



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103980209 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 09

(21) 申请号 201410214916. 7

A01P 1/00(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 05. 21

(56) 对比文件

(73) 专利权人 贵州大学

地址 550025 贵州省贵阳市花溪区贵州大学
(北区) 科技处

EP 0520722 A1, 1992. 12. 30,

CN 101891690 A, 2010. 11. 24,

Zheng Wang 等. A novel strategy to
the synthesis of 4-anilinoquinazoline
derivatives. 《Tetrahedron》. 2013, 第 70 卷

(72) 发明人 杨松 向红梅 薛伟 丁永正
张东阳 施利 尹娟 贺鸣

审查员 夏家栋

(74) 专利代理机构 贵阳东圣专利商标事务有限
公司 52002

代理人 徐逸心 袁庆云

(51) Int. Cl.

C07D 239/94(2006. 01)

A01N 43/54(2006. 01)

A01N 43/60(2006. 01)

A01P 3/00(2006. 01)

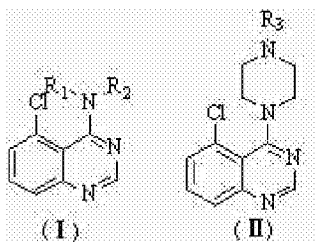
权利要求书2页 说明书27页

(54) 发明名称

一种 4-N-取代-5-氯喹唑啉类化合物及制备
方法及应用

(57) 摘要

本发明公开了一种抗植物病菌作用的化合物—4-N-取代-5-氯喹唑啉类化合物的制备方法和生物活性,是由下列通式 (I) (II) 表示的化合物及其制备方法。本发明介绍了以 2-氨基-6-氯苯甲酸、甲酰胺、三氯氧磷、浓盐酸、N-Boc 哌嗪、取代苄氯或苄溴为原料,以氢化钠、三乙胺、碳酸钾为催化剂,经三步或五步合成 4-N-取代-5-氯喹唑啉衍生物。本发明化合物 I₂、I₄、I₈、II₅对植物真菌有较好的抑制作用,而 II₁、II₇、II₁₀、II₁₁、II₁₆、II₁₇对植物细菌表现出较高的抑菌活性。



1. 一种 4-*N*-取代-5-氯喹啉类化合物,具体化合物如下所示:

化合物 I₂:

5-氯-*N*-(3-氟苯乙基)-4-胺基喹啉

化合物 I₄:

5-氯-*N*-(2-氟苯乙基)-4-胺基喹啉

化合物 I₅:

(*S*)-5-氯-*N*-(1-环己乙基)-4-胺基喹啉

化合物 I₈:

(*S*)-5-氯-*N*-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-胺基喹啉

化合物 II₁:

4-(4-苄基哌嗪-1-基)-5-氯喹啉

化合物 II₇:

5-氯-4-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)喹啉

化合物 II₁₀:

5-氯-4-(4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)喹啉

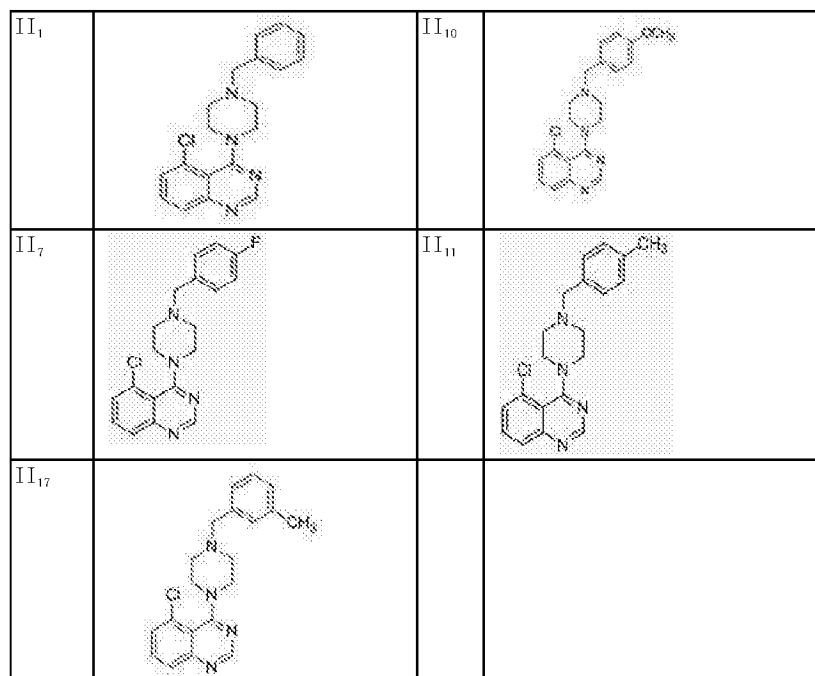
化合物 II₁₁:

5-氯-4-(4-(4-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹啉

化合物 II₁₇:

5-氯-4-(4-(3-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹啉

各化合物结构式如下:



2. 根据权利要求1所述的一种4-*N*-取代-5-氯喹啉类化合物的应用,其特征是用于制备抗小麦赤霉病菌、辣椒枯萎病菌、苹果腐烂病菌、水稻白叶枯病菌、烟草青枯病菌的药物和药剂。

3. 根据权利要求 2 所述的一种 4-*N*-取代-5-氯喹啉类化合物的应用,其特征是 I₂、I₄、I₅在制备抗小麦赤霉病菌、辣椒枯萎病菌、苹果腐烂病菌和 II₁、II₇、II₁₀、II₁₁在制备水稻白叶枯病菌、烟草青枯病菌的药物和药剂。

一种 4-N-取代-5-氯喹唑啉类化合物及制备方法及应用

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成和农药技术领域,具体的说是一种 4-N-取代-5-氯喹唑啉类化合物制备方法及应用。

背景技术

[0002] 近年的农药发展中,因喹唑啉(酮)类化合物具有广谱生物活性和多变的结构类型而备受人们关注,许多含喹唑啉环结构的化合物显示了广泛的应用和发展前景。如杀菌、杀虫、抗病毒、抗炎、抗肿瘤、抗高血压、抗结核、抗疟等,部分喹唑啉类化合物目前已成功开发为商品化的药物,如杀菌剂氟喹唑啉、杀螨剂喹唑啉醚和抗癌药物易瑞沙等。长期以来,人们对植物病菌病害的防治进行了大量的研究,主要包括农业措施、生物防治和药剂防治。农业措施包括加强检疫、严格处理病稻草和加强肥水管理等,严格实行检疫制度,防止病害传入无病区。在疫区应建立无病留种田,以控制病情的发展。生物防治主要是选育抗病品种,具有一定地域性,可因地制宜选种。防治植物细菌病害的药剂包括有机磷、有机氮、苯基酰胺及噻唑类等杂环化合物以及抗菌素,但迄今为止,市场上还没有一种化学农药可以完全有效的控制植物病菌病害的发生,因此,合成低毒新型的抗植物病菌药剂成为目前急需解决的关键问题。

[0003] 1、具有抗植物病菌的喹唑啉酮类化合物

[0004] 2004年 Ryu等 (Ryu, C. K.; Shim, J. Y.; Yi, Y. J.; Chae, M. J.; Han, J. Y.; Jung, O. J. Synthesis and antifungal activity of 5,8 quinazolin-2(1H)-one derivatives modified at positions 6 and 7 [J]. *Archives of Pharmacological Research*; 2004, 27, 990-996.) 报道了新型喹唑啉类化合物及其抑菌活性,结果表明:化合物对白色念珠菌 (*C. albicans*),热带念珠菌 (*C. tropicalis*),克柔念珠菌 (*C. krusei*),黑曲霉菌 (*A. niger*)的 MIC 值分别为 6.3、3.2、3.2、0.8 $\mu\text{g/mL}$,也均优于或与对照药剂酮康唑 (MIC 值 (分别为 6.3、6.3、12.5、12.5 $\mu\text{g/mL}$) 相当。

[0005] 2006年 Ouyang等 (Ouyang, G. P.; Zhang, P. Q.; Xu, G. F.; Song, B. A.; Yang, S.; Jin, L. H.; Xue, W.; Hu, D. Y.; Lu, P.; Chen, Z. Synthesis and antifungal bioactivities of 3-alkylquinazolin-4-one derivatives [J]. *molecules*, 2006, 11, 383-392.) 合成了新型喹唑啉类化合物。生物活性测试结果表明化合物在 50 $\mu\text{g/mL}$ 药剂浓度下,对小麦赤霉 (*Gibberella zeae*)、辣椒枯萎 (*Fusarium oxysporum*)、苹果腐烂 (*valsa mali*)三种病菌的抑制率分别为 47.2%、50.3%、40.9%,接近对照药剂恶霉灵的抑制率。

[0006] 2008年,高兴文等(高兴文,蔡学建,严凯,高丽丽,王和英,陈卓,宋宝安. 4-(3H)-喹唑啉酮类 Schiff 碱的合成与抗烟草花叶病毒活性 [J]. *有机化学*, 2008, 28, 1785-1791.) 报道了 4-(3H)-喹唑啉酮类 Schiff 碱化合物,采用生长速率法进行抑菌活性测试,在 50 $\mu\text{g/mL}$ 药剂浓度下,该类目标化合物对小麦赤霉,辣椒枯萎,苹果腐烂三种病菌的抑制率均在 16% 以下。此外在 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,部分化合物表现出较高的抗烟草

花叶病毒活性。

[0007] 2013年王翔等(Wang, X.; Li, P.; Li, Z. L.; Yin, J.; He, M.; Xue, W.; Chen, Z. W.; Song, B. A. Synthesis and Bioactivity Evaluation of Novel Arylimines Containing a 3-Aminoethyl-2-[(p-trifluoromethoxy)anilino]

[0008] -4(3H)-quina-zolinone Moiety [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61, 9575-9582.) 合成了一系列新型喹唑啉酮类化合物, 该类化合物对烟草青枯病和水稻白叶枯病菌都有较好的抑制活性。在浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时, 对水稻白叶枯病菌的抑制率分别为 20.09, 20.83, 21.33, 20.23。

[0009] 2、具有抗植物病菌的喹唑啉类化合物

[0010] 1994年Coghlan等(Coghlan, J. M.; Dreikorn, A. B.; Jourdan, P. G.; Suhr, R. G. Quinoline Derivatives [P]. *US 5296484*, (1994).) 合成了4-胺基取代的新型喹唑啉类化合物, 在100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 这些化合物对小麦白粉菌、稻瘟病、番茄晚疫病、葡萄霜霉病、小麦叶锈病的控制率达到90%-100%, 有较好的抑菌效果。

[0011] 1994年Barry等(Barry, A.; Trilobi, D.; Robert, G. Pyridylethoxy-pyridyl Ethylamino, and Pyridylpropyl-Derivatives of Quinoline and Quinazoline as Insecticides and Fungicides [P]. *WO 9404527*, (1994).) 合成了4-N, O取代的新型喹唑啉胺、喹唑啉醚类化合物, 在100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 这些化合物对小麦白粉菌、稻瘟病、番茄晚疫病、葡萄霜霉病、小麦叶锈病的控制率达到90%-100%, 有较好的抑菌活性。

[0012] 2004年刘刚等(刘刚, 宋宝安, 桑维均, 杨松, 金林红, 丁雄. N-取代芳环-4-氨基喹唑啉类化合物的合成及生物活性研究 [J]. *有机化学*, 2004, 23, 1296-1300.) 以PD 153035为先导化合物, 设计并合成了一个新的N-取代芳环-4-氨基新型喹唑啉类化合物, 在药剂浓度为500 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物对玉米大斑病菌抑菌试验, 其孢子萌发的校正抑制率可达到56.07%。

[0013] 2008年刘刚等(刘刚, 刘春萍, 纪春暖, 孙琳, 温全武. 4-硫醚基喹唑啉类化合物的合成及抑菌活性研究 [J]. *有机化学*, 2008, 28, 525.) 通过4-氯喹唑啉和巯基化合物在丙酮/碳酸钾体系中反应合成了7个新型4-硫醚基喹唑啉类化合物, 并采用生长速率法测定了它们的抑菌活性; 其中, 其中4-(烯丙硫基)喹唑啉在50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对小麦赤霉病菌、辣椒枯萎病菌和苹果腐烂病菌的抑制率分别为69.5%、71.9%和70.8%, EC_{50} (抑制中浓度) 分别25.88、17.08和28.77 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0014] 2008年马耀等(马耀, 刘芳, 严凯, 宋宝安, 杨松, 胡德禹, 金林红, 薛伟. 6-溴-4-炔硫基喹唑啉类化合物的合成及抑菌活性研究 [J]. *有机化学*, 2008, 28, 1268-1272.) 合成了新型喹唑啉硫醚类化合物, 在浓度为50 $\mu\text{g/mL}$ 时, 对小麦赤霉病菌、辣椒枯萎病菌、苹果腐烂病菌抑制率为63.8%、51.9%、55.1%, 与对照药剂恶霉灵抑制活性相当。

