



(21)申請案號：098125877

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 31 日

(51)Int. Cl. : C07D311/06 (2006.01)

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)

高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：王英基(TW)；蔡瑞琪(TW)；李協融(TW)；陳伯淵(TW)

(74)代理人：高玉駿；楊祺雄

(56)參考文獻：

CA 2030243A1

Kovalenko et al., 2000, "A New Pathway to 3-Hetaryl-2-oxo-2H-chromenes: On the Proposed Mechanisms for the Reaction of 3-Carbamoyl-2-iminochromenes with Dinucleophiles", Molecules, Vol.5, pp1146-1165.

審查人員：方冠岳

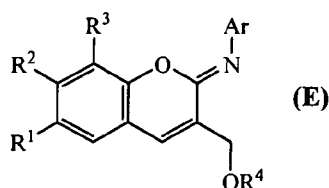
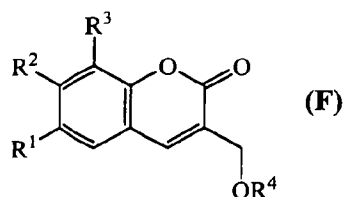
申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 56 頁

(54)名稱

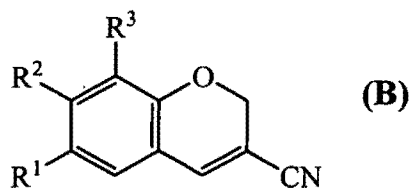
香豆素衍生物之製備方法、該製備方法之一中間化合物及其製法

(57)摘要

一種由下列式(F)所示的香豆素衍生物之製備方法，包含：使一下列式(E)所示的中間化合物與一酸在一含水的第一溶劑中進行反應；



其中，該式(E)所示之中間化合物，是藉由使一由下列式(B)所示的 3-氰基吡喃烯，於一無水環境下與 R^4OX 及 $ArNH_2$ 在一第二溶劑中進行反應而獲得；



在式(F)、式(E)及式(B)中， R^1 、 R^2 ，與 R^3 各自是氫、 C_1 ~ C_7 之烷氧基、苄氧基、 C_1 ~ C_7 之烷基、苯氧基，或鹵素； R^4 是 C_1 ~ C_4 之烷基；Ar 為未經取代之芳基、鹵芳基、烷基芳基，或烷氧基芳基；而 X 為鈉或鉀。

101年8月16日修正本

替換日期：101年8月

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98125877

※申請日：98-7-31

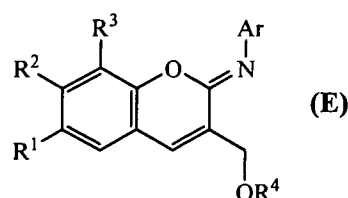
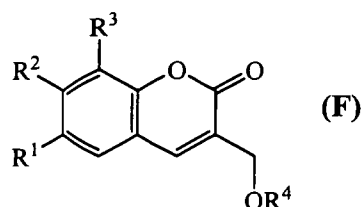
※IPC 分類：C07D 311/06(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

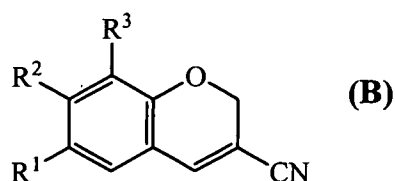
香豆素衍生物之製備方法、該製備方法之一中間化合物及其製法

二、中文發明摘要：

一種由下列式(F)所示的香豆素衍生物之製備方法，包含：使一下列式(E)所示的中間化合物與一酸在一含水的第一溶劑中進行反應；



其中，該式(E)所示之中間化合物，是藉由使一由下列式(B)所示的 3-氰基吡喃烯，於一無水環境下與 R⁴OX 及 ArNH₂ 在一第二溶劑中進行反應而獲得；



在式(F)、式(E)及式(B)中，R¹、R²，與 R³ 各自是氫、C₁~C₇ 之烷氧基、苄氧基、C₁~C₇ 之烷基、苯氧基，或鹵素；R⁴ 是 C₁~C₄ 之烷基；Ar 為未經取代之芳基、鹵芳基、烷基芳基，或烷氧基芳基；而 X 為鈉或鉀。

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

三、英文發明摘要：

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

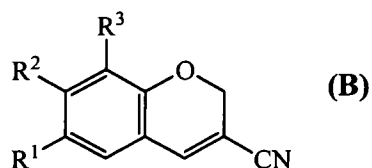
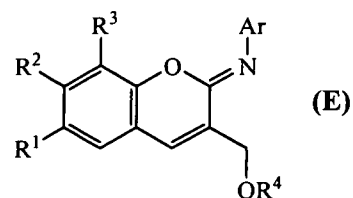
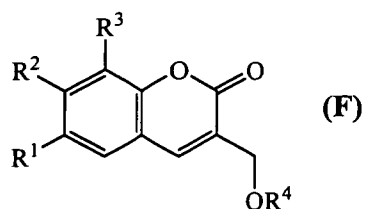
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖（ ）。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

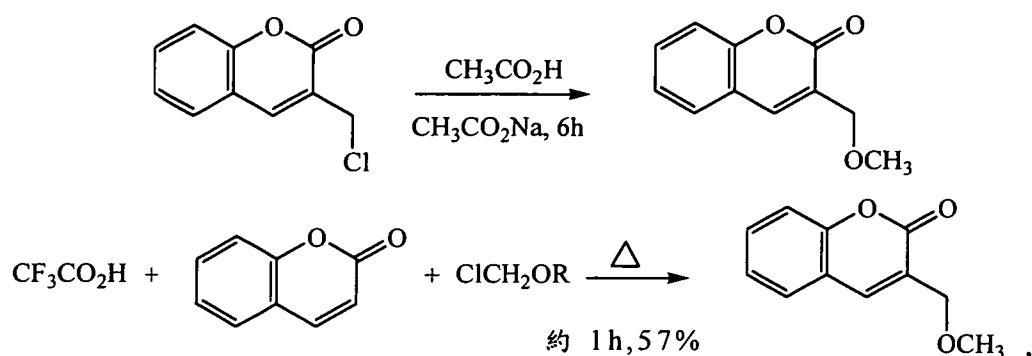
本發明是有關於一種衍生物的製備方法，特別是指一種香豆素衍生物的製備方法；本發明另有關於一種可由該製備方法所獲得之一中間化合物及其製備方法。

【先前技術】

香豆素(coumarin, benzo-2-pyrone)衍生物已被證實具有多功能之生物活性作用，例如可抑制誘發細胞凋亡並抑制癌細胞的生長、降低三酸甘油酯【參見論文 Chu, C. Y.; Tsai, Y. Y.; Wang C. J.; Lin, W.L.;Tseng, T. H. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 416, 25-32.、Ito, A.; Chai, H. B.; Shin, Y. G.; García, R.; Mejía, M.; Gao, Q.; Fairchild, C. R.; Lane, K. E.; Menendez, A. T.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Pzzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6401-6405.】、抑制灰黴病菌(*Botrytis cinerea*)、促使瘧原蟲裂殖體(schizonts)生長、抑制塵蟎(*dermatophagoides pteronyssinus*)活性【參見論文 Rocío, A. R.; Guillermo. R. A.; Maria, R. G.; Marbella, O. M.; Humberto, L. M.; Mario, H. R.; Manasés, G. C.; Laura, A. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1442-1444.】、具抑制 HIV 整合酶之基本藥效【參見論文 Gleye, C.; Lewin, G.; Laurens, A.; Jullian, J.-C.; Loiseau, P.; Bories, C.; Hocquemiller, R. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 690-692.】等；其中，4-羥基香豆素的衍生物是維他命 K 的拮抗劑，也是一種口服抗凝血藥【參見論文 Trnka, T. M.; Grubbs, R. H.

Acc. Chem. Rev. **2001**, *34*, 18-29.】。

在各種香豆素衍生物中，3-取代香豆素衍生物於早期僅被揭露於少數文獻中，如：論文 S. S. Lele, N. G. Savant, S. Sethna, *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 1713-1716. 與 L. L. Woods, *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 696-698. 中所分別教示的 3-甲氧基甲基香豆素(3-methoxymethylcoumarin)合成方法：



上述兩製法中之主要缺點是在於試劑 ClCH_2OR 具致癌性，且 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 具強腐蝕性。

近年來，3-取代香豆素衍生物被發現具備特殊生物活性而再次受到相關領域人士的注意。例如，經證實有明顯抑制癌細胞的生物活性之香豆素-3-(N-芳基)磺醯胺類化合物【coumarin-3-(N-aryl)sulfonamides, 參見論文 Reddy, N. S.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S.; Gumireddy, K.; Bell, S. C.; Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4093-4097.】與香豆素-3-(N-芳基)甲醯胺類化合物【coumarin-3-(N-aryl)carboxyamides, 參見論文 Reddy, N. S.; Gumireddy, K.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Venkatapuram, P.; Bell, S. C.; Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3141-3147.】，在該兩文獻所述

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

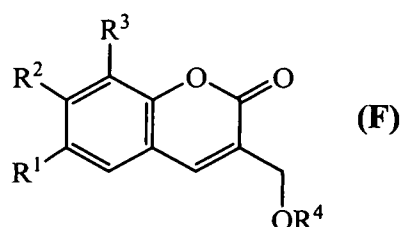
替換日期：101 年 8 月

之合成方法中，具有所需時間長、試劑種類複雜、製備不易等缺點。

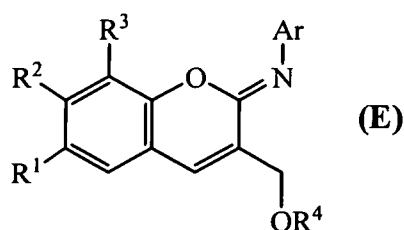
於是，一種新穎、具安全性、步驟簡單，且可高產率地獲得香豆素衍生物的製備方法，即是本領域所欲尋求的。

【發明內容】

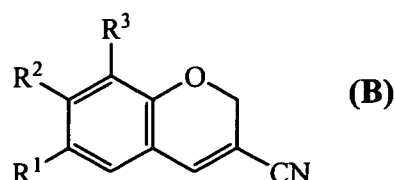
因此，本發明之第一目的，即在提供一種具有上述各項優點，且用以製備由下列式(F)所示之香豆素衍生物(以下簡稱為『化合物(F)』)的方法：



而本發明製備方法包含：使一下列式(E)所示的中間化合物(以下簡稱為『中間化合物(E)』)與一酸在一含水的第二溶劑中進行反應；



其中，該中間化合物(E)是藉由使一由下列式(B)所示的3-氰基吡喃烯(3-cyanochromene, 以下簡稱為『化合物(B)』)，於一無水環境下與 R^4OX 及 $ArNH_2$ 在一第二溶劑中進行反應而獲得；



在式(F)、式(E)及式(B)中， R^1 、 R^2 ，與 R^3 各自是氫、 $C_1 \sim C_7$ 之烷氧基、苄氧基(benzyloxy group)、 $C_1 \sim C_7$ 之烷基、苯氧基，或鹵素； R^4 是 $C_1 \sim C_4$ 之烷基；Ar 為未經取代之芳基、鹵芳基、烷基芳基，或烷氧基芳基；而 X 為鈉或鉀。

本發明第一目的之具有特定結構的香豆素衍生物之製備方法，主要是藉由上述中間化合物(E)來達成，因而衍生出本發明第二、三目的，該兩目的分別提供該中間化合物(E)與其製備方法。

【實施方式】

以下將基於上述之本發明三項目的中所列出的各項基本要件，分別提供進一步之建議。需說明的是，就下述之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Ar 等各基團之基本要件、相關建議(即所述之較佳選擇與更佳選擇)，或用以說明之範例，若未特別說明，係同步適用於本案所提出之各項發明目的。

較佳地，該式(F)、式(E)及式(B)中之 R^1 、 R^2 ，與 R^3 各自是氫、氯、溴、苄氧基，或甲氧基， R^4 則為甲基、乙基、異丙基，或正丁基。

就該式(E)之 Ar 而言，該未經取代之芳基可例如為苯基或萘基；鹵芳基可例如為 4-氟-苯基、4-氯-苯基、4-溴-苯基、3-氯-苯基，或 3-溴-苯基，或是其他位置有鹵素取代之苯基；烷基芳基可例如為 4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

基、5-甲基苯基，或 6-甲基苯基，或是以其他種類之烷基而在各位置取代的苯基；而烷氧基芳基可例如為 4-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、5-甲氧基苯基，或 6-甲氧基苯基，或是以其他種類之烷氧基而在各位置取代的苯基。

較佳地，Ar 為苯基、鹵苯基、烷氧基苯基，或烷基苯基；更佳地則為苯基、4-氟-苯基、4-氯-苯基、4-溴-苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基，或 3-甲氧基苯基。

