

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP DẪN XUẤT QUINOLINECARBOXAMIDE VÀ THỬ NGHIỆM HOẠT TÍNH SINH HỌC

Trần Thị Thùy Dương¹, Nguyễn Hoàng Sơn¹ và Bùi Thị Bửu Huệ¹

¹ Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

Thông tin chung:

Ngày nhận: 13/05/2014

Ngày chấp nhận: 28/08/2014

Title:

Synthesis and antimicrobial activities of quinolinecarboxamide derivatives

Từ khóa:

Quinoline, quinolinecarboxamide, aromatic nucleophilic substitution

Keywords:

Quinoline, quinolinecarboxamides, aromatic nucleophilic substitution

ABSTRACT

In this study, two quinolinecarboxamide derivatives *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)acetamide (5) and *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)benzamide (8) were successfully synthesized through two steps: (i) Aromatic nucleophilic substitution reaction of 4,7-dichloroquinoline with ethan-1,2-diamine as the nucleophile to form compound *N*-(7-chloroquinolin-4-yl)ethan-1,2-diamine (3) in the yield of 87%; (ii) *N*-Acylation of the intermediate (3) using acylating agents such as acetic anhydride and benzoyl chloride to afford the desired products (5) and (8) in the yields of 92.4% and 89.7%, respectively. The structures of the two products were confirmed by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and DEPT spectra. Compounds (3), (5), (8) were tested for antibiotic activity. The results showed that: compound (3) was active against *Vibrio* spp and had antibiotic activity on *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*; compound (5) was active against *Vibrio* spp and compound (8) showed antibiotic activity on *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*.

TÓM TẮT

Trong nghiên cứu này, hai dẫn xuất quinolinecarboxamide là *N*-(2-(7-chloro-quinolin-4-ylamino)ethyl)acetamide (5) và *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)benzamide (8) đã được tổng hợp thành công từ tác chất ban đầu là 4,7-dichloroquinoline. Quá trình tổng hợp trải qua hai bước bao gồm: (i) Phản ứng thế thân hạch lên hệ dị vòng thơm với tác nhân thân hạch là ethan-1,2-diamine (2) tạo thành *N*-(7-chloroquinolin-4-yl)ethan-1,2-diamine (3) với hiệu suất là 87%; (ii) *N*-Acy hóa chất trung gian (3) lần lượt bởi các tác nhân acyl hóa là acetic anhydride và benzoyl chloride thu được sản phẩm mong muốn (5) và (8) với hiệu suất tương ứng lần lượt là 92,4% và 89,7%. Cấu trúc của sản phẩm (5) và (8) được xác định bởi các phương pháp phổ nghiệm IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, và DEPT. Kết quả thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn của hai hợp chất (3) và (5) trên dòng vi khuẩn *Vibrio* spp theo phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch cho thấy cả hai hợp chất này đều có dấu hiệu diệt khuẩn. Hợp chất (3), (8) được thử nghiệm hoạt tính kháng vi sinh vật trên bảy dòng vi khuẩn, vi nấm theo phương pháp pha loãng đa nồng độ xác định IC₅₀. Kết quả cho thấy hợp chất (3) có hoạt tính kháng vi khuẩn *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa*; hợp chất (8) có hoạt tính kháng vi khuẩn *Staphylococcus aureus* và *Bacillus subtilis*.

1 GIỚI THIỆU

Các hợp chất dị vòng thơm có chứa khung sườn quinoline, đặc biệt là các dẫn xuất quinolinecarboxamide có nhiều tiềm năng về hoạt tính sinh học và thường được sử dụng cho việc thiết kế, tổng hợp nhiều hợp chất với những tính chất dược lý khác nhau. Các hoạt tính sinh học được biết bao gồm kháng vi sinh vật (Shivaraj *et al.*, 2013), kháng virus (Vaillancourt *et al.*, 2004), chống loạn nhịp, giảm đau, an thần, điều trị bệnh tự miễn (Björk *et al.*, 2009),... đặc biệt là kháng HIV (Zai-gang *et al.*, 2009). Bài báo này trình bày kết quả tổng hợp và khảo sát hoạt tính kháng vi sinh vật của hai dẫn xuất quinolinecarboxamide là hợp chất *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)acetamide (**5**) và *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)benzamide (**8**).

