

새로운 알릴아민 항진균제의 합성과 생물학적 평가

정병호[#] · 박은주* · 문현주 · 유진철**

전남대학교 약학대학, *동신제약, **조선대학교 약학대학

(Received June 10, 1996)

Synthesis and Biological Evaluation of New Allylamine Antimycotics

Byung-Ho Chung[#], Eun-Ju Park*, Hyun-Ju Moon and Jin-Cheol Yoo**

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwang Ju 500-757, Korea

*Dong-Sin Pharmaceutical Co., Seoul 135-280, Korea

**College of Pharmacy, Chosun University, Kwang Ju 501-759, Korea

Abstract—Some allylamine compounds which are benzothiazole substituents in stead of naphthyl ring in naftifine, antifungal agents, were synthesized as potential antimycotics. The intermediate Schiff bases that were obtained by condensation of 2-aminobenzothiazole and *trans*-cinnamaldehyde, were reduced to imine compounds to give allylamines (5a-5d) after methylation. These compounds which were tested *in vitro* against five fungal cell lines containing *Trichophyton mentagrophytes*, showed no activity in 0.1~100 µg/ml range.

Keywords □ *trans*-Cinnamaldehyde, 2-amino-6-chlorobenzothiazole, 2-amino-6-bromobenzothiazole, 2-amino-6-ethoxybenzothiazole, 2-(4-aminophenyl)-6-methylbenzothiazole, 4-chloroaniline, 4-bromoaniline.

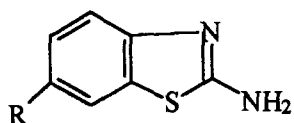
진균성감염질환에 griseofulvin¹⁾ 등이 개발되어 치료에 응용되고 있으나 부작용이 커서 사용에 제한을 받고있다. 1970년대에 이르러 azol계 화합물인 miconazole²⁾, econazole³⁾, ketoconazole⁴⁾ 등의 개발되어 사용하고 있으나 인체투여시 혈중농도가 낮거나 오심, 구토⁵⁾ 및 면역기능저하 등의 문제가 제기되고 있다. 최근 allylamine 화합물의 항진균활성이 보고된 이래 Stuetz 등은 naftifine을 lead화합물로 다수의 allylamine 화합물을 합성하여 그 SAR^{6,7)}을 보고한 바 있다. Stuetz 등은 naftifine의 naphthalene ring 수식에서 2원환의 일부 또는 한쪽 ring을 환원 또는 다양한 3원환의 도입, 특히 benzo [b]thiophene 류의 도입에서 activity가 증가하고 있음을 알수있다. 그리고 naphthalene ring에 halogen, alkyl 및 alkoxy기 등

으로 도입 시켰을때도 activity 가능성을 시사하고 있다. 따라서 연구자 등은 naftifine의 naphthalene ring을 halogen, alkyl, alkoxy기 등으로 치환된 benzothiazole류로 치환시킨 수종의 화합물을 합성하여 항진균활성을 측정하였다.

실험방법

시약 및 기기 - 시약은 Aldrich사 제를 주로 사용하였다. 그 외 합성에 필요한 시약은 일급시약을 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 용점은Gallenkamp MFB-600-630W을 사용하여 측정하였으며, 이에 대한 보정은 하지않았다. IR스펙트럼은Perkin-Elementer 783 IR 분광 광도계를 사용하여 측정하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Bruker 80sy FT-NMR을 사용하여 측정하였다. TLC는 0.2 mm silica gel 60 F254(Merck사)-

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 062-520-7431 (팩스) 062-522-5654



1a,b

R=Cl, Br

Fig. 1

precoted plate를 사용하였고 칼럼크로마토그래피는 silica gel 60(70~230 mesh, ASTM, Merck사)을 사용하였다.

2-Amino-6-chlorobenzothiazole(1a)의 합성

Randvere법⁸⁾에 따라 4-chloroaniline 25.50 g (0.2 mole)과 potassium thiocyanate 77.68 g (0.8 mole)을 빙초산 220 ml에 용해시킨후 bromine 31.97 g (0.2 mole)을 빙초산 50 ml에 희석시켜 가한후 실온에서 1시간 교반시키고 약 10배량의 빙수에 가하여 생성된 침전을 여과하여 열탕으로 처리하고 냉각시킨후 불용물을 여과제거하고 여액에 c.NH₄OH를 가하여 중화시키고 생성된 침전을 여과하고 물로 세척시킨후 에탄올에 재결정시켜 미황색 결정을 얻었다.

