

## 基于 HIV-1 N,N'-二芳香酰肼类似物的合成

## Synthesis of N,N'-bis(aromatic hydrazide) derivatives aiming at HIV-1

梁峰,李科\*,李国秀,周有骏

(第二军医大学药学院药物化学教研室,上海 200433)

**[摘要]** 目的:合成 N,N'-二芳香酰肼类似物。方法:基于 HIV-1 整合酶结构进行设计,考虑电子效应和空间效应,以不同取代的芳香羧酸等为起始原料,经酰氯化、酯化、肼解等反应方法,进行化学合成。结果:设计、合成了 19 个二芳香酰肼类衍生物,除 LFA3 外,其他 18 个化合物为首次报道。结论:系列新化合物的合成为进一步药物筛选和构效关系研究提供了基础。

**[关键词]** 二芳香酰肼类;合成;抗病毒药

**[中图分类号]** R 914.5

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 0258-879X(2006)06-0690-04

自从 20 世纪 80 年代美国发现第 1 例艾滋病患者以来,艾滋病已经蔓延到世界上几乎所有的国家。迄今全球累计约有 8 000 万人感染了 HIV。目前临床应用的抗艾滋病药物主要为 HIV-1 逆转录酶抑制剂和 HIV-1 蛋白酶抑制剂<sup>[1]</sup>。随着这些药物应用的日益广泛,病毒不断产生耐药性,使治疗效价大大降低,迫切需要新的抗艾滋病药物。

近期研究发现 HIV-1 整合酶在艾滋病毒基因组复制过程中亦发挥着至关重要的作用<sup>[2]</sup>。首先病毒 DNA 只有在整合酶的作用下才能整合进入宿主的基因组中,此酶突变可使 HIV-1 复制能力明显降低,一旦其活性受到抑制或者失活,HIV-1 病毒就不再具有感染性<sup>[3]</sup>。其次整合酶的作用靶点不同于逆转录酶和蛋白酶,整合酶抑制剂对目前的耐药变异病毒株可能仍有作用。还有在人类细胞中没有整合酶的对物,是病毒 HIV-1 特有的酶<sup>[4]</sup>。由于 HIV-1 整合酶的特殊功能,它已成为抗艾滋病药物设计研究的重点之一<sup>[5]</sup>。有几类化合物被发现有选择性的抑制整合酶的活性,如二酮酸类<sup>[6]</sup>、多聚酰胺类<sup>[7]</sup>、多羟基芳香类化合物<sup>[8]</sup>和天然产物等。

有报道 N,N'-二芳香酰肼类抑制剂是一种新型结构的 HIV-1 整合酶抑制剂<sup>[9]</sup>,但目前国内外研究较少。为寻找更好的 HIV-1 整合酶抑制剂,作者从 HIV-1 整合酶的结构出发,在目标化合物的 4 位和 5 位分别引入不同的取代基,包括甲基、甲氧基、卤素原子等,综合考虑电子效应和空间效应,采用改进的合成路线,设计合成了 19 个新型 N,N'-二芳香酰肼类化合物,除 LFA3 外,其他 18 个化合物均为新化合物。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** X-5 显微熔点测定仪(温度计未经校正);Bruker Vector 22 型红外光谱仪,KBr 压片法测定;Bruker Spectrospin AC-p300 型核磁共振仪;Q-ToF micro YA019 型电喷雾质谱仪。苯甲酸、2-羟基苯甲酸、2-羟基-4-甲基苯甲酸、2-羟基-5-甲基苯甲酸、2-羟基-4-甲氧基苯甲酸、2-羟基-4-氯苯甲酸、2-羟基-5-氯苯甲酸、2-羟基-5-溴苯甲酸、二氯亚砷、水合联氨、无水乙醚、三乙胺、甲醇、异丙醇和乙酸乙酯等均购自上海市化工原料采购供应站。

