(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07H 17/08

(11) 공개번호 특2002-0007397
(43) 공개일자 2002년01월26일

(21) 출원번호 10-2001-7014046
(22) 출원일자 2001년11월02일
번역문 제출일자 2001년11월02일
(86) 국제출원번호 PCT/HR2000/00013
(86) 국제출원출원일자 2000년05월02일
(87) 국제공개번호 WO 2000/66603
(87) 국제공개일자 2000년11월09일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쏘, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 P990130A 1999년05월03일 크로아티아(HR)

(71) 출원인 플리바 파마세우츠카 인두스트리야, 디오닉코, 드러스트보
추후보정
크로아티아 에이치알-10000 쟈그레브 울리카 그라다 부코바라 49

(72) 발명자 마루식 - 이스투크조리차
크로아티아10430사모보르프라나컬시니차11
쿠준드직네드젤코
크로아티아10000자그렙슬라벤스코그4
코브레헬가브릴라
크로아티아10000자그렙도브리세제사리차8
무타크스테판
크로아티아10000자그렙자그네데1
마르식나타사
크로아티아10000자그렙노바체스타1

(74) 대리인 특허법인코리아나

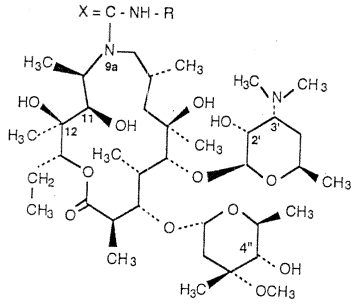
심사청구 : 없음

# (54) 9-데옥소-9A-아자-9A-호모에리스로마이신 A의 할로유도체들

## 요약

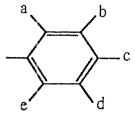
본 발명은 화학식 I의 9a-N-(N'-아릴카르바모일)- 및 9a-N-(N'-아릴티오카르바모일)-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 할로 유도체, 및 무기산 또는 유기산과 그들의 약학적으로 허용가능한 부가 염, 그들의 제조 방법, 그들을 함유한 약학적 조성물, 및 세균 감염의 치료 또는 예방을 위한 상기 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]




[식 중, R 은 화학식 II의 치환된 아릴기를 나타내고;

[화학식 II]



(식 중, 치환체 a, b, c, d 및 e 는 동일하거나 상이하며 그들 중의 하나 이상이 할로, ($C_1$-$C_6$)할로알킬 또는 ($C_1$-$C_6$)할로알콕시기를 나타내고, 나머지는 수소, 할로, ($C_1$-$C_6$)알킬 또는 ($C_1$-$C_6$)알콕시기를 나타낸다), X는 산소 또는 황을 나타낸다].

색인어
9a-N-(N'-아릴카르바모일), 9a-N-(N'-아릴티오카르바모일), 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A, 할로 유도체, 약학적 조성물

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 매크로리드 항생제 종류인 에리스로마이신 A 로부터 신규 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 특히 9a-N-(N'-아릴카르바모일)- 및 9a-N-(N'-아릴티오카르바모일)-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 할로 유도체, 무기산 또는 유기산과 그들의 약학적으로 허용가능한 부가 염, 그들의 제조 방법, 그들을 함유한 약학적 조성물 및 세균 감염의 치료 또는 예방을 위한 상기 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

### 배경기술

에리스로마이신 A 는 구조가 C-9 케톤 및 두 개의 당인 L-클라디노스(cladinose) 및 D-데소사민(desosamine)이 분자의 아글리콘 부분(aglycone moiety)의 C-3 및 C-5 위치에 글리코시드 결합된 14 원자 락톤 고리가 특징인 매크로리드 항생제이다 (McGuire, Antibiot. Chemother., 1952;2:281). 히드록실아민-히드로클로라이드와 C-9의 옥심화, 수득된 9(E)-옥심의 Beckmann 재배열 및 수득된 6,9-이미노에테르의 환원으로, 15 원자 아자락톤 고리를 가진 첫번째 반합성 매크로리드인 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 를 수득한다 (Kobrehel G. 등, US 4,328,334,5/1982).

카르복실산 무수물로 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 를 선택적으로 아실화함으로써, 해당하는 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라아실 유도체를 합성하고 에틸렌 카르보네이트를 이용한 에스테르 교환 반응에 이은 아실화로, 11,12-사이클릭 카르보네이트 및 이의 아실 유도체를 합성한다 (Djokic S. 등, J. Antibiotics 40, 1006-1015, 1987).

Eschweiler-Clark 방법에 따라 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 2차 9a-아미노 그룹의 환원적 메틸화로, 9a-아잘리드 항생제의 신규 종의 하나의 원형인 9-데옥소-9a-메틸-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (아지스로마이신, azithromycin)를 합성한다 (Kobrehel G. 등, BE 892 357,7/1982). 아지스로마이신은 그람 음성 세균을 포함하여 광범위한 항생 스펙트럼에다가, 장기간의 생물학적 반감기, 적용점으로의 특이적 수송 기작 및 단기간의 치료 기간의 특징이 있다. 아지스로마이신은 인체 식세포 내로 쉽게 통과하고 축적되기 때문에 세포내 병원성 미생물 종인 레지오넬라, 클라미디아 및 헬리코박터에 대해 개선된 작용을 보인다. Bright G. M. 등(J. Antibiotics 41, 1092-1047,1987)은 아지스로마인신의 일련의 9-a-N-알킬 유사 화합물을 합성하고, 4"-히드록시기의 에피머화 및 해당하는 4"-아미노 유도체의 제조를 기재했다.

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 9a,11-사이클릭 에테르의 합성 및 항세균 활성이 US 4,492,688,1/1985(Bright G. M.)에 기재되어 있다. 9-데옥소-9a-아자-11-데옥시-9a-호모에리스로마이신 A 및 이의O-메틸 유도체의 9a,11-사이클릭 카르바메이트의 제조 및 활성 스펙트럼이 US 5,434,140,7/1995(Kobrehel G. 등)에 기재되어 있다.

