



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0031282  
(43) 공개일자 2011년03월25일

(51) Int. Cl.

C09D 5/16 (2006.01) C09D 7/12 (2006.01)  
C07D 211/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7028383

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월18일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년12월16일

(86) 국제출원번호 PCT/SG2009/000175

(87) 국제공개번호 WO 2009/139729  
국제공개일자 2009년11월19일

(30) 우선권주장

61/053,729 2008년05월16일 미국(US)

(71) 출원인

내셔널 유니버시티 오브 싱가포르

싱가포르 119077 로우어 켄트 리지 로드 21

에이전시 포 사이언스, 테크놀로지 앤드 리서치

싱가폴 138632, 커넥시스 #20-10, 퓨저노폴리스  
웨이 1

매리타임 엔드 포트 어소리티 오브 싱가포르

싱가포르 119963 피에스에이 빌딩 #19-00 알렉산  
드라 로드 460

(72) 발명자

데오 레이 밍 세레나

싱가포르 119227 싱가포르 켄트 리지 로드 18 트  
라피칼 마린 사이언시스 인스티튜트

리트쵸프 다니엘

미국 28557 노스캐롤라이나주 무어헤드 시티 이반  
스 스트리트 1910

(뒷면에 계속)

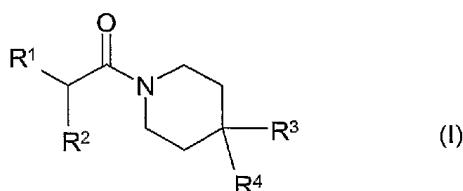
(74) 대리인

김진희, 강승옥

전체 청구항 수 : 총 27 항

**(54) 오손 방지 화합물 및 이의 용도****(57) 요약**

본 발명은 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물의 특히 해양 환경에서의 오손을 방지 또는 감소시키는 방법에서의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 상당한 방오 효과를 얻기 위해 구리를 첨가하는 데 많이 의존하는 기존 기술에 대한 유기 대체물을 상기 방오 코팅 시장에 제공한다는 상당한 이점을 가진다. 본 발명자가 개발한 화합물은 금속을 함유하지 않아 해양 환경에 대한 독성을 감소시킨 첨가제를 제조하는 데 용이하고 저렴하게 사용할 수 있다.



상기 식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬 및 H로부터 선택되고; 및 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 히드록시, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 페닐 및 H로부터 선택된다.

(72) 발명자

제임슨 펠리시티

싱가포르 627833 싱가포르 주롱 아일랜드 페센 로드 1 인스티튜트 오브 케미칼 앤 엔지니어링 사이언시스

차이 크리스티나

싱가포르 627833 싱가포르 주롱 아일랜드 페센 로드 1 인스티튜트 오브 케미칼 앤 엔지니어링 사이언시스

---

첸 치아 룽

싱가포르 119227 싱가포르 켄트 리지 로드 18 트라피칼 마린 사이언시스 인스티튜트

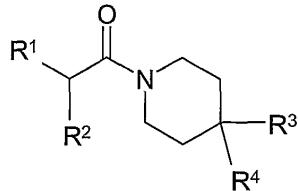
리 시우 첸 세리나

싱가포르 119227 싱가포르 켄트 리지 로드 18 트라피칼 마린 사이언시스 인스티튜트

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

오손(fouling)의 감소 또는 방지 방법에서의 하기 화학식 (I)의 화합물의 용도:



(I)

상기 식 중,

$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된  $C_1-C_{12}$  알킬 및 H로부터 선택되고;

$R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 히드록실, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된 폐닐 및 H로부터 선택된다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  중 1 이상은  $C_3-C_{10}$  알킬인 것인 용도.

### 청구항 3

제2항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  중 1 이상은  $C_{3-5}$  알킬인 것인 용도.

### 청구항 4

제3항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  중 1 이상은 n-부틸인 것인 용도.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  중 1 이상은  $C_5-C_{15}$  아릴, 바람직하게는 폐닐인 것인 용도.

### 청구항 6

제5항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  중 하나는 폐닐이고, 다른 하나는 n-부틸인 것인 용도.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 H가 아닌 것인 용도.

### 청구항 8

제1항 내지 제5항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 동일한 것인 용도.

### 청구항 9

제8항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 모두 n-부틸인 것인 용도.

### 청구항 10

제8항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 모두 폐닐인 것인 용도.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  중 하나 또는 둘 모두는 비치환되는 것인 용도.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  중 둘 모두는 비치환되는 것인 용도.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 히드록실이고, 다른 하나는 H인 것인 용도.

**청구항 14**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$  중 둘 모두는 H인 것인 용도.

**청구항 15**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나 또는 둘 모두는 치환된  $C_1-C_6$  알킬인 것인 용도.

**청구항 16**

제15항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나 또는 둘 모두는 히드록시- $C_1-C_6$  알킬인 것인 용도.

**청구항 17**

제16항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는  $-CH_2CH_2OH$ 이고,  $R^3$  및  $R^4$  중 다른 하나는 H인 것인 용도.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 12.2, 12.1, 12.7, 12.4, 12.8, 12.9, 12.10, 12.11, 12.12, 11.1, 11.4, 4.1, 4.3, 9.2, 9.3, 4.5, 10.5, 10.1, 10.7, 10.3 및 10.4로부터 선택되는 것인 용도.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오손의 방지 또는 감소 방법은 미세오손(microfouling) 또는 거대오손(macrofouling)을 방지 또는 감소시키는 방법인 것인 용도.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오손의 감소 또는 방지 방법은 생물막 형성을 감소 또는 방지시키는 방법인 것인 용도.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 오손의 감소 또는 방지 방법은 박테리아, 균류, 조류 및 원생동물 중 1 이상에 의한 생물막 형성을 감소 또는 방지하는 방법인 것인 용도.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 오손의 감소 또는 방지 방법은 박테리아에 의한 생물막 형성을 감소 또는 방지하는 방법인 것인 용도.

**청구항 23**

제19항에 있어서, 상기 오손의 감소 또는 방지 방법은 갑각류, 이끼벌레류 및 연체 동물 중 1 이상에 의한 거대오손을 감소 또는 방지하는 방법인 것인 용도.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 오손의 감소 또는 방지 방법은 따개비 및 홍합 및 이의 유생 중 1 이상에 의한 거대오손을 감소 또는 방지하는 방법인 것인 용도.

**청구항 25**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에서 정의한 화합물을 기재에 도포하는 단계를 포함하는 기재 오손의 방지 또는 감소 방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에서 정의한 화합물을 포함하는 방오 조성물.

**청구항 27**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에서 정의한 화합물을 포함하는 코팅 조성물.

**명세서****기술 분야**

[0001] 본 발명은 방오 및/또는 항세균성 활성을 나타내는 소분자 및 이의 해양 환경 중 유기체 성장 및 박테리아성 필름의 제어에서의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 통상의 해상용 항세균제 및 방오제에 대한 대체물을 찾을 필요성이 계속되며 성장하고 있다.

[0003] 2001년 10월에, 국제 해사 기구(IMO: International Maritime Organisation)는 해상용 코팅 중 방오제로서 유기주석 화학종을 사용하는 것을 금지하는 유해 방오 시스템의 규제에 대한 국제 협약(International Convention of the Control of Harmful Antifouling Systems)(AFS 협약)을 수용하였다(Harino, 2007). 이에 따라, 2003년부터, 주석을 주성분으로 하는 폐인트는 대부분의 주요 폐인트 회사에 의해 회수되었다.

[0004] 해상용 코팅의 이후 세대는 높은 수준의 구리 및/또는 혼히 농업 목적으로 개발된 높은 독성의 살생제인 보조 살생제(boost booster biocide)를 함유한다. 이러한 첨가제는 또한 유해한 부작용으로 환경에 축적되는 것으로 확인되었으며, 유럽의 많은 지역에서 현재 규제되고 있다(Bellas, 2006). 특히, 몇몇 새로운 방오 부스터 살생제의 환경 연구가, 상기 착물 분자가 항구 물에서 탐색 가능한 것과 같이 예상보다 덜 분해가능할 수 있다는 것을 나타낸다(Voulvouliis, 2006).

[0005] 현재 시판되는 해상용 코팅은 두개의 부류, 방오 및 오염물 박리로 나뉠 수 있다. 방오 코팅은 산화 또는 더욱 일반적으로는 독성 금속 이온으로의 노출에 의해 파울러(fouler)를 죽이는 광범위한 살생제를 사용한다. 오염물 박리 코팅은 주로 세정하기 쉬운 규소를 주성분으로 하는 중합체이나, 이의 최상은 또한 일반적으로 유기체를 죽이는 첨가제 및 촉매를 함유한다. 코팅 중 트리부틸 주석과 같은 독성의 방오제의 환경적으로 허용할 수 없는 결과의 인식을 바탕으로 한 규제 및 협약은 환경적으로 덜 치명적인 신규한 코팅에 대한 관심을 촉진시켜왔다.

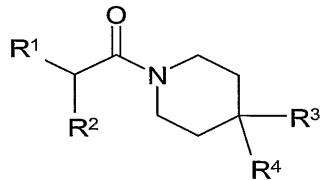
[0006] US 11/265,833호에서 Teo 등(본 원의 발명자)에 의해 보고된 접근법은 방오제로서 약학물을 사용하는 것이다. 약학물은 오손 생물(fouling organism)의 변형을 억제할 수 있는 것으로 확인되었다. 작용의 1차 메카니즘, 화학 특성 및 합성이 알려진 시판되는 약학물을 방오제의 가능한 공급원으로 스크리닝하였다. 유망한 생활성을 갖는 8개의 약학물이 보고되었지만, 이러한 약학물이 해양 환경에 축적할 수 있다는 문제점이 남아있다. 더욱이, 이러한 약학물 중 일부는 해수 중 낮은 용해도로 인해 이송 문제를 겪는다.

[0007] 따라서, 충분히 생활성일 뿐만 아니라 해수에서 이송가능하고 분해가능하여 축적을 방지하는 해상용 항세균제 및 방오제가 요구되고 있다.

**발명의 내용****화합물**

[0009] 본 발명은 일반적으로 본 원에서 '방오 아미드 화합물'이라 언급되는 화합물의 부류에 관한 것이며, 이러한 화

합물은 하기 화학식 (I)을 가진다:



(I)

[0010]

상기 식 중,

[0012]

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬 및 H로부터 선택되고;

[0013]

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 히드록시, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 페닐 및 H로부터 선택된다.

[0014]

본 발명은 살생물성 또는 생발육저지성(biostatic) 특성을 나타내는 상기 방오 아미드 화합물에 관한 것이다. 따라서, 상기 방오 아미드 화합물은 또한 '살생물성 화합물' 또는 '생발육저지성 화합물'로 언급될 수 있다.

[0015]

제1 양태에서, 본 발명은 오손의 방지 또는 감소 방법에서의 화학식 (I)의 방오 아미드 화합물의 용도를 제공한다.

[0016]

본 발명자는 상기 아미드의 질소가 피페리딘 고리의 일부인 아미드 작용기가 방오 작용(예컨대 항세균성 및 정착방지 작용 중 하나 또는 둘 모두) 및 바람직하게는 또한 상기 화합물을 공지된 화합물의 매력적인 대체물이게 하는 분해 수준을 제공할 수 있다는 것을 확인하였다. 특히, 관찰되는 작용은 놀라운데, 이는 본 발명자가 연구한 약학물 로페라미드가 상기 언급한 아미드-피페리딘 작용기를 포함하지 않기 때문이다.

[0017]

적합하게는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 및 H로부터, 바람직하게는 아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 및 H로부터, 더욱 바람직하게는 아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 및 H로부터 선택된다. 또한, 알킬은 적어도 C<sub>2</sub>, 바람직하게는 적어도 C<sub>3</sub> 알킬인 것이 바람직하다. R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 및 H로부터 선택되는 것이 특히 바람직하다. 각각의 경우에, 상기 아릴 또는 알킬은 치환될 수 있으며, 이는 본 원의 상기 기들의 후속 논의에 적용된다.

[0018]

상기 아릴은 존재하는 경우 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> 아릴, 더욱 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, 더욱 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> 아릴, 더욱 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> 아릴, 더욱 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 더욱 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> 아릴, 더욱 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 아릴, 가장 바람직하게는 C<sub>6</sub> 아릴이고, 임의로 치환된다.

[0019]

이들 아릴은 카르보아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 카르보아릴이 바람직하다.

[0020]

특히 바람직한 아릴은 페닐이다.

[0021]

적합하게는 상기 아릴은 비치환된다.

[0022]

바람직하게는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 1 이상은 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, 더욱 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 더욱 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 가장 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 본 발명자는 알파 탄소 상에 알킬 체인이 존재하여 방오 작용이 제공될 수 있다는 것을 발견하였다. 일부 바람직한 실시양태에서, 상기 알킬은 비치환된 알킬이다. 특히, 바람직하게는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 1 이상은 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, 바람직하게는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 바람직하게는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 가장 바람직하게는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 따라서, 바람직하게는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 1 이상은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐, 더욱 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, 더욱 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, 가장 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐이다. 실질적으로, 본 발명자는 불포화의 부가는 상기 포화된 알킬에 상당하는 작용을 제공할 수 있다는 것을 확인하였다.

[0023]

상기 실시양태에서, 바람직하게는 알케닐에 하나의 이중 결합이, 예를 들어 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐에 하나의 이중 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐에 하나의 이중 결합이 존재한다. 적합하게는, 상기 이중 결합은 알케닐기 말단에, 즉, C<sub>n</sub> 및

$C_{n-1}$  탄소 사이에 있다. 다른 실시양태에서, 2개의 이중 결합이 존재한다.  $C_5$  및  $C_6$  알케닐이 바람직하다. 특히 바람직한 알케닐은  $C_6$  알케닐, 가장 바람직하게는 5-헥세닐 ( $-CH_2-(CH_2)_3=CH-CH_2$ )이다. 더욱 바람직한 알케닐은  $-CH=CH-CH=CH-CH_3$ 이다. 그럼에도, 포화된 알킬기가 바람직하다.

[0024] 바람직하게는  $R^1$  및  $R^2$  중 1 이상이  $C_3-C_5$  알킬이다. 본 발명자는 3~5개의 탄소 원자를 갖는 알파 탄소 상의 알킬기가 방오 작용을 제공하는 동시에 또한 해수 중 바람직한 용해도 및 분해도를 나타내는 데 특히 유용하다는 것을 발견하였다.

[0025] 바람직하게는  $R^1$  및  $R^2$  중 1 이상이  $C_4$  알킬, 더욱 바람직하게는 n-부틸이다. 본 발명자가 실시한 연구는 상기 알파 탄소 상의  $C_4$  알킬기 및 특히 n-부틸이 놀랍게도 높은 수준의 방오 작용을 제공할 수 있으며, 적절한 속도로 분해될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0026] 적합하게는  $R^1$  및  $R^2$  중 하나는 아릴(바람직하게는  $C_5-C_{15}$  아릴, 더욱 바람직하게는 페닐)이고, 다른 하나는  $C_1-C_{12}$  알킬(바람직하게는  $C_2-C_6$  알킬, 더욱 바람직하게는 n-부틸)이다. 본 발명자가 실시한 시험은 바람직한 수준의 방오 작용이 상기 치환 패턴에 의해 가능하다는 것을 증명한다.