**1.2 新化合物的合成** 合成化合物 LFA1~LFA5,LFB1~

LFB14。合成路线见图 1。

**1.2.1 取代 2-羟基苯甲酰肼(A)制备** 干燥反应瓶中加入 2-羟基苯甲酸 13.8 g(0.1 mol),甲苯 100 ml,室温搅拌 30 min 后滴加二氯亚砷 29 ml(0.4 mol),然后室温搅拌 1 h,升温至 70℃ 搅拌 5 h,再升温至 80~85℃ 搅拌数小时,TLC 控制反应终点。减压蒸除溶剂,残留物加入无水甲苯或无水甲苯/乙酸乙酯混合摇匀,密闭保存备用。

同法合成 2-羟基-4-甲基苯甲酰肼、2-羟基-5-甲基苯甲酰肼、2-羟基-4-甲氧基苯甲酰肼、2-羟基-4-氯苯甲酰肼、2-羟基-5-氯苯甲酰肼和 2-羟基-5-溴苯甲酰肼。

**1.2.2 苯甲酰肼(B)制备** 无水苯甲酸 12.2 g(0.1 mol)放入干燥反应瓶中,按照 1.2.1 项下方法制备苯甲酰肼。

**1.2.3 取代 2-羟基苯甲酸甲酯(C)<sup>[10]</sup>制备** 干燥反应瓶中加入无水 2-羟基苯甲酸 41.4 g(0.30 mol),无水甲醇 360 ml(9.0 mol),于 50℃ 搅拌下缓慢滴入浓硫酸 18 ml(0.33 mol),滴毕,于 65~70℃ 搅拌回流,TLC 控制反应终点。反应完成后减压蒸馏回收多余的甲醇,然后加入 10 倍体积的冷蒸馏水,分出产物,经柱层析纯化即得 2-羟基苯甲酸甲酯 41.6 g,收率 91.3%。

同法合成 2-羟基-4-甲基苯甲酸甲酯(收率 92.4%)、2-羟基-5-甲基苯甲酸甲酯(收率 93.4%)、2-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(收率 95.8%)、2-羟基-4-氯苯甲酸甲酯(收率 94.5%)、2-羟基-5-氯苯甲酸甲酯(收率 92.0%)和 2-羟基-5-溴苯甲酸甲酯(收率 92.3%)。

**1.2.4 取代 2-羟基苯甲酰肼(D)制备** 2-羟基苯甲酸甲酯 15.2 g(0.1 mol)放入干燥反应瓶中,加入 50 ml(0.65 mol)异丙醇,升温至 50℃,搅拌下缓慢滴入 85% 水合联氨 17 ml(0.3 mol),滴毕升温至 85~90℃ 回流搅拌数小时,用 TLC 控制反应终点,然后 0℃ 静置 2 h,抽滤,干燥后即得白色粉末 2-羟基苯甲酰肼 13.6 g,收率 89.5%。m. p. 150.8~

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30572238)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30572238)。

**[作者简介]** 梁峰,硕士。E-mail: fengliang156@sina.com

\* Corresponding author. E-mail: profLike@sina.com

152.0°C。<sup>1</sup>HNMR[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 12.48(s, 1H, -OH); 10.04 (s, 1H, -NH-); 7.78~7.80(dd, 1H, J = 1.45 Hz, H-6);