최근에, Blizzard T. A. 등(WO 99/00125,7/98)은 9a-아잘리드 종으로부터 3-케토 유도체 합성에서의 중간체로서 신규 9a-N,6-O-메틸렌-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 유도체 및 해당하는 9a-N,6-O-카르바메이트를 기재했다.

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 와 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트의 반응으로, 해당하는 9a-N-(N'-카르바모일)- 및 9a-N-(N'-티오카르바모일) 유도체를 제조할 수 있다는 것이 기재되어 있다(Kujundzic N. 등, US 5,629,296,5/97). 본 발명은 N'-($C_1$-$C_3$)알킬카르바모일, N'-아릴카르바모일 및 N'-아랄킬카르바모일 유도체 및 그들 각각의 티오카르바모일 유사 화합물에 관한 것이다. 상기 9a-아잘리드의 항세균 스펙트럼은 아지스로마이신의 작용과 유사할지라도, 효율성은 가장 활성이 강한 것(N'-나프틸카르바모일 및 N'-벤질티오카르바모일 유도체)조차도 2 내지 8배 낮다.

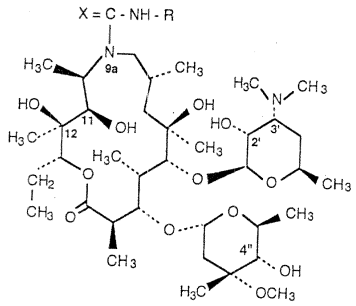
공지의 설립된 선행기술에 따르면, 본 발명의 목적인 9a-N-(N'-아릴카르바모일)- 및 9a-N-(N'-아릴티오카르바모일)-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 할로 유도체, 무기산 또는 유기산과 그들의 약학적으로 허용가능한 부가 염, 그들의 제조 방법, 그들을 함유한 약학적 조성물의 제조 방법, 및 세균 감염의 치료 또는 예방을 위한 상기 약학적 조성물의 용도는 지금까지는 기재되어 있지 않다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 방향족 고리상의 하나 이상의 치환체가 할로, ($C_1$-$C_6$)할로알킬 또는 ($C_1$-$C_6$)할로알콕시기를 나타내는 신규 9a-N-(N'-아릴카르바모일)- 및 9a-N-(N'-아릴티오카르바모일)-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 제조이다. 본 발명의 신규 9a-아잘리드는 감수성 및 저항성 그람 양성 및 그람 음성 미생물에 대한 작용을 포함하여 광대한 항세균 작용 스펙트럼의 특징이 있다.

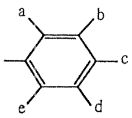
화학식 I의 9a-N-(N'-아릴카르바모일)- 및 9a-N-(N'-아릴티오카르바모일)-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 할로 유도체, 및 무기산 또는 유기산과 그들의 약학적으로 허용가능한 부가 염은 비 양자성 용매, 바람직하게는 톨루엔에서, 상온 또는 상승된 온도에서, 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 와 화학식 III 의 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트의 반응으로 제조할 수 있다는 것이 발견되었다:

화학식 I




[식 중, R 은 화학식 II의 치환된 아릴기를 나타내고;

화학식 II




(식 중, 치환체 a, b, c, d 및 e 는 동일하거나 상이하며 그들 중의 하나 이상이 할로, ($C_1$-$C_6$)할로알킬 또는 ($C_1$-$C_6$)할로알콕시기를 나타내고 나머지는 수소, 할로, ($C_1$-$C_6$)알킬 또는 ($C_1$-$C_6$)알콕시기를 나타낸다), X는 산소 또는 황을 나타낸다].

화학식 III

R - N = C = X

[식 중, R 및 X 는 상기와 같다].

반응 종결후, 감압하에 증발 및 임의로 실리카 겔 컬럼에서의 크로마토그래피 또는 재결정화와 같은 표준 기술을 사용하여 생성물을 단리한다.

더욱이, 본 발명의 목적은 인정된 의약 관례에 따라, 비독성이고 인체 조직 또는 하등 동물의 조직과 접촉할 때 자극이나 알레르기 반응을 일으키지 않는 약학적으로 허용가능한 부가 염이다. 용어 " 약학적으로 허용가능한 염" 은 비독성 무기산 또는 유기산과의 화학식 I의 화합물의 부가 염에 관한 것이다. 그들을 본 발명의 화합물의 단리 또는 정제 과정에서 원위치에서, 또는 이어서 단리된 염기의 3'-디메틸아미노기를 등몰량의 하나 이상의 적당한 무기산 또는 유기산과 반응시킴으로써 제조한다. 적당한 무기산은 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산 또는 과염소산이고 유기산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 벤조산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산, 라우릴술폰산, 아디프산, 아스코르브산, 캄파산, 글루콘산, 푸마르산, 스테아르산, 팔미트산, 숙산산, 에틸숙신산, 락토비온산, 옥살산, 살리실산 및 유사한 산들이다. 염기와 적당한 산의 반응을 불활성 용매에서 수행하고 부가 염은 용매의 증발, 또는 대안적으로 자발적인 침전 또는 비극성 공용매의 첨가로 인한 침전 후에 여과에 의해 단리한다.

화학식 I의 9a-N-(N'-아릴카르바모일)- 및 9a-N-(N'-아릴티오카르바모일)-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 신규 할로 유도체 및 무기산 또는 유기산과 그들의 약학적으로 허용가능한 부가 염은 효과적인 항세균 활성을 가지고 있다. 신규 화합물들의 시험관내에서의 작용을 일련의 표준 및 저항성 시험 미생물에서 조사하였다. 일반적으로, 9a-N-(N'-티오카르바모일) 유도체가 9a-N-(N'-카르바모일) 유도체보다 더 활성이 있다는 것을S. aureus, E. faecalis및S. pneumoniae에 대한 할로아릴 유도체의 유효성을 조사함으로써 증명하였다. N'-플루오로아릴 유도체가 가장 활성이 컸다. 치환 위치는 활성에 영향을 주지 않았으나, 2 번 위치에 치환된 할로아릴카르바모일 유도체가 시험관 내에서 최상의 항세균 활성을 가지고 있었다. N'-($C_1$-$C_6$)할로알킬카르바모일 유도체에서 유사한 특징이 관찰되었다.