在本發明製備方法中，使用一酸與一含水之第一溶劑的目的，主要是用以提供 H_3O^+ 離子，以使式(E)中之 $\text{C}=\text{N}-\text{Ar}$ 轉變為 $\text{C}=\text{O}$ ，除此之外並未有其他特殊限制；較佳地，該酸是氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、醋酸，或此等之一組合。於實施例中所示範者為氫氯酸。

就本發明製備方法中所使用的第一溶劑而言，其只要能讓所使用的固體物料溶於其中即可，除此之外並未有其他特殊限制；選擇性地，該第一溶劑除了水之外，更包含四氫呋喃，如實施例中所示範者。

在本發明之化合物(F)的製備方法中，該中間化合物(E)即為上述本發明第二目的之新穎化合物；而在該化合物(F)的製備方法中，該中間化合物(E)是藉由上述本發明第三目的之製備方法來獲得，亦即藉由化合物(B)於一無水環境下與 R^4OX 及 ArNH_2 在一第二溶劑中進行反應而獲得；其中，X 為鈉或鉀， R^4 係為 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 之烷基。

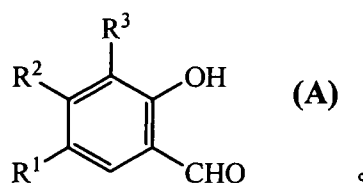
上述之第二溶劑是用以溶解所使用的固體物料，且在

種類選擇上並未有特殊限制，但不能為水，較佳地，該第二溶劑是 R^4OH 、四氫呋喃，或此等之一組合；其中， R^4OH 中之 R^4 係為 $C_1 \sim C_4$ 之烷基。

於實施例中所示範者，該第二溶劑為一 R^4OH 或 THF，其中該 R^4OH 是對應於所使用的 R^4OX ，而選用具有相同之烷基者；另，所使用之化合物(B)則是 3-氰基-2H-吡啶烯(3-cyano-2H-chromene, 化合物(B₁))、6-氯-3-氰基 2H-吡啶烯(6-chloro-3-cyano-2H-chromene, 化合物(B₂))、6-溴-3-氰基 2H-吡啶烯(6-bromo-3-cyano-2H-chromene, 化合物(B₃))、7-苄氧基-3-氰基 2H-吡啶烯(7-benzyloxy-3-cyano-2H-chromene, 化合物(B₄))、7-甲氧基-3-氰基-2H-吡啶烯(7-methoxy-3-cyano-2H-chromene, 化合物(B₅))，與 8-甲氧基-3-氰基-2H-吡啶烯(3-cyano-8-methoxy-2H-chromene, 化合物(B₆))。

選擇性地，上述自化合物(B)經合成為中間化合物(E)的過程中，該化合物(B)是在一迴流反應中轉化為式(E)所示之中間化合物，如以下相關實施例中所示範的。

另選擇性地，該化合物(B)是藉由如下列化學式(A)所示之柳醛類化合物(salicylaldehyde)(以下簡稱為『化合物(A)』)，與丙烯腈(acrylonitrile)在一催化劑的存在下，經溶解後反應而獲得：



基本上，上述催化劑之種類在使用上並無特殊限制，

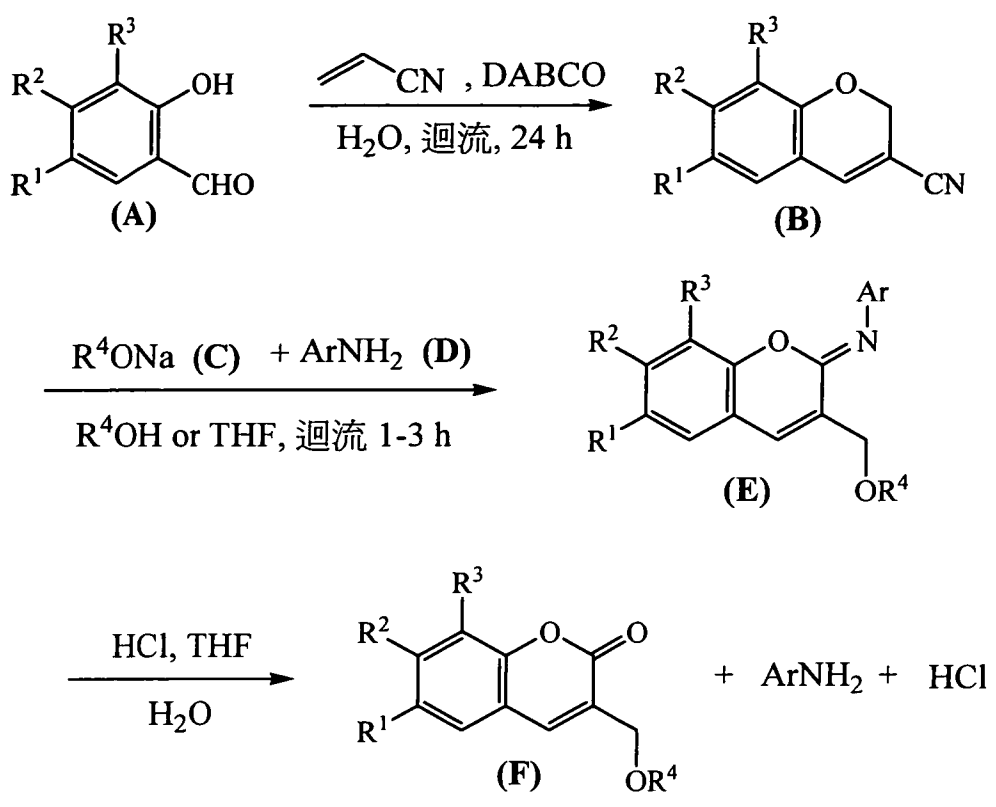
第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

例如可使用三苯基膦(triphenylphosphine, TPP)；較佳地則是選用氮鹼類(nitrogenous base)催化劑，該氮鹼類催化劑可例如是選自於 1,4-二氮雜二環[2,2,2]辛烷(1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane, DABCO)、1,8-二氮雜二環[5,4,0]十一-7-烯【1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene, DBU】、三甲胺(trimethylamine, Me_3N)、三乙胺(triethylamine, Et_3N)。另，建議以水為溶劑。

於以下實施例中所示範者，該氮鹼類催化劑是 DABCO，而該化合物(A)則是柳醛(化合物(A_1))、5-氯柳醛(5-chlorosalicylaldehyde, 化合物(A_2))、5-溴柳醛(5-bromosalicylaldehyde, 化合物(A_3))、4-苄氧基柳醛(4-benzyloxysalicylaldehyde, 化合物(A_4))、4-甲氧基柳醛(4-methyloxysalicylaldehyde, 化合物(A_5))，或 3-甲氧基柳醛(3-methyloxysalicylaldehyde, 化合物(A_6))。

於以下所述之諸多實施例所示範之本發明化合物(F)與本發明中間化合物(E)的製備方法，係是由如下之反應途徑來表示：



各實施例所欲獲得的化合物(F)與中間化合物(E)，其等結構中所對應之 R¹、R²、R³、R⁴，與 Ar 的種類，以及其他相關之化合物編號(各化合物之完整名稱容後再述)，係如表一中所列者：

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

表一

實施例	合成目標 (化合物編號)	直接或間接涉及之主要物料					基團種類				
		化合物 A	化合物 * B	化合物 C	化合物 D	化合物 E	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ar
1	E ₁	A ₁	B ₁	C ₁	D ₁	—	H	H	H	-Me	-Ph
2	E ₂			C ₂	D ₁	—	H	H	H	-Et	-Ph
3	E ₃			C ₂	D ₂	—	H	H	H	-Et	-4-FPh
4	E ₄			C ₂	D ₃	—	H	H	H	-Et	-4-ClPh
5	E ₅			C ₂	D ₄	—	H	H	H	-Et	-4-BrPh
6	E ₆			C ₂	D ₅	—	H	H	H	-Et	-4-MePh
7	E ₇			C ₂	D ₆	—	H	H	H	-Et	-4-OMePh
8	E ₈			C ₂	D ₇	—	H	H	H	-Et	-3-OMePh
9	E ₉			C ₃	D ₁	—	H	H	H	-isoPr	-Ph
10	E ₁₀			C ₄	D ₁	—	H	H	H	-nBu	-Ph
11	E ₁₁	A ₂	B ₂	C ₂	D ₁	—	Cl	H	H	-Et	-Ph
12	E ₁₂			C ₂	D ₂	—	Cl	H	H	-Et	-4-FPh
13	E ₁₃			C ₂	D ₃	—	Cl	H	H	-Et	-4-ClPh
14	E ₁₄			C ₂	D ₄	—	Cl	H	H	-Et	-4-BrPh
15	E ₁₅			C ₂	D ₅	—	Cl	H	H	-Et	-4-MePh
16	E ₁₆			C ₂	D ₆	—	Cl	H	H	-Et	-4-OMePh
17	E ₁₇			C ₂	D ₇	—	Cl	H	H	-Et	-3-OMePh
18	E ₁₈	A ₃	B ₃	C ₂	D ₁	—	Br	H	H	-Et	-Ph
19	E ₁₉			C ₂	D ₂	—	Br	H	H	-Et	-4-FPh
20	E ₂₀			C ₂	D ₃	—	Br	H	H	-Et	-4-ClPh
21	E ₂₁			C ₂	D ₄	—	Br	H	H	-Et	-4-BrPh
22	E ₂₂			C ₂	D ₅	—	Br	H	H	-Et	-4-MePh
23	E ₂₃			C ₂	D ₆	—	Br	H	H	-Et	-4-OMePh
24	E ₂₄			C ₂	D ₇	—	Br	H	H	-Et	-3-OMePh
25	E ₂₅	A ₄	B ₄	C ₂	D ₁	—	H	-OBn	H	-Et	-Ph
26	E ₂₆	A ₅	B ₅	C ₂	D ₁	—	H	-OMe	H	-Et	-Ph
27	E ₂₇	A ₆	B ₆	C ₂	D ₁	—	H	H	-OMe	-Et	-Ph
28	F ₁	A ₁	B ₁	C ₁	D ₁	E ₁	H	H	H	-Me	-Ph
29	F ₂	A ₁	B ₁	C ₂	D ₁	E ₂	H	H	H	-Et	-Ph
30	F ₃	A ₁	B ₁	C ₃	D ₁	E ₉	H	H	H	-isoPr	-Ph
31	F ₄	A ₁	B ₁	C ₄	D ₁	E ₁₀	H	H	H	-nBu	-Ph
32	F ₅	A ₂	B ₂	C ₂	D ₁	E ₁₁	Cl	H	H	-Et	-Ph
33	F ₆	A ₃	B ₃	C ₂	D ₁	E ₁₈	Br	H	H	-Et	-Ph
34	F ₇	A ₄	B ₄	C ₂	D ₁	E ₂₅	H	-OBn	H	-Et	-Ph
35	F ₈	A ₅	B ₅	C ₂	D ₁	E ₂₆	H	-OMe	H	-Et	-Ph
36	F ₉	A ₆	B ₆	C ₂	D ₁	E ₂₇	H	H	-OMe	-Et	-Ph

※：化合物(B)(B₁~B₆)分別是源自於 A₁~A₆，依據製備例 1~6 而獲得

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

化學品

1. 柳醛：由 Lancaster 公司製造。
2. 丙烯腈：由 Fluka 公司製造。
3. DABCO：由 Fluka 公司製造。
4. 5-氯柳醛：由 Lancaster 公司製造，純度為 99%。
5. 5-溴柳醛：由 Alfa Aesar 公司製造，純度為 98%。
6. 4-苄氧基柳醛：由 Alfa Aesar 公司製造。
7. 4-甲氧基柳醛：由 Alfa Aesar 公司製造。
8. 3-甲氧基柳醛：由 Alfa Aesar 公司製造。
9. THF：由 TEDIA 公司製造。
10. 苯胺：由 ACROS 公司製造。
11. 甲氧鈉 (sodium methoxide)：由 Nihon Shiyaku Reagent 公司製造。
12. 二氯甲烷(dichloromethane)：由 TEDIA 公司製造。
13. 矽膠：由 Merck 公司製造。
14. 乙酸乙酯：由 TEDIA 公司製造。
15. 正辛烷：由 TEDIA 公司製造。
16. 乙氧鈉(sodium ethoxide)：由 Alfa Aesar 公司製造。
17. 4-氟苯胺(4-fluoroaniline)：Lancaster 公司製造。
18. 4-氯苯胺(4-chloroaniline)：由 ACROS 公司製造。
19. 4-溴苯胺(4-bromoaniline)：由 Lancaster 公司製造。
20. 4-甲基苯胺(4-methylaniline)：由 TCI 公司製造。
21. 4-甲氧基苯胺(4-methoxyaniline)：由 ACROS 公司製造。

