

## 알릴아민 항진균제의 합성과 생물학적 평가

정병호\* · 조원제 · 천승훈 · 정순영 · 유진철\*  
전남대학교 약학대학, \*조선대학교 약학대학  
(Received August 18, 2003; Revised October 15, 2003)

### Synthesis and Biological Evaluation as a Potential Allylamine Type Antimycotics

Byung-Ho Chung<sup>#</sup>, Won-Jea Cho, Seung-Hoon Cheon, Soon-Young Chung and Jin-Cheol Yoo\*  
College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwang Ju 500-757, Korea  
\*College of Pharmacy, Chosun University, Gwang Ju 501-759, Korea

**Abstract** — Structure-activity relationship studies of allylamine type of antimycotics were carried out to evaluate the effect of naphthyl and methyl portion of naftifine. Compounds with 4-fluorophenyl(2a-5a), 2-fluorophenyl(2b-5b), 2,4-dichlorophenyl(2c-5c), 2,6-dichlorophenyl(2d-5d), 4-nitrophenyl(2e-5e), and 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxan-6-yl(2f-5f) instead of naphthyl group with hydrogen(3a-3f), methyl(4a-4f), and ethyl(5a-5f) in the place of methyl in naftifine were synthesized and tested their *in vitro* anti-fungal activity against five different fungi. Eight compounds(3a, 5a, 3c, 4c, 4d, 5d, 5e, and 4f) showed significant antifungal activity against *T. mentagrophytes*. (*E*)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-4-nitro-benzenemethanamine(5e) displayed moderate antifungal activity against all five different fungi.

**Keywords** □ *trans*-cinnamylamine, 4-fluorobenzaldehyde, 2,4-difluorobenzaldehyde, 2,4-dichlorobenzaldehyde, 1,4-benzodioxan-6-carboxaldehyde

진균성 감염질환에 polyene계(amphotericin B,<sup>1)</sup> nystatin,<sup>2)</sup> pimaricin, morpholine계(amorolfine<sup>3)</sup>, thiocarbamate계(tolnafate) 등 다양한 구조의 화합물이 개발되어 임상에 응용 되었으나 부작용 등으로 인해 사용에 제한을 받고 있다. 이 후 1970년대 azole계의 imidazole류(clotrimazole,<sup>4)</sup> miconazole,<sup>5)</sup> econazole,<sup>6)</sup> ketoconazole<sup>7)</sup>가 개발되고, 1980년대 triazole류(itraconazole,<sup>8)</sup> saperconazole<sup>9)</sup>가 개발되어 현재 널리 사용되고 있으나 낮은 혈중농도, 오심 구토 및 변역기능 저하 등으로 또한 사용에 제한을 받고 있다.

1978년 Berny 등이 allylamine류에 대해 보고<sup>10)</sup>한 이후, 1984년 Suetz 등은 allylamine(*E*)-N-methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-naphthalenemethanamine, naftifine, Fig. 1)류를 합성하여 우수한 항균활성 및 SAR보고<sup>11-13)</sup>에서 다양한 화합물의 가능성을 제시하고 있다.

이 화합물은 구조가 간단하여 합성이 비교적 용이한 점을 고려하여, 본 연구에서는 이 화합물의 naphthalene ring을 치환하여,

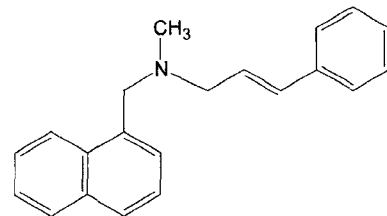


Fig. 1 – Structure of (*E*)-N-methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-naphthalenemethanamine.

ring-size의 변화, 치환기의 electronic 및 lipophilic 변화 또는 heterocyclic ring 등으로 치환하고 또한 N-치환 알킬기도 치환하여 새로운 수종의 allylamine계 화합물을 합성하여 항진균활성을 측정하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

시약은 Aldrich사의 제품을 주로 사용하였다. 그 외 합성에 필요한 시약은 1급시약을 정제하지 않고 사용하였다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 783 IR 분광광도계를 사용하여 측정하였다.

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 062-530-2921 (팩스) 062-530-2911  
(E-mail) bhchung.ac.kr

$^1\text{H-NMR}$  스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 Varian unity plus 300을 사용하여 측정하였다.

TLC는 0.2 mm silica gel 60 F254(Merck사)precoated plate을 사용하였고 칼럼크로마토그래피는 silica gel 60(70~230 mesh, ASTM, Merck사)을 사용하였다.

