

• 实验研究 •

泊沙康唑主环的单晶制备及其结构表征

刘 扬¹, 李振武¹, 张 亮¹, 张相洋^{1,2*}

1. 浙江海正药业股份有限公司, 浙江 台州 318000

2. 华东理工大学, 上海 200237

摘要: **目的** 制备泊沙康唑主环的单晶, 并对其进行结构表征和稳定性研究。**方法** 通过溶剂挥发及气相扩散法制备出泊沙康唑主环的单晶, 采用差示扫描量热仪(DSC)、粉末X射线衍射仪(PXRD)和单晶X射线衍射仪(SXRD)对其结晶形态进行表征。**结果** 上述方法均可制备泊沙康唑主环单晶, 其DSC和PXRD图谱一致, 即晶型一致。SXRD结果表明泊沙康唑主环不对称单位化学计量式为 $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4S$, 相对分子质量为449.47, 晶体密度为 1.408 g/cm^3 , 该晶胞属于单斜晶系, 空间群为 $P2_1$ 。均浆稳定性实验结果表明, 不同极性溶剂中得到的晶体PXRD图谱未发生变化。**结论** 实验确证了泊沙康唑主环的立体构型, 且稳定性良好。

关键词: 泊沙康唑主环; 单晶; 单晶X射线衍射; 晶体结构; 稳定性

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)12-2291-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.12.001

Single crystal preparation and structure confirmation of posaconazole main ring

LIU Yang¹, LI Zhen-wu¹, ZHANG Liang¹, ZHANG Xiang-yang^{1,2}

1. Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 318000, China

2. East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

Abstract: **Objective** To prepare single crystals of posaconazole main ring, and to investigate the corresponding structure and thermodynamic stability. **Methods** Evaporation and vapor diffusion methods were used to grow single crystals of posaconazole main ring, which were then characterized by differential scanning calorimetry (DSC), powder X-ray diffraction (PXRD), and single X-ray diffraction (SXRD). **Results** Single crystals of posaconazole main ring could be grown by the two methods, and the DSC curves and PXRD spectra of each sample were all consistent. SXRD results showed that the asymmetric unit stoichiometric of posaconazole main ring was $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4S$, relative molecular mass were 449.47, and crystal density were 1.408 g/cm^3 . The unit cell belonged to the monoclinic system, and the space group was $P2_1$. The slurry experiment results showed that PXRD spectra of posaconazole main ring suspended in different polar solvents were consistent. **Conclusion** Crystal structure of posaconazole main ring is characterized, and posaconazole main ring has good corresponding thermodynamic stability.

Key words: posaconazole main ring; single crystal; SXRD; crystal structure; stability

泊沙康唑主环化学名为(5*R*-*cis*)-甲苯-4-磺酸5-(2,4-二氟苯基)-5-(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基)甲基四氢呋喃-3-基甲基酯, 是手性化合物, 为第2代三唑类抗真菌药物泊沙康唑的重要中间体, 原研厂家为德国 Schering 公司^[1], 结构式见图1。物理化学性质受立体化学结构如分子结构的构型、构象、分子作

用力等各种因素的影响, 因此其结构确证具有重大意义^[2-3]。常规的药物分子立体结构解析手段包括X射线衍射法、核磁、红外、质谱和元素分析等。其中单晶X射线衍射法是利用单晶体形成的X射线衍射, 对物质内部原子的空间分布状况进行分析, 能够准确全面的提供固体晶型药物分子结构、构象、

收稿日期: 2017-09-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21406071); 中央高校基本科研业务费资助项目(22A201514006)

作者简介: 刘 扬(1981—), 女, 湖北仙桃人, 工程师, 主要从事药物分析及药物晶型研究。Tel: (0576)88827709 E-mail: jessica-yy@hotmail.com

*通信作者 张相洋, 男, 博士, 研究方向为药物晶体工程学。Tel: (021)64253624 E-mail: zxydcom@ecust.edu.cn

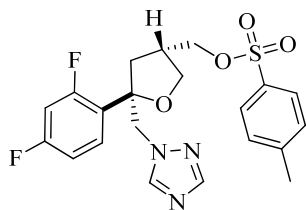


图 1 泊沙康唑主环的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of posaconazole main ring