2 THỰC NGHIỆM

Các phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR và phổ DEPT được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance 500 NMR Spetrometer (độ dịch chuyển hóa học δ được tính theo ppm, hằng số tương tác *J* tính bằng Hz) tại Viện Hóa học - Viện Hàn Lâm Khoa học Việt Nam, phổ IR được đo trên máy FT-IR NICOLET 6700 tại Bộ môn Hóa học - Khoa Khoa học Tự nhiên. Các hóa chất và dung môi sử dụng có nguồn gốc từ Merck và Trung Quốc. Sắc ký bản mỏng sử dụng là bản nhôm silica gel Merck 60 F₂₅₄ tráng sẵn độ dày 0,2 mm.

Tổng hợp *N*-(7-chloroquinolin-4-yl)ethan-1,2-diamine (**3**)

Hỗn hợp gồm 4,7-dichloroquinoline (0,396 g, 2 mmol) và ethane-1,2-diamine (0,96 g, 16 mmol) trong một bình cầu 2 cổ dung tích 50 mL được đun hoàn lưu dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được làm lạnh, sau đó thêm nước, lọc lấy phần chất rắn không tan và rửa nhiều lần bằng nước lạnh thu được sản phẩm thô là chất rắn màu vàng. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp kết tinh lại (EtOAc) thu được chất rắn màu vàng nhạt (87%). *t*_{nc}: 143 – 147°C, *R*_f = 0,3 (EtOAc:MeOH:TEA=1:2:1). IR (KBr): *v*_{max} (cm⁻¹) 3255 (**N-H**); 2923 (**CH₂**); 1586 (**N-H**); 1543 (**C=C**); 1140 (**C-N**). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,41 (*d*, *J* = 5,5 Hz, 1H, **CH**); 7,92 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H, **CH**); 7,89 (*d*, *J* = 2 Hz, 1H, **CH**); 7,37 (*dd*, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,0 Hz, 1H, **CH**); 6,40 (*d*, *J* = 5,5 Hz, 1H, **CH**); 3,40 (*t*, *J* = 5,8 Hz, 2H, **CH₂**); 3,07 (*t*, *J* = 5,8 Hz, 2H, **CH₂**). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/MeOD): δ (ppm) 151,5 (**CH**); 150,6 (**C**); 148,7 (**C**); 135,3 (**C**); 127,8 (**CH**);

125,5 (**CH**); 121,9 (**CH**); 117,5 (**C**); 98,9 (**CH**); 44,8 (**CH₂**); 39,9 (**CH₂**).

Tổng hợp *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)acetamide (**5**)

Cho vào bình cầu hai cổ dung tích 50 mL hỗn hợp phản ứng gồm hợp chất (**3**) (0,222 g, 1 mmol) và pyridine (3 mL). Đun hoàn lưu hỗn hợp dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ 100°C cho đến khi đồng nhất, sau đó hạ nhiệt độ hỗn hợp đến 60°C. Tiếp tục thêm vào acetic anhydride (0,101 g, 1 mmol) và hỗn hợp được tiếp tục khuấy trong 50 phút. Hỗn hợp sau phản ứng được làm lạnh, lọc và rửa nhiều lần bằng PE thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp kết tinh lại (EtOAc) thu được chất rắn màu vàng hơi nâu (92,4%). *t*_{nc}: 199 – 203°C, *R*_f = 0,51 (EtOAc:MeOH = 7:3) (10% TEA). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/MeOD): δ (ppm) 8,29 (*d*, *J* = 5,5 Hz, 1H, **CH**); 7,90 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H, **CH**); 7,80 (*d*, *J* = 2,0 Hz, 1H, **CH**); 7,35 (*dd*, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,0 Hz, 1H, **CH**); 6,34 (*d*, *J* = 6,0 Hz, 1H, **CH**); 3,58 (*t*, *J* = 5,5 Hz, 2H, **CH₂**); 3,39 (*t*, *J* = 5,8 Hz, 2H, **CH₂**); 2,03 (*s*, 3H, **CH₃**). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/MeOD): δ (ppm) 173,4 (**C=O**); 151,7 (**C**); 148,8 (**CH**); 145,7 (**C**); 136,0 (**C**); 125,7 (**CH**); 124,9 (**CH**); 122,7 (**CH**); 116,5 (**C**); 97,8 (**CH**); 44,3 (**CH₂**); 38,1 (**CH₂**); 22,3 (**CH₃**).

