

## (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  
2007年8月30日 (30.08.2007)

PCT

(10) 国际公布号  
WO 2007/095812 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 251/18 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)  
C07D 251/52 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)  
C07D 251/54 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/5395 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 31/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2006/003428

(22) 国际申请日:

2006年12月15日 (15.12.2006)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

200610057786.6

2006年2月27日 (27.02.2006) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人; 及

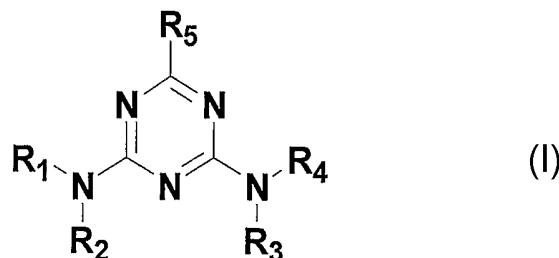
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 柳红(LIU, Hong) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。蒋华良(JIANG, Hualiang) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科

技园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。沈旭(SHEN, Xu) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。丁健(DING, Jian) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。朱兴族(ZHU, Xingzu) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。林莉萍(LIN, Liping) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。郑鸣芳(ZHENG, Mingfang) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。郑明月(ZHENG, Mingyue) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。周宇(ZHOU, Yu) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。季新泉(JI, Xinquan) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。罗海彬(LUO, Haibin) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。罗小民(LUO, Xiaomin) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。沈建华(SHEN, Jianhua) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。陈凯先(CHEN, Kaixian) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科园祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

[见续页]

(54) Title: SUBSTITUTED [1,3,5] TRIAZINE COMPOUNDS, THEIR PROCESSES FOR PREPARATION AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 取代[1, 3, 5]三嗪类化合物及其制备方法和应用



(57) Abstract: This invention discloses the substituted [1,3,5] triazine compounds of following formula, their pharmaceutically acceptable salts and solvates or hydrates, the pharmaceutical compositions containing the compounds and the uses thereof. The compositions of the present invention may be used for the prevention and/or treatment of inflammation diseases, which have good effect. The substituted [1,3,5] triazine compounds or their pharmaceutically acceptable

salt show remarkable EGFR enzyme inhibitory activity and antitumor activity in a series of selective tests of EGFR enzyme level and tumor cell level (human HT-29 and HCT-116). So The compositions of the present invention may be used for the prevention and/or treatment and/or aid treatment of tumor diseases.

[见续页]

WO 2007/095812 A1



- (74) 代理人: 北京金信立方知识产权代理有限公司  
**(KINGSOUND & PARTNERS)**; 中国北京市海淀区紫竹院路116号嘉豪国际中心B座11层, Beijing 100097 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

**本国际公布:**

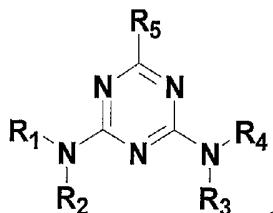
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

---

**(57) 摘要:**

本发明涉及一种具有以下结构式的取代[1,3,5]三嗪类化合物、其药学上可接受的盐及溶剂合物或水合物, 包括该化合物的组合物及其应用,



。本发明的药物组合物可以用于预防和/或治疗炎症疾病, 有良好的疗效。本发明的取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐在 EGFR 酶水平和肿瘤株细胞水平(人肠癌 HT-29 和 HCT-116)的一系列筛选试验中, 显示显著的 EGFR 酶抑制活性和抗肿瘤活性。因此, 本发明的药物组合物还可以用于肿瘤疾病的预防和/或治疗和/或辅助治疗, 有良好的疗效。

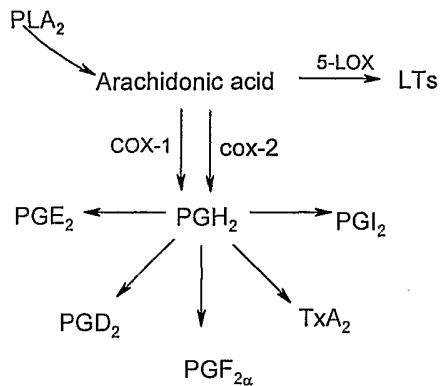
## 取代[1,3,5]三嗪类化合物及其制备方法和应用

### 技术领域

本发明涉及药物化学和药物治疗学领域，具体涉及取代[1,3,5]三嗪类化合物及其制备方法和应用，以及包括该取代[1,3,5]三嗪类化合物的药物组合物。

### 背景技术

许多疾病的发病过程都有炎症介质的参与，一些炎症性疾病（如类风湿关节炎、风湿热、骨关节炎）、哮喘、慢性阻塞性肺部疾患、创伤、烧伤、内毒素休克、阿尔茨海默病，甚至心衰等都有炎症介质的参与。考虑到介质的复杂性和多样性，单一介质不是炎症紊乱病理生理学的全部原因。因此，能同时干扰多个介质或酶活性的化合物可能比单一活性的化合物对炎症更有影响。多种炎症介质中，花生四烯酸（Arachidonic Acid, AA）的代谢产物前列腺素（PGs）和白三烯（LTs）是两个重要的炎症介质。AA 的代谢有如下两条途径：(1) 环氧化酶（COX）代谢途径，即 AA 在 COX 的催化下经一系列反应代谢转变成 PGs；(2) 脂氧酶（5-LOX）代谢途径，即 AA 在 5-LOX 的催化下代谢转变成 LTs。因此，阻断 AA 的这两个代谢途径就能抑制炎症介质 PGs 和 LTs 的生成，从而达到治疗或减弱炎症的目的。



其中，第一条代谢途径包括以下一系列反应：膜磷脂经由磷脂酶 A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)产生游离花生四烯酸(AA), AA 经环氧合酶(COX-1 和 COX-2)的作用转化为前列腺素 G<sub>2</sub> (PG<sub>2</sub>), 其过氧化酶活性接着将其产物转化为前列腺素 H<sub>2</sub>(PGH<sub>2</sub>), 组织特异性的同功酶将 PGH<sub>2</sub> 代谢为前列腺素的其它形式或血栓烷 A<sub>2</sub>(TxA<sub>2</sub>)。同时, AA 在 5-脂氧酶的作用下代谢为白三烯(LTs)。

对于炎症的治疗，早期人们多用糖皮质激素类抗炎药 (SAID)，但长期服用这类药物易引起肾上腺皮质功能衰退等并发症。1952 年保泰松用于临床，国际上首次提出非甾体抗炎药(NSAID)这一概念。在随后的二三十年间涌现出一大批具有抗炎镇痛作用的 NSAID，如目前仍在临幊上广泛应用的吲哚美辛、布洛芬等，该类药物在世界医药产量中一直居领先地位。然而，长期应用 NSAID 会引起胃肠道特别是胃粘膜的损害，表现为点状出血、弥漫性浅表粘膜糜烂、局部深溃疡、大出血甚至穿孔。