排列规律、以及相互间作用力等信息,在制药领域具有广泛的应用^[4]。单晶制备是进行分子空间结构解析的基础,通常采用溶剂挥发法及气相扩散法进行^[5-6]。

目前关于泊沙康唑主环的专利文献主要集中在合成工艺方面^[7-9],尚无晶型、单晶制备及结构确证方面的报道。为了深入研究该化合物的性质和结构,本文采用溶剂挥发法和气相扩散法分别制备了泊沙康唑主环的单晶,采用差示扫描量热仪(DSC)及粉末 X 射线衍射仪(PXRD)对其结晶形态进行了表征,并通过单晶 X 射线衍射仪(SXRD)对其分子空间结构进行了确证。此外,通过均浆实验对其晶型稳定性进行了考察。

1 仪器与试剂

Bruker Smart-apex-2 APEX-II 单晶衍射仪; NETZSCH DSC214 Polyma DSC 检测仪; Rigaku D/max-2200 PXRD 衍射仪; ECLIPSE E200 Nikon 光学显微镜; 泊沙康唑主环由浙江海正药业股份有限公司提供,样品经 HPLC 法测定(按《美国药典》检测),质量分数大于 99.8%。醋酸乙酯、异丙醇、正庚烷、异丙醚、四氢呋喃和二氯化碳均为国药集团化学试剂有限公司提供的分析纯试剂。

2 方法与结果

2.1 单晶制备

根据泊沙康唑主环的理化性质,分别采用单一体系和混合体系进行单晶制备:单一体系为醋酸乙酯和异丙醇挥发,分别配制醋酸乙酯和异丙醇的饱和溶液,室温下缓慢挥发制备单晶;混合体系为异丙醇-正庚烷、异丙醚-四氢呋喃和二氯化碳-正庚烷体系气相扩散。以异丙醇-正庚烷体系为例,称取 10 mg 泊沙康唑主环样品加入样品瓶中,室温加入 1 mL 异丙醇溶解,滤过,滤液注入液相用样品瓶中,并置于装有 1 mL 正庚烷的样品瓶中形成扩散体系,密封,室温下恒温培养,其他体系均按上述方法配制形成扩散体系。结果显示,醋酸乙酯

体系 3 d 即析出细针状晶体;异丙醇体系 7 d 析出絮状晶体;异丙醇-正庚烷体系 4 d 析出细针状晶体;异丙醚-四氢呋喃体系 3 d 析出无色透明棱柱状晶体;二氯化碳-正庚烷 4 d 析出细针状晶体;其中异丙醚-四氢呋喃体系析出的无色透明棱柱状晶体可用于 SXRD 检测,而其他体系析出的晶体为絮状晶体或细针状晶体,无法满足检测要求。故最佳的单晶制备溶剂体系是异丙醚-四氢呋喃溶液体系。

2.2 PXRD 分析

将上述制备得到的晶体进行 PXRD 分析。Cu K α 辐射,石墨单色器,管压 40 kV,管流 100 mA,2 θ 扫描范围 5°~45°,扫描速率 8°/min,步长 0.02°。结果显示各样品衍射峰位置及相对强度一致,即晶型相同。其粉末 X 射线衍射 8 强峰分别为 9.85°、10.45°、13.4°、15.65°、16.5°、17.8°、18.85°和 25.45°,见图 2。

2.3 DSC 分析

对上述制备得到的晶体样品采用 DSC 进行热稳定性分析,确定其熔融温度。DSC 用 Al 坩埚,升温范围为 25~250 °C,升温速率为 10 °C/min,气氛为 N₂。结果表明,各样品的热力学行为表现一致。如图 3 所示,各样品在测量范围内仅有 1 个吸热峰,