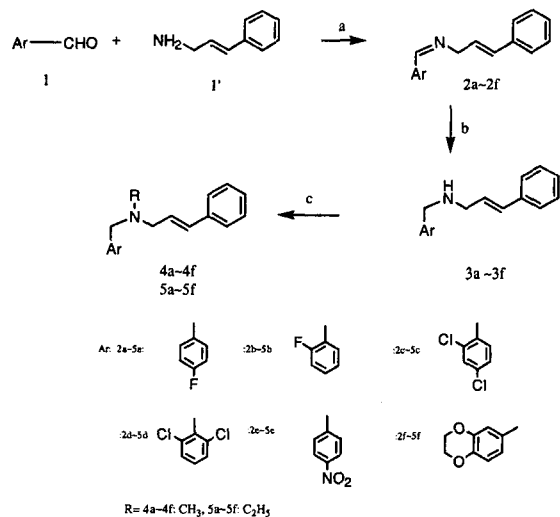
#### (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-fluoro-benzenemeth- aneimine(2a)의 합성

4-Fluoro-benzaldehyde 0.3 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.33 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시켜 가하고 dean stark 장치를 이용하여 95°C에서 4시간 반응시킨 후 감압농축시켜 적갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.68 g(crude product); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 1600(C=N), 1520(arom), 960(*trans* >C=C<), 760, 680(arom);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.29(1H, s, CH=N), 7.75(2H, dd,  $J=6.0$  Hz, arom), 7.38-6.95 (7H, m, arom), 6.57(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH=CH-Ar), 6.45-6.36 (1H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 4.39(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

#### (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2-fluoro-benzenemeth- aneimine(2b)의 합성

2-Fluoro-benzaldehyde 0.62 g(5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.665 g(5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시켜 가하고 2a 제조과정과 같이 처리하여 적갈색



a: Dean stark, 95°C, 4h(2a, 2b, 2c, 2d, 2f), 95°C, 5h(2e)  
b: NaBH<sub>4</sub>, 실온, 2h(3a, 3b, 3c, 3d, 3f), NaBH<sub>4</sub>, 실온, 3h(3e)  
c: NaH, CH<sub>3</sub>I, 실온, 15h(4a), NaH, CH<sub>3</sub>I, 실온, 17h(4e), NaH, CH<sub>3</sub>I, 실온, 18h(4d, 4f), NaH, CH<sub>3</sub>I, 실온, 20h(4b), NaH, CH<sub>3</sub>I, 실온, 24h(4c), NaH, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I, 실온, 15h(5a), NaH, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I, 실온, 24h(5b), NaH, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I, 70°C, 18h(5c), NaH, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I, 70°C, 24h(5d, 5e, 5f)

Scheme 1 - Synthesis of naftifine derivatives.

oil을 얻었다.

Yield: 1.52 g(crude product); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 1640(C=N), 1480(arom), 960(*trans* >C=C<), 780, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.67(1H, s, CH=N), 7.40-7.05(9H, m, arom), 6.58(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH=CH-Ar), 6.47-6.38(1H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 4.44(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

#### (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,4-dichloro-benzenemeth- aneimine(2c)의 합성

2,4-Dichloro-benzaldehyde 0.44 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.33 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시켜 가하고 2a 제조과정과 같이 처리하여 적황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.85 g(crude product); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 1600(C=N), 1500(arom), 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.46(1H, s, CH=N), 7.37-7.09(8H, m, arom), 6.63(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH=CH-Ar), 6.46-6.37(1H, m, CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 4.47(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

#### (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,6-dichloro-benzenemeth- aneimine(2d)의 합성

2,4-Dichloro-benzaldehyde 0.44 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.33 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시켜 가하고 2a 제조과정과 같이 처리하여 적황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.84 g(crude product); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 1640(C=N), 1440(arom), 960(*trans* >C=C<), 780, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.50(1H, s, CH=N), 7.40-7.14(8H, m, arom), 6.65(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH=CH-Ar), 6.48-6.39(1H, m, CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 4.49(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

#### (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-nitro-benzenemeth- aneimine(2e)의 합성

4-Nitro-benzaldehyde 0.151 g(1 mmol)을 benzene 20 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.133 g(1 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시켜 가하고 *p*-toluene-sulfonic acid소량을 가하고 dean stark장치를 이용하여 95°C에서 5시간 가열반응시킨 후 여과하고 감압농축하여 황적색 oil을 얻었다.

