(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2015 年 12 月 23 日 (23.12.2015)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2015/192672 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 307/80 (2006.01) *A61K 31/4025* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *A61K 31/343* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 9/06* (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/074370

(22) 国际申请日: 2015 年 3 月 17 日 (17.03.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201410267113.8 2014 年 6 月 16 日 (16.06.2014) CN

(71) 申请人: **华润赛科药业有限责任公司 (CHINA RESOURCES SAIKE PHARMACEUTICAL CO.,LTD.)** [CN/CN]; 中国北京市朝阳区百子湾西里 402 号楼金海商富中心 2 号楼 21 层, Beijing 100124 (CN)。

(72) 发明人: **王文峰 (WANG, Wenfeng)**; 中国北京市朝阳区百子湾西里 402 号楼金海商富中心 2 号楼 21 层, Beijing 100124 (CN)。 **杨琰 (YANG, Yan)**; 中国北京市朝阳区百子湾西里 402 号楼金海商富中心 2 号楼 21 层, Beijing 100124 (CN)。 **李日东 (LI, Ridong)**; 中国北京市朝阳区百子湾西里 402 号楼金海商富中心 2 号楼 21 层, Beijing 100124 (CN)。 **郑满冬 (ZHENG, Mandong)**; 中国北京市朝阳区百子湾西里 402 号楼金海商富中心 2 号楼 21 层, Beijing 100124 (CN)。

(74) 代理人: **北京华科联合专利事务所（普通合伙） (BEIJING HUAKE UNION PATENT OFFICE（GENERAL PARTNERSHIP）)**; 中国北京市朝阳区农展南路 5 号京朝大厦 1 号楼 3017 房间, Beijing 100125 (CN)。

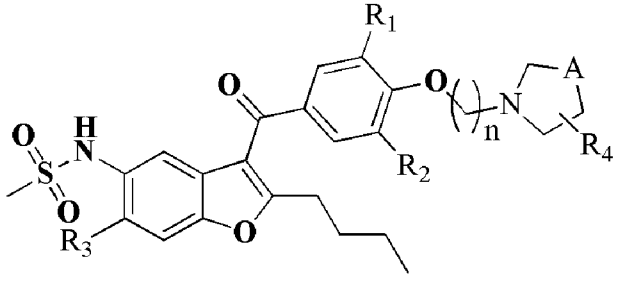
(81) **指定国** (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) **指定国** (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) **Title**: BENZOFURAN DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) **发明名称** : 苯并呋喃类衍生物、其制备方法和应用



(I)

(57) **Abstract**: Disclosed are a benzofuran derivative having a structure represented by general formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method therefor, and an application thereof in preparation of antiarrhythmic drugs. The definitions of the groups are as described in the specification.

(57) **摘要**: 本发明公开了一种具有通式 I 结构的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐，其制备方法和其在制备抗心律失常药物中的应用，其中所述各基团的定义如说明书所述。

WO 2015/192672 A1

苯并呋喃类衍生物、其制备方法和应用

技术领域

本发明属于医药领域，具体而言，本发明涉及苯并呋喃类衍生物或其可药用盐、所述衍生物的制备方法、包含所述衍生物的药物组合物、以及所述衍生物和药物组合物在制备抗心律失常药物和治疗相关疾病中的用途。

背景技术

胺碘酮属于苯并呋喃类衍生物，用于室性心律失常、心房颤动等的预防治疗，作为抗心律失常药物应用于临床已 40 余年。由于胺碘酮分子结构中含有 2 个碘原子，占其相对分子质量的 37.2%，治疗 2~3 个月后，约 5%~28%的患者出现甲状腺功能障碍。胺碘酮长期用药发生不良反应的风险增加，其中以肺毒性最为常见，发生率为 1%～17% ，多在连续用药 3～12 月后出现间质性肺炎或过敏性肺炎。

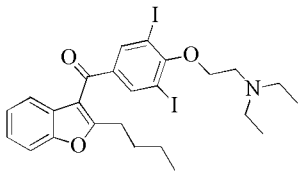
决奈达隆（Dronedarone，SR33589）是法国赛诺菲-安万特公司开发的III类抗心律失常药，2009 年 7 月 1 日在美国批准上市，2009 年 12 月 16 日获欧盟 EMEA 批准，适用于心房纤颤（AF）和心房扑动症（AFL）患者的心律控制、维持窦性心律和减慢室性心律，临床主要用于治疗心律失常。决奈达隆是一种结构与胺碘酮（Amiodarone）类似的苯并呋喃的衍生物，具有与胺碘酮类似的电生理作用。

临床研究结果显示，决奈达隆同时具有Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅳ类抗心律失常药物某些作用，可抑制钠、钾、钙内流，还可拮抗 α 和 β 肾上腺素能受体。与胺碘酮不同的是，决奈达隆很少影响甲状腺受体，治疗房颤和房扑，维持窦性心律的疗效好，患者的耐受性也较好，这一点已被大规模临床试验证实。

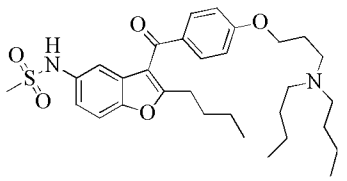
盐酸决奈达隆几乎不溶于水，其生物利用度相对较差，只有 15%~20%，这是由于明显的肝脏首过效应，与食物同服能提高 2~3 倍血药浓度。盐酸决奈达隆口服给药后在人体内广泛代谢，主要通过 CYP3A4 代谢，去丁基决奈达隆（SR35021）是主要的代谢产物，其与决奈达隆的血药浓度相当。SR35021 具有与决奈达隆相似的抗心律失常作用、电生理特点和血液动力学活性，但其活性比决奈达隆的活性弱 3~10 倍。最近研究表明，患有严重心力衰竭或新住院的心衰

患者使用盐酸决奈达隆出现死亡的风险至少增加了两倍；另外，盐酸决奈达隆可能导致严重的肝损伤。

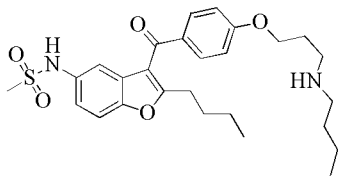
胺碘酮、决奈达隆及去丁基决奈达隆的结构如下图所示：



Amiodarone



Dronedarone

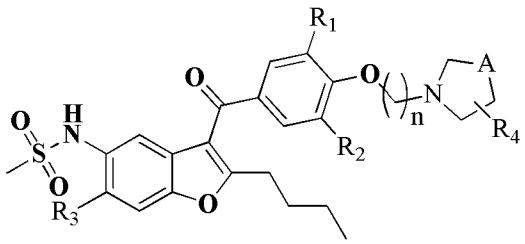


SR35021

为了克服盐酸决奈达隆水溶性差、在体内容易发生肝脏首过效应以及口服生物利用度低等缺点，本发明对盐酸决奈达隆的结构进行了改造，用五元或六元的环状胺代替盐酸决奈达隆的二丁胺基团。研究结果表明，本发明所涉及的化合物的水溶性明显优于盐酸决奈达隆，且大多数化合物的体外稳定性及抗心律失常作用均优于盐酸决奈达隆。因此，本发明有望开发出一种更高效的抗心律失常药物。

发明内容

本发明的第一个目的在于提供了式 I 所代表的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐：



I

其中：

R_1、R_2 和 R_3 为氢原子、卤素、氰基或三氟甲基；

n 为 2 或 3；

A 为-$(CH_2)_m$-或-$(CH_2)_m$-O-，其中 m 为 1 或 2；

R_4 为氢原子、羟基、C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷基。

优选地，

R_1、R_2 和 R_3 基团为氢原子、氟原子、氰基或三氟甲基；

R_4 基团为氢原子、羟基或甲基。

基团 A 为-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH_2-O-；

优选的，本发明化合物为：

2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[3-(吗啉基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

(*R*)-2-丁基-3-[4-[3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3-氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基-6-三氟甲基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3-三氟甲基-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基-6-氟苯并呋喃；和

2-丁基-3-[3,5-二氰基-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃。

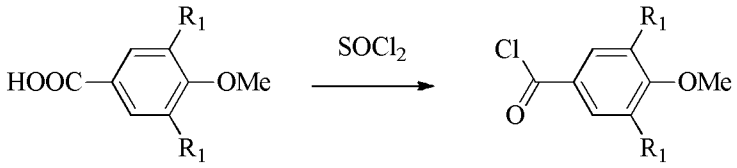
本发明所述苯并呋喃类衍生物的盐，为上述式Ⅰ结构的苯并呋喃类衍生物与有机酸或无机酸所成的盐。

式Ⅰ所代表的化合物可以与无机酸形成药用盐，例如硫酸盐、磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐；也可以与有机酸形成药用盐，例如醋酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、葡萄糖酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐等。优选为盐酸盐。