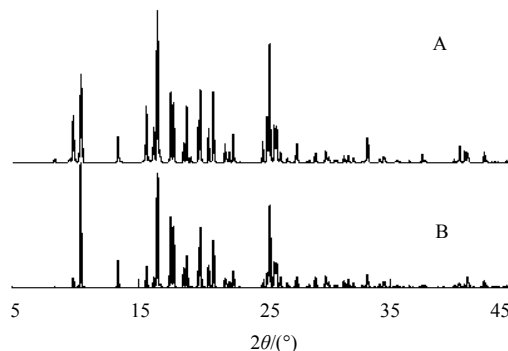


图 2 泊沙康唑主环的 PXRD 实验图谱(A)与理论图谱(B)

Fig. 2 PXRD experimental pattern (A) and theoretical pattern (B) for posaconazole main ring

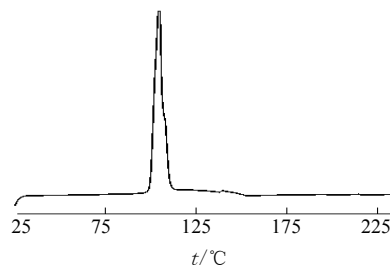


图 3 泊沙康唑主环的 DSC 图谱

Fig. 3 DSC graph of posaconazole main ring

表明得到的晶体为单一晶型, 外推起始点为 101.01 °C, 峰值对应温度为 104.27 °C。

2.4 单晶解析

将获得的单晶切割至 0.20 mm×0.16 mm×0.11 mm 大小, 进行 X 射线衍射分析, 确定其分子空间结构及晶包参数。单晶衍射仪用 CCD 面探测器收集衍射强度数据, 用经过石墨单色器的 Cu K α ($\lambda=1.541\ 78\ \text{nm}$) 辐射为光源, 在 296 K 温度下进行衍射数据收集。检测到衍射点为 6 365 个 ($4.106^\circ\leq 2\theta\leq 131.798^\circ$), 独立衍射点为 3 655 个, 最终的 $R_1=0.039\ 6$ ($I>2\sigma(I)$), $wR_2=0.107\ 8$ 。

在微机上用直接法 (Shelxs-97) 解析晶体结构, 并用 Shelxl-97 精修晶体结构, 使用最小二乘法修正结构参数和判别原子种类, 使用几何计算法和差值 Fourier 法获得全部氢原子位置, 结构可靠因子为 $S=1.030$, 接近于 1.0, 表明权重方案合适、结构准确。最终确定该单晶属于单斜晶系, 空间群为 $P2_1$, 晶胞参数: $a=0.592\ 7(8)\ \text{nm}$, $b=1.692\ 7(3)\ \text{nm}$, $c=1.087\ 7(15)\ \text{nm}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=103.77^\circ$, $\gamma=90^\circ$, 晶胞体积 $V=1.059\ 9(3)\ \text{nm}^3$, 晶胞内分子数 $Z=2$ 。不对称单位化学计量式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 计算单个分子的相对分子质量为 449.47, 计算晶体密度为 $1.408\ \text{g/cm}^3$ 。单晶解析结果表明: C_7 和 C_{12} 为手性中心 C 原子, 其中 C_7 为 R 构型, C_{12} 为 S 构型 (Flack 参数为 0.07)。分子内及分子间不存在氢键联系。