1991 年, COX-2 的发现为 NSAID 的研究开辟了一个新方向。研究表明: COX-1 在正常组织中表达, 是正常细胞的组成蛋白; 而 COX-2 是酶的诱导形式, 主要在炎症细胞, 如组织损伤后的内皮细胞、巨噬细胞、滑液纤维细胞、树状细胞、软骨细胞及成骨细胞中表达。COX-2 与 COX-1 对 AA 或 NSAID 有相似的活性结合部位; COX-2 在炎症组织中可被多种因子所诱导, 其水平将以 8~10 倍的速度剧涨, 引起炎症部位的 PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 和 PGE<sub>1</sub> 的含量增加, 促进了炎症反应和组织损伤。1994 年, J. R. Vane 等指出, NSAID 对炎症的有效治疗作用源于其对 COX-2 的抑制, 而不良反应归于对 COX-1 的抑制。因此, 90 年代以来, 寻找 COX-2 选择性抑制剂已成为发现新型抗炎药物的重要途径。但是, COX-2 选择性抑制剂在心血管方面存在的安全隐患。

研究表明, 在 AA 的两条代谢途径中存在一定的平衡制约关系, 即当 COX 的活性受到抑制时, 5-LOX 的活性增强, 使更多 AA 进入 5-LOX 代谢途径产生 LTs。同样, 当 5-LOX 的活性受到抑制时, 则有更多的 AA 进入 COX 代谢途径使 PG 生成增加, 结果都使炎症加重。因此, 单纯抑制其中一条代谢途径都将引起大量的 AA 进入另一条代谢途径, 从而造成炎症进一步发展。经典的 NSAIDs 如阿斯匹林、吲哚美辛、双氯芬酸等都是 COX 选择性抑制剂, 一般对 5-LOX 代谢不起作用, 它们不仅影响对胃黏膜有保护作用的 PGs 的合成, 而且由于单一的抑制 COX-2 以至于导致 LOX 代谢活性增高, 引起 AA 代谢失衡, 促进 LTs 物质的合成增加, 从而促进白细胞趋化聚集, 增加血管通透性。所

以提出需要一个作用全面且毒副作用小的抗炎药，应对 COX 和 5-LOX 同时产生抑制作用。因而设计 COX-2/5-LOX 双重抑制剂以达到协同消炎的目的，是近年来国内外医药工作者的抗炎药物的重点研究方向。

近来研究发现 NSAIDs 特别是选择性的 COX-2 抑制剂(如 celecoxib 等)作为增效作用与其它化学治疗药物分子共同作用，可以治疗直肠癌。相对于 COX-2 抑制剂在直肠癌上的研究，选择性的 5-LOX 抑制剂和 COX-2/5-LOX 双重抑制剂在直肠癌上的研究要少的多。然而，COX-2 选择性抑制剂或 COX-2/5-LOX 双重抑制剂作为抗肿瘤药物和/或其辅助药物在肿瘤治疗领域，尤其是直肠结肠癌的防治上将越来越多的受到关注，并将成为今后研究的热点。

近年来，“计算机辅助药物设计” (Computer-Aided Drug Design, CADD)已成为现代药物研究与开发的一个重要方法和工具，将计算机辅助药物设计特别是计算机辅助组合化学库设计加入新药研究的循环，能缩短新药研究的周期，节省研究与开发费用，提高新药筛选的命中率。“组合化学” (Combinatorial Chemistry)是近年来药物化学和合成化学中出现的一项新技术，能够迅速产生大量分子结构以进行高通量筛选(High Throughput Screening)。“结构生物学” 也从原来的基础研究进入应用研究阶段，其中的一个主要应用领域是在分子和原子结构水平上研究药物与靶蛋白的相互作用，测定药物 - 蛋白质复合物的晶

体结构，为新化合物的设计和先导化合物的结构改造提供有益的结构信息。

## 发明内容

本发明的发明人在中国专利申请 CN 200310109187.0 中公开了哌嗪三嗪类化合物的合成制备方法及含此类化合物的药物组合物，发现了具有全新结构的哌嗪三嗪类化合物对 COX-2 酶具有很好的结合，解离常数达  $10^{-6}$  并对小鼠角叉菜胶性足肿胀模型有很好的抗炎作用。并且，根据 COX-1、COX-2 和 5-LOX 的三维结构(其中 COX-1 和 COX-2 有晶体结构，5-LOX 的三维结构用同源蛋白模建方法构建)，综合运用计算机辅助药物分子设计、组合化学、分子生物学和结构生物学方法，进一步寻找具有 COX-2/5-LOX 双重抑制剂作用的先导化合物，并针对其药理作用进行结构优化，从而在上述专利发明的基础上发现：(1) 某些哌嗪三嗪类化合物对 COX-2 酶和 5-LOX 酶均具有很好的结合作用，解离常数达  $10^{-6}$ ；对其中 N-取代芳基-N'-取代芳基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺类化合物进行了各种药理试验，发现这类化合物在大鼠足跖角叉菜胶致肿模型、小鼠耳二甲苯致炎模型、大鼠佐剂性关节炎(预防原发病变)模型和大鼠佐剂性关节炎(预防继发病变)模型上均有很好的抗炎作用；并在 Ames 实验和小鼠微核实验中显示较好的安全性，对胃肠道无毒副作用。(2) 一些取代[1,3,5]三嗪类化合物对人肠癌细胞株 HT-29 和 HCT-116 有一定的抑制活性，同时发现类似结构的吗啉三嗪类化合物对人肠癌细胞株 HT-29 和 HCT-116 却有强效抑制

活性，少数化合物 IC<sub>50</sub> 达 nM 级；另外吗啉三嗪类化合物还表现有较好的表皮生长因子受体(EGFR)抑制活性；接受细胞染色体致畸试验的化合物表现良好，均没有致畸性，从而完成了本发明。

因此，本发明的目的是提供一种对 COX-2/5-LOX 具有双重抑制剂作用和 EGFR 酶抑制剂作用的取代[1,3,5]三嗪类化合物。

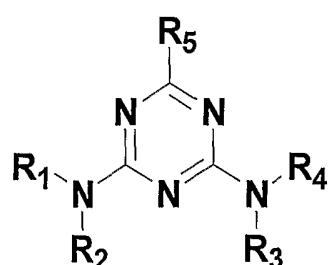
本发明的再一目的是提供上述化合物的制备方法。

本发明再一目的是提供上述化合物的应用。

本发明的再一目的是提供包括上述化合物的药物组合物。

本发明的再一目的是提供上述药物组合物的应用。

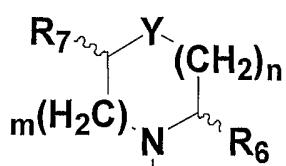
根据本发明的技术方案，本发明提供了一种具有式 (I) 所示结构的取代[1,3,5]三嗪类化合物、其药学上可接受的盐及溶剂合物或水合物：



(I)

其中，

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 直链或支链烃基、取代或未取代的芳基、芳烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷芳基、芳酰基，其中芳基选自苯基、萘基和联苯基，取代基为 1-4 个选自包括卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、巯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧羰基、磺酰基的组的基团；并且



$R_5$  的结构式为  $\begin{array}{c} R_7 \\ | \\ \text{---} \text{Y} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{R}_6 \\ | \\ m(\text{H}_2\text{C}) \text{---} \text{N} \end{array}$ ，其中  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为选自包括氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、巯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 酰基、和磺酰基的组的基团；Y 为 CH<sub>2</sub>、O、S 或 RN，其中 R 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 直链或支链烃基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 羟烷基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧羰基、磺酰基的基团；m，n 各自独立地为 0，1，2 或 3，或者， $R_5$  选自羟基、氨基、取代氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷羟基、-C(O)R<sub>8</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sub>8</sub>、-CH<sub>2</sub>CH=CHR<sub>8</sub>、-C(O)OR<sub>8</sub> 或-S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>，其中，x 为 0、1、2 或 3；R<sub>8</sub> 为氢、羟基、芳基、杂芳环基、杂脂环基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基。