[0027]  $R^1$  및  $R^2$  각각은 H일 수 있으나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 H가 아닌 것이 바람직하다. 이와 관련하여, 본 발명자는 상기 알파 탄소에서의 2치환이 바람직하다는 것을 발견하였다.

[0028] 바람직하게는  $R^1$  및  $R^2$ 는 동일하다. 가장 바람직하게는  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 모두 n-부틸이다. 본 발명의 발명자가 실시한 방오 연구는 상기 알파 탄소에서의 디 n-부틸 치환이 우수한 방오 작용을 제공한다는 것을 나타낸다. 특히, 정착방지 작용뿐만 아니라 광범위한 항세균 작용이 관찰된다. 더욱이, 높은 치료비(TR) 수치가 달성되며, 이는 상기 화합물이 유용한 방오 효과를 제공하는 동시에 상대적으로 낮은 수준의 독성을 보유한다는 것을 의미한다.

[0029] 바람직하게는  $R^1$  및  $R^2$  중 하나 또는 둘 모두가 비치환된다. 가장 바람직하게는 둘 모두가 비치환된다. 따라서,  $R^1$  및  $R^2$ 의 치환이 가능하지만, 본 발명자는 방오 효과 및 분해도와 관련한 최상의 전체적인 성능이 치환 없이 달성된다고 생각한다. 특히, 할로겐 치환기가 없는 것이 특히 상기 화합물의 분해도와 관련하여 특히 바람직한 것으로 발견되었다. 유사하게는, 히드록시 치환기가 없는 것이 또한 바람직하다.

[0030] 바람직하게는  $R^1$  및  $R^2$  중 하나 또는 둘 모두가 치환된다. 가장 바람직하게는 둘 모두가 치환된다.

[0031] 다른 바람직한 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 모두 페닐이다. 이러한 치환 패턴을 갖는 화합물은 광범위한 박테리아에 걸쳐 항세균 작용뿐만 아니라 정착방지 작용을 나타내는 것으로 확인되었다. 상대적으로 낮은 수준의 독성이 또한 상기 바람직한 방식에서 관찰된다.

[0032] 특히 바람직한 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 히드록실이고, 다른 하나는 H이다. 더욱더 바람직한 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$  둘 모두는 H이다.

[0033] 다른 바람직한 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나가  $C_1-C_6$  알킬이다. 히드록시- $C_1-C_6$  알킬, 바람직하게는  $-CH_2CH_2OH$  이 특히 바람직하다. 적합하게는,  $R^3$  및  $R^4$  중 다른 하나가 H이다.

[0034] 바람직하게는  $R^3$  및  $R^4$  중 하나 또는 둘 모두가 비치환된다. 가장 바람직하게는 둘 모두가 비치환된다. 따라서,  $R^1$  및  $R^2$ 의 치환이 가능하지만, 본 발명자는 방오 효과 및 분해도와 관련한 최상의 전체적인 성능이 치환 없이 달성된다고 생각한다. 특히, 할로겐 치환기가 없는 것이 특히 상기 화합물의 분해도와 관련하여 특히 바람직한 것으로 발견되었다.

[0035] 특히 바람직한 치환기의 조합은 하기와 같다:

[0036] (i)  $R^1$  및  $R^2$  중 1 이상은 n-부틸이다.

- [0037] (ii)  $R^3$  및  $R^4$  중 둘 모두가 H이다.
- [0038]  $R^1$  및  $R^2$  중 단 하나가 n-부틸인 상기 바람직한 조합에서, 다른 하나는 아릴, 바람직하게는  $C_5-C_{15}$  아릴, 더욱 바람직하게는 페닐인 것이 바람직하다.
- [0039] 가장 바람직한 화합물에서, 상기 치환기의 어떤 것도 페닐이 아니며, 바람직하게는 상기 치환기의 어떤 것도 아릴이 아니다.
- [0040] 적합하게는, 상기 화합물은 화합물 12.2, 12.1, 12.7, 12.4, 12.5, 12.6, 12.8, 12.9, 12.10, 12.11, 12.12, 11.1, 11.4, 4.1, 9.3, 4.5, 4.3, 10.5, 10.1, 10.7, 10.3 및 10.4로부터 선택된다. 바람직하게는 상기 화합물은 화합물 12.2, 12.1, 12.7, 12.4, 12.5, 12.8, 12.9, 12.10, 12.11, 12.12, 11.1, 11.4, 4.1, 9.3, 4.5, 4.3, 10.5, 10.1, 10.7, 10.3 및 10.4로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는 상기 화합물은 화합물 12.2, 12.1, 12.7, 12.4, 12.5, 12.8, 12.9, 12.10, 12.11, 12.12, 11.1, 11.4, 4.1, 9.3, 4.5, 4.3, 10.5, 10.1, 10.7, 10.3 및 10.4로부터 선택된다. 화합물 12.2, 12.1, 12.7, 12.4, 12.5, 12.8, 12.9, 4.1 및 10.4이 특히 바람직하다. 특히 바람직하게는 화합물 12.1, 12.2, 12.4, 12.7 및 12.8, 더욱 바람직하게는 화합물 12.1 및 12.2, 가장 바람직하게는 화합물 12.2이 있다. 또한, 화합물 4.1이 특히 바람직하다.
- [0041] 추가 양태에서, 본 발명은 오손의 방지 또는 감소 방법에서의 4.7, 5.1, 5.2, 5.3, 9.1, 10.3, 10.4, 10.2, 10.1, 10.7, 10.8, 10.6, 3.2, 10.5, 10.9, 3.3, 3.4, 4.4, 4.6, 4.1, 4.2, 9.3, 9.2, 4.5, 4.3, 8.1, 12.1, 12.2, 12.4, 12.7, 12.3, 12.8, 12.9, 12.10, 12.11, 12.12, 11.2, 11.1, 11.3 및 11.4로부터 선택되는 화합물의 용도를 제공한다. 화합물 12.3 및 11.2, 특히 화합물 12.3이 특히 바람직하다. 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 11.1 및 11.3로부터 선택된다.
- [0042] 추가 실시양태에서, 본 발명은 오손의 방지 또는 감소 방법에서의 화합물 9.1, 4.7, 5.1, 5.2, 5.3, 10.2, 10.8, 10.6, 3.2, 10.9, 3.3, 3.4, 4.4, 4.6, 4.2, 9.2, 8.1, 11.2 및 11.3로부터 선택되는 화합물의 용도를 제공한다.
- [0043] 상기 양태에서, 화합물 9.1, 9.2, 4.7, 5.1, 5.2, 5.3, 3.4, 4.4, 4.2 및 11.2가 특히 바람직하다. 화합물 9.1, 4.7, 5.1, 5.2, 5.3 및 4.4이 특히 바람직하다.
- [0044] 추가 양태에서, 본 발명은 신규한 화합물 5.2를 제공한다. 상기 화합물은 오손의 방지 또는 감소 방법에서의 용도를 보유한다.
- [0045] 추가 양태에서, 본 발명은 기재의 오손을 방지 또는 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 상기 방법은 본 원에서 기술되는 바와 같은 방오 아미드 화합물을 상기 기재에 도포하는 단계를 포함한다.
- [0046] 적합하게는, 상기 방오 아미드 화합물은 오손을 방지 또는 감소시키는 데 유효한 양 및 농도로 도포된다. 바람직하게는, 상기 방오 아미드 화합물은 표준 농도로 제공된다.
- [0047] 추가 양태에서, 본 발명은 본 원에서 기술된 바와 같은 방오 아미드 화합물을 포함하는 방오 조성물을 제공한다.
- [0048] 추가 양태에서, 본 발명은 방오 아미드 화합물을 포함하는 코팅 조성물을 제공한다. 적합하게는, 상기 코팅 조성물은 통상의 첨가제, 예를 들어 결합제를 포함한다. 적합하게는, 상기 코팅 조성물은 페인트 조성물이다. 예를 들어, 상기 조성물은 아크릴레이트 수지를 포함할 수 있다. 적합하게는, 상기 코팅 조성물은 자가마모형 페인트, 바람직하게는 아크릴계 자가마모형 페인트 또는 실리콘 코팅이다.
- [0049] 추가 양태에서, 본 발명은 본 원에서 기술된 바와 같은 방오 아미드 화합물을 포함하는 코팅을 제공한다.
- [0050] 추가 양태에서, 본 발명은 코팅 도포된 기재를 제공하며, 여기서 상기 코팅은 본 원에서 기술된 바와 같은 방오 아미드 화합물을 포함한다. 예를 들어, 상기 기재는 선박, 예를 들어 보트일 수 있다.
- [0051] 추가 양태에서, 본 발명은 본 원에서 기술된 바와 같은 방오 아미드 화합물을 포함하는 세균발육저지성 (bacteriostatic) 조성물을 제공한다.
- [0052] 추가 양태에서, 본 발명은 본 원에서 기술된 바와 같은 방오 아미드 화합물을 포함하는 살세균성 (bacteriocidal) 조성물을 제공한다.
- [0053] 추가 양태에서, 본 발명은 본 원에서 기술된 바와 같은 방오 아미드 화합물을 포함하는 살생물성 조성물을 제공

한다.

- [0054] 추가 양태에서, 본 발명은 본 원에서 기술된 바와 같은 방오 아미드 화합물을 포함하는 생발육저지성 조성물을 제공한다.
- [0055] 추가 양태에서, 본 발명은 본 원에서 기술된 바와 같은 방오 아미드 화합물을 포함하는 방오제 조성물을 제공한다.
- [0056] 상기 임의의 양태 중 임의의 바람직한 특징 중 임의의 1 이상을 다른 양태 중 임의의 하나에 단독으로 또는 조합하여 적용할 수 있다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

#### 화학 용어

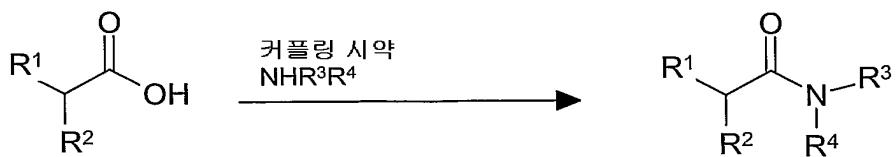
- [0057] 본 원에서 사용된 바와 같은 용어 '포화된'은 어떠한 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합도 갖지 않는 화합물 및/또는 기에 관한 것이다.
- [0059] 본 원에서 사용된 바와 같은 용어 '불포화된'은 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합도 갖는 화합물 및/또는 기에 관한 것이다. 화합물 및/또는 기는 부분적으로 불포화되거나 완전히 불포화될 수 있다.
- [0060] 본 원에서 사용된 바와 같은 용어 '카르보', '카르빌', '히드로카르보' 및 '히드로카르빌'은 단지 탄소 및 수소 원자를 갖는 화합물 및/또는 기에 관한 것이다.
- [0061] 본 원에서 사용된 바와 같은 용어 '헤테로'는 1 이상의 이종원자, 예를 들어 다가 이종원자(또한 고리 이종원자로서 적합함), 예컨대 붕소, 규소, 질소, 인, 산소, 황 및 셀레늄(더욱 일반적으로 질소, 산소 및 황) 및 일가 이종원자, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 갖는 화합물 및/또는 기에 관한 것이다.
- [0062] 본 원에서 사용되는 바와 같은 문구 '임의로 치환된'은 비치환될 수 있는 또는 치환될 수 있는 모기(parent group)에 관한 것이다.
- [0063] 달리 명시되지 않는 한, 본 원에서 사용되는 바와 같은 용어 '치환된'은 1 이상의 치환기를 갖는 모기에 관한 것이다. 상기 용어 '치환기'는 통상의 의미로 본 원에서 사용되며, 모기에 공유 결합되거나 적절한 경우 융합된 화학 부분을 의미한다. 광범위한 치환기가 공지되어 있으며, 이의 형성 및 다양한 모기로의 도입 방법이 또한 공지되어 있다.
- [0064] 알킬: 본 원에서 사용되는 바와 같은 용어 '알킬'은 지방족 또는 지환족일 수 있고 포화되거나 불포화(예를 들어, 부분적으로 불포화, 완전 불포화)될 수 있는, 1~20개의 탄소 원자(달리 명시되지 않는 경우)를 갖는 탄화수소 화합물의 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 얻는 1가 부분에 관한 것이다. 따라서, 상기 용어 '알킬'은 하기 논의되는 하위부류의 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 등을 포함한다.
- [0065] 알킬기와 관련하여, 상기 접두사(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 등)는 탄소 원자의 수 또는 탄소 원자의 수 범위를 의미한다. 예를 들어, 본 원에서 사용되는 바와 같은 용어 'C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬'은 1~4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기에 관한 것이다. 알킬기의 기의 예로는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬('저급 알킬') 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬을 들 수 있다. 상기 제1 접두사는 다른 제약에 따라 다를 수 있다; 예를 들어 불포화 알킬기에 대해서 상기 제1 접두사는 2 이상이어야 함; 환형 및 분지쇄형 알킬기에 대해서, 상기 제1 접두사는 3 이상이어야 함 등.
- [0066] (비)치환) 포화 알킬기의 예로는 비한정적으로 메틸(C<sub>1</sub>), 에틸(C<sub>2</sub>), 프로필(C<sub>3</sub>), 부틸(C<sub>4</sub>), 펜틸(C<sub>5</sub>) 및 헥실(C<sub>6</sub>)을 들 수 있다.
- [0067] (비)치환) 포화 선형 알킬기의 예로는 비한정적으로 메틸(C<sub>1</sub>), 에틸(C<sub>2</sub>), n-프로필(C<sub>3</sub>), n-부틸(C<sub>4</sub>), n-펜틸(아밀)(C<sub>5</sub>) 및 n-헥실(C<sub>6</sub>)을 들 수 있다.
- [0068] (비)치환) 포화 분지쇄형 알킬기의 예로는 이소프로필(C<sub>3</sub>), 이소-부틸(C<sub>4</sub>), sec-부틸(C<sub>4</sub>), tert-부틸(C<sub>4</sub>), 이소-펜틸(C<sub>5</sub>) 및 네오펜틸(C<sub>5</sub>)을 들 수 있다.
- [0069] 알케닐: 본 원에서 사용되는 바와 같은 용어 '알케닐'은 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬기에 관한 것이다. 알케닐기의 기의 예로는 C<sub>2-4</sub>알케닐, C<sub>2-7</sub>알케닐, C<sub>2-20</sub>알케닐을 들 수 있다.