Tổng hợp *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)benzamide (**8**)

Cho vào bình cầu hai cổ dung tích 50 mL hỗn hợp phản ứng gồm benzoic acid (1,22 g, 10 mmol) và SOCl₂ (0,72 mL, 10 mmol). Đun hoàn lưu hỗn hợp dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được chưng cất tách loại HCl và SO₂. Cho vào một bình cầu hai cổ dung tích 50 mL khác hỗn hợp phản ứng gồm chất (**3**) (0,444 g, 2 mmol) và pyridine (5 mL). Đun hoàn lưu hỗn hợp ở nhiệt độ 110°C, kết hợp với khuấy từ trong 0,5 giờ để thu được dung dịch đồng nhất. Sau đó hạ nhiệt độ hỗn hợp còn 80°C rồi cho benzoyl chloride (0,5 mL, 4 mmol) từ từ vào bình, hỗn hợp được khuấy thêm 1 giờ nữa. Hỗn hợp sau phản ứng được làm lạnh, lọc và rửa chất rắn nhiều lần bằng PE thu được sản phẩm thô là chất rắn màu trắng ngà. Tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại (EtOAc) thu được chất rắn dạng bột màu trắng (89,7%). *t*_{nc}: 255 – 260°C, *R*_f = 0,76 (EtOAc:MeOH:TEA = 5:2:1). IR (KBr): *v*_{max} (cm⁻¹) 3300 (**N-H**); 2929 (**CH₂**); 1665 (**CO-NH**); 1609 (**C=C**); 1534 (**N-H**); 1211 (**C-N**). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ (ppm) 8,40 (*d*, *J* = 7 Hz, 1H, **CH**); 8,34 (*d*, *J* = 9 Hz, 1H, **CH**); 7,89 (*d*, *J* = 2 Hz, 1H, **CH**);