本发明的第二个目的在于提供式Ⅰ所代表的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐的制备方法。

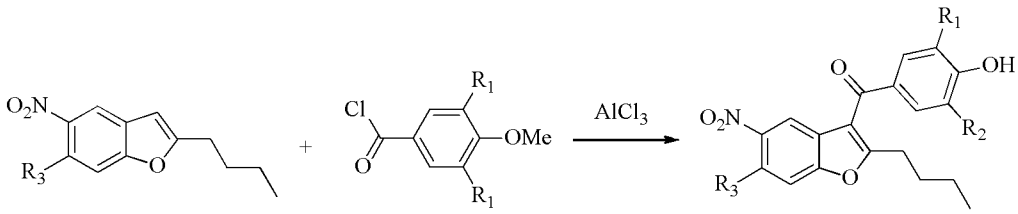
本发明所述的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐：制备方法，包括以下步骤：

（1）使式Ⅱ所示化合物与二氯亚砜反应生成式Ⅲ所示化合物：



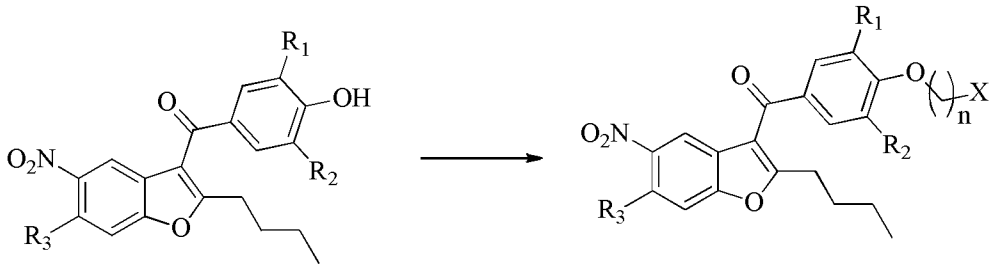
Ⅱ Ⅲ

（2）使式Ⅲ所示化合物与式Ⅳ所示化合物在无水三氯化铝的作用下生成式Ⅴ所示化合物：



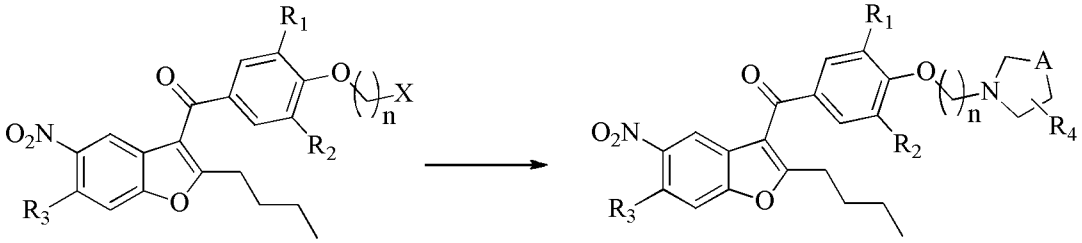
Ⅳ Ⅲ Ⅴ

（3）使式Ⅴ所示化合物与 1-氯-3 溴丙烷或 1,2-二溴乙烷反应生成式Ⅵ（X代表氯原子或溴原子）所示化合物：



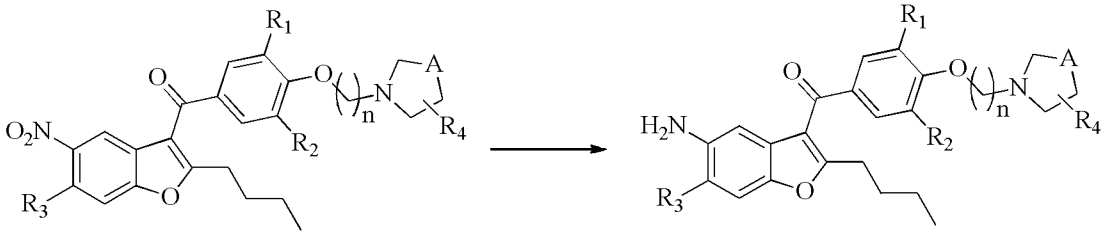
V VI

（4）使式VI所示化合物与相应的胺反应生成式VII所示化合物：



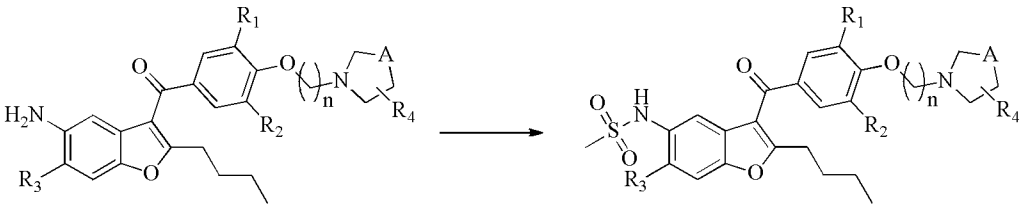
VI VII

（5）使式VII所示化合物的硝基还原生成式VIII所示化合物：



VII VIII

（6）使式VIII所示化合物与甲磺酰氯反应生成式 I 所示化合物：



VIII I

其中：

R_1、R_2 和 R_3 为氢原子、卤素、氰基或三氟甲基；

n 为 2 或 3；

A 为-$(CH_2)_m$-或-$(CH_2)_m$-O-，其中 m 为 1 或 2；

R_4 为氢原子、羟基、C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷基。

本发明的第三个目的在于提供提供一种药物组合物，含有至少一种式Ⅰ所代表的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐。

根据需要，本发明的药物组合物还可以加入一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明的药物组合物，式Ⅰ所代表的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐所占重量百分比可以是0.1-99.9%，其余为药物可接受的载体。

本发明的药物组合物可以制备成任何可药用的剂型，这些剂型包括：片剂、糖衣片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂、胶囊剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、口服液、口含剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、散剂、膏剂、丹剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、注射剂、栓剂、软膏剂、硬膏剂、霜剂、喷雾剂、滴剂、贴剂。本发明的制剂，优选的是口服剂型，如：胶囊剂、片剂、口服液、颗粒剂、丸剂、散剂、丹剂、膏剂等。

本发明给药途径可以是口服、非肠道或局部给药，优选口服和注射形式给药。适于药用的口服给药制剂可以是片剂、胶囊、颗粒剂或其它适于药用的液体形式的制剂如溶液、乳液、悬浮剂等。优选的口服制剂是片剂，并且所述片剂可以制成包衣、肠溶、缓释或定量释放的形式。

本发明的药物组合物，其口服给药的制剂可含有常用的赋形剂，诸如粘合剂、填充剂、稀释剂、压片剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂和湿润剂，必要时可对片剂进行包衣。

适用的填充剂包括纤维素、甘露糖醇、乳糖和其它类似的填充剂。适宜的崩解剂包括淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和淀粉衍生物，例如羟基乙酸淀粉钠。适宜的润滑剂包括，例如硬脂酸镁。适宜的药物可接受的湿润剂包括十二烷基硫酸钠。

可通过混合，填充，压片等常用的方法制备固体口服组合物。进行反复混合可使活性物质分布在整个使用大量填充剂的那些组合物中。

口服液体制剂的形式例如可以是水性或油性悬浮液、溶液、乳剂、糖浆剂或酏剂，或者可以是一种在使用前可用水或其它适宜的载体复配的干燥产品。这种液体制剂可含有常规的添加剂，诸如悬浮剂，例如山梨醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪，乳化剂，例如卵磷脂、脱水山梨醇一油酸酯或阿拉伯胶；非水性载体（它们可以包括食用

油），例如杏仁油、分馏椰子油、诸如甘油的酯的油性酯、丙二醇或乙醇；防腐剂，例如对羟基苯甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸，并且如果需要，可含有常规的香味剂或着色剂。

对于注射剂，制备的液体单位剂型含有本发明的活性物质和无菌载体。根据载体和浓度，可以将此化合物悬浮或者溶解。溶液的制备通常是通过将活性物质溶解在一种载体中，在将其装入一种适宜的小瓶或安瓿前过滤消毒，然后密封。辅料例如一种局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂也可以溶解在这种载体中。为了提高其稳定性，可在装入小瓶以后将这种组合物冰冻，并在真空下将水除去。

本发明的药物组合物，在制备成药剂时可选择性的加入适合的药物可接受的载体，所述药物可接受的载体选自：甘露醇、山梨醇、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、盐酸半胱氨酸、巯基乙酸、蛋氨酸、维生素 C、 EDTA 二钠、EDTA 钙钠，一价碱金属的碳酸盐、醋酸盐、磷酸盐或其水溶液、盐酸、醋酸、硫酸、磷酸、氨基酸、氯化钠、氯化钾、乳酸钠、木糖醇、麦芽糖、葡萄糖、果糖、右旋糖苷、甘氨酸、淀粉、蔗糖、乳糖、甘露糖醇、硅衍生物、纤维素及其衍生物、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、土温 80、琼脂、碳酸钙、碳酸氢钙、表面活性剂、聚乙二醇、环糊精、β－环糊精、磷脂类材料、高岭土、滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁等。

本发明化合物或其可药用盐可以单独或以药物组合物的形式给药。本发明药物组合物可根据给药途径配成各种适宜剂型。使用一种或多种生理学上可接受的载体，包含赋形剂和助剂，它们有利于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂。适当的制剂形式取决于所选择的给药途径，可以按照本领域熟知的常识进行制备。