[0015] 2011年刘芳等(Liu, F.; Huang, Y. J. Antifungal bioactivity of 6-bromo-4-Ethoxyethylthio quinazoline [J]. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2011, 101, 248-255.) 对喹唑啉类化合物进行了生物活性测试, 测试结果表明, 该化合物对植物真菌有较好的抑制活性, 其 EC_{50} 在17.47-70.79 $\mu\text{g/mL}$ 。以小麦赤霉病菌为实验对象, 对其中一个目标化合物进行机制研究, 结果表明: 菌丝的还原糖下降, 并且几丁糖、可溶

性蛋白、丙酮酸含量、几丁质酶活性也有下降趋势。

[0016] 2013年刘军虎等(刘军虎, 刘勇, 蹇军友, 鲍小平. 含1,2,4-三唑席夫碱的新型喹唑啉类化合物的合成及其抗菌活性研究[J]. *有机化学*, 2013, 33, 370-374.)以3-甲基-4-氨基-1,2,4-三唑-5-硫酮、芳醛和4-氯喹唑啉为原料,经席夫碱和硫醚化反应合成了新型喹唑啉类化合物。初步生物活性测试结果表明:在50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,化合物(E)-3-甲基-5-(喹唑啉-4-基硫基)-N-(4-(三氟甲基)亚苄基)-4H-1,2,4-三唑-4-胺对辣椒枯萎菌、苹果腐烂菌及马铃薯晚疫菌的抑制率分别为71%、72%和58%。

[0017] 2013年张英(张英. 5,6,7-三烷氧基喹唑啉衍生物的设计合成及生物活性研究[D]. *博士学位论文*, 贵州大学, 2013, 06.)合成了一系列5,6,7-三烷氧基喹唑啉衍生物,在200 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下,该系列化合物对水稻白叶枯病菌和烟草青枯菌具有良好的抑制活性。

[0018] 3、具有抗植物病毒活性的喹唑啉(酮)类化合物

[0019] 2000年马军安(马军安, 邱德文, 黄润秋, 冯磊, 柴有新. 取代甲醛脲羧酸酯的合成及生物活性研究(V)-拟除虫菊酸4-二甲(乙)氨基苯甲醛脲酯抗植物病毒活性[J]. *农药学学报*, 2000, 2(4): 91-93.)等合成了喹唑啉脲醚类化合物,在三生烟和珊西烟上分别采用不同用药方法,测试该类化合物(浓度为500 $\mu\text{g/mL}$)对烟草花叶病毒(TMV)的抑制率。结果表明:该类化合物在植株上处理同样具有抗TMV活性,且具有较好的内吸作用(裸根浸泡法结),并在药剂不与病毒直接作用的条件下,仍具有较好的抗TMV活性和对作物的安全性。该类化合物在先接种后喷药处理时能较好地抑制TMV系统症状,并且明显优于对照药品二乙酰基二氧代六氢三嗪(DADHT)和双氢脲酮(DHT)(500 $\mu\text{g/mL}$)。

[0020] 2007年高兴文(Gao X. W.; Cai X. J.; Yan K.; Song B. -A.; Gao, L. L.; Chen Z. Synthesis and Antiviral Bioactivities of 2-phenyl-3-(substitutedbenzal amino)-4(3H)-quinazolinone Derivatives [J]. *Molecules*, 2007, 12: 2621-2642.)等设计合成了一系列新型含3-芳亚甲氨基-4(3H)-喹唑啉酮类新化合物,采用半叶枯斑法在药剂的质量浓度为500 $\mu\text{g/mL}$ 时,进行了活体治疗烟草花叶病毒生物活性测定,测定结果表明这些化合物对烟草花叶病毒(TMV)活体均有较高的治疗作用,与对照药剂宁南霉素相当,其中一个目标化合物的治疗活性为55.0%,略高于宁南霉素(54.0%)。研究该化合物作用机制,发现其活性与烟草植株的PAL酶、POD酶、SOD酶的酶含量在一定的时间内具有相关性,并发现此化合物可诱导PR-1a和PR-5基因的表达上调,能阻止TMV病毒的系统感染和远距离侵袭,从而提高抗烟草抗病毒的能力。

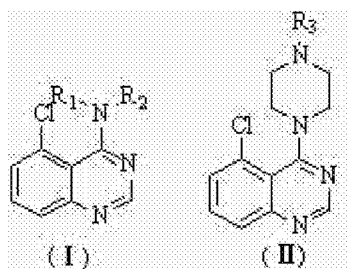
[0021] 2012年罗会(罗会. 含戊二烯酮结构的4-取代喹唑啉衍生物的合成及生物活性研究[D]. *博士学位论文*, 贵州大学, 2012, 06.)合成了一系列含戊二烯酮结构的4-取代喹唑啉衍生物,采用半叶枯斑法在500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下进行抗烟草花叶病毒试验,测试结果表明该系列化合物具有良好的对TMV侵染活体治疗的活性,抑制率为51.4%-62.7%,治疗活性与对照药物宁南霉素相当(抑制率为55.4%)。

[0022] 2013年张英(张英. 5,6,7-三烷氧基喹唑啉衍生物的设计合成及生物活性研究[D]. *博士学位论文*, 贵州大学, 2013, 06.)合成了一类新型5,6,7-三烷氧基喹唑啉类衍生物,采用半叶枯斑法对其中一个目标化合物进行TMV侵染活体的治疗作用,测试结果表明,其抑制率为48.2%。略低于对照药剂宁南霉素(54.0%)。

发明内容

[0023] 是在前期工作基础上,已发现喹唑啉(酮)类化合物具有良好的农用生物活性,许多含喹唑啉环结构的化合物显示了广泛的应用和发展前景,表现为具有较好的抗植物病菌活性,抗植物病毒活性,部分喹唑啉类化合物目前已成功开发为商品化的药物,如杀菌剂氟喹唑啉、杀螨剂喹唑啉醚等。本发明目的,以 2-氨基-6-氯苯甲酸为起始原料,经甲酰胺闭环、三氯氧磷氯代、胺类的亲核取代反应合成了 11 个新型的 4-取代氨基-5-氯喹唑啉类化合物(I),进一步以氯代产物为原料,与 *N*-Boc 哌嗪进行亲核反应后水解得到 4-哌嗪-5-氯喹唑啉,再与取代苄氯或取代苄溴反应得到新颖的 17 个 4-[4-(取代苄基)哌嗪]-5-氯喹唑啉类化合物(II)。该类化合物含 5-位氯取代和 4-位含哌嗪芳香环基;并进行了合成方法和抗植物病菌新农药的创制研究。

[0024] 本发明一种 4-*N*-取代-5-氯喹唑啉类化合物,该类化合物由下列结构通式表示:
[0025]



[0026] 其中 R_1 为氢或甲基, R_2 为取代苄基、烷基、取代芳环、*R*或 *S*-取代芳环,所指芳环为邻、间、对位上含有一个或多个甲基、乙基、甲氧基、卤原子,卤原子可为氟、氯、溴。 R_3 为苄基、取代苄基,其苄基环上邻、间、对位上含有一个或多个甲基、乙基、甲氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基以及卤原子,卤原子可为氟、氯。

[0027] 所述的一种 4-*N*-取代-5-氯喹唑啉类化合物,已合成并已鉴定的化合物如下所示:

[0028] 化合物 I_1 : *N*-甲基-5-氯-*N*-苄基-4-氨基喹唑啉

[0029] 化合物 I_2 : 5-氯-*N*-(3-氟苯乙基)-4-氨基喹唑啉

[0030] 化合物 I_3 : 5-氯-*N*-(3,4-二甲氧基苯乙基)-4-氨基喹唑啉

[0031] 化合物 I_4 : 5-氯-*N*-(2-氟苯乙基)-4-氨基喹唑啉

[0032] 化合物 I_5 : (*S*)-5-氯-*N*-(1-环己乙基)-4-氨基喹唑啉

[0033] 化合物 I_6 : (*R*)-5-氯-*N*-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-4-氨基喹唑啉

[0034] 化合物 I_7 : (*R*)-5-氯-*N*-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-4-氨基喹唑啉

[0035] 化合物 I_8 : (*S*)-5-氯-*N*-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-氨基喹唑啉

[0036] 化合物 I_9 : (*S*)-5-氯-*N*-(1-(4-溴苯基)乙基)-4-氨基喹唑啉

[0037] 化合物 I_{10} : (*S*)-5-氯-*N*-(1-(萘-2-基)乙基)-4-氨基喹唑啉

[0038] 化合物 I_{11} : (*R*)-5-氯-*N*-(1-(萘-2-基)乙基)-4-氨基喹唑啉

[0039] 化合物 II_1 : 4-(4-苄基哌嗪-1-基)-5-氯喹唑啉

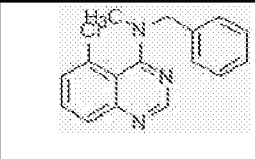
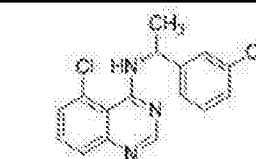
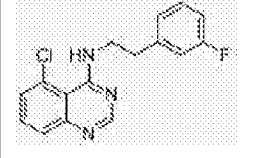
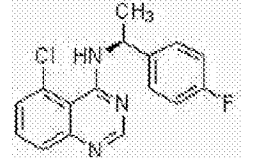
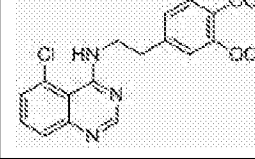
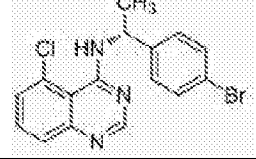
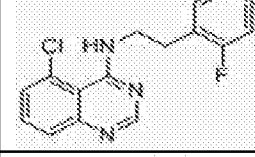
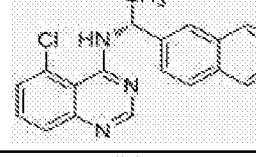
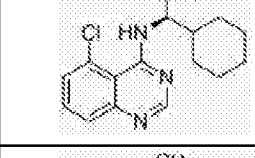
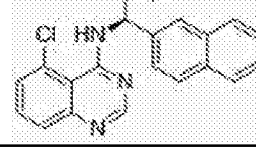
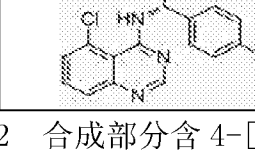
[0040] 化合物 II_2 : 5-氯-4-(4-(2,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)-喹唑啉

[0041] 化合物 II_3 : 5-氯-4-(4-(2-氰基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉

- [0042] 化合物 II₄:5-氯-4-(4-(4-硝基苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0043] 化合物 II₅:5-氯-4-(4-(2-氯苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0044] 化合物 II₆:5-氯-4-(4-(3-氯苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0045] 化合物 II₇:5-氯-4-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0046] 化合物 II₈:5-氯-4-(4-(2-氯苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0047] 化合物 II₉:5-氯-4-(4-(4-三氟甲氧基苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0048] 化合物 II₁₀:5-氯-4-(4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0049] 化合物 II₁₁:5-氯-4-(4-(4-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0050] 化合物 II₁₂:5-氯-4-(4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0051] 化合物 II₁₃:5-氯-4-(4-(3-氟苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0052] 化合物 II₁₄:5-氯-4-(4-(4-三氟甲基苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0053] 化合物 II₁₅:5-氯-4-(4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0054] 化合物 II₁₆:5-氯-4-(4-(2-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0055] 化合物 II₁₇:5-氯-4-(4-(3-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹啉
 [0056] 各化合物结构式如下:

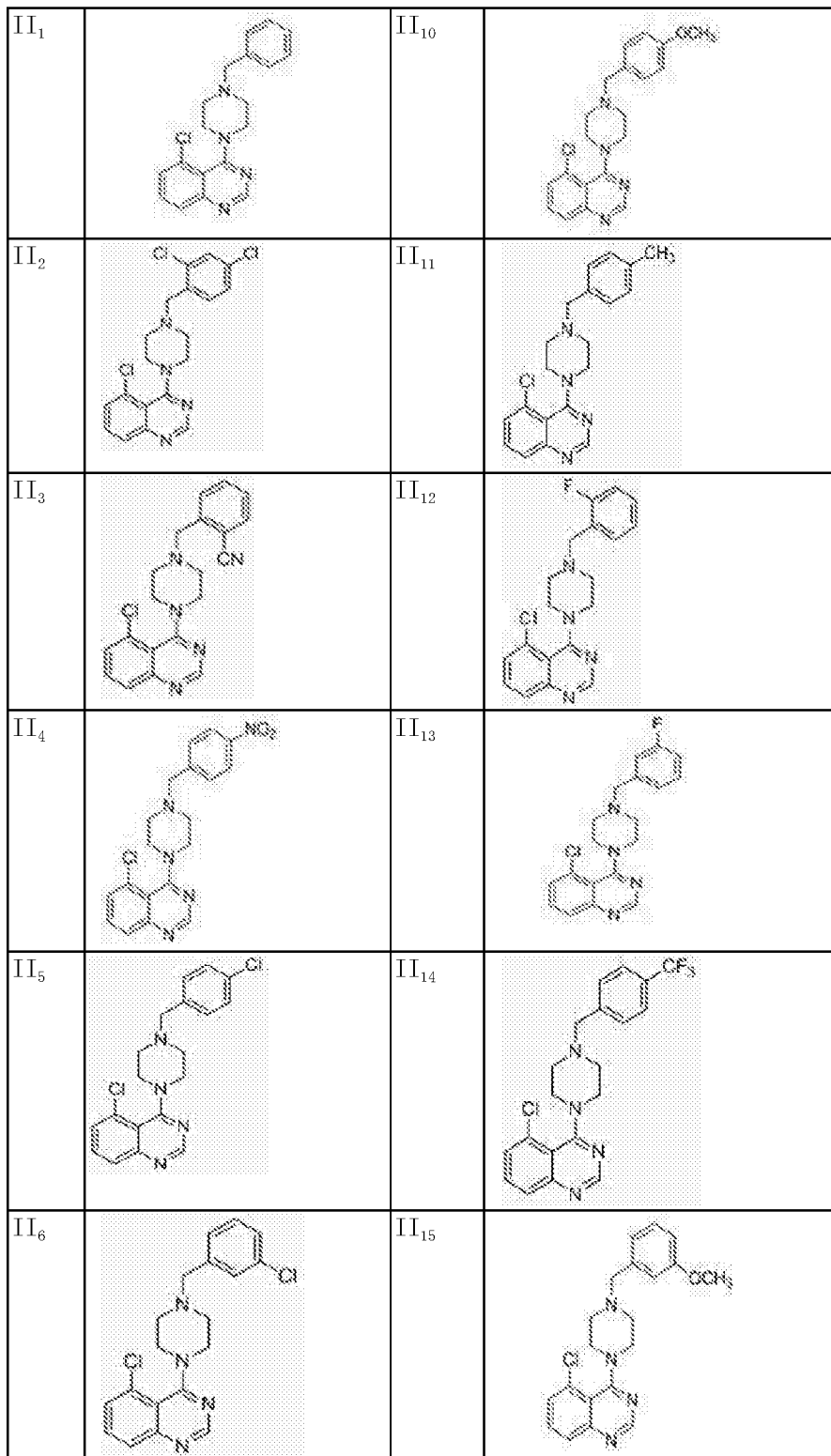
[0057] 表 1 4-取代胺基-5-氯喹啉 (I) 类化合物

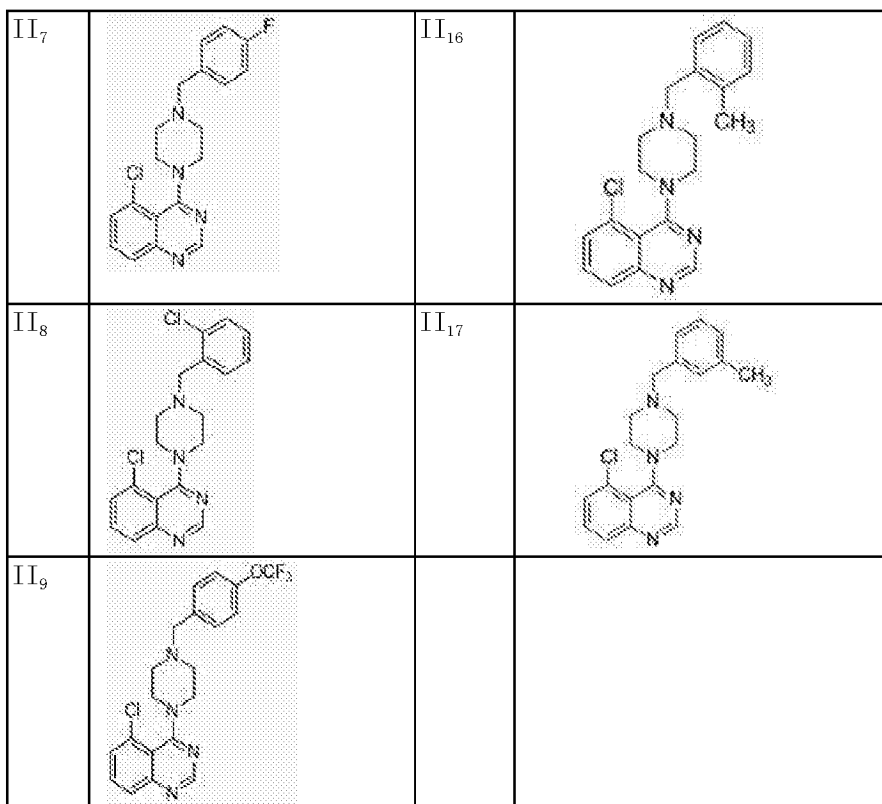
[0058]

I ₁		I ₇	
I ₂		I ₈	
I ₃		I ₉	
I ₄		I ₁₀	
I ₅		I ₁₁	
I ₆			

[0059] 表 2 合成部分含 4-[4-(取代苄基)哌嗪]-5-氯喹啉 (II) 类化合物

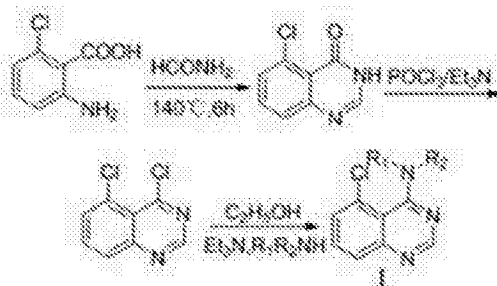
[0060]





[0061] 本发明所述的一种 4-*N*-取代-5-氯喹啉类化合物的合成方法,其合成路线为:通式(I)以 2-氨基-6-氯苯甲酸、甲酰胺、三氯氧磷、各种取代胺基为原料,以甲酰胺、三氯氧磷、乙醇为溶剂,以三乙胺为催化剂,经三步合成而成:

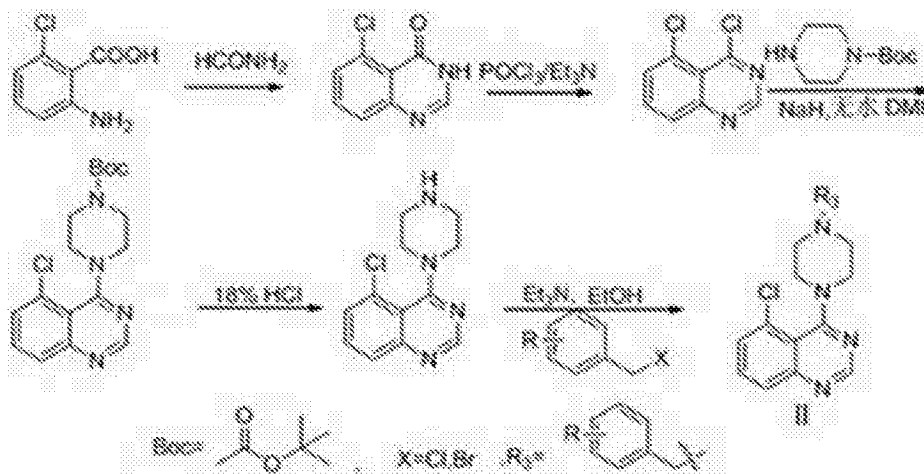
[0062]



[0063] 其中 R_1 为氢或甲基, R_2 为苄基、环己基、取代芳环、*R*或 *S*-取代芳环,所指芳环为邻、间、对位上含有一个或多个甲基、甲氧基、卤原子,卤原子可为氟、溴;

[0064] 通式(II)以 2-氨基-6-氯苯甲酸、甲酰胺、三氯氧磷、*N*-Boc 哌嗪、盐酸、各种取代苄氯或苄溴为原料,以甲酰胺、三氯氧磷、乙醇、乙腈为溶剂,以盐酸、氯化钠、三乙胺、碳酸钾为催化剂,经五步合成而成:

[0065]



[0066] 其中 R_3 为苄基、取代苄基, R 为取代苄基中的邻、间、对位上含有一个或多个甲基、甲氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基以及卤原子, 卤原子可为氟、氯。

[0067] 本发明所述的一种 4-*N*-取代-5-氯喹唑啉类化合物的制备方法, 合成步骤和工艺条件为:

[0068] 通式 (I) 的合成方法:

[0069] 第一步: 5-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

[0070] 将少量 2-氨基-6-氯苯甲酸和甲酰胺混合加热至回流, TLC 跟踪反应进程, 原料点消失后, 停止搅拌, 加入适量水, 搅拌至析出大量固体时, 再搅拌冷却至室温, 抽滤, 重结晶后得到浅褐色粉末, 其中 2-氨基-6-氯苯甲酸和甲酰胺摩尔比是 1:3.5-4.5, 反应温度 120-150°C, 反应时间 5-7h, 加水量每 0.86g 2-氨基-6-氯苯甲酸加水 20-24mL, 分两次加入;

[0071] 第二步: 4,5-二氯喹唑啉的制备

[0072] 将少量的 5-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮、适量的三氯氧磷和三乙胺混合加热至回流, TLC 跟踪反应至原料点消失, 停止反应, 减压蒸馏除去多余的三氯氧磷, 冷却, 在冰浴条件下加入适量的二氯甲烷溶解反应产物, 然后慢慢倾入适量的冰盐酸中, 再用适量的冰盐酸洗涤反应瓶, 合并两部分溶液, 振荡分层, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液用无水碳酸钾搅拌至 pH 值为中性, 过滤, 减压浓缩, 柱层析得到白色针状固体, 其中 5-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮、三氯氧磷和三乙胺摩尔比是 1:12.5-1:14.6.5, 反应时间 7-9h, 5-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮和二氯甲烷的摩尔比是 1:26.5-1:27.5, 每 1.00g 的 5-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮加 1 mol/L 冰盐酸 32-34mL, 分两次加入;

[0073] 第三步: 4-取代氨基-5-氯喹唑啉 (I) 类化合物的制备

[0074] 将少量 4,5-二氯喹唑啉、胺和乙醇混合, 再滴加少量三乙胺, 在回流条件下反应, TLC 跟踪至无原料点, 停止反应, 柱层析法分离, 得到类乳白色油状或固体, 其中 4,5-二氯喹唑啉、胺和乙醇的摩尔比是 1:1.45:1.15-1:1.55:1.25, 每 0.5mmol 4,5-二氯喹唑啉滴加三乙胺 3-6 滴, 反应时间 2.5-5h。

[0075] 通式 (II) 的合成方法:

[0076] 第一步: 5-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

[0077] 将少量 2-氨基-6-氯苯甲酸和甲酰胺混合加热至回流, TLC 跟踪反应进程, 原料点消失后, 停止搅拌, 加入适量水, 搅拌至析出大量固体时, 再搅拌冷却至室温, 抽滤, 重结

晶后得到浅褐色粉末,其中 2-氨基-6-氯苯甲酸和甲酰胺摩尔比是 1:3.5-4.5,反应温度 120-150℃,反应时间 5-7h,加水量每 0.86g 2-氨基-6-氯苯甲酸加水 20-24mL,分两次加入;

[0078] 第二步:4,5-二氯喹唑啉的制备

[0079] 将少量的 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮、适量的三氯氧磷和三乙胺混合加热至回流,TLC 跟踪反应至原料点消失,停止反应,减压蒸馏除去多余的三氯氧磷,冷却,在冰浴条件下加入适量的二氯甲烷溶解反应产物,然后慢慢倾入适量的冰盐酸中,再用适量的冰盐酸洗涤反应瓶,合并两部分溶液,振荡分层,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液用无水碳酸钾搅拌至 pH 值为中性,过滤,减压浓缩,柱层析得到白色针状固体,其中 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮、三氯氧磷和三乙胺摩尔比是 1:12:5.5-1:14:6.5,反应时间 7-9h,5-氯喹唑啉-4(3H)-酮和二氯甲烷的摩尔比是 1:26.5-1:27.5,每 1.00g 的 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮加 1 mol/L 冰盐酸 32-34mL,分两次加入;