그러나, 일련의 티오카르바모일 유사 화합물 중에서, N'-(3-트리플루오로메틸)아릴티오카르바모일 유도체가 가장 활성이 있는 것으로 나타났고, 에리스로마이신에 감수성인 시험 미생물에 대한 활성에 더하여, 또한 저항성 균주에 대해서도 활성을 보여 주었다.

본 발명의 목적은 또한 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 비독성의 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학적 조성물이다. 용어 " 약학적으로 허용가능한 담체" 는 비독성 불활성 고체, 반고체, 액체 충전물, 희석제 등을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 담체로 이용될 수 있는 물질은 락토오스, 글루코오스 또는 사카로오스와 같은 당, 전분, 셀룰로오스 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 에틸 셀룰로오스와 같은 그의 유도체, 젤라틴, 활석, 땅콩 기름, 참기름, 콩기름, 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜, 에틸 아세테이트 또는 에틸 라우레이트와 같은 에스테르, 한천, 수산화마그네슘 또는 수산화알루미늄과 같은 완충제, 발열물질이 없는 물, 등장액, 링거액, 에탄올, 인산 완충액, 향료, 착색제, 감미제 등이다.

본 발명의 약학적 조성물은 경구로, 비경구로, 질내로, 직장으로 또는 복강내로 인체 및 동물에 투여할 수 있다. 경구 적용을 위한 액체 제형물은 약학적으로 허용가능한 에멀션, 미세에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 일릭서를 포함한다. 활성 성분에 더하여, 액체 제형물은 또한 물 또는 다른 용매와 같은 불활성 희석제 및 다양한 첨가제를 함유할 수 있다. 멸균 수성 현탁액과 같은 주입 형태는 공지의 방법에 따라 제형화한다.

본 발명의 다른 목적은 인체 및 동물에서의 세균 감염의 치료 또는 예방 방법인데, 이는 필요 또는 예방의 경우에, 치료 작용을 완성하는데 필요한 시간동안 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 적용하는 것을 포함한다. " 치료적 유효량"

은 유용성과 위험의 상호작용을 조심스럽게 관찰하면서 어떤 의료 적용에서 세균 감염의 치료를 위한 물질의 충분한 양을 의미한다. 일회 또는 여러번 투여로 인체 또는 동물에 적용시 본 발명의 화합물의 매일 투여 총량은 체중 kg 당 0.01 내지 50 mg이다. 일반적으로, 본 발명에 따른 치료법은, 필요한 경우에, 일회 또는 여러번 투여로 1일 10 내지 100 mg 의 화학식 I의 화합물의 투여를 포함한다.

본 발명의 9a-N-(N'-아릴카르바모일)- 및 9a-N-(N'-아릴티오카르바모일)-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 할로 유도체의 제조 방법은 그들에 제한되지 않는 것으로 해석되는 하기 실시예로 설명된다.

## 실시예

### 실시예 1

9-데옥소-9a-N-{N'-[(2-플루오로-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 2-플루오로페닐 이소시아네이트 (0.61g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(3.81g)을 수득한다. 디에틸 에테르-석유 에테르 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 표제 생성물(2.74g)을 수득한다:

M.p. 129-132℃

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3468, 2973, 2937, 1732, 1668, 1619, 1533, 1455, 1380, 1324, 1253, 1167, 1094, 1054, 1013, 958, 897, 834, 753.

FAB-MS 872 $[MH^+]$

### 실시예 2

9-데옥소-9a-N-{N'-[(2-플루오로-페닐)티오카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 2-플루오로페닐 이소티오시아네이트 (0.69g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 상온에서 12시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(3.45g)을 수득한다. 아세톤-석유 에테르 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(2.05g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3431, 2971, 2936, 1729, 1620, 1514, 1457, 1380, 1314, 1280, 1167, 1094, 1052, 1012, 958, 896, 831, 756.

FAB-MS 888 $[MH^+]$

### 실시예 3

9-데옥소-9a-N-{N'-[(2-클로로-페닐)티오카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 2-클로로페닐 이소티오시아네이트 (0.76g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 40℃의 온도에서 12시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(3.51g)을 수득한다. 아세톤-석유 에테르 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(2.24g)을 수득한다:

IR (KBr) cm $^{-1}$ 3411, 2972, 2937, 2058, 1726, 1593, 1520, 1494, 1456, 1379, 1310, 1244, 1168, 1093, 1054, 1014, 958, 897, 834, 754, 735.

FAB-MS 904 [MH $^{+}$ ]

실시예 4

9-데옥소-9a-N-{N'-[(2-클로로-6-메틸-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (1.5g; 0.00204 몰), 2-클로로-6-메틸-페닐이소시아네이트 (0.37g; 0.00228 몰) 및 톨루엔 (15ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(1.85g)을 수득한다. 메틸렌 클로라이드-메탄올 90:5의 용매 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼에서의 크로마토그래피에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(1.36g)을 수득한다:

IR (KBr) cm $^{-1}$ 3437, 2973, 2937, 1732, 1645, 1595, 1510, 1456, 1379, 1280, 1167, 1010, 1053, 1014, 959, 897, 864, 835, 771.

실시예 5

9-데옥소-9a-N-{N'-[(3-플루오로-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 3-플루오로페닐 이소시아네이트 (0.61g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(3.60g)을 수득한다. 아세톤-석유 에테르 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(2.64g)을 수득한다:

M.p. 140-143℃

IR (KBr) cm $^{-1}$ 3454, 2975, 2939, 1712, 1651, 1602, 1537, 1494, 1443, 1380, 1317, 1278, 1247, 1167, 1053, 1013, 959, 896, 865, 835, 772, 681.

