[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98808436.8

[51] Int. Cl[7]
C07D213/16
C07C 13/48 C07C 39/23
C07C 43/21 C07D233/64
A61K 31/44 A61K 31/415
A61K 31/025

[43] 授权公告日 2003 年 8 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1117732C

[22] 申请日 1998.10.1 [21] 申请号 98808436.8

[30] 优先权

[32] 1997.10.2 [33] JP [31] 284263/1997

[86] 国际申请 PCT/JP98/04426 1998.10.1

[87] 国际公布 WO99/18075 日 1999.4.15

[85] 进入国家阶段日期 2000.2.23

[71] 专利权人 第一制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 罗尔夫·沃尔夫冈·哈特曼
伯蒂尔·瓦沙 吉浜诚 中越雅道
野本信 池田善和

[56] 参考文献

JP61-186348A 1986.08.20 C07C69/76

审查员 杨 铁

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

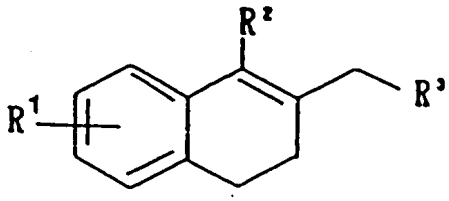
代理人 李 悦

权利要求书 1 页 说明书 58 页

[54] 发明名称 新型二氢萘化合物及其制备方法

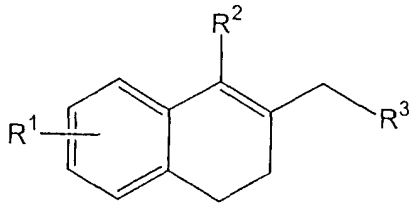
[57] 摘要

用化学式(1)表示的二氢萘化合物，具有优良的 17α-羟化酶/C_{17-20}-裂解酶抑制活性，凝血噁烷 A_2 合成抑制活性，以及芳香酶抑制活性，并且可用作各种雄性或雌性激素依赖性疾病例如前列腺癌、前列腺肥大、男性化、乳腺癌、和心肌梗塞、心绞痛以及支气管哮喘的预防剂和/或治疗剂。



ISSN1008-4274

1．式（1）的二氢萘衍生物或其酸式或碱式盐：



(I)

其中 R^1 代表氢、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丁氧基；R^2 代表氢、甲基、乙基、丙基、苯基或苄基；R^3 代表 3-吡啶基、4-吡啶基或 4-1H-咪唑基，条件是当 R^3 为 4-吡啶基时，R^1 为羟基，

所述的衍生物具有选自 17α-羟化酶抑制活性和 C_{17-20}-裂解酶抑制活性的活性。

2．根据权利要求 1 的二氢萘衍生物或其酸式或碱式盐，其为 5-甲基-6-（4-吡啶甲基）-7,8-二氢-2-萘醇。

3．根据权利要求 1 的二氢萘衍生物或其酸式或碱式盐，其为 8-甲基-7-（4-吡啶甲基）-5,6-二氢-2-萘醇。

4．一种药物组合物，其含有一定量的权利要求 1-3 中任何一项的二氢萘衍生物或其酸式或碱式盐，和药学上可接受的载体，所述的量能有效显示出选自 17α-羟化酶抑制活性和 C_{17-20}-裂解酶抑制活性的活性。

新型二氢萘化合物及其制备方法

本发明涉及的是一种新型二氢萘化合物以及其制备方法。本发明的化合物具有优良的 17α-羟化酶和/或 C_{17-20}-裂解酶抑制活性，凝血噁烷 A_2 合成抑制活性，以及芳香酶抑制活性，因而可用作各种雄性或雌性激素依赖性疾病例如前列腺癌、前列腺肥大、男性化、乳腺癌、乳腺病、子宫内膜癌、子宫内膜异位、和卵巢癌、以及心肌梗塞、心绞痛以及支气管哮喘中的预防剂和/或治疗剂。

对于在人体内表现出多种作用的性类固醇的生物合成，已知 C_{21} 类固醇，例如黄体酮，从胆固醇合成而来；而雄性激素例如雄烯二酮和睾丸激素，它们是 C_{19}类固醇，由 17α-羟化酶和/或 C_{17-20}-裂解酶合成。雌性激素例如雌激素酮和雌二醇，它们是 C18 类固醇，就是利用这些类固醇作为底物合成的。因此，就可以通过抑制这些性类固醇合成酶，例如，17α-羟化酶和/或 C_{17-20}-裂解酶或芳香酶，来抑制雄性激素和/或雌性激素在体内的合成，能够预防或治疗雄性或雌性激素作为恶化因子的疾病，例如前列腺癌、前列腺肥大、男性化、乳腺癌、乳腺病、子宫内膜癌、子宫内膜异位、和卵巢癌。

各种发现已经表明，通过降低在血液中的雄性激素水平可以来治疗雄性激素依赖性疾病例如前列腺癌、前列腺肥大。通过睾丸切除或肾上腺切除降低雄性激素水平的疗效已曾为人知，最近，通过施用一种 LH-RH（一种垂体激素）兴奋剂降低来自生殖腺的雄性激素的水平，其效果已经得到认可。然而，上述的器官外科切除从心理上是难以接受的，并且会引起副作用以及由于降低了从肾上腺而来盐皮质激素和糖皮质激素所造成的其他病症。同时，施用 LH-RH 兴奋剂只会抑制从生殖腺而来的激素，但不能抑制从其它器官例如肾上腺而来的激素，

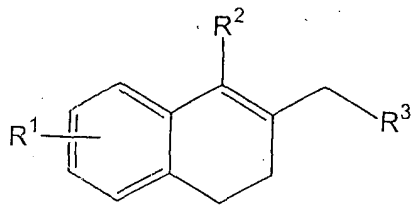
而且甚至会引起激素的暂时增加，这被称为发作（flare-up）现象，是兴奋剂所特有的。另一方面，已经开发了一种拮抗雄性激素受体的抗雄性激素剂，但最近已经发现，由于雄性激素受体的改变其效果降低了。基于这一背景，需要一种更有效的雄性激素降低剂。就此而论，已知 17α-羟化酶和/或 C_{17-20}-裂解酶的抑制能够较大程度的降低雄性激素的水平，并预计在治疗雄性激素相关疾病例如前列腺癌、前列腺肥大、男性化上非常有效。进而，17α-羟化酶和/或 C_{17-20}-裂解酶的抑制也能导致抑制雌性激素的合成。

到目前为止，类固醇化合物和非类固醇化合物都被建议用作 17α-羟化酶和/或 C_{17-20}-裂解酶的抑制剂。非类固醇化合物的例子包括在日本公开的专利 No.64-85975（1989）描述的咪唑衍生物，和在日本公开的专利 No.07-510212（1995）描述的稠合的三环吡咯衍生物。然而，这些化合物的效果并不让人十分满意，需要开发出具有更高活性的化合物。

基于上述现有技术状况进行深入研究的结果是，本发明人发现了新型的二氢萘化合物，它具有 17α-羟化酶和/或 C_{17-20}-裂解酶的抑制活性，以及芳香酶抑制活性。即，本发明的目的是提供一种新型二氢萘化合物及其制造工艺。

本发明涉及新型二氢萘化合物以及制造该化合物的工艺。本发明的化合物具有优良的 17α-羟化酶和/或 C_{17-20}-裂解酶的抑制活性、凝血噁烷 A_2 合成抑制活性，以及芳香酶抑制活性，并且可用作各种雄性或雌性激素依赖性疾病例如前列腺癌、前列腺肥大、男性化、乳腺癌、乳腺病、子宫内膜癌、子宫内膜异位、和卵巢癌、以及心肌梗塞、心绞痛以及支气管哮喘中的预防剂和/或治疗剂。

本发明涉及具有下列通式（1）的新型二氢萘化合物：



(I)

其中 R^1 代表氢、羟基或烷氧基，R^2 代表低级烷基、芳烷基、或苯基，R^3 代表烷基、苯基、吡啶基、或咪唑基。

更具体地，根据本发明通式（1）的新型二氢萘化合物的例子包括

（1）3-[（1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（2）3-[（5-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（3）3-[（6-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（4）3-[（7-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（5）5-甲基-6-（3-吡啶甲基）-7,8-二氢-1-萘醇

（6）5-甲基-6-（3-吡啶甲基）-7,8-二氢-2-萘醇

（7）8-甲基-7-（3-吡啶甲基）-5,6-二氢-2-萘醇

（8）4-[（1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（9）4-[（5-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（10）4-[（6-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（11）4-[（7-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（12）5-甲基-6-（4-吡啶甲基）-7,8-二氢-1-萘醇

（13）5-甲基-6-（4-吡啶甲基）-7,8-二氢-2-萘醇

（14）8-甲基-7-（4-吡啶甲基）-5,6-二氢-2-萘醇

（15）4-[（1-乙基-5-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（16）4-[（1-乙基-6-甲氧基-1-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（17）4-[（1-乙基-7-甲氧基-1-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（18）4-[（6-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（19）4-[（5-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（20）4-[（6-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（21）4-[（7-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶

（22）4-[（6-甲氧基-1-丙基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶盐酸盐

（23）6-（4-吡啶甲基）-7,8-二氢-2-萘醇

（24）2-（4-1H-咪唑甲基）-6-甲氧基-3,4-二氢萘盐酸盐

（25）4-[（7-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（26）4-[（5-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（27）4-[（1-乙基-6-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（28）4-[（1-乙基-7-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（29）4-[（1-乙基-5-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑盐酸盐

（30）4-[（6-甲氧基-1-丙基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（31）4-[（5-甲氧基-1-丙基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（32）4-[（6-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（33）4-[（7-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（34）4-[（5-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（35）4-[（1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（36）4-[（5-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑盐酸盐

（37）4-[（7-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（38）4-[（5-乙氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（39）4-[（6-乙氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

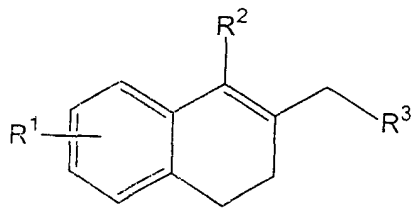
（40）4-[（7-乙氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（41）4-[（1-甲基-6-丙氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

（42）4-[（1-甲基-6-异丁氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑

除了上述的化合物外，本发明的化合物还包括，这些化合物的立体异构体和酸式或碱式盐。形成酸式盐的酸的例子包括，无机酸例如氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸，以及有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、马来酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲磺酸和谷氨酸。形成碱式盐的碱的例子包括，无机碱例如钠、钾、镁、钙和铝，有机碱例如低级烷胺、低级醇胺、碱性氨基酸例如赖氨酸、精氨酸、和鸟氨酸。另外，也可以与低级醇和其他溶剂形成水合物和溶剂化物。

按照本发明的第一方面，本发明提供了式（1）的二氢萘衍生物或其酸式或碱式盐：



(I)

其中 R^1 代表氢、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丁氧基；R^2 代表氢、甲基、乙基、丙基、苯基或苄基；R^3 代表 3-吡啶基、4-吡啶基或 4-1H-咪唑基，条件是当 R^3 为 4-吡啶基时，R^1 为羟基，