Yield: 0.25 g(crude product); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 1600(C=N), 1440(arom), 1520(arom), 970(*trans* >C=C<), 740, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44(1H, s, CH=N), 8.27(2H, dd,  $J=8.0$  Hz, arom), 7.93(2H, dd,  $J=8.0$  Hz, arom), 7.41-7.21(5H, m, arom), 6.59(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH=CH-Ar), 6.47-6.38(1H, m, -CH=CH-Ar), 4.48(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

**(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-1,4-benzodioxane-6-methaneimine(2f)의 합성**

1,4-Benzodioxane-6-carboxaldehyde 0.82 g(5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.665 g(5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시켜 가하고 **2a** 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 1.48 g(crude product); IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 2880(CH<sub>2</sub>), 1640(C=O), 1580, 1500(arom), 1280(C=O), 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21(1H, s, CH=N), 7.41-7.17(7H, m, arom), 6.89(1H, d, J=9.6 Hz, -CH=CH-Ar), 6.45-6.36(1H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 4.37(2H, dd, J=6.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=), 4.30-4.24(4H, m, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-).

**(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-fluoro-benzenemethaneamine(3a)의 합성**

잔류물(**2a**) 0.59 g(2.5 mmol)을 메탄올 20 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH<sub>4</sub> 0.094 g을 가하고 실온에서 2시간 반응시키고 감압농축한 후 CHCl<sub>3</sub>로 용해하여 여과하고 감압농축하였다. 잔류물을 column chromatography(MeOH)시켜 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.53 g(88%); IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3120, 1590(N-H), 1500(arom), 960(*trans* >C=C<), 760, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-6.98(9H, m, arom), 6.53(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.35-6.26(1H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 3.80(2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>-NH-), 3.42 (2H, dd, J=7.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

**(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2-fluoro-benzenemethaneamine(3b)의 합성**

잔류물(**2b**) 0.59 g(2.5 mmol)을 메탄올 20 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH<sub>4</sub> 0.097 g(2.6 mmol)을 가하고 30분 교반 후 실온에서 2시간 추가로 더 교반시키고 **3a**의 제조과정과 같이 처리하여 황갈색oil을 얻었다.

Yield: 0.51 g(84.7%); IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3040, 1590(N-H), 1500(arom), 960(*trans* >C=C<), 760, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.99(9H, m, arom), 6.52(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.33-6.24(1H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 3.87(2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>-NH-), 3.41(2H, dd, J=7.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

**(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,4-dichloro-benzenemethaneamine(3c)의 합성**

잔류물(**2c**) 0.72 g(2.5 mmol)을 메탄올 20 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH<sub>4</sub> 0.097 g(2.5 mmol)을 가하고 30분간 교반 후 **3a**의 제조과정과 같이 처리하여 황색oil을 얻었다.

Yield: 0.64 g(87.6%); IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3040, 1590(N-H), 1480(arom), 960(*trans* >C=C<), 760, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):

δ 7.39-7.15(8H, m, arom), 6.51(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.29-6.20(1H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 3.82(2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>-NH-), 3.36(2H, dd, J=7.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

**(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,6-dichloro-benzenemethaneamine(3d)의 합성**

잔류물(**2d**) 0.72 g(2.5 mmol)을 메탄올 20 ml에 용해시키고 icebath상에서 NaBH<sub>4</sub> 0.097 g(2.5 mmol)을 가하고 30분간 교반 후 실온에서 2시간 반응시킨 뒤 **3a**의 제조과정과 같이 처리하여 적갈색oil을 얻었다.

Yield: 0.71 g(97.2%); IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3040, 1590(N-H), 1440(arom), 960(*trans* >C=C<), 780, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.05(8H, m, arom), 6.53(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.33-6.23(1H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 4.10(2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>-NH-), 3.43(2H, dd, J=7.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

**(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-nitro-benzenemethaneamine(3e)의 합성**

잔류물(**2e**) 0.26 g(1 mmol)을 메탄올 25 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH<sub>4</sub> 0.037 g(1 mmol)을 가하고 **3b**의 제조과정과 같이 처리하여 적색oil을 얻었다.

Yield: 0.22 g(82.0%); IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 1590(N-H), 1520(arom), 980(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (2H, dd, J=8.0 MHz, arom), 7.52(2H, dd, J=9.9 MHz, arom), 7.38-7.20(5H, m, arom), 6.54(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.33-6.24(1H, m, -CH=CH-Ar), 3.94(2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>-NH-), 3.44(2H, dd, J=7.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

**(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-1,4-benzodioxane-6-methaneamine(3f)의 합성**

잔류물(**2f**) 1.48 g(5.2 mmol)을 메탄올 30 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH<sub>4</sub> 0.2 g(5.3 mmol)을 가하고 30분 교반 후 실온에서 3시간 교반시킨 후 **3a**의 제조과정과 같이 처리하여 황색 oil을 얻었다

Yield: 0.98 g(65.5%); IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3040, 1590(N-H), 2880(CH<sub>2</sub>), 1590, 1500(arom), 1280(C-O), 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-7.18(5H, m, arom), 6.85-6.80(3H, m, arom), 6.53(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.34-6.25(1H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 4.23(4H, s, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 3.72 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>-NH-), 3.41(2H, dd, J=6.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH=).