本发明的第四个目的在于提供苯并呋喃类衍生物或其可药用盐在制备抗心律失常的药物中的应用。

本发明的第五个目的在于提供以苯并呋喃类衍生物或其可药用盐作为活性成分的药物组合物在制备抗心律失常的药物中的应用。

本发明所述的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐，其水溶性明显优于盐酸决奈达隆，且体外稳定性及抗心律失常作用均优于盐酸决奈达隆。

具体实施方式

下面通过具体的实施方式对本发明的技术方案作进一步的说明，其中例举的实施例是对本发明的说明，而不以任何方式限制其保护范围。

制备实施例 1　2-丁基-3-[4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

将 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃（33.94g, 100mmol）加入 300ml 95%乙腈水溶液中，加入碳酸钾（27.64g, 200mmol）和四丁基溴化铵（1.61g, 5mmol），加热回流 20min，加入 1-溴-3-氯丙烷（17.32g, 110mmol），回流反应 17h，将反应液冷至室温，过滤，滤饼用少量乙腈洗涤，将滤液浓缩，剩余物经硅胶柱分离纯化（洗脱剂，石油醚：乙酸乙酯＝10：1，v：v），得 28.3g 淡黄色固体，收率为 68%。

制备实施例 2　2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

将 2-丁基-3-[4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃（8.32g, 20mmol）溶于 60ml 乙腈中，加入哌啶（2.56g, 30mmol）、碳酸钾（8.29g, 60mmol）和碘化钾（0.33g, 2mmol），回流反应 24h，将反应液冷至室温，过滤，滤饼用少量乙腈洗涤，将滤液浓缩。剩余物用 60m 乙酸乙酯溶解，用饱和食盐水（50ml×2）和水（50ml×2）洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得 8.08g 黄色油状物，收率为 87%。

制备实施例 3　2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃（4.65g, 10mmol）溶于 45ml 无水乙醇中，加入 0.93g 钯碳，将反应体系充放氢气三次，在通氢气的条件下 50℃反应 16h。将反应液冷至室温，过滤，滤饼用少量无水乙醇洗涤，将滤液浓缩，得 4.15g 黄色油状物，收率为 95%。

制备实施例 4　2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃（2.26g, 5mmol）溶于 23ml 二氯甲中，加入碳酸氢钠（1.26g, 15mmol），在搅拌的条件下缓慢加入甲磺酰氯（0.86g, 7.5mmol），室温下反应 6h。将反应液用水（30ml×2）洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物经硅胶柱分离纯化（洗脱

剂，乙酸乙酯：石油醚＝100：1，v：v），得 1.82g 淡黄色固体，收率为 71%，LC-MS：m/z 513.3 $[M+H]^+$。

实施例 1　2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ1）

将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃（2.05g, 4mmol）溶于 10ml 乙酸乙酯中，滴加 1.1g 20%盐酸异丙醇溶液，室温下搅拌 2h，将反应液减压浓缩得 1.99g 黄色固体，收率为 91%。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ = 0.80 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.21-1.26 (m, 2H)，1.37-1.40 (m, 1H)，1.61-1.72 (m, 3H)，1.79-1.91 (m, 4H)，2.27 (d, J=6.0 Hz, 2H)，2.29-2.89 (m, 7H)，3.17-3.18 (m, 2H)，3.43-3.46 (m, 3H)，4.18 (t, J=5.6 Hz, 2H)，7.09 (d, J=8.4 Hz, 2H)，7.21-7.27 (m, 2H)，7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H)，9.64 (s, 1H)，9.64 (s, 1H)，10.73 (s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ = 13.87，21.87，22.07，22.76，23.60，27.64，29.89，39.08，52.43，53.67，65.99，112.09，113.70，114.96，116.85，119.33，127.69，131.61，131.85，134.75，150.79，162.69，165.16，189.68。

制备实施例 5　2-丁基-3-[4-[3-(吗啉基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 2 所述的方法，只是将哌啶改为吗啉，收率为 82％。

制备实施例 6　2-丁基-3-[4-[3-(吗啉基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(吗啉基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 91％。

制备实施例 7　2-丁基-3-[4-[3-(吗啉基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(吗啉基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 68％，LC-MS：m/z 515.3 $[M+H]^+$。

实施例 2　2-丁基-3-[4-[3-(吗啉基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ2）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰

基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(吗啉基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率 90％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ = 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.21-1.28 (m, 2H)，1.62-1.69 (m, 2H)，2.24-2.31 (m, 2H)，2.81 (t, J=7.2 Hz, 2H)，2.89 (s, 3H)，3.05-3.12 (m, 2H)，3.26-3.28 (m, 2H)，3.37-3.47 (m, 2H)，3.85-3.97 (m, 4H)，4.20 (t, J=5.6 Hz, 2H)，7.10 (d, J=8.8 Hz, 2H)，7.21-7.27 (m, 1H)，7.28 (s, 1H)，7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.79 (d, J=8.8 Hz, 2H)，9.62 (s, 1H)，11.01 (s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.87，22.07，23.31，27.64，29.89，39.08，51.48，53.76，63.61，65.91，112.09，113.71，114.97，116.85，119.33，127.69，131.63，131.86，134.74，150.79，162.68，165.18，189.69。

制备实施例 8　2-丁基-3-[4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 2 所述的方法，只是将哌啶改为吡咯烷，收率为 84％。

制备实施例 9 2-丁基-3-[4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 87％。

制备实施例 10　2-丁基-3-[4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 63％，LC-MS：m/z 499.2 $[M+H]^+$。

实施例 3　2-丁基-3-[4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ3）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 88％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ = 0.79 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.20-1.25 (m, 2H)，

1.64 (t, J=7.2 Hz, 2H)，1.88-1.91 (m, 2H)，1.98-2.21 (m, 2H)，2.23-2.24 (m, 2H)，2.78-2.82 (m, 2H)，2.89 (s, 3H)，3.00-3.02 (m, 2H)，3.28-3.30 (m, 2H)，3.53-3.54 (m, 2H)，4.18-4.21 (m, 2H)，7.09 (d, J=8.4 Hz, 2H)，7.22-7.28 (m, 2H)，7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.78 (d, J=8.8 Hz, 2H)，9.66 (s, 1H)，11.25 (s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ = 13.86，22.07，23.22，25.54，27.64，29.88，39.07，51.23，53.27，65.83，112.08，113.72，114.96，116.84，119.84，127.69，131.58，131.85，134.75，150.79，162.70，165.15，189.68。

制备实施例 11　2-丁基-3-[4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-硝基基苯并呋喃，收率为 90%。

制备实施例 12　2-丁基-3-[4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 72％。

制备实施例 13　(*R*)-2-丁基-3-[4-[3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 2 所述的方法，只是将哌啶改为(R)-3-(+)-羟基吡咯烷，收率为 78％，LC-MS：m/z 515.3 $[M+H]^+$。

实施例 4　(*R*)-2-丁基-3-[4-[3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ4）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为(*R*)-2-丁基-3-[4-[3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 93％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ = 0.79 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.18-1.27 (m, 2H)，1.60-1.68 (m, 2H)，1.85-2.00 (m, 1H)，2.21-2.23 (m, 2H)，2.80 (t, J=7.2 Hz, 2H)，2.97 (s, 3H)，3.15-3.16 (m, 1H)，3.17-3.22 (m, 2H)，3.24-3.44 (m, 3H)，3.63-3.66 (m, 2H)，4.16-4.21 (m, 2H)，4.41-4.45 (m, 1H)，7.09 (d, J=7.2 Hz, 2H)，7.22-7.28 (m, 2H)，7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H)，9.66 (s, 1H)，11.45 (s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.86，22.07，25.44，27.64，29.88，39.08，52.30，53.28，60.60，61.13，65.78，68.81，112.07，113.74，114.96，116.85，119.36，127.69，131.59，131.84，134.75，150.79，162.70，165.13，189.68。

制备实施例 14 2-丁基-3-[4-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 2 所述的方法，只是将哌啶改为 2,6-二甲基哌啶，收率为 80％。

制备实施例 15 2-丁基-3-[4-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 89％。

制备实施例 16 2-丁基-3-[4-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 65％，LC-MS：m/z 541.3 $[M+H]^+$。

实施例 5 2-丁基-3-[4-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ5）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 90％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ = 0.79 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.18-1.27 (m, 2H)，1.30-1.32 (m, 1H)，1.35-1.36 (m, 5H)，1.50-1.63 (m, 2H)，1.64-1.70 (m, 3H)，1.81 (s, 3H)，2.10 (s, 2H)，2.80 (t, J=7.2 Hz, 2H)，2.89 (s, 3H)，3.28-3.29 (m, 4H)，4.24-4.25 (m, 2H)，7.09 (d, J=8.4 Hz, 2H)，7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.30 (d, J=4.8 Hz, 1H)，7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)，9.66 (s, 1H)，10.85(s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ = 13.86，17.18，17.97，20.92，22.08，22.61，25.34，27.66，29.88，31.79，39.08，44.13，58.02，60.37，65.49，112.07，113.73，

114.92，116.84，119.33，127.69，131.65，131.89，134.77，150.80，162.63，165.16，189.68。

制备实施例 17 2-丁基-3-[4-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 2 所述的方法，只是将哌啶改为 3,5-二甲基哌啶，收率为 83％。