所述的衍生物具有选自 17α-羟化酶抑制活性和 C_{17-20}-裂解酶抑制活性的活性。

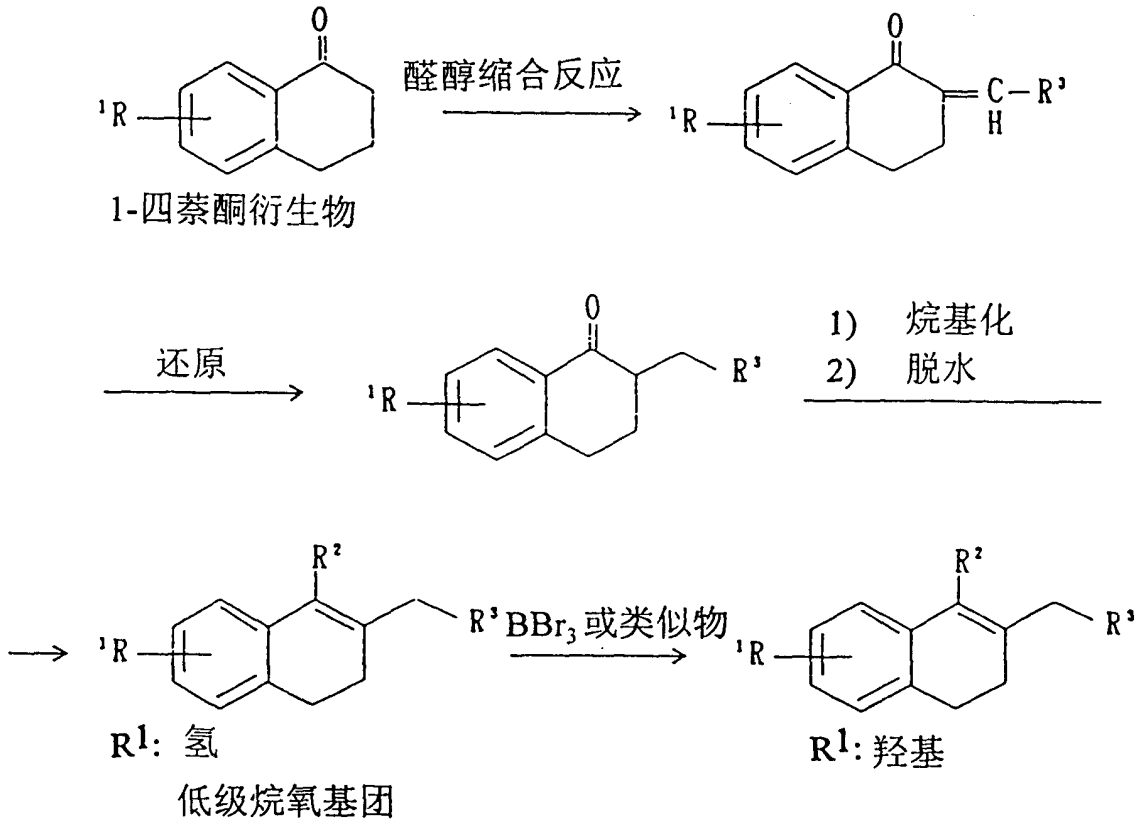
按照本发明的第二方面，本发明提供了 5-甲基-6-（4-吡啶甲基）-7,8-二氢-2-萘醇。

按照本发明的第三方面，本发明提供了 8-甲基-7-（4-吡啶甲基）-5,6-二氢-2-萘醇。

按照本发明的第四方面，本发明提供了一种药物组合物，其含有一定量的第一至第三方面中任何一项的二氢萘衍生物或其酸式或碱式盐，和药学上可接受的载体，所述的量能有效显示出选自 17α-羟化酶抑制活性和 C_{17-20}-裂解酶抑制活性的活性。

本发明的化合物可以通过下面的方法生产。简单地说，将有一个氢或烷氧基的 1-四氢萘酮与具有一个 3-或 4-吡啶基团的吡啶碳醛或者 1H-咪唑-4-碳醛在酸性条件下加热。使用一种合适的还原剂将产生的取代 1-四氢萘酮还原，然后把还原的化合物用合适的格利雅试剂处理或用氢

化物还原，接着通过脱水以获得本发明的目标化合物，即，一种二氢萘化合物。进而，可以通过用例如三溴化硼纯化获得具有羟基的二萘化合物。上述反应用下图表示：



本发明的化合物可以安全口服或作为人或其它动物的肠道外的药物制剂。肠道外的施用的方法包括静脉注射、肌肉注射、皮肤注射、腹膜内注射、跨皮施用、跨肺施用、鼻部施用、跨肠施用、口内施用、和跨肌肉施用。肠道外制剂的例子包括注射剂、栓剂、气溶胶和经皮

肤吸收的狭带。口服施用的制剂包括片剂（包括糖衣片剂、包衣片剂和口腔片剂）、可分散性粉剂、胶囊（包括软胶囊）、冲剂（包括包衣冲剂）、丸剂、锭剂、液体、以及上述制剂药学上接受的缓释形式。口服的液体组合物的例子包括混液、乳剂、糖浆（包括干燥的糖浆）、和酏剂。

根据已知药物生产方法，把这些制剂生产为有药学上接受的载体、赋形剂、崩解剂、润滑剂、着色剂等的药物组合物。用于这些制剂的载体或赋形剂包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露糖、马铃薯淀粉、玉米淀粉、碳酸钙 、磷酸钙、硫酸钙、结晶纤维素、甘草粉、和龙胆粉。粘合剂的例子包括淀粉、黄耆胶、明胶、糖浆、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素。崩散剂的例子包括淀粉、琼脂、明胶粉末、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、结晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、海藻酸钠。润滑剂的例子包括硬脂酸镁、滑石、氢化的植物油、聚乙二醇。可以使用药学上接受的着色剂。

如果必要的话，片剂和冲剂可以用蔗糖、明胶、羟丙基纤维素、纯化的虫胶、明胶、甘油、山梨糖醇、乙基纤维素羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸聚合物等，或用一层结合有两或更多这些包层材料的包层包衣。也可以使用由乙基纤维素、明胶等制成的胶囊。如果必要的话，也可以根据常规方法通过添加 pH 控制剂、缓冲剂、稳定剂等制备注射剂。

本发明的化合物的剂量并不特别受局限，可因要治疗的病情的严重严重程度、患者的年龄、健康、体重和其它的因素而改变。建议剂量为 1-1000 mg，优选 50-200 mg，成人每天可以口服或肠道外的施用一到几次。

实施例

通过下面的实施例可以更详细地解释本发明，这些实施例只是为了说明，而并不是要限定本发明。

实施例 1

本发明化合物的制备：

生产实施例 1 到 5 的化合物按如下合成：向 90 ml 54%的硫酸中加入 7.5 g(60 mmol)吡啶碳醛和 50 mmol 四氢萘酮化合物，混合物在 80°C 下加热 1 小时。将反应溶液在冰中冷却，并将产生的硫酸盐沉淀过滤，用 1 L 饱和的碳酸氢钠溶液中和，然后通过过滤用水洗涤。在硅石上干燥获得的黄色结晶，然后用柱层析分级和/或用合适的溶液重结晶以获得目标化合物。

实施例 2

本发明化合物的制备：

生产实施例 6 到 7 的化合物按如下合成：向 105 ml 89%的磷酸中加入 11.0 g（103 mmol）吡啶碳醛和 70 mmol 四氢萘酮化合物，混合物在 80°C 下加热 4 小时。将反应溶液在冰中冷却，并将产生的沉淀过滤，用 0.7 L 饱和的碳酸氢钠溶液中和，然后通过过滤用水洗涤。在硅石上干燥获得的淡黄色结晶，然后用柱层析和用乙酸乙酯重结晶以获得目标化合物。

实施例 3

本发明化合物的制备：

生产实施例 8 到 14 的化合物按如下合成：在 250 ml 中悬浮 34 mmol 通过上述实施例 1 或 2 的方法获得的不饱和酮化合物（生产实施例 1 到 7 之一的一种化合物）。向这一悬浮液中加入 0.5 g 10%的 Pd-C 和 10 ml 0.2 N 盐酸，混合物在氢气流下搅拌 18 小时。在通过过滤去掉催化剂后，用无水硫酸钠脱水，浓缩溶剂，就获得了含目标化合物的剩余物。剩余物经硅胶柱层析（用乙酸乙酯或石油醚：丙酮=6：4 洗脱）以洗脱出目标化合物或用合适的溶剂重结晶以获得目标化合物。

实施例 4

本发明化合物的制备：

生产实施例 15 到 22 的化合物按如下合成：向 50 ml 无水醚中添加 1.56 g（64 mmol）镁片和 3.9 ml（63 mmol）甲基碘，制备出碘化甲镁

溶液，向该溶液中逐滴加入 70 ml 含 25mmol 通过上述实施例 3 的方法获得的饱和酮化合物（生产实施例 8 到 14 之一的一种化合物）无水四氢呋喃（THF）溶液。把混合物回流 18 小时，注入 50 g 冰水中，并在 70°C 下与 65 ml 25%的硫酸加热 2 小时。在冷却时用氢氧化钠将反应溶液碱化。用乙醚将得到的悬浮液萃取几次，然后把有机层用无水硫酸钠脱水，并在真空下浓缩。浓缩液通过硅胶柱层析（用石油醚：丙酮=6：4 洗脱）纯化，使产生的淡黄色油状物在 4°C 放 8 天以获得结晶状的目标化合物。

实施例 5

本发明化合物的制备：

生产实施例 23 到 28 的化合物按如下合成：将含 3 mmol 通过上述实施例 4 方法获得的甲氧化合物（生产实施例 15 到 22 之一的一种化合物）的二氯甲烷溶液（90 ml）冷却到-78°C，并在氮气流下向这一溶液逐滴加入 1 ml（10 mmol）三溴化硼。在-78°C 下搅拌溶液约 30 分钟，再在室温下搅拌 4 小时，然后逐滴加入 3 ml 甲醇。这一反应溶液浓缩到原体积的四分之一，然后过滤产生的氢溴酸盐。将获得的沉淀溶解在 1 N 硫酸中，并用饱和的碳酸氢钠溶液中和。在没有氢溴酸盐沉淀出的情况下，把溶液浓缩到干燥状态，然后把产生的油状物悬浮在 1 N 硫酸中，用饱和的碳酸氢钠溶液中和这一硫酸悬浮液。将获得的沉淀过滤，并用合适的溶剂洗涤以获得目标化合物。

实施例 6

本发明化合物的制备：

生产实施例 29、30 和 32 的化合物按如下合成：向 90 ml 50%的硫酸中加入 60 mmol 吡啶碳醛和 50 mmol 四氢萘酮化合物，混合物在 80°C 下加热 1 小时。将反应溶液在冰中冷却并过滤，把获得的硫酸盐结晶溶解或悬浮在 1L 水中，然后通过过滤用水洗涤，然后用饱和的碳酸氢钠溶液中和溶液或悬浮液。过滤这样产生的黄色沉淀，用水洗涤，然后在硅石上干燥，这一沉淀经柱层析（用乙醚洗脱），使用合适的溶液结晶含目标化合物的组分以获得结晶状的目标化合物。

实施例 7

本发明化合物的制备：

生产实施例 31 的化合物按如下合成：向 105 ml 89%的磷酸溶液中加入 11.0 g（103 mmol）吡啶碳醛和 50 mmol 四氢萘酮化合物，混合物在 80°C 下加热 4 小时。将反应溶液在冰中冷却，并将产生的硫酸盐结晶过滤，溶解在 0.7 L 水中，然后用饱和的碳酸氢钠溶液中和。过滤淡黄色的结晶，用水洗涤并在硅石上干燥，然后用乙醚重结晶产生的粗结晶以获得目标化合物。

实施例 8

本发明化合物的制备：

生产实施例 33 到 36 的化合物按如下合成：向 250 ml 乙醇中悬浮 34 mmol 通过实施例 6 或 7 的方法获得的不饱和酮化合物（生产实施例 29 到 32 之一的一种化合物）。向这一悬浮液中加入 0.5 g 10%的 Pd-C 和 10 ml 0.2 N 盐酸，混合物在氢气流下搅拌 18 小时。在通过过滤去掉催化剂后，用无水硫酸钠脱水，在真空下浓缩，通过用硅胶柱层析分离或用合适的溶剂重结晶就获得了目标化合物。

实施例 9

本发明化合物的制备：

生产实施例 37 到 41、43、44 和 46 的化合物按如下合成：向 50 ml 无水醚中添加 1.56 g（64 mmol）镁片和 63 mmol 烷基卤化物，制备出卤化烷基镁溶液，向该溶液中逐滴加入 70 ml 含 25mmol 通过实施例 8 的方法获得的饱和酮化合物（生产实施例 33 到 36 之一的一种化合物）无水四氢呋喃（THF）溶液。把混合物回流 18 小时，注入 50 g 冰中，并在 70°C 下与 65 ml 25%的硫酸加热 2 小时。在冷却时用氢氧化钠将反应溶液碱化。用乙醚将得到的悬浮液萃取几次，然后把有机层用无水硫酸钠脱水，并在真空下浓缩。浓缩液通过硅胶柱层析（用石油醚：丙酮=6：4 洗脱）分离，使产生的淡黄色油状物在 4°C 放 8 天以获得结晶状的目标化合物。

生产实施例 44 的化合物如下获得：把如上获得的一克淡色油状物

溶解在 200 ml 醚/酮中。向这一溶液中加入 2 到 3 ml 通过向 20 ml 醚中添加 2 ml 氢氯酸/酸溶液（先向 50 ml 醚中添加 3 ml 浓盐酸制备）制备的盐酸/醚溶液。将混合物搅拌，然后把沉淀过滤。用少量的醚洗涤这一盐酸盐，并在真空下干燥以获得目标化合物。