[0080] 第三步:4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉的合成

[0081] 将 4,5-二氯喹唑啉、N-Boc 哌嗪、N,N-二甲基甲酰胺和氢化钠混合,常温下搅拌,TLC 跟踪反应至无原料点,停止反应,饱和氯化铵溶液洗涤,二氯甲烷萃取,脱溶,柱层析法分离提纯,得到油状物,其中 4,5-二氯喹唑啉、N-Boc 哌嗪、N,N-二甲基甲酰胺和氢化钠的摩尔比是 1:1.15:3.5:1.4-1:1.25:4.5:1.6,反应时间 7-10h;

[0082] 第四步:4-哌嗪-5-氯喹唑啉(中间体 1)的合成

[0083] 将 4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉和盐酸常温混合搅拌,搅拌一段时间后 TLC 跟踪至无原料点,停止反应,用无水 K₂CO₃调 pH 为中性或弱碱性,二氯甲烷萃取脱溶,柱层析法纯化得油状物,其中盐酸的质量分数为 15-20%,每 0.45g 4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉加入 15-20% 盐酸 7-9mL,反应时间 5-7h;

[0084] 第五步:目标化合物 II 的合成

[0085] 将中间体 1、取代苄氯(取代苄溴)、乙醇和三乙胺混合,加热回流下反应,TLC 跟踪至无原料点,停止反应,柱层析法和薄层层析法分离提纯,得到类黄色油状物或固体,其中中间体 1、取代苄氯(取代苄溴)、乙醇和三乙胺摩尔比是 1:1.15:11:1.4-1:1.25:13:1.6,反应时间是 3-6h。

[0086] 本发明所述的一种 4-N 取代-5-氯喹唑啉类化合物的应用,是用于制备抗植物真菌或抗植物细菌的药物和药剂。

[0087] 本发明所述的一种 4-N 取代-5-氯喹唑啉类化合物的应用,是用于制备抗小麦赤霉病菌、辣椒枯萎病菌、苹果腐烂病菌、水稻白叶枯病菌、烟草青枯病菌的药物和药剂。

[0088] 本发明所述的一种 4-N 取代-5-氯喹唑啉类化合物的应用,是 I₂、I₄、I₅、I₈在制备抗小麦赤霉病菌、辣椒枯萎病菌、苹果腐烂病菌和 II₁、II₇、II₁₀、II₁₁在制备水稻白叶枯病菌、烟草青枯病菌的药物和药剂。

具体实施方式

[0089] 实例一、5-氯-N-(3-氟苯乙基)-4-氨基喹唑啉(化合物的编号为 I₂)的合成

[0090] (1)5-氯喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[0091] 向 25 mL 的三口瓶中,投入 2-氨基-6-氯苯甲酸 0.86 g (0.005 mol),加入 3

mL(0.020 mol) 甲酰胺,混合加热至回流(140℃)反应 6 h,之后加入 10 mL 水,搅拌至温度为 60℃ 时,再加入适量水,冷却至室温,抽滤,得到浅褐色粉末 0.61 g,收率 67.8%, m. p. 212 ~ 214℃ (文献值 210℃);

[0092] (2)4,5-二氯喹啉的合成

[0093] 向 50 mL 的三口瓶中,投入 5-氯喹啉-4(3H)-酮 1.00 g (5.42 mmol),加入 13.0 mL POCl₃ 和 6 mL 三乙胺,混合加热至回流 8 h,减压蒸馏除去多余的 POCl₃,冷却,在冰浴条件下加入 30 mL CH₂Cl₂ 溶解反应产物,然后把 CH₂Cl₂ 溶液慢慢倾入 33 mL 1 mol/L 的冰盐酸中,再用 33 mL 1 mol/L 的冰盐酸洗涤反应瓶,合并两部分溶液,振荡分层,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液用无水 K₂CO₃ 搅拌至 pH 值为中性,过滤,减压浓缩,柱层析得到产物 0.71 g,收率 65.8%, m. p. 135 ~ 138℃ (文献值 131.5~ 133℃);

[0094] (3)5-氯-N-(3-氟苯乙基)-4-胺基喹啉的合成

[0095] 在 25 mL 三口瓶中,加入 (0.5 mmol) 4,5-二氯喹啉、0.75 mmol 三氟苯乙胺,6 mL 乙醇和 3~4 滴三乙胺,在回流下反应 4 h,TLC 跟踪至无原料点,停止反应,柱层析法分离,得到乳白色固体,产率 86.2%;

[0096] 实例二 5-氯-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-4-胺基喹啉(化合物编号为 I₃)的合成

[0097] (1)5-氯喹啉-4(3H)-酮的合成

[0098] 如实施例一(1)合成步骤和工艺条件,区别在于 2-氨基-6-氯苯甲酸和甲酰胺摩尔比是 1:3.5,反应温度 120℃,反应时间为 5h,加水量每 0.86g 2-氨基-6-氯苯甲酸加水 20mL,分两次加入;

[0099] (2)4,5-二氯喹啉的合成

[0100] 如实施例一(2)合成步骤和工艺条件,区别在于 5-氯喹啉-4(3H)-酮、三氯氧磷和三乙胺摩尔比是 1:12:5.5,反应时间 9h,5-氯喹啉-4(3H)-酮和二氯甲烷的摩尔比是 1:26.5,每 1.00g 的 5-氯喹啉-4(3H)-酮加 1 mol/L 冰盐酸 32mL,分两次加入;

[0101] (3)5-氯-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-4-胺基喹啉的合成

[0102] 如实例一(3)条件和方法合成,区别在于 4,5-二氯喹啉、3,4-二甲氧基苯乙胺和乙醇的摩尔比是 1:1.45:1.15,每 0.5mmol 4,5-二氯喹啉滴加三乙胺 4 滴,反应时间 5h,得到乳白色固体,产率 79.5%;

[0103] 实例三 5-氯-N-(2-氟苯乙基)-4-胺基喹啉(化合物编号为 I₄)的合成

[0104] (1)5-氯喹啉-4(3H)-酮的合成

[0105] 如实施例一(1)合成步骤和工艺条件,区别在于 2-氨基-6-氯苯甲酸和甲酰胺摩尔比是 1:4.5,反应温度 150℃,反应时间为 7h,加水量每 0.86g 2-氨基-6-氯苯甲酸加水 24mL,分两次加入;

[0106] (2)4,5-二氯喹啉的合成

[0107] 如实施例一(2)合成步骤和工艺条件,区别在于 5-氯喹啉-4(3H)-酮、三氯氧磷和三乙胺摩尔比是 1:14:6.5,反应时间 7h,5-氯喹啉-4(3H)-酮和二氯甲烷的摩尔比是 1:27.5,每 1.00g 的 5-氯喹啉-4(3H)-酮加 1 mol/L 冰盐酸 34mL,分两次加入;

[0108] (3)5-氯-N-(2-氟苯乙基)-4-胺基喹啉的合成

[0109] 如实例一(3)合成步骤和工艺条件,区别在于 4,5-二氯喹啉、2-氟苯乙胺和乙

醇的摩尔比是 1:1.55:1.25, 每 0.5mmol 4,5-二氯喹唑啉滴加三乙胺 6 滴, 反应时间 4 h, 得到黄色固体, 产率 66.3%。

[0110] 实例四 (S)-5-氯-N-(1-环己乙基)-4-氨基喹唑啉 (化合物编号为 I₅) 的合成

[0111] (1) 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮的合成: 如实施例一 (1) 合成步骤和工艺条件

[0112] (2) 4,5-二氯喹唑啉的合成: 如实施例一 (2) 合成步骤和工艺条件

[0113] (3) (S)-5-氯-N-(1-环己乙基)-4-氨基喹唑啉的合成: 如实例一 (3) 合成步骤和工艺条件, 区别在于加入 0.75 mmol (R)-1-环己基乙胺, 得到白色固体, 产率 82.8%。

[0114] 实例五 (S)-5-氯-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-氨基喹唑啉 (化合物编号为类 I₈) 的合成

[0115] (1) 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮的合成: 如实施例一 (1) 合成步骤和工艺条件

[0116] (2) 4,5-二氯喹唑啉的合成: 如实施例一 (2) 合成步骤和工艺条件

[0117] (3) (S)-5-氯-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-氨基喹唑啉的合成: 如实例一 (3) 合成步骤和工艺条件, 区别在于加入 0.75 mmol 4-氟苯乙胺, 得到黄色固体, 产率 72.8%。

[0118] 合成的 4-N 取代-5-氯喹唑啉类化合物的波谱数据如下:

[0119] N-甲基-5-氯-N-苄基-4-氨基喹唑啉 (I₁)

[0120] A yellow solid, yield 81.0%, m. p. 61~64°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.02 (s, 3H, CH₃-N), 4.88 (s, 2H, CH₂-N), 7.22 (d, 2H, Ar-H-2,6, J=6.9 Hz), 7.27 (d, 1H, Ar-H-4, J=5.2 Hz), 7.31 (t, 2H, Ar-H-3,5, J=8.6 Hz), 7.45 (d-d, 1H, H-6 of quinazoline, J=7.4 Hz), 7.59 (t, 1H, H-7 of quinazoline, J=7.5 Hz), 7.77 (d-d, 1H, H-8 of quinazoline, J=7.0 Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 40.3, 56.8, 113.9, 126.5, 127.5, 127.6, 128.3(2C), 128.7(2C), 130.2, 132.0, 136.8, 152.9, 154.2, 163.4. MS(ESI): m/z (M+H)⁺ 284.3.

[0121] 5-氯-N-(3-氟苯乙基)-4-氨基喹唑啉 (I₂)

[0122] A milky solid, yield 86.2%, m. p. 67~71°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.03 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂, J=6.9 Hz), 3.92 (q, 2H, NH-CH₂-CH₂, J=6.9 Hz), 6.95 (t, 1H, Ph-H-2, J=6.3 Hz), 7.00 (d, 1H, Ph-H-4, J=7.5 Hz), 7.06 (d, 1H, Ph-H-6, J=7.5 Hz), 7.27~7.31 (m, 1H, Ph-H-5), 7.36 (d, 1H, H-6 of quinazoline, J=7.5 Hz), 7.53 (t, 1H, H-7 of quinazoline, J=8.0 Hz), 7.71 (d, 1H, H-8 of quinazoline, J=8.6 Hz), 7.71 (t, 1H, NH, J=8.6 Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 34.7, 42.9, 113.2, 113.7, 115.8, 124.6, 128.2, 128.5, 130.3, 131.9, 141.5, 152.3, 155.5, 159.0, 162.1, 164.1. m/z (M+H)⁺ 302.2.

[0123] 5-氯-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-4-氨基喹唑啉 (I₃)

[0124] A milky solid, yield 79.5%, m. p. 78~80°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.96 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂, J=6.9 Hz), 3.87 (q, 2H, NH-CH₂-CH₂, J=5.2 Hz), 3.85 (s, 6H, Ph-OCH₃-3,4), 6.80 (d, 2H, Ph-H-5,6, J=13.8 Hz), 6.81 (s, 1H, Ph-H-2), 7.29 (d-d, 1H, H-6 of quinazoline, J=6.3 Hz), 7.46 (t, 1H, H-7 of quinazoline, J=8.0 Hz), 7.66 (d-d, 1H, H-8 of quinazoline, J=7.5 Hz), 7.66 (q, 1H, NH, J=7.5 Hz),

8.56 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 34.4, 43.2, 55.8, 55.9, 111.4, 111.9, 113.0, 120.9, 127.9, 128.4, 131.3, 131.8, 147.8, 149.1, 152.0, 155.3(2C), 158.9. m/z (M+H) $^+$ 344.3.

[0125] 5-氯-N-(2-氟苯乙基)-4-胺基喹啉啉 (I₄)

[0126] A yellow solid, yield 66.3%, m.p. 80~83°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.10 (t, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$, $J=6.3$ Hz), 3.93 (q, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$, $J=7.5$ Hz), 7.04~7.11 (m, 2H, Ph-H-2,4), 7.27 (d, 1H, Ph-H-6, $J=7.5$ Hz), 7.27~7.31 (m, 1H, Ph-H-5), 7.37 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=8.1$ Hz), 7.54 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=8.0$ Hz), 7.71 (d, 1H, H-8 of quinazoline, $J=6.9$ Hz), 7.72 (t, 1H, NH, $J=6.9$ Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 28.4, 42.0, 113.2, 115.6, 124.3, 125.8, 128.1, 128.5, 128.6, 131.3, 131.89, 152.3, 155.5, 159.1, 160.5, 162.4. m/z (M+H) $^+$ 302.2.