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

22. 3-甲氧基苯胺(3-methoxyaniline)：由 ACROS 公司製造。
23. 異丙氧鈉(sodium isopropoxide)：在氮氣保護下，將金屬鈉與異丙醇進行一加熱迴流反應並攪拌而製得。
24. 正丁氧鈉(sodium *n*-butoxide)：在氮氣保護下，將金屬鈉與正丁醇進行一加熱迴流反應並攪拌而製得。
25. 鹽酸：由 J.T.Baker 公司製造。
26. 碳酸氫鈉(NaHCO_3)：由 Nihon Shiyaku Reagent 公司製造。

相關鑑定

1. 熔點：以一微量熔點測定器(供應商為 Yanaco 公司)來測定。
2. 反應監控：利用一 TLC 片(其品牌型號為 Merck 25 TLC aluminium sheets 20×20 cm Silica gel 60 F₂₅₄ TLC 片)與沖提液(含乙酸乙酯與正辛烷)來進行薄膜層析法，判斷反應是否完成。
3. 結構鑑定：
 - a. 核磁共振分析法(^1H -NMR 及 ^{13}C -NMR)：利用一核磁共振光譜儀(其品牌型號為 Varian Unity-400)(400 MHz)來進行。其中， ^1H -NMR 光譜之化學位移(δ ，以 ppm 為單位)是以 TMS($\delta=0.00$ ppm)或氘化氯仿(CDCl_3 , $\delta=7.26$ ppm)為標準；偶合常數以 J (以 Hz 為單位)來表示。 ^{13}C -NMR 光譜則是以氘化氯仿(CDCl_3 , $\delta=77$ ppm)為標準。

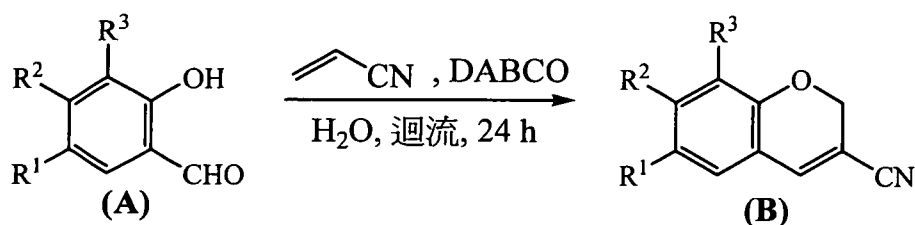
第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

- b. 質譜分析法：以一質譜儀(品牌型號為 Bruker APEX II)，所配合使用的游離源為電子游離源(EI)、化學游離源(CI)、電噴灑(ESI)。
- c. 紅外線光譜法(IR)：以一紅外線光譜儀(其品牌型號為 Perkin Elmer System 2000 FT-IR)來進行。
- d. 元素分析：以一元素分析儀(其品牌型號為 Elementar vario EL III)，並使用錫為助燃劑、銅為還原劑，燃燒溫度設定為 1800℃；所生成的 N₂、CO₂、H₂O 經分離後以一熱傳導偵測器(TCD)，分別測定其含量，繼而經運算來獲知碳、氫、氮之重量百分比。

【製備例 1~6】製備化合物(B₁)~(B₆)：

依據以下反應式，分別取 20.0 mmol 的化合物(A₁)~(A₆)柳醛類化合物加入雙頸反應瓶中，接著以針筒注射方式加入 30.0 mmol 的丙烯腈(acrylonitrile)，最後緩慢地加入 DABCO 水溶液(含 22.0 mmol(2.46 g)的 DABCO 與 30 mL 的水)，在氮氣保護下施予迴流處理以進行反應，歷時 24 小時。



(A₁): R¹=H, R²=H, R³=H
 (A₂): R¹=Cl, R²=H, R³=H
 (A₃): R¹=Br, R²=H, R³=H
 (A₄): R¹=H, R²=OBn, R³=H
 (A₅): R¹=H, R²=OMe, R³=H
 (A₆): R¹=H, R²=H, R³=OMe

(B₁): R¹=H, R²=H, R³=H
 (B₂): R¹=Cl, R²=H, R³=H
 (B₃): R¹=Br, R²=H, R³=H
 (B₄): R¹=H, R²=OBn, R³=H
 (B₅): R¹=H, R²=OMe, R³=H
 (B₆): R¹=H, R²=H, R³=OMe

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

該反應藉薄膜層析法加以監控，待反應完成後，以二氯甲烷進行萃取，每次使用 50 mL，所得之萃取液加入無水硫酸鎂除水，並將之靜置、沈澱、過濾，將該濾液減壓濃縮之後，再利用矽膠管柱層析法(所使用之沖提液是體積比為 1：6 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)分離雜質，分別製得經純化且外觀呈無色結晶狀之化合物(B₁)～(B₆)。

分別將上述所製得之化合物(B₁)～(B₆)進行鑑定，結果如下：

【製備例 1】3-氰基-2H-吡啶烯[3-cyano-2H-chromene，化合物(B₁)]：

產率為 80%，m.p.：44～45℃(於上述由 Rene 等人所著之文獻中，所載之該化合物熔點為 45℃)，R_f = 0.75(所使用之沖提液是體積比為 1：6 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)，IR(KBr cm⁻¹)，3059，2851，2212，1623，1482，1458，1233，1211，1148，1034，1020，898，759；¹H-NMR(400 MHz，CDCl₃) δ/ppm：4.81(2H，d，J= 1.6 Hz，H-2)，6.87(1H，d，J=8.0 Hz，ArH)，6.97(1H，td，J=7.6，1.2 Hz，ArH)，7.10(1H，dd，J =8.0，1.2 Hz，ArH)，7.17(1H，br s，H-4)，7.27(1H，m，ArH)；¹³C-NMR(100 MHz，CDCl₃) δ/ppm：64.2，103.3，116.4，116.5，120.0，122.4，128.4，132.7，138.8，154.3；MS (EI) *m/z* 157 (M⁺，92%)，156 (100%)。

【製備例 2】6-氯-3-氰基 2H-吡啶烯[化合物(B₂)]：

產率為 78%，m.p.：71～72℃；R_f = 0.76(所使用之沖提液是體積比為 1：6 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)，IR

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

(KBr cm^{-1}) 3064, 2917, 2213, 1629, 1479, 1239, 1212, 1019, 914, 816; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.83 (d, J = 1.6 Hz, 2H, H-2), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-8), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-5), 7.11 (br s, 1H, H-4), 7.22 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H, H-7); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 64.4, 104.8, 115.9, 118.0, 121.1, 127.3, 127.7, 132.3, 137.6, 152.7; MS (EI) 193 ($[\text{M}+2]^+$, 29%), 191 (M^+ , 91%), 190 (87%), 156 (100%)。

【製備例 3】6-溴-3-氟基 2H-吡啶烯[化合物(B₃)]:

產率為 75%，m.p. : 132-133°C; R_f = 0.77(所使用之沖提液是體積比為 1 : 6 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); IR (KBr cm^{-1}): 3063, 2878, 2211, 1627, 1476, 1236, 1211, 1018, 915, 815; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 4.83 (2H, d, J = 1.2 Hz, H-2), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-8), 7.10 (1H, br s, H-4), 7.23 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-5), 7.36 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz, H-7); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 64.4, 104.7, 114.4, 115.9, 118.4, 121.5, 130.6, 135.1, 137.4, 153.2; MS (EI) m/z : 237 ($[\text{M}+2]^+$, 41%), 235 (M^+ , 49%), 157 (75%), 156 (100%)。

【製備例 4】7-苄氧基-3-氟基 2H-吡啶烯[化合物(B₄)]:

產率為 72%，m.p. : 108-109°C; R_f = 0.35(所使用之沖提液是體積比為 1 : 9 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); IR (KBr cm^{-1}): 3033, 2957, 2206, 1615, 1561, 1271, 1166, 851, 737; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 4.77 (2H, d, J =

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

1.2 Hz, H-2), 5.05 (2H, s, OCH₂Ph), 6.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-8), 6.59, (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, H-6), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-5), 7.12 (1H, m, H-4), 7.32-7.41 (5H, m, ArH); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 64.4, 70.2, 99.5, 102.8, 109.6, 113.6, 116.9, 127.4, 128.2, 128.7, 129.6, 136.0, 138.7, 155.9, 162.5; MS (EI) m/z : 263(M⁺, 7%), 91 (100%); C₁₇H₁₃NO₂(分子量為 263.29)的分析計算值: C(77.55), H(4.98), N(5.32); 發現值: C(77.57), H(5.02), N(5.20)。

【製備例 5】7-甲氧基-3-氟基-2*H*-吡啶烯[化合物(B₅)]:

產率為 74%，m.p.: 97-99°C; R_f = 0.30(所使用之沖提液是體積比為 1:9 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); IR (KBr cm⁻¹): 3065, 2964, 2205, 1618, 1564, 1435, 1279, 868, 805; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.76 (2H, d, $J = 0.8$ Hz, H-2), 6.40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-8), 6.50, (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, H-6), 7.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 7.11 (1H, br s, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 55.5, 64.4, 99.3, 101.8, 108.9, 113.4, 116.9, 129.5, 138.7, 155.9, 163.4; MS (EI) m/z : 187 (M⁺, 80%), 186 (100%)。

【製備例 6】8-甲氧基-3-氟基-2*H*-吡啶烯[(化合物(B₆))]:

產率為 76%，m.p.: 105-106°C; R_f = 0.58(所使用之沖提液是體積比為 1:3 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); IR (KBr cm⁻¹): 3056, 2956, 2838, 2210, 1625, 1606, 1575,

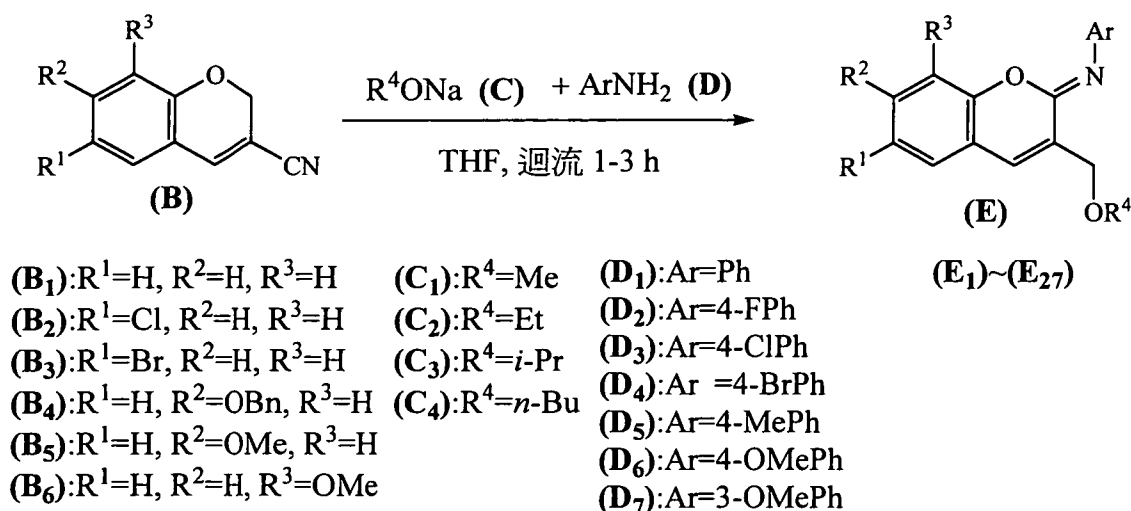
第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

1482, 1336, 1274, 1221, 1098, 1021, 733; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 3.88 (3H, s, OCH_3), 4.87 (2H, d, $J = 1.2$ Hz, H-2), 6.75 (1H, dd, $J = 5.6, 3.6$ Hz, ArH), 6.93, (1H, d, $J = 3.6$ Hz, ArH), 6.93 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, ArH), 7.18 (1H, t, $J = 1.2$ Hz, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 56.1, 64.5, 103.4, 115.2, 116.3, 120.2, 120.7, 122.2, 138.8, 143.2, 148.0; MS (EI) m/z : 187(M^+ , 100%), 186 (39%), 144 (69%), 116 (40%), 89 (32%)。

【實施例 1~27】製備化合物(E_1)~(E_{27}):

參照表一而使用特定物料，並依據以下反應式來製備化合物(E_1)~(E_{27})；於製備時，是取 5.0 mmol 之化合物(B_1)~(B_6)中的特定一者(由各製備例所獲得)與無水 THF 加入雙頸反應瓶中，待固體溶解後，依序加入 7.5 mmol 的化合物(D_1)~(D_7)中之特定一者與 10.0 mmol 的化合物(C_1)~(C_4)中之特定一者，並在氮氣保護下施予迴流處理以進行反應，歷時 1~3 小時。



該反應藉薄膜層析法加以監控，待反應完成後，先以

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

減壓濃縮法除去溶劑 THF，繼而利用矽膠管柱層析法(所使用之沖提液含體積比為 1：20 之乙酸乙酯與正辛烷)分離雜質，分別得到經純化且外觀呈黃色結晶狀的化合物(E₁)～(E₂₇)。