수득률 : 28.00 g (75.8%)

융점 : 168~170°C

IR(neat) cm⁻¹ : 3440, 1620(NH₂), 2040(C=N), 850, 800(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ (7.80~7.26(3H, m, arom)

2-Amino-bromobenzothiazole(1b)의 합성

4-Bromoaniline 34.06 g (0.2 mole)과 potassium thiocyanate 77.68 g (0.8 mole)을 빙초산 250 ml에 용해시킨후 bromine 31.97 g (0.2 mole)을 빙초산 50 ml에 희석시켜 가한후 1a의 제조과정과 같이 하여 황색결정을 얻었다.

수득률 : 30.63 g(67.7%)

융점 : 171~173°C

IR(neat) cm⁻¹ : 3440, 1620(NH₂), 2040(C=N), 850, 800(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ (7.88~7.27(3H, m, arom)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenylidene)-N-(6-chloroben-

zothiazolyl-2)-amine(3a)의 합성

2-Amino-6-chlorobenzothiazole 1.85 g(10 mmole)을 benzene 100 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamaldehyde 1.32 g (10 mmole)을 benzene 15 ml에 용해시켜 서서히 가한후 Dean stark장치를 이용하여 85°C에서 24시간 반응시킨후 감압농축하였다. 잔류물질을 메탄올에 용해하여 불용물을 여과 제거하고 재결정하여 황색결정을 얻었다.

수득률 : 0.74 g (24.7%)

융점 : 167~168°C

IR(neat) cm⁻¹ : 1610(C=N), 970(*trans* >C=C<), 800, 700(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 9.72 (1H, d, J=7.5 Hz, N=CH), 8.88(1H, d, J=8.3Hz, Ar-CH=) 7.79(1H, d, J=2.0 Hz, =CH-CH=CH), 7.63~6.76(8H, m, arom)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenylidene)-N-(6-bromobenzothiazolyl-2)-amine(3b)의 합성

2-Amino-6-bromobenzothiazole 2.29 g (10 mmole)을 benzene 180 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamaldehyde 1.32 g (10 mmole)을 benzene 10 ml에 용해시켜 서서히 가한후 Dean stark장치를 이용하여 85°C에서 24시간 반응시킨후 감압농축하였다. 잔류물질을 3a의 제조과정과 같이하여 황색결정을 얻었다.

수득률 : 0.81 g (23.6%)

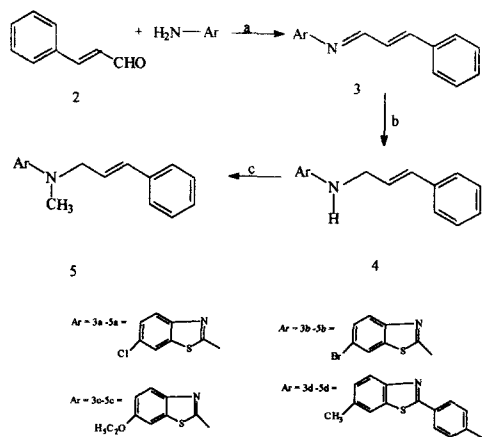
융점 : 163~165°C

IR(neat) cm⁻¹ : 1620(C=N), 960(*trans* >C=C<), 800, 690(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 9.71(1H, d, J=7, 5 Hz, N=CH), 8.88(1H, d, J=8.2 Hz, Ar-CH=) 7.95(1H, d, J=1.7Hz, =CH-CH=CH), 7.86~6.56(8H, m, arom)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenylidene)-N-(6-ethoxybenzothiazolyl-2)-amine (3c)의 합성

2-Amino-6-ethoxybenzothiazole 7.8 g (40 mmole)을 THF 120 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamaldehyde 5.3 g (40 mmole)을 THF 40 ml에 용해시킨후 60°C에서 24시간 환류시키고 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography (benzene : acetone=50 : 1)시켜 황색결정을 얻었다.



a=Dean stark, 85°C, 24h (3a, 3b), 60°C, 24h(3c), 실온, 24(3d)
 b=NaBH₄, 실온, 1h(4a, 4b), NaBH₄, 실온, 24h(4c), NaBH₄, 실온, 24h(4d)
 c=90°C, 18 h(5a, 5b, 5c), 실온, 3days(5d)

Scheme 1 – Synthesis of naftifine derivatives.