进而，通过柱层析分离在生产实施例 37 到 39 和 46 中的化合物，作为副产物，该副产物与生产实施例 41 到 43 中的非取代化合物有关。

在生产实施例 37 到 39 中用来生产的化合物如下获得：将 3,4-二氢萘-1-乙基和一种相关的亚乙基-四氢呋喃按 1：1 的比率混合，混合物进一步反应用来纯化。为了诱发双键的异构化作用，将 0.4 g 混合物在 90 °C 溶在 20 ml 乙酸的 0.36 g 对-甲苯磺酸（2.1mmol）溶液加热 24 小时。这一反应溶液用饱和碳酸氢钠和碳酸钠水溶液碱化，用乙醚提取 3 次。有机层在无水硫酸钠中脱水，并在真空下浓缩。通过柱层析纯化浓缩物以获得目标化合物。

实施例 10

本发明化合物的制备：

生产实施例 45 的化合物按如下合成：将含 3 mmol 通过上述实施例 9 方法获得的甲氧化合物的二氯甲烷溶液（90 ml）冷却到-78°C，并在氮气流下向这一溶液逐滴加入 1 ml（10 mmol）三溴化硼。在-78°C 下搅拌溶液约 30 分钟，再在室温下搅拌 4 小时，然后逐滴加入 3 ml 甲醇。

将这一反应溶液浓缩到原体积的四分之一，然后过滤产生的氢溴酸盐，并溶解在 1 N 硫酸中，用饱和的碳酸氢钠溶液中和这一溶液。在没有氢溴酸盐沉淀出的情况下，把溶液浓缩，然后把产生的油状物悬浮在 1 N 硫酸中，用饱和的碳酸氢钠溶液中和这一硫酸悬浮液。将获得的含目标化合物的沉淀过滤，并用合适的溶剂洗涤以获得目标化合物。

实施例 11

本发明化合物的制备：

生产实施例 42 和 46 的化合物按如下合成：向在 65 ml 甲醇中溶解的按照实施例 8 的方法获得的 10 mmol 饱和酮化合物中逐滴加入 378 mg（10 mmol）硼氢化钠，同时在冰上冷却以保持温度在 15°C。在搅拌 2.5

小时后，把反应液加到 100 ml 冰水中，并在 70°C 下与 50 ml25%硫酸加热 1 小时。在冰上冷却时用氢氧化钠将反应溶液碱化。

对于吡啶衍生物用乙醚将得到的悬浮液萃取几次，对于咪唑衍生物用二氯甲烷：乙醇=9：1 萃取。把有机层在无水硫酸钠上脱水，并在真空下浓缩。这样获得的剩余物通过硅胶柱层析分离获得含目标化合物的组分，在真空下浓缩后就获得一种油状物。使油状物在 4°C 放 8 天就获得结晶状的生产实施例 42 的化合物。为了制备生产实施例 46 的化合物，把一克上述油状物溶解在 200 ml 醚/酮中。向这一溶液中加入 2 到 3 ml 通过向 20 ml 醚中添加 2 ml 氢氯酸/酸溶液（先向 50 ml 醚中添加 3 ml 浓盐酸制备）制备的盐酸/醚溶液。将混合物搅拌后，把沉淀的盐酸盐过滤，用少量的醚洗涤，并在真空下干燥以获得目标化合物。

实施例 12

本发明化合物的制备：

生产实施例 47 的化合物按如下合成：向 90 ml 54%的硫酸中加入 60 mmol 1H-咪唑基-4-碳醛和 50 mmol 相应的四氢萘酮化合物，混合物在 80°C 下加热 3 小时。将反应溶液在冰中冷却，并将产生的硫酸盐沉淀过滤，用 1 L 饱和的碳酸氢钠溶液中和，再次过滤，用水洗涤，然后在硅石上干燥。用合适的溶液重结晶这样得到的剩余物以获得目标化合物。

实施例 13

本发明化合物的制备：

生产实施例 48 的化合物按如下合成：在 250 ml 乙醇中悬浮 34 mmol 通过上述实施例 12 的方法获得的不饱和酮化合物。向这一悬浮液中加入 0.5 g 10%的 Pd-C 和 10 ml 0.2 N 盐酸，混合物在氢气流下搅拌 18 小时。在通过过滤去掉催化剂后，用无水硫酸钠脱水，浓缩溶剂，将获得的剩余物用合适的溶剂重结晶以获得目标化合物。

实施例 14

本发明化合物的制备：

生产实施例 49 的化合物按如下合成：向 50 ml 无水醚中添加 1.56 g

（64 mmol）镁和 3.9 ml（63 mmol）甲基碘，制备出碘化甲镁溶液，向该溶液中逐滴加入 70 ml 含 25mmol 饱和酮化合物无水四氢呋喃（THF）溶液或含 25 mmol 通过实施例 13 的方法获得的饱和酮化合物的悬浮液。把混合物回流 18 小时，注入 50 g 冰水中，并在 70°C 下与 65 ml 25% 的硫酸加热 2 小时。在冷却时用氢氧化钠将反应溶液碱化。用二氯甲烷：乙醇=9：1 将得到的悬浮液萃取几次，然后把有机层用无水氯化钙脱水，并在真空下浓缩。浓缩液通过柱层析分离，将获得的含目标化合物的组分用合适的溶剂重结晶以获得目标化合物。

实施例 15

本发明化合物的制备：

生产实施例 50、64、66、68、73 和 76 的化合物按如下合成：向 90 ml 54%的硫酸中加入 60 mmol 1H-咪唑基-4-碳醛和 50 mmol 相应的四氢萘酮化合物，将混合物在 80°C 搅拌状态下加热 2 小时。将反应溶液在冰中冷却，并将产生的硫酸盐沉淀过滤，用 1 L 饱和的碳酸氢钠溶液中和。过滤产生的结晶，用水洗涤，然后在硅石上干燥以获得目标化合物。

实施例 16

本发明化合物的制备：

生产实施例 51、65、67、69、74 和 77 的化合物按如下合成：在 250 ml 乙醇中悬浮 34 mmol 通过上述实施例 15 的方法获得的不饱和酮化合物。向这一悬浮液中加入 0.5 g 10%的 Pd-C 和 10 ml 0.2 N 盐酸，混合物在氢气流下搅拌 18 小时。在通过过滤去掉催化剂后，用无水硫酸钠脱水，浓缩溶剂，将获得的剩余物用饱和的碳酸氢钠溶液碱化，并用 2-丁酮萃取。然后把有机层用饱和的氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸镁脱水。在真空下浓缩后，将产生的剩余物用合适的溶剂重结晶以获得目标化合物。

实施例 17

本发明化合物的制备：

生产实施例 52 到 57、62、63、70 到 72、75 和 77 的化合物按如下合成：向 17 ml 无水醚中添加 0.48 g（20 mmol）镁片和 20 mmol 烷基

卤化物，制备出卤化烷基镁溶液，向该溶液中逐滴加入 50 ml 无水四氢呋喃（THF）溶液或通过实施例 8、13 或 18 的方法获得的含 7.8 mmol 饱和酮化合物的悬浮液。把混合物回流 18 小时，注入 15 g 冰中，并在 70°C 下与 24 ml 25%的硫酸加热 2 小时。在冷却时用氢氧化钠将反应溶液碱化。用乙酸乙酯将得到的悬浮液萃取几次，然后把有机层用水和饱和的氯化钠溶液洗涤，然后用无水硫酸镁脱水，并在真空下浓缩。浓缩液通过 NH 硅胶（Fiji Silicia）柱层析，用合适的溶剂重结晶含目标化合物的组分以获得目标化合物。

在纯化在生产实施例 55 和 54 的化合物过程中，分离生产实施例 37 到 62 和 63 中的化合物作为副产物。

通过把上述五色物资溶解到在 2 ml 乙醇中的用柱层析分离的褐色油状物中，在冰中冷却时加入饱和的盐酸盐饱和的乙酸乙酯（3 ml），然后过滤这样形成的结晶，就获得了生产实施例 55、66 到 71 中用来生产的化合物。

实施例 18

本发明化合物的制备：

生产实施例 58 到 60 的化合物按如下合成：向 17 ml 无水醚中添加 0.48 g（20 mmol）镁和 2.1（20 mmol）溴苯，制备出溴化苯基镁溶液，向该溶液中逐滴加入 50 ml 无水四氢呋喃（THF）溶液或通过实施例 8、13 或 16 的方法获得的含 7.8 mmol 饱和酮化合物的悬浮液。把混合物回流 18 小时，注入 15 g 冰中，并在 70°C 下与 24 ml 25%的硫酸加热 2 小时。在冷却时用氢氧化钠将反应溶液碱化。用乙酸乙酯将得到的悬浮液萃取几次，然后把有机层用水和饱和的氯化钠溶液洗涤，然后用无水硫酸镁脱水，并在真空下浓缩。浓缩液通过 NH 硅胶（Fiji Silicia）柱层析，用合适的溶剂重结晶含目标化合物的组分以获得目标化合物。

实施例 19

本发明化合物的制备：

生产实施例 61 的化合物按如下合成：向 26 ml 无水醚中添加 0.72 g（30 mmol）镁片和 3.6（30 mmol）溴苯，制备出溴化苯基镁溶液，向

该溶液中逐滴加入 80 ml 无水四氢呋喃（THF）溶液或通过实施例 8 的方法获得的含 12 mmol 饱和酮化合物的悬浮液。把混合物回流 18 小时，注入 30 g 冰中，并在 70°C 下与 35 ml 25%的硫酸加热 2 小时。在冷却时用氢氧化钠将反应溶液碱化。用乙酸乙酯将得到的悬浮液萃取几次，然后把有机层用水和饱和的氯化钠溶液洗涤，然后用无水硫酸镁脱水，并在真空下浓缩。浓缩液通过 NH 硅胶（Fiji Silicia）柱层析，用乙酸乙酯/己烷重结晶含目标化合物的组分以获得目标化合物。

生产实施例 1

2-[1-（3-吡啶）亚甲基]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 1 的方法从 1-四氢萘酮和吡啶-3-碳醛制造标题的化合物。

性状：淡黄色结晶

产率：80%

熔点：76.5-77.5°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.73-3.28 (m, 4H); 7.14-7.84 (m, 6H); 7.89-8.21 (m, 1H); 8.42-8.79 (m, 2H)

IR (cm^{-1}):

3045, 3015, 2930, 2880, 1660, 1600, 1590, 1410, 1290, 1020, 950, 740, 710

生产实施例 2

5-甲氧基-2-[1-（3-吡啶）亚甲基]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 1 的方法从 5-甲氧基-1-四氢萘酮和吡啶-3-碳醛制造标题的化合物。

性状：黄色结晶

产率：74%

熔点：106-108°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.71-3.22 (m, 4H); 3.85 (s, 3H); 6.91-7.47 (m, 3H); 7.60-7.88 (m, 3H); 8.47-8.76 (m, 2H)

IR (cm^{-1}):

3000, 2960, 2820, 1660, 1580, 1420, 1260, 1025, 1025, 740, 705

生产实施例 3

7-甲氧基-2-[1-（3-吡啶）亚甲基]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 1 的方法从 7-甲氧基-1-四氢萘酮和吡啶-3-碳醛制造标题的化合物。

性状：黄色结晶

产率：88%

熔点：102.5-104°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.90-2.94 (m, 2H); 3.08-3.11(m, 2H); 3.88 (s,3H); 7.09 (dd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.57(dd, 1H); 8.58(s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3010, 2930, 2830, 1665, 1605, 1490, 1395, 1020, 910, 735, 710

生产实施例 4

5-甲氧基-2-[1-（3-吡啶）亚甲基]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 1 的方法从 5-甲氧基-1-四氢萘酮和吡啶-3-碳醛制造标题的化合物。

性状：褐色结晶

产率：60%

熔点：144-145°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.78-3.20 (m, 4H); 3.86(m, 3H);6.97-7.47 (m,4H); 7.58-7.86 (m, 2H); 8.62 (dd, 2H)

IR (cm^{-1}):

3000, 2950, 2820, 1660, 1600, 1590, 1475, 1265, 1025, 970, 750, 535

生产实施例 5

7-甲氧基-2-[1-（4-吡啶）亚甲基]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 1 的方法从 7-甲氧基-1-四氢萘酮和吡啶-4-碳醛制造标题的化合物。