制备实施例 18 2-丁基-3-[4-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 93％。

制备实施例 19 2-丁基-3-[4-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 62％，LC-MS：m/z 541.3 $[M+H]^+$。

实施例 6 2-丁基-3-[4-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ6）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 92％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.80 (t, J=7.2 Hz, 3H)，0.88-0.93 (m, 6H)，1.20-1.26 (m, 2H)，1.61-1.69 (m, 2H)，1.72 -1.75 (m, 1H)，2.09-2.10 (m, 2H)，2.28-2.32 (m, 2H)，2.41-2.47(m, 2H)，2.81 (t, J=7.2 Hz, 2H)，2.89 (s, 3H)，3.15-3.20 (m, 2H)，3.36-3.39 (m, 3H)，4.19 (t, J=6.0 Hz, 2H)，7.09 (d, J=8.4 Hz, 2H)，7.23(dd, J=2.0 , 8.8Hz, 1H)，7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H)，7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H)，9.66 (s, 1H)，11.10(s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.87，18.78，22.07，23.58，27.65，28.61，29.89，39.08，39.34，53.91，57.39，66.02，112.08，113.72，114.96，116.85，

119.35，127.69，131.60，131.85，134.76，150.79，162.70，165.14，189.67。

制备实施例 20　2-丁基-3-[4-(2-溴乙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

将 2-丁基-3-[4-羟基苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃（20.36g, 60mmol）加入 200ml 95%乙腈水溶液中，加入碳酸钾（16.59g, 120mmol）和四丁基溴化铵（0.97g, 3mmol），加热回流 20min，加入 1,2-二溴乙烷（22.54g, 120mmol），回流反应 10h，将反应液冷至室温，过滤，滤饼用少量乙腈洗涤，将滤液浓缩，剩余物经硅胶柱分离纯化（洗脱剂，石油醚：乙酸乙酯＝10：1，v：v），得 19.55g 淡黄色固体，收率为 73%。

制备实施例 21　2-丁基-3-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

将 2-丁基-3-[4-(2-溴乙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃（13.39g, 30mmol）溶于 60ml 乙腈中，加入哌啶（3.83g, 45mmol）、碳酸钾（12.44g, 90mmol）和碘化钾（0.50g, 3mmol），回流反应 4h，将反应液冷至室温，过滤，滤饼用少量乙腈洗涤，将滤液浓缩。剩余物用 60m 乙酸乙酯溶解，用饱和食盐水（50ml×2）和水（50ml×2）洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得 7.97g 黄色油状物，收率为 59%。

制备实施例 22　2-丁基-3-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 86％。

制备实施例 23　2-丁基-3-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 67％，LC-MS：m/z 499.2 $[M+H]^+$。

实施例 7　2-丁基-3-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ7）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰

基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 95％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.80 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.19-1.28 (m, 2H)，1.37-1.43 (m, 1H)，1.62-1.71 (m, 3H)，1.77-1.91 (m, 4H)，2.81 (t, J=7.6 Hz, 2H)，2.89 (s, 3H)，2.96-3.05 (m, 2H)，3.49-3.51 (m, 4H)，4.56 (t, J=4.8 Hz, 2H)，7.15 (d, J=8.8 Hz, 2H)，7.22(dd, J=1.6 , 8.8Hz, 1H)，7.27 (d, J=2.0 Hz, 1H)，7.62 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H)，9.66 (s, 1H)，11.00(s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.87，21.66，22.06，22.74，27.66，29.87，39.10，53.04，54.93，63.14，112.10，113.64，115.16，116.83，119.32，127.66，131.82，132.11，134.78，150.78，161.84，165.28，189.76。

制备实施例 24　2-丁基-3-[4-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 21 所述的方法，只是将哌啶改为 2,6-二甲基哌啶，收率为 63％。

制备实施例 25　2-丁基-3-[4-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 89％。

制备实施例 26　2-丁基-3-[4-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 61％，LC-MS：m/z 527.2 $[M+H]^+$。

实施例 8　2-丁基-3-[4-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ8）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 90％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.80 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.17-1.28 (m, 2H)，1.35 (d, J=6.8 Hz, 2H)，1.42 (d, J=6.0 Hz, 4H)，1.49-1.58 (m, 2H)，1.62-1.67 (m, 3H)，1.71-1.91 (m, 2H)，2.81 (t, J=7.2 Hz, 2H)，2.89 (s, 3H)，3.43-3.47 (m, 4H)，3.65 (s, 1H)，4.34 (t, J=4.8 Hz, 1H)，4.49 (t, J=4.8 Hz, 1H)，7.10-7.15 (m, 2H)，7.22(dd, J=2.0 , 8.8Hz, 1H)，7.29 (d, J=1.6 Hz, 1H)，7.62 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.81-7.83 (m, 2H)，9.68 (s, 1H)，10.80(s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.87，17.54，18.51，22.06，22.55，25.42，27.69，29.86，32.02，39.09，46.63，59.47，60.93，62.36，112.10，113.76，115.09，116.85，119.41，127.69，131.81，132.05，134.77，150.82，162.00，165.19，189.77。

制备实施例 27　2-丁基-3-[4-[2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 21 所述的方法，只是将哌啶改为 3,5-二甲基哌啶，收率为 66％。

制备实施例 28　2-丁基-3-[4-[2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 93％。

制备实施例 29　2-丁基-3-[4-[2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 57％，LC-MS：m/z 527.2 $[M+H]^+$。

实施例 9　2-丁基-3-[4-[2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ9）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 92％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.80 (t, J=7.2 Hz, 3H)，0.88-0.90 (m, 6H)，

1.21-1.26 (m, 2H)，1.61-1.67 (m, 2H)，1.69-1.75 (m, 1H)，2.11 (s, 2H)，2.54-2.63 (m, 2H)，2.81 (t, J=7.2 Hz, 2H)，2.89 (s, 3H)，3.42-3.50 (m, 5H)，4.59 (s, 2H)，7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H)，7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.28 (s, 1H)，7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H)，7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H)，9.67 (s, 1H)，11.35(s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.87，18.81，22.07，27.66，28.61，29.88，39.08，55.14，57.92，62.98，112.09，113.65，115.16，116.83，119.33，127.66，131.83，132.10，134.79，150.78，161.85，165.28，189.75。

制备实施例 30　2-丁基-3-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 21 所述的方法，只是将哌啶改为吡咯烷，收率为 69%。

制备实施例 31　2-丁基-3-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 91%。

制备实施例 32　2-丁基-3-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 60%，LC-MS：m/z 485.2 $[M+H]^+$。

实施例 10　2-丁基-3-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ10）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 96%。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.79 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.20-1.27 (m, 2H)，1.61-1.68 (m, 2H)，1.90-1.95 (m, 2H)，2.01 (s, 2H)，2.81 (t, J=7.2 Hz, 2H)，2.90 (s, 3H)，3.10-3.14 (m, 2H)，3.59-3.62 (m, 4H)，4.51 (t, J=4.4 Hz, 2H)，7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H)，7.24(dd, J=2.0 , 8.8Hz, 1H)，7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H)，7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H)，

7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H)，9.70 (s, 1H)，11.43(s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.86，22.06，23.11，27.66，29.88，39.09，52.78，54.00，64.06，112.07，113.67，115.16，116.82，119.35，127.65，131.82，132.09，134.80，150.78，161.90，165.27，189.75。

制备实施例 33　3-氟-4-甲氧基苯甲酰氯

将 3-氟-4-甲氧基苯甲酸（8.51g, 50mmol）和 40ml 二氯甲投于 100ml 圆底烧瓶中，加入二氯亚砜（8.93g, 75mmol）和 3~5 滴 N,N-二甲基甲酰胺，回流反应 2h，将反应液降至室温，减压浓缩至干，得 9.25g 灰白色固体，收率为 98%。

制备实施例 34　2-丁基-3-(3-氟 4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃

将 2-丁基-5-硝基苯并呋喃（8.77g, 40mmol）溶于 50ml 二氯甲中，加入 3-氟-4-甲氧基苯甲酰氯（7.55g, 40mmol）和无水三氯化铝（8.00g, 40mmol），室温下反应 12h，往反应液中加入无水三氯化铝（8.00g, 40mmol），升温至回流反应，TLC 检测直至原料反应完毕。将反应混合物加入 100ml 水中，分液，有机层用水（50ml×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得 8.43g 固体，收率为 59%。

制备实施例 35　2-丁基-3-[3-氟-4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃；

按照制备实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-(3-氟 4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃，收率为 65％。

制备实施例 36　2-丁基-3-[3-氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 2 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 80％。

制备实施例 37　2-丁基-3-[3-氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 89%。

制备实施例 38　2-丁基-3-[3-氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 55%，LC-MS：m/z 531.3 $[M+H]^+$。