수득률 : 7.0 g (56.7%)

융점 : 162°C

IR(neat) cm⁻¹ : 1600(C=N), 1220(C-O), 960 (trans >C=C<), 810, 750(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 9.72(1H, d, J=7.5 Hz, N=CH), 8.81(1H, d, J=8.3 Hz, Ar-CH=) 7.82(1H, d, J=2.0 Hz, =CH-CH=CH), 7.63~6.42(8H, m, arom) 4.10(2H, q, J=6.2 Hz, CH₂-CH₃), 1.37(3H, t, CH₂-CH₃)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenylidene)-N-(4-(6-methylbenzothiazolyl-2)-phenyl)-amine (3d)의 합성

2-(4-Aminophenyl)-6-methylbenzothiazole 2.4 g (10 mmole)을 CH₂Cl₂ 50 ml에 용해한후 *trans*-cinnamaldehyde 1.32 g (10 mmole)을 CH₂Cl₂ 10 ml에 용해시켜 가하고 실온에서 24시간 반응시켜 감압 농축하였다. 잔류물질을 benzene : acetone(10 : 1)용매로 재결정하여 황색결정을 얻었다.

수득률 : 3.27 g (92.3%)

융점 : 214~215°C

IR(neat) cm⁻¹ : 1580(C=N), 1470(CSNH), 970(trans >C=C<), 810, 760, 700 (arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 9.67(1H, d, J=7.5 Hz, N=

CH), 8.53(1H, d, J=8.6 Hz, Ar-CH=) 7.73(1H, d, =CH-CH=CH), 8.45~7.36(12H, m, arom), 2.56 (3H, s, CH₃)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(6-chlorobenzothiazolyl-2)-amine (4a)의 합성

화합물 (3a) 0.60 g (2 mmole)을 THF 50 ml에 용해시켜 ice-bath상에서 NaBH₄ 0.083 g (2.2 mmole)을 서서히 가하고 실온에서 1시간 교반한후 감압농축하였다. 잔류물질을 benzene으로 처리하여 불용물을 제거하고 감압농축 시킨후 메탄올로 재결정하여 미황색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.3 g (50.0%)

융점 : 196~198°C

IR(neat) cm⁻¹ : 3180, 1570(N-H), 1460(CSNH), 1440, 810, 750(arom), 975 (trans >C=C<)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 7.48~6.51(8H, m, arom), 4.23(2H, d, J=6.3 Hz, N-CH₂-CH=), 1.90(1H, s, NH)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(6-bromobenzothiazolyl-2)-amine (4b)의 합성

화합물 (3b) 0.68 g(2 mmole)을 THF 50 ml에 용해하고 ice-bath상에서 NaBH₄ 0.083 g(2.2 mmole)을 가하고 3a 제조과정과 같이하여 백색결정을 얻었다.

수득률 : 0.23 g (33.3%)

융점 : 196~198°C

IR(neat) cm⁻¹ : 3180, 1570(N-H), 1460(CSNH), 1440, 800.750(arom), 975(trans >C=C<), 810, 750, 700(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 7.72(1H, d, J=1.7 Hz, CH=CH-Ar), 7.44~6.34(8H, m, arom) 4.23(2H, d, J=5.6 Hz, N-CH₂-CH=), 2.63(1H, s, NH)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(6-ethoxybenzothiazolyl-2)-amine(4c)의 합성

화합물 (3c) 0.28 g (0.9 mmole)을 무수 메탄올 40 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH₄ 0.034 g (0.9 mmole)을 가하고 실온에서 2시간 교반시킨후 감압농축하였다. 잔류물질을 무수 메탄올에 재결정시켜 미황색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.24 g (85.7%)

융점 : 167~168°C

IR(neat) cm^{-1} : 1460(CSNH), 1220(C-O), 960(trans >C=C<), 810, 750, 700(arom)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.50~6.31(8H, m, arom), 4.19(2H, d, $J=4.8$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=}$) 4.10(2H, q, $J=6.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.32(3H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(4-(6-methoxybenzothiazolyl-2)-phenyl)-amine (4d)의 합성

화합물 (3d) 1.0 g (2.8 mmole)을 THF 170 ml에 용해시키고 NaBH_4 0.3 g (7.92 mmole)을 가하고 실온에서 24시간 교반시킨후 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography (CH_2Cl_2) 한 후 CH_2Cl_2 에 재결정하여 미황색결정을 얻었다.