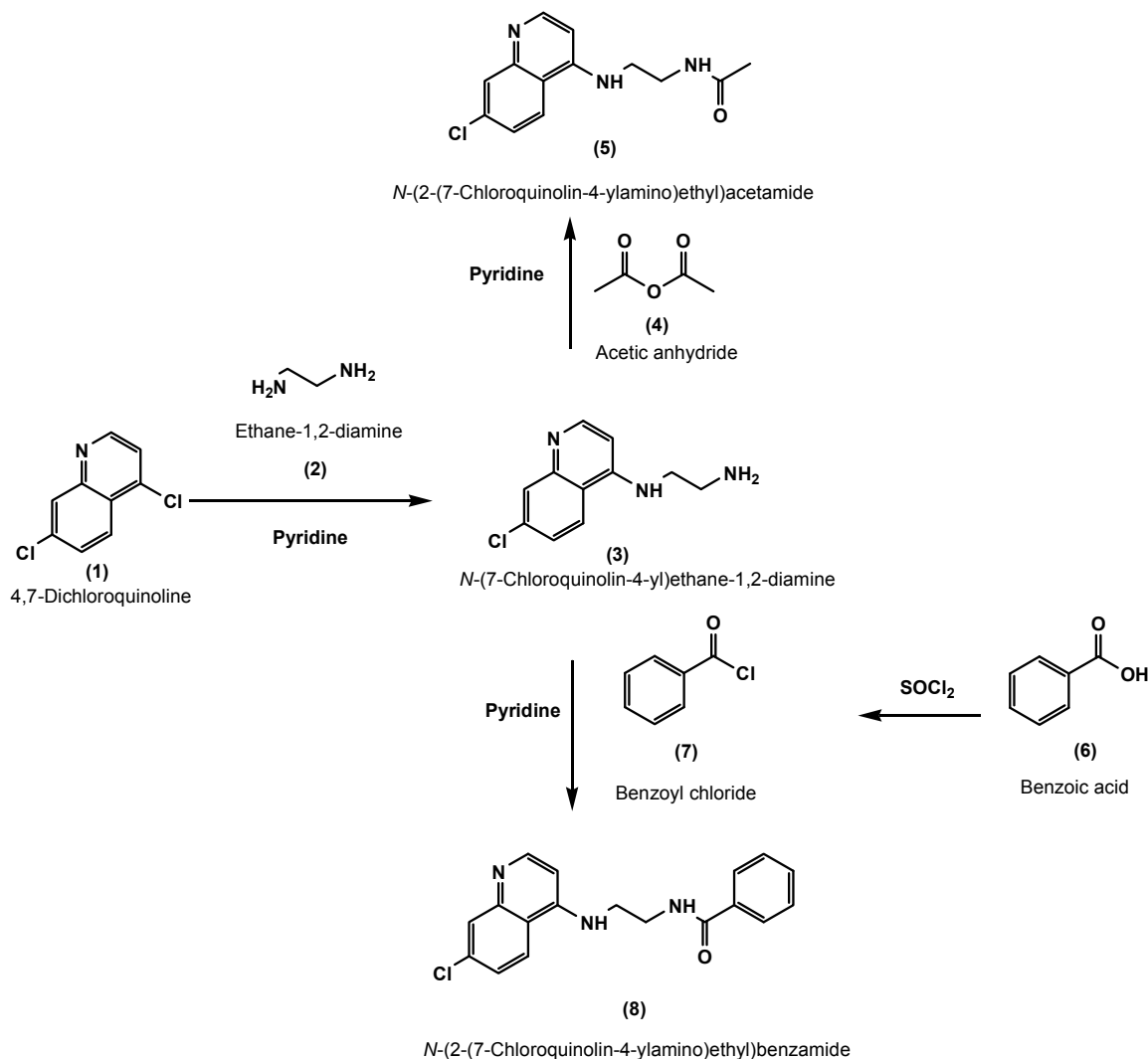
7,80 (*d*, *J* = 2,0 Hz, 2H, **CH**); 7,73 (*dd*, *J* = 2 Hz, *J* = 9,5, 1H, **CH**); 7,56 (*d*, *J* = 7,5 Hz, 1H, **CH**); 7,49 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H, **CH**); 7,02 (*d*, *J* = 7 Hz, 1H, **CH**); 3,85 (*t*, *J* = 5,5 Hz, 2H, **CH₂**); 3,8 (*t*, *J* = 5,5 Hz, 2H, **CH₂**). ¹³C-NMR và DEPT (125 MHz, MeOD): δ (ppm) 171,2 (**C=O**); 157,9 (**C**); 144,0 (**CH**); 140,9 (**C**); 140,3 (**C**); 135,0 (**C**); 133,0 (**CH**); 130,7 (**CH**); 129,7 (**CH**); 129,4 (**CH**); 128,7 (**CH**);

128,3 (**CH**); 125,9 (**CH**); 120,5 (**CH**); 117,0 (**C**); 99,9 (**CH**); 44,9 (**CH₂**); 39,4 (**CH₂**).

3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Tổng hợp dẫn xuất quinolinecarboxamide (5) và (8)

Quy trình tổng hợp hai dẫn xuất quinolinecarboxamide (5) và (8) được thể hiện trong Hình 1.