单晶分子立体结构见图 4, 分子晶胞堆积图见图 5, 原子坐标和等价各向同性位移参数见表 1, 键长数据见表 2, 扭转角数据见表 3。

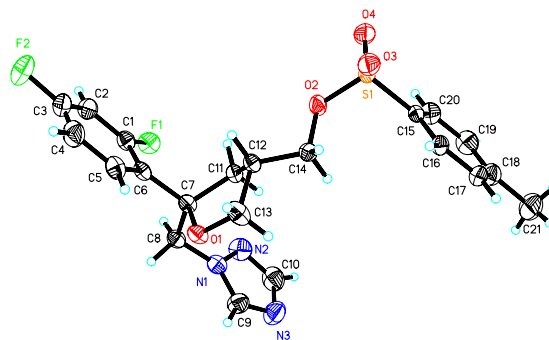


图 4 泊沙康唑主环的立体结构

Fig. 4 Stereostructure of posaconazole main ring

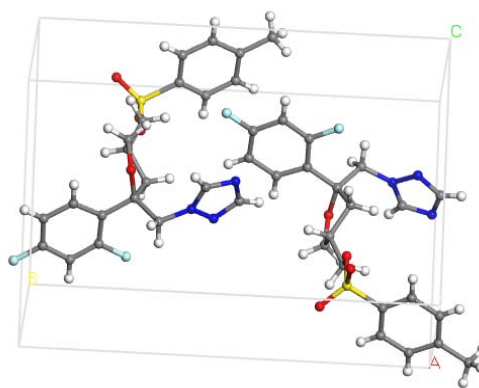


图 5 泊沙康唑主环的晶胞结构

Fig. 5 Cell structure of posaconazole main ring

表 1 原子坐标参数 ($\times 10^4$) 和等价各向同性位移参数 ($\text{nm}^2 \times 10$)

Table 1 Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{nm}^2 \times 10$)

原子	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> /eq	原子	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> /eq
S ₁	9 314(1)	7 272(1)	9 276(1)	45(1)	C ₇	2 848(5)	7 467(2)	4 106(3)	39(1)
F ₁	6 322(3)	7 552(1)	2 705(2)	59(1)	C ₈	1 860(5)	6 879(2)	3 030(3)	45(1)
F ₂	5 909(7)	10 287(2)	2 245(4)	109(1)	C ₉	-283(7)	5 813(3)	3 904(4)	64(1)
N ₁	1 468(5)	6 102(2)	3 471(3)	48(1)	C ₁₀	2 135(9)	4 936(3)	4 021(5)	80(1)
N ₂	3 063(6)	5 525(2)	3 536(4)	68(1)	C ₁₁	4 814(5)	7 161(2)	5 185(2)	40(1)
N ₃	72(8)	5 087(3)	4 268(4)	81(1)	C ₁₂	4 464(5)	7 644(2)	6 310(3)	40(1)
O ₁	979(3)	7 615(2)	4 703(2)	45(1)	C ₁₃	1 817(6)	7 698(3)	6 027(3)	61(1)
O ₂	7 922(3)	7 276(2)	7 844(2)	50(1)	C ₁₄	5 392(5)	7 293(3)	7 596(2)	43(1)
O ₃	8 538(5)	7 901(2)	9 929(2)	59(1)	C ₁₅	8 549(5)	6 372(2)	9 864(3)	38(1)
O ₄	11 665(4)	7 249(2)	9 199(3)	70(1)	C ₁₆	6 762(5)	6 357(2)	10 473(3)	42(1)
C ₁	5 312(6)	8 245(2)	2 900(3)	47(1)	C ₁₇	6 174(6)	5 649(2)	10 928(3)	51(1)
C ₂	6 098(7)	8 917(3)	2 442(4)	63(1)	C ₁₈	7 323(7)	4 957(2)	10 791(4)	59(1)
C ₃	5 085(8)	9 612(3)	2 662(4)	69(1)	C ₁₉	9 133(8)	4 993(3)	10 184(4)	66(1)
C ₄	3 345(8)	9 649(3)	3 271(5)	71(1)	C ₂₀	9 750(6)	5 696(3)	9 712(4)	56(1)
C ₅	2 588(7)	8 954(2)	3 713(3)	54(1)	C ₂₁	6 628(10)	4 189(3)	11 286(6)	94(2)
C ₆	3 552(5)	8 229(2)	3 555(3)	40(1)					