수득률 : 0.77 g (77.0%)

융점 : 166~168°C

IR(neat) cm^{-1} : 1460(CSNH), 960 (trans >C=C<), 810, 750, 690(arom)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.19(1H, d, $J=8.7$ Hz, Ar-CH=), 8.10~6.30(12H, m, arom), 4.47(1H, s, NH) 4.03(2H, d, $J=4.5$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=}$), 2.48(3H, s, CH_3)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(6-chlorobenzothiazolyl-2)-amine(5a)의 합성

화합물 (4a) 0.28 g(0.93 mmole)을 메탄올 70 ml에 용해시킨후 35% HCHO 0.16 g(2.00 mmole)과 90% HCOOH 0.24 g(4.70 mmole)을 각각 메탄올 10 ml에 용해시켜 가하고 70°C에서 18시간 환류시키고 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography (benzene : acetone=10 : 1)시켜 미황색의 무정형을 얻었다.

수득률 : 0.12 g (38.7%)

IR(neat) cm^{-1} : 2940(CH_3), 1450, 810, 750(arom), 960 (trans >C=C<)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.58(1H, d, $J=2.2$ Hz, $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}$), 7.49~6.08(8H, m, arom) 4.41(2H, d, $J=5.7$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=}$), 3.41 (3H, s, N-CH_3)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(6-bromobenzothiazolyl-2)-amine(5b)의 합성

화합물 (4b) 0.27 g(0.91 mmole)을 메탄올 20 ml에 용해시킨후 35% HCHO 0.16 g (20 mmole)과 90%

HCOOH 0.24 g (4.70 mmole)을 각각 메탄올 10 ml에 용해시켜 가하고 5a 제조과정과 같이하여 미황색 무정형을 얻었다.

수득률 : 0.07 g (22.2%)

IR(neat) cm^{-1} : 2940(CH_3), 1450, 810, 750(arom), 970(trans >C=C<)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.71(1H, d, $J=1.4$ Hz, =CH-CH=CH), 7.44~6.10(8H, m, arom) 4.40(2H, d, $J=5.4$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=}$), 3.40(3H, s, N-CH_3)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(6-ethoxybenzothiazolyl-2)-amine(5c)의 합성

화합물 (4c) 1.1 g (3.5 mmole)을 메탄올 70 ml에 용해시킨후 35% HCHO 0.56 g (7 mmole)과 90% HCOOH 0.81 g (15.8 mmole)을 각각 메탄올 30 ml에 희석시켜 가하고 5a제조과정과 같이하여 황색 oil을 얻었다.

수득률 : 0.95 g (83.3%)

IR(neat) cm^{-1} : 2940(CH_3), 1220(C-O), 960(trans >C=C<), 820, 750(arom)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.60~6.10(8H, marom), 4.39 (2H, d, $J=5.5$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=}$) 4.00(2H, q, $J=6.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.36(3H, s, N-CH_3), 1.36(3H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(4-(6-methylbenzothiazolyl-2)-phenyl)-amine (5d)의 합성

화합물 (4d) 0.36 g (1 mmole)을 CH_2Cl_2 50 ml에 용해시킨후 35% HCHO 0.16 g (2.00 mmole)과 90% HCOOH 0.24 g (4.70 mmole)을 각각 CH_2Cl_2 10 ml에 용해시켜 각하고 실온에서 3일간 반응시킨후 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography (benzene : acetone=25 : 1)하여 미황색의 무정형을 얻었다.