实施例 11 2-丁基-3-[3-氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ11）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 93%。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.80 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.21-1.27 (m, 2H)，1.37-1.40 (m, 1H)，1.61-1.91 (m, 8H)，2.29-2.32 (m, 2H)，2.81 (t, J=7.2 Hz, 2H)，2.90 (s, 3H)，3.15-3.20 (m, 2H)，3.43-3.46 (m, 3H)，4.28 (t, J=6.0 Hz, 2H)，7.24 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H)，7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H)，7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H)，7.60-7.64 (m, 3H)，9.69 (s, 1H)，10.80(s, 1H)。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.85，21.85，22.09，22.75，23.53，27.70，29.87，39.02，52.43，53.60，67.14，112.11，113.63，114.82，116.49，116.64(d，J=20 Hz)，119.37，127.43(d，J=7 Hz)，131.85(d，J=5 Hz)，134.86，150.56(d，J=28 Hz)，150.79，152.87，165.83，172.40，188.88。

制备实施例 39 2-丁基-3-[3-氟-4-(2-溴乙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 20 所述的方法，只是将 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-(3-氟-4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃，收率为 63%。

制备实施例 40 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 21 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-(2-溴乙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-(2-溴乙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，将哌啶改为吡咯烷，收率为 57%。

制备实施例 41 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰

基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 92%。

制备实施例 42 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 53%，LC-MS：m/z 503.2 $[M+H]^+$。

实施例 12 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ12）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 91％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.22-1.30 (m, 2H)，1.63-1.70 (m, 2H)，1.89-1.96 (m, 2H)，1.98-2.03 (m, 2H)，2.82 (t, J=7.6Hz, 2H)，2.89 (s, 3H)，3.13-3.14 (m, 2H)，3.60-3.67 (m, 4H)，4.61 (t, J=4.8 Hz, 2H)，7.22 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H)，7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H)，7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H)，7.61-7.69 (m, 3H)，9.67 (s, 1H)，11.40(s, 1H) 。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.87，22.09，23.09，27.73，29.86，39.06，52.68，54.16，65.29，112.15，113.50，115.05，116.48，116.82(d，J=19 Hz)，119.31，127.40(d，J=12 Hz)，132.51，134.88，149.95(d，J=11 Hz)，150.47，150.77，152.92，165.96，188.93。

制备实施例 43 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

将 2-丁基-3-(3-氟-4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃（7.15g, 20mmol）溶于 40ml 乙腈中，加入碳酸钾（5.53g, 40mmol）和碘化钾（0.33g, 2mmol），室温下搅拌 10min，加入 2-二乙氨基氯乙烷盐酸盐（3.44g, 20mmol），回流反应 14h，将反应液降至室温，过滤，滤饼用少量乙腈洗涤，将滤液浓缩，剩余物用 40ml 乙酸乙酯溶解，分别用 5%氢氧化钠水溶液（40ml×2）和水（40ml×2）洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得 4.93g 固体，收率为 54%。

制备实施例 44 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基

苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 88%。

制备实施例 45 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 58%，LC-MS：m/z 505.3 $[M+H]^+$。

实施例 13 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ13）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 90％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.20-1.31 (m, 8H)，1.62-1.69 (m, 2H)，2.82 (t, J=7.2Hz, 2H)，2.89 (s, 3H)，3.24 (s, 4H)，3.58 (d, J=4.4Hz, 2H)，4.64 (t, J=4.4 Hz, 2H)，7.22-7.29 (m, 2H)，7.36-7.41 (m, 1H)，7.61-7.68 (m, 3H)，9.68 (s, 1H)，11.20(s, 1H) 。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =8.92，13.86，22.09，27.73，29.86，39.05，47.60，49.77，64.41，112.13，113.57，114.96，116.48，116.74(d，J=19 Hz)，119.36，127.40(d，J=13 Hz)，132.45(d，J=5 Hz)，134.89，149.97(d，J=10 Hz)，150.44，150.78，152.89，165.92，188.95。

制备实施例 46 3,5-二氟-4-甲氧基苯甲酰氯

按照制备实施例 33 所述的方法，只是将 3-氟-4-甲氧基苯甲酸改为 3,5-二氟-4-甲氧基苯甲酸，收率为 96%。

制备实施例 47 2-丁基-3-(3,5-二氟 4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 34 所述的方法，只是将 3-氟-4-甲氧基苯甲酰氯改为 3,5-二氟-4-甲氧基苯甲酰氯，收率为 47%。

制备实施例 48 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋

喃

按照制备实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-(3,5-二氟 4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃，收率为 69％。

制备实施例 49　2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 2 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 82％。

制备实施例 50　2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 93%。

制备实施例 51　2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 57％，LC-MS：m/z 549.3 $[M+H]^+$。

实施例 14　2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ14）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 93％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.24-1.31 (m, 2H)，1.37-1.41 (m, 1H)，1.63-1.92(m, 7H)，2.23-2.30(m, 2H)，2.82-2.93(m, 7H)，3.16-3.22(m, 2H)，3.41-3.44(m, 2H)，4.36 (t, J=6.0 Hz, 2H)，7.24 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H)，7.29 (d, J=2.0, Hz, 1H)，7.55 (d, J=8.4, Hz, 2H)，7.62 (d, J=8.8, Hz, 1H)，9.74 (s, 1H)，10.95(s, 1H) 。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.85，21.83，22.14，22.73，24.45，25.90，

27.82，29.84，38.92，52.43，53.42，62.45，72.40，112.15，113.50-113.85(m)，116.00，119.35，127.10，133.94(t, J=7 Hz)，135.05，138.80(t, J=14 Hz)，150.77，153.89(d, J=6 Hz)，156.36(d, J=5 Hz)，167.16，188.19。

制备实施例 52 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-(2-溴乙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 20 所述的方法，只是将 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-(3,5-二氟-4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃，收率为 71%。

制备实施例 53 2-丁基-3-[3,5-氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 21 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-(2-溴乙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-(2-溴乙氧基)苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，将哌啶改为吡咯烷，收率为 57%。

制备实施例 54 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 90%。

制备实施例 55 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 56%，LC-MS：m/z 521.2 $[M+H]^+$。

实施例 15 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ15）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 91％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.83 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.20-1.30 (m, 2H)，

1.64-1.69 (m, 2H)，1.91-1.96 (m, 2H)，1.98-2.04 (m, 2H)，2.84(t, J=7.6 Hz, 2H)，2.89 (s, 3H)，3.12-3.16 (m, 2H)，3.60-3.65(m, 4H)，4.68 (t, J=4.8 Hz, 3H)，7.22 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H)，7.28 (d, J=2.0, Hz, 1H)，7.59-7.64(m, 4H)，9.71 (s, 1H)，11.35(s, 1H) 。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =13.88，22.14，23.12，27.86，29.84，38.97，53.46，53.95，70.14，112.20，113.40-113.94(m) ，116.00，119.29，127.12，134.324(t, J=7 Hz)，135.04，138.18(t, J=14 Hz)，150.77，153.57，156.09，167.25，188.21。

制备实施例 56 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃

按照制备实施例 43 所述的方法，只是将 2-丁基-3-(3-氟-4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-(3,5-二氟 4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃，收率为 58%。

制备实施例 57 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃

按照制备实施例 3 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-硝基苯并呋喃，收率为 93%。

制备实施例 58 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃

按照制备实施例 4 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-氨基苯并呋喃，收率为 53%，LC-MS：m/z 523.3 $[M+H]^+$。

实施例 16 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ16）

按照实施例 1 所述的方法，只是将 2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃改为 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃，收率为 90％。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ =0.82 (t, J=7.2 Hz, 3H)，1.15-1.32(m, 8H)，1.62-1.70(m, 2H)，2.84(t, J=7.2 Hz, 2H)，2.90 (s, 3H)，3.26-3.27(m, 4H)，3.56-3.57(m,

2H)，4.76 (t, J=4.4 Hz, 2H)，7.24-7.29(m, 2H)，7.55-7.63(m, 3H)，9.77 (s, 1H)，11.26(s, 1H) 。

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6)：δ =8.94，13.85，22.14，27.83，19.84，38.92，47.49，50.67，69.33，112.14，113.51-113.88(m) ，115.98，119.37，127.08，134.15(t, J=7 Hz)，135.07，138.25(t, J=14 Hz)，150.77，153.51(d, J=6 Hz)，156.48(d, J=5 Hz)，167.20，188.17。

实施例 17 2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基-6-三氟甲基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ17）

以 2-丁基-5-硝基-6-三氟甲基苯并呋喃为原料，合成方法同实施例 14 所述化合物的制备方法，LC-MS：m/z 617.2 $[M+H]^+$。

实施例 18 2-丁基-3-[3-三氟甲基-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基-6-氟苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ18）

以 2-丁基-5-硝基-6-氟苯并呋喃和 3-三氟甲基-4-甲氧基苯甲酸为原料，合成方法同实施例 11 所述化合物的制备方法，LC-MS：m/z 599.2 $[M+H]^+$。

实施例 19 2-丁基-3-[3,5-二氰基-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃盐酸盐（Ⅰ19）

以 2-丁基-5-硝基苯并呋喃和 3,5-二氰基-4-甲氧基苯甲酸为原料，合成方法同实施例 14 所述化合物的制备方法，LC-MS：m/z 563.2 $[M+H]^+$。

实施例 20 实施例 1~实施例 19 所述化合物及盐酸决奈达隆在水中的溶解度

按照《中国药典》2010 年版二部凡例检测，称取研成细粉的供试品，至于 25℃±2℃一定容量的水中，每隔 5min 强力振摇 30s，观察 30min 内的溶解情况，如无目视可见的的溶质颗粒或液滴时，即视为完全溶解。具体结果如下表所示：