[0127] (S)-5-氯-N-(1-环己乙基)-4-胺基喹啉啉 (I₅)

[0128] A milky solid, yield 82.8%, m.p. 58~59°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.98~1.21 (m, 8H, cyclohexyl H-2,3,4,5,6 and $\text{CH}_3\text{-CH-NH}$), 1.59~1.83 (m, 6H, cyclohexyl H-1,2,3,4,5,6), 4.37 (q, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH-NH}$, $J=6.9$ Hz), 7.55 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=5.9$ Hz), 7.65 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=8.1$ Hz), 7.70 (d, 1H, H-8 of quinazoline, $J=6.3$ Hz), 7.70 (t, 1H, NH, $J=6.3$ Hz), 8.50 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 17.2, 26.2, 26.3, 26.3, 29.1, 29.3, 42.4, 51.4, 112.7, 128.2, 128.3, 128.4, 132.8, 152.5, 155.5, 158.3. m/z (M+H) $^+$ 290.3.

[0129] (R)-5-氯-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-4-胺基喹啉啉 (I₆)

[0130] A yellow solid, yield 76.5%, m.p. 98~104°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.61 (d, 3H, CH-CH_3 , $J=6.8$ Hz), 3.29 (s, 3H, Ar-OCH_3), 5.46 (q, 1H, CH-CH_3 , $J=6.9$ Hz), 6.89 (d, 2H, Ar-H-3,5 , $J=6.9$ Hz), 7.35 (d, 2H, Ar-H-2,6 , $J=8.6$ Hz), 7.51 (d-d, 1H, H-7 of quinazoline, $J=6.9$ Hz), 7.60~7.65 (m, 2H, H-6,8 of quinazoline), 8.37 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 50.8, 54.4, 112.6, 113.8(2C), 126.5, 127.1(2C), 128.5, 128.6, 132.5, 135.2, 151.2, 154.8, 158.0, 159.1. m/z (M+H) $^+$ 314.3.

[0131] (R)-5-氯-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-4-胺基喹啉啉 (I₇)

[0132] A white solid, yield 72.4%, m.p. 49~51°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.66 (d, 3H, CH-CH_3 , $J=6.9$ Hz), 3.81 (s, 3H, Ar-OCH_3), 5.55 (q, 1H, CH-CH_3 , $J=6.9$ Hz), 6.82 (d, 1H, Ar-H-4 , $J=8.1$ Hz), 7.02 (t, 2H, Ar-H-2,6 , $J=7.4$ Hz), 7.27~7.31 (m, 1H, Ar-H-5), 7.42 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.55 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=7.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, H-8 of quinazoline, $J=8.6$ Hz), 8.07 (s, 1H, NH), 8.54 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 22.6, 51.0, 55.3, 112.4(2C), 113.2, 118.5, 128.2, 128.3, 128.5, 129.9, 131.9, 145.2, 152.4, 155.5, 158.1, 159.9. m/z (M+H) $^+$ 314.3.

[0133] (S)-5-氯-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-胺基喹啉啉 (I₈)

[0134] A yellow solid, yield 72.8%, m.p. 57~59°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.66 (d, 3H, CH-CH₃, $J=9.8$ Hz), 5.55 (q, 1H, CH-CH₃, $J=8.6$ Hz), 7.05 (d, 2H, Ar-H-3,5 $J=9.2$ Hz), 7.41~7.45 (m, 3H, Ar-H-2,6 and H-6 of quinazoline), 7.56 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=9.7$ Hz), 7.72 (d, 1H, H-8 of quinazoline, $J=9.2$ Hz), 8.03 (s, 1H, NH), 8.53 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 22.6, 50.0, 113.08, 115.5, 115.7, 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 128.5, 132.0, 139.2, 152.4, 155.5, 158.1, 162.8. m/z (M+H)⁺ 302.2.

[0135] (S)-5-氯-N-(1-(4-溴苯基)乙基)-4-胺基喹啉啉 (I₉)

[0136] A yellow solid, yield 72.8%, m.p. 79~84°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.64 (d, 3H, CH-CH₃, $J=6.9$ Hz), 5.51 (q, 1H, CH-CH₃, $J=8.6$ Hz), 7.31 (d, 2H, Ar-H-2,6 $J=8.6$ Hz), 7.43 (d, 1H, H-6 of quinazoline $J=7.4$ Hz), 7.47 (d, 2H, Ar-H-3,5 $J=8.6$ Hz), 7.72 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=8.1$ Hz), 7.72 (d, 1H, H-8 of quinazoline, $J=8.6$ Hz), 8.03 (d, 1H, NH $J=6.3$ Hz), 8.52 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 22.6, 50.5, 113.1, 121.1, 128.0(2C), 128.2, 128.4, 128.4, 131.9(2C), 132.0, 142.6, 152.4, 155.4, 158.1. m/z (M+H)⁺ 364.1.

[0137] (S)-5-氯-N-(1-(萘-2-基)乙基)-4-胺基喹啉啉 (I₁₀)

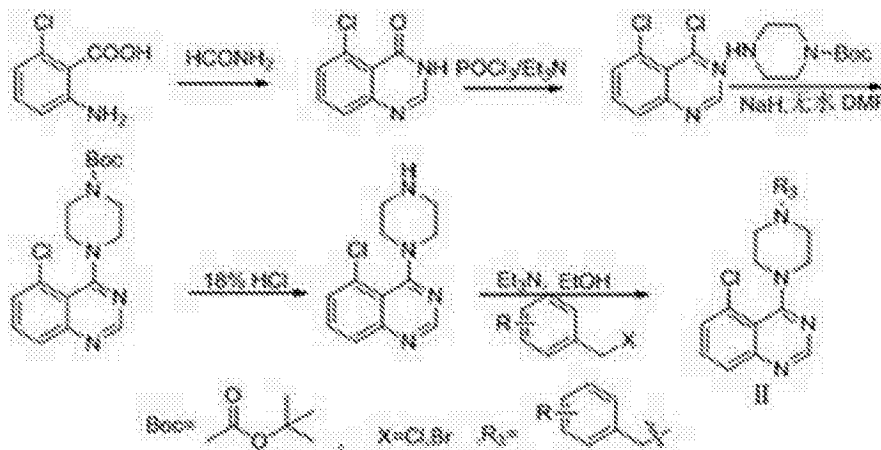
[0138] A white solid, yield 79.8%, m.p. 100~103°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.75 (d, 3H, CH-CH₃, $J=6.9$ Hz), 5.70~5.76 (m, 1H, NH-CH-CH₃), 7.42 (d, 1H, Ar-H-2 $J=7.5$ Hz), 7.45~7.49 (m, 2H, Ar-H-5,6), 7.53~7.56 (m, 2H, Ar-H-8 and H-7 of quinazoline), 7.72 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=8.6$ Hz), 7.82~7.87 (m, 4H, Ar-H-3,4,7 and H-8 of quinazoline), 8.17 (d, 1H, NH $J=6.3$ Hz), 8.54 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 22.5, 51.2, 113.1, 124.7, 124.8, 126.0, 126.4, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 131.9, 132.9, 133.5, 140.8, 152.4, 155.6, 158.2. m/z (M+H)⁺ 334.3.

[0139] (R)-5-氯-N-(1-(萘-2-基)乙基)-4-胺基喹啉啉 (I₁₁)

[0140] A white solid, yield 81.4%, m.p. 109~110°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.75 (d, 3H, CH-CH₃, $J=6.9$ Hz), 5.70~5.76 (m, 1H, NH-CH-CH₃), 7.41 (d, 1H, Ar-H-2 $J=6.9$ Hz), 7.43~7.48 (m, 2H, Ar-H-5,6), 7.52~7.56 (m, 2H, Ar-H-8 and H-7 of quinazoline), 7.72 (d-d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.81~7.87 (m, 4H, Ar-H-3,4,7 and H-8 of quinazoline), 8.17 (d, 1H, NH $J=6.3$ Hz), 8.54 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 22.5, 51.2, 113.2, 124.7, 124.7, 126.0, 126.4, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 128.8, 131.9, 132.9, 133.5, 140.8, 152.4, 155.6, 158.2. m/z (M+H)⁺ 334.3.

[0141] 本发明通式 (II) 以 2-氨基-6-氯苯甲酸、甲酰胺、三氯氧磷、N-Boc 哌嗪、盐酸、各种取代苄氯或苄溴为原料,以甲酰胺、三氯氧磷、乙醇、乙腈为溶剂,以盐酸、氢氧化钠、三乙胺、碳酸钾为催化剂,经五步合成而成,其合成路线为:

[0142]



[0143] 其中 R_3 为苄基、取代苄基, R 为取代苄基中的邻、间、对位上含有一个或多个甲基、甲氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基以及卤原子, 卤原子可为氟、氯。

[0144] 合成步骤和工艺条件:

[0145] 第一步: 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0146] 将少量 2-氨基-6-氯苯甲酸和甲酰胺混合加热至回流, TLC 跟踪反应进程, 原料点消失后, 停止搅拌, 加入适量水, 搅拌至析出大量固体时, 再搅拌冷却至室温, 抽滤, 重结晶后得到浅褐色粉末, 其中 2-氨基-6-氯苯甲酸和甲酰胺摩尔比是 1:3.5-4.5, 反应温度 120-150°C, 反应时间 5-7h, 加水量每 0.86g 2-氨基-6-氯苯甲酸加水 20-24mL, 分两次加入;

[0147] 第二步: 4,5-二氯喹唑啉的制备

[0148] 将少量的 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮、适量的三氯氧磷和三乙胺混合加热至回流, TLC 跟踪反应至原料点消失, 停止反应, 减压蒸馏除去多余的三氯氧磷, 冷却, 在冰浴条件下加入适量的二氯甲烷溶解反应产物, 然后慢慢倾入适量的冰盐酸中, 再用适量的冰盐酸洗涤反应瓶, 合并两部分溶液, 振荡分层, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液用无水碳酸钾搅拌至 pH 值为中性, 过滤, 减压浓缩, 柱层析得到白色针状固体, 其中 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮、三氯氧磷和三乙胺摩尔比是 1:12:5.5-1:14:6.5, 反应时间 7-9h, 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮和二氯甲烷的摩尔比是 1:26.5-1:27.5, 每 1.00g 的 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮加 1 mol/L 冰盐酸 32-34mL, 分两次加入;

[0149] 第三步: 4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉的合成

[0150] 将 4,5-二氯喹唑啉、N-Boc 哌嗪、N,N-二甲基甲酰胺和氢化钠混合, 常温下搅拌, TLC 跟踪反应至无原料点, 停止反应, 饱和氯化铵溶液洗涤, 二氯甲烷萃取, 脱溶, 柱层析法分离提纯, 得到油状物, 其中 4,5-二氯喹唑啉、N-Boc 哌嗪、N,N-二甲基甲酰胺和氢化钠的摩尔比是 1:1.15:3.5:1.4-1:1.25:4.5:1.6, 反应时间 7-10h;

[0151] 第四步: 4-哌嗪-5-氯喹唑啉(中间体 1)的合成

[0152] 将 4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉和盐酸常温混合搅拌, 搅拌一段时间后 TLC 跟踪至无原料点, 停止反应, 用无水 K_2CO_3 调 pH 为中性或弱碱性, 二氯甲烷萃取脱溶, 柱层析法纯化得油状物, 其中盐酸的质量分数为 15-20%, 每 0.45g 4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉加入 15-20% 盐酸 7-9mL, 反应时间 5-7h;

[0153] 第五步: 目标化合物 II 的合成

[0154] 将中间体 1、取代苄氯（取代苄溴）、乙醇和三乙胺混合，加热回流下反应，TLC 跟踪至无原料点，停止反应，柱层析法和薄层层析法分离提纯，得到类黄色油状物或固体，其中中间体 1、取代苄氯（取代苄溴）、乙醇和三乙胺摩尔比是 1:1.15:11:1.4-1:1.25:13:1.6，反应时间是 3-6h。

[0155] 实施例六、化合物 4-(4-苄基哌嗪-1-基)喹唑啉（化合物编号为 II₁）的合成

[0156] (1) 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[0157] 向 25 mL 的三口瓶中，投入 2-氨基-6-氯苯甲酸 0.86 g (0.005 mol)，加入 3 mL (0.020 mol) 甲酰胺，混合加热至 140℃，反应 6 h，停止反应后加入 10 mL 水，搅拌至温度为 60℃ 时，再加入适量水，冷却至室温，抽滤，得到浅褐色粉末 0.61 g，收率 67.8%，m. p. 212 ~ 214℃（文献值 210℃）；