**(E)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-4-fluoro-benzene-methaneamine(4a)의 합성**

화합물(**3a**) 0.30 g(1.2 mmol)을 THF 20 ml에 용해시킨 후

ice-bath상에서 60%NaH 48 mg(1.2 mmol)을 가하고 1시간 동안 ice-bath상에서 교반시킨 후  $\text{CH}_3\text{I}$  0.284 g(2 mmol)을 THF 10 ml에 용해시켜 가하고 실온에서 15시간 반응 후 감압농축하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시켜 여과하여 감압농축하고 column chromatography(MeOH)시켜 적황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.21 g(68.6%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2720(N- $\text{CH}_3$ ), 1500(arom), 960(*trans* >C=C<), 760, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.39-6.96(9H, m, arom), 6.53(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.34-6.24(1H, m, - $\text{CH}_2$ - $\underline{\text{CH}}=\text{CH}$ -), 3.50(2H, s, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -NH-), 3.17(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, - $\underline{\text{CH}_2}$ -CH=), 2.21(3H, s, -N- $\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2-fluoro-benzene-methanamine(4b)의 합성**

화합물(3b) 0.30 g(1.2 mmol)을 4a의 제조과정과 같이 처리하여 실온에서 20시간 반응시킨 후 4a의 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.09 g(29.4%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2840(N- $\text{CH}_3$ ) 1500(arom), 960(*trans* >C=C<), 760, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.45-7.00(9H, m, arom), 6.55(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.36-6.26(1H, m, - $\text{CH}_2$ - $\underline{\text{CH}}=\text{CH}$ -), 3.64(2H, s, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -NH-), 3.24(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, - $\underline{\text{CH}_2}$ -CH=), 2.27(3H, s, -N- $\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,4-dichloro-benzenemethanamine(4c)의 합성**

화합물(3c) 0.32 g(1.09 mmol)을 THF 20 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 60% NaH 44 mg(1.1 mmol)을 가하고 1시간 교반한 후  $\text{CH}_3\text{I}$  0.284 g(2 mmol)을 THF 10 ml에 용해하여 가하고 ice-bath상에서 1시간 교반한 후 실온에서 24시간 반응 시켜 4a의 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.33 g(99.0%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2800(N- $\text{CH}_3$ ), 1480(arom), 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.42-7.13(8H, m, arom), 6.51(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.31-6.21(1H, m,  $\text{CH}_2$ - $\underline{\text{CH}}=\text{CH}$ -), 3.56(2H, s, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -NH-), 3.19(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, - $\underline{\text{CH}_2}$ -CH=), 2.23(3H, s, -N- $\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,6-dichloro-benzenemethanamine(4d)의 합성**

화합물(3d) 0.30 g(1.02 mmol)을 THF 20 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 1시간 교반 후 60%NaH 40 mg(1 mmol)을 가하고 ice-bath상에서 1시간 교반 한 후  $\text{CH}_3\text{I}$  0.284 g(2 mmol)을 THF 10 ml에 용해하여 가하고 실온에서 18시간 반응 시킨 후 4a의 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.28 g(89.7%); IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2840(N- $\text{CH}_3$ ), 1440(arom), 960(*trans* >C=C<), 780, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.35-7.00(8H, m, arom), 6.52(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.38-6.28(1H, m, - $\text{CH}_2$ - $\underline{\text{CH}}=\text{CH}$ -), 3.75(2H, s, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -NH-), 3.28(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, - $\underline{\text{CH}_2}$ -CH=), 2.27(3H, s, -N- $\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-4-nitro-benzene-methanamine(4e)의 합성**

화합물(3e) 0.268 g(1 mmol)을 THF 10 ml에 용해시킨 후 ice bath상에서 60%NaH 60 mg(1.5 mmol)을 가하고 1시간교반 한 후  $\text{CH}_3\text{I}$  0.420 g(3 mmol)을 10 ml THF 에 희석시켜 가하고 실 온에서 17시간 반응 시킨 후 4a의 제조과정과 같이 처리하여 황 적색 oil을 얻었다.