7.35~7.39(m, 1H, H-4); 6.83~6.90(m, 2H, H-3, H-5); 4.46(s, 2H, -NH<sub>2</sub>)。

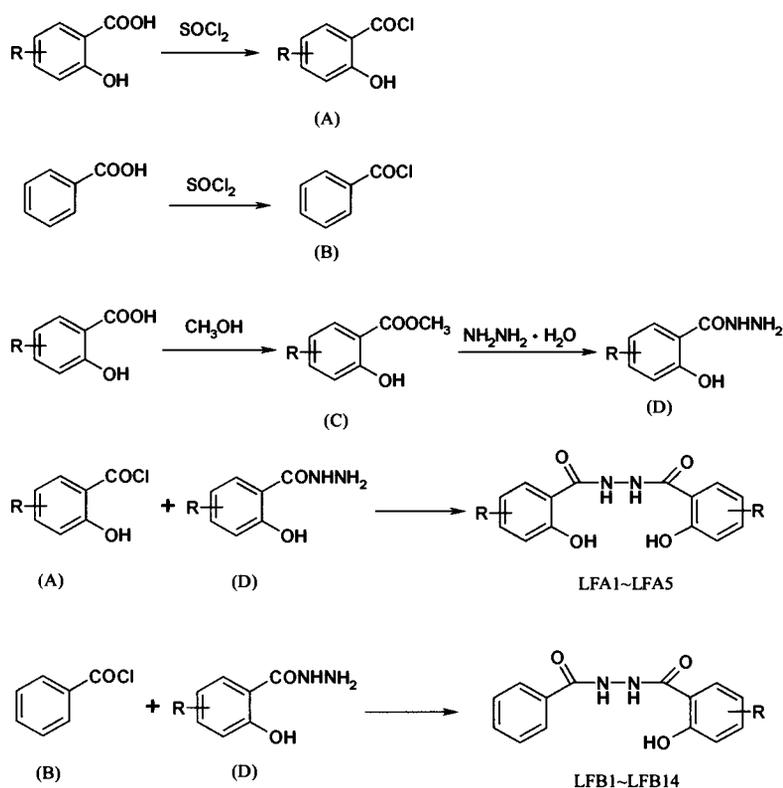


图 1 目标化合物的合成路线

Fig 1 Synthetic routes of the title compounds

同法合成如下化合物: 2-羟基-4-甲基苯甲酰肼, 收率 86.1%, m. p. 174.1~175.1°C。 2-羟基-5-甲基苯甲酰肼, 收率 86.9%, m. p. 124.6~125.7°C。 2-羟基-4-甲氧基苯甲酰肼, 收率 90.6%, m. p. 174.3~175.1°C。 2-羟基-5-氯苯甲酰肼, 收率 88.0%, m. p. 224.4~225.0°C。 2-羟基-5-溴苯甲酰肼, 收率 85.3%, m. p. 221.1~222.0°C。

1.2.5 2-羟基-4-甲基-N'-(2-羟基-4-甲基苯甲酰基)苯甲酰肼(LFA1)制备 2-羟基-4-甲基苯甲酰肼 0.83 g(5.0×10<sup>-3</sup> mol)放入干燥反应瓶中,加入无水乙醚 50 ml 和三乙胺 0.7 ml(5.0×10<sup>-3</sup> mol),冷至 0°C,搅拌下缓慢滴入 2-羟基-4-甲基苯甲酰氯 0.85 g(5.0×10<sup>-3</sup> mol)的 5 ml 甲苯液,滴毕 0°C 搅拌反应 3 h,抽滤,乙酸乙酯-甲醇重结晶,得白色粉末 LFA1 0.31 g, m. p. 328.2~329.2°C,收率 20.6%。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3 230, 1 654, 1 604, 1 479, 1 240, 816。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.83(s, 2H, -OH, -OH); 10.79(s, 2H, -NH-NH-); 7.81~7.83(d, 2H, J = 7.95 Hz, H-6, H-6\*); 6.78~6.80(d, 4H, J = 11.4 Hz, H-3, H-3\*, H-5, H-5\*); 2.30(s, 6H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 166.93(s, 2C, 2C=O); 159.46(s, 2C, C-2, C-2\*); 145.25(s, 2C, C-4, C-4\*); 128.92(s, 2C, C-6, C-6\*); 120.76(s, 2C, C-5, C-5\*); 117.98(s, 2C, C-1, C-1\*); 112.41(s, 2C, C-3,

C-3\*); 21.64(s, 2C, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>)。 MS[m/z(%): 301.05 (M<sup>+</sup> + 1, 4.95); 300.06 (M<sup>+</sup>, 20.00); 299.05 (M<sup>+</sup> - 1, 100.00); 171.9 (5.08); 112.98(5.09)。