表2 成键原子的键长数据

Table 2 Bond lengths of bonded atoms

原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm
S ₁ -O ₃	1.416(3)	O ₂ -C ₁₄	1.459(3)	C ₈ -H _{8B}	0.97	C ₁₅ -C ₂₀	1.379(5)
S ₁ -O ₄	1.417(2)	C ₁ -C ₂	1.366(6)	C ₉ -H ₉	0.93	C ₁₆ -C ₁₇	1.373(5)
S ₁ -O ₂	1.580(2)	C ₁ -C ₆	1.396(4)	C ₁₀ -H ₁₀	0.93	C ₁₆ -H ₁₆	0.93
S ₁ -C ₁₅	1.753(3)	C ₂ -C ₃	1.368(7)	C ₁₁ -C ₁₂	1.526(4)	C ₁₇ -C ₁₈	1.380(6)
F ₁ -C ₁	1.356(4)	C ₂ -H ₂	0.93	C ₁₁ -H _{11A}	0.97	C ₁₇ -H ₁₇	0.93
F ₂ -C ₃	1.362(5)	C ₃ -C ₄	1.353(7)	C ₁₁ -H _{11B}	0.97	C ₁₈ -C ₁₉	1.388(6)
N ₁ -C ₉	1.330(5)	C ₄ -C ₅	1.385(6)	C ₁₂ -C ₁₄	1.499(4)	C ₁₈ -C ₂₁	1.502(6)
N ₁ -N ₂	1.349(4)	C ₄ -H ₄	0.93	C ₁₂ -C ₁₃	1.528(4)	C ₁₉ -C ₂₀	1.379(6)
N ₁ -C ₈	1.439(5)	C ₅ -C ₆	1.382(5)	C ₁₂ -H ₁₂	0.98	C ₁₉ -H ₁₉	0.93
N ₂ -C ₁₀	1.309(6)	C ₅ -H ₅	0.93	C ₁₃ -H _{13A}	0.97	C ₂₀ -H ₂₀	0.93
N ₃ -C ₉	1.294(6)	C ₆ -C ₇	1.521(5)	C ₁₃ -H _{13B}	0.97	C ₂₁ -H _{21A}	0.96
N ₃ -C ₁₀	1.338(7)	C ₇ -C ₁₁	1.534(4)	C ₁₄ -H _{14A}	0.97	C ₂₁ -H _{21B}	0.96
O ₁ -C ₁₃	1.414(4)	C ₇ -C ₈	1.542(4)	C ₁₄ -H _{14B}	0.97	C ₂₁ -H _{21C}	0.96
O ₁ -C ₇	1.433(3)	C ₈ -H _{8A}	0.97	C ₁₅ -C ₁₆	1.376(4)		