分別將上述所製得之化合物(E₁)～(E₂₇)進行鑑定，結果如下：

【實施例 1】3-甲氧基甲基-2-苯亞胺-2H-吡啶烯 [3-methoxymethyl-2-phenylimino-2H-chromene, 中間化合物(E₁)]：

產率為 65%，m.p.：64～65℃，R_f=0.512(所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)，¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.53(s, 3H, CH₂OCH₃), 4.40(d, J=1.6 Hz, 2H, CH₂OCH₃), 7.00(d, J=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.06-7.12(m, 2H, RC=NArH), 7.17(dt, J=6.4, 1.2 Hz, 2H, RC=NArH), 7.25(td, J=7.2, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.29(dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.32-7.36(m, 3H, ArH, ArCH=C, RC=NArH)；¹³C-NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ 58.98, 69.57, 115.33, 119.79, 122.87, 123.58, 123.69, 127.10, 128.54, 128.90, 129.63, 129.68, 145.95, 147.74, 152.23；IR(KBr cm⁻¹) 2936, 2869, 2363, 1644, 1585, 1487, 1451, 1403, 1225, 1180, 1115, 1058, 761, 705；EI-MS(70 eV) m/z (相對強度，%)：265(M⁺,10), 251(18), 250(100), 235(27), 234(21), 233(11), 232(22), 222(21)；C₁₇H₁₅NO₂ 的分析計算值：N, 5.28；C, 76.96；H, 5.70；發現值：N, 5.22；C,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

76.93 ; H, 5.68 。

【實施例 2】3-乙氧基甲基-2-苯亞胺-2*H*-吡啶烯 [3-ethoxymethyl-2-phenylimino-2*H*-chromene, 化合物 (E₂)]
:

產率為 79% , m.p. : 71~72℃; R_f = 0.564(所使用之沖提液是體積比為 1 : 7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 1.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₂OCH₂CH₃), 3.74 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 4.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 0.4 Hz, 1H, ArH), 7.11-7.16 (m, 2H, RC=NArH), 7.21-7.24 (m, 2H, RC=NArH), 7.29 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.34-7.41 (m, 3H, ArH, RC=NArH), 7.42 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, ArCH=C); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ/ppm: 15.58, 67.06, 67.84, 115.69, 120.22, 123.21, 123.92, 124.02, 127.46, 128.90, 129.62, 129.93, 130.02, 146.36, 148.22, 152.57; IR (KBr cm⁻¹): 2978, 2861, 2362, 1640, 1583, 1486, 1449, 1386, 1227, 1182, 1116, 1064, 758, 703; EI-MS (70 eV) *m/z*: 279(M⁺, 0.3%), 251(17%), 250(100%), 236(49%), 235(58%), 233(47%), 231(17%), 221(12%) ; C₁₈H₁₇NO₂ 的分析計算值 : N, 5.01; C, 77.40; H, 6.13 ; 發現值 : N, 4.82; C, 77.46; H, 6.21 。

【實施例 3】3-乙氧基甲基-2-(4-氟苯基)亞胺-2*H*-吡啶烯 [3-ethoxymethyl-2-(4-fluoro-phenyl)imino-2*H*-chromene, 化合物 (E₃)] :

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

產率為 63%，m.p.：84～86℃， $R_f = 0.538$ (所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.72 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 7.02 (dd, $J = 8.0$, 0.8 Hz, 1H, ArH), 7.04-7.07 (m, 2H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.13 (td, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.18-7.22 (m, 2H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.30 (td, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.34 (td, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.40 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, $\text{ArCH}=\text{C}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ/ppm : 15.23, 66.74, 67.47, 115.07, 115.30, 119.89, 123.72, 124.40, 124.47, 127.20, 129.24, 129.67, 129.77, 152.16, 158.21, 160.62; IR (KBr cm^{-1}): 2975, 2861, 2365, 1642, 1589, 1502, 1227, 1185, 1155, 1111, 1063, 844, 758; EI-MS (70 eV) m/z : 299($[\text{M}+2]^+$, 0.06%), 297(M^+ , 0.3%), 269(17%), 268(100%), 255(17%), 254(30%), 253(71%), 252(16%), 251(32%), 240(20%); $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ 的分析計算值：N, 4.71; C, 72.71; H, 5.42; 發現值：N, 4.70; C, 72.77; H, 5.4。

【實施例 4】3-乙氧基甲基-2-(4-氯苯)亞胺-2*H*-吡啶烯[3-ethoxymethyl-2-(4-chloro-phenyl)imino-2*H*-chromene, 化合物(E₄)]：

產率為 64%，m.p.：84～86℃， $R_f = 0.564$ (所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 1.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101年8月

CH₂OCH₂CH₃), 3.71 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 4.49 (d, J = 1.6 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.12-7.16 (m, 2H, RC=NArH), 7.20 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.26-7.33 (m, 2H, RC=NArH), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.42 (t, J = 1.6 Hz, 1H, ArCH=C); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ /ppm: 15.23, 66.75, 67.42, 115.30, 119.83, 123.79, 124.35, 127.30, 128.60, 128.78, 129.10, 129.77, 130.10, 144.59, 152.11, 162.89; IR (KBr cm⁻¹): 2971, 2859, 2361, 1641, 1593, 1483, 1448, 1224, 1182, 1117, 1057, 837, 760; EI-MS (70 eV) m/z : 315([M+2]⁺, 0.2%), 313(M⁺, 0.9%), 286(34%), 285(23%), 284(100%), 271(31%), 270(29%), 269(94%), 268(50%), 256(20%), 207(22%); C₁₈H₁₆ClNO₂ 的分析計算值：N, 4.46; C, 68.90; H, 5.14; 發現值：N, 4.31; C, 68.91; H, 5.30。

【實施例 5】3-乙氧基甲基-2-(4-溴苯)亞胺-2*H*-吡啶烯[(2-(4-bromophenyl)imino-3-ethoxy-methyl-2*H*-chromene, 化合物(E₅))：

產率為 65%，m.p.：73 ~ 74°C；R_f=0.590(所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₂OCH₂CH₃), 3.71 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 4.48 (d, J = 2.0 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.08 (dt, J = 8.8, 2.8 Hz, 2H, RC=NArH), 7.15

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

(td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.31 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.36 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.43 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, ArCH=C), 7.45 (td, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, RC=NArH); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ/ppm : 15.25, 66.79, 67.43, 115.36, 116.60, 119.86, 123.86, 124.76, 127.28, 129.10, 129.85, 130.25, 131.59, 145.11, 148.50, 152.14; IR (KBr cm^{-1}): 2973, 2878, 2369, 1637, 1597, 1477, 1218, 1177, 1108, 1061, 1005, 835, 758; EI-MS (70 eV) m/z : 359($[\text{M}+2]^+$, 0.35%), 357(M^+ , 0.26%), 330(73%), 328 (68%), 315 (79%), 314 (63%), 313 (62%), 233 (81%), 231 (100%), 220 (66%); $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ 的分析計算值：N, 3.91; C, 60.35; H, 4.50; 發現值：N, 3.81; C, 60.37; H, 4.51。

【實施例 6】3-乙氧基甲基-2-(4-甲基苯基)亞胺-2*H*-吡啶烯 [3-ethoxymethyl-2-(4-methylphenyl)imino-2*H*-chromene, 化合物(E_6)]：

產率為 67%，m.p.：104~105°C； $R_f=0.564$ (所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)； ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.39 (s, 3H, $\text{RC}=\text{NArCH}_3$) 3.74 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.13 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.16-7.21 (m, 4H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.29 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.32 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

^1H , ArH), 7.39 (t, $J = 1.6$ Hz 1H, ArCH=C); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ/ppm : 15.58, 21.30, 67.04, 67.88, 115.64, 120.28, 123.31, 123.85, 127.42, 129.50, 129.66, 129.79, 129.84, 133.55, 143.56, 147.96, 152.63; IR ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$): 2971, 2870, 2361, 1651, 1589, 1477, 1415, 1382, 1228, 1178, 1122, 1061, 902, 809, 766, 736, 691; EI-MS (70 eV) m/z : 293(M^+ , 0.6%), 265(19%), 264(100%), 245(87%), 249(21%), 248(49%), 246(16%), 236(10%); $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{CH}_3\text{NO}_2$ 的分析計算值：N, 4.77; C, 77.79; H, 6.53; 發現值：N, 4.67; C, 77.80; H, 6.51。

【實施例 7】3-乙氧基甲基-2-(4-甲氧基苯基)亞胺-2*H*-吡啶烯 [3-ethoxymethyl-2-(4-methoxyphenyl)imino-2*H*-chromene, 化合物(E₇)]：

產率為 65%，m.p.：78~79℃， $R_f = 0.385$ (所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)； ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.72 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.83 (s, 3H, $\text{RC}=\text{NArOCH}_3$), 4.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.91 (dt, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 2H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.11 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (dt, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 2H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.31-7.34 (m, 2H, ArH), 7.35 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, ArCH=C); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ/ppm : 15.56, 55.64, 67.01, 67.89, 114.08, 115.57, 120.33, 123.84, 127.98, 127.40, 129.34,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

129.79, 129.90, 139.12, 147.57, 152.61, 156.52; IR (KBr cm^{-1}): 2969, 2866, 2363, 1648, 1599, 1507, 1446, 1244, 1178, 1113, 1061, 1032, 832, 745; EI-MS (70 eV) m/z : 309(M^+ , 5%), 281(15%), 280(75%), 266(25%), 265(100%), 264(15%), 262(16%), 250(22%); $C_{19}H_{19}NO_3$ 的分析計算值: N, 4.53; C, 73.77; H, 6.19; 發現值: N, 4.44; C, 73.78; H, 6.23。

【實施例 8】3-乙氧基甲基-2-(3-甲氧基苯基)亞胺-2*H*-吡啶烯 [3-ethoxymethyl-2-(3-methoxy-phenyl)imino-2*H*-chromene, 化合物(E₈)]:

產率為 63%, $R_f = 0.410$ (所使用之沖提液是體積比為 1:7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 1.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.71 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.82 (s, 3H, $\text{RC}=\text{NArOCH}_3$), 4.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.68 (dt, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 6.75 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 6.79 (dt, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.12 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.29 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.34 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{ArCH}=\text{C}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ/ppm : 15.24, 55.18, 66.76, 67.51, 108.31, 109.71, 115.33, 115.43, 119.90, 123.66, 127.18, 129.25, 129.67, 129.85, 147.36, 152.29, 159.99; EI-MS (70 eV)

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

m/z: 309(M^+ , 0.5%), 281(16%), 280(83%), 266(31%), 265(100%), 264(41%), 263(22%), 262(18%); $C_{19}H_{19}NO_3$ 的分析計算值：309.3591；發現值：309.3590。

【實施例 9】3-異丙氧基甲基-2-苯基亞胺-2*H*-吡啶烯[3-isopropoxymethyl-2-phenylimino-2*H*-chromene, 化合物(E₉)]：

產率為 82%，m.p.：107～108℃， $R_f=0.605$ (所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；¹H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ /ppm: 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 6H, $CH_2OCH(CH_3)_2$), 3.77-3.84 (m, 1H, $CH_2OCH(CH_3)_2$), 4.50 (d, $J=2.0$ Hz, 2H, $CH_2OCH(CH_3)_2$), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.08-7.13 (m, 2H, $RC=NArH$), 7.19 (dt, $J=6.4, 0.8$ Hz, 2H, $RC=NArH$), 7.27 (td, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.32-7.37 (m, 3H, ArH, $RC=NArH$), 7.41 (t, $J=1.6$, 1H, $ArCH=C$); ¹³C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ /ppm: 22.24, 65.25, 72.25, 115.37, 120.00, 122.87, 123.59, 123.67, 127.15, 128.60, 129.54, 129.74, 129.83, 146.12, 148.03, 152.25; IR (KBr cm^{-1}): 2964, 2873, 2364, 1647, 1590, 1484, 1451, 1370, 1216, 1179, 1124, 1039, 763, 691; EI-MS (70 eV) m/z: 293(M^+ , 0.7%), 251(19%), 250(100%), 236(16%), 235(85%), 234(64%), 233(20%), 232(23%), 222(23%); $C_{19}H_{19}NO_2$ 的分析計算值：N, 4.77; C, 77.79; H, 6.53；發現值：N, 4.68; C, 77.87; H, 6.57。

【實施例 10】3-丁氧基甲基-2-苯基亞胺-2*H*-吡啶烯[3-

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

butoxymethyl-2-phenylimino-2H-chromene, 化合物(E₁₀)

:

產率為 86%，m.p.：86～88℃；R_f=0.651(所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 1.00 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.44-1.54 (m, 2H, CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.68-1.75 (m, 2H, CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.58 (t, *J*= 6.4 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.51 (d, *J*= 2.0 Hz, 2H, CH₂O(CH₂)₃CH₃), 7.04 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.10-7.15 (m, 2H, RC=NArH), 7.21 (dt, *J*= 6.8, 1.6 Hz, 2H, RC=NArH), 7.29 (td, *J*= 8.0, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.34-7.39 (m, 3H, ArH, RC=NArH), 7.40 (t, *J*= 1.6, 1H, ArCH=C); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ/ppm: 13.95, 19.40, 31.84, 67.71, 71.23, 115.39, 119.95, 122.88, 123.60, 123.69, 127.16, 128.59, 129.45, 129.60, 129.68, 146.09, 147.92, 152.29; IR (KBr cm⁻¹): 2955, 2864, 2367, 1646, 1590, 1482, 1450, 1381, 1216, 1180, 1113, 1071, 759, 689; EI-MS (70 eV) *m/z*: 307 (M⁺, 0.5%), 251(18%), 250(100%), 237(16%), 235(84%), 234(72%), 233(16%), 232(21%), 222(16%); C₂₀H₂₁NO₂ 的分析計算值：N, 4.56; C, 78.15; H, 6.89; 發現值：N, 4.46; C, 78.14; H, 6.87。

【實施例 11】6-氯-3-乙氧基甲基-2-苯基亞胺-2H-吡啶烯
[6-chloro-3-ethoxymethyl-2-phenylimino-2H-chromene,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

化合物(E₁₁)]:

產率為 68%，m.p.：58～59℃，R_f= 0.465(所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 1.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₂OCH₂CH₃), 3.70 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 4.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.11(tt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, RC=NArH), 7.13 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H, RC=NArH), 7.22 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.31-7.38 (m, 4H, ArH, ArCH=C, RC=NArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ/ppm: 15.24, 66.83, 67.43, 116.14, 121.19, 122.81, 123.97, 126.48, 128.43, 128.64, 129.39, 130.80, 145.68, 147.17, 150.70; IR (KBr cm⁻¹): 2972, 2871, 2358, 1651, 1590, 1479, 1418, 1382, 1226, 1178, 1121, 1060, 902, 810, 766, 736, 690; EI-MS (70 eV) *m/z*: 315([M+2]⁺, 0.5%), 313(M⁺, 0.4%), 286(34%), 285(23%), 284(100%) 271(79%), 270(37%), 269(53%), 268(39%); C₁₈H₁₆ClNO₂ 的分析計算值：N, 4.46; C, 68.90; H, 5.14; 發現值：N, 4.37; C, 68.89; H, 5.13。

【實施例 12】6-氯-3-乙氧基甲基-2-(4-氟苯基)亞胺-2H-吡啶烯 [6-chloro-3-ethoxymethyl-2-(4-fluorophenyl)imino-2H-chromene, 化合物(E₁₂)]:

產率為 64%，m.p.：136～137℃，R_f=0.419(所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

CH₂OCH₂CH₃), 3.70 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 4.47 (d, J = 2.0 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.01-7.05 (m, 2H, RC=NArH), 7.16-7.19 (m, 2H, RC=NArH), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H, ArCH=C), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ /ppm: 15.23, 66.86, 67.41, 1145.18, 115.40, 116.68, 121.20, 124.40, 124.48, 126.58, 128.56, 129.48, 130.78, 150.63, 158.40, 160.81; IR (KBr cm⁻¹): 2970, 2866, 2367, 1653, 1500, 1419, 1182, 1120, 1064, 907, 816; EI-MS (70 eV) m/z : 333([M+2]⁺, 0.05%), 331(M⁺, 0.5%), 304(31%), 303(20%), 302(91%), 290(24%), 288(100%), 286(45%), 274(14%); C₁₈H₁₅ClFNO₂ 的分析計算值: N, 4.22; C, 65.16; H, 4.56; 發現值: N, 4.15; C, 65.18; H, 4.66。

【實施例 13】6-氯-3-乙氧基甲基-2-(4-氯苯基)亞胺-2H-吡啶 [6-chloro-2-(4-chlorophenyl)imino-3-ethoxymethyl-2H-chromene, 化合物(E₁₃)]:

產率為 66%，m.p.: 126~128℃, R_f = 0.488(所使用之沖提液是體積比為 1:7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₂OCH₂CH₃), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 4.47 (d, J = 2.0 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.11 (dt, J = 9.6, 2.8 Hz, 2H, RC=NArH), 7.24-7.27 (m, 2H, RC=NArH), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

ArH), 7.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.33 (t, $J=1.6$ Hz, 1H, ArCH=C); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ/ppm : 15.22, 66.87, 67.36, 116.71, 117.94, 121.15, 124.29, 126.61, 128.71, 128.89, 129.58, 130.64, 130.92, 136.68, 150.60, 159.83; IR (KBr cm^{-1}): 2972, 2866, 2366, 1647, 1480, 1418, 1258, 1181, 1121, 1063, 1004, 892, 812; EI-MS (70 eV) m/z : 349($[\text{M}+2]^+$, 0.14%), 347(M^+ , 0.4%), 320(70%), 319(100%), 306(59%), 305(53%), 304(91%), 302(47%), 207(37%); $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ 的分析計算值: N, 4.02; C, 62.08; H, 4.34; 發現值: N, 4.01; C, 62.11; H, 4.38。

【實施例 14】6-氯-3-乙氧基甲基-2-(4-溴苯基)亞胺-2H-吡啶烯 [6-chloro-3-ethoxymethyl-2-(4-bromophenyl)imino-2H-chromene, 化合物(E₁₄)]:

產率為 63%，m.p.: 119~121°C; $R_f=0.465$ (所使用之沖提液是體積比為 1:7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 1.33 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.70 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.46 (d, $J=2.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.05 (dt, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.25 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.33-7.34 (m, 2H, ArH, ArCH=C), 7.45 (dt, $J=8.4, 2.0$ Hz, 2H, $\text{RC}=\text{NArH}$); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ/ppm : 15.23, 66.87, 67.34, 116.70, 116.89, 121.14, 124.68, 126.60, 128.92, 129.58, 130.63, 131.66, 144.78, 147.69, 150.58; IR (KBr/ cm^{-1}):

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

2970, 2866, 2367, 1647, 1590, 1500, 1470, 1418, 1381, 1230, 1179, 1118, 1060, 900, 807; EI-MS (70 eV) m/z: 393([M+2]⁺, 0.14%), 391(M⁺, 0.19%), 366(26%), 364(100%), 362(75%), 350(32%), 349(94%), 348(69%), 347(80%); C₁₈H₁₅BrClNO₂ 的分析計算值: N, 3.57; C, 55.06; H, 3.85; 發現值: N, 3.49; C, 55.08; H, 3.89。

【實施例 15】 6-氯-3-乙氧基甲基-2-(4-甲基)亞胺-2*H*-吡啶烯 [6-chloro-3-ethoxymethyl-2-(4-methylphenyl)imino-2*H*-chromene, 化合物(E₁₅)]:

產率為 67%，m.p.: 76~77°C, R_f=0.465(所使用之沖提液是體積比為 1:7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 1.33 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, CH₂OCH₂CH₃), 2.35 (s, 3H, RC=NArCH₃), 3.70 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 4.48 (d, *J*= 1.6 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 6.97 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.10-7.16 (m, 4H, RC=NArH), 7.22 (dd, *J*= 8.8, 2.4 Hz 1H, ArH), 7.29 (t, *J*= 2.0 Hz, 1H, ArCH=C), 7.30 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ/ppm: 15.24, 21.00, 66.82, 67.49, 116.70, 121.28, 122.94, 126.46, 128.13, 128.59, 129.24, 129.30, 130.98, 133.61, 142.87, 146.94, 150.78; IR (KBr cm⁻¹): 2963, 2858, 2367, 1644, 1478, 1414, 1381, 1265, 1220, 1181, 1122, 1064, 900, 810; EI-MS (70 eV) m/z: 329([M+2]⁺, 0.48%), 327(M⁺, 0.72%), 300(33%), 299(22%), 298(100%), 286(30%), 285(67%), 284(98%),

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

282(55%) ; $C_{19}H_{18}ClNO_2$ 的分析計算值 : N, 4.27; C, 69.62; H, 5.53 ; 發現值 : N, 4.25; C, 69.58; H, 5.54 。

【實施例 16】 6-氯-3-乙氧基甲基-2-(4-甲氧基苯基)亞胺-2*H*-吡啶烯 [6-chloro-3-ethoxymethyl-2-(4-methoxyphenyl)imino-2*H*-chromene, 化合物(E₁₆)] :

產率為 64% , m.p. : 136~138°C, $R_f=0.302$ (所使用之沖提液是體積比為 1 : 7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液) ; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ/ppm : 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, $CH_2OCH_2CH_3$), 3.70 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, $CH_2OCH_2CH_3$), 3.83 (s, 3H, $RC=NArOCH_3$), 4.48 (d, $J=1.6$ Hz, 2H, $CH_2OCH_2CH_3$), 6.90 (dt, $J=8.8, 2.4$ Hz, 2H, $RC=NArH$), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.22-7.26 (m, 3H, ArH, $RC=NArH$), 7.27 (t, $J=2.0$ Hz, 1H, $ArCH=C$), 7.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ/ppm : 15.25, 55.42, 66.82, 67.53, 113.87, 116.65, 121.38, 124.71, 126.47, 127.82, 128.60, 129.27, 131.13, 138.45, 146.55, 150.80, 156.48; IR (KBr cm^{-1}): 2977, 2861, 2365, 1643, 1597, 1507, 1418, 1242, 1179, 1133, 1062, 1023, 816; EI-MS (70 eV) m/z : 345($[M+2]^+$, 3%), 343(M^+ , 9%), 316(34%), 315(23%), 314(96%), 302(35%), 300(49%), 299(100%), 298(34%), 284(23%) ; $C_{19}H_{18}ClNO_3$ 的分析計算值 : N, 4.07; C, 66.38; H, 5.28 ; 發現值 : N, 4.02; C, 66.33; H, 5.27 。

【實施例 17】 6-氯-3-乙氧基甲基-2-(3-甲氧基苯基)亞胺-

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

2H-吡 啶 烯 [6-chloro-3-ethoxymethyl-2-(3-methoxyphenyl)imino-2H-chromene, 化合物(E₁₇)] :

產率為 66%，m.p.：96.5～97.5℃，R_f= 0.326(所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 1.34 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, CH₂OCH₂CH₃), 3.71 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 3.82 (s, 3H, RC=NArOCH₃), 4.49 (d, *J*= 1.6 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 6.69 (dt, *J*= 8.4, 0.8 Hz, 1H, RC=NArH), 6.74 (t, *J*= 2.0 Hz, 1H, RC=NArH), 6.78 (dt, *J*= 8.0, 0.8 Hz, 1H, RC=NArH), 6.98 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.21 (dd, *J*= 8.0, 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.25 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, RC=NArH), 7.31 (m, 2H, ArCH=C, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ/ppm: 15.20, 55.16, 66.79, 67.38, 108.33, 109.80, 115.20, 116.73, 121.12, 126.46, 128.51, 129.27, 129.36, 130.72, 146.94, 150.67, 159.98; IR (KBr cm⁻¹): 2970, 2862, 2364, 1650, 1584, 1480, 1268, 1231, 1180, 1123, 1065, 908, 853, 807, 781; EI-MS (70 eV) m/z: 345([M+2]⁺, 0.7%), 343(M⁺, 0.24%), 316(18%), 314(55%), 302(13%), 301.5(16%), 300(100%), 298(33%), 297(15%), 296(15%); C₁₉H₁₈ClNO₃ 的分析計算值：N, 4.07; C, 66.38; H, 5.28; 發現值：N, 4.00; C, 66.40; H, 5.26。

【實施例 18】 6-溴-3-乙氧基甲基-2-苯亞胺-2H-吡啶烯 [6-bromo-3-ethoxymethyl-2-phenylimino-2H-chromene, 化合物(E₁₈)] :

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

產率為 64%，m.p.：78～80℃， $R_f=0.452$ (所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 1.33 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.70 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.49 (d, $J=2.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.08 (tt, $J=8.8, 0.8$ Hz, 1H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.17 (dt, $J=8.4, 2.4$ Hz, 2H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.30 (t, $J=2.0$, 1H, $\text{ArCH}=\text{C}$) 7.32-7.37 (m, 3H, ArH, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.46 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ/ppm : 15.23, 66.82, 67.42, 115.99, 117.09, 121.69, 122.81, 123.98, 128.33, 128.64, 129.47, 130.79, 132.24, 145.62, 147.09, 151.19; IR (KBr cm^{-1}): 2971, 2870, 2361, 1651, 1589, 1477, 1415, 1382, 1228, 1178, 1122, 1061, 902, 809, 766, 736, 691; EI-MS (70 eV) m/z : 359($[\text{M}+2]^+$, 1.4%), 357(M^+ , 1.4%), 330(98%), 329(100%), 316(79%), 315(68%), 314(90%), 312(55%); $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ 的分析計算值：N, 3.91; C, 60.35; H, 4.50; 發現值：N, 3.68; C, 60.19; H, 4.78。