同法合成如下化合物: 2-羟基-5-甲基-N'-(2-羟基-5-甲基苯甲酰基)苯甲酰肼(LFA2): 白色粉末, m. p. 317.2~319.0°C, 收率 21.9%。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3 219, 1 655, 1 605, 1 486, 1 239, 820。<sup>1</sup>HNMR[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.56(s, 2H, -OH, -OH); 10.88(s, 2H, -NH-NH-); 7.75(s, 2H, H-6, H-6\*); 7.26~7.27(d, 2H, J = 8.25 Hz, H-4, H-4\*); 6.88~6.90(d, 2H, J = 8.35 Hz, H-3, H-3\*); 2.27(s, 6H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 165.98(s, 2C, 2C=O); 156.73(s, 2C, C-2, C-2\*); 135.18(s, 2C, C-4, C-4\*); 129.26(s, 2C, C-5, C-5\*); 128.41(s, 2C, C-6, C-6\*); 117.57(s, 2C, C-1, C-1\*); 115.10(s, 2C, C-3, C-3\*); 20.56(s, 2C, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>)。 MS[m/z(%): 599.19 (5.00); 300.12(M<sup>+</sup>, 13.78); 299.11(M<sup>+</sup> - 1, 100.00); 111.00 (8.00)。

2-羟基-N'-(2-羟基苯甲酰基)苯甲酰肼(LFA3): 白色粉末, m. p. 309.5~310.3°C, 收率 22.0%。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3 085, 1 653, 1 604, 1 483, 1 233, 753。<sup>1</sup>HNMR[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.74 (s, 2H, -OH, -OH); 10.86(s, 2H, -NH-NH-); 7.91~7.94

(dd, 2H,  $J=2.00$  Hz, H-6, H-6 \*); 7.43~7.47(m, 2H, H-4, H-4 \*); 6.94~7.00(m, 4H, H-3, H-3 \*, H-5, H-5 \*).

2-羟基-5-氯-N'-(2-羟基-5-氯苯甲酰基)苯甲酰肼(LFA4): 白色粉末, m. p. 371.0~371.6°C, 收率 40.1%。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 185, 1 657, 1 614, 1 476, 1 221, 1 111, 821。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.91(s, 2H, -OH, -OH); 10.95(s, 2H, -NH-NH-); 7.92~7.93(d, 2H,  $J=2.45$  Hz, H-6, H-6 \*); 7.49~7.51(dd, 2H,  $J=2.45$  Hz, H-4, H-4 \*); 7.04~7.06(d, 2H,  $J=8.80$  Hz, H-3, H-3 \*).

2-羟基-5-溴-N'-(2-羟基-5-溴苯甲酰基)苯甲酰肼(LFA5): 白色粉末, m. p. 350.8~351.8°C, 收率 18.0%。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 216, 1 656, 1 605, 1 482, 1 216, 1 098, 814。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.93(s, 2H, -OH, -OH); 10.94(s, 2H, -NH-NH-); 8.04~8.06(dd, 2H,  $J=2.45$  Hz, H-6, H-6 \*); 7.60~7.64(m, 2H, H-4, H-4 \*); 6.93~7.00(dd, 2H,  $J=8.85$  Hz, H-3, H-3 \*).

2-羟基-4-甲基-N'-(2-羟基苯甲酰基)苯甲酰肼(LFB1): 白色粉末, m. p. 307.2~308.2°C, 收率 23.1%。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 120, 1 653, 1 603, 1 478, 1 235, 818, 753。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.81~11.83(d, 2H,  $J=9.45$  Hz, -OH, -OH); 10.84~10.85(d, 2H,  $J=7.05$  Hz, -NH-NH-); 7.92~7.93(d, 1H,  $J=6.80$  Hz, H-6); 7.82~7.84(d, 1H,  $J=8.00$  Hz, H-6 \*); 7.44~7.47(q, 1H, H-4); 6.95~7.00(q, 2H, H-3, H-5); 6.78~6.80(d, 2H,  $J=10.9$  Hz, H-3 \*, H-5 \*); 2.30(s, 3H, -CH<sub>3</sub>)。