化合物	溶解情况	化合物	溶解情况
Ⅰ1	溶解	Ⅰ11	微溶
Ⅰ2	溶解	Ⅰ12	溶解
Ⅰ3	溶解	Ⅰ13	溶解
Ⅰ4	溶解	Ⅰ14	溶解
Ⅰ5	溶解	Ⅰ15	溶解
Ⅰ6	溶解	Ⅰ16	溶解
Ⅰ7	溶解	Ⅰ17	溶解
Ⅰ8	略溶	Ⅰ18	溶解
Ⅰ9	略溶	Ⅰ19	溶解

Ⅰ10	微溶	盐酸决奈达隆	几乎不溶

由上表结果可以看出，本发明的化合物在水中的溶解度明显优于上市药物盐酸决奈达隆。

实施例 20 体外稳定性试验

试验方法：将含有浓度为 1.27mg/mL 的人肝微粒体的磷酸缓冲液（0.05M，Ph=7.4）加入 1.1mL 的试管中，加入 2.5μL 的待测化合物，于 37℃中预孵 5min，加入 50μLNADPH 溶液，待测化合物的终浓度为 1μM（1%DMSO），温孵液的总体积为 250μL。在 0、15、30、45 和 60 分钟时从反应体系中取出 15μL 的等分试样，加入 200μL 的甲醇/乙腈（1:1）终止反应，得到的混合物 3400rpm 离心 15min，上清液用于 LC-MS/MS 分析。

LC 分析采用的仪器和条件为：

色谱柱：Kinetex 2.6u C18 100A column (3.0 mm × 30 mm)

流动相：0.1％甲酸水溶液(A)和 0.1％甲酸-乙腈(B)；洗脱程序为 0～0.5min，维持流动相 B 为 5％；0.5～1.0min，流动相 B 为 5％到 95%；1.0～1.5min，维持流动相 B 为 95％；1.5～2.0min，平衡至流动相 B 为 5％。运行时间为 2min，流速为 1mL/min，上样体积为 5μL。

MS 分析采用的仪器和条件为：

API 4000 QTrap

电离模式：ESI

扫描类型：MRM

检测结果：

在存在 NADPH 的人肝微粒体体系中，实施例 1~实施例 19 所述化合物及盐酸决奈达隆的体外稳定性结果如下表所示：

化合物	$T_{1/2}$ of HLM (min)	化合物	$T_{1/2}$ of HLM (min)
Ⅰ1	154	Ⅰ11	96
Ⅰ2	40.5	Ⅰ12	106
Ⅰ3	231	Ⅰ13	125
Ⅰ4	113	Ⅰ14	187
Ⅰ5	26.7	Ⅰ15	175
Ⅰ6	16.5	Ⅰ16	158
Ⅰ7	40.8	Ⅰ17	119
Ⅰ8	8.3	Ⅰ18	143

Ⅰ9	8.6	Ⅰ19	136
Ⅰ10	173	盐酸决奈达隆	31.4

从上表数据可以看出，除了化合物Ⅰ5、Ⅰ6、Ⅰ8和Ⅰ9外，本发明的化合物在人肝微粒体中的稳定性都优于上市药物盐酸决奈达隆。

实施例 21 实施例1~实施例19所述化合物及盐酸决奈达隆对hERG钾通道的抑制作用

实验步骤：

（1）收集的细胞（重组HEK293细胞系表达人 hERG (ether-a-go-go related gene) 钾通道）悬液置于细胞池中，每30s吹吸细胞一次，以避免细胞沉降或成团。机械臂自动注入细胞内液，细胞外液并将细胞悬液注入封接芯片。细胞在负压得吸引下随机附着在孔上，然后通过抽吸使附着在孔上的膜片破裂，形成全细胞记录模式。

（2）全细胞膜片钳记录按照patchmaster制定的标准程序完成。当全细胞记录稳定后开始给药(实验组为实施例1~实施例19所述化合物；对照组为Cisapride和盐酸决奈达隆)，每个药物浓度作用至稳定后检测下一个浓度，在记录期间独立重复检测3个细胞。

（3）全细胞膜片钳记录全细胞hERG钾电流记录方法如下：钳制电压由-80mV除极至+40mV维持500毫秒，然后迅速保持在-40mV维持500毫秒，记录尾电流，并每隔10秒重复采集数据。数据由HEKA EPC-10 Quatro放大器进行采集并储存于PatchMaster软件中。

所有电生理实验均在室温下（25℃）。

质量控制：

（1）实验的整个过程中，所有数据符合以下标准方被采纳：

（2）整个实验中破膜前封接电阻Rseal> 1GΩ。

（3）电流衰减在阴性对照组中低于1%/min

（4）漏电流小于100pA。

（5）整个实验中串联电阻 Rs < 20 MΩ。

（6）给药前电流大于400pA。

数据分析：

（1）所有数据以n个细胞的均值±标准差表示。

（2）标准化的电流幅值通过以下方程进行拟合：1(1-(c(IC_{50})-1)h)-1。方程中c为药物浓度，IC_{50}为最大效应50%的药物浓度，h为希尔系数。拟合通过Nanion Technologies整合的数据分析软件包完成。

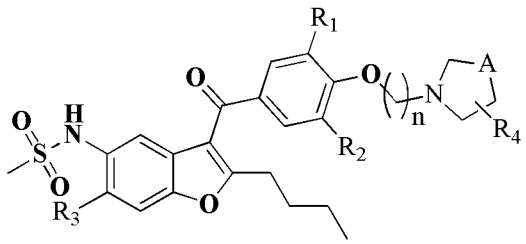
实验结果：

下表概述化合物对 hERG 钾通道的抑制作用，其中 A 代表 IC_{50} 值在 1nM 至 1μM 范围内；B 代表 IC_{50} 值在 1μM 至 5μM 范围内。

化合物	IC_{50})	化合物	IC_{50}
Ⅰ1	A	Ⅰ12	B
Ⅰ2	A	Ⅰ13	A
Ⅰ3	B	Ⅰ14	A
Ⅰ4	A	Ⅰ15	A
Ⅰ5	B	Ⅰ16	A
Ⅰ6	A	Ⅰ17	A
Ⅰ7	B	Ⅰ18	A
Ⅰ8	B	Ⅰ19	A
Ⅰ9	B	盐酸决奈达隆	A
Ⅰ10	A	Cisapride	A
Ⅰ11	A		

权 利 要 求 书

1. 一种具有通式 I 结构的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐：



I

其中：

R_1、R_2 和 R_3 为氢原子、卤素、氰基或三氟甲基；

n 为 2 或 3；

A 为-$(CH_2)_m$-或-$(CH_2)_m$-O-，其中 m 为 1 或 2；

R_4 为氢原子、羟基、C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐，其特征在于，所述的基团 A 为-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH_2-O-。

3. 根据权利要求 1 所述的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐，其特征在于，所述的卤素优选氟原子。

4. 根据权利要求 1 所述的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐，其特征在于，所述的 R_4 基团为氢原子、羟基或甲基。

5. 根据权利要求 1 所述的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐，其特征在于，所述的化合物选自：

2-丁基-3-[4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[3-(吗啉基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

(*R*)-2-丁基-3-[4-[3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3-氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3-氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3,5-二氟-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基-6-三氟甲基苯并呋喃；

2-丁基-3-[3-三氟甲基-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基-6-氟苯并呋喃；和

2-丁基-3-[3,5-二氰基-4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯甲酰基]-5-甲磺酰氨基苯并呋喃。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述苯并呋喃类衍生物或其可药用盐，其特征在于，所述的盐为式Ⅰ结构的苯并呋喃类衍生物与有机酸或无机酸所成的盐。

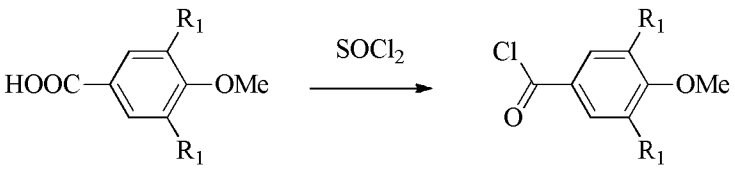
7. 根据权利要求 6 所述的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐，其特征在于，所述的盐选自：硫酸盐、磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、醋酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、葡萄糖酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐。

8. 含有权利要求 1-6 任一项所述苯并呋喃类衍生物或其可药用盐作为活性成分的药物组合物。

9. 权利要求 1-6 任一项所述苯并呋喃类衍生物或其可药用盐或权利要求 9 所述药物组合物在制备抗心律失常的药物中的应用。

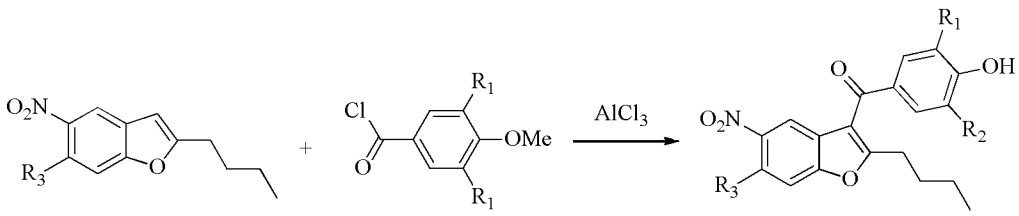
10. 权利要求 1 所述的苯并呋喃类衍生物或其可药用盐的制备方法，包括以下步骤：