Yield: 0.18 g(63.8%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2920(N- $\text{CH}_3$ ), 1520(arom), 970(*trans* >C=C<), 740, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  8.16(1H, dd,  $J=9.6$  Hz, arom), 8.03(1H, dd,  $J=9.6$  Hz, arom), 7.41-7.00(5H, m, arom), 6.54(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.32-6.20(1H, m, - $\underline{\text{CH}}=\text{CH}$ -Ar), 3.62(2H, s, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -NH-), 3.21(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, - $\underline{\text{CH}_2}$ -CH=), 2.24(3H, s, N- $\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-1,4-benzodioxane-6-methanamine(4f)의 합성**

화합물(3f) 0.28 g(1 mmol)을 THF 20 ml에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 40 mg(1 mmol)을 가한 후 1시간 교반 후  $\text{CH}_3\text{I}$  0.284 g(2 mmol)을 5 ml THF에 용해시켜 가하고 실온에서 18시간 반응 시키고 4a의 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.18 g(60.8%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2920(N- $\text{CH}_3$ ), 2880( $\text{CH}_2$ ), 1500(arom), 1280(C-O), 970(*trans* >C=C<), 740, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.39-7.21(5H, m, arom), 6.87-6.80(3H, m, arom), 6.52(1H, d,  $J=18.0$  Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.34-6.26(1H, m, - $\text{CH}_2$ - $\underline{\text{CH}}=\text{CH}$ -), 4.24(4H, s, -O- $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ -O-) 3.46(2H, s, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -NH-), 3.17(2H, dd,  $J=7.0$  Hz, - $\underline{\text{CH}_2}$ -CH=), 2.22(3H, s, - $\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-4-fluoro-benzene-methanamine(5a)의 합성**

화합물(3a) 0.30 g(1.2 mmol)을 4a의 제조과정과 같이 처리하여  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$  0.624 g(4 mmol)을 THF에 용해시켜 가하고 실온에서 15시간 반응 후 column chromatography(MeOH)시켜 적황 색 oil을 얻었다.

Yield: 0.26 g(80.5%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2940(N- $\text{CH}_2$ , - $\text{CH}_3$ ), 1500(arom), 960(*trans* >C=C<), 760, 700(arom);  $^1\text{H-NMR}$

(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.95(9H, m, arom), 6.51(1H, d,  $J=18.0$  Hz,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$ ), 6.31-6.21(1H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 3.57(2H, s,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ), 3.22(2H, dd,  $J=7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 2.55(2H, q,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) 1.07(3H, t,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2-fluoro-benzene-methanamine(5b)의 합성**

화합물(3b) 0.30 g(1.2 mmol)을 4a의 제조과정과 같이 처리하여  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  0.312 g(2 mmol)을 THF 10 ml에 용해시켜 가하고 실온에서 24시간 반응시킨 후 감압농축하여 column chromatography(MeOH)시켜 적황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.22 g(68.1%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2940(N-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>), 1500(arom), 960(*trans* >C=C<), 760, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48-6.97(9H, m, arom), 6.53(1H, d,  $J=18.0$  Hz,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$ ), 6.33-6.24(1H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 3.68(2H, s,  $\text{Ar}-\text{CF}_2-\text{NH}-$ ), 3.27(2H, dd,  $J=7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 2.59(2H, q,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) 1.10(3H, t,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,4-dichloro-benzene-methanamine(5c)의 합성**

화합물(3c) 0.30 g(1.02 mmol)을 4a의 제조과정과 같이 처리하여  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$  0.312 g(2 mmol)을 THF에 용해시켜 가하고 70°C에서 18시간 환류시킨 후 5a 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.24 g(73.6%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2940(N-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>), 1477(arom), 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52(1H, d,  $J=9.0$  Hz, arom), 7.37-7.17(7H, m, arom), 6.52(1H, dd,  $J=18.0$  Hz,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$ ), 6.29-6.20(1H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 3.65(2H, s,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ), 3.26(2H, dd,  $J=7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 2.59(2H, q,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.07(3H, t,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,6-dichloro-benzene-methanamine(5d)의 합성**

화합물(3d) 0.30 g(1.02 mmol)을 4a의 제조과정과 같이 처리하여  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$  0.312 g(2 mmol)을 THF에 용해시켜 가하고 70°C에서 20시간 환류시킨 후 5a 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.26 g(79.7%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2920(N-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>), 1420(arom), 960(*trans* >C=C<), 780, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-6.97(8H, m, arom), 6.50(1H, dd,  $J=18.0$  Hz,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$ ), 6.32-6.22(1H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 3.82(2H, s,  $\text{Ar}-\text{CF}_2-\text{NH}-$ ), 3.29(2H, dd,  $J=7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 2.63(2H, q,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) 1.07(3H, t,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-4-nitro-benzene-methanamine(5e)의 합성**