수득률 : 0.30 g(81.0%)

IR(neat) cm^{-1} : 2860(CH_3), 960(trans >C=C<), 810, 740, 690(arom)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.07~6.09(12H, m, arom), 4.18(2H, d, $J=4.2$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=}$) 3.10(3H, s, N-CH_3), 2.47(3H, s, CH_3)

In Vitro 항균력 시험

합성된 화합물의 항진균효과를 조사하기 위하여 피부

진균증의 원인균들인 *Trichophyton mentagrophytes* KCTC 6077, *Microsporum gypseum* KCTC 1252, *Epidermophyton floccosum* KCTC 1246과 사람의 아스페르질러스증을 일으키는 *Aspergillus fumigatus* KCTC 6145 그리고 칸디다증을 유발하는 *Candida parapsilosis* KCTC 7214¹³⁾를 한국과학기술원 부설 유전자은행에서 분양받아 사용하였다.

시험균주의 전배양 및 검정 plate의 제조목적으로는 Sabouraud glucose agar(SGA: glucose 40 g, pepsin 10 g, agar 20 g, D.W. 1000 ml, pH 6.5)를 사용하였다.

합성된 화합물들과 대조용 항진균제를 DMSO에 각각 녹인 후 Sabouraud glucose broth 3 ml에 2단계 희석법¹⁴⁾에 10차례 희석하여 SGA 배지 12 ml와 섞었을 때 배지내의 최종농도가 각각 100~0.1 µg/ml이 되도록 검정plate를 제조하였다. 배지에 접종될 접종균은 항생물질이 포함되어 있지않은 SGA배지에서 계대배양하여 균집락을 증류수에 채취한 후 homogenizer를 이용하여 균부유액을 만들고 증류수로 희석하여 1ml내에 분절된 균사의 수가 1×10⁶/ml이 되도록 준비하여 사용하였으며, 이때 단세포 형태로 성장하는 효모균인 *Candida parapsilosis*는 균집락을 증류수에 희석한 후 직접 사용하였다.

준비된 시험균들을 검정 plate에 세 곳씩 접종하여 30°C 배양기에서 배양하면서 *Candida parapsilosis*는 2일 후에 그리고 나머지 균주들을 6일 후에 균체 성장 여부를 육안으로 관찰하여 2곳 이상에서 균의 집락의 형성하지 않는 화합물들의 최소농도를 최소억제농도(MIC, minimal inhibitory concentration)로 결정하였다.

결과 및 고찰

합성 - Randvere 방법에 준하여 4-chloroaniline 및 4-bromoaniline을 각각 KSCN과 bromine을 반응시켜 1a, b를 합성하여 IR 및 NMR 스펙트럼으로 확인하였다. *trans*-Cinnamaldehyde와 amine류를 반응시켜 화합물 3a-3d를 합성하였다. IR 스펙트럼에서 imine형성으로 인한 C=N의 흡수대를 1640 cm⁻¹전후에서, NMR 스펙트럼에서 CH=N의 피크가 9.71~9.67 ppm부근에서 이중선으로 나타났다.

Imine화합물(3a-3d)은 극성용매에서 NaBH₄로 환원시켜 4a-4d를 얻었다. IR스펙트럼에서 2급 amine의 형성으로 인한 -NH의 흡수대가 주로 1570 cm⁻¹전후(4a-4b)에서 나타났고, NMR스펙트럼에서 -NH에서 기인하는 피이크가 1.90 ppm(4a), 2.63 ppm(4b) 및 4.47 ppm(4d)에서 나타났다. 그리고 N-CH₂에서 기인하는 피이크가 4.23 ppm(4a, 4b), 4.19 ppm(4c) 및 4.03 ppm(4d)에서 이중선으로 나타났다.

알킬화반응으로 amine화합물(5a, 5b, 5c)은 메탄올, 화합물(5d)은 CH₂Cl₂에서 Eschweiler 합성법(HCHO, HCOOH)으로 합성하였다. 화합물 5a-5d의 경우 IR스펙트럼에서 N-CH₃형성으로 인한 N-CH₃흡수대가 2940 cm⁻¹부근에서 나타났고, NMR스펙트럼에서 NH에서 기인했던 피이크는 볼수없었고, N-CH₃에서 기인하는 피이크가 3.41 ppm(5a), 3.40 ppm(5b), 3.36 ppm(5c) 및 3.10 ppm(5d)에서 단일선으로 화학적 이동이 되어 나타났다.