性状：淡黄色结晶

产率：84%

熔点：134.5-135°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.90-3.06 (m, 2H); 3.07-3.09(m, 2H); 3.88 (s, 3H); 7.09-7.11 (m, 1H); 7.18-7.20 (m, 1H); 7.28 (2H); 7.61 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.67(dd, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3020, 2960, 2830, 1660, 1590, 1490, 1320, 1255, 1030, 830, 750, 530

生产实施例 6

6-甲氧基-2-[1-（3-吡啶）亚甲基]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 2 的方法从 6-甲氧基-1-四氢萘酮和吡啶-3-碳醛制造标题的化合物。

性状：白色结晶

产率：84%

熔点：106.5-107°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.93-2.96 (m, 2H); 3.08-3.11(m, 2H); 3.88 (s, 3H); 6.72 (d, 1H); 6.89 (dd, 1H); 8.68 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3000, 2930, 2820, 1660, 1610, 1590, 1480, 1335, 1265, 1025, 950, 850

生产实施例 7

6-甲氧基-2-[1-（4-吡啶）亚甲基]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 2 的方法从 6-甲氧基-1-四氢萘酮和吡啶-4-碳醛制造标题的化合物。

性状：淡黄色结晶

产率：78%

熔点：127.5-128.5°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.93-2.96 (m, 2H); 3.05-3.09(m, 2H); 3.88 (s, 3H); 6.71 (d, 1H); 6.89 (dd, 1H); 7.27 (d, 2H); 7.70(s, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.66 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3020, 2970, 2840, 1665, 1600, 1590, 1490, 1325, 1275, 1140, 950

生产实施例 8

2-(3-吡啶甲基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 3 的方法从生产实施例 1 的化合物制造标题的化合物。

性状：白色结晶

产率：83%

熔点：45-46.5°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.41-2.40 (m, 4H); 2.45-3.13(m, 4H); 3.17-3.66 (m, 1H); 6.80-7.70 (m, 5H); 7.93-8.21 (m, 1H); 8.34-8.63 (m, 2H)

IR (cm^{-1}):

3020, 2920, 2860, 1670, 1600, 1575, 1440, 1225, 1025, 750, 720

生产实施例 9

5-甲氧基-2-(3-吡啶甲基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 3 的方法从生产实施例 2 的化合物制造标题的化合物。

性状：淡红色结晶

产率：88%

熔点：76.5-78°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.73-1.79，2.10-2.15 (m, 2H); 2.61-2.76, 3.06-3.12 (m, 4H); 3.38-3.42 (m, 1H); 3.86 (s, 3H); 7.01-7.03, 7.57-7.60 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 8.46-8.50 (m, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3010, 2950, 2910, 2820, 1680, 1595, 1580, 1420, 1260, 1040, 950, 745, 710

生产实施例 10

6-甲氧基-2-(3-吡啶甲基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 3 的方法从生产实施例 2 的化合物制造标题的化合物。

性状：淡红色结晶

产率：88%

熔点：76.5-78°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.73-1.79，2.10-2.15 (m, 2H); 2.61-2.76, 3.06-3.12 (m, 4H); 3.38-3.42 (m, 1H); 3.86 (s, 3H); 7.01-7.03, 7.57-7.60 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 8.46-8.50 (m, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3010, 2950, 2910, 2820, 1680, 1595, 1580, 1420, 1260, 1040, 950, 745, 710

生产实施例 11

7-甲氧基-2-(3-吡啶甲基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 3 的方法从生产实施例 3 的化合物制造标题的化合物。

性状：褐色结晶

产率：77%

熔点：69.5-70°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.76-1.84，2.07-2.12 (每个 m, 2H); 2.71-2.78（m, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H); 3.39-3.46 (m, 1H); 3.84 (s, 3H); 7.06 (dd, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.22-7.26 (m, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.57-7.60 (m, 1H); 8.47-8.50 (m, 2H)

IR (cm^{-1}):

3100, 3080, 3060, 2970, 2880, 2850, 1685, 1620, 1510, 1435, 1260, 1040, 745, 730, 560

生产实施例 12

5-甲氧基-2-(4-吡啶甲基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 3 的方法从生产实施例 4 的化合物制造标题的化合物。

性状：暗黄色结晶

产率：70%

熔点：103.5-105°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.58-3.58，3.86 (s, 3H); 6.84-7.39（m, 4H）, 7.54-7.72 (d, 2H); 8.50 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3100, 3080, 3060, 2970, 2880, 2850, 1685, 1620, 1510, 1435, 1260, 1040, 745, 730, 560

生产实施例 13

6-甲氧基-2-(4-吡啶甲基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 3 的方法从生产实施例 7 的化合物制造标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：83%

熔点：84-85°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.76-1.82，2.03-2.09 (m, 2H); 2.66-2.77 (m, 2H), 3.44-3.48 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 6.67 (d, 1H); 6.83 (dd, 1H); 7.20 (d, 2H); 8.03 (d, 1H); 8.51 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3010, 2940, 2840, 1670, 1605, 1495, 1255, 1135, 1030, 930, 845, 525

生产实施例 14

7-甲氧基-2-(4-吡啶甲基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 3 的方法从生产实施例 5 的化合物制造标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：79%

熔点：90-91.5°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.35-2.32 (m, 2H)，2.63-2.97 (m, 4H); 3.22-3.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); 7.09-7.25 (m, 4H); 7.54-7.58 (m, 1H); 8.52 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3010, 2980, 2920, 2820, 1670, 1605, 1490, 1415, 1245, 1030, 830, 510

生产实施例 15

3-[(1-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基)甲基]吡啶的生产

通过实施例 4 的方法从生产实施例 8 的化合物制造标题的化合物。

性状：淡黄色油状物

产率：64%

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.16-2.17 (m, 2H)，2.68-2.72 (m, 2H); 3.63 (s, 2H), 7.11-7.33 (m, 5H); 7.51 (d, 1H); 8.45-8.51 (m, 2H)

IR (cm^{-1}):

3010, 2980, 2910, 2870, 2820, 1570, 1470, 1420, 1020, 760, 720

生产实施例 16

3-[(5-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基)甲基]吡啶的生产

通过实施例 4 的方法从生产实施例 9 的化合物制造标题的化合物。

性状：黄色油状物

产率：63%

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.11-2.17 (m, 5H)，2.68-2.72 (m, 2H); 3.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); 6.78, 6.98 (d, 2H); 7.17-7.21 (m, 2H); 7.51 (d, 1H); 8.44-8.51 (m,2H)

IR (cm^{-1}):

3010, 2980, 2920, 2820, 1570, 1465, 1435, 1260, 1045, 780, 710

生产实施例 17

3-[(6-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基)甲基]吡啶的生产:

通过实施例 4 的方法从生产实施例 10 的化合物制造标题的化合物。

性状：橙色油状物

产率：48%

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.14-2.16 (m, 5H)，2.66-2.69 (m, 2H); 3.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); 6.68 (d, 1H); 6.75 (dd, 1H); 7.18-7.26 (m, 2H); 7.51 (d, 1H); 8.44-8.50 (m,2H)

IR (cm^{-1}):

3010, 2980, 2920, 2820, 1605, 1570, 1495, 1420, 1250, 1030, 710

生产实施例 18

3-[(7-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基)甲基]吡啶的生产

通过实施例 4 的方法从生产实施例 11 的化合物制造标题的化合物。

性状：褐色油状物

产率：65%

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.13-2.15 (m, 5H)，2.61-2.65 (m, 2H); 3.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); 6.68 (dd, 2H); 6.89 (d, 1H); 7.01-7.03 (m, 1H); 7.18-7.21 (m, 1H); 7.51 (d, 1H); 8.46-8.50 (m,2H)

IR (cm^{-1}):

3020, 2990, 2930, 2830, 1615, 1575, 1490, 1420, 1310, 1210, 1045, 720

生产实施例 19

4-[1-甲基-3,4-二氢-2-萘基)甲基]吡啶的生产:

根据 Sam J.等（药物科学杂志，56，644-47，1967）的方法用从一种材料化合物，2-（4-吡啶亚甲基）-1,2,3,4-四氢萘酮合成标题的化合物，并用石油醚通过结晶纯化。

性状：无色结晶

产率：76%

熔点：67-69°C

^{1}H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.13-2.18 (m, 5H)，2.68-2.79 (m, 2H); 3.63 (s, 2H), 7.06-7.24 (m, 5H); 7.33 (d, 1H); 8.49 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3015, 2995, 2980, 2920, 2880, 2815, 1598, 1413, 995, 765, 473

生产实施例 20

4-[(5-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基)甲基]吡啶的生产:

通过实施例 4 的方法从生产实施例 12 的化合物制造标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：52%

熔点：87-89°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.62-2.32 (m, 5H)，2.48-2.93 (m, 2H); 3.60 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); 6.62-7.34 (m, 4H); 7.49 (d, 1H); 8.45 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3070, 2995, 2920, 2820, 1600, 1580, 1570, 1465, 1260, 1050, 795

生产实施例 21

4-[(6-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基)甲基]吡啶的生产:

通过实施例 4 的方法从生产实施例 13 的化合物制造标题的化合物。

性状：淡绿色结晶

产率：64%

熔点：51-51.5°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.96-2.32 (m, 5H)，2.49-2.94 (m, 2H); 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); 6.64-6.85 (m, 2H); 7.04-7.35 (m, 3H); 7.49 (d, 1H); 8.48 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3020, 2930, 2840, 1610, 1505, 1420, 1255, 1040, 820

生产实施例 22

4-[(7-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基)甲基]吡啶的生产:

通过实施例 4 的方法从生产实施例 14 的化合物制造标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：65%

熔点：57.5-58.5°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.92-2.29 (m, 5H)，2.43-2.84 (m, 2H); 3.60 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); 6.63 (dd, 1H); 6.82-7.32 (m, 4H); 8.47 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3000, 2920, 2820, 1610, 1590, 1485, 1420, 1200, 1035, 810, 510

生产实施例 23

5-甲基-6-（3-吡啶甲基）-7,8-二氢-1-萘醇的生产

通过实施例 5 的方法从生产实施例 16 的化合物制造标题的化合物。

性状：白色固体

产率：71%

熔点：171-173°C

^{1}H-NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.05-2.09 (m, 2H); 2.51-2.59 (m, 2H); 3.75 (s, 2H), 6.70, 6.80 (d, 2H); 6.98-7.02 (m, 1H); 7.71 (dd, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.64-8.67 (m, 2H), 9.20 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3020(大), 2900, 2740, 2700, 1570, 1550, 1460, 1300, 1285, 1165, 940, 785

生产实施例 24

5-甲基-6-（3-吡啶甲基）-7,8-二氢-2-萘醇的生产

通过实施例 5 的方法从生产实施例 17 的化合物制造标题的化合物。

性状：白色固体

产率：57%

熔点：180-182°C

^{1}H-NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.03-2.09 (m, 5H); 2.50-2.55 (m, 2H); 3.59 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.25-7.29 (m, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.40-8.45 (m, 2H), 9.25 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

2980(br), 2900, 2820, 2680, 2600, 1610, 1600, 1595, 1425, 1290, 1255, 1160, 815, 710

生产实施例 25

8-甲基-7-（3-吡啶甲基）-5,6-二氢-2-萘醇的生产

通过实施例 5 的方法从生产实施例 18 的化合物制造标题的化合物。

性状：褐色固体

产率：53%

熔点：145-147.5°C

^{1}H-NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.96-2.13 (m, 5H); 2.45-2.56 (m, 2H); 3.62 (s, 2H), 6.51-6.52 (m, 1H), 6.72-6.73 (m, 1H); 6.87-6.89 (m, 1H); 7.25-7.31 (m, 1H); 7.70-7.72 (m, 1H); 8.41-8.46 (m, 2H), 9.08 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3000(br), 2900, 2810, 2650, 1610, 1570, 1475, 1420, 1300, 1040, 805,

710

生产实施例 26

5-甲基-6-（4-吡啶甲基）-7,8-二氢-1-萘醇的生产

通过实施例 4 的方法从生产实施例 20 的化合物制造标题的化合物。

性状：白色固体

产率：43%

熔点：158-160.5°C

^{1}H-NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.03-2.09 (m, 5H); 2.50-2.58 (m, 2H); 3.62 (s, 2H), 6.68-6.70, 6.78-6.80, 7.00-7.01 (m, 3H); 7.23 (d, 2H), 8.45 (d, 2H); 9.18 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3040(br), 2910, 2820, 2650, 1600, 1570, 1460, 1300, 1280, 1000, 785