FAB-MS 872 [MH $^{+}$ ]

실시예 6

9-데옥소-9a-N-{N'-[(3-클로로-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 3-클로로페닐 이소시아네이트 (0.68g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(3.52g)을 수득한다. 디에틸 에테르로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(1.29g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3452, 2974, 2939, 2787, 1731, 1669, 1592, 1526, 1484, 1456, 1423, 1380, 1300, 1274, 1246, 1167, 1110, 1013, 958, 897, 834, 775, 681.

$^{1}H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-6.94 (Ph), 4.93 (H-13), 4.81 (H-1"), 4.42 (H-1'), 4.06 (H-5"), 4.04 (H-3), 3.90 (H-11), 3.83 (H-9a), 3.56 (H-5'), 3.51 (H-5), 3.32 (H-2'), 3.28 (3"-$OCH_3$), 2.96 (H-4"), 2.70 (H-2), 2.59 (H-3'), 2.46 (H-9b), 2.38 (H-8), 2.36 (3'-$N(CH_3)_2$), 2.30 (H-2"a), 1.94 (H-14a), 1.89 (H-4), 1.72 (H-4'), 1.58 (H-14b), 1.54 (H-2"b), 1.42 (10-$CH_3$), 1.27 (2-$CH_3$), 1.23 (5"-$CH_3$), 1.21 (3"-$CH_3$), 1.19 (10-$CH_3$), 1.17 (12-$CH_3$), 1.15 (5'-$CH_3$), 1.07 (4-$CH_3$), 1.07 (8-$CH_3$), 0.93 (15-$CH_3$).

$^{13}C$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.0 (9a-NC*O*NH), 176.8 (C-1), 140.5, 134.2, 129.5, 122.4, 119.5, 117.5 (Ph), 104.4 (C-1'), 95.9 (C-1"), 87.8 (C-5). 79.2 (C-3), 78.2 (C-13), 77.4 (C-4"), 74.7 (C-11), 74.5, 74.4 (C-6 and C-12), 72.5 (C-3"), 70.5 (C-2'), 69.1 (C-5'), 65.8 (C-5"), 64.5 (C-3'), 49.1 (3"-$OCH_3$), 46.3 (C-2), 41.2 (C-4), 40.1 [3'-$N(CH_3)_2$], 34.7 (C-2"), 29.0 (C-4'), 27.2 (C-8), 21.8 (C-14), 21.3 (8-$CH_3$), 20.8 (5'-$CH_3$), 21.1 (3"-$CH_3$), 17.5 (5"-$CH_3$), 17.0 (12-$CH_3$), 15.1 (2-$CH_3$), 13.1 (10-$CH_3$), 11.0 (15-$CH_3$), 9.8 (4-$CH_3$).

FAB-MS 888.4 [$MH^+$]

실시예 7

9-데옥소-9a-N-{N'-[(3-브로모-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (1.5g; 0.00204 몰), 3-브로모페닐 이소시아네이트 (0.44g; 0.00228 몰) 및 톨루엔 (20ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(1.94g)을 수득한다. 아세톤-석유 에테르 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3446, 3291, 2974, 2936, 1727, 1638, 1582, 1546, 1475, 1418, 1402, 1381, 1312, 1286, 1226, 1167, 1066, 995, 874, 855, 788, 774, 745, 685, 641.

FAB-MS [$MH^+$]

실시예 8

9-데옥소-9a-N-{N'-[(3-플루오로-페닐)티오카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 3-플루오로페닐-이소티오시아네이트 (0.6g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 50℃의 온도에서 24시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(3.25g)을 수득한다. 메틸렌 클로라이드-메탄올 9:1의 용매 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼에서의 크로마토그래피에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(1.08g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3435, 2971, 2937, 1728, 1712, 1611, 1515, 1493, 1456, 1379, 1313, 1279, 1168, 1093, 1052, 1011, 959, 896, 832, 778, 727, 636.

FAB-MS 888 [$MH^+$]

실시예 9

9-데옥소-9a-N-{N'-[(3-클로로-페닐)티오카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 3-클로로페닐이소티오시아네이트 (0.76g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 40℃의 온도에서 24시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(3.51g)을 수득한다. 디에틸 에테르로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(2.25g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3436, 2974, 2938, 1712, 1683, 1594, 1483, 1460, 1424, 1378, 1308, 1167, 1092, 1053, 1014, 958, 896, 835, 782, 727.

$^{1}H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.12 (Ph), 4.85 (H-1''), 4.81 (H-13), 4.42 (H-1'), 4.11 (H-3), 4.08 (H-5''), 3.50 (H-5'), 3.48 (H-5), 3.29 (3''-$OCH_3$), 3.25 (H-2'), 3.04 (H-9a), 3.02 (H-4''), 2.80 (H-2), 2.64 (H-10), 2.54 (H-3'), 2.35 (H-2''a), 2.30 (3'-$N(CH_3)_2$), 1.88 (H-4), 1.78 (H-8), 1.69 (H-4'), 1.29 1.58 (H-14b), 1.56 (H-2''b), 1.32 (6-$CH_3$), 1.29 (5''-$CH_3$), 1.29 (12-$CH_3$), 1.21 (5'-$CH_3$), 1.21 (2-$CH_3$), 1.19 (10-$CH_3$), 1.09 (4-$CH_3$), 1.08 (3''-$CH_3$), 0.95 (8-$CH_3$), 0.91 (15-$CH_3$).