화합물(3e) 0.268 g(1 mmol)을 4a의 제조과정과 같이 처리하여  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$  0.936 g(6 mmol)을 THF 10 ml에 용해시켜 가하고 70°C에서 24시간 환류시킨 후 4a의 제조과정과 같이 처리하여 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.21 g(70.9%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2940(N-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>), 1560(arom), 1460(CH<sub>3</sub>) 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15(2H, dd,  $J=8.0$  Hz, arom), 7.52(2H, dd,  $J=9.6$  Hz, arom), 7.44-7.18(5H, m, arom), 6.51(1H, d,  $J=18.0$  Hz,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$ ), 6.29-6.22(1H, m,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$ ), 3.69(2H, s,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ), 3.25(2H, dd,  $J=7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 2.52(2H, q,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) 1.08(3H, t,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

**(E)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-1,4-benzodioxane-6-methanamine(5f)의 합성**

화합물(3f) 0.28 g(1 mmol)을 4a의 제조과정과 같이 처리하여  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$  0.312 g(2 mmol)을 THF에 용해시켜 70°C에서 24시간 환류시킨 후 5a 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.21 g(67.7%); IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2980(N-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>), 2880(CH<sub>2</sub>), 1500(arom), 1280(C=O), 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.19(5H, m, arom), 6.87(1H, s, arom), 6.80(2H, dd,  $J=1.0$  Hz, arom), 6.51(1H, d,  $J=18.0$  Hz,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$ ), 6.31-6.22(1H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 4.22(4H, s,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.50(2H, s,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ), 3.22(2H, dd,  $J=7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 2.55(2H, q,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.07(3H, t,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

**MIC test**

**시험균주 및 배지** - 합성된 화합물의 항진균력 측정을 위하여 사람의 아스페르질러스증을 유발하는 *Aspergillus fumigatus* KCTC 6145와 피부진균증의 원인균들인 *Trichophyton mentagrophytes* KCTC 6077, *Microsporium gypseum* KCTC 1252, *Epidermophyton floccosum* KCTC 6921 그리고 칸디다증을 일으키는 *Candida parapsilosis* KCTC 7653을 한국과학기술연구원 생명과학연구소 유전자원센터 유전자은행(KCTC)에서 분양 받아 사용하였다. 시험균주의 전배양 및 검정 plate의 제조복적으로는 Sabouraud glucose agar(SGA: glucose 40 g, peptone 10 g, bacto-agar 15 g, D.W. 1000 ml, pH 6.5)를 사용하였다.

**검액제조** - 합성된 화합물들과 대조용 항진균제(Naftifine-HCl)를 최소량의 DMSO에 각각 녹여 검액을 제조하였다.

**균주배양 및 균액제조** - 동결건조된 상태로 분양받은 앰플내의 균주를 항생물질이 포함되어 있지 않은 SGA 배지에서 계대배양하여 균집락을 멸균증류수에 채취한 후 homogenizer를 이용하

여 균부유액을 만들고 증류수로 희석하여 1 ml 내에 분절된 균사의 수가  $1 \times 10^6/\text{ml}$ 이 되도록 준비하여 사용하였으며, 이때 단세포 형태로 성장하는 효모균인 *Candida parapsilosis*는 균집락을 멸균증류수에 희석한 후 직접 사용하였다.

**In vitro 항균력 시험** - DMSO에 녹인 합성된 화합물들과 대조용 항진균제를 각각 Sabouraud glucose broth 3 ml에 2단계 희석법으로 10차례 희석하여 SGA 배지 12 ml과 섞었을 때 배지 내의 최종농도가 각각 64~0.125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이 되도록 검정 plate를 제조하였다.

준비된 시험균들을 검정 plate에 세 곳씩 접종하여 30°C 배양기에서 배양하면서 *Candida parapsilosis*는 1일 후에 그리고 나머지 균주들은 3일 후에 균체 성장 여부를 육안으로 관찰하여 2 곳 이상에서 균의 집락의 형성하지 않는 화합물들의 최소농도를 최소억제농도(MIC, minimal inhibitory concentration)로 결정하였다.

## 결과 및 고찰

### 합성

*trans*-Cinnamylamine과 aldehyde류를 dean stark 장치를 이용하여 화합물 **2a-2f**를 얻었다. Imine 생성(**2a-2f**)은 IR스펙트럼에서 CH=N의 흡수대가 1600  $\text{cm}^{-1}$ (**2a**, **2c**, **2e**), 1640  $\text{cm}^{-1}$ (**2b**, **2d**, **2f**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 CH=N에서 기인하는 피크가 8.29 ppm(**2a**), 8.67 ppm(**2b**), 8.46 ppm(**2c**), 8.50 ppm(**2d**), 8.44 ppm(**2e**) 및 8.21 ppm(**2f**)에서 단일선으로 나타났다.