生产实施例 27

5-甲基-6-（4-吡啶甲基）-7,8-二氢-2-萘醇的生产

通过实施例 4 的方法从生产实施例 21 的化合物制造标题的化合物。

性状：白色固体

产率：88%

熔点：197.5-200°C

^{1}H-NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.03-2.09 (m, 5H); 2.47-2.55 (m, 2H); 3.59 (s, 2H), 6.53-6.60 (m, 2H), 7.09-7.23 (m, 3H); 8.45 (d, 2H), 9.18 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

2980(br), 2910, 2870, 2810, 2670, 2650, 1600, 1450, 1255, 1005, 810, 780

生产实施例 28

8-甲基-7-（4-吡啶甲基）-5,6-二氢-2-萘醇的生产

通过实施例 4 的方法从生产实施例 22 的化合物制造标题的化合物。

性状：褐色固体

产率：93%

熔点：146.5-147°C

^{1}H-NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.99-2.08 (m, 5H); 2.50-2.54 (m, 2H); 3.62 (s, 2H), 6.51-6.54 (m, 1H), 6.72-6.73 (m, 1H); 6.88-6.90 (m, 3H); 7.23 (d, 2H); 8.46 (d, 2H), 9.10 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3000(br), 2900, 2810, 2640, 1600, 1570, 1420, 1340, 1305, 1190, 1005, 810, 620

生产实施例 29

5-甲氧基-2-[1-(4-吡啶)亚甲基]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 6 的方法从 5-甲氧基-1-四氢萘酮和吡啶-4-碳醛制造标题的化合物。

性状：褐色结晶

产率：60%

熔点：144-145°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.78-3.20 (m, 4H); 3.86 （s, 3H）, 6.97-7.47 (m, 4H); 7.58-7.86 (m, 2H); 8.62 (dd, 2H)

IR (cm^{-1}):

3000, 2950, 2820, 2660, 1600, 1620, 1590, 1475, 1265, 1025, 970, 750, 535

生产实施例 30

7-甲氧基-2-[1-(4-吡啶)亚甲基]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 6 的方法从 7-甲氧基-1-四氢萘酮和吡啶-4-碳醛制造标题的化合物。

性状：淡黄色结晶

产率：84%

熔点：134.5-135°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.90-3.06 (m, 2H); 3.07-3.09 （m, 2H）, 3.88 (s, 3H); 7.09-7.11 (m, 1H); 7.18-7.20 (m, 1H); 7.28 (2H); 7.61 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.67 (dd, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3020, 2960, 2900, 2830, 1660, 1590, 1490, 1320, 1255, 1030, 830, 750, 530

生产实施例 31

6-甲氧基-2-[1-(4-吡啶)亚甲基]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 7 的方法从 6-甲氧基-1-四氢萘酮和吡啶-4-碳醛制造标题的化合物。

性状：淡黄色结晶

产率：78%

熔点：127.5-128.5°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.93-2.96 (m, 2H); 3.05-3.09 （m, 2H）, 3.88 (s, 3H); 6.71 (d, 1H); 6.89 (dd, 1H); 7.27 (d, 2H); 7.70 (s, 1H, -CH=); 8.12 (d, 1H); 8.66 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3020, 2970, 2840, 1665, 1600, 1590, 1490, 1325, 1275, 1140, 950

生产实施例 32

2-[1-(1H-4-咪唑)亚甲基]-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 6 的方法从 6-甲氧基-1-四氢萘酮和 1H-咪唑-4-碳醛制造标题的化合物。

性状：淡黄色结晶

产率：84%

熔点：154-155°C

^{1}H-NMR（80MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.86 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.83 (s, 3H), 6.79-7.05 (m, 2H), 7.58 (s, 2H); 7.85-8.05 (m, 2H)

IR (cm^{-1}):

3100, 2900, 2820, 2590, 1660, 1610, 1440, 1330, 1255, 1130, 1095, 830, 620, 590

生产实施例 33

5-甲氧基-2-(4-吡啶甲基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 8 的方法从生产实施例 29 的化合物生产标题的化合物。

性状：暗黄色无定形粉末

产率：70%

熔点：103.5-105°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.58-3.58 (m, 7H); 3.86 （s, 3H）, 6.84-7.39 (m, 4H); 7.54-7.72 (d, 1H); 8.50 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3020, 2940, 2840, 1675, 1600, 1590, 1580, 1470, 1260, 1045, 970, 740, 510

生产实施例 34

6-甲氧基-2-(4-吡啶甲基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 8 的方法从生产实施例 31 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：83%

熔点：84-85°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.76-1.82; 2.03-2.09 （m, 2H）; 2.66-2.77 (m, 2H); 3.44-3.48 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 6.67 (d, 1H); 6.83 (dd, 1H); 7.20 (d, 2H); 8.03 (d, 1H); 8.51 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3010, 2940, 2840, 1605, 1495, 1255, 1135, 1030, 930, 845, 525

生产实施例 35

7-甲氧基-2-(4-吡啶甲基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 8 的方法从生产实施例 30 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：79%

熔点：90-91.5°C

^{1}H-NMR（80MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.35-2.32 （m, 2H）; 2.63-2.97 (m, 4H); 3.22-3.58 (m, 1H); 3.82 (s, 3H); 7.09-7.25 (m, 4H); 7.54-7.58 (m, 1H); 8.52 (d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3010, 2980, 2920, 2820, 1670, 1605, 1490, 1415, 1245, 1030, 830, 510

生产实施例 36

2-(1H-4-咪唑甲基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产

通过实施例 8 的方法从生产实施例 32 的化合物制造标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：70%

熔点：148-150°C

^{1}H-NMR（80MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.46-3.30 (m, 7H); 3.81 (s, 3H); 6.67-7.24 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.91 (d, 1H)

IR (cm^{-1}):

3100, 2920, 2840, 2820, 2560, 1655, 1595, 1350, 1250, 1100, 1020, 930, 825, 660, 580, 440

生产实施例 37

4-[（1-乙基-5-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶的生产：

通过实施例 9 的方法从生产实施例 33 的化合物生产标题的化合物。

性状：黄色固体

产率：5%

熔点：59-62°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.13 (t, 3H); 2.08 (t, 2H); 2.56-2.68 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); 6.79 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.16-7.24 (m, 3H); 8.50 (s, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 2980, 2930, 2830, 1600, 1570, 1470, 1410, 1310, 1260, 1160, 1050, 990, 940, 790, 730

生产实施例 38

4-[（1-乙基-6-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶，盐酸盐的生产：

通过实施例 9 的方法从生产实施例 34 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色固体

产率：41%

熔点：134-137°C

^{1}H-NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.02 (t, 3H); 2.08 (t, 2H); 2.57 (q, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.74 (s, 3H); 3.91 (s, 2H); 6.72-6.81 (m, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.89 (d, 2H); 8.81(d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3020, 2960, 2935, 2880, 2835, 1610, 1570, 1415, 1255, 1160, 1125, 1080, 1040, 990, 820, 620

生产实施例 39

4-[（1-乙基-7-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶的生产：

通过实施例 9 的方法从生产实施例 35 的化合物生产标题的化合物。

性状：淡黄色油状物

产率：13%

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.15 (t, 3H); 2.10 (t, 2H); 2.56-2.68 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); 6.68 (d, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.04 (d, 2H); 7.89 (s, 2H); 8.50(s, 2H)

IR (cm^{-1}):

3030, 3010, 2960, 2930, 2880, 2830, 1600, 1570, 1490, 1410, 1310, 1275, 1215, 1045, 870, 800

生产实施例 40

4-[（6-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1-1H-咪唑的生产：

通过实施例 9 的方法从生产实施例 36 的化合物生产标题的化合物。

性状：白色固体

产率：29%

熔点：171-173°C

^{1}H-NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.02 (s, 3H); 2.15 (t, 2H); 2.61 (t, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72 (s, 3H); 6.65-6.79 (m, 3H); 7.16 (d, 1H); 7.51 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3100, 3060, 2920, 2880, 1605, 1500, 1460, 1310, 1255, 1170, 1030, 830

生产实施例 41

4-[（5-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶的生产：

通过实施例 9 的方法从生产实施例 33 的化合物生产标题的化合物。

性状：淡黄色固体

产率：8%

熔点：75-77°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.16 (t, 2H); 2.79 (t, 2H); 3.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.24 (s, 1H); 6.66-6.73 (每个 d, 每个 1H); 7.11 (t, 1H); 7.18 (d, 2H); 8.52(s, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3000, 2920, 2880, 2830, 1600, 1590, 1470, 1440, 1270, 1095, 995, 895, 725

生产实施例 42

4-[（6-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶的生产：

通过实施 11 的方法从生产实施例 34 的化合物生产标题的化合物。

性状：橙色固体

产率：77%

熔点：63-64°C

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 2.15 (t, 2H); 2.77 (t, 2H); 3.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.23 (s, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.66 (dd, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.18 (d, 2H); 8.51(d, 2H)

IR (cm^{-1}):

3060, 3040, 3000, 2980, 2940, 2920, 2830, 1615, 1600, 1570, 1400, 1250, 1150, 1110, 1060, 800, 790, 590, 475

生产实施例 43

4-[（7-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶的生产：

通过实施例 8 的方法从生产实施例 35 的化合物生产标题的化合物。

性状：淡黄色油状物

产率：11%

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ(ppm)：2.16 (t, 2H)；2.72 (t, 2H)；3.49 (s, 2H)，3.78 (s, 3H)，6.23 (s, 1H)；6.58 (d, 1H)；6.66 (dd, 1H)；6.99 (d, 1H)；7.18 (d, 2H)；8.51(d, 2H)

IR (cm^{-1})：

3060，3020，2930，2830，1605，1580，1500，1420，1270，1220，1140，1040，815

生产实施例 44

4-[（6-甲氧基-1-丙基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]吡啶,盐酸盐的生产：

通过实施例 9 的方法从生产实施例 34 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：19%

熔点：145-147℃

^{1}H-NMR（400MHz, d_6-DMSO）δ(ppm)：0.91 (t, 3H)；1.36-1.45 (m, 2H)；2.07 (t, 2H)，2.53 (t, 2H)，2.65 (t, 2H)；3.74 (s, 3H)；3.92 (s,2H)；6.74-6.80 (m,2H)；7.25(d,1H)；7.89 (d, 2H)；8.81 (d, 2H)

IR (cm^{-1})：

3040，2940，2870，2830，2460，2105，2005，1635，1615，1500，1310，1255，1035，1005，850，790

生产实施例 45

6-(4-吡啶甲基)-7,8-二氢-2-萘酮的生产

通过实施例 10 的方法从生产实施例 42 的化合物制造标题的化合物。

性状：黄色无定形粉末

产率：8%

熔点：>300℃

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2.05(t,2H);2.61 (t,2H);3.46(s,2H), 6.21 (s,1H),6.44-6.55 (m,2H);6.82 (d,1H);7.26 (d,2H);8.47 (d, 2H)；

9.25 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3120 (大), 3020, 2920, 1610, 1500, 1420, 1285, 1150, 1010, 820, 790

生产实施例 46

2-（1H-4-咪唑基甲基-6-甲氧基-3,4-二氢萘，盐酸盐的生产：

通过实施例 11 的方法从生产实施例 36 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色固体

产率：58%

熔点：184-186°C

^{1}H-NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.17 (t, 2H); 2.73 (t, 2H); 3.56 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.22 (s, 1H); 6.63-6.74 (m, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 9.06 (s, 1H); 14.58(s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3080, 3000, 2820, 2600,1620, 1580, 1500, 1260, 1115, 1040, 860, 810, 635

生产实施例 47

2-[1-（1H-4-咪唑基）亚甲基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 12 的方法从 7-甲氧基-1-四氢萘酮和咪唑-4-碳醛生产标题的化合物。

性状：淡黄色结晶

产率：94%

熔点：162-164°C

^{1}H-NMR（80MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.72-3.04 (m, 2H); 3.20-3.58 (m, 2H); 3.80 (s, 3H), 7.02-7.51 (m, 3H), 7.47-7.68 (m, 2H); 7.83 (s, 1H); 11.8 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3110, 3015, 2925, 2845, 2120, 1670, 1600, 1400, 1030, 830, 620

生产实施例 48

2-（1H-4-咪唑基甲基）-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 13 的方法从生产实施例 47 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：44%

熔点：158-160°C

^{1}H-NMR（80MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.73-2.41 (m, 3H); 2.57-3.15 (m, 4H); 3.82 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.95-7.22 (m, 2H); 7.24-7.55 (m, 2H)

IR (cm^{-1}):