$^{13}C$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 183.2 (9a-NS*O*NH), 177.8 (C-1), 141.1, 133.6, 131.0, 129.3, 127.4, 125.7, 123.68 (Ph), 103.8 (C-1'), 95.1 (C-1''), 86.1 (C-5), 79.5 (C-3), 77.9 (C-13), 77.6 (C-4''), 72.4 (C-3''), 70.6 (C-2'), 68.9 (C-5'), 65.4 (C-5''), 64.9 (C-3'), 56.7 (C-9), 56.5 (C-10), 49.2 (3''-$OCH_3$), 44.9 (C-2), 41.8 (C-7), 41.3 (C-4), 40.2 [3'-$N(CH_3)_2$], 34.7 (C-2''), 29.3 (C-8), 28.9 (C-4'), 27.0 (6-$CH_3$), 21.7 (C-14), 21.3 (8-$CH_3$), 21.2 (5'-$CH_3$), 21.0 (3''-$CH_3$), 18.1 (5''-$CH_3$), 16.9 (12-$CH_3$), 15.7 (2-$CH_3$), 14.9 (10-$CH_3$), 11.0 (15-$CH_3$), 9.5 (4-$CH_3$).

FAB-MS 904 [$MH^+$]

실시예 10

9-데옥소-9a-N-{N'-[(3-브로모-페닐)티오카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (1.5g; 0.00204 몰), 97% 3-브로모페닐이소티오시아네이트 (0.49g; 0.00228 몰) 및 톨루엔 (20ml)을 60℃의 온도에서 24시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(1.92g)을 수득한다. 아세톤-석유 에테르 시스템으로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(0.99g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3434, 2970, 2936, 2024, 1730, 1591, 1456, 1379, 1310, 1167, 1093, 1052, 1012, 958, 896, 832, 777, 730, 636.

FAB-MS 948 [$MH^+$]

실시예 11

9-데옥소-9a-N-{N'-[(4-클로로-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 4-클로로페닐이소시아네이트 (0.68g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(3.54g)을 수득한다. 뜨거운 아세톤으로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(2.16g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3444, 2975, 2938, 1713, 1651, 1593, 1520, 1495, 1457, 1379, 1305, 1244, 1166, 1092, 1053, 1013, 959, 896, 829, 755.

FAB-MS 888.4 [$MH^+$]

실시예 12

9-데옥소-9a-N-{N'-[(4-브로모-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 4-브로모페닐이소시아네이트 (0.89g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(4.30g)을 수득한다. 아세톤-석유 에테르 혼합물부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(2.20g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3531, 3438, 2977, 2938, 1708, 1683, 1651, 1589, 1520, 1492, 1460, 1377, 1305, 1287, 1244, 1165, 1092, 1053, 1012, 959, 864, 825, 755, 731, 639.

FAB-MS 932 $[MH^+]$

실시예 13

9-데옥소-9a-N-{N'-[(4-클로로-페닐)티오카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 4-클로로페닐이소티오시아네이트 (0.76g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(3.71g)을 수득한다. 뜨거운 아세톤으로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(3.26g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3534, 3422, 2978, 2939, 2879, 1699, 1683, 1651, 1586, 1530, 1495, 1461, 1409, 1378, 1310, 1279, 1260, 1229, 1167, 1094, 1052, 1012, 952, 894, 865, 833, 727.

FAB-MS 904 $[MH^+]$

실시예 14

9-데옥소-9a-N-{N'-[(4-브로모-페닐)티오카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (1.5g; 0.00204 몰), 4-브로모페닐이소티오시아네이트 (0.47g; 0.00228 몰) 및 톨루엔 (25ml)을 50℃의 온도에서 12시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(2.01g)을 수득한다. 아세톤-석유 에테르 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(1.92g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3533, 3433, 2974, 2937, 2878, 2786, 1703, 1682, 1626, 1588, 1526, 1492, 1460, 1377, 1312, 1282, 1166, 1093, 1053, 1011, 958, 895, 864, 831, 730.

FAB-MS 948 $[MH^+]$

실시예 15

9-데옥소-9a-N-{N'-[(3-플루오로메틸-4-클로로-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (1.5g; 0.00204 몰), 3-플루오로메틸-4-클로로페닐이소시아네이트 (0.50g; 0.00228 몰) 및 톨루엔 (15ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 생성물(1.99g)을 수득한다. 에틸 아세테이트-(n-헥산) 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(1.28g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3444, 2976, 2940, 1732, 1713, 1663, 1531, 1486, 1456, 1417, 1380, 1325, 1263, 1168, 1135, 1112, 1093, 1053, 1031, 1012, 958, 896, 830.

FAB-MS 956.5 [MH $^{+}$]

실시예 16

9-데옥소-9a-N-{N'-[(2,4-디클로로-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (1.5g; 0.00204 몰), 2,4-디클로로페닐이소시아네이트 (0.41g; 0.00228 몰) 및 톨루엔 (15ml)을 상온에서 3시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(1.89g)을 수득한다. 에틸 아세테이트-(n-헥산) 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(1.14g)을 수득한다:

IR (KBr) cm $^{-1}$ 3438, 2976, 2939, 1732, 1670, 1651, 1582, 1514, 1487, 1464, 1409, 1381, 1300, 1167, 1053, 1015, 959, 895, 863, 820, 760.

FAB-MS 922.4 [MH $^{+}$]

실시예 17

9-데옥소-9a-N-{N'-[(2,4-디클로로-페닐)티오카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (1.5g; 0.00204 몰), 2,4-디클로로페닐이소티오시아네이트 (0.45g; 0.00228 몰) 및 톨루엔 (15ml)을 상온에서 7시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(1.96g)을 수득한다. 에틸 아세테이트-(n-헥산) 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(1.22g)을 수득한다:

IR (KBr) cm $^{-1}$ 3425, 2975, 2936, 1737, 1590, 1505, 1460, 1379, 1311, 1166, 1092, 1051, 1013, 956, 903, 864, 834, 759, 730.