【實施例 19】6-溴-3-乙氧基甲基-2-(4-氟苯基)亞胺-2H-吡啶烯 [6-bromo-3-ethoxymethyl-2-(4-fluoro-phenyl)-imino-2H-chromene, 化合物(E_{19})]:

產率為 65%，m.p.：153～154℃； $R_f=0.429$ (所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 1.33 (t, $J=6.8$ Hz, 3H,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

CH₂OCH₂CH₃), 3.70 (q, J = 7.2, Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 4.47 (d, J = 2.0 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.01-7.06 (m, 2H, RC=NArH), 7.15-7.19 (m, 2H, RC=NArH), 7.31 (t, J = 1.6, 1H, ArCH=C), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ /ppm: 15.23, 66.84, 67.40, 115.17, 115.40, 116.14, 117.02, 121.70, 124.40, 128.39, 129.55, 130.77, 132.31, 151.11, 158.39, 160.80; IR (KBr cm⁻¹): 2972, 2866, 2363, 1650, 1591, 1499, 1414, 1383, 1183, 1122, 1062, 908, 818, 781; EI-MS (70 eV) m/z : 377([M+2]⁺, 0.14%), 375(M⁺, 0.03%), 348(63%), 347(60%), 334(86%), 332(100%), 238(64%), 237(49%) ; C₁₈H₁₅BrFNO₂ 的分析計算值 : N, 3.72; C, 57.46; H, 4.02 ; 發現值 : N, 3.65; C, 57.56; H, 4.05 。

【實施例 20】 6-溴-3-乙氧基甲基-2-(4-氯苯基)亞胺-2*H*-吡喃烯 [6-bromo-3-ethoxymethyl-2-(4-chlorophenyl)-imino-2*H*-chromene, 化合物(E₂₀)] :

產率為 62% , m.p. : 144~145℃, R_f = 0.476(所使用之沖提液是體積比為 1 : 7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₂OCH₂CH₃), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 4.47 (d, J = 2.0 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.11 (dt, J = 8.8, 3.2 Hz, 2H, RC=NArH), 7.30 (dt, J = 8.8, 2.8 Hz, 2H, RC=NArH), 7.33 (t, J = 2.0, 1H,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

ArCH=C), 7.39 (dt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ArH); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ /ppm: 15.22, 66.86, 67.34, 116.23, 117.05, 121.64, 124.29, 128.71, 128.74, 129.13, 129.58, 130.64, 132.42, 144.22, 147.61, 151.07; IR (KBr cm^{-1}): 2971, 2863, 2361, 1646, 1599, 1477, 1382, 1225, 1180, 1122, 1063, 904, 811; EI-MS (70 eV) m/z : 393($[\text{M}+2]^+$, 0.02%), 391(M^+ , 0.02%), 364(100%), 363(81%), 351(35%), 350(90%), 349(60%), 348(73%), 346(33%); $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_2$ 的分析計算值: N, 3.57; C, 55.06; H, 3.85; 發現值: N, 3.51; C, 55.00; H, 3.95。

【實施例 21】 6-溴-3-乙氧基甲基-2-(4-溴苯基)亞胺-2*H*-吡啶烯 [6-bromo-3-ethoxymethyl-2-(4-bromophenyl)-imino-2*H*-chromene, 化合物(E_{21})]:

產率為 62%, m.p.: 129~131°C, R_f = 0.500(所使用之沖提液是體積比為 1:7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ /ppm: 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.47 (d, J = 1.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.05 (dt, J = 8.4, 3.2 Hz, 2H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.34 (t, J = 1.6 Hz, 1H, ArCH=C), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.4, 1H, ArH), 7.44-7.51 (m, 2H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.55 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H, ArH); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ /ppm: 15.22, 66.87, 67.33, 116.27, 117.07, 121.63, 124.69, 128.86,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

129.60, 130.59, 131.70, 132.47, 132.60, 144.68, 147.67, 151.05; IR (KBr cm^{-1}): 2971, 2866, 2362, 1644, 1476, 1382, 1226, 1180, 1122, 1064, 903, 827; EI-MS (70 eV) m/z : 438($[M+2]^+$, 0.31%), 434(M^+ , 0.01%), 408(61%), 396(47%), 394(96%), 392(66%), 312(100%), 311(51%), 310(58%); $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}_2$ 的分析計算值: N, 3.46; C, 49.46; H, 3.46; 發現值: N, 3.15; C, 48.40; H, 3.40。

【實施例 22】6-溴-3-乙氧基甲基-2-(4-甲基)亞胺-2*H*-吡啶烯 [6-bromo-3-ethoxymethyl-2-(4-methyl-phenyl)-imino-2*H*-chromene, 化合物(E_{22})]:

產率為 66%, $m.p.$: 116~117°C, $R_f=0.500$ (所使用之沖提液是體積比為 1:7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 1.32 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.35 (s, 3H, $\text{RC}=\text{NArCH}_3$), 3.69 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.48 (d, $J=1.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.10-7.16 (m, 4H, $\text{RC}=\text{NArH}$), 7.27 (t, $J=1.6$ Hz, 1H, $\text{ArCH}=\text{C}$), 7.36 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ/ppm : 15.23, 20.99, 66.79, 67.46, 76.68, 117.04, 121.77, 122.94, 127.96, 129.23, 129.42, 130.96, 132.14, 133.60, 142.83, 146.79, 151.24; IR (KBr cm^{-1}): 2971, 2874, 2362, 1652, 1592, 1507, 1222, 1182, 1120, 1063, 908, 814; EI-MS (70 eV) m/z : 373($[M+2]^+$, 1.3%), 371(M^+ , 1.3%), 344(87%), 343(87%),

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

330(87%), 329(45%), 328(100%), 327(36%), 326(29%) ;
 $C_{19}H_{18}BrNO_2$ 的分析計算值 : N, 3.76; C, 61.30; H, 4.87 ;
發現值 : N, 3.74; C, 61.18; H, 4.83 。

【實施例 23】 6-溴-3-乙氧基甲基-2-(4-甲氧基苯基)亞胺-2H-吡啶烯 [6-bromo-3-ethoxymethyl-2-(4-methoxyphenyl)imino-2H-chromene, 化合物(E₂₃)] :

產率為 67% , m.p. : 134~135℃, $R_f=0.309$ (所使用之沖提液是體積比為 1 : 7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液);
 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ /ppm: 1.32 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, $CH_2OCH_2CH_3$), 3.69 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, $CH_2OCH_2CH_3$), 3.82 (s, 3H, $RC=NArOCH_3$), 4.47 (d, $J=2.0$ Hz, 2H, $CH_2OCH_2CH_3$), 6.89 (dt, $J=7.2, 2.0$ Hz, 2H, $RC=NArH$), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.22-7.26 (m, 3H, $RC=NArH$, $ArCH=C$), 7.37 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H ArH), 7.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ /ppm: 15.24, 55.40, 66.79, 67.50 113.84, 115.91, 116.99, 121.87, 124.72, 127.65, 129.43, 131.12, 132.10, 138.40, 146.39, 151.26, 156.46; IR (KBr cm^{-1}): 2976, 2869, 2365, 1642, 1593, 1505, 1413, 1382, 1241, 1178, 1126, 1060, 1025, 815; EI-MS (70 eV) m/z: 389($[M+2]^+$, 0.5%), 387(M^+ , 0.8%), 360(33%), 358(36%), 345(60%), 344(37%), 343(100%), 331(24%), 328(27%) ; $C_{19}H_{18}BrNO_3$ 的分析計算值 : N, 3.61; C, 58.78; H, 4.67 ; 發現值 : N, 3.61; C, 58.70; H, 4.65 。

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

【實施例 24】6-溴-3-乙氧基甲基-2-(3-甲氧基苯基)亞胺-2H-吡啶烯 [6-bromo-3-ethoxymethyl-2-(3-methoxyphenyl)imino-2H-chromene, 化合物(E₂₄)]:

產率為 65%，m.p.：93～94℃，R_f=0.357(所使用之沖提液是體積比為 1：7 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 1.33 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₂OCH₂CH₃), 3.70 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 3.81 (s, 3H, RC=NArOCH₃), 4.84 (d, *J*=1.6 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₃), 6.68 (dt, *J*=8.4, 0.8 Hz, 1H, RC=NArH), 6.72 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, RC=NArH), 6.77 (dt, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H, RC=NArH), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 7.25 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, RC=NArH), 7.31 (t, *J*=1.6 Hz, 1H, ArCH=C), 7.37 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz 1H ArH), 7.47 (d, *J*=2.4 Hz 1H ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ/ppm: 15.22, 55.20, 66.82, 67.39, 108.32, 109.85, 115.19, 116.03, 117.14, 121.66, 128.345, 129.48, 130.72, 132.27, 146.93, 151.19, 160.00; IR (KBr cm⁻¹): 2970, 2361, 1648, 1584, 1477, 1268, 1232, 1182, 1121, 1065, 904, 807, 783; EI-MS (70 eV) *m/z*: 389([M+2]⁺, 0.4%), 387(M⁺, 0.6%), 360(44%), 359(11%), 358.5(44%), 346(62%), 345(47%), 344(100%), 342(25%); C₁₉H₁₈BrNO₃ 的分析計算值：N, 3.61; C, 58.78; H, 4.67; 發現值：N, 3.61; C, 58.80; H, 4.70。

【實施例 25】7-苄氧基-3-乙氧基甲基-2-苯亞胺-2H-吡啶烯 [7-benzyloxy-3-ethoxymethyl-2-phenylimino-2H-chromene,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

化合物(E₂₅)：

產率為 62%；m.p.: 94-95°C, $R_f=0.40$ (所使用之沖提液是體積比為 1 : 9 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；IR (KBr cm^{-1}): 2973, 2867, 1649, 1612, 1505, 1385, 1262, 1164, 1130, 1065, 695; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 1.32 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 3.70 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 4.48 (2H, d, $J = 1.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.99 (2H, s, OCH_2Ph), 6.64 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-8), 6.76 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, H-6), 7.10 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.17 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.22 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 7.30-7.39 (8H, m, H-4 與 ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 15.3, 66.7, 67.5, 70.2, 101.2, 111.6, 113.6, 122.8, 123.5, 126.2, 127.5, 127.9, 128.1, 128.6, 128.6, 129.9, 136.1, 146.3, 148.1, 153.6, 160.3; MS (EI): 385 (M^+ , 0.2%), 250 (42%), 91 (100%); $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (分子量為 385.46) 的分析計算值：C(77.90), H(6.01), N(3.63); 發現值：C(77.94), H(6.00), N(3.60)。

【實施例 26】7-甲氧基-3-乙氧基甲基-2-苯亞胺-2H-吡啶烯 [7-methoxy-3-ethoxymethyl-2-phenylimino-2H-chromene, 化合物(E₂₆)]：

產率為 57%；m.p.: 107-108°C, $R_f=0.40$ (所使用之沖提液是體積比為 1 : 9 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；IR (KBr cm^{-1}): 2973, 2868, 1649, 1610, 1508, 1486, 1445, 1389, 1264, 1159, 1131, 1064, 759; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

CDCl₃) δ /ppm: 1.33 (3H, t, J = 6.8 Hz, OCH₂CH₃), 3.71 (2H, q, J = 6.8, Hz, OCH₂CH₃), 3.77 (3H, s, OCH₃), 4.48 (2H, d, J = 1.6 Hz, CH₂OCH₂CH₃), 6.55 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-8), 6.69 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz, H-6), 7.10 (1H, tt, J = 7.6, 1.2 Hz, ArH), 7.16-7.19 (2H, m, ArH), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-5), 7.33-7.37 (2H, m, ArH), 7.34 (1H, t, J = 1.6 Hz, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 15.3, 55.6, 66.7, 67.5, 100.1, 111.1, 113.3, 122.8, 123.5, 126.0, 127.9, 128.6, 129.9, 146.3, 148.2, 153.7, 161.2; MS (EI): 309 (M⁺, 0.5%), 280 (100%) 265 (94%), 264 (72%), 252 (60%); C₁₉H₁₉NO₃(分子量為 309.36)的分析計算值：C(73.77), H(6.19), N(4.53)；發現值：C(73.87), H(6.09), N(4.46)。

【實施例 27】8-甲氧基-3-乙氧基甲基-2-苯亞胺-2H-吡喃烯 [8-methoxy-3-ethoxymethyl-2-phenylimino-2H-chromene, 化合物(E₂₇)]：