- [0070] (비)치환된) 불포화 알케닐기의 예로는 비한정적으로 에테닐(비닐,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1-프로페닐( $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 2-프로페닐(알릴,  $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 이소프로페닐(1-메틸비닐,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ), 부테닐( $\text{C}_4$ ), 펜테닐( $\text{C}_5$ ) 및 헥세닐( $\text{C}_6$ )을 들 수 있다.
- [0071] 히드록시- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬: 본 원에서 사용되는 바와 같은 용어 '히드록시- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬'은 1 이상의 수소 원자(예를 들어, 1, 2, 3)가 히드록시기로 치환되는  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  알킬기에 관한 것이다. 상기 기의 예로는 비한정적으로  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  및  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 를 들 수 있다.
- [0072] 수소:  $-\text{H}$ . 특정 위치에서의 치환기가 수소인 경우, 상기 화합물 또는 기를 그 위치에서 '비치환된'이라 언급하는 것이 용이할 수 있다는 것이 주지된다.
- [0073] 아릴: 본 원에서 사용되는 바와 같은 용어 '아릴'은 방향족 화합물의 방향족 고리 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻는 일가 부분에 관한 것이며, 이 부분은 3~20개의 고리 원자(달리 명시되지 않는 경우)를 가진다. 바람직하게는, 각각의 고리는 5~7개의 고리 원자를 가진다.
- [0074] 이와 관련하여, 상기 접두사(예를 들어,  $\text{C}_{3-20}$ ,  $\text{C}_{5-7}$ ,  $\text{C}_{5-6}$  등)는 탄소 원자 또는 이종원자인, 고리 원자의 수 또는 고리 원자의 수 범위를 의미한다. 예를 들어, 본 원에서 사용되는 바와 같은 용어 ' $\text{C}_{5-6}$ 아릴'은 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 아릴기에 관한 것이다. 아릴기의 기의 예로는  $\text{C}_{3-20}$ 아릴,  $\text{C}_{5-20}$ 아릴,  $\text{C}_{5-15}$ 아릴,  $\text{C}_{5-12}$ 아릴,  $\text{C}_{5-10}$ 아릴,  $\text{C}_{5-7}$ 아릴,  $\text{C}_{5-6}$ 아릴,  $\text{C}_5$ 아릴 및  $\text{C}_6$ 아릴을 들 수 있다.
- [0075] 상기 고리 원자는 '카르보아릴기'에서와 같이 모든 탄소 원자일 수 있다. 카르보아릴기의 예로는  $\text{C}_{3-20}$ 카르보아릴,  $\text{C}_{5-20}$ 카르보아릴,  $\text{C}_{5-15}$ 카르보아릴,  $\text{C}_{5-12}$ 카르보아릴,  $\text{C}_{5-10}$ 카르보아릴,  $\text{C}_{5-7}$ 카르보아릴,  $\text{C}_{5-6}$ 카르보아릴,  $\text{C}_5$ 카르보아릴 및  $\text{C}_6$ 카르보아릴을 들 수 있다.
- [0076] 카르보아릴기의 예로는 비한정적으로 벤젠(즉, 폐닐)( $\text{C}_6$ ), 나프탈렌( $\text{C}_{10}$ ), 아줄렌( $\text{C}_{10}$ ), 안트라센( $\text{C}_{14}$ ), 폐난트렌( $\text{C}_{14}$ ), 나프타센( $\text{C}_{18}$ ) 및 폐렌( $\text{C}_{16}$ )으로부터 유도된 것을 들 수 있다.
- [0077] 1 이상이 방향족 고리인 융합 고리를 포함하는 아릴기의 예로는 비한정적으로 인단(예를 들어, 2,3-디히드로-1H-인덴)( $\text{C}_9$ ), 인덴( $\text{C}_9$ ), 이소인덴( $\text{C}_9$ ), 테트랄린(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌)( $\text{C}_{10}$ ), 아세나프텐( $\text{C}_{12}$ ), 플루오렌( $\text{C}_{13}$ ), 폐날렌( $\text{C}_{13}$ ), 아세페난트렌( $\text{C}_{15}$ ) 및 아세안트렌( $\text{C}_{16}$ )으로부터 유도된 기를 들 수 있다.
- [0078] 대안적으로, 상기 고리 원자는 '헵테로아릴기'에서와 같이 1 이상의 이종원자를 포함할 수 있다. 헵테로아릴기의 예로는  $\text{C}_{3-20}$ 헵테로아릴,  $\text{C}_{5-20}$ 헵테로아릴,  $\text{C}_{5-15}$ 헵테로아릴,  $\text{C}_{5-12}$ 헵테로아릴,  $\text{C}_{5-10}$ 헵테로아릴,  $\text{C}_{5-7}$ 헵테로아릴,  $\text{C}_{5-6}$ 헵테로아릴,  $\text{C}_5$ 헵테로아릴 및  $\text{C}_6$ 헵테로아릴을 들 수 있다.
- [0079] 할로(또를 할로겐):  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  및  $-\text{I}$ .
- [0080] 히드록시:  $\text{OH}$ .
- [0081] 기타 용어
- [0082] 본 원에서 사용되는 바와 같이, 상기 용어 '오손'은 액체 매질, 예를 들어 수성 매질에 노출되거나 침윤된 기재로의 미생물 및 소유기체의 부착 및 성장뿐만 아니라, 액체 매질의 용기 중 미생물 및/또는 소유기체의 수의 증가를 의미한다.
- [0083] 따라서, '파울러' 또는 '마이크로파울러(microfouler)'는 교환적으로 사용되며, 기재를 오염시키는 유기체를 의미한다. 오손은 담수뿐만 아니라 해수에 노출되거나 침윤된 구조에서 발생할 수 있다. 특히, 상기 용어를 사용하여 해수에 노출되거나 침윤된 고체 매질 또는 기재를 의미할 수 있다.
- [0084] 따라서, 상기 용어 '방오'는 오손을 방지, 감소 및/또는 제거하는 효과를 의미한다. 방오 제제 또는 화합물은 또한 '방오제'로 일컬어진다.
- [0085] 방오제 화합물은 그 목적에 효과적인 농도인 표준 농도에서 도포되는 것이 일반적이다. 따라서, 상기 표준 농도 미만 또는 이하인 농도는 상기 방오제가 단독으로 사용되는 경우에 효과적이지 않은 농도이다.

- [0086] 본 원에서 사용되는 바와 같은 용어 '기재'는 액체 매질에 노출되거나 침윤되는 구조체 또는 선박의 표면과 같은 고체 매질을 의미한다. 상기 액체 매질은 담수 또는 해수일 수 있으며, 병, 풀(pool) 또는 탱크와 같은 인공 용기 중 물의 바디일 수 있거나, 상기 액체는 상기 공해(open sea) 중 해수와 같이 임의의 인공 용기에 의해 담겨있지 않을 수 있다.
- [0087] 본 원에서 사용되는 바와 같은 '구조체'는 부두 또는 석유 굴착 장치(oil rig)와 같은 천연 지질학적 또는 인공 구조체를 의미하며, 상기 용어 '선박'은 보트 및 배와 같이 물에 사용되는 인공 비하클을 의미한다.
- [0088] 상기 '미생물'은 본 원에서 바이러스, 박테리아, 균류, 조류 및 원생동물을 의미한다. 본 원에서 언급되는 '소유기체'는 담수 또는 해수에 노출된 또는 침윤된 기재를 일반적으로 오염시키는 유기체, 예컨대 갑각류, 이끼벌레류 및 연체 동물, 특히 기재에 결합하는 유기체를 포함할 수 있다. 이러한 소유기체의 예로는 따개비 및 홍합 및 이의 유생을 들 수 있다. 상기 유기체는 또한 소동물이라 일컬어질 수 있다. 본 원에서 일컬어지는 용어 '유기체'도 상응하여 이해되어야 하며, 미생물 및 소유기체를 포함한다.
- [0089] 본 원에서 사용되는 용어 '해양 유기체'는 천연 서식지가 해수인 유기체를 의미한다. 상기 용어 '해양 미생물' 및 '해양 소유기체'는 상응하여 이해되어야 한다.
- [0090] 또한, 상기 용어 '미세오손(microfouling)'은 미생물에 의한 오손을 의미하고, 상기 용어 '거대오손(macrofouling)'은 상기 정의한 미생물, 예컨대 소유기체보다 큰 유기체에 의한 오손을 의미한다.
- [0091] 상기 용어 '살생제' 또는 '살생물성 화합물'은 미생물 및 소유기체를 죽임으로써 그 성장을 억제하는 화합물을 의미한다. 상기 용어 '생발육저지제' 또는 '생발육저지성 화합물'은 미생물 또는 소유기체를 실질적으로 죽이지 않고 이의 번식을 방지함으로써 그 성장을 억제시키는 화합물을 의미한다.
- [0092] 본 원에서 사용되는 바와 같은 용어 '분해'는 수중, 바람직하게는 해수 중 화합물의 화학적 붕괴 또는 변성을 의미한다.
- [0093] 본 원에서 사용되는 바와 같은 용어 '성장'은 미생물 및 소유기체 수의 증가뿐만 아니라 소유기체의 유년기에서 성체 단계로의 발달 둘 모두를 의미한다. 따라서, 살생제 및 생발육저지제는 처리로서 액체 바디 또는 기재에 도포하여 미생물 및 소유기체의 성장을 억제할 수 있다. 이와 같이, 살생제 및 생발육저지제는 방오제일 수 있으며, 생물막 형성을 방지, 감소 또는 제거할 수 있다.
- [0094] 따라서, 상기 용어 '살세균성' 및 '세균발육저지성'이란 박테리아에 대한 화합물의 효과를 의미한다.
- [0095] 본 원에서 사용되는 바와 같은 '생물활성'은 소정의 제제 또는 화합물, 예컨대 살생성 또는 생발육저지성 화합물의 생물, 구체적으로는 미생물 또는 소유기체에 대한 효과를 의미한다.
- [0096] '생물막'은 보호 및 접착 매트릭스의 배설에 의해 나타나는 미생물, 일반적으로 박테리아 또는 균류의 복합 응집체이다. 생물막은 또한 흔히 표면 부착, 구조적 이질성, 유전적 다양성, 복잡한 군집 상호작용 및 종합체 물질의 세포외 매트릭스를 특징으로 한다. 생물막은 또한 상기 매트릭스가 존재하여 응집되지 않은 박테리아에 비해 항생제에 더욱 내성이 있을 수 있다.
- [0097] 용도, 제제, 화합물 또는 조성물과 관련하여 용어 '약학물'은 인간 또는 동물 중 질환 또는 장애의 의료적 치료를 의미한다. 따라서, 약학 화합물은 인간 또는 동물 중 질환 또는 장애의 의료적 치료에 사용되는 화합물이다.
- [0098] 본 원에서 사용되는 바와 같이, 방오 제제 또는 화합물과 관련한 용어 '표준 농도'는 그 제제 및 화합물이 단독으로 사용되는 경우에 관련되는 미생물 또는 소유기체에 대해서 그 제제 또는 화합물이 유효한 농도를 의미한다. 따라서, 상기 용어 '유효한'이란 소정의 효과를 가짐을 의미하고, 상기 용어 '표준 농도 이하'는 상기 제제 또는 화합물이 단독으로 사용되는 경우에 유효하지 않은 수준을 의미한다.
- [0099] 본 발명자는 US 11/265,833호에 개시된 약학 화합물의 구조-기능 연구를 실시하였다. 본 발명자는 이러한 분자를 데-엔지니어링(de-engineer)하는 방법론을 고안하였으며, 상기 연구로부터 얻은 구조 작용 관계의 이해를 바탕으로, 모 화합물에 대한 방오 효과를 실질적으로 또는 전체적으로 보존하거나 심지어 증가시키는 동시에 상기 화합물의 구조를 단순화시켜 박테리아의 신속한 수중 분해를 촉진시키는 다수의 화합물을 합성하였다.
- [0100] 특히, 상기 약학물의 구조-작용 관계를 보다 잘 이해하기 위해서, 본 발명자는 이들 중 하나인 염산로페라미드를 더욱 자세한 연구를 위해 선택하였다.
- [0101] 염산로페라미드는 약간 가수성이며, 메탄올, 이소프로필 알콜 및 클로로포름에서 가용성이다. 이는 MW가 513.51

인 백황색 분말이다. 척추 동물 중 이의 약역학은 하기와 같다: 로페라미드가 내장벽에서 아편류 수용체에 결합하고, 아세틸콜린 및 프로스타글란дин의 방출을 억제함. 이는 급성 및 만성 설사의 증상 조절에 대해서 명시되었다(Kleemann, 2001; Budavari, 1996).

- [0102] 구조적 유도체의 합성을 실시하여 로페라미드의 관찰된 효과의 원인이되는 약물분자구조(pharmacophore)의 설명을 가능하게 하였다. 이어서, 추가 합성 연구로 코어 구조의 단순화 및 물리적 및 화학적 특성의 조절을 유도하였다.
- [0103] 로페라미드로부터 유도된 30개 초과의 합성 화합물을 본 발명자가 합성하였으며, 항세균 및/또는 방오 작용에 대해 시험하기 위해 3개의 상이한 생물검정을 이용하여 시험하였다.
- [0104] 상기 합성 화합물의 몇몇에 대해서 항세균 및/또는 방오 작용이 상기 화합물이 로페라미드보다 상당히 작고 덜 복잡함에도 관찰되었다.
- [0105] 따라서, 본 발명은 로페라미드의 테-엔지니어링으로부터 유도되는 다수의 화합물을 제공하며, 이러한 화합물은 로페라미드의 생물활성의 일부 또는 전부를 유지한다. 실질적으로, 일부 화합물은 놀랍게도 상기 로페라미드의 높은 수준의 작용을 증명한다.
- [0106] 또한, 본 발명자는 작은 구조적 변화가 상기 화합물의 생물분해성을 변화시켜 적합하게는 이들이 상기 환경에서 보다 빠르게 생물분해할 수 있는 가능성은 증가시킬 수 있다는 것을 발견하였다.
- [0107] 따라서, 약학물을 비롯하여 방오 또는 항세균 제제로서의 용도로 제안되는 기존의 분자와는 다르게, 본 발명자가 확인한 분자는 생물활성일뿐만 아니라 구조적으로 단순하고 생물분해가능하다. 따라서, 이러한 분자는 해양 성장을 방지하기 위한 다양한 방오 용도에 유용할 수 있게 된다. 예를 들어, 상기 분자를, 해수를 이용한 공정, 예컨대 냉각탑 및 담수화에서의 오손 방지 및 해수 처리에서 해양 방오 코팅제, 살생제에 첨가제로서 사용할 수 있다.
- [0108] 또한, 몇몇 생물활성 화합물은 또한 로페라미드에 비해 증대된 수용성을 나타내었다.
- [0109] 바람직한 실시양태에서, 이러한 분자는 조기 분해로부터 보호되나 예정된 표적 시간에서 방출되고, 이후 그 환경에서 박테리아에 의해 분해되는 방식으로 코팅에 혼입된다. 숙련된 독자는 중합체/코팅 화학 분야의 기술 수준이 상기 적용의 요건에 따라 상기 방식으로 분자를 전달하는 몇몇 방식을 제공한다는 것을 인지하게 된다.
- [0110] 바람직한 실시양태에서, 상기 화합물은 해양 성장을 방지하기 위한 방오제로서 통상의 방오 코팅에 혼입된다. 예를 들어, 상기 화합물은 기존의 아크릴레이트 폐인트에 배합될 수 있으며, 따라서 현 코팅 옵션의 실질적인 대안이다. 특히, 이들 화합물은 기존 코팅 제제 중 기존 보조 살생제의 사용을 줄이기 위한 환경적으로 보다 안전한 대안물로서, 분해성이 빈약한 기존 보조 살생제에 대한 대체물로서 제공될 수 있고, 및/또는 기존 코팅 제제를 증가시켜 성능을 향상시킬 수 있다. 이와 관련하여, 다수의 화합물이 오일이며, 코팅, 예컨대 규소계 오염 물 박리 코팅으로의 혼입에 적합하게 상용가능하다. 실시양태에서, 상기 상용성은 상기 코팅에 증가된 효과를 부여하여 그 코팅된 기재가 추가적인 보호로부터 이득을 얻을 수 있다.
- [0111] 또한, 이러한 화합물은 통상의 방오 코팅에 존재하는 구리/금속을 감소시키거나 대체하여 방오 코팅의 환경적인 영향을 감소시키는 방식으로 도포할 수 있다.
- [0112] 적합하게는, 상기 화합물은 해수 처리 공정 중 해양 유기체의 제거에, 예컨대 밸라스트(ballast) 수처리에 및 냉수 중 해양 성장 제어 및 담수화 공정을 위해 사용할 수 있다. 상기 화합물은 환경 오염의 방지 및 준법 목적으로 상기 활성제의 신속한 분해/제거가 필요한 공정에 특히 적합하다.
- [0113] 항세균 및/또는 방오 작용을 나타내는 모든 화합물은 아미드이다.
- [0114] 화합물 합성
- [0115] 본 발명의 화합물의 화학 합성을 위한 몇몇 방법이 본 원에 기술되어 있다. 본 발명의 범위 내에서 상기 및/또는 다른 공지된 방법을 공지된 방법으로 변경 및/또는 적용하여 추가 화합물의 합성을 촉진시킬 수 있다.
- [0116] 상기 아미드는 하기 예시되는 바와 같이 아미드 커플링 시약을 사용하여 상응하는 카르복실산으로부터 우수한 수율로 제조할 수 있다:

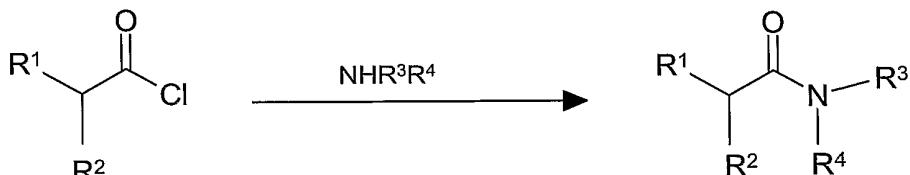


[0117]

[0118] 상기 식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = 알킬, 아릴, 헤테로아릴이다.

[0119]

대안적으로, 상기 아미드는 염기의 존재 하에 상응하는 산 염화물로부터 제조할 수 있다:

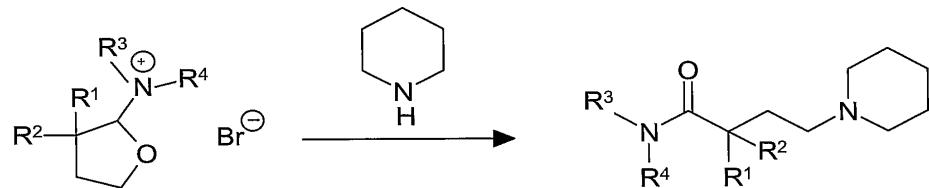


[0120]

[0121] 상기 식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = 알킬, 아릴, 헤�테로아릴이다.

[0122]

또한, 선택된 아미드는 디히드로푸라니늄 염의 개환으로 합성하였다:



[0123]

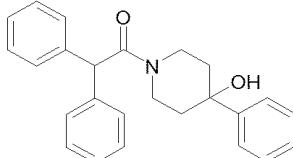
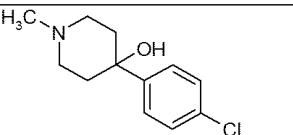
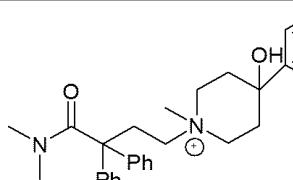
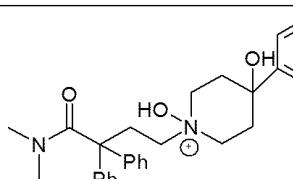
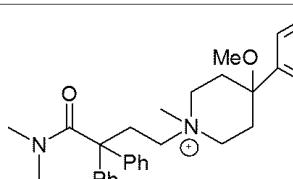
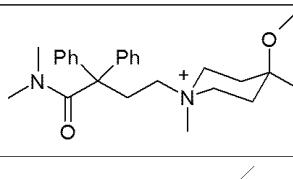
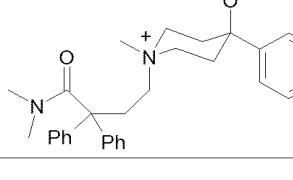
[0124] 상기 식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = 알킬, 아릴, 헤�테로아릴이다.

[0125]

시험된 상기 화합물의 구조는 하기 제시되어 있다.

|         |  |
|---------|--|
| 화합물 3.1 |  |
| 화합물 3.2 |  |
| 화합물 3.3 |  |
| 화합물 3.4 |  |
| 화합물 4.1 |  |
| 화합물 4.2 |  |
| 화합물 4.3 |  |
| 화합물 4.4 |  |

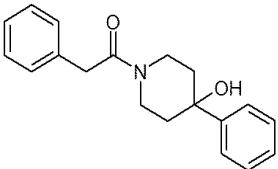
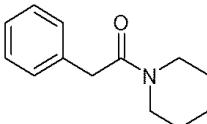
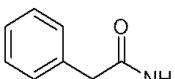
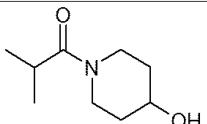
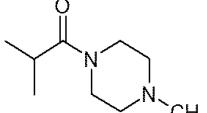
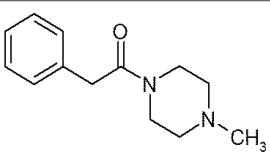
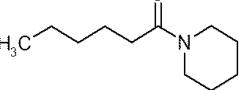
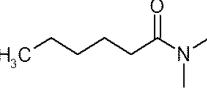
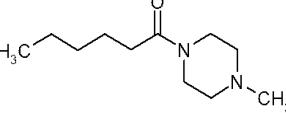
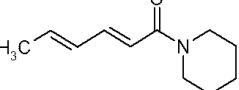
[0126]

|          |   |
|----------|---|
| 화합물 4.5  |    |
| 화합물 4.6  |    |
| 화합물 4.7  |    |
| 화합물 5.1  |    |
| 화합물 5.2  |   |
| 화합물 5.2a |  |
| 화합물 5.2b |  |

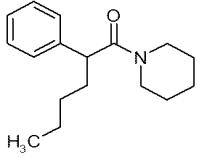
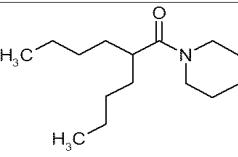
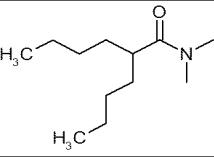
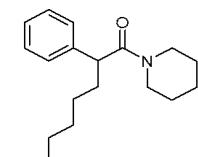
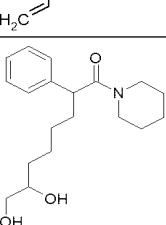
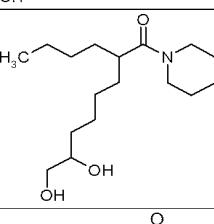
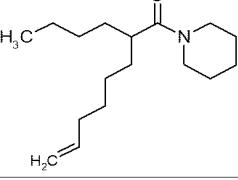
[0127]

|          |  |
|----------|--|
| 화합물 5.3  |  |
| 화합물 8.1  |  |
| 화합물 9.1  |  |
| 화합물 9.2  |  |
| 화합물 9.3  |  |
| 화합물 10.1 |  |
| 화합물 10.2 |  |
| 화합물 10.3 |  |

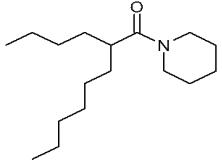
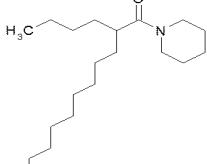
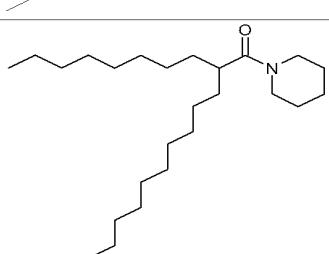
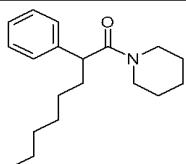
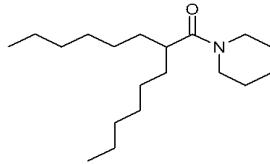
[0128]

|          |   |
|----------|---|
| 화합물 10.4 |    |
| 화합물 10.5 |    |
| 화합물 10.6 |    |
| 화합물 10.7 |    |
| 화합물 10.8 |    |
| 화합물 10.9 |   |
| 화합물 11.1 |  |
| 화합물 11.2 |  |
| 화합물 11.3 |  |
| 화합물 11.4 |  |

[0129]

|          |   |
|----------|---|
| 화합물 12.1 |    |
| 화합물 12.2 |    |
| 화합물 12.3 |    |
| 화합물 12.4 |    |
| 화합물 12.5 |   |
| 화합물 12.6 |  |
| 화합물 12.7 |  |

[0130]

|           |  |
|-----------|--|
| 화합물 12.8  |   |
| 화합물 12.9  |   |
| 화합물 12.10 |   |
| 화합물 12.11 |   |
| 화합물 12.12 |  |

[0131]

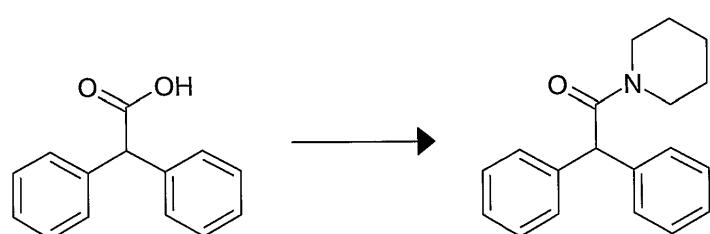
[0132] 상기 화합물은 박테리아 및/또는 땅개비에 대한 생물활성에 대해 시험하였다.

[0133]

선택된 아미드 유도체에 대한 합성 방법 및 테이터

[0134]

화합물 4.1 - 2,2-디페닐-1-(피페리딘-1-일)에타논



[0135]

[0136]

아르곤 분위기 하 새롭게 증류된 건조 THF(10mL) 중 카르보닐디이미다졸(CDI)(0.35 g, 2.14 mmol)의 용액에 디페닐아세트산(454 mg, 2.14 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반되도록 한 후, 0°C로 냉각시키고, THF(5 mL) 중 피페리딘(0.2 mL, 1.98 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반과 함께 16 시간 동안 실온에서 방치하였다. 상기 반응 혼합물을 수성 포화 탄산수소나트륨(20 mL)에 투입하고, 디클로로메탄(25 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄(2 x 25mL)으로 세척하였다. 상기 배합된 유기 추출물을 황산마그네슘에 의해 건조시키고, 여과시키며, 용매를 감압 하에 제거하였다.

[0137]

미정제 생성물을 아세톤으로부터 재결정시키고, 백색 결정으로서 72% 수율로 단리시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.120 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.48 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.15 (s, 1H, C(O)CH); 7.16-7.24 (방향족 CH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 24.5 (페페리딘 CH<sub>2</sub>); 25.6 (페페리딘 CH<sub>2</sub>); 26.1 (페페리딘 CH<sub>2</sub>); 43.4 (페페리딘 CH<sub>2</sub>); 47.1 (페페리딘 CH<sub>2</sub>); 54.8 (C(O)CH); 126.9 (방향족 CH x 2); 128.4 (4차 방향족 C); 128.5 (방향족 CH x 4); 129.0 (방향족 CH x 4); 139.7 (4차 방향족 C); 170.0 (4차 CO).

EIMS: m/z 279 (4%, M<sup>+</sup>); 226 (3%); 167 (27%); 112 (43%); 68 (100%).

HREIMS: m/z M<sup>+</sup> 279.1628 (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO에 대한 이론치 279.1623)

용점: 119.6-120°C

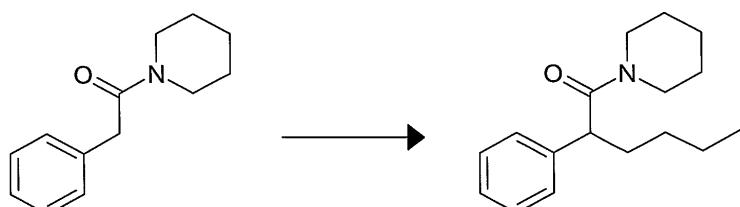
적외선 ν<sub>max</sub> (KBr): 1637 s, 1493 w, 1435 m, 1357 w, 1278 w, 1250 m, 1219 m, 1135 w, 1017 m, 757 m, 709 s, 622 m cm<sup>-1</sup>

분석: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO에 대한 이론치: C, 81.68, H, 7.58, N, 5.01. 측정치 C, 81.73, H, 7.31, N, 5.12.

[0138]

[0139]

화합물 12.1 - 2-페닐-1-(페페리딘-1-일)헥산-1-온



[0140]

[0141]

0°C의 아르곤 분위기 하 새롭게 증류된 건조 THF(10 mL) 중 2-페닐-1-(페페리딘-1-일)에타논의 용액에 2.5M n-부틸리튬(3.94 mL, 9.84 mmol)을 첨가한 후, THF (5mL) 중 브로모부탄(0.674 g, .53 mL, 4.92 mmol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온되도록 한 후, 3 N 염산(10 mL) 및 디에틸 에테르(10 mL)를 첨가하고, 상기 층을 분별 깔때기를 이용하여 분배하였다. 수성층을 단리시키고, 디에틸 에테르(2 x 20mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 배합하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과시키고, 용매를 진공 제거하여 미정제 생성물을 산출하였다.

[0142]

표제 생성물을 석유 스피릿 중 2~10% 아세트산에틸의 용매 구배를 이용하여 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 무색 오일로서 54% 수율로 단리시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.86 (t, J=8Hz, 3H, 측종 CH<sub>3</sub>); 0.99 (m, CH<sub>2</sub>); 1.16 (m, CH<sub>2</sub>); 1.18-1.46 (m, CH<sub>2</sub>); 1.51 (m, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, CH<sub>2</sub>); 1.69 (m, CH<sub>2</sub>); 2.09 (m, CH<sub>2</sub>); 3.37 (t, J= 8Hz, N-CH<sub>2</sub>); 3.42 (m, 4차 CH); 3.68 (m, CH<sub>2</sub>); 7.19-7.33 (m, 방향족 CH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 14.0 (CH<sub>3</sub>); 22.7 (CH<sub>2</sub>); 24.6 (CH<sub>2</sub>); 25.5 (CH<sub>2</sub>); 26.0 (CH<sub>2</sub>); 30.1 (CH<sub>2</sub>); 34.8 (CH<sub>2</sub>); 43.1 (N-CH<sub>2</sub>); 46.6 (N-CH<sub>2</sub>); 48.8 (CH); 126.6 (방향족 CH); 127.8 (방향족 CH); 128.6 (방향족 CH); 140.9 (4차 방향족 C); 171.3 (카르보닐 C).