[0158] (2) 4,5-二氯喹唑啉的合成

[0159] 向 50 mL 的三口瓶中，投入 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮 1.00 g (5.42 mmol)，加入 13.0 mL POCl₃ 和 6 mL 三乙胺，混合加热至回流 8 h，减压蒸馏除去多余的 POCl₃，冷却，在冰浴条件下加入 30 mL CH₂Cl₂ 溶解反应产物，然后把 CH₂Cl₂ 溶液慢慢倾入 33 mL 1 mol/L 的冰盐酸中，再用 33 mL 1 mol/L 的冰盐酸洗涤反应瓶，合并两部分溶液，振荡分层，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液用无水 K₂CO₃ 搅拌至 pH 值为中性，过滤，减压浓缩，柱层析得到产物 0.71 g，收率 65.8%，m. p. 135 ~ 138℃（文献值 131.5~ 133℃）；

[0160] (3) 4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉的合成

[0161] 在 25 mL 三口瓶中，将 (1.5 mmol) 4,5-二氯喹唑啉和 (1.8 mmol) N-Boc 哌嗪以及 6 mL 无水 N,N-二甲基甲酰胺、2.25 mmol 氢氧化钠混合，常温搅拌 8 h，停止反应，饱和氯化铵溶液洗涤，二氯甲烷萃取，脱溶，柱层析法分离提纯，得到油状物 0.45 g，产率 86.0%；

[0162] (4) 4-哌嗪-5-氯喹唑啉（中间体 1）的合成

[0163] 在 25 mL 三口瓶中，将 0.45 g 4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉和 8 mL 18% 盐酸常温混合搅拌，6 h 后 TLC 跟踪至无原料点，停止反应，用无水 K₂CO₃ 调 pH 为中性或弱碱性，二氯甲烷萃取脱溶，柱层析法纯化得油状物 0.20 g，产率 70.0%；

[0164] (5) 4-(4-苄基哌嗪-1-基)喹唑啉的合成

[0165] 在 25 mL 三口瓶中，加入 (0.5 mmol) 中间体 1、(0.60 mmol) 苄氯、6 mL 乙醇和 100 μL (0.75 mmol) 三乙胺，加热回流下反应 4 h，TLC 跟踪至无原料点，停止反应，柱层析法和薄层层析法分离提纯，得到黄色固体，产率 78.7%。

[0166] 实例七、化合物 5-氯-4-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉（化合物编号为 II₅）的合成

[0167] (1) 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0168] 如实施例六 (1) 合成步骤和工艺条件，区别在于 2-氨基-6-氯苯甲酸和甲酰胺摩尔比是 1:3.5，反应温度 120℃，反应时间为 7h，加水量每 0.86g 2-氨基-6-氯苯甲酸加水 20mL，分两次加入；

[0169] (2) 4,5-二氯喹唑啉的合成

[0170] 如实施例六 (2) 合成步骤和工艺条件，区别在于 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮、三氯氧磷和三乙胺摩尔比是 1:12:5.5，反应时间 9h，5-氯喹唑啉-4(3H)-酮和二氯甲烷的摩尔比

是 1:26.5, 每 1.00g 的 5-氯喹啉-4(3*H*)-酮加 1 mol/L 冰盐酸 32mL, 分两次加入;

[0171] (3) 4-(*N*-Boc 哌嗪)-5-氯喹啉的合成

[0172] 如实施例六 (3) 合成步骤和工艺条件, 区别在于 4,5-二氯喹啉、*N*-Boc 哌嗪、*N,N*-二甲基甲酰胺和氢氧化钠的摩尔比是 1:1.15:3.5:1.4, 反应时间 10h;

[0173] (4) 4-哌嗪-5-氯喹啉 (中间体 1) 的合成

[0174] 如实施例六 (4) 合成步骤和工艺条件, 其区别在于盐酸的质量分数为 15%, 每 0.45g 4-(*N*-Boc 哌嗪)-5-氯喹啉加入 15% 盐酸 9mL, 反应时间 7h;

[0175] (5) 5-氯-4-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基)喹啉的合成

[0176] 如实施例六 (4) 合成步骤和工艺条件, 区别在于中间体 1、对氯苄氯、乙醇和三乙胺摩尔比是 1:1.15:11:1.4, 反应时间是 3h, 得到黄色油状物, 产率 75.0%。

[0177] 实例八、化合物 5-氯-4-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)喹啉 (化合物编号为 II₇) 的合成

[0178] (1) 5-氯喹啉-4(3*H*)-酮的制备

[0179] 如实施例六 (1) 合成步骤和工艺条件, 区别在于 2-氨基-6-氯苯甲酸和甲酰胺摩尔比是 1:4.5, 反应温度 150°C, 反应时间为 5h, 加水量每 0.86g 2-氨基-6-氯苯甲酸加水 24mL, 分两次加入;

[0180] (2) 4,5-二氯喹啉的合成

[0181] 如实施例六 (2) 合成步骤和工艺条件, 区别在于 5-氯喹啉-4(3*H*)-酮、三氯氧磷和三乙胺摩尔比是 1:14:6.5, 反应时间 7h, 5-氯喹啉-4(3*H*)-酮和二氯甲烷的摩尔比是 1:27.5, 每 1.00g 的 5-氯喹啉-4(3*H*)-酮加 1 mol/L 冰盐酸 34mL, 分两次加入;

[0182] (3) 4-(*N*-Boc 哌嗪)-5-氯喹啉的合成

[0183] 如实施例六 (3) 合成步骤和工艺条件, 区别在于 4,5-二氯喹啉、*N*-Boc 哌嗪、*N,N*-二甲基甲酰胺和氢氧化钠的摩尔比是 1:1.25:4.5:1.6, 反应时间 7h;

[0184] (4) 4-哌嗪-5-氯喹啉 (中间体 1) 的合成

[0185] 如实施例六 (4) 合成步骤和工艺条件, 其区别在于盐酸的质量分数为 20%, 每 0.45g 4-(*N*-Boc 哌嗪)-5-氯喹啉加入 20% 盐酸 7mL, 反应时间 5h;

[0186] (5) 5-氯-4-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)喹啉的合成

[0187] 如实施例六 (4) 合成步骤和工艺条件, 区别在于中间体 1、对氟苄氯、乙醇和三乙胺摩尔比是 1:1.25:13:1.6, 反应时间是 6h, 得到黄色固体, 产率 78.7%。

[0188] 实例九、化合物 5-氯-4-(4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)喹啉 (化合物编号为 II₁₀) 的合成

[0189] (1) 5-氯喹啉-4(3*H*)-酮的制备: 如实施例六 (1) 合成步骤和工艺条件

[0190] (2) 4,5-二氯喹啉的合成: 如实施例六 (2) 合成步骤和工艺条件

[0191] (3) 4-(*N*-Boc 哌嗪)-5-氯喹啉的合成: 如实施例六 (3) 合成步骤和工艺条件

[0192] (4) 4-哌嗪-5-氯喹啉 (中间体 1) 的合成: 如实施例六 (4) 合成步骤和工艺条件

[0193] (5) 5-氯-4-(4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)喹啉的合成: 如实施例六 (4) 合成步骤和工艺条件, 区别在于加入 (0.60 mmol) 对甲氧基苄氯, 得到黄色油状物, 产率 81.3%。

- [0194] 实例十、化合物 5-氯-4-(4-(4-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉
- [0195] (化合物编号为 II₁₁) 的合成
- [0196] (1) 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮的制备:如实施例六(1)合成步骤和工艺条件
- [0197] (2) 4,5-二氯喹唑啉的合成:如实施例六(2)合成步骤和工艺条件
- [0198] (3) 4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉的合成:如实施例六(3)合成步骤和工艺条件
- [0199] (4) 4-哌嗪-5-氯喹唑啉(中间体 1)的合成:如实施例六(4)合成步骤和工艺条件
- [0200] (5) 5-氯-4-(4-(4-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉的合成:如实施例六(4)合成步骤和工艺条件,区别在于加入(0.60 mmol)对甲基苄氯,得到黄色固体,产率 79.4%。
- [0201] 实例十一、化合物 5-氯-4-(4-(2-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉
- [0202] (化合物编号为 II₁₆) 的合成
- [0203] (1) 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮的制备:如实施例六(1)合成步骤和工艺条件
- [0204] (2) 4,5-二氯喹唑啉的合成:如实施例六(2)合成步骤和工艺条件
- [0205] (3) 4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉的合成:如实施例六(3)合成步骤和工艺条件
- [0206] (4) 4-哌嗪-5-氯喹唑啉(中间体 1)的合成:如实施例六(4)合成步骤和工艺条件
- [0207] (5) 5-氯-4-(4-(2-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉的合成:如实施例六(4)合成步骤和工艺条件,区别在于加入(0.60 mmol)邻甲基苄氯,得到黄色油状物,产率 61.9%。
- [0208] 实例十二、化合物 5-氯-4-(4-(3-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉
- [0209] (化合物编号为 II₁₇) 的合成
- [0210] (1) 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮的制备:如实施例六(1)合成步骤和工艺条件
- [0211] (2) 4,5-二氯喹唑啉的合成:如实施例六(2)合成步骤和工艺条件
- [0212] (3) 4-(N-Boc 哌嗪)-5-氯喹唑啉的合成:如实施例六(3)合成步骤和工艺条件
- [0213] (4) 4-哌嗪-5-氯喹唑啉(中间体 1)的合成:如实施例六(4)合成步骤和工艺条件
- [0214] (5) 5-氯-4-(4-(3-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉的合成:如实施例六(4)合成步骤和工艺条件,区别在于加入(0.60 mmol)邻甲基苄氯,得到黄色油状物,产率 60.4%。
- [0215] 合成 4-[4-(取代苄基)哌嗪]-5-氯喹唑啉(II)类化合物的波谱数据如下:
- [0216] 5-氯-4-(4-苄基哌嗪-1-基)喹唑啉(II₁)
- [0217] A yellow solid, yield 78.7%, m. p. 87~90°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.58 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.60 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.54 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.26~7.33 (m, 5H, H-2,3,4,5,6 of Ar-H), 7.43 (d, 1H, H-6 of quinazoline, *J*=7.5 Hz), 7.57 (t, 1H, H-7 of quinazoline, *J*=8.1 Hz), 7.75 (d, 1H, H-8 of quinazoline *J*=8.8 Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 50.4(2C), 52.92(2C), 63.1, 114.1, 126.9, 127.3, 127.8, 128.4(2C), 129.3(2C), 129.9, 131.9, 137.9, 153.0, 154.2, 162.6. m/z (M+H)⁺ 339.3.
- [0218] 5-氯-4-(4-(2,4-二氯苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉(II₂)
- [0219] A yellow solid, yield 67.8%, m. p. 163~166°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 2.64 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.69 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.61 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.23 (d-d, 1H, H-6 of Ar-H), 7.38 (d, 1H, H-5 of Ar-H, $J=1.8$ Hz), 7.43~7.46 (m, 2H, H-3 of Ar-H and H-6 of quinazoline), 7.59 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.76 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.6$ Hz), 8.60 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 50.4(2C), 52.8(2C), 58.7, 114.0, 127.0, 127.1, 127.9, 129.4, 129.9, 131.6, 132.0, 133.2, 134.3, 135.0, 153.0, 154.2, 162.7. m/z (M+H)⁺ 407.2.

[0220] 5-氯-4-(4-(2-氰基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₃)

[0221] A yellow solid, yield 77.9%, m.p. 130~136°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.65 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.70 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.74 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.38 (m, 1H, H-4 of Ar-H), 7.45 (d, 1H, H-6 of Ar-H, $J=7.5$ Hz), 7.56~7.60 (m, 3H, H-3,5 of Ar-H and H-7 of quinazoline), 7.67 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=8.0$ Hz), 7.76 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.0$ Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 50.3(2C), 52.7(2C), 60.5, 113.2, 114.1, 117.8, 126.9, 127.9, 127.9, 129.9, 130.1, 132.0, 132.7, 133.2, 142.1, 152.9, 154.1, 162.6. m/z (M+H)⁺ 364.3.

[0222] 5-氯-4-(4-(4-硝基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₄)

[0223] A yellow solid, yield 78.7%, m.p. 152~154°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.60 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.71 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.64 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.46 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=8.2$ Hz), 7.54 (d, 2H, H-2,6 of Ar-H, $J=6.9$ Hz), 7.59 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.77 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.6$ Hz), 8.20 (d, 2H, H-3,5 of Ar-H, $J=6.3$ Hz), 8.60 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 50.3(2C), 52.9(2C), 62.1, 114.2, 123.7(2C), 127.0, 128.0, 129.6(2C), 129.8, 132.1, 145.9, 147.3, 152.9, 154.1, 162.7. m/z (M+H)⁺ 384.3.