FAB-MS 938.4 [MH $^{+}$]

실시예 18

9-데옥소-9a-N-{N'-[(2-트리플루오로메틸-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (1.5g; 0.00204 몰), 2-트리플루오로메틸페닐이소시아네이트 (0.43g; 0.0023 몰) 및 톨루엔 (15ml)을 상온에서 7시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(1.96g)을 수득한다. 에틸 아세테이트-(n-헥산) 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(1.22g)을 수득한다:

$^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (9a-NCO*N*H), 7.57-7.10 (Ph), 5.04 (H-13), 4.82 (H-1''), 4.41 (H-1'), 4.07 (H-5''), 4.05 (H-3), 3.87 (H-11), 3.63 (H-5'), 3.49 (H-5), 3.32 (H-2'), 3.27 (3''-$OCH_3$), 2.97 (H-4''), 2.68 (H-2), 2.61 (H-3'), 2.38 (H-8), 2.33 (3'-N($CH_3$)$_2$), 2.31 (H-2''a), 1.94 (H-14a), 1.92 (H-4), 1.70 (H-4'), 1.54 (H-2''b), 1.50 (H-14b), 1.39 (10-$CH_3$), 1.31 (2-$CH_3$), 1.26 (5''-$CH_3$), 1.25* (3''-$CH_3$), 1.22* (12-$CH_3$), 1.18 (5'-$CH_3$), 1.06 (4-$CH_3$), 1.06 (8-$CH_3$), 0.92 (15-$CH_3$).

$^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.8 (9a-NC*O*NH), 176.1 (C-1), 136.7, 132.6, 125.8, 124.4, 123.1 (Ph), 129.7, 126.1, 122.5, 118.9 ($CF_3$), 104.8 (C-1'), 97.2 (C-1''), 83.2 (C-5), 79.3 (C-3), 77.4 (C-13), 77.9 (C-4''), 74.1 (C-11), 72.5 (C-3''), 70.5 (C-2'), 69.1 (C-5'), 66.0 (C-5''), 64.5 (C-3'), 49.2 (3''-$OCH_3$), 46.8 (C-2), 41.1 (C-4), 40.2 [3'-N($CH_3$)$_2$], 34.8 (C-2''), 29.4 (C-4'), 27.4 (C-8), 21.9 (C-14), 20.6 (8-$CH_3$), 21.2 (5'-$CH_3$), 20.7 (3''-$CH_3$), 17.6 (5''-$CH_3$), 17.0 (12-$CH_3$), 15.5 (2-$CH_3$), 12.7 (10-$CH_3$), 11.1 (15-$CH_3$), 10.2 (4-$CH_3$).

FAB-MS 922.3 [MH$^{+}$]

실시예 19

9-데옥소-9a-N-{N'-[(3-트리플루오로메틸-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (7.27g; 0.00989 몰), 3-트리플루오로메틸페닐이소시아네이트 (2.43g; 0.01298 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(10.51g)을 수득한다. 메틸렌 클로라이드-메탄올-진한 암모니아 9:9:1.5의 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼에서의 크로마토그래피 및 디에틸 에테르-석유 에테르 혼합물로부터 결정화 후에, 하기 물리 화학적 상수를 가진 생성물(4.1g)을 수득한다:

M.p. 122-125℃

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3444, 2974, 2939, 1733, 1651, 1544, 1494, 1447, 1380, 1259, 1166, 1125, 1093, 1070, 1053, 1014, 957, 897, 834, 795, 699.

FAB-MS 922.4 $[MH^+]$

실시예 20

9-데옥소-9a-N-{N'-[(4-트리플루오로메틸-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (3.0g; 0.00408 몰), 4-트리플루오로메틸페닐이소시아네이트 (0.84g; 0.00448 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 침전물(3.75g)을 수득한다. 에틸 아세테이트-(n-헥산) 혼합물로부터 결정화에 의해, 조 생성물(1.2g)로부터 하기 물리 화학적 상수를 가진 표제 생성물(0.99g)을 수득한다:

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3445, 2974, 2939, 1731, 1668, 1602, 1526, 1457, 1413, 1380, 1325, 1249, 1166, 1115, 1068, 1054, 1015, 959, 897, 838.

$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (9a-NCO*NH*), 7.65-7.20 (Ph), 4.91 (H-13), 4.82 (H-1''), 4.41 (H-1'), 4.03 (H-5''), 4.06 (H-3), 3.91 (H-11), 3.51 (H-5'), 3.54 (H-5), 3.30 (H-2'), 3.28 (3''-$OCH_3$), 2.97 (H-4''), 2.71 (H-2), 2.55 (H-3'), 2.39 (H-8), 2.31 (3'-$N(CH_3)_2$), 2.31 (H-2''a), 1.94 (H-14a), 1.88 (H-4), 1.68 (H-4'), 1.55 (H-2''b), 1.56 (H-14b), 1.45 (10-$CH_3$), 1.26 (2-$CH_3$), 1.21 (5''-$CH_3$), 1.21 (3''-$CH_3$), 1.19 (12-$CH_3$), 1.11 (5'-$CH_3$), 1.07 (4-$CH_3$), 1.08 (8-$CH_3$), 0.93 (15-$CH_3$).

$^{13}C$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9 (9a-NC*O*NH), 171.0 (C-1), 142.6, 125.8, 118.9 (Ph), 124.2, 123.8 ($CF_3$), 104.3 (C-1'), 96.9 (C-1''), 87.4 (C-5), 79.3 (C-3), 78.3 (C-13), 77.3 (C-4''), 74.8 (C-11), 74.6 (C-6), 74.5 (C-12), 72.5 (C-3''), 70.5 (C-2'), 69.1 (C-5'), 65.8 (C-5''), 64.6 (C-3'), 62.1 (C-10), 49.1 (3''-$OCH_3$), 46.3 (C-2), 41.1 (C-4), 40.1 [3'-$N(CH_3)_2$], 34.7 (C-2''), 27.2 (C-4'), 28.8 (C-8), 24.0 (6-$CH_3$), 21.8 (C-14), 21.3 (8-$CH_3$), 20.7 (5'-$CH_3$), 21.1 (3''-$CH_3$), 17.6 (5''-$CH_3$), 17.0 (12-$CH_3$), 15.2 (2-$CH_3$), 13.2 (10-$CH_3$), 11.0 (15-$CH_3$), 9.8 (4-$CH_3$).