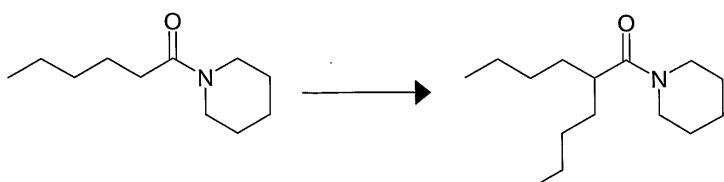
ES+MS: m/z 260 (M + H, 67%); 282 (M + Na, 100%).

EIMS: m/z 259 (6%, M<sup>+</sup>); 216 (16%, M<sup>+</sup>-Pr); 203 (47%, M<sup>+</sup>-Bu); 112 (100%); 91 (30%); 69 (32%).

[0143]

[0144]

## 화합물 12.2 - 2-부틸-1-(피페리딘-1-일)헥산-1-온



[0145]

[0146]

아르곤 분위기 하의 새롭게 증류된 건조 THF(20 mL) 중 디-이소-프로필아민(0.92 mL, 6.55 mmol)의 용액에 -78 °C에서 2.5 M n-부틸리튬(2.62 mL, 6.55 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상기 온도에서 10 분 동안 교반하였다. 상기 용액에 1-(피페리딘-1-일)헥산-1-온(1.0 g, 5.46 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 -78°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 브로모부탄(0.59 mL, 5.46 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 -78°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 밤새 실온에 도달하도록 방치하였다. 3N 염산(10 mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가한 후, 디에틸 에테르(20 mL)를 첨가하고, 층을 분별 깔때기를 이용하여 분배하였다. 수성층을 단리시키고, 디에틸 에테르(2 x 20mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 배합하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 생성물을 산출하였다.

[0147]

상기 표제 생성물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피(석유 스퍼릿 중 20% 아세트산에틸, Rf 0.7)을 통해 정제하여 회수된 출발 물질을 기준으로 48% 수율로 무색 오일을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.87 (t, 6H, J = 7Hz, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.28 (m, CH<sub>2</sub>); 1.42 (m, CH<sub>2</sub>); 1.56 (m, CH<sub>2</sub>); 1.65 (m, CH<sub>2</sub>); 2.63 (m, 1H, CH); 3.48 (t, 2H, J = 6Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.6 (t, 2H, J=6Hz, NCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 14.1 (2 x CH<sub>3</sub>); 22.9 (CH<sub>2</sub>); 24.8 (CH<sub>2</sub>); 26.0 (CH<sub>2</sub>); 26.9 (CH<sub>2</sub>); 29.9 (CH<sub>2</sub>); 32.9 (CH<sub>2</sub>); 40.7 (CH); 42.9 (N-CH<sub>2</sub>); 46.8 (N-CH<sub>2</sub>); 174.6 (4차 CO).

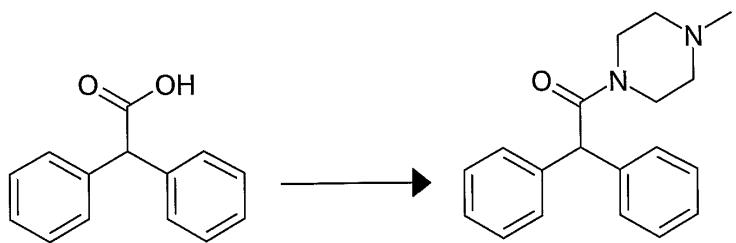
EIMS: m/z 239 (6%, M<sup>+</sup>); 224 (2%, M<sup>+</sup>-Me); 210 (7%); 196 (24%); 183 (63%); 154 (13%); 140 (100%); 127 (32%); 112 (24%).

HREIMS: m/z M<sup>+</sup> 239.2219 (C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sup>+</sup>에 대한 이론치 239.2249).

[0148]

[0149]

## 화합물 4.2 - 1-(4-메틸피페라진-1-일)-2,2-디페닐에타논



[0150]

[0151] 건조 THF(10mL) 중 CDI(0.77g, 4.72mmol)의 용액에 디페닐아세트산(1g, 4.71mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반되도록 한 후, 0°C로 냉각시키고, THF(10mL) 중 N-메틸피페라진(0.5 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반과 함께 16 시간 동안 실온에서 방치하였다. 상기 반응 혼합물을 수성 탄산 수소나트륨(50 mL)에 투입하고, 디클로로메탄(25 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄(2 x 25mL)으로 세척하였다. 상기 배합된 유기 추출물을 황산마그네슘에 의해 건조시키고, 여과시키며, 용매를 감압 하에 제거하였다.

[0152]

생성물을 아세톤에 의해 재결정시키고, 백색 결정으로서 88% 수율로 단리시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.18 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.67 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 5.12 (s, 1H, C(O)CH); 7.14-7.34 (m, 10H, 방향족 H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 42.1; 45.8; 54.5; 54.7; 54.9; 121.4; 126.5; 127.1; 128.4; 128.5; 128.6; 129.0; 134.9; 139.2; 170.5 (CO).

ESIMS: m/z 295 (100%, [M+H]<sup>+</sup>); 296 (22%); 363 (16%).

EIMS: m/z 294 (100%, M<sup>+</sup>); 251(15%); 165 (74%); 127 (85%).

HREIMS: m/z M<sup>+</sup> 294.1731 (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 이론치 294.1732).

용점: 129.5-130.7°C

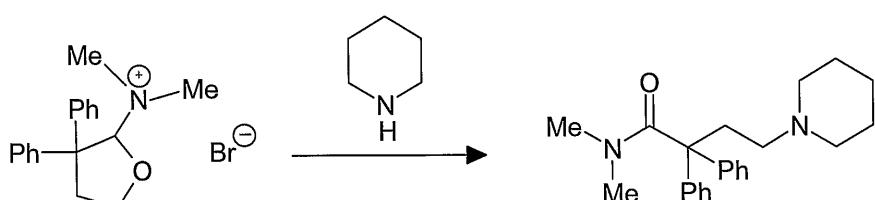
적외선 ν<sub>max</sub> (KBr): 1628 s, 1493 w, 1461 m, 1433 m, 1292 m, 1230 m, 1172 w, 1042 w, 745 w cm<sup>-1</sup>

분석: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 이론치: C, 77.52, H, 7.53, N, 9.52. 측정치 C,

77.19, H, 7.23, N, 9.45.

[0153]

[0154] 화합물 9.1 - N, N-디메틸-2,2-디페닐-4-(피페리딘-1-일)부탄아미드



[0155]

[0156] 피페리딘(0.12 mL, 1.25 mmol), 디히드로-N,N-디메틸-3,3-디페닐-2(3H)-푸라니늄 브로마이드(0.485 g, 1.4 mmol), 탄산나트륨(0.25 g, 2.35 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(12.5 mL)의 혼합물을 80°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 아르곤 분위기 하에서 추가 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 물(10 mL) 및 클로로포름(10 mL)을 첨가하여, 상기 층을 분별 할때기를 이용하여 분배하였다. 수성층을 단리시키고, 클로로포름(2 x 20mL)으로 세척하였다. 유기 추출물을 배합하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키며, 용매를 진공 제거하여 미정제 생성물을 산출하였다.

[0157]

표제 생성물을 메탄올로부터 재결정화로 정제하여 담황색 결정을 50% 수율로 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.34 (m, CH<sub>2</sub>); 1.48 (m, CH<sub>2</sub>); 1.68 (s, CH<sub>2</sub>); 2.03 (m, CH<sub>2</sub>); 2.27 (m, CH<sub>2</sub>); 2.33 (m, CH<sub>2</sub>); 2.45 (m, CH<sub>2</sub>); 2.97 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>); 7.24-7.28 (m, 방향족 CH); 7.33-7.41 (방향족 CH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 24.4 (CH<sub>2</sub>); 26.0 (CH<sub>2</sub>); 39.1 (CH<sub>2</sub>); 42.0 (CH<sub>2</sub>); 54.6 (CH<sub>2</sub>); 56.5 (CH<sub>2</sub>); 59.7 (4차 C); 126.6 (방향족 CH); 128.1 (방향족 CH); 128.3 (방향족 CH); 141.0 (4차 방향족 C); 173.5 (카르보닐 C).

ESIMS: m/z 351 (100%, M + H).

HR ESIMS: m/z M + H 351.24243 (C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 이론치 351.24381).

융점: 166.7-167.8°C.

적외선 ν<sub>max</sub> (KBr): 3434 w, 3050 m, 2923 s, 2841 m, 1637 s, 1487 m, 1447 m, 1378 s, 1269 m, 1153 s, 1115 s, 1032 m, 859 w, 765 s, 741 m, 702 s, 639 s, 584 w, 471 w cm<sup>-1</sup>

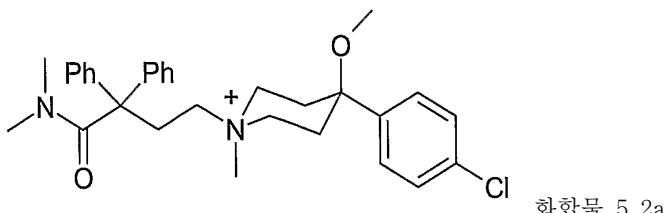
분석: C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 이론치: C, 78.82, H, 8.63, N, 7.99. 측정치 C, 78.75, H, 8.86, N, 8.07.

[0158]

### 화합물 5.2 - N,O - 디메틸 로페라미드

[0159]

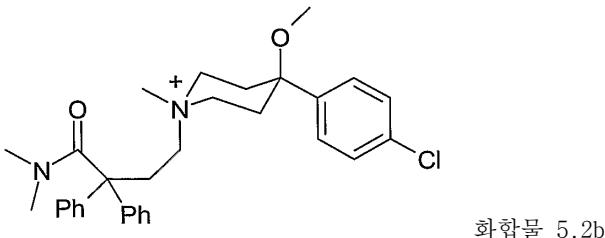
DCM (15 ml) 중 로페라미드 염산염(250 mg, mmol), 테트라부틸암모늄 요오드화물(0.1 eq, 18 mg, 0.049 mmol), 20% 수성 NaOH(10 ml)에 요오드화메틸(5 eq, 2.45 mmol, 152 μl)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤 하의 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 1N HCl (20 ml), 물(20 ml)로 세척하며, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 이어서, 이를 짧은 실리카 겔 칼럼(DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하였다. ESI-MS 분석은 모노- 및 디-메틸화 생성물의 혼합물을 나타내었다. 이어서, 상기 혼합물을 동일한 상이동 조건 하의 과량의 요오드화메틸(10 eq)에 6 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 이를 1N HCl (20 ml), 물(20 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 중 0~10% MeOH)에 의해 정제하여 요오다이드 염으로서 2개의 시스-트랜스 이성질체를 산출하였다.



[0161]

화합물 5.2a (135 mg, 44%): m.p. 152-154 °C;  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3455, 3055, 3030, 2943, 2830, 1626, 1492, 1450, 1391, 1261, 1141, 1066, 1011, 890, 827, 754, 730, 703;  $\delta_H$  (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 2.16-2.23 (2H, m, 2xCH-7β), 2.27-2.31 (2H, m, 2xCH-7α), 2.35 (3H, br s, 아미드 NCH<sub>3</sub>-α), 2.75-2.79 (2H, m, CH<sub>2</sub>-3), 2.92 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.01 (3H, br s, 아미드 NCH<sub>3</sub>-β), 3.01-3.05 (2H, m, CH<sub>2</sub>-4), 3.05 (3H, s, N5-CH<sub>3</sub>), 3.35-3.41 (4H, m, 2xCH<sub>2</sub>-6), 7.39-7.53 (14H, m, 방향족 H);  $\delta_C$  (MeOH-d<sub>4</sub>, 100 MHz): 28.3 (CH<sub>2</sub>-7), 36.0 (아미드 NCH<sub>3</sub>-β), 36.9 (CH<sub>2</sub>-3), 38.2 (아미드 NCH<sub>3</sub>-α), 42.8 (N5-CH<sub>3</sub>) 48.9 (OCH<sub>3</sub>), 56.9 (CH<sub>2</sub>-6), 59.5 (C2), 67.0 (CH<sub>2</sub>-4), 72.5 (C8), 127.4 (2xC11), 127.5 (2xC10), 127.9 (4xC14), 128.4 (2xC16), 128.7 (4xC15), 133.7 (C12), 138.6 (2xC13), 140.0 (C9), 173.1 (C=O);  $m/z$  (ESI): 505.6 (100%, [M]<sup>+</sup>), 437.5 (14%), 415.4 (8%), 301.4 (9%), 266.3 (33%), 242.5 (40%), 155.2 (38%); HRMS 측정치 [M]<sup>+</sup> 505.2617, C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 요구치 [M]<sup>+</sup> 505.2616: 분석 측정치 C 56.35, H 5.76, N 4.01, C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-1.5H<sub>2</sub>O에 대한 이론치 요구치 C 56.41, H 6.26, N 4.24.

[0162]



[0163]

화합물 5.2b (42mg, 14%): m.p. 62-64°C;  $\nu_{\max}$  (순수, cm<sup>-1</sup>) 3438, 3029, 2932, 1624, 1492, 1449, 1393, 1256, 1159, 1069, 1012, 917, 826, 703;  $\delta_H$  (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 1.80-1.88 (2H, m, 2xCH-7α), 2.07-2.11 (2H, m, 2xCH-β), 2.34 (3H, br s, 아미드 NCH<sub>3</sub>-α), 2.64-2.68 (2H, m CH<sub>2</sub>-3) 2.94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.98 (3H, br s 아미드 NCH<sub>3</sub>-β), 3.08 (3H, s, N5-CH<sub>3</sub>), 3.09-3.14 (2H, m, CH<sub>2</sub>-4), 3.39-3.42 (2H, m 2xCH-6α), 3.48-3.54 (2H, m, 2xCH-6β), 7.31-7.52 (14H, m, 방향족 H);  $\delta_C$  (MeOH-d<sub>4</sub>, 100 MHz): 28.5 (CH<sub>2</sub>-7), 36.0 (아미드 NCH<sub>3</sub>-β) 37.4 (CH<sub>2</sub>-3), 38.2 (아미드 NCH<sub>3</sub>-α), 49.0 (OCH<sub>3</sub>), 51.5 (N5-CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH<sub>2</sub>-4), 56.4 (CH<sub>2</sub>-6), 59.7 (C2) 72.1 (C8), 127.3 (2xC11), 127.5 (2xC10), 127.9 (4xC14), 128.4 (2xC16), 128.8 (4xC15), 133.7 (C12), 138.8 (2xC13) 140.0 (C9) 172.9 (C=O)  $m/z$  (ESI): 505.6 (100%, [M]<sup>+</sup>) 415.4 (3%) 266.3 (21%), 169.2 (8%) 155.2 (14%); HRMS 측정치 [M]<sup>+</sup> 505.2610, C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 요구치 [M]<sup>+</sup> 505, 2616.

[0164]

[0165] 선택된 화합물에 대한 CAS 등록 번호는 하기와 같다: 화합물 9.1 - 95434-06-3; 화합물 4.7 - 251106-04-4; 화합물 5.1 - 217471-03-9; 화합물 5.3 - 296777-82-7; 화합물 4.4 - 4972-68-3; 및 화합물 4.6 - 6653-07-2.