优选地，根据本发明的化合物可以为：N,N'-二苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻甲磺酰基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪

-2,4-二胺； N-间甲磺酰基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； 4-(6-氯-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺； 4-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺； 2-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺； 3-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺； N-萘基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二萘基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-联苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二联苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-邻三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N', N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； 6-(哌嗪-1-取代)-N, N'-邻三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； 6-(哌嗪-1-取代)-N, N'-间三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对溴苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻溴苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间溴苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二间溴苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二间溴苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二间溴苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-邻甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-间甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二间甲基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二邻甲基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二对甲基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对氯苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻氯苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间氯苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二间氯苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二邻氯苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二

胺； N, N'-二对氟苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间氟苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻氟苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二对氟苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二邻氟苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二间氟苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻甲氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间甲氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二对甲氧基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二邻甲氧基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二间甲氧基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对硝基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻硝基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间硝基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二间硝基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二邻硝基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二对硝基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(3,4-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,3-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,4-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,5-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,6-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(3,5-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(3,4-二甲氧基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(2,3-二甲氧基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(2,4-二甲氧基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(2,5-二甲氧基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(2,6-二甲氧基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,3-二氢

苯并[1,4]二恶-6-取代)-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；  
N, N'-(2,3-二氢苯并[1,4]二恶-6-取代)-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-  
二胺；4-(4-对甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰  
胺；4-(4-邻甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰  
胺；4-(4-间甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰  
胺；3-(4-间甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰  
胺；3-(4-邻甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰  
胺；3-(4-对甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰  
胺；2-(4-对甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰  
胺；2-(4-邻甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰  
胺；N-对乙氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；  
N-邻乙氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间  
乙氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(3,4-二  
甲基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,3-二甲  
基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,4-二甲基)  
苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,5-二甲基)苯  
基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,6-二甲基)苯基  
-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(3,5-二甲基)苯基  
-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N, N'-(3,4-二甲基)  
苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N, N'-(2,3-二甲基)苯基  
-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N, N'-(2,4-二甲基)苯基-6-(哌  
嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N, N'-(2,5-二甲基)苯基-6-(哌嗪-1-  
取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N, N'-(2,6-二甲基)苯基-6-(哌嗪-1-取  
代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N, N'-(3,5-二甲基)苯基-6-(哌嗪-1-取  
代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲硫基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取  
代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻甲硫基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取  
代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间甲硫基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取

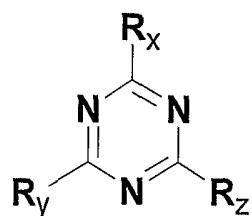
代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；4-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯硫酚；3-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯硫酚；2-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯硫酚；4-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯酚；3-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯酚；2-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯酚；N-对甲苯基-N'-对甲硫基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻甲苯基-N'-对甲硫基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间甲苯基-N'-对甲硫基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苄基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二苄基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(3,4-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,3-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,4-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,5-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,6-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(3,5-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二苯基-6-(4-对甲苯磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二苯基-6-(4-甲磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二苯基-6-(4-乙酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二苯基-6-(4-乙氧羰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(4-对甲苯磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(4-甲磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(4-乙酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(4-乙氧羰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；4-[4-苯胺-6-(4-甲磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺；4-[4-苯胺-6-(4-对甲苯磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺；4-[4-苯胺-6-(4-乙酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺；4-[4-苯胺-6-(4-乙氧羰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺；6-(吗啉

-4-取代)-N,N'-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二间氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二对氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二邻甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二间甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； 6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； 6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-N'-邻三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； 6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-N'-间三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对溴苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻溴苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间溴苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对乙氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； 4-(6-(吗啉-4-取代)-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯甲酰胺； 3-(6-(吗啉-4-取代)-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯甲酰胺； 2-(6-(吗啉-4-取代)-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯甲酰胺； N-对氟苯基-N'-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(3,4-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,3-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,4-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,5-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,6-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；

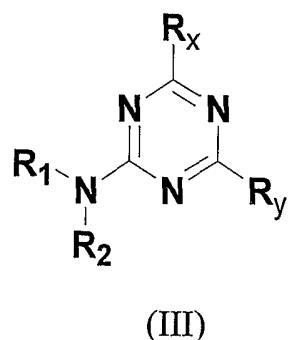
苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(3,5-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；4-(4-苯胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；3-(4-苯胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；2-(4-苯胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；4-(4-对甲氧基苯胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；N-对甲氧基苯基-N'-(2-(吗啉-4-取代)乙基)-N''-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4,6-三胺；N-(2-(吗啉-4-取代)乙基)-N',N''-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4,6-三胺；N-苄基-N'-(2-(吗啉-4-取代)乙基)-N''-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4,6-三胺；N-苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲氧基苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻甲氧基苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间甲氧基苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；4-(4-苄胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；N-苄基-N'-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苄基-N'-邻氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苄基-N'-间氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二苄基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；2-[4,6-二苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙醇；3-[4,6-二苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]丙醇；2-[4,6-二苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙胺；2-[4-对甲氧基苯胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]丙醇；2-[4-对甲氧基苯胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙胺；2-[4-苄胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙醇；3-[4-苄胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]丙醇；2-[4-苄胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙胺；4,6-二(吗啉-4-取代)-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺；4-[4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺；N-对甲氧基苯基-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；N-苄基-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；4-氯-6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-[1,3,5]-

三嗪-2-胺；4-[4-氯-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺；4-氯-N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；4-氯-N-邻甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；4-氯-N-间甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；4-氯-N-对氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；N-苄基-4-氯-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；2-氯-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪；2-甲氧基-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪；N-苄基-4-甲氧基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；N-苄基-4-乙氧基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；2,4,6-三(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪；4-甲氧基-N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；2-[4-(4,6-二对甲氧基苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-取代)哌嗪-1-取代]乙醇；2-[4-(4-对甲氧基苯胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-取代)哌嗪-1-取代]乙醇；2-[4-(4,6-二苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-取代)哌嗪-1-取代]乙醇；N-对甲硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-对甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻甲硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间甲硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-N'-(吡啶-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(吗啉-4-取代)-N-(吡啶-4-取代)-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(吗啉-4-取代)-N-(吡啶-4-取代)-N'-邻甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(吗啉-4-取代)-N-(吡啶-4-取代)-N'-间甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-(吡啶-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-(吡啶-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；或 N-间甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-(吡啶-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺。

本发明还提供了制备上述化合物的方法，该方法包括以下步骤：(1)将通式(II)所示化合物在碱性溶剂中于0-50°C温度下与取代胺反应，

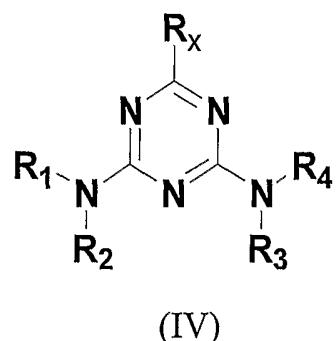


其中， $R_x$ 为氢、卤素、羟基、巯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烃基胺、或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氨基烷基； $R_y$ 和 $R_z$ 分别为氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氨基烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烃基，从而得到通式(III)所示化合物：



其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_x$ 和 $R_y$ 与通式(I)、(II)中定义相同；