FAB-MS 922.4 $[MH^+]$

실시예 21

9-데옥소-9a-N-{N'-[(3-트리플루오로메틸-페닐)티오카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (7.27g; 0.00989 몰), 3-트리플루오로메틸페닐이소티오시아네이트 (2.64g; 0.01299 몰) 및 톨루엔 (40ml)을 상온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(9.27g)을 수득한다. 아세테이트-석유 에테르 혼합물로부터 결정화에 의해, 조 생성물(1.0g)로부터 하기 물리 화학적 상수를 가진 표제 생성물(0.6g)을 수득한다:

M.p. 110-112°C

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3454, 2975, 2938, 1734, 1599, 1531, 1494, 1453, 1378, 1331, 1252, 1166, 1124, 1093, 1051, 1012, 957, 904, 698.

$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.27 (Ph), 4.86 (H-1''), 4.81 (H-13), 4.43 (H-1'), 4.11 (H-3), 4.07 (H-5''), 3.51 (H-5'), 3.46 (H-5), 3.29 (3''-$OCH_3$), 3.25 (H-2'), 3.05 (H-9a), 3.04 (H-4''), 2.80 (H-2), 2.58 (H-10), 2.45 (H-3'), 2.35 (H-2''a), 2.30 (3'-$N(CH_3)_2$), 1.84 (H-9b), 1.93 (H-4), 1.85 (H-14a), 1.75 (H-8), 1.67 (H-4'), 1.29, 1.55 (H-14b), 1.51 (H-2''b), 1.31 (6-$CH_3$), 1.29 (5''-$CH_3$), 1.23 (12-$CH_3$), 1.20 (5'-$CH_3$), 1.20 (2-$CH_3$), 1.14 (10-$CH_3$), 1.09 (4-$CH_3$), 1.08 (3''-$CH_3$), 0.94 (8-$CH_3$), 0.92 (15-$CH_3$).

$^{13}C$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 183.3 (9a-NS*O*NH), 177.9 (C-1), 140.4, 128.8, 125.7 123.6, 121.2 (Ph), 131.2, 130.7, 130.3, 129.9 ($CF_3$), 103.8 (C-1'), 94.9 (C-1''), 86.1 (C-5), 79.4 (C-3), 77.6 (C-4''), 70.5 (C-2'), 69.0 (C-5'), 65.5 (C-5''), 64.8 (C-3'), 56.8 (C-9), 56.6 (C-10), 49.2 (3''-$OCH_3$), 46.0 (C-2), 40.5 [3'-$N(CH_3)_2$], 34.6 (C-2''), 29.4 (C-8), 28.8 (C-4'), 21.7 (C-14), 21.3 (8-$CH_3$), 21.1 (5'-$CH_3$), 21.6 (3''-$CH_3$), 18.0 (5''-$CH_3$), 15.7 (12-$CH_3$), 14.8 (2-$CH_3$), 13.5 (10-$CH_3$), 11.0 (15-$CH_3$), 9.5 (4-$CH_3$).

FAB-MS 938.6 [$MH^+$]

실시예 22

9-데옥소-9a-N-{N'-[(2-트리플루오로메톡시-페닐)카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (1.5g; 0.00204 몰), 2-트리플루오로메톡시페닐이소시아네이트 (0.44g; 0.00228 몰) 및 톨루엔 (15ml)을 상온에서 3시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(1.94g)을 수득한다. 에틸 아세테이트-(n-헥산) 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(1.39g)을 수득한다:

M.p. 126-128℃

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3466, 2974, 2938, 1732, 1669, 1610, 1531, 1455, 1380, 1315, 1250, 1217, 1169, 1109, 1094, 1054, 1013, 958, 897, 836, 758, 630.

FAB-MS 938.5 [$MH^+$]

실시예 23

9-데옥소-9a-N-{N'-[(4-트리플루오로메톡시-페닐)티오카르바모일]}-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A

9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A (1.5g; 0.00204 몰), 4-트리플루오로메톡시페닐이소티오시아네이트 (0.44g; 0.00228 몰) 및 톨루엔 (15ml)을 상온에서 2시간 동안 교반하고 감압하에 상기 반응 혼합물을 증발시켜, 조 생성물(1.89g)을 수득한다. 에틸 아세테이트-(n-헥산) 혼합물로부터 결정화에 의해, 하기 물리 화학적 상수를 가진 크로마토그래프적으로 균질한 생성물(1.15g)을 수득한다:

M.p. 139-141℃

IR (KBr) $cm^{-1}$ 3456, 2975, 2940, 1731, 1669, 1511, 1457, 1414, 1380, 1265, 1199, 1166, 1111, 1054, 1015, 958, 897, 836.

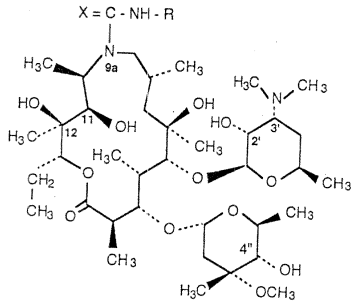
FAB-MS 938.6 [$MH^+$]

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

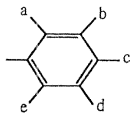
화학식 I의 9a-N-(N'-아릴카르바모일)- 및 9a-N-(N'-아릴티오카르바모일)-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 할로 유도체, 및 무기산 또는 유기산과 그들의 약학적으로 허용가능한 부가 염:

[화학식 I]



[식 중, R 은 화학식 II의 치환된 아릴기를 나타내고;

[화학식 II]



(식 중, 치환체 a, b, c, d 및 e 는 동일하거나 상이하며 그들 중의 하나 이상이 할로, ($C_1$-$C_6$)할로알킬 또는 ($C_1$-$C_6$)할로알콕시기를 나타내고, 나머지는 수소, 할로, ($C_1$-$C_6$)알킬 또는 ($C_1$-$C_6$)알콕시기를 나타낸다), X는 산소 또는 황을 나타낸다].

### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, a 가 할로를 나타내고, b, c, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고 X 가 산소 또는 황인 화합물.

### 청구항 3.

제 2 항에 있어서, a 가 플루오로를 나타내고 X 가 산소인 화합물.

### 청구항 4.

제 2 항에 있어서, a 가 플루오로를 나타내고 X 가 황인 화합물.

### 청구항 5.

제 2 항에 있어서, a 가 클로로를 나타내고 X 가 황인 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, a 가 할로를 나타내고, b, c 및 d 가 동일하며 수소를 나타내고, e 가 ($C_1$-$C_4$)알킬기를 나타내고 X 가 산소 또는 황인 화합물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, a 가 클로로를 나타내고, b, c 및 d 가 동일하며 수소를 나타내고, e 가 메틸이고 X 가 산소인 화합물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, a, c, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, b 가 할로이고 X 가 산소 또는 황인 화합물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, b 가 플루오로를 나타내고 X 가 산소인 화합물.

청구항 10.

제 8 항에 있어서, b 가 클로로를 나타내고 X 가 산소인 화합물.

청구항 11.

제 8 항에 있어서, b 가 브로모를 나타내고 X 가 산소인 화합물.

청구항 12.

제 8 항에 있어서, b 가 플루오로를 나타내고 X 가 황인 화합물.

청구항 13.

제 8 항에 있어서, b 가 클로로를 나타내고 X 가 황인 화합물.

청구항 14.

제 8 항에 있어서, b 가 브로모를 나타내고 X 가 황인 화합물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서, a, b, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, c 가 할로이고 X 가 산소 또는 황인 화합물.

청구항 16.

제 15 항에 있어서, c 가 클로로를 나타내고 X 가 산소인 화합물.

청구항 17.

제 15 항에 있어서, c 가 브로모를 나타내고 X 가 산소인 화합물.

청구항 18.

제 15 항에 있어서, c 가 클로로를 나타내고 X 가 황인 화합물.

청구항 19.

제 15 항에 있어서, c 가 브로모를 나타내고 X 가 황인 화합물.

청구항 20.

제 1 항에 있어서, a, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, b 가 ($C_1$-$C_6$)할로알킬기를 나타내고, c 가 할로이고 X 가 산소 또는 황인 화합물.

청구항 21.

제 20 항에 있어서, a, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, b 가 $-CF_3$ 기이고, c 가 클로로이고 X 가 산소인 화합물.

청구항 22.

제 1 항에 있어서, b, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, a 및 c 가 동일하며 할로를 나타내고 X 가 산소 또는 황인 화합물.

청구항 23.

제 22 항에 있어서, a 및 c 가 동일하며 클로로를 나타내고 X 가 산소인 화합물.

청구항 24.

제 22 항에 있어서, a 및 c 가 동일하며 클로로를 나타내고 X 가 황인 화합물.

청구항 25.

제 1 항에 있어서, a, b, c, d 및 e 가 동일하거나 상이하며 수소 또는 ($C_1$-$_4$)할로알킬기를 나타내고 X 가 산소 또는 황인 화합물.

청구항 26.

제 25 항에 있어서, a 가 $-CF_3$ 기이고, b, c, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, X 가 산소인 화합물.

청구항 27.

제 25 항에 있어서, a, c, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, b 가 $-CF_3$ 기이고 X 가 산소인 화합물.

청구항 28.

제 25 항에 있어서, a, b, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, c 가 $-CF_3$ 기이고 X 가 산소인 화합물.

청구항 29.

제 25 항에 있어서, a, c, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, b 가 $-CF_3$ 기이고 X 가 황인 화합물.

청구항 30.

제 1 항에 있어서, a, b, c, d 및 e 가 동일하거나 상이하며 수소 또는 ($C_1$-$C_4$)할로알콕시기를 나타내고 X 가 산소 또는 황인 화합물.

청구항 31.

제 30 항에 있어서, b, c, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, a 가 $-OCF_3$ 기이고 X 가 산소인 화합물.

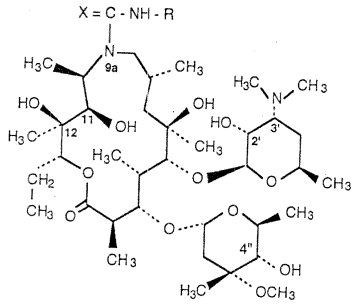
청구항 32.

제 30 항에 있어서, a, b, d 및 e 가 동일하며 수소를 나타내고, c 가 $-OCF_3$ 기이고 X 가 산소인 화합물.

청구항 33.

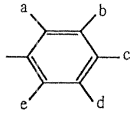
비 양자성 용매, 바람직하게는 톨루엔 중에서, 상온 또는 상승된 온도에서, 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 를 화학식 III 의 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트와 반응시키는 것을 특징으로 하는, 화학식 I의 9a-N-(N'-아릴카르바모일)- 및 9a-N-(N'-아릴티오카르바모일)-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A 의 할로 유도체, 및 무기산 또는 유기산과 그들의 약학적으로 허용가능한 부가 염의 제조 방법:

[화학식 I]




[식 중, R 은 화학식 II의 치환된 아릴기를 나타내고;

[화학식 II]




(식 중, 치환체 a, b, c, d 및 e 는 동일하거나 상이하며 그들 중의 하나 이상이 할로, ($C_1$-$C_6$)할로알킬 또는 ($C_1$-$C_6$)할로알콕시기를 나타내고 나머지는 수소, 할로, ($C_1$-$C_6$)알킬 또는 ($C_1$-$C_6$)알콕시기를 나타낸다), X는 산소 또는 황을 나타낸다],

[화학식 III]

R - N = C = X

[식 중, R 및 X 는 상기와 같다].

청구항 34.

약학적으로 허용가능한 담체 및 제 1 항에 따른 화합물의 항세균적 유효량을 함유하는 약학적 조성물.

청구항 35.

세균 감염의 치료 또는 예방을 위한, 제 1 항 내지 제 32 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.