Hình 1: Quy trình tổng hợp dẫn xuất quinolinecarboxamide

Xuất phát từ tác chất ban đầu là 4,7-dichloroquinoline (1), hợp chất (3) được tạo thành từ phản ứng thế thân hạch lên nhân thơm bởi tác nhân thân hạch là ethan-1,2-diamine. Khung quinoline tại vị trí C-4 và C-7 có tính thân điện tử mạnh do được gắn trực tiếp nhóm thế Cl có độ âm điện lớn nên rất dễ cho phản ứng thế thân hạch ở vị

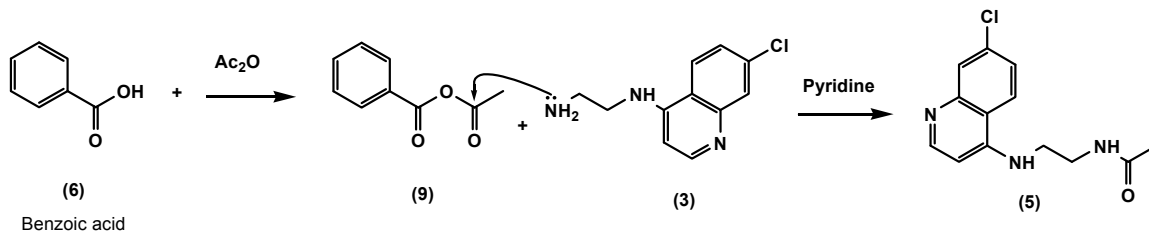
trí này. Ngoài ra, sự hiện diện của dị nguyên tố có độ âm điện lớn như N trong nhân quinoline ở vị trí para so với vị trí C-4 giúp an định anion trung gian tạo thành do đó giúp sự thế diễn ra ưu tiên ở vị trí C-4. Phản ứng được thực hiện khá dễ dàng (100°C, 5 giờ) và hiệu suất phản ứng khá cao (87%). Dữ liệu phổ IR cho thấy có tín hiệu ở 3255,26 cm⁻¹ và

1585,72 cm^{-1} là các tín hiệu đặc trưng của nhóm amine; tín hiệu ở 1140 cm^{-1} là tín hiệu đặc trưng của C-N, cho thấy khả năng phản ứng gắn amine đã thành công. Phổ $^1\text{H-NMR}$ cho thấy có 5 proton ở vùng nhân thơm, hai tín hiệu cộng hưởng đặc trưng ở 3,40 ppm (t , 2H, $J = 5,8$ Hz) và 3,07 ppm (t , 2H, $J = 5,8$ Hz) là những tín hiệu đặc trưng của các proton liên kết với carbon có gắn dị nguyên tố độ âm điện cao ($-\text{CH}_2\text{-N}$). Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ kết hợp với DEPT cho thấy có sự xuất hiện của 11 tín hiệu cộng hưởng trong đó có 4 carbon tứ cấp, 5 nhóm CH ở vùng nhân thơm và 2 nhóm CH_2 .

Để tạo dẫn xuất carboxamide, nhóm amine tự do của hợp chất (3) được tiến hành acyl hóa bởi tác nhân acyl hóa thích hợp. Anhydric acetic được lựa chọn để tổng hợp dẫn xuất *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)acetamide (5). Phản ứng diễn ra dễ dàng với hiệu suất phản ứng rất cao (92,4%). Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm (5) cho thấy có các tín hiệu của 5 proton ở vùng nhân thơm, hai tín hiệu cộng hưởng ở 3,58 ppm (t , $J = 5,5$ Hz, 2H, CH_2) và 3,39 ppm (t , $J = 5,8$ Hz, 2H, CH_2) là tín

hiệu đặc trưng của proton liên kết với carbon có gắn dị nguyên tố độ âm điện cao $-\text{CH}_2\text{-N}$. Đặc biệt có xuất hiện thêm một tín hiệu cộng hưởng dưới dạng mũi đơn tại 2,03 ppm tương ứng với 3 proton, là tín hiệu đặc trưng của nhóm $-\text{CH}_3$. Dữ liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ và phổ DEPT của sản phẩm (5) cho thấy tổng số carbon của cấu trúc là 13, trong đó có 5 carbon tứ cấp (trong đó tín hiệu cộng hưởng tại 173,3 ppm đặc trưng cho carbon trong nhóm carbonyl nên có thể suy ra đây là carbon dạng $>\text{C}=\text{O}$), 5 nhóm CH ở vùng nhân thơm, 2 nhóm CH_2 và 1 nhóm CH_3 .