產率為 67%；m.p.: 88-90°C；R_f = 0.43(所使用之沖提液是體積比為 1：9 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；IR (KBr cm⁻¹): 2972, 2866, 1645, 1586, 1482, 1269, 1224, 1183, 1106, 1062, 765；¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.34 (3H,t, J = 6.8 Hz, OCH₂CH₃), 3.72 (2H, q, J = 6.8, Hz, OCH₂CH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 4.52 (2H, d, J = 1.6 Hz, CH₂OCH₂CH₃), 6.90 及 6.95 (每個 1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz, H-5 與 H-7), 7.05 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-6), 7.11 (1H, tt, J = 7.2, 1.2 Hz, ArH), 7.33-7.37 (2H, m, ArH), 7.37 (1H,

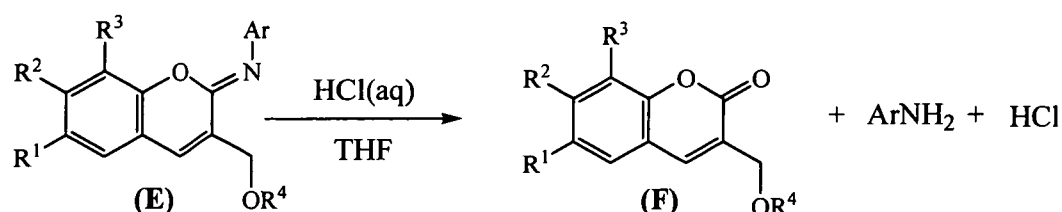
第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

t, $J=1.6$ Hz, H-4), 7.41-7.44 (2H, m, ArH); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 15.3, 56.6, 66.8, 67.6, 113.1, 119.2, 120.7, 123.4, 124.0, 124.1, 128.5, 129.6, 129.7, 142.1, 145.5, 146.9, 147.4; MS (EI): 309 (M^+ , 0.5%), 280 (100%), 265 (95%), 264 (70%); $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (分子量為 309.36) 的分析計算值: C(73.77), H(6.19), N(4.53); 發現值: C(73.79), H(6.21), N(4.50)。

【實施例 28~36】製備化合物(F₁)~(F₉)

依據以下反應式，分別取 1.0 mmol 之中間化合物(E₁)、(E₂)、(E₉)、(E₁₀)、(E₁₁)、(E₁₈)、(E₂₅)、(E₂₆)及(E₂₇)與 10 mL THF 加入一雙頸反應瓶中，待中間化合物溶解後，使反應系統維持在 0°C，並加入 5mL 的 15 wt% HCl 水溶液，之後將反應系統移到室溫(25°C)下並藉著氮氣的保護而反應 30 分鐘。



(E₁): R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=Me, Ar=Ph
 (E₂): R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=Et, Ar=Ph
 (E₉): R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=*i*-Pr, Ar=Ph
 (E₁₀): R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=*n*-Bu, Ar=Ph
 (E₁₁): R¹=Cl, R²=H, R³=H, R⁴=Et, Ar=Ph
 (E₁₈): R¹=Br, R²=H, R³=H, R⁴=Et, Ar=Ph
 (E₂₅): R¹=H, R²=OBn, R³=H, R⁴=Et, Ar=Ph
 (E₂₆): R¹=H, R²=OMe, R³=H, R⁴=Et, Ar=Ph
 (E₂₇): R¹=H, R²=H, R³=OMe, R⁴=Et, Ar=Ph

(F₁): R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=Me, Ar=Ph
 (F₂): R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=Et, Ar=Ph
 (F₃): R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=*i*-Pr, Ar=Ph
 (F₄): R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=*n*-Bu, Ar=Ph
 (F₅): R¹=Cl, R²=H, R³=H, R⁴=Et, Ar=Ph
 (F₆): R¹=Br, R²=H, R³=H, R⁴=Et, Ar=Ph
 (F₇): R¹=H, R²=OBn, R³=H, R⁴=Et, Ar=Ph
 (F₈): R¹=H, R²=OMe, R³=H, R⁴=Et, Ar=Ph
 (F₉): R¹=H, R²=H, R³=OMe, R⁴=Et, Ar=Ph

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

該反應藉薄膜層析法加以監控，待反應完成後加入飽和食鹽水，所形成的混合溶液再以二氯甲烷萃取三次，每次使用 50 mL，而獲得一二氯甲烷萃取液，再將其以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌兩次，每次使用 30 mL，經洗滌之二氯甲烷萃取液再加入無水硫酸鎂進行除水，繼而靜置、沈澱、過濾，再以減壓濃縮除去濾液中的二氯甲烷，分別得到經純化且外觀呈白色結晶狀的化合物(F₁)～(F₉)。

分別將上述所製得之化合物(F₁)～(F₉)進行鑑定，結果如下：

【實施例 28】3-甲氧基甲基香豆素 [3-methoxymethylcoumarin, 化合物(F₁)]：

產率為 68%，m.p.：72～73℃(於論文『L. L. Woods, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 696-698』中，所載之該化合物熔點為 70℃)；R_f=0.33(所使用之沖提液是體積比為 1：5 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；IR (KBr cm⁻¹): 2957, 2919, 1713, 1603, 1454, 1394, 1168, 1115, 1043, 1010, 925, 780, 630；¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 3.52 (3H, s, CH₂OCH₃), 4.41 (2H, d, *J*=1.6 Hz, CH₂OCH₃), 7.28 (1H, td, *J*=7.6, 0.8 Hz, ArH), 7.34(1H, d, *J*=8.4 Hz, ArH), 7.48-7.53 (2H, m, ArH), 7.78 (1H, t, *J*=1.6 Hz, H-4)；¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 59.1, 69.0, 116.5, 119.2, 124.5, 126.0, 127.7, 131.1, 138.2, 153.1, 160.4；MS (EI) *m/z*: 190(M⁺, 2%), 175(68%), 160(100%), 103(41%)；C₁₁H₁₀O₃(分子量為 190.20)的分析計算值：C, 69.46；H, 5.30；發現值：C,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

69.21; H, 5.42.。

【實施例 29】3-乙甲氧基甲基香豆素 [3-ethoxymethylcoumarin, 化合物(F₂)]：

產率為 73%，m.p.：95-96℃；R_f=0.38(所使用之沖提液是體積比為 1：5 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；IR (KBr cm⁻¹): 2970, 2924, 2863, 2341, 1717, 1605, 1574, 1447, 1384, 1283, 1172, 1116, 1061, 919, 756, 630; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.31 (3H, t, *J*=7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.68 (2H, q, *J*=7.0 Hz, OCH₂CH₃), 4.46 (2H, d, *J*=1.6 Hz, CH₂OCH₂CH₃), 7.28 (1H, td, *J*=7.6, 1.2 Hz, ArH), 7.34 (1H, d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.48-7.52 (2H, m, ArH), 7.81 (1H, t, *J*=1.6 Hz, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 15.2, 66.9, 66.9, 116.5, 119.2, 124.4, 126.4, 127.7, 131.0, 138.1, 153.1, 160.5; MS (EI) *m/z*: 175 ([M-(C₂H₅)]⁺, 53%), 160 (100%), 132 (51%), 131 (42%); C₁₂H₁₂O₃(分子量為 204.22)的分析計算值：C, 70.57; H, 5.92；發現值：C, 70.60; H, 5.95。

【實施例 30】3-異丙氧基甲基香豆素 [3-isopropoxymethylcoumarin, 化合物(F₃)]：

產率為 73%，m.p.：72-71℃，R_f= 0.46(所使用之沖提液是體積比為 1：5 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；IR (KBr cm⁻¹): 2970, 1715, 1602, 1449, 1169, 1125, 1036, 917, 754, 630; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.27 (6H, d, *J*=6.4 Hz, OCH(CH₃)₂), 3.78 (1H, hept, *J*=6.4 Hz,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

OCH(CH₃)₂), 4.45 (2H, d, $J=1.6$ Hz, CH₂OCH(CH₃)₂), 7.27 (1H, td, $J=7.6, 0.8$ Hz, ArH), 7.33 (1H, d, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.47-7.52 (2H, m, ArH), 7.82 (1H, t, $J=1.6$ Hz, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 22.1, 64.5, 72.4, 116.5, 119.3, 124.4, 127.0, 127.7, 130.9, 137.9, 153.0, 160.5; MS (EI) m/z : 175 ([M-(C₃H₇)]⁺, 52%), 160 (100%), 159 (49%), 132 (45%); C₁₃H₁₄O₃(分子量為 218.25)的分析計算值: C, 71.54; H, 6.47; 發現值: C, 71.51; H, 6.45。

【實施例 31】3-丁氧基甲基香豆素 [3-butoxymethyl-coumarin, 化合物(F₄)]:

產率為 77%, m.p.: 69-70°C, $R_f=0.49$ (所使用之沖提液是體積比為 1:5 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); IR (KBr cm⁻¹): 2924, 2854, 1717, 1637, 1456, 1385, 1282, 1170, 1144, 1114, 1055, 1018, 919, 756, 631; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.40-1.49 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.63-1.70 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.61 (2H, t, $J=6.6$ Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.45 (2H, d, $J=1.6$ Hz, CH₂OC₄H₉), 7.28 (1H, td, $J=7.2, 0.8$ Hz, ArH), 7.34 (1H, d, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.47-7.52 (2H, m, ArH), 7.79 (1H, br s, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 13.9, 19.3, 31.7, 67.1, 71.3, 116.5, 119.3, 124.4, 126.5, 127.7, 131.0, 138.0, 153.0, 160.5; MS (EI) m/z : 175 ([M-(C₄H₉)]⁺, 37%), 160 (100%), 132 (53%); C₁₄H₁₆O₃(分子量為 232.28)的分析計

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101年8月

算值：C, 72.39; H, 6.94; 發現值：C, 72.35; H, 6.95。

【實施例 32】 6-氯-3-乙氧基甲基香豆素 [6-chloro-3-ethoxymethylcoumarin, 化合物(F₅)]：

產率為 75%，m.p.：100-101℃；R_f=0.45(所使用之沖提液是體積比為 1：5 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；IR (KBr cm⁻¹): 2972, 2861, 1729, 1637, 1605, 1570, 1478, 1379, 1266, 1172, 1124, 1055, 1014, 925, 826, 758, 659; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.31 (3H, t, *J*=7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.68 (2H, q, *J*=7.0 Hz, OCH₂CH₃), 4.45 (2H, d, *J*=1.6 Hz, CH₂OCH₂CH₃), 7.28 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H-8), 7.45 (2H, dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, H-7), 7.50 (1H, d, *J*=2.4 Hz, H-5), 7.74 (1H, br s, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 15.1, 66.8, 66.9, 117.9, 120.3, 126.9, 127.9, 129.7, 130.9, 136.7, 151.4, 159.8; MS (EI) *m/z*: 211 ([*(M+2)*-(C₂H₅)⁺, 14%), 209 ([*M*-(C₂H₅)⁺, 45%), 194 (100%), 166 (54%), 165 (41%); C₁₂H₁₁ClO₃(分子量為 238.67)的分析計算值：C, 60.39; H, 4.65; 發現值：C, 60.21; H, 4.64。

【實施例 33】 6-溴-3-乙氧基甲基香豆素 [6-bromo-3-ethoxymethylcoumarin, 化合物(F₆)]：

產率為 71%，m.p.：118-119℃，R_f=0.48(所使用之沖提液是體積比為 1：5 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；IR (KBr cm⁻¹): 2970, 2860, 1728, 1637, 1601, 1476, 1379, 1266, 1246, 1173, 1125, 1054, 1013, 923, 824, 759, 650; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.31 (3H, t, *J*=7.0 Hz,

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

OCH₂CH₃), 3.67 (2H, q, $J=7.0$ Hz, OCH₂CH₃), 4.45 (2H, d, $J=1.6$ Hz, CH₂OCH₂CH₃), 7.22 (1H, d, $J=8.8$ Hz, H-8), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, H-7), 7.65 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-5), 7.73 (1H, t, $J=1.6$ Hz, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 15.1, 66.8, 66.9, 117.0, 118.3, 120.8, 127.8, 130.0, 133.7, 136.6, 151.9, 159.8; MS (EI) m/z : 255 ([$(M+2)-(C_2H_5)$]⁺, 34%), 253 ([$M-(C_2H_5)$]⁺, 39%), 240 (95%), 239 (22%), 238 (100%), 212 (36%), 211 (33%), 210 (36%), 102 (63%); C₁₂H₁₁BrO₃(分子量為 283.12)的分析計算值: C, 50.91; H, 3.92; 發現值: C, 50.82; H, 3.92。

【實施例 34】 7-苄氧基-3-乙氧基甲基香豆素[7-benzyloxy-3-ethoxy-methylcoumarin, 化合物(F₇)] :