(2) 将通式(III)所示化合物在碱性溶剂中于20-100°C温度下与取代胺、取代芳胺、取代芳基烷胺、醇或硫醇等反应，得到通式(IV)所示化合物：



其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 与通式(I)中定义相同， $R_x$ 与通式(II)中定义相同；

(3) 在0-120°C下、在碱性溶剂中，将通式(IV)所示化合物与取代脂环胺、取代芳基胺、取代芳基烷胺、醇或硫醇进行反应，得到式(I)所示化合物；

(4) 根据需要，通过本领域常规方法进行成盐反应，或形成溶剂合物或水合物。

根据本发明的方法，其中，步骤(1)和步骤(2)中所述的碱性溶剂是用惰性溶剂配制的碱溶液，所述碱选自包括吡啶、三乙胺、4-二甲胺基吡啶、二异丙基乙胺的有机碱和包括碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾的无机碱的组，所述惰性溶剂为一种或多种选自包括四氢呋喃、乙醚( $Et_2O$ )、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环的组的溶剂。

根据本发明的方法，其中，步骤(3)中所述的碱性溶剂是用极性有机溶剂配制的碱溶液，所述极性有机溶剂为一种或多种选自包括二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氧六环、乙醇、甲醇、丙酮、乙酸乙酯和四氢呋喃的组的溶剂；所述碱为一种或多种选自包括吡啶、三乙胺、4-二甲胺基吡啶(DMAP)、二异丙基乙胺的有机碱和包括碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾的无机碱的组的碱。

根据本发明的取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物可作为环氧合酶抑制剂、5-脂氧酶抑制剂、环氧合酶和5-脂氧酶双重抑制剂、和EGFR酶抑制剂。

根据本发明的取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物还可以用于预防和/或治疗炎症疾病，还可以用于预防和/或治疗和/或辅助治疗癌症、尤其肠癌。

本发明还提供了一种以式(I)所示化合物作为活性组分的药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的如式(I)所示的取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物和至少一种药学上可接受的载体。所述药学上可接受的载体包括离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘油、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水，盐或电解质、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜂蜡和羊毛脂，但并不限于此。

上述药物组合物可以用于预防和/或治疗炎症性疾病，并且预防和/或治疗和/或辅助治疗肿瘤疾病、尤其肠癌。

本发明化合物的药物组合物可以下面的任意方式施用：口服，喷雾吸入，直肠用药，鼻腔用药，颊部用药，局部用药，非肠道用药，如皮下、静脉、肌内、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内和颅内注射或

输入，或借助一种外植储器用药。其中治疗炎症时优选口服或肌肉注射，腹膜内或静脉内给药方式。

另外需要指出，本发明化合物的使用剂量和使用方法取决于诸多因素，包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、服用时间、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。例如，建议剂量为开始每日 5mg ~ 10mg/kg，维持量可减至每日 3mg/kg。胶囊剂：0.25g/粒。注射液 0.25g/5ml。口服溶液：5g/50ml。

本发明的式(I)所示取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐在 COX-2 和 5-LOX 酶水平和动物整体水平(角叉菜胶诱导的小鼠足跖肿胀模型、角叉菜胶诱导的大鼠足跖肿胀模型、二甲苯诱导的小鼠耳廓炎症模型、大鼠佐剂性关节炎原发、继发病变模型)的一系列研究中，均显示显著的抗炎活性。对 Ames 实验和小鼠微核实验有较好的安全性，对胃肠道的无毒副作用，用于体内治疗具有生物相容性。本发明的药物组合物可以用于预防和/或治疗炎症疾病，有良好的疗效。

本发明的式(I)所示取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐在 EGFR 酶水平和肿瘤株细胞水平(人肠癌 HT-29 和 HCT-116)的一系列筛选试验中，显示显著的 EGFR 酶抑制活性和抗肿瘤活性。因此，本发明的药物组合物还可以用于肿瘤疾病的预防和/或治疗和/或辅助治疗，有良好的疗效。

## 附图说明

图 1 为取代[1,3,5]三嗪类化合物与环氧合酶(COX-1 和 COX-2) 的结合动力学曲线。所用仪器为 BIACORE3000，分析软件为 Application Wizard 中的 Kinetic Analysis。测定时环氧合酶 2 蛋白固定在 CM5 芯片上。其中，图 1-1 和 1-2、图 1-3 和 1-4、图 1-5 和 1-6、图 1-7 和 1-8、以及图 1-9 和图 1-10 分别表示阳性化合物、化合物 B、化合物 B52、化合物 B58、和化合物 61 与 COX-2 和 COX-1 结合的  $K_D$  值。

图 2 显示取代[1,3,5]三嗪类化合物与 5-脂氧酶(5-LOX) 的结合动力学曲线。所用仪器为 BIACORE3000，分析软件为 Application Wizard 中的 Kinetic Analysis。测定时 5-脂氧酶蛋白固定在 CM5 芯片上。其中，图 2-1 和图 2-2 分别表示阳性化合物 ETYA 和化合物 B62 与 5-LOX 结合的  $K_D$ 。

图 3 为胃肠道副作用实验报告各组切片情况的照片。其中图 3-1 为阴性对照，图 3-2 为吲哚美辛，图 3-3 为化合物 Celecoxib，图 3-4 为化合物 B62，图 3-5 为化合物 B68。

### 具体实施方式

下面进一步用实施例说明式(I)化合物的制备，但这些实施例绝不是对本发明的任何限制。

核磁共振谱在 Bruker AM-400 上测定，质谱在 MAT-95 型质谱仪上进行。元素分析由中科院上海药物研究所分析室完成。熔点在电热熔点管或 b 型熔点管上测定，温度计未经校正；薄层层析(TLC)采用硅胶 GF254(青岛海洋化工厂生产)与浓度为 0.8% 的羧甲基纤维素钠蒸馏水

溶液充分搅匀后铺板，晾干，经 100~110 °C 活化 1~2 小时后于干燥器内保存备用，紫外灯( $\lambda$ : 254 nm)显色；柱层析采用 200 目~300 目柱层析硅胶(青岛海洋化工厂生产)。

### 实施例 1 苯胺单取代三聚氯嗪 (4,6-二氯-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺) 的合成

在 50ml 茄形瓶中，将 4.726 g 三聚氯嗪溶于 20ml 1,4-二氧六环，搅拌下缓慢滴入 2.337 ml 苯胺和 1.03gNaOH 的水溶液，搅拌反应 6 小时；加入冰水后抽滤，水洗得标题化合物 3.259g，产率 53%。Mp 136~138 °C。

### 实施例 2 苯胺二取代三聚氯嗪 (6-氯-N,N'-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺) 的合成

在 50ml 茄形瓶中，将 0.421g 三聚氯嗪溶于 5 ml 1,4-二氧六环，室温搅拌下加入 0.42ml 苯胺和 0.2gNaOH 的水溶液；在 20~100 °C 搅拌反应过夜。抽滤，水洗得灰白色固体（粗品），干燥后得标题化合物为 0.515g，产率 76%（粗）。Mp 197 °C。