Tương tự, để tổng hợp dẫn xuất *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)benzamide (8), đầu tiên acid benzoic được hoạt hóa bằng cách chuyển thành acetic benzoic anhydride (9) trước khi thực hiện phản ứng với hợp chất (3) (Hình 2). Tuy nhiên, khi cho tác nhân acyl hóa (9) phản ứng với hợp chất (3), sản phẩm mong muốn *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)benzamide (8) không được tạo thành, thay vào đó là sự tạo thành của *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)acetamide(5).



Hình 2: Phản ứng tạo sản phẩm *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)acetamide (5) từ hợp chất (9) và (3)

Sự tạo thành của hợp chất (5) có thể được giải thích như sau: do chướng ngại lập thể nên tác kích của nhóm amine bậc 1 của hợp chất (3) sẽ ưu tiên vào vị trí C của nhóm acetyl hơn so với vào vị trí C của nhóm benzoyl. Hơn nữa, sự tác kích của chất thân hạch vào vị trí này sẽ tạo ra nhóm xuất là ion benzoate bền hơn so với ion acetate (trong trường hợp chất thân hạch tác kích vào tâm C của nhóm benzoyl).

Để tránh sự tạo thành sản phẩm (5) trong trường hợp này, acid benzoic được hoạt hóa bằng cách chuyển thành dẫn xuất acid chloride (7) sử dụng SOCl_2 (Hình 1). Kết quả cho thấy, dẫn xuất mong muốn *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)benzamide (8) được tạo thành với hiệu suất đạt được đến 89,7%. Phổ IR của hợp chất (8) cho thấy có tín hiệu ở 1665 cm^{-1} là tín hiệu đặc trưng của nhóm amide CO-NH , chứng tỏ phản ứng tạo amide đã thành công. Phổ $^1\text{H-NMR}$ cho thấy có

các tín hiệu của 10 proton nhân thơm, 2 tín hiệu cộng hưởng xuất hiện ở vị trí 3,85 và 3,80 ppm là tín hiệu đặc trưng của proton liên kết với carbon có gắn dị nguyên tố độ âm điện cao $-\text{CH}_2\text{-N}$. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ kết hợp với DEPT cho thấy sự xuất hiện của 18 tín hiệu cộng hưởng, chứng tỏ tổng số carbon trong sản phẩm là 18, trong đó có 6 carbon tứ cấp (trong đó tín hiệu cộng hưởng tại 171,2 ppm đặc trưng cho carbon trong nhóm carbonyl nên có thể suy ra đây là carbon dạng $>\text{C}=\text{O}$), 10 carbon thuộc nhóm CH nhân thơm và 2 nhóm CH_2 .

3.2 Đánh giá hoạt tính kháng vi sinh vật

Hoạt tính kháng khuẩn của hợp chất (3) và hợp chất (5) được thử nghiệm tại Bộ môn Bệnh học Thủy Sản, Khoa Thủy Sản, Trường Đại học Cần Thơ trên dòng vi khuẩn *Vibrio* spp gây bệnh trên cá bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch. Kết quả cho thấy cả hai hợp chất (3) và (5) đều thể

hiện khả năng ức chế sự phát triển của dòng vi khuẩn này (Bảng 1).

Bảng 1: Kết quả thử nghiệm hoạt tính kháng vi sinh vật của (3) và (5) theo phương pháp khuếch tán đĩa thạch

STT	Hợp chất (50 mg/mL)	Đường kính vòng vô khuẩn (mm)
1	(3)	8
2	(5)	10

Đường kính lỗ thạch: 6 mm.