[0166]

잔류하는 화합물은 출발 물질을 적절히 변경하여 전술한 방법에 상응하는 방법으로 제조하였다.

[0167]

생물학적 조사 - 방법론

[0168]

생물학적 조사는 각각의 화합물의 항세균 작용뿐만 아니라 각각의 화합물의 밸라누스 암피트리테 노플리

(*Balanus amphitrite nauplii*)의 생존력('따개비 독성'이라 일컬음) 및 발라누스 암피트리테 키프리드(*Balanus amphitrite cyprid*)의 정착('정착방지 거동'이라 일컬음)(후자가 본 연구의 목적에 특히 중요함)에 대한 효과에 초점을 맞췄다.

#### [0169] 항세균성 분석

박테리아는 해양 환경에서 매우 풍부하다. 이들 중 다수는 선체 또는 기타 잠수 물체가 될 수 있는 고체 표면 상에 생물막을 형성한다. 형성되면, 생물막은 따개비, 배좀벌레 등과 같은 오손 거대유기체의 부착 거동을 변경 시킬 수 있다(Maki et al., 1988; O'Connor, 1996; Maki et al., 2000; Huang and Hadfield, 2003). 미생물 오손은 박테리아 세포가 표면 상에 부착하여 생물막을 형성하는 것을 포함한다. 세포의 초기 부착 후에, 세포 다중층이 생물막을 형성하는 상기 층 위에 형성될 수 있다. 생물막 내의 유기체는 항생제 및 세정제에 더욱 내성이 있다.

[0171] 상기 환경에 사용되는 화학물질에 있어서, 박테리아에 대한 작용은 2가지 영향을 보유한다. 한편, 박테리아 작용은 흔히 코팅 내 방오제 붕괴에 대한 원인이 되어, 생물열화 및 빈약한 성능을 유발시킨다. 미세오손 박테리아는 또한 막 및 열교환기 표면의 오손에서 심각한 문제이다. 신규한 항세균 작용은 수처리 시스템에서 중요한 용도이다. 한편, 환경적인 측면에서, 해양 환경에 배치된 화학 제제 중 지속적이고 강한 항세균 작용은 잠재적으로 천연 미소식물(micro-flora) 상의 영향뿐만 아니라 더욱 내성적인 박테리아의 유형의 발달을 유발시킬 수 있다.

[0172] 미소오손 생물막에서 확인되는 해양 박테리아에 대한 상기 화합물의 영향을 검토하였다. 디스크 억제 분석을 적용하였다. 상기 분석은 항세균 화합물을 스크리닝하여 항세균 화합물에 대한 민감성 정도를 측정하는 데 통상적으로 사용되는 일반적인 방법이다. 상기 억제 영역의 직경은 상기 세균 유형의 민감성 정도에 비례한다. 상기 화합물은 싱가포르 연안수로부터 분리한 해양 박테리아 13 유형에 대해서 시험하였다.

[0173] 해양 박테리아 13 유형은 싱가포르 주위의 연안수에 위치한 오손 군집으로부터 분리하였다. 이는 앞선 연구에서 특성화되었으며, Teo 등 (US 특허 출원 11/265,833) 및 Choong 등(준비 중)에 보고되어 있다. 표 1은 상기 분석에 사용된 유형 목록을 제공한다. 또한, 4개의 참조 박테리아 유형이 첨가되어 시험되었다: 에스테리키아 콜리 (*Escherichia coli* )(유형 K12, ATCC 15222), 대장균(*E. coli* )(유형 DH5a), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)(유형 LMG 12228; ATCC 15692) 및 수도모나스 푸티다(*P. putida*)(유형 KT2440; ATCC 47054). 모든 박테리아를 또한 5개의 항생제에 대해서 시험하였다: 암피실린(AMP), 테트라시클린(TETR), 에리트로마이신 (ERY), 클로람페니콜(CHL) 및 스트렙토마이신(STREP).

| 유형  | 분리원   | 밀접히 관련된 유형   | 계통 발생 관계  |
|-----|---|--|---|
| S1  | PVC 패널, 풍골<br>마리나(Ponggol Marina)   | 로도볼룸<br><i>iodosum</i>   | 요도솜( <i>Rhodovulum</i> )<br>알파프로테오박테리아(Alphaproteobacteria) |
| S3  | 아크릴계 패널, 풍골<br>마리나  | 에리트로박тер<br><i>aquimaris</i> ( <i>Erythrobacter</i><br><i>aquimaris</i> )              | 알파프로테오박테리아  |
| S4  | 패널, 풍골 마리나  | 바실루스<br><i>algicola</i>  | 알기콜라( <i>Bacillus</i> G(+)) 낮은 G+C (피르미쿠트)                  |
| S9  | 베르미티드(Vermiticid)의<br>내부 관, 시그랩<br>부이(Siglap Buoy)                              | 바실루스 알기콜라  | G(+) 낮은 G+C (피르미쿠트)   |
| S10 | 스폰지 내, 시그랩 부이   | 할로바실루스<br><i>trueperi</i> ( <i>Halobacillus trueperi</i> )                             | G(+) 낮은 G+C (피르미쿠트)   |
| S14 | 사상성 조류 밀, 메인<br>페어웨이스 부이(Main<br>Fairways Buoy)                                 | 비브리오 프로바이오틱스( <i>Vibrio</i><br><i>probioticus</i> )                                    | 감마프로테오박테리아  |
| S16 | 파개비 밀, 메인<br>페어웨이스 부이   | 수도알테로모나스<br><i>piscicida</i> ( <i>Pseudoalteromonas</i><br><i>piscicida</i> )          | 감마프로테오박테리아  |
| S17 | 스폰지 밀, 메인<br>페어웨이스 부이   | 고르도니아 테레(Gordonia terrae)  | G(+) 높은 G+C (악티노박테리아)                                       |
| S18 | 이끼벌레류 밀, 메인<br>페어웨이스 부이   | 마이크로박테리움<br><i>esteraromaticum</i> ( <i>Microbacterium</i><br><i>esteraromaticum</i> ) | G(+) 높은 G+C (악티노박테리아)                                       |
| S27 | 포마토레이오스<br>크라우실(Pomatoleios<br>krausii) 위, 세인트 존스<br>아일랜드(St. John's<br>Island) | 테나시바콜룸<br><i>lutimaris</i> ( <i>Tenacibaculum</i><br><i>lutimaris</i> )                | CFB 군 (박테로이데스)  |
| S28 | 럼 추 창 플로트(Lim<br>Chu Kang float)  | 아트로박터<br><i>protoprotomial</i> ( <i>Arthrobacter</i><br><i>protoprotomial</i> )        | G(+) 높은 G+C (악티노박테리아)                                       |
| S29 | 로프 상의 해초류,<br>창기(Changi) 어장   | 바실루스 화진포엔시스( <i>Bacillus</i><br><i>hwajinpoensis</i> )                                 | G(+) 낮은 G+C (피르미쿠트)   |
| S30 | 로프 상의 해초류, 창기<br>어장   | 바실루스 보로필리쿠스( <i>Bacillus</i><br><i>borophilicus</i> )                                  | G(+) 낮은 G+C (피르미쿠트)   |

[0174]

표 1 - 싱가포로 해수의 다양한 위치로부터 분리된 선택 생물막 유형 및 이의 16S rRNA 유전자 서열의 계통 발생 관계.

[0176]

시험하려는 화합물을 포함하는 디스크를 하기와 같이 제조하였다. 항세균 분석, 순수한 화합물을 DMSO 중 2 mgml<sup>-1</sup>의 농도로 제조하였다. 비축물 25 μl를 각각의 6 mm의 살균 디스크(Macherey-Nagel #484000) 상에 펴랫팅하여 디스크당 50 μg의 혼합물을 얻었다. 동량의 DMSO를 사용하여 대조군을 위해 접종하였다.

[0177]

모든 디스크 억제 분석에 대해서, 박테리아 배지를 해양 브로트(broth)(Pronadisa #1217.00)에서 성장시켰다. 상기 배지에 디핑한 살균 스왑을 이용하여, 상기 표면에 걸친 배지를 스미어링하여 박테리아 론(lawn)에 의해 해양 아가르 플레이트를 접종시켰다. 상기 플레이트 접종 후, 항생제, 약학물 또는 대조 블랭크를 갖는 디스크를 각각의 플레이트 상에 위치시켰다. 항생제 또는 약학물의 각각의 농도를 2개의 복사체로 시험하였다. 상기 디스크를 상기 아가르 표면 상에 위치시킨 후, 플레이트를 35°C의 암실에서 밤새 항온처리하였다. 항온 처리 후, 플레이트를 대조군 및 처리된 디스크 주위를 억제 및 세정하는 영역에 대해서 실험하였다. 세정 또는 억제의 임의의 영역의 직경을 버니어 캘리퍼스를 이용하여 측정하였다. 처리당 2개의 복사체가 존재하며, 평균을 취하였다. 모든 분석에서 대조 블랭크 주위에 억제 영역이 존재하지 않았다.

방오 분석

- [0179] 순수한 화합물을 DMSO에 혼탁시키고, 초음파 처리하여 DMSO 중  $50 \text{ mg ml}^{-1}$ 의 모액을 얻었다. 상기 모액을 4 ml의 호박색 스크류캡 바이알에서  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하였다. 상기 생물검정에 대해서, 소량의 모액을 유리 신틸레이션 바이알 중 1  $\mu\text{m}$  여과된 해수에 첨가하였다. 이어서, 상기 혼탁액을 대략 10 분 동안 초음파 처리하였다. 계단 희석액을 소정 범위의 농도로 발생시켰다. 해수 중 동등량의 DMSO의 희석액을 대조군으로서 사용하였다.
- [0180] 적용되는 따개비 생물검정 방법은 Rittschof 등(1992)에 의해 우선 도입된 후, 다른 입안자(Willemsen 등, 1998)에 의해 도입되었다. 이러한 방법은 현재 신규한 화합물의 많은 방오 스크리닝을 위한 표준 실행이다.
- [0181] 독성 분석은 Rittschof 등(1992)에 의해 수정되었다. 시험에 사용되는 II기 노플리우스 유생을 싱가포르 크란지 맹그로브(Kranji mangrove)의 조간대(inter-tidal) 암벽으로부터 수집한 발라누스 암피트리테(Balanus amphitrite) 성충으로부터 얻었다. 유생을 광원점으로 유인하여 성충의 컨테이너로부터 수집하고, 새로운 해수 500 ml로 이동시켰다. 이어서, 유생을 광섬유광에 의해 재농축시키고, 분석에 첨가하였다.
- [0182] 복사체 분석을 여과된 1 ml 해수 중 2 ml의 유리 바이알(La Pha Pack® PN 11-14-0544)에 22~24 시간 동안 실시하였다. 상기 분석을 확인을 위해 반복하였다. 2개의 대조군 세트, 해수의 3개의 튜브만으로 구성된 블랭크 대조군, 및 화합물이 없는 DMSO에 의한 동등한 희석 단계로 구성된 DMSO 대조군이 있었다. 상기 화합물에 대해서, 각각의 시험 농도에 대해서 각각의 3개의 튜브가 존재한다. 상기 분석을 해수 50  $\mu\text{l}$  중 따개비 노플리우스를 첨가하여 개시하였다.  $25\text{--}27^{\circ}\text{C}$ 의 항온 처리 22~24 시간 후에, 시험 동물을 포함하는 용액을 Bogorov 트레이로 이송하고, 생존 또는 사망으로서 스코어링하였다. 빈사 상태의 유생을 죽은 것으로 스코어링하였다. 결과는 상기 분석을 반복하여 확인하였다. 데이터를 조합하고, 50% 사망률(LD50)을 유도하는 농도를 베이직 컴퓨터 프로그램(Liebermann, 1983)을 이용하는 프로비트 분석에 의해 산출하였다. 데이터가 프로비트 분석에 적합하지 않은 경우, LD50을 그래핑된 데이터로부터 추정하였다.
- [0183] 따개비 정착 분석은 Rittschof 등(1992)의 방법론을 기반으로 하였다. 필드 수집된 성충으로부터의 따개비 유생을 대략  $5 \times 10^5$ 의 1 ml당 세포의 밀도 및  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 테트라셀미스 수에시카(Tetraselmis suecica) 및 카에토세로스 무엘레리(Chaetoceros muelleri)의 1:1 부피/부피의 조류 혼합물 상에서 성장시켰다. 상기 설정에서, 유생은 5 일 후에 키프리드로 변화하였다. 상기 키프리드는  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 2~3일 동안 노화시키고, 24 시간 후 45~70% 정착하였다(Willemsen 등, 1998).
- [0184] 상기 정착 시험은 웨일 20~40개의 키프리드가 있는 직경이 34 mm x 23 mm인 7 ml의 중성 유리 바이알(Samco® T1 03N1)에서 실시하였다. 시험 용액을 요구되는 최종 농도의 2개로 제조하였다. 시험 용액 0.5 ml를 각각의 웨일에 첨가하고, 키프리드를 해수 0.5 ml 중 각각의 웨일에 이송하였다. 분석을 3회 실시하였다. 앞서와 같이, 2개의 대조군 세트, 해수의 3개의 튜브만으로 구성된 블랭크 대조군, 및 화합물이 없는 DMSO에 의한 동등한 희석 단계로 구성된 DMSO 대조군이 있다. 24 시간 후에, 부착 및 변화한 유생을 열거하고, 그 결과를 정착 백분율로서 나타내었다. 부착되지 않은 유생을 정착되지 않은 것으로 스코어링하였다. 상기 분석을 반복하고, 50% 정착 억제(ED50)를 유도하는 농도를 베이직 컴퓨터 프로그램(Lieberman, 1983)을 이용하는 프로비트 분석에 의해 또는 그 그래핑된 데이터로부터 추정하여 측정하였다.
- [0185] 치사량(LD50, 독성) 및 유효량(ED50, 정착방지)을 하기 나타내었다. LD50 및 ED50 둘 모두에 대한 화합물은 50  $\mu\text{g ml}^{-1}$ 보다 크며, 이는 시험되는 최고 농도이며, 하기 표에 포함되지 않았고, 이들은 '불활성'인 것으로 고려된다.
- [0186] 치료비 또는 LD50/ED50을 이용하여 이의 독성과 관련한 상기 화합물의 유효성을 평가하였다.
- [0187] 생물학적 조사 - 결과
- [0188] 상기 결과를 표 2(a) 및 (b)에 요약하였다. 활성이 존재하는 경우, 상기 디스크 주위에 깨끗한 영역이 관찰된다. 관찰된 억제 영역의 폭은 상기 화합물의 효능 및 이의 용해도(즉, 상기 디스크로부터 및 상기 아가르 매질로의 상기 화합물의 분산 정도)의 함수이다. 유형 S14 및 하나의 화합물, 혼합물 5.2에 대해서 임의의 작용을 나타내는 화합물은 유형 S1에 대한 작용을 갖지 않는다. 대부분의 유형에서, 로페라미드 및 Imodium®에 대해서 탐지된 작용이 존재하는 경우, 화합물 12.1, 12.2 및 대부분의 경우 4.1 및 로페라미드 동족체 4.7, 5.2, 5.3에 대해서 작용이 또한 탐지된다. 알파 탄소에서의 분자쇄화 제거(화합물 3.2, 10.5, 11.1, 11.2, 11.3 및 11.4) 또는 페닐 고리 둘 모두의 메틸 치환기로 치환(화합물 10.1 및 10.2)은 S16 박테리아 유형을 제외하고 항세균 작용의 확인되는 손실을 유도한다. 유형 S16은 다른 화합물에 비해 매우 상이한 화합물 배열에 민감하였으

며, 이는 그 유형이 상이한 약물분자구조에 반응할 수 있다는 것을 의미한다. 다음 모든 유형과는 달리, S16은 단일 알킬 사슬을 갖는 화합물(화합물 11.1, 11.2 및 11.4)에 민감하다. 결과를 시퀀싱하여, S16는 슈도알테로모나스종(*Pseudoalteromonas* sp)과 관련이 있다.