항진균 작용 - 합성한 화합물들(5a-5d)을 염산 나프티핀과 클로트리마졸을 대조물질로 하여 5종의 병원성 진균류에 대하여 항균력을 검토하여 본 결과 table 1에서 나타낸 바와 같이 대조물질들에서는 유의성있는 항균력을 볼 수 있었으나 합성화합물들은 유의성 있는 항균력을 보이지 않았다.

Table I— MIC(µg/ml) of synthetic compound and commercial antifungal agent against disease causing fungi

Strains	Compounds	Naftifine-HCl	Clotrimazole	5a	5b	5c	5d
<i>C. parapsilosis</i>		6.25	0.8	>100	>100	>100	>100
<i>M. gypseum</i>		25.0	25.0	>100	>100	>100	>100
<i>T. mentagrophytes</i>		0.2	0.4	>100	>100	>100	>100
<i>E. floccosum</i>		12.5	6.25	>100	>100	>100	>100
<i>A. fumigatus</i>		6.25	50.0	>100	>100	>100	>100

대조물질 : Naftifine HCl-엑소테일[®], Clotrimazole-Triderm[®]
 5a) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(6-chlorobenzothiazolyl-2)-amine
 5b) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(6-bromobenzothiazolyl-2)-amine
 5c) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(6-ethoxybenzothiazolyl-2)-amine
 5d) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-n-(4-(6-methylbenzothiazolyl-2)phenyl)-amine

결 론

Naftifine의 naphthalene ring 수식에서 naphthalene ring을 benzothiazole 유도체로 수식할때 3급 nitrogen에 methylene(C₁)이 없는 benzothiazole 유도체가 결합되어 있는 경우 유의성 있는 항진균 활성이 나타나지 않는 것은 methylene(C₁)도 SAR에 관여하는 것으로 본다.

감사의 말씀

이 연구는 1994년도 전남대학교 학술연구비에 의하여 연구되었으며 이에 깊은 감사의 뜻을 올립니다.

문 헌

- 1) Gentle, J. C. : Experimental ringworm in guinea pig: oral treatment with griseofulvine. *Nature*(london) **182**, 476 (1958).
- 2) Van Cutsen, J. M. and Thienpont, D. : Miconazole, a broad spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy* **17**, 392 (1972).
- 3) Heel, R. C., Brogden, R. N., Speight, T. M. and Avery, G. S. : Econazole, a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs* **16**, 177 (1978).
- 4) Heeres, R. J., Backx, J. J., Mostmans, J. H. and Van Gutsem, J. : Antimycotic imidazole. IV, Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *J. Med. Chem.* **22**, 1003 (1979).
- 5) Conner, D. T. : in CRC Handbook of chemotherapy agents. Vol. 1, Verderame, M. Ed. CRC press, Florida, U.S.A. p. 219 (1986).
- 6) Berny, D. and Schah, K. : Synthesis and reactions of some spiro[(1H-naphthalenone)-1,3-piperidine]. *Helv. Chim. Acta.* 1262 (1978).
- 7) Stuetz, A., Georgopoulos, A., Granitzer, W., Petranyi, G. and Berney, D. : Synthesis and structure-activity relationship of naftifine-related allylamine antimycotics. *J. Med. Chem.* **29**, 112 (1986).
- 8) Randvere, F. V. : *Fr. pat.* 1502178 (1967).
- 9) Eschweiler, W. : Ersatz von an stickstoff gebundenen wasserstoffatom durch die methylgruppe mit hilfe von formaldehyde. *B.* **38**, 880 (1905).
- 10) Clarke, H. T., Gillespie, H. B. and Weisshaus, S. Z. : The action of formaldehyde on amines and amino acids. *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 4571 (1933).
- 11) Loibner, H., Prokner, A. and Stuetz, S. : Reduktive methylierung primaerer und sekundaeerer amine mit hilfe von formaldehyde und salzen der phosphrigen saeure. *Tetrahedron Lett.* 2535 (1984).
- 12) Sondengam, B. L., Hentchoya, H. J. and Charles, G. : Sur une nouvelle methode demethylation des amines primaires et secondaires. *Tetrahedron Lett.* 261 (1973).
- 13) Benett, J. E. : Rapid diagnosis of candida albicans and aspergillosis. *Rev. Infect. Dis.* 398 (1987).
- 14) Lorian, V. *Antibiotics in laboratory medicine*, 3rd edition. Willams & Wilkins, Baltimore, U.S.A. (1991).