[0224] 5-氯-4-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₅)

[0225] A yellow oil matter, yield 75.0%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.56 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.67 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.50 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.27~7.33 (m, 4H, H-2,3,5,6 of Ar-H), 7.44 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=7.4$ Hz), 7.58 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=7.4$ Hz), 7.75 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.6$ Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 50.4(2C), 52.8(2C), 62.3, 114.2, 126.9, 127.9, 128.6(2C), 129.9, 130.5(2C), 132.0, 133.0, 136.5, 153.0, 154.2, 163.0. m/z (M+H)⁺ 373.3.

[0226] 5-氯-4-(4-(3-氯苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₆)

[0227] A yellow oil matter, yield 73.6%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.57 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.69 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.51 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.21~7.25 (m, 3H, H-4,5,6 of Ar-H), 7.36 (s, 1H, H-2 of Ar-H), 7.44 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=8.0$ Hz), 7.58 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=8.6$ Hz), 7.76 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.1$ Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 50.4(2C), 52.9(2C), 62.4, 113.8, 126.9, 127.2, 127.5, 127.9, 129.1, 129.7, 129.9, 132.0, 134.3, 140.1, 153.0, 154.1, 162.6. m/z (M+H) $^+$ 373.3.

[0228] 5-氯-4-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₇)

[0229] A yellow solid, yield 78.7%, m.p. 73~75°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.65 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.76 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.60 (s, 2H, CH_2 -Ar), 7.03 (t, 2H, H-3,5 of Ar-H, $J=8.6$ Hz), 7.36 (t, 1H, H-2 of Ar-H, $J=6.3$ Hz), 7.46(d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.60 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.77 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.6$ Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 49.9(2C), 52.5(2C), 61.9, 114.0, 115.3, 115.5, 126.9, 128.1(2C), 129.8, 131.0, 131.1, 132.2, 152.8, 153.9, 161.3, 162.5. m/z (M+H) $^+$ 357.3.

[0230] 5-氯-4-(4-(2-氯苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₈)

[0231] A yellow oil matter, yield 74.6%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.66 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.70 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.53 (s, 2H, CH_2 -Ar), 7.19~7.25 (m, 2H, H-4,6 of Ar-H), 7.36 (d, 1H, H-5 of Ar-H, $J=7.4$ Hz), 7.44 (d, 1H, H-3 of Ar-H, $J=7.5$ Hz), 7.48 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=8.0$ Hz), 7.58 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=8.6$ Hz), 7.76 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.6$ Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 50.4(2C), 52.9(2C), 59.3, 114.1, 126.7, 126.9, 127.9, 128.4, 129.6, 129.9, 130.8, 132.00, 134.5, 135.6, 153.0, 154.3, 162.6. m/z (M+H) $^+$ 373.3.

[0232] 5-氯-4-(4-(4-三氟甲氧基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₉)

[0233] A yellow solid, yield 51.7%, m.p. 89~91°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.58 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.68 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.66 (s, 2H, CH_2 -Ar), 7.17 (d, 2H, H-3,5 of Ar-H, $J=8.0$ Hz), 7.36 (d, 2H, H-2,6 of Ar-H, $J=8.6$ Hz), 7.44 (d-d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.59 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=7.4$ Hz), 7.76(d-d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.6$ Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 50.5(2C), 52.9(2C), 62.2, 114.2, 120.9(2C), 127.0, 127.9, 129.9, 130.4(2C), 132.0, 136.8, 148.5, 152.1, 153.0, 154.2, 162.7. m/z (M+H) $^+$ 423.2.

[0234] 5-氯-4-(4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₁₀)

[0235] A yellow oil matter, yield 81.3%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H, OCH_3 Ar), 2.57 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.67 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.50 (s, 2H, CH_2 -Ar), 7.13 (d, 2H, H-3,5 of Ar-H, $J=7.4$ Hz), 7.21 (d, 2H, H-2,6 of Ar-H, $J=5.8$ Hz), 7.43 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=6.3$ Hz), 7.58 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=5.2$ Hz), 7.74 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.6$ Hz), 8.57 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 50.4(2C), 52.9(2C), 53.5, 62.81, 114.1, 126.9, 127.8, 129.1(2C), 129.3(2C), 129.9, 131.9, 134.7, 136.9, 153.0, 154.2, 162.6. m/z (M+H) $^+$ 369.3.

[0236] 5-氯-4-(4-(4-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₁₁)

[0237] A yellow solid, yield 79.4%, m.p. 89~91°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.34 (s, 3H, CH₃ Ar), 2.57 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.69 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.50 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.13 (d, 2H, H-3,5 of Ar-H, *J*=8.0 Hz), 7.21 (d, 2H, H-2,6 of Ar-H, *J*=8.0 Hz), 7.43 (d, 1H, H-6 of quinazoline, *J*=7.6 Hz), 7.57 (t, 1H, H-7 of quinazoline, *J*=8.1 Hz), 7.75 (d, 1H, H-8 of quinazoline *J*=7.5 Hz), 8.58 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.1, 50.3(2C), 52.8(2C), 62.7, 114.0, 126.8, 127.7, 129.0(2C), 129.1(2C), 129.8, 131.9, 134.6, 136.9, 152.9, 154.1, 162.5. *m/z* (M+H)⁺ 353.3.

[0238] 5-氯-4-(4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₁₂)

[0239] A milky solid, yield 68.5%, m.p. 86~89°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.62 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.68 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.62 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.03 (t, 1H, H-3 of Ar-H, *J*=9.2 Hz), 7.12 (t, 1H, H-5 of Ar-H, *J*=7.4 Hz), 7.25 (t, 1H, H-2 of Ar-H, *J*=7.5 Hz), 7.38 (t, 1H, H-6 of Ar-H, *J*=7.5 Hz), 7.43 (d, 1H, H-6 of quinazoline, *J*=7.4 Hz), 7.57 (t, 1H, H-7 of quinazoline, *J*=8.6 Hz), 7.74 (d, 1H, H-8 of quinazoline *J*=8.5 Hz), 8.58 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 50.3(2C), 52.7(2C), 55.3, 115.3, 115.5, 124.0, 126.9, 127.8, 129.0, 129.1, 129.9, 131.6, 131.9, 153.0, 154.2, 160.6, 162.6. *m/z* (M+H)⁺ 357.3.

[0240] 5-氯-4-(4-(3-氟苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₁₃)

[0241] A yellow oil matter, yield 64.8%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.58 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.69 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.53 (s, 2H, CH₂-Ar), 6.95 (t, 1H, H-2 of Ar-H, *J*=8.0 Hz), 7.09 (d, 2H, H-4,6 of Ar-H, *J*=6.9 Hz), 7.28 (t, 1H, H-5 of Ar-H, *J*=7.5 Hz), 7.44 (d, 1H, H-6 of quinazoline, *J*=6.9 Hz), 7.59 (t, 1H, H-7 of quinazoline, *J*=7.5 Hz), 7.76 (d, 1H, H-8 of quinazoline *J*=8.6 Hz), 8.58 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 50.4(2C), 52.8(2C), 62.4, 114.1, 114.3, 115.9, 124.6, 126.9, 127.9, 129.8, 129.9, 132.0, 140.6, 153.0, 154.2, 162.6, 164.1. *m/z* (M+H)⁺ 357.3.

[0242] 5-氯-4-(4-(4-三氟甲基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₁₄)

[0243] A yellow solid, yield 71.2%, m.p. 112~115°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.59 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.69 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.59 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.44~7.48 (m, 3H, H-2,6 of Ar-H and H-6 of quinazoline), 7.58~7.60 (m, 3H, H-3,5 of Ar-H and H-7 of quinazoline), 7.77 (d, 1H, H-8 of quinazoline *J*=8.6 Hz), 8.60 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 50.4(2C), 52.9(2C), 62.5, 114.3, 123.2, 125.4(2C), 127.0, 127.9, 129.3(2C), 129.9, 132.0(2C), 142.2, 153.0, 154.2, 162.7. *m/z* (M+H)⁺ 407.2.

[0244] 5-氯-4-(4-(3-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₁₅)

[0245] A yellow solid, yield 71.9%, m.p. 88~91°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.81 (s, 3H, OCH₃ Ar), 2.58 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.69 (t, 4H, H-2,6

of piperazine), 3.52 (s, 2H, CH₂-Ar), 6.81 (d, 1H, H-6 of Ar-H, $J=8.1$ Hz), 6.92 (t, 2H, H-2,4 of Ar-H, $J=6.9$ Hz), 7.24 (t, 1H, H-5 of Ar-H, $J=8.0$ Hz), 7.43 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.58(t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.75 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.1$ Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 50.4(2C), 52.9(2C), 55.3, 62.9, 112.7, 114.1, 114.6, 121.5, 126.9, 127.8, 129.4, 129.9, 131.9, 139.6, 153.0, 154.3, 159.8, 162.6. m/z (M+H)⁺ 369.3.

[0246] 5-氯-4-(4-(2-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₁₆)

[0247] A yellow oil matter, yield 61.9%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (s, 3H, CH₃ Ar), 2.57 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.67 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.52 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.15 (m, 3H, H-3,4,5 of Ar-H,), 7.25 (d, 1H, H-6 of Ar-H, $J=6.3$ Hz), 7.43 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.57 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.75 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.0$ Hz), 8.59 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 19.3, 50.5(2C), 52.9(2C), 60.9, 114.1, 125.6, 126.9, 127.3, 127.8, 129.9, 130.0, 130.4, 131.9, 136.0, 137.7, 153.0, 154.2, 162.6. m/z (M+H)⁺ 353.3.

[0248] 5-氯-4-(4-(3-甲基苄基)哌嗪-1-基)喹唑啉 (II₁₇)

[0249] A yellow oil matter, yield 60.4%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.34 (s, 3H, OCH₃ Ar), 2.56 (t, 4H, H-3,5 of piperazine), 3.68 (t, 4H, H-2,6 of piperazine), 3.48 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.06 (d, 1H, H-2 of Ar-H, $J=7.5$ Hz), 7.12 (t, 2H, H-4,6 of Ar-H, $J=9.7$ Hz), 7.20 (t, 1H, H-5 of Ar-H, $J=7.5$ Hz), 7.41 (d, 1H, H-6 of quinazoline, $J=7.5$ Hz), 7.55 (t, 1H, H-7 of quinazoline, $J=8.0$ Hz), 7.74 (d, 1H, H-8 of quinazoline $J=8.6$ Hz), 8.58 (s, 1H, H-2 of quinazoline). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.5, 50.4(2C), 52.9(2C), 63.1, 114.1, 114.1, 126.3, 126.9, 127.8, 128.1, 129.9, 130.0, 131.9, 137.7, 138.0, 153.0, 154.2, 162.6. m/z (M+H)⁺ 353.3.