[0189] 상기 화합물 모두에서, 상기 참조 박테리아 유형에 대한 억제는 관찰되지 않았다. 이는 상기 화합물로부터 관찰된 항세균 작용이 통상의 항생제보다 낮을 수 있다는 것을 나타낸다. 그럼에도, 이는 특히 중요한 것으로 고려되지 않는데, 통상의 항생제보다 적은 작용 수준이 여전히 유용한 결과를 제공할 수 있기 때문이다.

| 화합물  | 박테리아 유형 |     |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |    |
|------|---------|-----|----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|
|      | 1       | 3   | 4  | 9  | 10 | 14 | 16 | 17 | 18  | 27 | 28 | 29 | 30 |
| 3.1  | -       | +   | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 3.4  | -       | -   | +  | +  | -  | -  | +  | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 4.1  | -       | ++  | +  | +  | +  | -  | -  | +  | +   | +  | +  | -  | -  |
| 4.3  | -       | +   | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 4.4  | -       | -   | -  | -  | -  | -  | +  | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 4.5  | -       | ++  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 4.6  | -       | -   | -  | +  | -  | -  | +  | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 4.7  | -       | ++  | ++ | ++ | ++ | -  | +  | +  | +   | -  | ++ | ++ | +  |
| 5.1  | -       | +   | -  | -  | -  | -  | +  | +  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 5.2  | +       | ++  | ++ | ++ | ++ | -  | +  | +  | +++ | -  | ++ | ++ | ++ |
| 5.3  | -       | ++  | +  | +  | ++ | -  | -  | +  | +   | -  | +  | +  | +  |
| 9.3  | -       | -   | -  | -  | +  | -  | +  | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 9.1  | -       | -   | -  | +  | -  | -  | -  | -  | +   | -  | -  | -  | -  |
| 10.4 | -       | +   | -  | +  | -  | -  | +  | -  | -   | +  | -  | -  | -  |
| 10.5 | -       | -   | -  | -  | -  | -  | ++ | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 11.1 | -       | -   | -  | -  | -  | -  | ++ | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 11.2 | -       | -   | -  | -  | -  | -  | +  | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 12.1 | -       | ++  | +  | +  | +  | -  | -  | +  | +   | +  | +  | +  | +  |
| 12.2 | -       | ++  | +  | +  | +  | -  | -  | +  | ++  | +  | +  | +  | +  |
| LOP  | -       | +++ | ++ | ++ | ++ | -  | -  | ++ | +++ | ++ | ++ | ++ | +  |
| IMD  | -       | ++  | ++ | ++ | +  | -  | +  | +  | +   | +  | ++ | ++ | +  |

표 2a: 국부에 대한 화합물의 작용은 생물막 박테리아를 분리시킨다.

| 화합물  | 박테리아 유형 |     |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |    |
|------|---------|-----|----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|
|      | 1       | 3   | 4  | 9  | 10 | 14 | 16 | 17 | 18  | 27 | 28 | 29 | 30 |
| 12.3 | -       | -   | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   | -  | -  | +  | -  |
| 12.4 | -       | +++ | +  | +  | +  | -  | -  | +  | ++  | +  | -  | +  | -  |
| 12.5 | -       | -   | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   | -  | -  | +  | -  |
| 12.6 | -       | -   | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  | -  |
| 12.7 | +       | +++ | ++ | ++ | ++ | -  | -  | ++ | +++ | +  | +  | +  | +  |

표 2b: 국부에 대한 추가 화합물의 작용은 생물막 박테리아를 분리시킨다.

- [0191] 억제 영역은 박테리아 성장이 관찰되지 않는 각각의 디스크 주변의 깨끗한 영역을 나타낸다.
- [0192] (-) 영역이 관찰되지 않음. 시험 화합물을 디스크 분석 중 박테리아에 대해서 활성을 나타내지 않는다.
- [0193] (+) 각각의 디스크 주변에 2~5 mm의 억제 영역이 관찰됨.
- [0194] (++) 5-10 mm의 영역이 관찰됨.
- [0195] (+++) 10mm 초과의 영역이 관찰됨.
- [0196] [0197] LOP= 로페라미드 순수 화합물;
- [0198] 50 µg의 활성 성분의 장입을 유도하는 DMSO에 혼탁된 Imodium®.
- [0199] 또한, 5개의 통상의 항생제를 시험하였다. 상기 결과는 표 2(c)에 나타내었다. 일반적으로, 상기 화합물은 시험된 항생제보다 덜 효과적이었으며, 상기 작용의 패턴은 상이했다.

| 박테리아 유형 | AMP  |       | TETR |       | ERY  |       | CHL   | STREP |       |
|---------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
|         | 2 µg | 10 µg | 5 µg | 30 µg | 5 µg | 15 µg | 30 µg | 10 µg | 25 µg |
| 1       | ++   | ++    | -    | -     | -    | -     | ++    | ++    | +++   |
| 3       | -    | -     | -    | -     | ++   | ++    | +++   | -     | -     |
| 4       | +++  | +++   | +    | ++    | +++  | +++   | +++   | +     | ++    |
| 9       | +    | +++   | +    | ++    | +++  | +++   | +++   | +     | +     |
| 10      | +++  | +++   | +    | +     | ++   | +++   | +++   | +     | +     |
| 14      | +    | +     | -    | +     | -    | +     | ++    | +     | +     |
| 16      | +    | +     | -    | -     | +    | +     | ++    | +     | ++    |
| 17      | -    | -     | -    | -     | +++  | +++   | +++   | +     | ++    |
| 18      | +    | ++    | -    | +     | +    | ++    | ++    | +     | ++    |
| 27      | ++   | +++   | -    | +     | ++   | ++    | +++   | -     | -     |
| 28      | +    | ++    | -    | +     | +++  | +++   | +++   | +     | ++    |
| 29      | +++  | +++   | +    | ++    | +++  | +++   | +++   | +     | ++    |
| 30      | +++  | +++   | +    | +     | ++   | ++    | ++    | +     | ++    |
| 참조예 1   | -    | +     | +    | ++    | -    | +     | ++    | +     | ++    |
| 참조예 2   | -    | +     | +    | ++    | -    | +     | ++    | -     | -     |
| 참조예 3   | -    | -     | +    | ++    | +    | +     | ++    | +     | ++    |
| 참조예 4   | -    | +     | ++   | ++    | +    | +     | ++    | +     | ++    |

표 2(c) 통상의 항생제의 활성

[0200] 참조예 1: 에스테리키아 콜리(Escherichia coli )(유형 K12; ATCC 15222)

[0201] 참조예 2: 에스테리키아 콜리(유형 DH5a)

[0202] 참조예 3: 녹농균(유형 LMG 12228; ATCC 15692)

[0203] 참조예 4: 수도모나스 푸티다(유형 KT2440; BCRC 10459)

[0204] AMP = 암페실린

[0205] TETR = 테트라시클린

[0206] ERY = 에리트로마이신

[0207] CHL = 클로라페니콜

[0208] STREP = 스트렙토마이신

[0209] [0210] 상기 화합물에 대한 LD50 및 ED50 수치를 표 3(a)에 나타내었다. 일부 화합물에 있어서, 상기 LD50 및 ED50은 50 µg/ml(시험되는 최고 농도)보다 초과이며, 따라서 작용은 존재하지만 일반적으로 상기 화합물의 추가 시험은 실시하지 않았다.

| 화합물<br>번호 | 참조<br>번호 | LD50 <sup>#</sup> | ED50* | TR      |
|-----------|----------|-------------------|-------|---------|
| 9.1       |          | 1.68              | 0.07  | 24      |
| 4.1       |          | 50                | 2.35  | 21.27 * |
| 12.3      |          | 50                | 2.76  | 18.12 * |
| 4.5       |          | 50                | 6.48  | 7.72 *  |
| 12.4      |          | 3                 | 0.47  | 6.38    |
| 12.7      |          | 1.16              | 0.26  | 6.38    |
| 12.1      |          | 9.11              | 1.5   | 6.07    |
| 12.2      |          | 9.83              | 2     | 4.92    |
| 로페라미드     |          | 1.56              | 0.37  | 4.22    |
| 10.4      |          | 50                | 15    | 3.33 *  |
| 3.1       |          | 50                | 15.1  | 3.31 *  |
| 4.4       |          | 12.35             | 5.98  | 2.07    |
| 5.3       |          | 0.66              | 0.45  | 1.47    |
| 9.2       |          | 49.24             | 50    | 0.98 *  |
| 4.3       |          | 0.82              | 1     | 0.82    |
| 4.6       |          | 2.41              | 7.92  | 0.30    |
| 4.2       |          | 14.32             | 50    | 0.29 *  |
| 3.4       |          | 8.41              | 43.93 | 0.19    |

[0211]

[0212]

표 3(a) 따개비 유생에 대한 생물활성

[0213]

\*여기서, LD50, ED50가 >50인 경우, 50의 공칭값이 상기 치료비(TR)의 추정에 대해서 부여되며, 따라서 실질적인 치료비는 추정치보다 높은/낮은 경향이 있다. 실질적으로, 화합물 4.1에 대해서, 추가 실험은 LD50가 100이 고, TR이 42.55였다. 화합물 11.3에 대해서, 추가 실험은 LD50가 88.28임을 나타내었다. 모든 잔류하는 화합물에 대해서, 작용이 존재하지만, 50보다 큰 LD50 및 ED50의 수치는 일반적으로 상기 표에 포함되지 않는다.

[0214]

<sup>#</sup>시험되는 최고 농도는 25 µg/ml였다.

[0215]

추가 5개의 화합물에 대한 시험 결과는 하기 표 3(b) 및 3(c)에 나타내었다.

| 화합물   | LD <sub>50</sub> <sup>#</sup> |
|-------|-------------------------------|
| 12.8  | 3.35                          |
| 12.9  | >25                           |
| 12.10 | >25                           |
| 12.11 | >25                           |
| 12.12 | 0.2 - 1                       |

[0216]

표 3(b): 따개비 유생에 대한 추가 화합물의 독성

[0217]

정착방지 시험에 있어서, 하기 제시된 수치는 2회 시도에 걸친 평균으로 24 시간 항온 처리 후에 정착된 키프리드의 백분율이다.

| 처리<br>/시험 농도 | 대조군<br>(해수<br>유일) | 대조군(DMSO) | 12.2 | 12.8  | 12.9  | 12.10 |
|--------------|-------------------|-----------|------|-------|-------|-------|
| 화합물 없음       | 30.43             | 35.44     |      |       |       |       |
| 0.2 µg/ml    |                   |           | 8.94 | 25.82 | 28.14 | 12.5  |
| 1 µg/ml      |                   |           | 8.42 | 8.62  | 10.56 | 13.00 |
| 5 µg/ml      |                   |           | 8.37 | 0     | 1.94  | 11.40 |
| 25 µg/ml     |                   |           | 0    | 0     | 1.32  | 17.88 |

[0219]

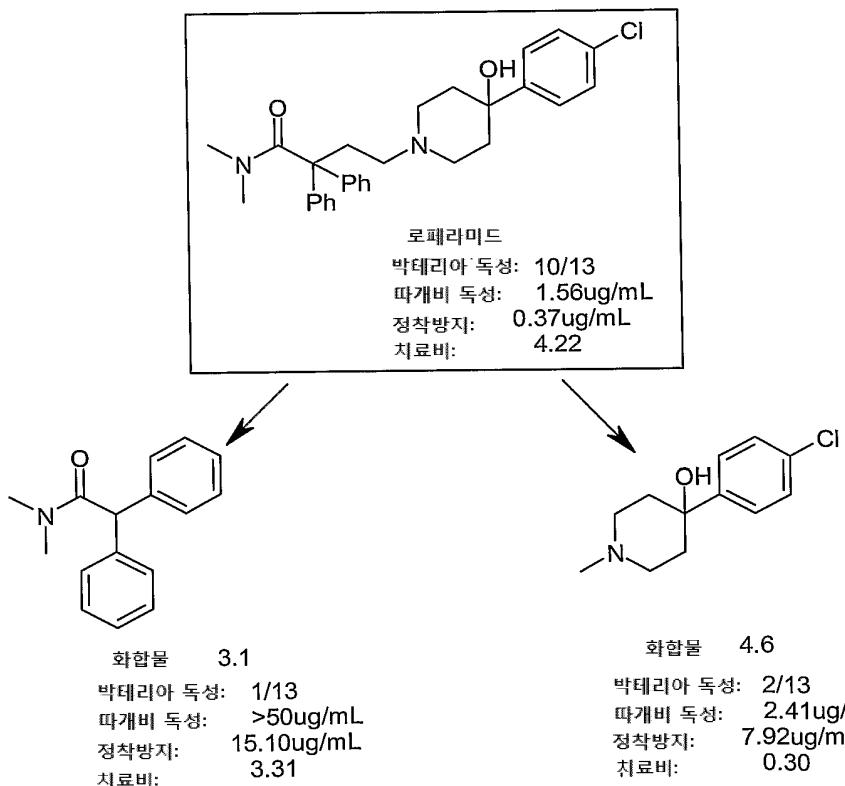
표 3(c): 따개비 유생에 대한 추가 화합물의 생물활성

[0220]

결과 논의

[0221]

개념적으로, 화합물 3.1 및 4.6는 로페라미드 모 구조체가 2개로 분할되는 경우에 얻어지는 2개의 주요 단편으로서 고려될 수 있다.



[0223]

[0224] 생물검정이 화합물 3.1 및 4.6가 탐지가능한 생물학적 작용을 유지한다는 것을 증명하는 바와 같이 생물학적 효능이 상기 단편 둘 모두에 존재한다.

[0225]

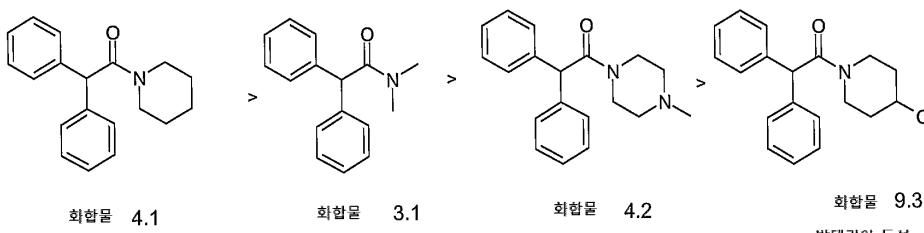
화합물 4.6에 대한 치료비 수치는 1보다 적어 독성을 나타내는 반면에, 화합물 3.1에 대한 TR은 1보다 크다. 높은 TR 수치를 갖는 화합물은 방오 화합물로서 우수한 효능을 갖는 것으로 간주되는데, 이는 상기 화합물이 치사량 아래의 농도에서 정착방지 효과를 발휘하기 때문이다.