3110, 2990, 2950, 2930, 2840, 1680, 1615, 1500, 1300, 1040, 635

生产实施例 49

4-[（7-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1-1H-咪唑的生产：

通过实施例 14 的方法从生产实施例 48 的化合物生产标题的化合物。

性状：褐色固体

产率：15%

熔点：133-135°C

^{1}H-NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.09 (s, 3H); 2.22 (t, 2H); 2.64 (t, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); 6.67 (dd, 1H); 6.79 (s, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.57 (s, 1H)

IR (cm^{-1}):

3070, 3000, 2930, 2620, 1610, 1570, 1490, 1275, 1205, 1045, 990, 870, 840, 815, 735, 630

生产实施例 50

2-[1-（1H-4-咪唑基）亚甲基]-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 15 的方法使用 5-甲氧基-1-四氢萘酮生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：87%

熔点：194.0-195.0°C

^{1}H-NMR（500MHz， DMSO-d_6）δ (ppm): 2.86 (t, 2H, J=6.5Hz); 3.36 (t, 2H, J=6.5Hz); 3.83 (s, 3H), 7.18 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.55 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.85 (s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3100, 2850, 1660, 1580, 1310, 1260, 1140, 1080, 1020

FAB-MS: 255 (M+1)

元素分析: $C_{15}H_{14}N_2O_2.1/2H_2O$=263.30

理论值：C; 68.43, H; 5.74; N; 10.64

实测值：C; 68.80, H; 5.59, N; 10.89

生产实施例 51

2-(1H-4-咪唑基甲基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 16 的方法从生产实施例 50 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：83%

熔点：145.5-148.0°C

^{1}H-NMR（500MHz， $CDCl_3$）δ (ppm): 1.59 (m, 1H); 2.04 (ddd, 1H, J=4.3, 8.9, 13.5Hz); 2.51 (dd, 1H, J=9.1, 15.0Hz); 2.56 (m, 1H); 2.73 (m, 1H); 2.90 (dt, 1H, J=4.3, 17.7Hz); 3.08 (dd, 1H, J=4.0, 14.6Hz); 6.78 (s, 1H); 7.11 (dd, 1H, J=0.9, 7.9Hz); 7.23 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.42 (dd, 1H, J=0.9, 7.9Hz); 7.57 (d, 1H, J=0.9Hz)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3050, 2820, 1680, 1580, 1460, 1250, 1100, 1040, 940

FAB-MS: 257 (M+1)

元素分析: $C_{15}H_{16}N_2O_2$=256.30

理论值：C; 70.29, H; 6.29; N; 10.93

实测值：C; 69.97, H; 5.83, N; 10.98

生产实施例 52

4-[（5-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产:

通过实施例 17 的方法使用碘化甲镁从生产实施例 51 的化合物生产标题的化合物。

性状：白色结晶粉末

产率：66%

熔点：132.5-135.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.03 (s, 3H); 2.13 (t, 2H, J=8.5Hz); 2.58 (t, 2H, J=8.5Hz), 3.45 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 6.73 (s, 1H); 6.82 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.50(s, 1H); 11.76 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3400, 3100, 2830, 1680, 1590, 1570, 1510, 1480, 1400, 1260

FAB-MS: 255 (M+1)

元素分析: $C_{16}H_{18}N_2O.1/2H_2O$=263.34

理论值：C; 72.98, H; 7.27; N; 10.64

实测值：C; 73.19, H; 7.01, N; 11.11

生产实施例 53

4-[（1-乙基-6-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产:

通过实施例 17 的方法使用溴化乙镁从生产实施例 36 的化合物生产标题的化合物。

性状：褐色结晶粉末

产率：32%

熔点：138.0-141.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.02 (t, 3H, J=7.3Hz); 2.12 (t, 2H, J=7.6Hz); 2.52 (dd, 2H, J=7.3, 15.0Hz), 2.58 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.42 (s, 2H); 3.71 (s, 3H); 6.69-6.89 (m, 3H); 7.17(d, 1H,J=6.6Hz); 7.48 (s, 1H); 11.75(br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3050, 2830, 1600, 1500, 1460, 1300, 1250, 1170, 1040

FAB-MS: 269 (M+1)

元素分析: $C_{17}H_{20}N_2O.1/2H_2O$=268.36

理论值：C; 76.09, H; 7.51; N; 10.44

实测值：C; 76.11, H; 7.26, N; 10.30

生产实施例 54

4-[（1-乙基-7-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产:

通过实施例 17 的方法使用溴化乙镁从生产实施例 48 的化合物生产标题的化合物。

性状：白色结晶粉末

产率：33%

熔点：111.5-113.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.04 (t, 3H, J=7.6Hz); 2.13 (t, 2H, J=7.6Hz); 2.51-2.57 (m, 4H), 3.45 (s, 2H); 3.72 (s, 3H); 6.70 (dd, 1H, J=2.5,8.2Hz); 7.49 (s, 1H); 11.76 (br, s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3060, 2830, 1600, 1570, 1490, 1270, 1170, 1040, 980

FAB-MS: 269 (M+1)

元素分析: $C_{17}H_{20}N_2O$=268.36

理论值：C; 76.09, H; 7.51; N; 10.44

实测值：C; 75.74, H; 7.01, N; 10.86

生产实施例 55

4-[（1-乙基-5-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑盐酸盐的生产:

通过实施例 17 的方法使用溴化乙镁从生产实施例 51 的化合物生产标题的化合物。

性状：褐色结晶粉末

产率：14%

熔点：164.0-166.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.00 (t, 3H, J=7.6Hz); 2.10 (t, 2H, J=8.0Hz); 2.55 (dd, 2H, J=7.5, 15.1Hz), 2.61 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.65 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 6.85 (d, 1H, J=7.6Hz); 6.96 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.17 (dd,

1H, J=7.6, 7.9Hz); 7.38(d, 1H, J=1.2Hz); 9.02(d, 1H, J=1.2Hz); 14.59 (br s, 2H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3390, 3080, 2950, 2820, 1610, 1570, 1460, 1250, 1040, 770

FAB-MS: 269 (M+1)

元素分析: $C_{17}H_{20}N_2O.HCl$=304.82

理论值：C; 66.99, H; 6.94; N; 9.19

实测值：C; 66.76, H; 6.64, N; 9.43

生产实施例 56

4-[（6-甲氧基-1-乙基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产:

通过实施例 17 的方法使用溴化丙镁从生产实施例 36 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：12%

熔点：123.5-124.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 0.90 (t, 3H, J=6.4Hz); 1.41 (m, 2H); 2.11 (dd, 2H, J=7.6, 7.9Hz), 2.49 (m, 2H); 2.58 (dd, 2H, J=7.6, 7.9Hz); 2.49 (m, 2H); 2. 58 (dd, 2H, J=7.6, 8.0Hz); 3.44 (s, 2H); 6.69-6.72 (m, 3H); 7.16(d, 1H, J=8.5Hz); 7.48(s, 1H); 11.72 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 3070, 2950, 1600, 1490, 1460, 1300, 1030, 930, 820

元素分析: $C_{18}H_{22}N_2O.HCl$=282.39

理论值：C; 76.55, H; 7.85; N; 9.92

实测值：C; 76.43, H; 8.04, N; 10.20

生产实施例 57

4-[（5-甲氧基-1-丙基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产:

通过实施例 17 的方法使用溴化丙镁从生产实施例 51 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶粉末

产率：47%

熔点：174.5-175.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 0.91 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.54 (m, 1H); 1.78 (m, 1H); 2.02 (dt, 1H, J=7.3, 14.9Hz); 2.17 (dt, 1H, J=7.3, 14.9Hz); 2.36 (m, 1H); 2.44-6.67 (m, 3H); 3.19 (br s, 1H); 3.28 (br s, 1H); 3.76(s, 3H); 5.92(t, 1H, J=7.32); 6.78 (d, 1H, J=7.94); 7.08-7.15 (m, 2H); 7.49 (s, 1H); 11.73 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 3050, 2900, 1560, 1460, 1430, 1250, 1100, 980, 820, 770

FAB-MS: 283 (M+1)

元素分析: $C_{18}H_{22}N_2O$=282.39

理论值：C; 76.55, H; 7.85; N; 9.92

实测值：C; 76.05, H; 7.73, N; 9.84

生产实施例 58

4-[（6-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产:

通过实施例 18 的方法从生产实施例 36 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：31%

熔点：201.5-202.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.25 (dd, 2H, J=7.6, 8.2Hz); 2.76 (dd, 2H, J=7.6, 8.2Hz); 3.22 (s, 2H); 3.69 (s, 3H); 6.38 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.57 (dd, 1H, J=2.7, 8.5Hz); 6.73 (br s, 1H); 6.75 (d, 1H, J=2.7Hz); 7.23 (d, 2H, J=7.0Hz); 7.32(t, 1H, J=7.3Hz); 7.40(dd, 1H, J=7.3, 7.6Hz); 7.37 (s, 1H); 11.73 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3050, 2850, 1600, 1570, 1490, 1240, 1100, 1030, 810, 700

FAB-MS: 317 (M+1)

元素分析: $C_{21}H_{20}N_2O$=316.40

理论值：C; 79.72, H; 6.37; N; 8.85

实测值：C; 79.25, H; 6.46, N; 8.94

生产实施例 59

4-[（7-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产:

通过实施例 18 的方法从生产实施例 48 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：42%

熔点：198.5-199.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.25 (dd, 2H, J=7.6, 8.2Hz); 2.71 (dd, 2H, J=7.6, 8.2Hz); 3.22 (s, 2H); 3.53 (s, 3H); 5.99 (d, 1H, J=2.7Hz); 6.66 (dd, 1H, J=2.7, 8.2 Hz); 7.34 (dd, 1H, J=7.3, 7.6Hz); 7.40 (dd, 2H, J=7.0, 7.6Hz); 7.48 (d, 1H, J=0.9Hz); 11.75(br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 3050, 2920, 1600, 1480, 1460, 1300, 1200, 980, 820, 700

FAB-MS: 317 (M+1)

元素分析: $C_{21}H_{20}N_2O$=316.40

理论值：C; 79.72, H; 6.37; N; 8.85

实测值：C; 79.58, H; 6.40, N; 8.99

生产实施例 60

4-[（5-甲氧基-1-苄基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产:

通过实施例 18 的方法从生产实施例 51 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：39%

熔点：200.0-202.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.23 (dd, 2H, J=7.9, 8.5Hz); 2.73 (dd, 2H, J=7.9, 8.5Hz); 3.20 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 6.10 (d, 1H, J=8.0Hz); 6.73 (s, 1H); 6.80 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.97 (d, 1H, J=8.0Hz); 7.23 (d, 2H,

J=7.3, 7.9Hz); 7.48(s, 1H); 11.74 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 3050, 2850, 1580, 1460, 1250, 1210, 1070, 980, 940, 700

FAB-MS: 317 (M+1)

元素分析: $C_{21}H_{20}N_2O$=316.40

理论值：C; 79.72, H; 6.37; N; 8.85

实测值：C; 79.41, H; 6.40, N; 8.87

生产实施例 61

4-[（1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产:

通过实施例 19 的方法从生产实施例 36 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：29%

熔点：122.5-123.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.28 (dd, 2H, J=7.6, 8.2Hz); 2.76 (dd, 2H, J=7.9, 8.2Hz); 3.67 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 6.58 (dd, 1H, J=8.5Hz); 6.68 (d, 1H, J=2.4Hz); 6.74 (s, 1H); 7.01 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.11 (m, 1H); 7.21(m, 4H); 7.51 (s, 1H), 11.83 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 2930, 2830, 1610, 1570, 1490, 1300, 1280, 1250, 1040

FAB-MS: 331 (M+1)

元素分析: $C_{21}H_{20}N_2O$=330.43

理论值：C; 79.97, H; 6.71; N; 8.48

实测值：C; 79.65, H; 6.65, N; 8.24

生产实施例 62

4-[（5-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑，盐酸盐的生产:

通过实施例 17 的方法从生产实施例 51 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：19%

熔点：192.5-194.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.17 (dd, 2H, J=8.2, 8.5Hz); 2.70 (dd, 2H, J=8.2, 8.5Hz); 3.57 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 6.22 (s, 1H); 6.64 (d, 1H, J=7.3Hz); 6.81 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.09 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.49 (s, 1H); 9.04(s, 1H); 14.54 (br s, 2H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 3080, 2800, 1610, 1570, 1460, 1260, 1080, 840, 620

FAB-MS: 241 (M+1)

元素分析: $C_{15}H_{16}N_2O.HCl$=276.77

理论值：C; 65.10, H; 6.19; N; 10.12

实测值：C; 65.51, H; 6.17, N; 10.16

生产实施例 63

4-[（7-甲氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产:

通过实施例 17 的方法从生产实施例 48 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：5%

熔点：200.0-202.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 2.23 (dd, 2H, J=7.9, 8.5Hz); 2.73 (dd, 2H, J=7.9, 8.5Hz); 3.20 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 6.10 (d, 1H, J=8.0Hz); 6.73 (s, 1H); 6.80 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.97 (d, 1H, J=8.0Hz); 7.23 (d, 2H, J=7.3, 7.9Hz); 7.48(s, 1H); 11.74 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 3050, 2850, 1580, 1460, 1250, 1210, 1070, 980, 940, 700

FAB-MS: 317 (M+1)

元素分析: $C_{21}H_{20}N_2O$=316.40

理论值：C; 79.72, H; 6.37; N; 8.85

实测值：C; 79.41, H; 6.40, N; 8.87

生产实施例 64

5-乙氧基-2-[1-（1H-4-咪唑基）亚甲基]- 1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 15 的方法使用 5-乙氧基-1-四氢萘酮生产标题的化合物。

性状：褐色结晶

产率：82%

熔点：122.0-124.0°C

^{1}H-NMR（500MHz， DMSO- d_6）δ (ppm): 1.37 (dd, 3H, J=6.7, 7.0Hz); 2.86 (dd, 2H, J=6.4, 6.7Hz); 3.42 (dd, 2H, H=6.4, 6.7Hz); 4.07 (dd, 2H, J=7.0, 13.7Hz), 7.18 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.31 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (s, 1H); 7.53 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.64 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 12.44 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3100, 2970, 1660, 1570, 1460, 1320, 1260, 1060, 1020

FAB-MS: 269 (M+1)

元素分析: $C_{16}H_{16}N_2O_2$=268.32

理论值：C; 71.62, H; 6.01; N; 10.44

实测值：C; 71.41, H; 6.06, N; 10.19

生产实施例 65

5-乙氧基-2-（1H-4-咪唑基甲基）- 1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 16 的方法从生产实施例 64 的化合物生产标题的化合物。

性状：褐色结晶粉末

产率：80%

熔点：132.0-134.0°C

^{1}H-NMR（500MHz， $CDCl_3$）δ (ppm): 1.34 (dd, 3H, J=6.7, 7.0Hz); 1.65 (m, 1H); 2.10 (m, 1H); 2.54 (dd, 1H, J=8.9, 14.7Hz), 2.63 (m, 1H); 2.78 (m, 1H); 2.97 (dt, 1H,J=4.3, 17.7Hz); 3.11 (dd, 1H, J=4.3, 14.7Hz); 4.06 (m, 2H); 6.79 (s, 1H); 7.17 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.28 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.46(d, 1H, J=7.9Hz); 7.57(d, 1H, J=0.9Hz);

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 3050, 2950, 1680, 1580, 1460, 1250, 1100, 1040, 940

FAB-MS: 271 (M+1)

元素分析: $C_{16}H_{18}N_2O_2$=270.33

理论值：C; 71.09, H; 6.71; N; 10.36

实测值：C; 70.62, H; 6.66, N; 10.22

生产实施例 66

6-乙氧基-2-[1-（1H-4-咪唑基）亚甲基]- 1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 15 的方法使用 6-乙氧基-1-四氢萘酮生产标题的化合物。

性状：褐色结晶粉末

产率：62%

熔点：133.5-134.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，$CDCl_3$）δ (ppm): 1.32 (dd, 3H, J=6.7, 7.0Hz); 2.95 (dd, 2H, J=2.4Hz); 6.83 (dd, 1H, J=2.4, 8.5Hz); 7.38 (s, 1H), 7.76 (s, 2H); 8.04 (d, 1H, J=8.6Hz)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3100, 2900, 1610, 1330, 1460, 1270, 1130, 1040, 1000, 760

FAB-MS: 269 (M+1)

元素分析: $C_{16}H_{16}N_2O_2$=268.32

理论值：C; 71.62, H; 6.01; N; 10.44

实测值：C; 71.71, H; 6.09, N; 10.36

生产实施例 67

6-乙氧基-2-[1-（1H-4-咪唑基）亚甲基]- 1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 16 的方法从生产实施例 66 的化合物生产标题的化合物。

性状：褐色结晶粉末

产率：92%

熔点：143.5-144.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，DMSO- d_6）δ (ppm): 1.32 (dd, 3H, J=6.7, 7.0Hz); 1.66 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.53 (dd, 1H, J=9.1, 14.7Hz), 2.72 (m, 1H); 2.88

(dd, 2H, J=4.9, 5.2Hz); 3.12 (dd, 1H, J=4.0, 14.6Hz); 4.09 (dd, 2H, 13.7Hz); 6.76 (s, 1H); 6.80 (d, 1H, J=2.4Hz); 6.86 (dd, 1H, J=2.4, 8.5Hz); 7.49(s, 1H); 7.83(d, 1H, J=8.8Hz); 11.77(br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 3100, 2970, 1660, 1600, 1470, 1350, 1270, 1210, 1100

FAB-MS: 271 (M+1)

元素分析: $C_{16}H_{18}N_2O_2$=270.33

理论值：C; 71.09, H; 6.71; N; 10.36

实测值：C; 70.52, H; 6.72, N; 10.27

生产实施例 68

7-乙氧基-2-[1-（1H-4-咪唑基）亚甲基]- 1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 15 的方法使用 7-乙氧基-1-四氢萘酮生产标题的化合物。

性状：褐色结晶粉末

产率：55%

熔点：139.5-141.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，DMSO- d_6）δ (ppm): 1.33 (t, 3H, J=7.0Hz); 2.86 (dd, 2H, J=6.4, 6.7Hz); 3.35(br s, 2H), 4.05(q, 2H, J=7.0Hz); 7.10(dd, 1H, J=2.7, 8.2Hz); 7.27 (d, 1H, J=8.5Hz), 12.54 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3150, 2900, 1650, 1570, 1490, 1420, 1320, 1240, 1120

FAB-MS: 269 (M+1)

元素分析: $C_{16}H_{16}N_2O_2$=268.32

理论值：C; 71.62, H; 6.01; N; 10.44

实测值：C; 71.33, H; 6.40, N; 10.36

生产实施例 69

7-乙氧基-2-[1-（1H-4-咪唑基）亚甲基]- 1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 16 的方法从生产实施例 68 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色粉末

产率：59%

熔点：176.5-178.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，DMSO-d_6）δ (ppm): 1.31 (dd, 3H, J=6.7, 7.0Hz); 1.66 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 2.56 (dd, 1H, J=9.1, 14.6Hz), 2.77 (m, 1H); 2.85 (m, 1H; 3.13 (dd, 1H, J=3.9, 14.6Hz); 4.03 (dd, 2H, 6.7, 13.7Hz); 6.78 (s, 1H); 7.10 (dd, 1H, J=2.7, 8.5Hz); 7.22 (d, 1H, J=2.7Hz); 7.51(s, 1H); 11.79 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3130, 2950, 1660, 1610, 1500, 1270, 1240, 1050, 920

FAB-MS: 271 (M+1)

元素分析: $C_{16}H_{18}N_2O_2$=270.33

理论值：C; 71.09, H; 6.71; N; 10.36

实测值：C; 71.01, H; 7.10, N; 10.37

生产实施例 70

4-[(5-乙氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产：

通过实施例 17 的方法从生产实施例 65 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色粉末

产率：56%

熔点：133.5-136.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.31 (dd, 3H, J=7.0Hz); 2.03 (s, 3H); 2.13 (dd, 2H, J=7.3, 7.9Hz); 2.59 (dd, 2H, J=7.9, 8.2Hz), 3.45 (s, 2H); 4.00 (dd, 2H; J=7.0, 13.7Hz); 6.72 (s, 1H); 6.80(d, 1H, J=8.2Hz); 6.88 (d, 1H, J= 7.6Hz); 7.11 (t, 1H, J=8.0Hz); 7.49 (s, 1H); 11.76 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3070, 2980, 1580, 1460, 1400, 1260, 1060, 990, 820

FAB-MS: 269 (M+1)

元素分析: $C_{17}H_{20}N_2O_2$=268.36

理论值：C; 76.09, H; 7.51; N; 10.44

实测值：C; 75.62, H; 7.78, N; 10.82

生产实施例 71

4-[(6-乙氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产：

通过实施例 17 的方法从生产实施例 67 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色粉末

产率：47%

熔点：126.0-127.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.29 (t, 3H, J=7.0Hz); 2.01 (s, 3H); 2.14 (t, 2H, J=7.3Hz); 2.59 (dd, 2H, J=7.6, 7.9Hz), 3.43 (s, 2H); 3.97 (q, 2H; J=7.0Hz); 6.66 (d, 1H, J=2.7Hz); 6.70(dd, 1H, J=2.7, 8.5Hz); 6.71 (s, 1H); 7.13 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.49 (d, 1H, J=0.9Hz); 11.76 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 3000, 2830, 1610, 1570, 1500, 1480, 1250, 1160, 1120

FAB-MS: 269 (M+1)

元素分析: $C_{17}H_{20}N_2O_2$=304.82

理论值：C; 76.09, H; 7.51; N; 10.44

实测值：C; 75.86, H; 7.22, N; 10.39

生产实施例 72

4-[(7-乙氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑盐酸盐的生产：

通过实施例 17 的方法从生产实施例 69 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：12%

熔点：170.5-171.5°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 1.30 (dd, 3H, J=6.7, 7.0Hz); 2.05 (s, 3H); 2.13 (dd, 2H, J=7.0, 7.6Hz); 2.58 (dd, 2H, J=7.6, 7.9Hz), 3.65 (s, 2H); 3.99 (dd, 2H; J=7.0, 13.7Hz); 6.68 (dd, 1H, J=2.4, 7.9Hz); 6.80(d, 1H, J=2.4Hz); 7.01 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.40 (s, 1H); 9.02 (s, 1H); 14.56 (br s,

2H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3400, 3120, 2970, 1610, 1510, 1480, 1440, 1320, 1250, 1050

FAB-MS: 269 (M+1)

元素分析: $C_{17}H_{20}N_2O_2$.HCl; 304.82

理论值：C; 66.99, H; 6.94; N; 9.19

实测值：C; 66.49, H; 7.23, N; 9.38

生产实施例 73

2-[1-（1H-4-咪唑基）亚甲基]-6-丙氧基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 15 的方法使用 7-乙氧基-1-四氢萘酮生产标题的化合物。

性状：褐色结晶

产率：38%

熔点：156.5-158.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO） δ (ppm): 0.96 (dd, 3H, J=7.0, 7.3Hz); 1.73 (dd, 2H, J=6.7, 13.7Hz); 2.90 (t, 2H, J=6.1Hz); 3.35 (br s, 2H); 4.00 (t, 2H, J=6.4Hz); 6.86 (s, 1H); 6.89 (d, 1H, J=8.8Hz); 7.52 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.87 (d, 1H, J=8.6Hz)

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 3130, 2950, 1660, 1600, 1280, 1260, 1120, 1100, 1020

FAB-MS: 283 (M+1)

元素分析: $C_{17}H_{20}N_2O_2$=282.34

理论值：C; 72.32, H; 6.43; N; 9.92

实测值：C; 72.16, H; 6.50, N; 9.85

生产实施例 74

2-（1H-4-咪唑基甲基）-6-丙氧基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 16 的方法从生产实施例 73 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：87%

熔点：134.5-136.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，d_6-DMSO）δ (ppm): 0.96 (dd, 3H, J=7.3, 7.6Hz); 1.66-1.74 (m, 3H); 2.03 (m, 1H); 2.72 (m, 1H), 2.89 (br s, 1H); 3.12 (d, 1H, J=11.3Hz); 3.99 (t, 2H, J=6.4Hz); 6.76 (s, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.87 (d, 1H, J=7.0Hz); 7.50 (s, 1H); 7.82 (d, 1H, J=8.6Hz); 11.74 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 2950, 1670, 1610, 1480, 1360, 1280, 1220, 1100, 1020

FAB-MS: 285 (M+1)