2-羟基-5-甲基-N'-(2-羟基苯甲酰基)苯甲酰肼(LFB2): 白色粉末, m. p. 293.7~294.8°C, 收率 25.1%。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 205, 1 655, 1 606, 1 483, 1 233, 820, 751。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.82(s, 1H, HO-2); 11.54(s, 1H, HO-2 \*); 10.86~10.91(d, 2H,  $J=24.85$  Hz, -NH-NH-); 7.92~7.94(d, 1H,  $J=7.85$  Hz, H-6); 7.75(s, 1H, H-6 \*); 7.44~7.47(q, 1H, H-4); 7.26~7.27(t, 1H,  $J=6.75$  Hz, H-4 \*); 6.95~7.00(q, 2H, H-3, H-5); 6.88~6.90(d, 1H,  $J=8.35$  Hz, H-3 \*); 2.27(s, 3H, -CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>CNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 166.18(s, 2C, 2C=O); 159.04(s, 1C, C-2); 156.77(s, 1C, C-2 \*); 135.21(s, 1C, C-4 \*); 134.58(s, 1C, C-4); 129.26~129.32(d, 2C,  $J=5.72$  Hz, C-5 \*, C-6 \*); 128.41(s, 1C, C-6); 119.75(s, 1C, C-5); 117.59~117.76(d, 2C,  $J=17.16$  Hz, C-1, C-1 \*); 115.43(s, 1C, C-3); 115.10(s, 1C, C-3 \*); 20.56(s, 1C, -CH<sub>3</sub>)。MS[m/z (%)]: 286.12(M<sup>+</sup>, 16.00); 285.11(M<sup>+</sup>-1, 100.00); 165.10(6.03); 151.09(5.90); 111.01(7.09)。

2-羟基-4-氯-N'-(2-羟基苯甲酰基)苯甲酰肼(LFB3): 白色粉末, m. p. 318.5~319.5°C, 收率 21.5%。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 213, 1 657, 1 608, 1 485, 1 230, 1 084, 852, 748。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 12.13(s, 1H, HO-2 \*); 11.79(s, 1H, HO-2); 10.85~10.90(d, 2H,  $J=25.15$  Hz, -NH-NH-); 7.92~7.93(d, 2H,  $J=8.10$  Hz, H-6, H-6 \*); 7.44~7.47(q, 1H, H-4); 7.04~7.06(d, 2H,  $J=9.30$  Hz, H-5, H-5 \*); 6.95~7.00(q, 2H, H-3, H-3 \*)。<sup>13</sup>CNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 166.19(s,

1C, C=O \*); 165.11(s, 1C, C=O); 159.46(s, 1C, C-2 \*); 158.97(s, 1C, C-2); 138.37(s, 1C, C-4 \*); 134.59(s, 1C, C-4); 131.23(s, 1C, C-6 \*); 129.35(s, 1C, C-6); 120.03(s, 1C, C-5 \*); 119.75(s, 1C, C-5); 117.75(s, 1C, C-1); 117.36(s, 1C, C-1 \*); 115.44(s, 1C, C-3 \*); 115.12(s, 1C, C-3)。MS [m/z (%)]: 341.02(10.00); 339.03(15.00); 308.05(M<sup>+</sup>+2, 4.02); 307.06(M<sup>+</sup>+1, 26.65); 305.06(M<sup>+</sup>-1, 100.00); 111.01(26.65)。

2-羟基-5-氯-N'-(2-羟基苯甲酰基)苯甲酰肼(LFB4): 白色粉末, m. p. 329.6~330.8°C, 收率 41.0%。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 184, 1 658, 1 614, 1 479, 1 225, 1 098, 819, 749。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.90(s, 1H, HO-2); 11.80(s, 1H, HO-2 \*); 10.91~10.95(d, 2H,  $J=19.95$  Hz, -NH-NH-); 7.93~7.94(t, 2H,  $J=2.85$  Hz, H-6, H-6 \*); 7.44~7.51(m, 2H, H-4, H-4 \*); 6.96~7.05(m, 3H, H-5, H-3, H-3 \*).