[0226]

화합물 3.1은 일반성이 디페나미드(상품명으로는 Dymid™ 및 Enide™이 있음)인 공지된 농약이며, 이의 토양 중 미생물 촉진된 생물분해는 문서화되어 있다(Avidov 1990; Avidov 1988). Kugler 등은 방오 조성물에서의 다양한 살충제 및 제초제, 예컨대 디페나미드의 용도를 포괄하는 특허를 이미 출원하였다(Kugler, United States Patent Number 5,990,043).

[0227]

이의 소정의 TR 수치가 제시되어, 예비적인 구조-기능 연구를 화합물 3.1로부터 실시하였으며, 이는 몇몇 흥미로운 경향을 나타내었다.



[0228]

[0229] 박테리아 독성은 시험된 전체 유형에 대한 억제된 유형의 수로서 제시된다. 따개비 독성은 발라누스 암피트리테의 II기 노플리에 대한 독성에 대한 LD<sub>50, 24h</sub>( μg/mL)로서 제시된다. 정착방지 작용은 발라누스 암피트리테의 정착에 대한 ED<sub>50, 24h</sub>( μg/mL)이다.

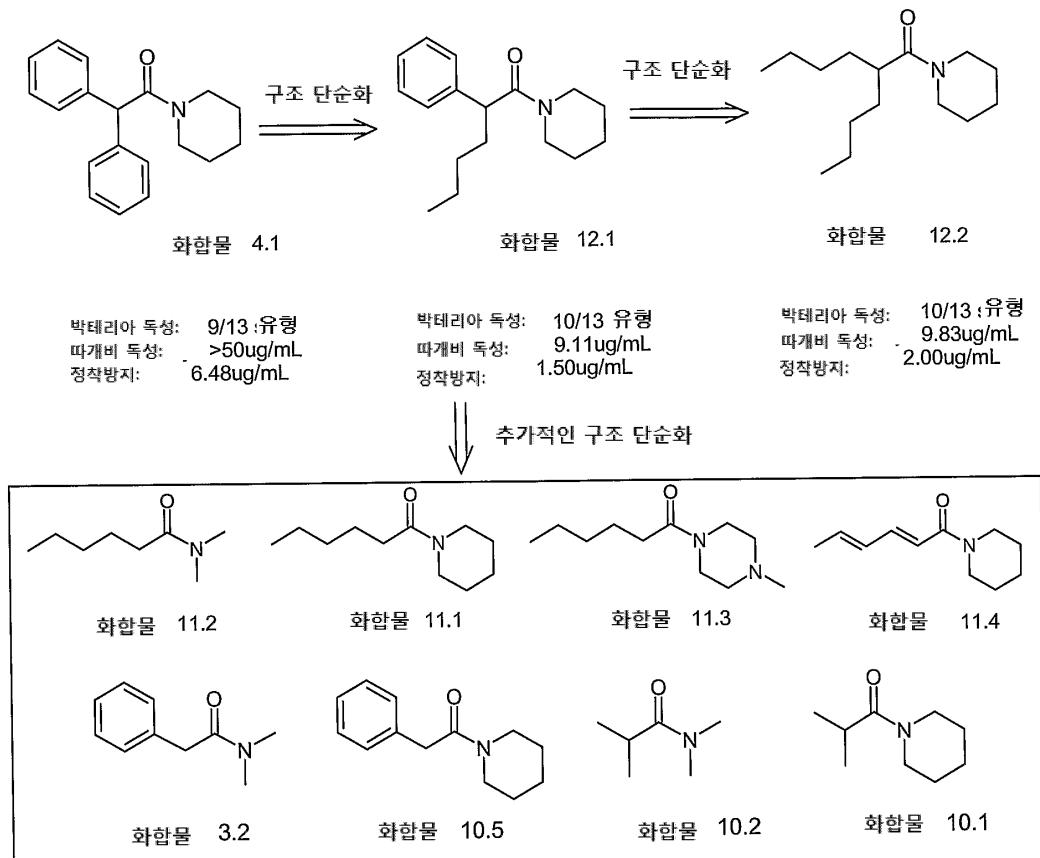
[0230]

상기 아미드 질소의 6원 고리(피페리딘) 구조체로의 통합은 항세균 및 정착방지 작용을 증가시키지만(화합물 3.1 대 화합물 4.1), N-메틸피페라진 고리로의 통합은 박테리아 독성을 감소시키고, 따개비 노풀리우스 독성을 증가시키지만, 정착방지 거동을 제거하고(화합물 4.2), 이와 동시에 상기 피페리딘 고리 상의 알콜 작용기의 부

가는 작용을 더욱 감소시킨다(화합물 9.3).

[0231]

화합물 4.1은 정착방지 작용을 나타내나, 확인가능한 노풀리우스 독성이 없어, 큰 TR 수치를 발생시킨다. 따라서, 화합물 4.1은 추가적인 구조 단순화를 위한 선도체로서 사용되었다. 화합물 4.1에 대한 작용 및 높은 TR은 놀랍게도 상기 화합물이 진경 작용(antispasmodic activity)을 나타내었음(Cheney, 1952)을 제시하며, 이는 본 원에서 확인된 작용과는 관련이 없다.



[0232]

박테리아 독성은 시험된 전체 유형에 대한 억제된 유형의 수로서 제시된다. 파개비 독성은 밸라누스 암피트리테의 II기 노풀리에 대한 독성에 대한  $\text{LD}_{50,24h}$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )로서 제시된다. 정착방지 작용은 밸라누스 암피트리테의 키프리드의 정착에 대한  $\text{ED}_{50, 24h}$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )이다.

[0234]

상기 폐닐기를 단일 n-부틸기(화합물 11.1) 또는 불포화 부틸기(화합물 11.4) 및 수소 원자 둘 모두로 치환하는 것은 화합물의 효능을 감소시킨다. 일반적으로, 하나의 폐닐기의 제거(화합물 3.2, 10.5, 11.1, 11.2, 11.3 및 11.4에서와 같이) 또는 상기 둘 모두의 메틸기에 의한 치환(화합물 10.1 및 10.2에서와 같이)을 통한 알파 탄소에서의 분자쇄화의 제거는 작용의 순수 손실을 유발시킨다는 것이 드러났다.

[0235]

그러나, 화합물 4.1에서의 폐닐 고리를 중 하나 또는 둘 모두를 n-부틸 사슬로 치환하는 것(예를 들어, 화합물 12.1 및 12.2)은 작용의 주목할만한 손실을 유발시키지 않는다.

[0236]

화합물 12.3 중 피페리딘 고리의 제거는 항세균 작용의 손실을 야기하나, 파개비 유생에 대한 생물활성은 유지된다. 상기 알킬 사슬 상의 -OH기의 첨가는 작용 감소를 유발시킨다. 알킬 사슬 상의 이중 결합의 첨가는 12.1 및 12.2에 비해서 주된 작용 변화를 유발시키지 않는다.

[0237]

가장 효과적인 화합물(여기서,  $\text{LD}_{50}$  및  $\text{ED}_{50}$ 은  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  미만이고 TR 수치는 1 초과임)은 순서대로 화합물 9.1, 5.3, 12.1, 12.2, 12.4, 12.7 및 12.8이다.

[0238]

화합물 4.3 및 4.6에 대한  $\text{LD}_{50}$  및  $\text{ED}_{50}$ 은 또한  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  미만이었고, 이의 TR 수치는 1 미만이며, 이는 상기 화합물이 방충제보다 더욱 독성이 있다는 것을 나타낸다. 상기 활성 화합물 중, 화합물 12.1(앞선 합성에 대해서 문헌[Marlensson, 1960] 참조), 12.2, 12.4, 12.7 및 12.8는 가장 유망한 항세균 및/또는 방오 제제를 나타낸다.

- [0239] 따개비에 대해서 높은 치료비를 갖는 화합물 중, 화합물 12.2, 12.4 및 12.7이 가장 단순한 화학 형태를 보유한다. 상기 분자 둘 모두는 또한 박테리아에 대해서 작용성이 있으며, 이의 작용은 로페라미드에 대등(또는 보다 월등)하다. 이러한 화합물은 대부분의 기존 방오 화합물보다 구조가 더욱 작고 단순하며, 어떠한 할로젠판 및 방향족 고리 구조체도 갖지 않는다. 따라서, 상기 화합물은 환경적으로 양호한 방오제이다.
- [0240] 본 발명의 화합물은 상당한 방오 효과를 얻기 위해 구리를 첨가하는 데 많이 의존하는 기존 기술에 대한 유기 대체물을 상기 방오 코팅 시장에 제공한다는 상당한 이점을 가진다. 본 발명자가 개발한 화합물은 금속을 함유하지 않아 해양 환경에 대한 독성을 감소시킨 첨가제를 제조하는 데 용이하고 저렴하게 사용할 수 있다. 특히, 화합물 12.2는 어떠한 할로젠판 또는 방향족 고리 구조체도 포함하지 않는다.
- [0241] 상기 화합물은 기존의 아크릴레이트 페인트에 배합될 수 있으며, 따라서 현 코팅 옵션의 실질적인 대안이다. 더욱이, 이의 단순한 구조로 인해, 상기 화합물은 해양 환경에서 박테리아 수단에 의한 분해에 매력적인 후보이며, 축적되거나 향후 건강 위험을 제기하는 경향이 덜하다. 또한, 기존 유기 살생제, 예컨대 Diuron® 및 Sea-Nine®가 생물축적 및 해양 환경에 대한 유해 효과를 유발시켰다는 점에서, 본 발명의 화합물은 통상의 금속계 첨가물에 대한 가치있는 대안물을 나타낸다.
- [0242] 참조 문헌
- [0243] 다수의 특허 및 공개 문헌을 인용하여 본 발명 및 본 발명과 관련된 종래 기술을 더욱 충분히 기술하고 개시한다. 이러한 참조 문헌의 전체 인용이 하기 제시된다. 상기 참조 문헌 각각은 그 전체로 각각의 개별 참조 문헌이 참조 인용되는 것이 구체적이고 개별적으로 명시되는 동일한 정도로 본 개시에 인용된다.
- Avidov, E.; Aharonson, N.; Katan, J. 'Involvement of soil microorganisms in the accelerated degradation of diphenamid', *Weed Science* 1990, 38(2), 186-93.
- Avidov, E.; Aharonson, N.; Katan, J. 'Accelerated degradation of diphenamid in soils and means for its control', *Weed Science* 1988, 36(4), 519-23.
- Bellas J, A Hilvarsson, G Birgersson & A Granmo, 2006. 'Effects of medetomidine, a novel antifouling agent, on the burrowing *Abra nitida* (Möller)', *Chemosphere* 65: 575-582.
- Budavari, S.; O'Neil, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Kinneary, J. F. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, Twelfth Edition, Whitehouse Station, New Jersey, 1996.
- Cheney, L. C.; Wheatley, W. B.; Speeter, M. E.; Byrd, W. M.; Fitzgibbon, W. E.; Minor, W. F.; Binkley, S. B. 'Basic amides as antispasmodic agents. I.', *J. Org. Chem.* 1952, 17, 770-7.
- Choong, A. M-F, JS Maki, Juriani Tan bte Ikhwan, C-L Chen, D Rittschof & S L-M Teo (in prep). Pharmaceuticals as antifoulants: inhibition of growth and effects on adhesion of marine bacteria.
- Harino H, Y Yamamoto, S Eguchi, S Kawai, Y Kurokawa, T Arai, M Ohji, H Okamura & N Miyazaki, 2007. Concentrations of Antifouling Biocides in Sediment and Mussel Samples Collected from Otsuchi Bay, Japan. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 52: 179-188.
- Huang S-Y, Michael G. Hadfield. 2003. Composition and density of bacterial biofilms determine larval settlement of the polychaete *Hydrodides elegans*. *Marine Ecology Progress Series* 260: 161-172.
- Kleemann, A.; Engel, J. (eds), *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, Fourth Edition, Thieme, New York, 2001, pp. 1186-1187.
- Kugler, M.; Londershausen, M.; Schrage, H.; Uhr, H.; Kunisch, F., 'Anti-fouling Compositions', US Patent File 5,990,043, 23 November 1999.

- Liebermann HR, 1983. Estimating LD50 using the probit technique: a basic computer program. *Drug Chern Toxicol* 6:111-116.
- Maki JS, D Rittschof, JD Costlow & R Mitchell, 1988. Inhibition of attachment of larval barnacles, *Balanus amphitrite*, by bacterial surface films. *Mar Biol.* 97: 199-206.
- Maki JS, L Ding, J Stokes, JH Kavouras & D Rittschof, 2000. Substratum/bacterial interactions and larval attachment: films and exopolysaccharides of *Haomonas marina* (ATCC 25374) and their effect on barnacle cypris larvae, *Balanus amphitrite* Darwin. *Biofouling* 16: 159-170.
- Marlensson, O.; Nilsson, E. 'Alkylation-type substitution and ester condensation at the  $\alpha$ -position of N,N-disubstituted amides of arylacetic acids', *Acta Chemica Scandinavica* 1960, 14, 1129-50.
- O'Connor, N.J., and Richardson, D.L. 1996. Effects of bacterial films on attachment of barnacle (*Balanus improvisus* Darwin) larvae: laboratory and field studies. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology* 206:69-81.
- Rittschof D, AS Clare, DJ Gerhart, Sr Avelin Mary & J Bonaventura, 1992. Barnacle in-vitro assays for biologically active substances: toxicity and settlement inhibition assays using mass cultured *Balanus amphitrite amphitrite* Darwin. *Biofouling* 6: 115-122.
- Rittschof D, 2000. Natural product antifoulants: one perspective on the challenges related to coatings development. *Biofouling* 15: 199-127.
- Rittschof D, 2001. Natural product antifoulants and coatings development. In: McClintock J, Baker P (eds) *Marine Chemical Ecology*, CRC Press, NY, pp 543-557.
- Rittschof Dan, Chien-Houng Lai, Lai-Mun Kok & Serena Lay-Ming Teo (2003). Pharmaceuticals as antifoulants: concepts and principles. *Biofouling* Vol. 19 (Supplement), pp. 207-212.
- US Patent File 11/265,833. Method for biocidal and/or biostatic treatment and compositions therefore. S. L-M Teo, A M-F Choong, Sin T-M, D Rittschof, JS Maki. USPTO, 2006.
- Voulvoulis, N, 2006. Antifouling paint booster biocides: occurrence and partitioning in water and sediments. In: Konstantinou, I. K. (ed). *Antifouling Paint Biocides. The Handbook of Environmental Chemistry*, Volume 5, Part 0, pp.155-170. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg.
- Willemsen PR, K Overbeke, A Suurmond, 1998. Repetitive testing of TBTO, Sea-Nine 211 and famesol using *Balanus amphitrite* (Darwin) cypris larvae: variability in larval sensitivity. *Biofouling* 12:133-147.

[0245]