（1） 使式Ⅱ所示化合物与二氯亚砜反应生成式Ⅲ所示化合物：



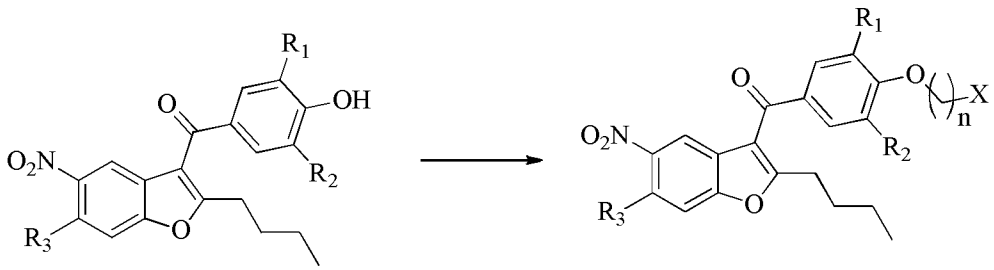
II III

（2）使式III所示化合物与式IV所示化合物在无水三氯化铝的作用下生成式V所示化合物：



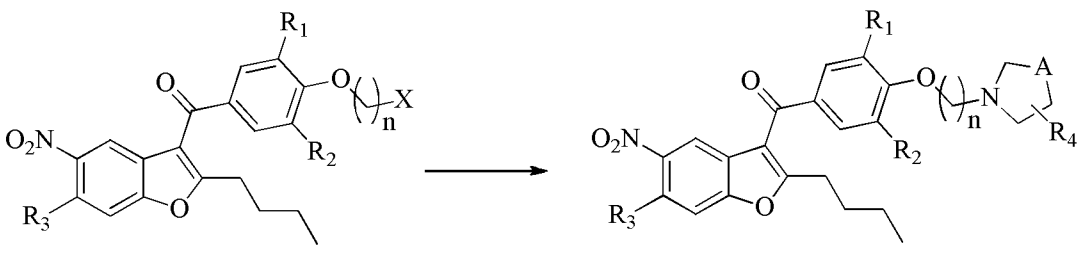
IV III V

（3）使式V所示化合物与 1-氯-3 溴丙烷或 1,2-二溴乙烷反应生成式VI（X代表氯原子或溴原子）所示化合物：



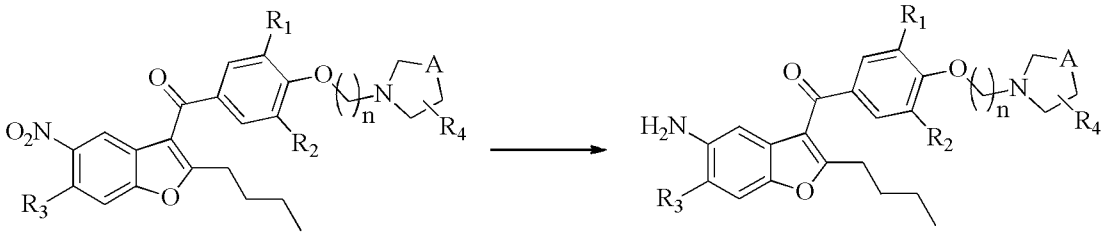
V VI

（4）使式VI所示化合物与相应的胺反应生成式VII所示化合物：



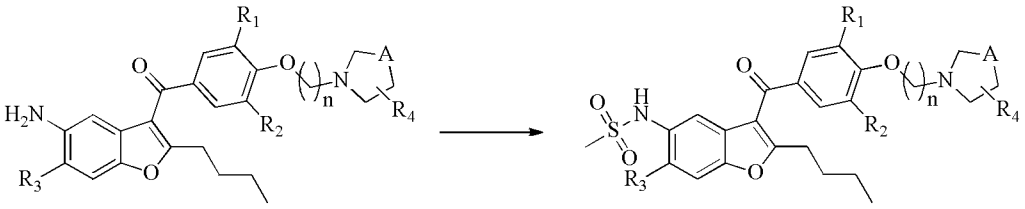
VI VII

（5）使式VII所示化合物的硝基还原生成式VIII所示化合物：



Ⅶ Ⅷ

（6）使式Ⅷ所示化合物与甲磺酰氯反应生成式Ⅰ所示化合物：



Ⅷ Ⅰ

其中：

R_1、R_2 和 R_3 为氢原子、卤素、氰基或三氟甲基；

n 为 2 或 3；

A 为-$(CH_2)_m$-或-$(CH_2)_m$-O-，其中 m 为 1 或 2；

R_4 为氢原子、羟基、C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷基。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/074370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 307/80 (2006.01) i; C07D 405/12 (2006.01) i; A61K 31/5377 (2006.01) n; A61K 31/4525 (2006.01) n; A61K 31/4025 (2006.01) n; A61K 31/343 (2006.01) n; A61P 9/06 (2006.01) n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI; CNABS; CNTXT; SIPOABS; STN; CNKI: benzofuran, dronedarone, amiodarone, arrhythmia, cyclic, amine, water, solubility

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5223510 A (SANOFI SA) 29 June 1993 (29.06.1993) the whole document, especially claims 1, 10, 12 and 19	1-10
A	CN 102653530 A (SHANGHAI RXMIDAS PHARM INC et al.) 05 September 2012 (05.09.2012) the whole document, especially description paragraphs [0009], [0017], [0054]-[0060]	10
A	CN 102321058 A (BEIJING SECOND PHARM CO LTD) 18 January 2012 (18.01.2012) the whole document	10
A	CN 101993427 A (CHENGDU YINUO DABO PHARM TECHNOLOGY CO LTD) 30 March 2011 (30.03.2011) the whole document	10
A	CN 103450124 A (JIANGSU JIUJIUJIU TECHNOLOGY CO LTD) 18 December 2013 (18.12.2013) the whole document	10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 June 2015	29 June 2015
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer MENG, Chao Telephone No. (86-10) 62084582

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/074370

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9007330 A1 (UNIV CALIFORNIA et al.) 12 July 1990 (12.07.1990) the whole document	1-10
A	CN 1471521 A (SANOFI SA) 28 January 2004 (28.01.2004) the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074370

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 5223510 A	29 June 1993	PL 168044 B1	30 December 1995
		FR 2665444 B1	27 November 1992
		NZ 239232 A	26 October 1993
		YU 48714 B	28 July 1999
		HU 211656 A9	28 December 1995
		HU 218271 B	28 July 2000
		RU 2095357 C1	10 November 1997
		SG 49205 A1	18 May 1998
		IL 98991 D0	15 July 1992
		CZ 288527 B6	11 July 2001
		JPH 04316554 A	06 November 1992
		OA 9513 A	15 November 1992
		HU 912610 D0	28 January 1992
		CA 2047773 A1	07 February 1992
		PT 98576 A	30 June 1992
		AU 8142891 A	13 February 1992
		JP 2795759 B2	10 September 1998
		PT 98576 B	29 January 1999
		MA 22249 A1	01 April 1992
		FR 2665444 A1	07 February 1992
		FI 114914 B	31 January 2005
		EP 0471609 B1	27 November 1996
		GR 3022593 T3	31 May 1997
		AU 648569 B2	28 April 1994
		PL 291334 A1	19 October 1992
		DE 69123304 D1	09 January 1997
		IL 98991 A	08 December 1995
		FI 913704 A	07 February 1992
		ES 2096639 T3	16 March 1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074370

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		FI 913704 A0	02 August 1991
		NO 913033 D0	05 August 1991
		IE 912595 A1	12 February 1992
		DK 0471609 T3	26 May 1997
		SK 283527 B6	11 September 2003
		ZA 9105934 A	31 March 1993
		DK 471609 T3	26 May 1997
		KR 100190673 B1	01 June 1999
		AT 145645 T	15 December 1996
		TNSN 91070 A1	25 October 1992
		TW 199095 B	01 February 1993
		HK 1000108 A1	28 November 1997
		CS 9102427 A3	18 March 1992
		NO 179042 C	24 July 1996
		YU 134891 A	20 January 1994
		NO 179042 B	15 April 1996
		BR 9103354 A	05 May 1992
		HUT 62280 A	28 April 1993
		EP 0471609 A1	19 February 1992
		DE 69123304 T2	12 June 1997
CN 102653530 A	05 September 2012	None	
CN 102321058 A	18 January 2012	CN 102321058 B	02 July 2014
CN 101993427 A	30 March 2011	CN 101993427 B	10 October 2012
CN 103450124 A	18 December 2013	None	
WO 9007330 A1	12 July 1990	WO 9007329 A1	12 July 1990
		US 5500807 A	19 March 1996
CN 1471521 A	28 January 2004	IL 153632 A	24 July 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074370