### 实施例 3 N,N'-二苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B)的合成

在 100ml 茄形瓶中，将 2.915g 六水合哌嗪溶于丁酮，加入 1.117g 苯胺二取代三聚氯嗪，在 -40~40 °C 和碱性条件下搅拌 5 小时（或加热回流 2~3 小时）。停止反应，加入冷水后析出白色沉淀，抽滤。将干燥后的白色晶体经柱层析分离得标题化合物 0.702g，产率 54%。Mp 189~192

oC。  $^1\text{H}$ NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS )  $\delta$  (ppm): 2.40(br-s, 1H); 2.91(t,  $J=4.92\text{Hz}$ , 4H); 3.83(t,  $J=4.92\text{Hz}$ , 4H); 7.04(t,  $J=7.38\text{Hz}$ , 2H); 7.10(br-s, 2H); 7.30(t,  $J=7.91\text{Hz}$ , 4H); 7.55(t,  $J=7.70\text{Hz}$ , 4H). LREI(m/z): 347(M+), 291(50), 279(100), 220, 144, 119, 92, 77, 56。

#### 实施例 4 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺的合成

在 50ml 茄形瓶中，将 0.400g 对苯胺单取代三聚氯嗪溶于 15ml 丙酮，室温搅拌下用恒压滴液漏斗往其中缓慢滴入 0.248g 对甲磺酰基苯胺的 10ml 丙酮溶液；滴完后再加入 0.080g 氢氧化钠的 10ml 水溶液，室温搅拌 2 小时后体系浑浊，回流反应过夜，析出白色沉淀，抽滤得粗品，柱层析(EA/PE=1:1; Rf = 0.26)提纯得纯品标题化合物 0.170g，产率 27%。

#### 实施例 5 N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B51)的合成

在 50ml 茄形瓶中，将 0.250g(1.29mmol)六水合哌嗪溶于约 20ml 丙酮，室温搅拌下用恒压滴液漏斗往其中缓慢滴入 0.160g(0.426mmol)6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺的 8ml 丙酮溶液；滴完后继续室温搅拌 3~4 小时，减压蒸去适量丙酮，搅拌下加入足量冷水，析出白色沉淀，抽滤，反复水洗至中性；所得粗品干燥后柱层析提纯得标题化合物 0.102g，产率 56%。Mp 166~170 °C。 $^1\text{H}$ NMR ( 400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS )  $\delta$  (ppm): 7.95(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H); 7.83(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H); 7.65(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H); 7.30(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H); 7.02(t,  $J=7.6\text{Hz}$  1H);

3.85(t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H); 3.10(s, 3H); 2.85(t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H)。 LREI(m/z): 425(M<sup>+</sup>), 357(100)。

### 实施例 6 4-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺 (化合物 B52)的合成

除了用 4-(6-氯-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体, 产率 83%。 Mp 209~211 °C。<sup>1</sup>HNMR (400Mz, CD<sub>3</sub>OD, TMS) δ (ppm): 2.88(t,  $J=5.12\text{Hz}$ , 4H); 3.84(t,  $J=5.12\text{Hz}$ , 4H); 7.01(t,  $J=7.42\text{Hz}$ , 1H); 7.29(t,  $J=7.42\text{Hz}$ , 2H); 7.65(d,  $J=8.66\text{Hz}$ , 2H); 7.78(d,  $J=8.93\text{Hz}$ , 2H); 7.88(d,  $J=8.93\text{Hz}$ , 2H)。  
<sup>13</sup>CNMR(400Mz, DMSO-d6) δ (ppm): 164.5, 164, 143.5, 140, 136, 128.5, 126, 122, 120.5, 119.5, 46, 44。 LREI(m/z): 426(M<sup>+</sup>), 384, 370, 358(100), 299, 144, 119, 92, 77, 56。 HREI: 计算值 (以 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S 计) 426.1597; 实测值 426.1584。 IR(cm<sup>-1</sup>): 3374.9, 2950.6, 1577.5, 1533.2, 1500.4, 1417.4, 1317.2, 1269.0, 1228.5, 1155.2, 1099.2, 879.4, 835.0, 804.2, 694.3, 586.3, 540.0。

### 实施例 7 N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B53)的合成

除了用 6-氯-N-苯基-N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体, 产率 65%。 Mp 89~91 °C。

<sup>1</sup>HNMR (400Mz, DMCO-d6 ,TMS) δ (ppm): 7.90(d,  $J=9.07\text{Hz}$ , 2H);

7.73(d,  $J=7.97\text{Hz}$ , 2H); 7.28(t,  $J=7.97\text{Hz}$ , 2H); 7.23(t,  $J=8.80\text{Hz}$ , 2H);  
6.98(t,  $J=7.43\text{Hz}$ , 1H); 4.01(t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H); 3.15(t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H)。

### 实施例 8 N-对溴苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺 (化合物 B54)的合成

除了用 6-氯-N-对溴苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 220~222 °C。 $^1\text{HNMR}$  (400Mz, DMSO-d6 ,TMS)  $\delta$  (ppm): 7.74(m, 4H); 7.43(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H); 7.28(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H); 6.96(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H); 3.69(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H); 2.72(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H)。

### 实施例 9 N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺 (化合物 B55)的合成

除了用 6-氯-N-苯基-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外, 按实施例 5 操作得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 197~199 °C。 $^1\text{HNMR}$  (400Mz, CDCl<sub>3</sub> ,TMS)  $\delta$  (ppm): 7.58(d,  $J=\text{Hz}$ , 2H); 7.44(d,  $J=\text{Hz}$ , 2H); 7.32(t,  $J=\text{Hz}$ , 2H); 7.14(d,  $J=\text{Hz}$ , 2H); 7.02(t,  $J=\text{Hz}$ , 1H); 3.82(t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H); 2.92(t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H); 2.32(s, 3H)。

### 实施例 10 N-对氯苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺 (化合物 B56)的合成

除了用 6-氯-N-对氯苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外, 按实施例 5 操作,

得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 208~211 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, CDCl<sub>3</sub>,TMS ) δ (ppm): 7.55(d, J=Hz, 2H); 7.51(d, J=Hz, 2H); 7.32(t, J=Hz, 2H); 7.26(d, J=Hz, 2H); 7.06(t, J=Hz 1H); 3.80(t, J=5.2Hz, 4H); 2.92(t, J=5.2Hz, 4H)。

### 实施例 11 N-间氟苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B57)的合成

除了用 6-氯-N-间氟苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 86~93 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, DMCQ-d6 ,TMS ) δ (ppm): 7.75(d, J=Hz, 2H); 7.43(dd, J=Hz, 2H); 7.28(t, J=Hz, 2H); 7.28(s, 1H); 6.98(t, J=Hz 1H); 6.71(td, J=Hz, 1H); 3.79(t, J=5.2Hz, 4H) 2.81(t, J=5.2Hz, 4H)。

### 实施例 12 N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B58)的合成

除了用 6-氯-N-对甲氧基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 198~199 °C。<sup>1</sup>HNMR( 400Mz, CDCl<sub>3</sub>,TMS ) δ (ppm): 2.91(t, J=5.0Hz, 4H); 3.80(t, J=5.0Hz, 4H); 6.86(d, J=Hz, 2H); 6.94(br-s, 1H); 7.02(t, J=Hz, 1H); 7.02(s, 1H); 7.29(t, J=Hz, 2H); 7.43(d, J=5.0Hz, 2H); 7.55(d, 2H)。<sup>13</sup>CNMR(400Mz, DMSO-d6) δ (ppm): 54.0, 55.9, 65.2(-OCH<sub>3</sub>), 123.9, 130.0, 132.0, 138.1, 143.5, 150.2, 164.4, 174.0, 174.8。LREI(m/z): 377(M<sup>+</sup>), 321, 309(100), 250, 149, 119, 92,