[0250] 实施例十三、化合物对三种植物植物真菌的抑菌活性测试方法

[0251] 采用离体生长速率法测试化合物对植物病原真菌的抑制活性, 试验对象为小麦赤霉病菌 (*Gibberella zeae*)、辣椒枯萎病菌 (*Fusarium oxysporum*)、苹果腐烂病菌 (*Cytospora mandshurica*)。主要采用马铃薯葡萄糖琼脂培养基 (PDA) 培养基, 分别量取 90 mL 培养基分装在 200 mL 三角瓶中灭菌备用。含药培养基的制备均在无菌条件下进行, 每种药剂浓度设为 50 μ g/mL。分别称取各种药剂于 10 mL 容量瓶中, 加入含 0.1% 的灭菌水配制成一定浓度的药剂, 加入 90 mL PDA 培养基 (40~50℃) 中, 充分摇匀, 将其倒入直径 9 cm 的灭菌后的培养皿中, 设三次重复, 以加入等量的溶剂为空白对照。初筛时, 以小麦赤霉病菌、辣椒枯萎病菌、苹果腐烂病菌为筛选对象, 以打孔器 (内径 4 mm) 将生长正常的菌落打孔制成若干菌饼备用, 用接种针将菌饼移接到平板中央, 每皿接一个菌饼, 置于 27℃ 饱和湿度恒温培养箱中培养, 待对照长满时, 测量菌落直径。每个菌落按十字交叉法测量 2 次, 以其平均数代表菌落大小, 抑菌率的计算公式如下:

[0252] $I(\%) = (C-T) / (C-0.4) \times 100$

[0253] 其中 I 为抑制率, C 为空白对照直径 (cm), T 为处理直径 (cm)。

[0254] 同样的方法也适用于化合物对辣椒枯萎病菌 (*Fusarium oxysporum*)、苹果腐烂病菌 (*Cytospora mandshurica*) 的抑制活性测试。

[0255] 实施例十四、化合物对两种植物细菌的抑菌活性测试方法

[0256] 采用浊度法测试化合物对植病细菌的抑制活性, 试验对象为 (烟草青枯病菌 (*Ralstonia solanacearum*) 和水稻白叶枯病菌 (*Xanthomonas Oryzae*))。

[0257] (1) 烟草青枯病的测试方法: 被测试化合物的浓度分别为 100 和 200 $\mu\text{g/mL}$, DMSO 溶解在培养基中作为空白对照, 噻菌铜作对照药剂, 将烟草青枯病原菌在 NA 固体培养基上进行划线培养, 放置在 30 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱中培养, 直到长出单菌落。用接菌环选取中央粉红色、白边较多的单菌落, 放到 NB 液体培养基中, 在 30 $^{\circ}\text{C}$ 、180 rpm 恒温摇床中振荡培养到对数生长期备用。将药剂 (化合物和对照药剂) 配置成浓度为 100、200 $\mu\text{g/mL}$ 的含毒 NB 液体培养基 5 mL 加入到试管中, 加入 40 μL 含有烟草青枯病原菌的 NB 液体培养基中, 在 30 $^{\circ}\text{C}$ 、180 rpm 恒温摇床中振荡培养 48 h, 将各个浓度的菌液在分光光度计上测定 OD₅₉₅ 值, 并且另外测定对应浓度的含毒无菌 NB 液体培养基 OD₅₉₅ 值。

[0258] 校正 OD 值 = 含菌培养基 OD 值 - 无菌培养基 OD 值

[0259] 抑制率 % = [(校正后对照培养基菌液 OD 值 - 校正含毒培养基 OD 值) / 校正后对照培养基菌液 OD 值] $\times 100$

[0260] (2) 水稻白叶枯病的测试方法: 被测试化合物的浓度分别为 100 和 200 $\mu\text{g/mL}$, DMSO 溶解在培养基中作为空白对照, 叶枯唑作对照药剂, 将水稻白叶枯病原菌在 M210 固体培养基上进行划线培养, 放置在 30 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱中培养, 直到长出单菌落。用接菌环选取中央黄色单菌落, 放到 M210 液体培养基中, 在 30 $^{\circ}\text{C}$ 、180 rpm 恒温摇床中振荡培养到对数生长期备用。将药剂 (化合物和对照药剂) 配置成浓度为 100、200 $\mu\text{g/mL}$ 的含毒 M210 液体培养基 5 mL 加入到试管中, 加入 40 μL 含有水稻白叶枯病原菌的 M210 液体培养基中, 在 30 $^{\circ}\text{C}$ 、180 rpm 恒温摇床中振荡培养 36 h, 将各个浓度的菌液在分光光度计上测定 OD₅₉₅ 值, 并且另外测定对应浓度的含毒无菌 M210 液体培养基 OD₅₉₅ 值。

[0261] 校正 OD 值 = 含菌培养基 OD 值 - 无菌培养基 OD 值

[0262] 抑制率 % = [(校正后对照培养基菌液 OD 值 - 校正含毒培养基 OD 值) / 校正后对照培养基菌液 OD 值] $\times 100$

[0263] EC₅₀ (median effective concentration) 是评价植物病原菌对化合物敏感性的重要指标, 同时也是对目标化合物作用机制研究时, 化合物浓度设置的重要参数。在浓度梯度实验中, 采用二倍稀释法设定浓度, 最后将药剂对植物病原菌的相对抑制率几率值, 药剂浓度换算成对数值, 通过 SPSS 软件回归分析得到毒力曲线, 计算出 EC₅₀。

[0264]

表 3 4-取代胺基-5-氯噻唑啉(II)类化合物在 50 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下抗真菌活性数据

化合物	抑制率 (%)		
	小麦赤霉病菌	辣椒枯萎病菌	苹果腐烂病菌
I ₁	47.06±1.79	23.84±0.84	21.60±1.47
I ₂	73.20±3.37	56.94±1.13	51.60±2.43
I ₃	43.14±1.58	32.74±0.92	40.40±1.69
I ₄	67.97±3.79	55.16±0.53	50.40±1.94
I ₅	57.52±2.17	51.25±1.86	50.00±1.89
I ₆	43.14±1.71	32.38±1.10	28.40±1.79
I ₇	58.17±3.24	51.60±1.12	40.00±1.78
I ₈	64.38±2.58	75.09±2.14	63.20±1.87
I ₉	50.00±1.82	51.96±0.84	47.20±1.32
I ₁₀	44.12±2.04	27.40±1.74	34.00±1.48
I ₁₁	32.58±1.46	13.88±1.10	4.97±1.35
氟环唑	100.00±10.23	100.00±2.96	100.00±5.92

[0265]

表 4 4-[4-(取代苄基)咪唑]-5-氯噻唑啉(II)类化合物在 50 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下抗真菌活性数据

化合物	抑制率 (%)		
	小麦赤霉病菌	辣椒枯萎病菌	苹果腐烂病菌
II ₁	16.99±1.43	1.42±1.00	29.20±2.18
II ₂	1.63±1.20	4.27±0.70	15.60±2.22
II ₃	15.36±1.29	11.03±1.09	30.00±1.37
II ₄	10.78±1.29	8.90±1.07	36.40±1.96
II ₅	42.16±1.53	56.23±0.89	48.80±1.72
II ₆	12.42±1.47	28.47±1.08	38.80±1.55
II ₇	10.13±1.52	18.86±1.31	27.60±1.17
II ₈	24.51±1.51	19.57±0.59	20.40±1.69
II ₉	20.80±1.11	20.43±2.10	21.19±1.54
II ₁₀	1.63±1.20	3.91±0.80	36.40±1.82
II ₁₁	23.53±1.62	21.71±1.01	36.40±1.82
II ₁₂	16.53±1.13	12.19±1.07	29.00±1.47
II ₁₄	43.20±0.99	31.54±1.05	43.49±2.14
II ₁₅	12.53±1.73	14.70±1.36	27.51±1.74
II ₁₆	22.40±1.12	20.43±0.89	31.97±1.68
II ₁₇	13.87±1.26	21.86±0.60	26.39±2.77
氟环唑	100.00±10.23	100.00±2.96	100.00±5.92

[0266] 从表 3、表 4 可以看出,在浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时化合物 I₂, I₄, I₅, I₈ 对小麦赤霉病菌、辣椒枯萎病菌、苹果腐烂病菌都有一定的抑制活性,抑制率都在 50% 以上,尤其是 I₂ 对小麦赤霉病菌的抑制率为 73.2%, I₅ 对辣椒枯萎病菌的抑制率为 75.1%。化合物 II₅ 对辣椒

枯萎病菌也有一定的抑制活性,抑制率为 56.2%。

[0267]

表 5 4-取代胺基-5-氯噻唑啉(I)类化合物抗细菌活性数据

化合物	水稻白叶枯		烟草青枯病菌	
	抑制率 (200 $\mu\text{g/mL}$)	抑制率 (100 $\mu\text{g/mL}$)	抑制率 (200 $\mu\text{g/mL}$)	抑制率 (100 $\mu\text{g/mL}$)
I ₁	66.7% \pm 2.4	56.2% \pm 5.8	26.0% \pm 2.2	20.2% \pm 2.3
I ₂	77.1% \pm 3.5	63.0% \pm 5.8	14.3% \pm 3.1	-
I ₃	53.4% \pm 2.8	50.4% \pm 4.8	68.9% \pm 3.0	39.2% \pm 2.3
I ₄	78.9% \pm 1.6	74.3% \pm 9.7	27.0% \pm 0.3	0
I ₅	-	-	6.0% \pm 5.1	0
I ₆	-	-	33.8% \pm 1.3	-
I ₇	54.9% \pm 1.1	20.3% \pm 0.5	9.2% \pm 6.1	6.4% \pm 1.8
I ₈	78.9% \pm 8.7	77.0% \pm 3.4	-	-
I ₉	31.7% \pm 2.2	14.2% \pm 5.4	2.7% \pm 1.3	2.2% \pm 4.7
I ₁₀	51.1% \pm 5.2	8.0% \pm 5.1	10.6% \pm 5.5	-
I ₁₁	17.4% \pm 5.0	-	22.4% \pm 4.5	16.1% \pm 2.7
叶枯唑	60.3% \pm 4.3	30.9% \pm 6.1	/	/
噻菌酮	/	/	100.6% \pm 3.9	99.7% \pm 2.4

[0268]

表 6 4-[4-(取代苄基)哌嗪]-5-氯喹啉(II)类化合物抗细菌活性数据

化合物	水稻白叶枯病菌		烟草青枯病菌	
	抑制率 (200 $\mu\text{g/mL}$)	抑制率 (100 $\mu\text{g/mL}$)	抑制率 (200 $\mu\text{g/mL}$)	抑制率 (100 $\mu\text{g/mL}$)
II ₁	100.0%±5.2	99.3%±1.6	30.0%±1.7	29.3%±4.3
II ₂	13.0%±4.4	-	17.0%±4.0	-
II ₃	10.4%±6.5	-	10.1%±0.8	7.0%±4.6
II ₄	12.1%±5.6	-	8.0%±3.8	6.9%±4.3
II ₅	29.9%±5.1	20.2%±2.9	7.2%±10.1	-
II ₆	45.0%±5.2	47.3%±0.9	-	-
II ₇	100.0%±1.7	100.0%±0.9	11.2%±1.0	-
II ₈	10.0%±6.5	8.4%±4.8	10.0%±9.5	9.4%±7.8
II ₉	70.2%±6.8	64.9%±4.8	-	-
II ₁₀	97.0%±0.9	96.0%±2.8	14.3%±3.9	12.0%±4.1
II ₁₁	100.0%±5.1	94.5%±0.5	18.2%±7.6	8.4%±5.3
II ₁₂	43.0%±4.2	80.3%±2.3	-	-
II ₁₃	56.1%±7.3	42.3%±0.9	-	-
II ₁₄	62.4%±1.4	36.7%±0.6	29.2%±0.3	25.9%±2.6
II ₁₅	58.4%±10.6	45.7%±5.4	34.0%±3.5	24.1%±2.5
II ₁₆	64.0%±4.8	54.3%±0.6	35.1%±1.3	29.7%±1.4
II ₁₇	71.4%±5.0	61.8%±0.5	37.8%±4.1	33.4%±1.6
叶枯唑	60.3%±4.3	30.9%±6.1	/	/
噻菌酮	/	/	100.6%±3.9	99.7%±2.4

[0269] 注：“-”代表检测其抑制率为负值，“/”代表未进行检测。

[0270] 从表5看出 I₂, I₄, I₈ 对水稻白叶枯病菌的抑制活性较好,在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,

防效在 63.0% 以上(叶枯唑在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度时,防效为 30.9%);而 I₂对烟草青枯病菌有一定抑制活性,在 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下,防效为68.9%(噻菌酮在 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度时,防效为 100%)。从表 6可以看出,首先,II₁、II₇、II₁₀、II₁₁对水稻白叶枯病菌的抑制活性较好,在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下,防效在 90.0% 以上(叶枯唑在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度时,防效为 30.9%)。其次 II₁₆、II₁₇对水稻白叶枯病菌有一定抑制活性,抑制率分别为 64.0%,71.4%。

[0271] 表 7 部分 4-[4-(取代苄基)哌嗪]-5-氯喹唑啉 (II)对水稻白叶枯病菌的半数有效浓度

[0272]

化合物	EC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 值
II ₁	51.7±2.7
II ₇	39.8±3.2
II ₁₀	42.4±5.7
II ₁₁	29.3±3.0
II ₁₇	43.0±5.1

[0273] 从表 7可以看出,测试了 5 个目标化合物 II对水稻白叶枯病菌的半数抑制浓度,结果表明,化合物 II₁、II₇、II₁₀、II₁₁、II₁₇对水稻白叶枯病菌的 EC₅₀值分别为 51.7±2.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、39.8±3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、42.4±5.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、29.3±3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、43.0±5.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。化合物 II₁、II₇、II₁₀、II₁₁、II₁₇的 EC₅₀值远高于对照药剂叶枯唑(EC₅₀值为 217.3±3.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$),这五个目标化合物都具有进一步研究价值,尤其是目标化合物 II₁₁。

[0274] 本发明实施例辅以说明本发明的技术方案,但实施例的内容并不局限于此。

[0275] 本发明效果是合成路线简单、产率高,得到低毒、新型、高效的抗植物病菌药物和药剂。