단계 : 0.5 μM (208 μg $L^{-1}$) |
| 와편모조<br>(*Peridinium* 등) | 22-4 외 | • 조류초기단계 : 0.5 μM (138 μg $L^{-1}$)<br>• 조류발전단계 : 1 μM (276 μg $L^{-1}$)<br>• 조류대발생단계 : 2 μM (551 μg $L^{-1}$) |

* Chl-*a* 값 (조류초기: 15 ~ 25 μg $L^{-1}$, 조류발전: 25 μg $L^{-1}$ 이상, 조류대발생: 100 μg $L^{-1}$ 이상)

도면3



| 지표생물 | $EC_{50}$ - 72 hours |
|---|---|
| *Selenastrium capricornutum* | > 3.2 μM<br>(> 1.312 mg/L) |

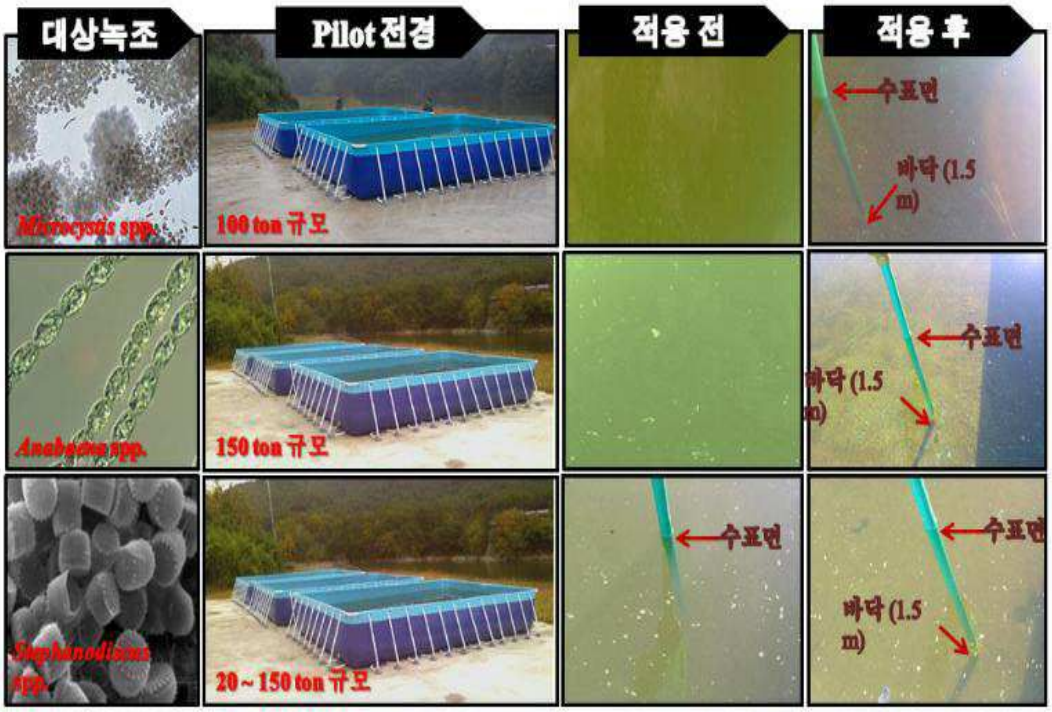


| 지표생물 | $EC_{50}$ - 48 hours |
|---|---|
| *Daphnia magna* | > 14.5 μM<br>(> 5.945 mg/L) |



| 지표생물 | $EC_{50}$ - 96 hours |
|---|---|
| *Danio rerio* | > 15.7 μM<br>(> 6.437 mg/L) |

도면4


대상녹조
Pilot전경
적용 전
적용 후
Microcystis spp.
100 ton 규모
수표면
바닥 (1.5 m)
Anabaena spp.
150 ton 규모
수표면
바닥 (1.5 m)
Staphanodiscus spp.
20 ~ 150 ton 규모
수표면
수표면
바닥 (1.5 m)