생성된 imine 화합물(**2a-2f**)은 불안정하여 분리시키지 않고 계속해서 극성용매에서  $\text{NaBH}_4$ 로 환원시켜 화합물(**3a-3f**)을 얻었다. IR 스펙트럼에서 2급 amine형성으로 인한 -NH의 흡수대가 주로 3040 및 1950  $\text{cm}^{-1}$  전후(**3a-3f**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 N-CH<sub>2</sub>에서 기인하는 피크가 3.80 ppm(**3a**), 3.87

**Table I** - MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) of synthetic compound and commercial antifungal agent against disease causing fungi

Compounds	Strains					
	<i>C. parapsilosis</i>	<i>M. gypseum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>A. fumigatus</i>	
<i>Naftifine-HCl</i>	16	8	0.125	8	8	
3a	>64	>64	64	>64	>64	
4a	>64	>64	>64	>64	>64	
5a	>64	>64	64	>64	>64	
3b	>64	>64	>64	>64	>64	
4b	>64	>64	>64	>64	>64	
5b	>64	>64	>64	>64	>64	
3c	>64	>64	16	>64	>64	
4c	>64	>64	32	>64	>64	
5c	>64	>64	8	>64	>64	
3d	>64	>64	>64	>64	>64	
4d	>64	>64	16	>64	>64	
5d	>64	>64	8	>64	>64	
3e	>64	>64	>64	>64	>64	
4e	>64	>64	>64	>64	>64	
5e	64	64	64	64	16	
3f	>64	>64	>64	>64	>64	
4f	>64	>64	64	>64	>64	
5f	>64	>64	>64	>64	>64	

- 3a: (*E*)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-fluoro-benzenemethanamine  
 4a: (*E*)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-4-fluoro-benzenemethanamine  
 5a: (*E*)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-4-fluoro-benzenemethanamine  
 3b: (*E*)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2-fluoro-benzenemethanamine  
 4b: (*E*)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2-fluoro-benzenemethanamine  
 5b: (*E*)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2-fluoro-benzenemethanamine  
 3c: (*E*)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,4-dichloro-benzenemethanamine  
 4c: (*E*)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,4-dichloro-benzenemethanamine  
 5c: (*E*)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,4-dichloro-benzenemethanamine  
 3d: (*E*)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,6-dichloro-benzenemethanamine  
 4d: (*E*)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,6-dichloro-benzenemethanamine  
 5d: (*E*)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,6-dichloro-benzenemethanamine  
 3e: (*E*)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-nitro-benzenemethanamine  
 4e: (*E*)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-4-nitro-benzenemethanamine  
 5e: (*E*)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-4-nitro-benzenemethanamine  
 3f: (*E*)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-1,4-benzodioxane-6-methanamine  
 4f: (*E*)-N-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-1,4-benzodioxane-6-methanamine  
 5f: (*E*)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-1,4-benzodioxane-6-methanamine

ppm(**3b**), 3.82 ppm(**3c**), 4.10 ppm(**3d**), 3.94 ppm(**3e**) 및 3.72 ppm(**3f**)에서 단일선으로 나타났다.

2차 amine(**3a-3f**)의 메틸화반응은 amine 화합물을 THE, NaH 및  $C_2H_5I$ 로 각각 반응시켜 화합물(**4a-4f**)을 얻었다. IR 스펙트럼에서 N-CH<sub>3</sub>의 형성으로 인한 N-CH<sub>3</sub>의 흡수대가 2720 cm<sup>-1</sup>(**4a**), 2840 cm<sup>-1</sup>(**4b**), 2800 cm<sup>-1</sup>(**4c**), 2840 cm<sup>-1</sup>(**4d**) 및 2920 cm<sup>-1</sup>(**4e**, **4f**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 N-CH<sub>3</sub>에 기인하는 피이크가 2.21 ppm(**4a**), 2.27 ppm(**4b**, **4d**), 2.23 ppm(**4c**), 2.24 ppm(**4e**) 및 2.22 ppm(**4f**)에서 단일선으로 나타났다.

에틸화 반응으로 화합물(**3a-3f**)의 amine을 THE, NaH 및 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I로 반응시켜 화합물(**5a-5f**)을 얻었다. IR 스펙트럼에서 N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>의 형성으로 인한 N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 흡수대가 2940 cm<sup>-1</sup>(**5a**, **5b**, **5c**, **5e**), 2920 cm<sup>-1</sup>(**5d**) 및 2980 cm<sup>-1</sup>(**5f**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 N-CH<sub>2</sub>에서 기인하는 피이크가 2.55 ppm(**5a**, **5f**), 2.59 ppm(**5b**, **5c**), 2.63 ppm(**5d**) 및 2.52 ppm(**5e**)에서 4중 선으로 나타났다. N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>에서 기인하는 피이크는 1.07 ppm(**5a**, **5c**, **5d**, **5f**), 1.10 ppm(**5b**) 및 1.08 ppm(**5e**)에서 삼중선으로 나타났다.