77。 HREI: 计算值 (以 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O 计) 377.1964; 实测值 377.1952。  
 IR(cm<sup>-1</sup>): 3322.8, 2950.6, 2856.1, 1608.4, 1581.4, 1538.9, 1494.6, 1436.7,  
 1376.9, 1359.6, 1272.8, 1236.2, 1027.9, 806.1, 750.2. 分析计算值 (以  
 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O 计) (%): C, 63.64; H, 6.14; N, 25.98。 实测值: C, 63.71; H,  
 6.17; N, 25.53。

### 实施例 13 N-间溴苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺 (化合物 B59)的合成

除了用 6-氯-N-间溴苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯  
 -N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外, 按实施例 5 操作,  
 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 89~92 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>,TMS ) δ (ppm): 7.98(s, 1H); 7.54(dd, J=8.6&1.0Hz, 2H); 7.30(m,  
 3H); 7.14(m, 4H); 7.05(t, J=7.6Hz, 1H); 3.80(t, J=5.2Hz, 4H) 2.90(t,  
 J=5.2Hz, 4H)。

### 实施例 14 N-对硝基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4- 二胺(化合物 B60)的合成

除了用 6-氯-N-对硝基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯  
 -N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外, 按实施例 5 操作,  
 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 246~247 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz,  
 DMCO-d6 ,TMS ) δ (ppm): 2.81(t,J=5.2Hz,4H); 3.80(t,J=5.2Hz, 4H);  
 7.01(t, J=7.4Hz, 1H); 7.30(t, J=8.0Hz, 2H); 7.75(d,J=8.0Hz, 2H);  
 8.08(d,J=9.2Hz,1H); 8.18(d, J=9.2Hz, 2H)。

### 实施例 15 N-(3,4-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三

### 嗪-2,4-二胺(化合物 B61)的合成

除了用 6-氯-N-(3,4-二甲氧基)苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 97~100 °C。<sup>1</sup>HNMR (400Mz, CDCl<sub>3</sub> TMS) δ (ppm): 2.80(t, J=5.1Hz, 4H); 3.79(t, J=5.1Hz, 4H); 3.79(s, 6H); 6.86(d, J=8.7Hz, 1H); 6.95(t, J=8.7Hz, 1H); 7.15(d, J=8.9Hz, 1H); 7.25(t, J=7.4Hz, 2H); 7.52(s, 1H); 7.78 (d, J=7.7Hz, 2H)。LREI(m/z): 407(M<sup>+</sup>), 351, 339(100), 323, 280, 144, 119, 92, 77, 56。

### 实施例 16 N-(2,3-二氢苯并[1,4]二恶-6-取代)-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B62)的合成

除了用 6-氯-N-(2,3-二氢苯并[1,4]二恶-6-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 105~109 °C。<sup>1</sup>HNMR (400Mz, DMCO-d6, TMS) δ (ppm): 2.79(t, J=4.9Hz, 4H); 3.75(t, J=4.8Hz, 4H); 4.25(m, 4H); 6.74(d, J=8.8Hz, 1H); 6.95(t, J=7.3Hz, 1H); 7.10(dd, J=8.8 and 2.6Hz, 1H); 7.25(t, J=7.4Hz, 2H); 7.43(s, 1H); 7.78(d, J=7.7Hz, 2H)。

### 实施例 17 4-(4-对甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺(化合物 B63)的合成

除了用 4-(6-氯-4-对甲氧基苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 251~254 °C。<sup>1</sup>HNMR

(400Mz, DMSO-d6 ,TMS)  $\delta$  (ppm): (not split clear) 2.75(s, 4H); 3.70(s, 4H); 3.75(s, 3H); 6.89(d, J=6.8Hz, 2H); 7.12 (s, 1H); 7.60(d, J=9.4Hz, 2H); 7.70(d, J=8.8 Hz, 2H); 7.92(d, J=8.5Hz, 2H)。

### 实施例 18 N-对乙氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B64)的合成

除了用 6-氯-N-对乙氧基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 185~187 °C。 $^1\text{H}$ NMR (400Mz, DMSO-d6 , TMS)  $\delta$  (ppm): 1.38(t, J=7.0Hz, 3H); 2.80(t, J=5.0 Hz, 4H); 3.78(t, J=5.0Hz, 4H); 4.02 (q, J=6.8Hz, 2H); 6.85(d, J=6.8 Hz, 2H); 6.95(t, J=7.2Hz, 1H); 7.26(t, J=7.6Hz, 2H); 7.64(d, J=7.2Hz, 2H); 7.79(d, J=7.6Hz, 2H)。

### 实施例 19 N-(3,4-二甲基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B65)的合成

除了用 6-氯-N-(3,4-二甲基)苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 185~187 °C。 $^1\text{H}$ NMR (400Mz, DMSO-d6 , TMS)  $\delta$  (ppm): 2.19(s,3H); 2.21(s,3H); 3.75(s,3H); 2.79(t, J=5.2Hz,4H); 3.75(t, =4.8 Hz,4H); 6.95(t, 1H); 7.01 (d, J=8.0Hz,1H); 7.25(t, 2H); 7.45(d, 1H); 7.58(s,1H); 7.78(d, J=8.4Hz,2H)。

### 实施例 20 N,N'-二对甲氧基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B66)的合成

除了用 6-氯-N,N'-二对甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 168~170 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS ) δ (ppm): 2.90(t, J=5.0Hz, 4H); 3.78(t, J=5.0Hz, 4H); 3.80(s, 6H); 6.65(br-s, 2H); 6.85(d, J=6.8Hz, 4H); 7.43(d, J=6.8 Hz, 4H)。

### 实施例 21 N-邻甲氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B67)的合成

除了用 6-氯-N-邻甲氧基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 89~92 °C。<sup>1</sup>HNMR( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS ) δ (ppm): 2.92(t, J=5.2Hz, 4H); 3.83(t, J=5.2Hz, 4H); 3.88(s, 3H); 6.88(m, 2H); 6.97(m, 2H); 7.06(t, J=7.2Hz, 1H); 7.33(t, J=7.0Hz, 2H); 7.40(s, 1H); 7.58(d, J=8.8Hz, 2H); 8.42(m, 1H)。

### 实施例 22 N-对甲硫基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B68)的合成

除了用 6-氯-N-对甲硫基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 90~94 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS ) δ (ppm): 2.44(s, 3H); 2.92(t, J=5.0Hz, 4H); 3.80(t, J=5.2Hz, 4H); 6.93(Br-s, 2H); 7.05(t, J=7.2Hz, 1H); 7.25(d, J=8.8 Hz, 2H); 7.31(t, J=8.8&7.2Hz, 2H); 7.50(d, J=6.6Hz, 2H); 7.55(d, J=8.4 Hz, 2H)。

### 实施例 23 N-苄基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化

## 合物 B70)的合成

除了用 N-苄基-6-氯-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 72~75 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, CDCl<sub>3</sub>,TMS ) δ (ppm): 7.53(dd, J=8.4&0.8Hz, 2H); 7.30(m, 7H); 6.95(t, J=7.2Hz, 1H); 6.90(s, 1H); 5.30(s, 1H); 4.60(d, J=6Hz, 2H); 3.78(s, 4H); 2.85(t, J=5.1Hz, 4H)。