產率為 87%, m.p.: 122-124°C, $R_f=0.48$ (所使用之沖提液是體積比為 1:6 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液); IR (KBr cm⁻¹): 2976, 2923, 2858, 1714, 1620, 1388, 1245, 1163, 1132, 843, 724; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.30 (3H, t, $J=6.8$ Hz, OCH₂CH₃), 3.66 (2H, q, $J=6.8$ Hz, OCH₂CH₃), 4.42 (2H, d, $J=1.2$ Hz, CH₂OCH₂CH₃), 5.11 (2H, s, OCH₂Ph), 6.88 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-8), 6.92 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, H-6), 7.33-7.45 (6 H, m, H-5 與 ArH), 7.73 (1H, br s, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 15.1, 66.7, 66.9, 70.4, 101.6, 113.0, 113.2, 122.8, 127.5, 128.3, 128.6, 128.7, 135.8, 138.5, 154.7, 160.8, 161.3; MS (EI) m/z : 310 (M⁺, 0.4%), 91(100%); C₁₉H₁₈O₄(

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

分子量為 310.34)的分析計算值：C, 73.53; H, 5.85; 發現值：C, 73.49; H, 5.87。

【實施例 35】 3-乙氧基甲基-7-甲氧基香豆素 [3-ethoxymethyl-7-methoxycoumarin, 化合物(F₈)]：

產率為 81%，m.p.：64-66°C，R_f=0.58(所使用之沖提液是體積比為 1：3 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；IR (KBr cm⁻¹): 2975, 2909, 2874, 1726, 1624, 1390, 1151, 1121, 1022, 926, 823; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.30 (3H, t, J=6.8 Hz, OCH₂CH₃), 3.67 (2H, q, J=6.8 Hz, OCH₂CH₃), 3.87 (3H, s, OCH₃), 4.43 (2H, d, J=1.6 Hz, CH₂OCH₂CH₃), 6.83 (1H, d, J=2.8 Hz, H-8), 6.85 (1H, dd, J=8.4, 2.8 Hz, H-6), 7.40 (1H, d, J=8.4 Hz, H-5), 7.74 (1H, t, J=1.6Hz, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 15.2, 55.7, 66.7, 67.0, 100.5, 112.6, 112.9, 122.7, 128.6, 138.6, 154.8, 160.9, 162.2; MS (EI) m/z: 234 (M⁺, 1%), 205 ([M-(C₂H₅)]⁺, 30%), 190 (100%), 162 (69%); C₁₃H₁₄O₄(分子量為 234.25) 的分析計算值：C, 66.66; H, 6.02; 發現值：C, 66.54; H, 6.00。

【實施例 36】 3-乙氧基甲基-8-甲氧基香豆素 [3-ethoxymethyl-8-methoxycoumarin, 化合物(F₉)]：

產率為 85%，m.p.：131-133°C，R_f= 0.51(所使用之沖提液是體積比為 1：3 之乙酸乙酯與正辛烷的混合液)；IR (KBr cm⁻¹): 2974, 2862, 1698, 1607, 1580, 1481, 1456, 1279, 1268, 1177, 1124, 1103, 1066, 914, 744; ¹H-NMR

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

(400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.31 (3H, t, $J=6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 3.68 (2H, q, $J=6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 3.97 (3H, s, OCH_3), 4.46 (2H, d, $J=1.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 7.05 與 7.09 (各 1H, dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, H-5 與 H-7), 7.21 (1H, t, $J=8.0$ Hz, H-6), 7.78 (1H, t, $J=1.6$ Hz, H-4); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ /ppm: 15.1, 56.2, 66.9, 112.9, 119.2, 119.9, 124.3, 126.7, 138.1, 142.7, 147.1, 159.9; MS (EI) m/z : 234 (M^+ , 0.3%), 205 ($[\text{M}-(\text{C}_2\text{H}_5)]^+$, 31%), 190 (100%), 162 (39%); $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (分子量為 234.25)的分析計算值: C, 66.66; H, 6.02; 發現值: C, 66.61; H, 5.99。

綜上所述，本發明用以製備具式(F)所示之香豆素衍生物的方法，主要是藉由具有新穎結構式之中間化合物(E)，來進一步合成出所欲的式(F)所示之香豆素衍生物，而上述實施例 28~36 皆全數在約半小時之反應時間內，即以約七成以上之產率製備出所欲的化合物(F)，因而也證實本發明方法確實可行，且其具有操作簡便、所需時間短，及產率高等優點。

另，上述實施例 1~27 及製備例 1~6 亦證實了藉由本發明提出之製備方法，亦即先以化合物(B)為起始物料合成出中間化合物(E)，或者是額外以化合物(A)為起始物料而陸續合成出化合物(B)、(E)等方式，都可將中間化合物(E)成功合成出來；如此一來，化合物(F)除了可直接以中間化合物(E)作為起始物料來合成之外，更可藉化合物(B)或另擇地化合物(A)，分別經由兩步驟或三步驟來獲得。於是，本領

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

域中具有通常知識者，自然可依其需求而規劃、配置出適合的合成流程與生產動線，來製備化合物(F)，故確實能達成本發明之目的。

又值得一提的是，在本發明方法之以化合物(B)製備化合物(F)的過程中，原作為反應物的 ArNH_2 (即化合物(D))，又會與化合物(F)同步地形成出來，因此 ArNH_2 當可再被回收以供使用，節省物料成本，對環境亦更為友善。

惟以上所述者，僅為本發明之較佳實施例而已，當不能以此限定本發明實施之範圍，即大凡依本發明申請專利範圍及發明說明內容所作之簡單的等效變化與修飾，皆仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

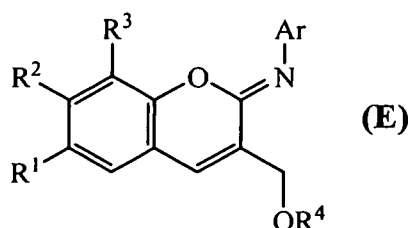
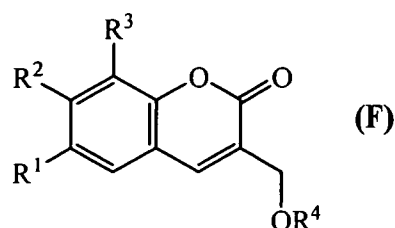
第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

101. 8. 16
年 月 日修正本

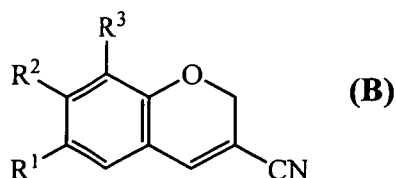
替換日期：101 年 8 月

七、申請專利範圍：

1. 一種由下列式(F)所示的香豆素衍生物之製備方法，包含：
- ：使一下列式(E)所示的中間化合物與一酸在一含水的
- 第一溶劑中進行反應；



其中，該式(E)所示之中間化合物，是藉由使一由下列式(B)所示的 3-氰基吡喃烯，於一無水環境下與 R^4OX 及 $ArNH_2$ 在一第二溶劑中進行反應而獲得；

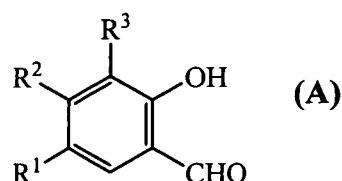


在式(F)、式(E)及式(B)中， R^1 、 R^2 ，與 R^3 各自是氫、 $C_1 \sim C_7$ 之烷氧基、苄氧基、 $C_1 \sim C_7$ 之烷基、苯氧基，或鹵素； R^4 是 $C_1 \sim C_4$ 之烷基；Ar 為未經取代之芳基、鹵芳基、烷基芳基，或烷氧基芳基；而 X 為鈉或鉀。

2. 依據申請專利範圍第 1 項所述之製備方法，其中，該 R^1 、 R^2 ，與 R^3 各自是氫、氯、溴、苄氧基，或甲氧基， R^4 則為甲基、乙基、異丙基，或正丁基。
3. 依據申請專利範圍第 1 項所述之製備方法，其中，就 Ar 而言，該未經取代之芳基為苯基或萘基，該鹵芳基為 4-氯-苯基、4-氯-萘基、4-溴-苯基、3-氯-苯基，或 3-溴-萘基，該烷基芳基為 4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯

基、5-甲基苯基，或6-甲基苯基，該烷氧基芳基則為4-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、5-甲氧基苯基，或6-甲氧基苯基。

4. 依據申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中，Ar為苯基、鹵苯基、烷氧基苯基，或烷基苯基。
5. 依據申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中，該酸是氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、醋酸，或此等之一組合。
6. 依據申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中，該第一溶劑還包含四氫呋喃。
7. 依據申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中，該第二溶劑是 R^4OH 、四氫呋喃，或此等之一組合，而 R^4 係為 $C_1 \sim C_4$ 之烷基。
8. 依據申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中，該式(B)所示的3-氰基吡啶烯是在一迴流反應中轉化為式(E)所示之中間化合物。
9. 依據申請專利範圍第1項所述之製備方法，其中，該式(B)所示的3-氰基吡啶烯是藉由如下列化學式(A)所示之柳醛類化合物與丙烯腈在一催化劑的存在下反應而獲得；



其中，式(A)中之 R^1 、 R^2 ，與 R^3 的定義，係如申請專利範圍第1項之式(E)、式(F)及式(B)中所述。

10. 依據申請專利範圍第9項所述之製備方法，其中，該催

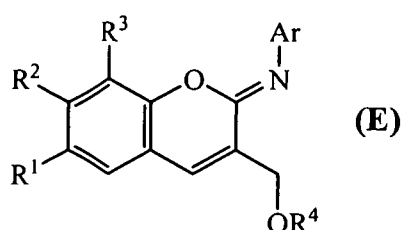
第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

化劑是選自於氮鹼類催化劑或三苯基膦。

11. 依據申請專利範圍第 10 項所述之製備方法，其中，該氮鹼類催化劑是選自於 1,4-二氮雜二環[2,2,2]辛烷、1,8-二氮雜二環[5,4,0]十一-7-烯、三甲胺、三乙胺，或此等之一組合。

12. 一種具有下列式(E)所示之中間化合物：



其中，式(E)中之 R^1 、 R^2 ，與 R^3 各自是氫、 $C_1 \sim C_7$ 之烷氧基、苄氧基、 $C_1 \sim C_7$ 之烷基、苯氧基，或鹵素； R^4 是 $C_1 \sim C_4$ 之烷基；Ar 為未經取代之芳基、鹵芳基、烷基芳基，或烷氧基芳基。

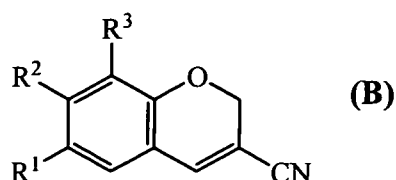
13. 依據申請專利範圍第 12 項所述之中間化合物，其中， R^1 、 R^2 ，與 R^3 各為氫、氯、溴、苄氧基，或甲氧基，而 R^4 為甲基、乙基、異丙基，或正丁基。

14. 依據申請專利範圍第 12 項所述之中間化合物，其中，就 Ar 而言，該未經取代之芳基為苯基或萘基，該鹵芳基為 4-氯-苯基、4-氟-苯基、4-溴-苯基、3-氯-苯基，或 3-溴-苯基，該烷基芳基為 4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、5-甲基苯基，或 6-甲基苯基，該烷氧基芳基則為 4-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、5-甲氧基苯基，或 6-甲氧基苯基。

15. 依據申請專利範圍第 12 項所述之中間化合物，其中，Ar

為苯基、鹵苯基、烷氧基苯基，或烷基苯基。

16. 一種如申請專利範圍第 12 項所述之具有式 (E) 之中間化合物的製備方法，包含：使一由下列式 (B) 所示的 3-氰基吡喃，於一無水環境下與 R^4OX 及 $ArNH_2$ 在一第二溶劑中進行反應而獲得；



其中，式 (B) 中之 R^1 、 R^2 、 R^3 ，與 R^4 及 Ar 的定義，係如申請專利範圍第 12 項之式 (E) 中所述；而 X 則為鈉或鉀。

17. 依據申請專利範圍第 16 項所述之製備方法，其中， R^1 、 R^2 ，與 R^3 各為氫、氯、溴、苄氧基，或甲氧基，而 R^4 為甲基、乙基、異丙基，或正丁基。
18. 依據申請專利範圍第 16 項所述之製備方法，其中，就 Ar 而言，該未經取代之芳基為苯基或萘基，該鹵芳基為 4-氯-苯基、4-溴-苯基、3-氯-苯基，或 3-溴-苯基，該烷基芳基為 4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、5-甲基苯基，或 6-甲基苯基，該烷氧基芳基則為 4-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、5-甲氧基苯基，或 6-甲氧基苯基。
19. 依據申請專利範圍第 16 項所述之製備方法，其中， Ar 為苯基、鹵苯基、烷氧基苯基，或烷基苯基。
20. 依據申請專利範圍第 16 項所述之製備方法，其中，該第二溶劑是 R^4OH 、四氫呋喃，或此等之一組合，而 R^4 係

第098125877號專利申請案補充、修正部分未劃線之說明書替換頁

替換日期：101 年 8 月

為 $C_1 \sim C_4$ 之烷基。

21. 依據申請專利範圍第 16 項所述之製備方法，其所進行的反應是一迴流反應。