2-羟基-5-溴-N'-(2-羟基苯甲酰基)苯甲酰肼(LFB5): 白色粉末, m. p. 326.2~327.4°C, 收率 30.2%。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 205, 1 657, 1 613, 1 479, 1 224, 1 094, 818, 749。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.82(s, 2H, HO-2, HO-2 \*); 10.94(s, 2H, -NH-NH-); 8.05(d, 1H,  $J=2.45$  Hz, H-6 \*); 7.92~7.93(d, 1H,  $J=7.85$  Hz, H-6); 7.60~7.62(dd, 1H,  $J=2.45$  Hz, H-4 \*); 7.44~7.47(q, 1H, H-4); 6.95~7.00(m, 3H, H-5, H-3, H-3 \*).

N'-苯甲酰基-2-羟基-4-甲基苯甲酰肼(LFB6): 白色粉末, m. p. 246.6~247.7°C, 收率 40.7%。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 064, 1 654, 1 633, 1 477, 1 224, 827, 770, 691。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.98(s, 1H, -OH); 10.62(s, 2H, -NH-NH-); 7.91~7.93(t, 2H,  $J=7.10$  Hz, H-6 \*, H-2 \*); 7.82~7.84(d, 1H,  $J=8.00$  Hz, H-6); 7.59~7.62(t, 1H,  $J=7.35$  Hz, H-4 \*); 7.51~7.54(t, 2H,  $J=7.35$  Hz, H-5 \*, H-3 \*); 6.77~6.79(d, 2H,  $J=10.2$  Hz, H-5, H-3); 2.30(s, 3H, -CH<sub>3</sub>)。

2-羟基-4-甲氧基-N'-(2-羟基-4-甲基苯甲酰基)苯甲酰肼(LFB7): 白色粉末, m. p. 293.0~294.0°C, 收率 20.2%。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 085, 1 655, 1 618, 1 476, 1 242, 838。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 12.22(s, 1H, HO-2 \*); 11.84(s, 1H, HO-2); 10.69~10.72(d, 2H,  $J=13.15$  Hz, -NH-NH-); 7.87~7.89(d, 1H,  $J=8.90$  Hz, H-6 \*); 7.81~7.82(d, 1H,  $J=8.00$  Hz, H-6); 6.79~6.80(d, 2H,  $J=4.00$  Hz, H-5, H-3); 6.54~6.56(dd, 1H,  $J=2.35$  Hz, H-5 \*); 6.49~6.50(d, 1H,  $J=2.35$  Hz, H-3 \*); 3.79(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2.30(s, 3H, -CH<sub>3</sub>)。

2-羟基-4-甲氧基-N'-(2-羟基-5-甲基苯甲酰基)苯甲酰肼(LFB8): 白色粉末, m. p. 281.4~282.6°C, 收率 24.2%。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 088, 1 658, 1 611, 1 485, 1 244, 839。<sup>1</sup>HNMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 12.22(s, 1H, HO-2 \*); 11.54(s, 1H, HO-2); 10.74(s, 2H, -NH-NH-); 7.87~7.89(d, 1H,  $J=8.90$  Hz, H-6 \*); 7.73(s, 1H, H-6); 7.26~7.27(d, 1H,  $J=6.80$  Hz, H-4); 6.87~6.89(d, 1H,  $J=8.35$  Hz, H-3); 6.54~6.56(dd, 1H,  $J=2.35$  Hz, H-5 \*); 6.49~6.50(d, 1H,  $J=$