## 实施例 24 N-(3,4-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B75)的合成

除了用 6-氯-N-(3,4-二氯)苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 107~109 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, CDCl<sub>3</sub>,TMS ) δ (ppm): 7.94(d, J=2.4Hz, 1H); 7.54(d, J=7.6Hz, 2H); 7.34(t, J=8Hz, 3H); 7.23(dd, J=8.4&2.4Hz, 1H); 7.07(t, J=7.2Hz, 1H); 6.92(s, 1H); 6.90(s, 1H); 3.82(t, J=4.8Hz, 4H); 2.94(t, J=4.8Hz, 4H)。

## 实施例 25 N-对氟苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B76)的合成

除了用 6-氯-N-对氟苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 191~192 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, CDCl<sub>3</sub>,TMS ) δ (ppm): 7.55(dd, J=8.8&1.2Hz, 2H); 7.49(m, 2H); 7.31(t, J=8.4Hz, 2H); 7.02(m, 3H); 6.87(s, 1H); 6.83(s, 1H); 3.81(t, J=5.2Hz, 4H);

2.92(t, J=5.2Hz, 4H)。

### 实施例 26 N-间甲氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B77)的合成

除了用 6-氯-N-间甲氧基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 85~88 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, CDCl<sub>3</sub> ,TMS ) δ (ppm): 7.56(d, J=7.6Hz, 2H); 7.34(m, 3H); 7.20(t, J=8.0Hz, 1H); 7.03(t, J=6.8Hz, 2H); 6.92(s, 2H); 6.60(dd, J=8.4&2.8Hz, 1H); 3.83(t, J=5.2Hz, 4H); 3.80(s, 3H); 2.93(t, J=5.2Hz, 4H)。

### 实施例 27 N,N'-二苄基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B69)的合成

除了用 N,N'-二苄基-6-氯-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 5 操作，得到标题化合物无色粘稠状固体。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, CDCl<sub>3</sub> ,TMS ) δ (ppm): 7.18-7.28(m, 10H); 4.40(s, 4H); 3.58(t, J=4.4Hz, 4H); 2.62(t, J=4.4Hz, 4H)。

### 实施例 28 N,N'-二苯基-6-(4-对甲苯磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B81)的合成

将 200mg N,N'-二苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺溶于 10ml 无水吡啶中，冰浴搅拌下，分批加入对甲苯磺酰氯 120mg，3 小时后往体系加入适量冰水，搅拌一刻钟后抽滤得黄绿色固体粗品，经柱层析提纯，得到纯品白色粉末 260mg。收率 90%。Mp 214~218 °C。

<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, DMCO-d6 ,TMS ) δ (ppm): 7.72(d, J=7.6Hz, 2H); 7.65(d, J=7.6Hz, 2H); 7.43(d, J=8Hz, 2H); 7.25(t, J=7.6Hz, 4H); 6.95(t, J=7.6Hz, 2H); 3.90(t, J=5.2Hz, 4H); 2.93(t, J=5.2Hz, 4H); 2.38(s, 3H)。 LREI(m/z): 501(M<sup>+</sup>), 346(100)。

### 实施例 29 N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(4-对甲苯磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B82)的合成

除了用 N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 N,N'-二苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外, 按实施例 28 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 114~117 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS ) δ (ppm): 7.62(d, J=8.4Hz, 2H); 7.47(d, J=7.6Hz, 2H); 7.36(d, J=8.8Hz, 2H); 7.30(m, 4H); 7.02(t, J=7.6Hz, 1H); 6.84(d, J=6.8Hz, 2H); 3.91(t, J=5.2Hz, 4H); 3.80(s, 3H); 3.01(t, J=5.2Hz, 4H); 2.40(s, 3H)。

### 实施例 30 N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(4-甲磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 B83)的合成

除了用甲磺酰氯代替对甲苯磺酰氯外, 按实施例 29 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 212~214 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS ) δ (ppm): 7.52(d, J=8.4Hz, 2H); 7.42(d, J=6.8Hz, 2H); 7.31(t, J=7.6Hz, 2H); 7.05(t, J=7.6Hz, 1H); 6.95(s, 1H); 6.87(d, J=6.8Hz, 2H); 6.85(s, 1H); 3.95(t, J=4.8Hz, 4H); 3.80(s, 3H); 3.25(t, J=4.8Hz, 4H); 2.77(s, 3H)。

### 实施例 31 N,N'-二苯基-6-(4-甲磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-

## 二胺(化合物 B84)的合成

除了用甲磺酰氯代替对甲苯磺酰氯外，按实施例 28 操作，得到标题化合物。Mp 216~218 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS ) δ (ppm): 7.55(d, J=7.6Hz, 4H); 7.33(t, J=7.6Hz, 4H); 7.07(t, J=7.6Hz, 2H); 6.95(s, 2H); 3.97(t, J=4.8Hz, 4H); 3.27(t, J=4.8Hz, 4H); 2.80(s, 3H)。

## 实施例 32 4-[4-苯胺基-6-(4-甲磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺(化合物 B85)的合成

除了用 4-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺代替 N,N'-二苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺外，按实施例 30 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 247~252 °C。<sup>1</sup>HNMR ( 400Mz, DMSO-d6, TMS ) δ (ppm): 9.60(s, 1H); 9.33(s, 1H); 7.92(d, J=9.2Hz, 2H); 7.72(d, J=9.2Hz, 4H); 7.31(t, J=8.0Hz, 2H); 7.16(s, 2H); 7.02(t, J=7.6Hz, 1H); 3.91(t, J=5.2Hz, 4H); 3.22(t, J=5.2Hz, 4H); 2.91(s, 3H)。

## 实施例 33 4-[4-苯胺基-6-(4-乙酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺(化合物 B196)的合成

除了用 4-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺代替 N,N'-二苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，乙酰氯代替对甲苯磺酰氯外，按实施例 28 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。

<sup>1</sup>HNMR ( 300Mz, DMSO-d6, TMS ) δ (ppm): 7.93(d, J=8.7Hz, 2H); 7.69-7.24(m, 4H); 7.31(t, J=7.5Hz, 2H); 7.00(t, J=7.5Hz, 1H); 3.73-3.82(m, 4H); 3.54(m, 4H); 2.06(s, 3H)。

**实施例 34 4-[4-苯胺基-6-(4-乙氧羰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺(化合物 B197)的合成**

除了用 4-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺代替 N,N'-二苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 溴乙酸乙酯代替对甲苯磺酰氯外, 按实施例 28 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, DMSO-d6, TMS) δ (ppm): 7.93(d, J=8.1Hz, 2H); 7.69-7.74(m, 4H); 7.31(t, J=7.8Hz, 2H); 7.01 (t, J=7.2Hz, 1H); 4.10(q, J=7.2Hz, 2H); 3.79(m, 4H); 2.59(m, 4H); 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。

**实施例 35 N-对氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C151)的合成**

除了用 6-氯-N-对氯苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 226 °C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.55(d, J=7.8Hz, 2H); 7.50(d, J=6.6Hz, 2H); 7.33(t, J=7.8Hz, 2H); 7.27(dd, J=1.5&7.2Hz, 2H); 7.08(t, J=7.2Hz 1H); 7.02(Br-s, 2H); 3.74~3.84(m, 8H)。

**实施例 36 N-邻甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C152)的合成**

除了用 6-氯-N-邻甲氧基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 162 ~ 163 °C。