#### 항진균작용

합성한 화합물들과 염산 나프티핀을 대조물질로 하여 5가지의 병원성 진균류에 대한 항균력을 검토한 결과, Table I에서와 같이 대조물질에서 유의성 있는 항균력을 볼 수 있었다. 대조물질인 나프티핀은 특히 *T. mentagrophytes*에 강한 항균력을 나타내었는데 합성한 화합물 또한 대부분(**3a**, **5a**, **3c**, **4c**, **5c**, **4d**, **5d**, **5e**, **4f**)이 *T. mentagrophytes*에 유의성 있는 항진균 활성을 보였으며 특히 화합물 **5e**는 조사한 5종의 병원성 진균류 모두에서 항진균 활성을 나타내었다. 그러나 다른 화합물에서는 유의성 있는 항진균력 효과를 보이지 않았다(Table I).

#### 결 론

본 연구의 최종 화합물은 naftifine의 naphthalene ring 수식에서, naphthalene ring과 nitrogen 사이의 methylene(C<sub>1</sub>)은 함유한 상태로, naphthalene ring은 치환기를 함유한 phenyl기로, nitrogen에 결합한 알킬기는 메틸 및 에틸로 치환하였다. Naphthalene ring이 phenyl ring으로 치환되면 전반적으로 활성이 감소되었으며, phenyl ring의 치환기에 electron factor가 증가할 때 활성은 증가하였다.

알킬기의 치환에서는 메틸기와 에틸기의 구별은 활성에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 수식한 화합물중 **3a**, **5a**, **3c**, **4c**, **4d**, **5c**, **5d**, **5e**, **4f**는 *T. mentagrophytes*에 유의성 있는 항진균 활성을 나타내었으며, 특히 화합물 **5e**는 5종의 진균류에 모두 활성을 나타내었다.

#### 감사의 말씀

이 연구는 1999년도 전남대학교 학술연구비 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사를 드립니다.

#### 문 헌

- 1) Gold, W., Stout, H. A., Pagano, J. F. and Donovan, R. : Amphotericins A and B, antibiotics produced by a streptomycete. *Antibiot. Ann.* **56**, 579 (1950).
- 2) Hazen, E. L. and Brown, L. : Two antifungal agents produced by a soil acetinomyces. *Science* **122**, 423 (1950).
- 3) Weijlard, J. and Erickson, A. E. : N-Allylnormorpholins. *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 869 (1942).
- 4) Robert, A. and Fromtling, Ph. D. : Imidazoles as medically important antifungal agents: An overview. *Drugs of Today* **20**, 325 (1984).
- 5) Van Cutsem, J. M. and Thienpont, D. : Miconazole, a broad spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy* **17**, 392 (1972).
- 6) 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).
- 7) 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 activity broadspectrum antifungal agent. *J. Med. Chem.* **22**, 1003 (1979).
- 8) Conner, D. T. : In CRC Handbook of chemotherapeutic agents. Vol. 1, Verderame, M. Ed, CRC press, Florida, U. S. A., p. 219 (1986).
- 9) Van Cutsem, J., Van GerVen, F. and Janssen, P. A. J. : Saperconazole, A new potent antifungal triazole: *In vitro* activity spectrum and therapeutic efficacy. *Drugs of the Future* **14**, 1187 (1989).
- 10) Berny, D. and Schuh, K. : Heterocyclic spiro-naphthalenones, Part I: Synthesis and reactions of same spiro [(<sup>1</sup>H-naphthalenone)-1,3-piperidines]. *Helv. Chim. Acta.* **61**, 125 (1978).
- 11) Stuetz, A. and Petranyi, G. : Synthesis and antifungal activity of (*E*)-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalenemethanamine (SF 86-327) and related allylamine derivatives with enhanced oral activity. *J. Med. Chem.* **27**, 1539 (1984).
- 12) Stuetz, A., Georgopoulos, A., Grantzer, W., Petranyi, G. and Berny, D. : Synthesis and structure-activity relationships of naftifine-related allylamine antimycotics. *J. Med. Chem.* **29**, 112 (1986).
- 13) Stuetz, A. : Synthesis and structure-activity correlations within allylamine antimycotics, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **46** (1988).