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		MA 26943 A1	20 December 2004
		CA 2415847 A1	28 February 2002
		SK 288126 B6	02 October 2013
		AT 469138 T	15 June 2010
		MEP 23008 A	10 June 2010
		KR 20030023767 A	19 March 2003
		YU 12903 A	25 May 2006
		EP 1315709 B1	26 May 2010
		OA 12359 A	16 May 2006
		NO 20030800 A	23 April 2003
		US 2003225100 A1	04 December 2003
		IL 153632 D0	06 July 2003
		AU 2001284149 B2	21 September 2006
		CZ 304003 B6	14 August 2013
		JP 5603849 B2	08 October 2014
		FR 2813306 B1	21 October 2005
		BG 66240 B1	31 August 2012
		JP 2004506727 A	04 March 2004
		ES 2346291 T3	14 October 2010
		CA 2415847 C	27 September 2011
		SI 1315709 T1	30 September 2010
		BR 0113425 A	15 July 2003
		BG 107527 A	31 October 2003
		MXPA 03001463 A	04 May 2004
		AU 8414901 A	04 March 2002
		RS 51603 B	31 August 2011
		US 6949583 B2	27 September 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074370

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		PL 362119 A1	18 October 2004
		WO 0216339 A1	28 February 2002
		KR 100911280 B1	11 August 2009
		NZ 523446 A	24 December 2004
		EP 1315709 A1	04 June 2003
		HU 229456 B1	30 December 2013
		HK 1053113 A1	10 September 2010
		IS 6677 A	13 January 2003
		FR 2813306 A1	01 March 2002
		AR 032892 A1	03 December 2003
		HU 0302968 A3	28 February 2005
		IS 2821 B	15 February 2013
		PT 1315709 E	29 July 2010
		BR 0113425 B1	25 February 2014
		JP 2012097100 A	24 May 2012
		TWI 290920 B	11 December 2007
		NO 20030800 D0	20 February 2003
		DK 1315709 T3	20 September 2010
		CZ 20030521 A3	14 May 2003
		ZA 200300744 A	05 February 2004
		HU 0302968 A2	29 December 2003

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2015/074370

A. 主题的分类

C07D 307/80(2006.01)i；C07D 405/12(2006.01)i；A61K 31/5377(2006.01)n；A61K 31/4525(2006.01)n；A61K 31/4025(2006.01)n；A61K 31/343(2006.01)n；A61P 9/06(2006.01)n

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

DWPI;CNABS;CNTXT;SIPOABS;STN;CNKI:苯并呋喃，决奈达隆，胺碘酮，心律失常，环胺，水溶性，benzofuran，dronedarone，amiodarone，arrhythmia，cyclic，amine，water，solubility

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	US 5223510 A (SANOFI SA) 1993年 6月 29日 (1993-06-29) 全文，尤其是权利要求1，10，12，19	1-10
A	CN 102653530 A (浙江省医学科学院 等) 2012年 9月 5日 (2012-09-05) 全文，尤其是说明书第[0009]、[0017]、[0054]-[0060]段	10
A	CN 102321058 A (北京赛科药业有限责任公司) 2012年 1月 18日 (2012-01-18) 全文	10
A	CN 101993427 A (成都伊诺达博医药科技有限公司) 2011年 3月 30日 (2011-03-30) 全文	10
A	CN 103450124 A (江苏九九久科技股份有限公司) 2013年 12月 18日 (2013-12-18) 全文	10
A	WO 9007330 A1 (UNIV CALIFORNIA等) 1990年 7月 12日 (1990-07-12) 全文	1-10
A	CN 1471521 A (圣诺菲一合成实验室公司) 2004年 1月 28日 (2004-01-28) 全文	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2015年 6月 11日	2015年 6月 29日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451	受权官员 孟超 电话号码 (86-10)62084582

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2015/074370

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
US	5223510	A	1993年 6月 29日	PL	168044	B1	1995年 12月 30日
				FR	2665444	B1	1992年 11月 27日
				NZ	239232	A	1993年 10月 26日
				YU	48714	B	1999年 7月 28日
				HU	211656	A9	1995年 12月 28日
				HU	218271	B	2000年 7月 28日
				RU	2095357	C1	1997年 11月 10日
				SG	49205	A1	1998年 5月 18日
				IL	98991	D0	1992年 7月 15日
				CZ	288527	B6	2001年 7月 11日
				JP	H04316554	A	1992年 11月 6日
				OA	9513	A	1992年 11月 15日
				HU	912610	D0	1992年 1月 28日
				CA	2047773	A1	1992年 2月 7日
				PT	98576	A	1992年 6月 30日
				AU	8142891	A	1992年 2月 13日
				JP	2795759	B2	1998年 9月 10日
				PT	98576	B	1999年 1月 29日
				MA	22249	A1	1992年 4月 1日
				FR	2665444	A1	1992年 2月 7日
				FI	114914	B	2005年 1月 31日
				EP	0471609	B1	1996年 11月 27日
				GR	3022593	T3	1997年 5月 31日
				AU	648569	B2	1994年 4月 28日
				PL	291334	A1	1992年 10月 19日
				DE	69123304	D1	1997年 1月 9日
				IL	98991	A	1995年 12月 8日
				FI	913704	A	1992年 2月 7日
				ES	2096639	T3	1997年 3月 16日
				FI	913704	A0	1991年 8月 2日
				NO	913033	D0	1991年 8月 5日
				IE	912595	A1	1992年 2月 12日
				DK	0471609	T3	1997年 5月 26日
				SK	283527	B6	2003年 9月 11日
				ZA	9105934	A	1993年 3月 31日
				DK	471609	T3	1997年 5月 26日
				KR	100190673	B1	1999年 6月 1日
				AT	145645	T	1996年 12月 15日
				TN	SN91070	A1	1992年 10月 25日
				TW	199095	B	1993年 2月 1日
				HK	1000108	A1	1997年 11月 28日
				CS	9102427	A3	1992年 3月 18日
				NO	179042	C	1996年 7月 24日
				YU	134891	A	1994年 1月 20日
				NO	179042	B	1996年 4月 15日
				BR	9103354	A	1992年 5月 5日
				HU	T62280	A	1993年 4月 28日
				EP	0471609	A1	1992年 2月 19日
				DE	69123304	T2	1997年 6月 12日
CN	102653530	A	2012年 9月 5日	无			

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2015/074370

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102321058	A	2012年 1月 18日	CN	102321058	B	2014年 7月 2日
CN	101993427	A	2011年 3月 30日	CN	101993427	B	2012年 10月 10日
CN	103450124	A	2013年 12月 18日		无		
WO	9007330	A1	1990年 7月 12日	WO	9007329	A1	1990年 7月 12日
				US	5500807	A	1996年 3月 19日
CN	1471521	A	2004年 1月 28日	IL	153632	A	2007年 7月 24日
				MA	26943	A1	2004年 12月 20日
				CA	2415847	A1	2002年 2月 28日
				SK	288126	B6	2013年 10月 2日
				AT	469138	T	2010年 6月 15日
				ME	P23008	A	2010年 6月 10日
				KR	20030023767	A	2003年 3月 19日
				YU	12903	A	2006年 5月 25日
				EP	1315709	B1	2010年 5月 26日
				OA	12359	A	2006年 5月 16日
				NO	20030800	A	2003年 4月 23日
				US	2003225100	A1	2003年 12月 4日
				IL	153632	D0	2003年 7月 6日
				AU	2001284149	B2	2006年 9月 21日
				CZ	304003	B6	2013年 8月 14日
				JP	5603849	B2	2014年 10月 8日
				FR	2813306	B1	2005年 10月 21日
				BG	66240	B1	2012年 8月 31日
				JP	2004506727	A	2004年 3月 4日
				ES	2346291	T3	2010年 10月 14日
				CA	2415847	C	2011年 9月 27日
				SI	1315709	T1	2010年 9月 30日
				BR	0113425	A	2003年 7月 15日
				BG	107527	A	2003年 10月 31日
				MX	PA03001463	A	2004年 5月 4日
				AU	8414901	A	2002年 3月 4日
				RS	51603	B	2011年 8月 31日
				US	6949583	B2	2005年 9月 27日
				PL	362119	A1	2004年 10月 18日
				WO	0216339	A1	2002年 2月 28日
				KR	100911280	B1	2009年 8月 11日
				NZ	523446	A	2004年 12月 24日
				EP	1315709	A1	2003年 6月 4日
				HU	229456	B1	2013年 12月 30日
				HK	1053113	A1	2010年 9月 10日
				IS	6677	A	2003年 1月 13日
				FR	2813306	A1	2002年 3月 1日
				AR	032892	A1	2003年 12月 3日
				HU	0302968	A3	2005年 2月 28日
				IS	2821	B	2013年 2月 15日
				PT	1315709	E	2010年 7月 29日
				BR	0113425	B1	2014年 2月 25日
				JP	2012097100	A	2012年 5月 24日
				TW	I290920	B	2007年 12月 11日
				NO	20030800	D0	2003年 2月 20日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2015/074370

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		DK	1315709	T3	2010年 9月 20日
		CZ	20030521	A3	2003年 5月 14日
		ZA	200300744	A	2004年 2月 5日
		HU	0302968	A2	2003年 12月 29日