2.30 Hz, H-3 \*); 3.79(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2.26(s, 3H, -CH<sub>3</sub>)。

2-羟基-4-甲基-N'-(2-羟基-5-甲基苯甲酰基)苯甲酰胺 (LFB9): 白色粉末, m. p. 296.9~297.9℃, 收率 22.6%。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3 231, 1 657, 1 604, 1 483, 1 239, 817。<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.84 (s, 1H, HO-2); 11.54(s, 1H, HO-2 \*); 10.82~10.85(d, 2H, J=13.6 Hz, -NH-NH-); 7.82~7.83 (d, 1H, J=8.00 Hz, H-6); 7.74(s, 1H, H-6 \*); 7.25~7.28 (dd, 1H, J=1.75 Hz, H-4 \*); 6.88~6.90(d, 1H, J=8.35 Hz, H-5); 6.80(d, 2H, J=2.60 Hz, H-3, H-3 \*); 2.26~2.30(d, 6H, J=17.7 Hz, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> \* )。

2-羟基-5-氯-N'-(2-羟基-4-甲基苯甲酰基)苯甲酰胺 (LFB10): 白色粉末, m. p. 325.0~326.0℃, 收率 24.3%。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3 233, 1 658, 1 602, 1 483, 1 223, 1 104, 815。<sup>1</sup>H NMR[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.81~11.89 (t, 2H, J=20.00 Hz, HO-2, HO-2 \*); 10.88(s, 2H, -NH-NH-); 7.92(d, 1H, J=2.55 Hz, H-6 \*); 7.82~7.83(d, 1H, J=8.00 Hz, H-6); 7.49~7.51(dd, 1H, J=2.55 Hz, H-4 \*); 7.03~7.05(d, 1H, J=8.80 Hz, H-3 \*); 6.76~6.81(q, 2H, H-5, H-3); 2.30(s, 3H, -CH<sub>3</sub>)。

2-羟基-5-溴-N'-(2-羟基-4-甲基苯甲酰基)苯甲酰胺 (LFB11): 白色粉末, m. p. 330.4~331.3℃, 收率 40.5%。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3 237, 1 657, 1 606, 1 481, 1 225, 1 095, 814。<sup>1</sup>H NMR[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.90 (s, 1H, HO-2 \*); 11.81(s, 1H, HO-2); 10.86~10.88 (d, 2H, J=11.05 Hz, -NH-NH-); 8.04~8.05(d, 1H, J=2.15 Hz, H-6 \*); 7.82~7.83 (d, 1H, J=8.00 Hz, H-6); 7.60~7.62(dd, 1H, J=2.20 Hz, H-4 \*); 6.97~6.99 (d, 1H, J=8.80 Hz, H-3 \*); 6.78~6.80 (d, 2H, J=11.6 Hz, H-5, H-3); 2.30(s, 3H, -CH<sub>3</sub>)。

2-羟基-5-溴-N'-(2-羟基-5-甲基苯甲酰基)苯甲酰胺 (LFB12): 白色粉末, m. p. 348.8~349.5℃, 收率 46.0%。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3 200, 1 655, 1 610, 1 481, 1 224, 1 098, 815。<sup>1</sup>H NMR[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 11.92(s, 1H, HO-2 \*); 11.53(s, 1H, HO-2); 10.91 (s, 2H, -NH-NH-); 8.05 (d, 1H, J=2.50 Hz, H-6 \*); 7.74(d, 1H, J=1.30 Hz, H-6); 7.60~7.62(dd, 1H, J=2.50 Hz, H-4 \*); 7.26~7.28(dd, 1H, J=1.90 Hz, H-4); 6.97~6.99(d, 1H, J=8.80 Hz, H-3 \*); 6.88~6.90(d, 1H, J=8.35 Hz, H-3); 2.27(s, 3H, -CH<sub>3</sub>)。

2-羟基-5-氯-N'-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)苯甲酰胺 (LFB13): 白色粉末 0.28 g, m. p. 318.0~319.2℃, 收率 16.6%。 IR (cm<sup>-1</sup>): 3 239, 1 659, 1 610, 1 489, 1 249, 1 099, 826。<sup>1</sup>H NMR[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 12.19(s, 1H, HO-2); 11.88(s, 1H, HO-2 \*); 10.79(s, 2H, -NH-NH-); 7.87~7.92(q, 2H, H-6, H-6 \*); 7.49~7.51(dd, 1H, J=2.55 Hz, H-4 \*); 7.03~7.05(d, 1H, J=8.80 Hz, H-3 \*); 6.55~6.57(dd, 1H, J=2.20 Hz, H-5); 6.50~6.51(d, 1H, J=2.15 Hz, H-3); 3.80(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)。