Đường kính vòng vô khuẩn = 6 mm: không có dấu hiệu diệt khuẩn.

Đường kính vòng vô khuẩn > 6 mm: xuất hiện dấu hiệu diệt khuẩn.

Tiếp theo, hai hợp chất (3) và (8) được khảo sát hoạt tính kháng vi sinh vật tại Phòng Hóa Sinh ứng dụng Viện Hóa học Việt Nam theo phương pháp pha loãng đa nồng độ xác định IC₅₀. Kết quả được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2: Hoạt tính kháng vi sinh vật của hợp chất (3) và (8) theo phương pháp pha loãng đa nồng độ xác định IC₅₀

Vi sinh vật	Tên	IC ₅₀ (µg/mL)	
		amine (3)	amide (8)
Vi khuẩn Gram âm	<i>Staphylococcus aureus</i>	> 128	20,317
	<i>Bacillus subtilis</i>	> 128	92,378
	<i>Lactobacillus fermentum</i>	> 128	> 128
Vi khuẩn Gram dương	<i>Salmonella enterica</i>	> 128	> 128
	<i>Escherichia coli</i>	95,247	> 128
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	91,381	> 128
Vi nấm	<i>Candida albicans</i>	> 128	> 128

IC₅₀ ≤ 128 µg/mL: có hoạt tính kháng vi sinh vật.

IC₅₀ > 128 µg/mL: không có hoạt tính kháng vi sinh vật.

Từ các kết quả ở Bảng 2 cho thấy, đối với các chủng vi khuẩn thử nghiệm, hợp chất (3) thể hiện hoạt tính kháng sinh ưu thế trên các chủng vi khuẩn Gram dương bao gồm *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa* và hợp chất (8) thể hiện hoạt tính kháng sinh ưu thế trên các chủng vi khuẩn Gram âm, cụ thể là *Staphylococcus aureus* và *Bacillus subtilis*. Cả hai hợp chất không kháng được vi nấm *Candida albicans*.

4 KẾT LUẬN

Bảng quy trình hai bước đơn giản, hiệu quả, hai dẫn xuất quinolinecarboxamide đã được tổng hợp thành công bao gồm *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)acetamide (5) và *N*-(2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)ethyl)benzamide (8) với hiệu suất lần lượt là 92,4% và 89,7%. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng vi sinh vật cho thấy hợp chất (3) và (5) có dấu hiệu diệt khuẩn với chủng vi khuẩn *Vibrio* spp; hợp chất (3) kháng được vi khuẩn *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa* trong khi hợp chất (8) kháng được vi khuẩn *Staphylococcus aureus* và *Bacillus subtilis*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Per Björk, Anders Björk, Thomas Vogl, Martin Stenström, David Liberg, Anders Olsson, Johannes Roth, Fredrik Ivars, Tomas Leanderson, 2009. Identification of Human S100A9 as a Novel Target for Treatment of Autoimmune Disease via Binding to Quinoline-3-Carboxamides, PLoS Biology, Volume 7, Issue 4, e1000097.
- Yellappa Shivaraj, Malenahalli H. Naveen, Giriya pura R. Vijayakumar and Doyijode B. Aruna, 2013. Design, synthesis and antibacterial activity studies of novel Quinoline carboxamide derivatives, Vol 57, No 2, 241-245.
- Valerie A. Vaillancourt *et al.*, 2004. Substituted quinolinecarboxamide as antiviral agents, United States Patent, US 6,727,248 B2.
- Luo Zai-gang, Zeng Cheng-chu, Wang Fang, He Hong-qiu, Wang Cun-xin, Du Hong-guan and Hu Li-ming, 2009. Synthesis and biological activities of quinoline derivatives as HIV-1 Integrase Inhibitors, Chem. Res. Chinese University, 25(6), 841-845.