表3 成键原子的扭转角

Table 3 Torsion angles of bonded atoms

原子角	扭转角/(°)	原子角	扭转角/(°)	原子角	扭转角/(°)	原子角	扭转角/(°)
O ₃ -S ₁ -O ₄	119.48(19)	C ₆ -C ₅ -C ₄	122.2(4)	C ₁₂ -C ₁₁ -H _{11A}	111.4	C ₂₀ -C ₁₅ -S ₁	119.5(2)
O ₃ -S ₁ -O ₂	109.60(15)	C ₆ -C ₅ -H ₅	118.9	C ₇ -C ₁₁ -H _{11A}	111.4	C ₁₇ -C ₁₆ -C ₁₅	118.7(3)
O ₄ -S ₁ -O ₂	103.41(13)	C ₄ -C ₅ -H ₅	118.9	C ₁₂ -C ₁₁ -H _{11B}	111.4	C ₁₇ -C ₁₆ -H ₁₆	120.6
O ₃ -S ₁ -C ₁₅	109.13(15)	C ₅ -C ₆ -C ₁	115.3(3)	C ₇ -C ₁₁ -H _{11B}	111.4	C ₁₅ -C ₁₆ -H ₁₆	120.6
O ₄ -S ₁ -C ₁₅	109.95(18)	C ₅ -C ₆ -C ₇	122.9(3)	H _{11A} -C ₁₁ -H _{11B}	109.2	C ₁₆ -C ₁₇ -C ₁₈	121.8(3)
O ₂ -S ₁ -C ₁₅	104.09(15)	C ₁ -C ₆ -C ₇	121.8(3)	C ₁₄ -C ₁₂ -C ₁₁	116.5(3)	C ₁₆ -C ₁₇ -H ₁₇	119.1
C ₉ -N ₁ -N ₂	108.2(3)	O ₁ -C ₇ -C ₆	110.2(2)	C ₁₄ -C ₁₂ -C ₁₃	110.0(3)	C ₁₈ -C ₁₇ -H ₁₇	119.1
C ₉ -N ₁ -C ₈	131.0(3)	O ₁ -C ₇ -C ₁₁	103.9(2)	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	101.5(2)	C ₁₇ -C ₁₈ -C ₁₉	118.1(4)
N ₂ -N ₁ -C ₈	120.8(3)	C ₆ -C ₇ -C ₁₁	111.0(2)	C ₁₄ -C ₁₂ -H ₁₂	109.5	C ₁₇ -C ₁₈ -C ₂₁	120.7(4)
C ₁₀ -N ₂ -N ₁	102.5(4)	O ₁ -C ₇ -C ₈	105.2(2)	C ₁₁ -C ₁₂ -H ₁₂	109.5	C ₁₉ -C ₁₈ -C ₂₁	121.1(4)
C ₉ -N ₃ -C ₁₀	102.1(4)	C ₆ -C ₇ -C ₈	109.7(2)	C ₁₃ -C ₁₂ -H ₁	109.5	C ₂₀ -C ₁₉ -C ₁₈	121.2(4)
C ₁₃ -O ₁ -C ₇	110.9(2)	C ₁₁ -C ₇ -C ₈	116.4(3)	O ₁ -C ₁₃ -C ₁₂	107.1(2)	C ₂₀ -C ₁₉ -H ₁₉	119.4
C ₁₄ -O ₂ -S ₁	117.10(16)	N ₁ -C ₈ -C ₇	113.5(3)	O ₁ -C ₁₃ -H _{13A}	110.3	C ₁₈ -C ₁₉ -H ₁₉	119.4
F ₁ -C ₁ -C ₂	117.5(3)	N ₁ -C ₈ -H _{8A}	108.9	C ₁₂ -C ₁₃ -H _{13A}	110.3	C ₁₉ -C ₂₀ -C ₁₅	118.8(3)
F ₁ -C ₁ -C ₆	118.2(3)	C ₇ -C ₈ -H _{8A}	108.9	O ₁ -C ₁₃ -H _{13B}	110.3	C ₁₉ -C ₂₀ -H ₂₀	120.6
C ₂ -C ₁ -C ₆	124.3(4)	N ₁ -C ₈ -H _{8B}	108.9	C ₁₂ -C ₁₃ -H _{13B}	110.3	C ₁₅ -C ₂₀ -H ₂₀	120.6
C ₁ -C ₂ -C ₃	116.7(4)	C ₇ -C ₈ -H _{8B}	108.9	H _{13A} -C ₁₃ -H _{13B}	108.6	C ₁₈ -C ₂₁ -H _{21A}	109.5
C ₁ -C ₂ -H ₂	121.6	H _{8A} -C ₈ -H _{8B}	107.7	O ₂ -C ₁₄ -C ₁₂	108.3(2)	C ₁₈ -C ₂₁ -H _{21B}	109.5
C ₃ -C ₂ -H ₂	121.6	N ₃ -C ₉ -N ₁	111.9(4)	O ₂ -C ₁₄ -H _{14A}	110	H _{21A} -C ₂₁ -H _{21B}	109.5
C ₄ -C ₃ -F ₂	120.0(5)	N ₃ -C ₉ -H ₉	124	C ₁₂ -C ₁₄ -H _{14A}	110	C ₁₈ -C ₂₁ -H _{21C}	109.5
C ₄ -C ₃ -C ₂	122.8(4)	N ₁ -C ₉ -H ₉	124	O ₂ -C ₁₄ -H _{14B}	110	H _{21A} -C ₂₁ -H _{21C}	109.5
F ₂ -C ₃ -C ₂	117.2(4)	N ₂ -C ₁₀ -N ₃	115.3(4)	C ₁₂ -C ₁₄ -H _{14B}	110	H _{21B} -C ₂₁ -H _{21C}	109.5
C ₃ -C ₄ -C ₅	118.6(4)	N ₂ -C ₁₀ -H ₁₀	122.3	H _{14A} -C ₁₄ -H _{14B}	108.4		
C ₃ -C ₄ -H ₄	120.7	N ₃ -C ₁₀ -H ₁₀	122.3	C ₁₆ -C ₁₅ -C ₂₀	121.4(3)		
C ₅ -C ₄ -H ₄	120.7	C ₁₂ -C ₁₁ -C ₇	102.0(2)	C ₁₆ -C ₁₅ -S ₁	119.2(3)		