2-羟基-4-氯-N'-(2-羟基-5-氯苯甲酰基)苯甲酰胺 (LFB14): 白色粉末, m. p. 335.4~336.5℃, 收率 22.3%。 IR

(cm<sup>-1</sup>): 3 236, 1 658, 1 605, 1 482, 1 220, 1 100, 818。<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 12.13(s, 1H, HO-2); 11.88(s, 1H, HO-2 \*); 10.85~10.89(d, 2H, J=20.25 Hz, -NH-NH-); 7.91~7.92 (d, 2H, J=7.35 Hz, H-6, H-6 \*); 7.49~7.51(d, 1H, J=7.40 Hz, H-4 \*); 7.02~7.06 (t, 3H, J=9.25 Hz, H-5, H-3, H-3 \* )。

## 2 结果和讨论

设计、合成了 19 个 N,N'-二芳香酰胺类化合物, 其中 18 个化合物为首次报道, 全部结构经红外光谱和核磁共振谱确证, 部分结构经质谱确证。

初步活性实验结果表明, 合成的化合物 2-羟基-N'-(2-羟基苯甲酰基)苯甲酰胺(LFA3)抑制 HIV-1 整合酶的 3'端加工过程和链转移过程的 IC<sub>50</sub> 值分别为 2.0 μmol/L 和 0.7 μmol/L, 其他 18 个化合物的抗 HIV-1 整合酶的活性正在测试中, 此类化合物有进一步研究开发价值。

## 【参考文献】

- [1] 李科, 吴飞, 柯乾坤, 等. 艾滋病治疗的研究现状与进展[J]. 中国药师, 2003, 6: 169-171.
- [2] 梁峰, 李科, 李国秀. HIV-1 整合酶及其抑制剂的研究进展[J]. 中华临床医药杂志, 2003, 4: 103-109.
- [3] Wiskerchen M, Muesing MA. Human immunodeficiency virus type 1 integrase: effects of mutations on viral ability to integrate, direct viral gene expression from unintegrated viral DNA templates, and sustain viral propagation in primary cell [J]. J Virol, 1995, 69: 376-386.
- [4] Reinke RA, King PJ, Victoria LT, et al. Dicafeoulartaric acid analogues inhibit human immunodeficiency virus type 1(HIV-1) integrase and HIV-1 replication at nontoxic concentrations[J]. J Med Chem, 2002, 45: 3669-3683.
- [5] Chen JCH, Krucinski J, Miercke LJW, et al. Crystal structure of the HIV-1 integrase catalytic core and C-terminal domains: a model for viral DNA binding [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97: 8233-8238.
- [6] Pails GCG, Zhang X, Marchand C, et al. Structure activity of 3-aryl-1,3-diketonecontaining compounds as HIV-1 integrase inhibitors[J]. J Med Chem, 2002, 45: 3184-3194.
- [7] Neamati N, Mazumder A, Sunder S, et al. Highly potent synthetic polyamides, bisdistamycins, and lexitropsins as inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase [J]. Mol Pharmacol, 1998, 54: 280-290.
- [8] Famet CM, Wang B, Hansen M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 cDNA integration: new aromatic hydroxylated inhibitors and studies of the inhibition mechanism[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42: 2245-2253.
- [9] Neamati N, Lin Z, Karki RG, et al. Metal-dependent inhibition of HIV-1 integrase [J]. J Med Chem, 2002, 45: 5661-5670.
- [10] 李述文, 范如霖. 实用有机化学手册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 227-228.

【收稿日期】 2006-01-19

【修回日期】 2006-05-16

【本文编辑】 尹茶