元素分析: $C_{17}H_{20}N_2O_2$=284.36

理论值：C; 71.81, H; 7.09; N; 9.85

实测值：C; 71.55, H; 7.20, N; 9.71

生产实施例 75

4-[(1-甲基-6-丙氧基-3,4-二氢-2-萘基）甲基]-1H-咪唑的生产：

通过实施例 17 的方法从生产实施例 74 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：31%

熔点：91.5-92.0°C

^{1}H-NMR（500MHz， DMSO- d_6）δ (ppm): 0.95 (dd, 3H, J=7.3, 7.6Hz); 1.69 (m, 2H); 2.01 (s, 3H); 2.14 (t, 2H, J=7.6Hz), 3.35 (dd, 2H, J=7.6, 7.9Hz); 3.42 (s, 2H); 3.88 (t, 2H, J=6.4Hz); 6.68-6.71(m, 3H); 7.13 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.48 (s, 1H); 11.71 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3500, 2950, 2830, 1600, 1560, 1490, 1460, 1240, 1010, 980, 790

FAB-MS: 283 (M+1)

元素分析: $C_{18}H_{22}N_2O$=282.39

理论值：C; 76.56, H; 7.85; N; 9.92

实测值：C; 76.56, H; 7.71, N; 9.94

生产实施例 76

2-[1-（1H-4-咪唑基）亚甲基]-6-异丁氧基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 15 的方法使用 6-异丁氧基-1-四氢萘酮生产标题的化合物。

性状：黄色结晶

产率：63%

熔点：79.0-81.5°C

^{1}H-NMR（500MHz， DMSO- d_6）δ (ppm): 0.98 (dd, 6H, J=6.7Hz); 2.03 (m, 1H); 2.90 (t, 2H, J=6.7Hz), 3.25-3.40 (br m, 2H); 3.83 (d, 2H, J=6.4Hz); 6.88 (d, 1H, J=2.1Hz); 6.91 (dd, 1H, J=2.4, 8.5Hz); 7.51 (br s, 1H); 7.58 (br s, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.87 (d, 1H, J=8.55Hz); 12.4 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3420, 1660, 1600, 1580, 1330, 1270, 1130, 1100, 1030, 990

FAB-MS: 297 (M+1)

元素分析: $C_{18}H_{20}N_2O_2$=296.37

理论值：C; 72.95, H; 6.80; N; 9.45

实测值：C; 72.64, H; 7.05, N; 9.16

生产实施例 77

2-（1H-4-咪唑基甲基）-6-丁氧基-]-1,2,3,4-四氢-1-萘酮的生产：

通过实施例 16 的方法从生产实施例 76 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：66%

熔点：114.5-115.0°C

^{1}H-NMR（500MHz，DMSO- d_6）δ (ppm): 0.96 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.67 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 2.05 (m, 1H), 2.63 (m, 1H); 2.72 (m, 1H); 2.88 (m, 2H,); 3.12 (dt, 1H, J=14.3Hz); 7.82 (d, 1H, J=8.9Hz); 11.74 (d, 1H, J=17.7Hz)

IR (KBr: cm^{-1}):

3450, 1670, 1590, 1470, 1240, 1100, 1010, 940, 820, 660

FAB-MS: 299 (M+1)

元素分析: $C_{18}H_{22}N_2O_2$=298.39

理论值：C; 72.46, H; 7.43; N; 9.39

实测值：C; 72.40, H; 7.16, N; 9.44

生产实施例 78

4-[(6-异丁氧基-1-甲基-3,4-二氢-2-萘基)甲基]-1H-1-咪唑的生产：

通过实施例 17 的方法从生产实施例 77 的化合物生产标题的化合物。

性状：无色结晶

产率：67%

熔点：96.0-97.0°C

^{1}H-NMR（500MHz， DMSO- d_6）δ (ppm): 0.95 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.97 (m, 4H); 2.09 (m, 1H); 2.16 (dd, 1H, J=6.7, 7.3Hz), 2.57 (dd, 2H, J=6.7, 7.3Hz); 3.39 (br s, 1H); 3.70 (d, 2H, J=6.4Hz); 6.60-6.71(m, 3H); 7.13 (dd, 1H, J=8.4, 15.4Hz); 7.47 (d, 1H, J=10.1Hz); 11.72 (br s, 1H)

IR (KBr: cm^{-1}):

3430, 1620, 1490, 1470, 1250, 1070, 1030, 990, 860, 830, 800

FAB-MS: 283 (M+1)

元素分析: $C_{19}H_{24}N_2O$=294.41

理论值：C; 76.99, H; 8.16; N; 9.45

实测值：C; 76.95, H; 8.06, N; 9.58

检测实施例 1

17α-羟化酶/C_{17-20}-裂解酶抑制活性:

根据 T. Sergejew 和 R. W. Hatmann (酶抑制杂志, 8, 113, 1994) 的方法进行如下的实验：将从 SD 雄性大鼠的睾丸或外科去除的人睾丸均浆，然后离心以获得微粒体。将检测的化合物导入微试管（1.5 ml，Eppendolf）中，然后加入 100 μl 微粒体蛋白质、其中用 50 mM 磷酸缓冲液（pH7.4）将蛋白质的浓度调节到 0.1 mg/ml，加入 140 μl 125 nmol

NADPH 溶液、10 μl 6.25 nmol 黄体酮，然后把混合物在 37°C 保温 20 分钟。向其中加入 50 μl 1N 盐酸，再加入 1 ml 乙酸乙酯，混合混合物，然后进行离心。用 250 μl 50 mM 的磷酸缓冲溶液（pH 7.4）和 50 μl 1N 盐酸清洗产生的乙酸乙酯层。在离心和浓缩后，把获得的浓缩物溶解在 100 μl 乙腈中。一部分该溶液（10 μl）经高效液相色谱。测定底物和产物，即，17α-羟基黄体酮、雄烯二酮和睾甾酮的量以计算酶的活性。在对照组中，不加入检测化合物，使用下面的计算式从相应的底物和产物的量计算 17α-羟化酶/C_{17-20}-裂解酶的抑制活性（%）。结果见表 1 和表 2。

计算式 1：

抑制活性（1）=

100 - （有抑制物的酶活性/没有抑制物的酶活性）×100

表 1：17α-羟化酶/C_{17-20}-裂解酶抑制活性

生产实施例	抑制活性（%）		IC50 （μm）		相对活性	
	大鼠	人	大鼠	人	大鼠	人
15	84	42	14.3	-*[1]	5	-
16	86	79	12	0.63	6	1
17	93	84	3.6	0.51	19	1
18	77	42	-	-	-	-
23	82	36	16	-	4	-
24	86	79	2.6	0.51	26	1
25	98	88	1.8	0.28	37	3
19	99	91	1.8	-	37	-
20	99	98	0.57	-	130	-
21	99	94	1.1	0.15	60	5
22	99	96	0.62	0.064	110	11
26	95	95	0.38	0.12	180	6
27	100	99	0.11	0.036	610	20
28	100	99	0.27	0.058	250	13
37	-	98	-	0.072	-	10
38	98	95	0.50	0.12	130	6
39	-	96	-	0.12	-	6
40	100	98	0.28	0.11	240	7
41	-	98	-	0.083	-	9
42	98	92	1.1	0.22	60	3
43	98	89	-	0.31	-	2
44	100	88	2.1	0.28	30	3
45	100	95	1.7	0.16	40	3
46	100	90	1.3	0.13	50	6
49	-	96	-	-	-	-

*[1]:没测。

酶源：大鼠睾丸微粒体

抑制浓度：125 μM（计算抑制活性（%））

底物浓度：25 μM

NADPH 浓度：250 μM

相对活性：酮哌嗪咪唑=1（IC_{50}=67 μM）

酶源：大鼠睾丸微粒体

抑制浓度：2.5 μM（根据抑制活性（%）计算）

底物浓度：25 μM

NADPH 浓度：300 μM

相对活性：酮哌嗪咪唑（ketoconazole）=1（IC_{50}=0.74 μM）

表 2：17α-羟化酶/C_{17-20}-裂解酶抑制活性:

生产实施例	抑制活性（%）	生产实施例	抑制活性（%0
50	12	65	13
51	11	66	8
52	13	67	11
53	43	68	10
54	17	69	5
55	10	70	18
56	18	71	31
57	12	72	28
58	11	73	14
59	15	74	15
60	12	75	10
61	8	76	13
62	12	77	13
63	9	78	12
64	13		

酶源：大鼠睾丸微粒体

抑制浓度：50 μM

底物浓度：25 μM（黄体酮）

NADPH 浓度：250 μM

检测实施例 2

凝血噁烷 A_2 合成抑制活性检测:

根据 Rolf W. Hatmann 等(Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 329, 251, 1996)的方法进行如下的实验。向 0.5 ml 柠檬酸处理的人全血中加入 10 μl 含检测化合物的乙醇/K-Na-磷酸缓冲液（pH 7.4），混合物在 37°C 预保温 10 分钟。向空白中加入 D 氧化偶氮苯（dazoxybebe）盐酸盐（100 μM），接着，加入 50 μl 胶原溶液（终胶原浓度：53.6 μg/ml），并在 37°C 保温 10 分钟。通过加入在 0.6 M 盐酸中的 0.4 ml 20%的三氯乙酸溶液中止反应，混合物在 4400×g 离心 10 分钟。分出产生的上清（0.5 ml），并加到 0.5 ml 0.53%硫代巴比妥酸溶液（溶剂：K-Na-磷酸缓冲液（pH 7.4）），将混合物加热 70 分钟，然后在室温下放置 30 分钟。用一个荧光光度计（激发波长：533 nm，测量波长：550 nm）测定这一样品。以同样的方法检测无检测化合物的对照样品。使用式 1 从测定结果计算抑制活性（%）。结果见表 3。

表 3：凝血噁烷 A_2 合成抑制活性

生产实施例	抑制活性（%）
19	25
20	60
21	43

酶源：柠檬酸处理的人全血

抑制浓度：50 μM（根据抑制活性（%）计算）

底物浓度：25 μM（黄体酮）

检测实施例 3

芳香酶抑制活性检测:

根据 Rolf. W. Hatmann 和 Christine Batzl(医学化学杂志, 29, 8，1368, 1986) 的方法进行测定。

（1）芳香酶的制备

根据 Thompson 和 Siiteri（生物化学杂志，249，5346， 1974）的方法从人胎盘的微粒体组分制备芳香酶。将获得的微粒体悬浮在磷酸缓冲液中（0.05M，pH7.4）并储存在-30°C。储存的酶在 4 个月活性并没有表现出改变。

（2）芳香酶抑制活性

如下根据 Foster A. B.等（Foster A.B.等，医学化学杂志，26, 50, 1983）和 Graves P. E.和 Salhanick H. A.（内分泌学，105，52，1979）的方法通过测定[1β，2β-^{3}H] 睾甾酮产生的 ^3H_2O 的量评价酶的活性。向含 0.225 μCi [1β，2β-^{3}H]睾甾酮的试管中加入 5 μM 未标记的睾甾酮，2 mM NADPH，20 mM 葡萄糖-6-磷酸酯，1 EU 葡萄糖-6-磷酸酯脱氢酶，和溶解在磷酸缓冲液中（0.05 M，pH 7.4）的检测化合物（0-250 μM）。检测化合物溶解在乙醇中，并用磷酸缓冲液稀释。在对照和检测化合物的反应溶液中的乙醇终浓度是 2%。将试管在 30°C 水浴中预保温 5 分钟。接着，加入 0.5 mg 微粒体酶开始反应。反应的总体积为 0.5 ml。在反应开始后 0、7、14 和 21 分钟取出水相部分（100 μl）并加到 200 μl 冷 1 mM $HgCl_2$ 中。向其中加入 200 μl 2%葡聚糖处理的活性炭（DCC）悬浮液中。把混合物振荡 20 分钟，然后在 1500×g 下离心 5 分钟以分离掉在 DCC 上吸附的类固醇。通过一个液体闪烁计数器计数在分离的上清中产生的 ^3H_2O 的量。以同样的方式检测无检测化合物的对照样品。使用计算式 1 从测定结果中计算抑制活性（%）。结果见表 4。

表 4

芳香酶抑制活性

生产实施例	抑制活性（%）	IC50 [μM]
15	56	-*1
16	50	-
17	52	-
18	61	-
23	60	-
24	37	-
25	-	6.4
19	-	0.23
20	-	0.38
21	-	0.65
22	-	0.63
26	-	0.70
27	-	1.3
28	-	1.2
37	-	0.95
38	-	0.79
39	-	1.3
40	-	1.2
41	-	0.95
42	-	0.79
43	-	1.7
44	-	0.86
45	-	3.5
46	-	1.8

*1:没测。

酶源：人胎盘的微粒体

抑制浓度：25 μM（根据抑制活性（%）计算）

底物浓度：2.5 μM（睾甾酮）

NADPH 浓度：250 μM