2.5 均浆稳定性实验

将通过异丙醚-四氢呋喃溶液体系气相扩散法得到的晶体样品分别置于醋酸乙酯、异丙醇、正庚烷、异丙醚、四氢呋喃和二氧化碳中,室温条件下搅拌 7 d 以考察该晶型的稳定性。结果表明,均浆前后各样品的 PXRD 图谱未发生变化,即晶型稳定性良好,便于后续制剂生产及临床使用。

3 讨论

泊沙康唑主环是手性化合物,为泊沙康唑的重要中间体,其理化性质受立体化学结构的影响。该化合物的结构确证和晶型研究是相关药品研发和质量研究的关键和难点。本文采用溶剂挥发法和气相扩散法分别制备了泊沙康唑主环单晶。由于泊沙康唑主环晶体在各实验溶剂中的成核及生长速率较快,单晶培养实验中需控制体系中溶剂的挥发或扩散速率,使其缓慢析晶,以获得外形完整、大小合适的单晶。

综合分析,不同方法制备得到的泊沙康唑主环晶体的 PXRD、DSC 结果一致,即晶型一致。通过 Material Studio 软件对泊沙康唑主环单晶结构数据进行模拟计算,获得了该化合物的 PXRD 理论图谱(正交晶系, $P2_1$ 空间群),与实验图谱对照,结果一致,表明本文制备得到的泊沙康唑主环晶体结构为单一晶型。

进一步通过均浆实验显示了泊沙康唑主环晶体的晶型在不同极性溶剂中未发生转晶,说明该晶型较为稳定,这将对保证该化合物在储存及合成过程中的晶型稳定性具有重要意义。

参考文献

- [1] Charyulu P V R, Gowda D J C, Rajmahendra S, *et al.* Crystalline forms of posaconazole intermediate and process for the preparation of amorphous posaconazole [P]. WO: 2017/051342 A1, 2017-03-30.
- [2] 谢宴省, 高红云, 刘 实. 卡巴他赛的单晶培养和结构确证 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 1879-1882.
- [3] 吕丽娟, 赵 健, 陈 华, 等. 托伐普坦的结构确证和晶型探讨 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3): 192-195.
- [4] Galdeck E. Description and Peak-position Determination of a single X-ray diffraction profile for high-accuracy lattice-parameter measurements by the bond method. I. An analysis of descriptions available [J]. *Acta Crystallographica Section A*, 1993, 49(1): 106-115.
- [5] Zhao X, Bao Z Y, Sun C T, *et al.* Polymorphology formation of Cu_2O : a microscopic understanding of single crystal growth from both thermodynamic and kinetic models [J]. *J Cryst Growth*, 2009, 311(3): 711-715.
- [6] Sun C T, Xue D T. Chemical bonding theory of single crystal growth and its application to crystal growth and design [J]. *Crystal Eng Comm*, 2016, 18(8): 1262-1272.
- [7] Chung S K, Lee K W, Kang H I, *et al.* Design and synthesis of potential inhibitors of the ergosterol biosynthesis as antifungal agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2000, 8(10): 2475-2486.
- [8] Sunose M, Colley T C, Ito K, *et al.* Antimycotic compound [P]. WO: 2016/87878, 2016-09-03.
- [9] Thirumalai R S, Eswaraiah S, Sahadeva R M. Improved process for the preparation of ((3*S*,5*R*)-5-((1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) methyl)-5-(2,4-difluorophenyl) tetrahydrofuran-3-yl) methyl-4-methylbenzenesulfonate [P]. WO: 2015/59716, 2015-04-30.