<sup>1</sup>HNMR (300Mz, DMSO-d6, TMS) δ (ppm): 8.13(Br-s, 1H); 7.74(Br-s,

1H); 7.70(d, J=8.1Hz, 2H); 7.26(t, J=8.1Hz, 2H); 7.05(d, J=3.6Hz, 2H); 6.92-6.98(m, 2H); 3.86(s, 3H); 3.73 (m, 4H); 3.66 (m, 4H)。

### 实施例 37 N-间甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C153)的合成

除了用 6-氯-N-间甲氧基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 164 °C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d6, TMS) δ (ppm): 7.75(d, J=7.5Hz, 2H); 7.43(s, 1H); 7.27(m, 3H); 7.17(t, J=8.1Hz, 1H); 6.96(t, J=7.5Hz, 1H); 6.55(d, J=7.5Hz, 1H); 3.65~3.75 (m, 11H)。

### 实施例 38 N,N'-二对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C154)的合成

除了用 6-氯-N,N'-二对甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 192~193 °C。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.42(d, J=8.7Hz, 4H); 6.86(d, J=8.7Hz, 4H); 6.78(s, 2H); 3.72~3.80 (m, 14H)。

### 实施例 39 6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C155)的合成

除了用 6-氯-N-苯基-N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp

178~180 °C。<sup>1</sup>H NMR (300Mz, DMSO-d6, TMS) δ (ppm): 7.85(d, J=9.0Hz, 2H); 7.72(d, J=7.8Hz, 2H); 7.28(m, 4H); 6.97(t, J=7.5Hz, 1H); 3.64~3.85 (m, 8H).

#### **实施例 40 N-对溴苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C156)的合成**

除了用 N-对溴苯基-6-氯-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 227~228 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300Mz, DMSO-d6, TMS) δ (ppm): 7.73(m, 4H); 7.43(d, J=9.0Hz, 2H); 7.29(t, J=7.8Hz, 2H); 6.98(t, J=7.5Hz, 1H); 3.65~3.74 (m, 8H).

#### **实施例 41 N-对乙氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C157)的合成**

除了用 6-氯- N-对乙氧基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 174~175 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300Mz, DMSO-d6, TMS) δ (ppm): 7.74(d, J=7.8Hz, 2H); 7.59(d, J=9.0Hz, 2H); 7.27(t, J=7.8Hz, 2H); 6.95(t, J=7.2Hz, 1H); 6.85(d, J=9.0Hz, 2H); 3.98(q, J=6.9Hz, 2H); 3.64~3.73 (m, 8H); 1.31(t, J=6.9Hz, 3H).

#### **实施例 42 4-(6-(吗啉-4-取代)-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯甲酰胺(化合物 C158)的合成**

除了用 4-(6-氯-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯甲酰胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，

按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 222~223 °C。

<sup>1</sup>HNMR (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 7.78~7.85(m, 5H); 7.73(d, J=8.1Hz, 2H); 7.30(t, J=8.1Hz, 2H); 7.18(s, 1H); 6.99(t, J=7.5Hz, 1H); 3.65~3.76 (m, 8H)。

### 实施例 43 N-对氟苯基-N'-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C159)的合成

除了用 6-氯-N-对氟苯基-N'-对甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 200~201 °C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.47(m, 2H); 7.41(d, J=9.0Hz, 2H); 6.70(t, J=8.7Hz, 2H); 6.87(d, J=9.3Hz, 2H); 6.82(s, 1H); 6.77(s, 1H); 3.71~3.81 (m, 8H)。

### 实施例 44 N-对氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C160)的合成

除了用 6-氯-N-对氟苯基-N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 198~199 °C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.55(d, J=9.3Hz, 2H); 7.47(m, 2H); 7.15(d, J=8.7Hz, 2H); 7.01(t, J=9.0Hz, 2H); 6.88(s, 1H); 6.80(s, 1H); 3.73~3.82 (m, 8H)。

### 实施例 45 N-对氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C161)的合成

除了用 6-氯-N-对氟苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 210~211 °C。  
<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.54(dd, J=1.2&8.7Hz, 2H); 7.48(m, 2H); 7.31(t, J=8.4Hz, 2H); 6.97~7.08(m, 3H); 6.96(s, 1H); 6.91(s, 1H); 3.73~3.82 (m, 8H)。

#### 实施例 46 4-(4-对甲氧基苯胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺(化合物 C162)的合成

除了用 4-(6-氯-4-对甲氧基苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 257~258 °C。  
<sup>1</sup>HNMR (300Mz, DMSO-d6, TMS) δ (ppm): 7.91(d, J=7.2Hz, 2H); 7.68(d, J=8.7Hz, 2H); 7.57(d, J=8.7Hz, 2H); 6.88(t, J=7.2Hz, 2H); 3.73(m, 7H); 3.65(m, 4H)。

#### 实施例 47 N-对甲氧基苯基-N'-(2-(吗啉-4-取代)乙基)-N''-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4,6-三胺(化合物 C163)的合成

除了用 6-氯-N-对甲氧基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，2-(吗啉-4-取代)乙胺代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 147~148 °C。  
<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.57(d, J=7.2Hz, 2H); 7.45(d, J=8.7Hz, 2H); 7.30(t, J=8.7Hz, 2H); 7.04(t, J=7.2Hz, 1H); 6.89(Br-s, 1H); 6.87(d, J=9.0Hz, 2H); 6.85(Br-s, 1H); 5.54(t, J=7.2Hz, 1H);

3.81(s, 3H); 3.71(t, J=4.8Hz, 4H); 3.51(q, J=5.7Hz, 2H); 2.56(t, J=5.4Hz, 2H); 2.47(t, J=4.5Hz, 4H)。 LREI(m/z): 421(M<sup>+</sup>), 309(100)。

#### 实施例 48 N-(2-(吗啉-4-取代)乙基)-N',N''-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4,6-三胺(化合物 C164)的合成

除了用 6-氯-N,N'-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 2-(吗啉-4-取代)乙胺代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 167~168 °C。

<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.59(d, J=7.2Hz, 4H); 7.34(t, J=7.5Hz, 4H); 7.07(t, J=7.2Hz, 2H); 6.96(s, 2H); 5.58(t, J=6.0Hz, 1H); 3.74(t, J=4.8Hz, 4H); 3.55(q, J=5.7Hz, 2H); 2.59(t, J=6.0Hz, 2H); 2.50(t, J=4.8Hz, 4H)。 LREI(m/z): 391(M<sup>+</sup>), 279(100)。

#### 实施例 49 N-苄基-N'-(2-(吗啉-4-取代)乙基)-N''-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4,6-三胺(化合物 C165)的合成

除了用 N-苄基-6-氯-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 2-(吗啉-4-取代)乙胺代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物粘稠油状物。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.54(m, 2H); 7.04~7.34(m, 7H); 7.01(t, J=7.2Hz, 1H); 6.87(Br-s, 1H); 5.44(t, J=7.2Hz, 1H); 5.38(Br-s, 1H); 4.62(d, J=5.7Hz, 2H); 3.71(t, J=4.8Hz, 4H); 3.49(q, J=5.7Hz, 2H); 2.54(t, J=6.0Hz, 2H); 2.46(t, J=4.8Hz, 4H)。

#### 实施例 50 N-苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C166)的合成

除了用 N-苄基-6-氯-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色固体。Mp 121~123 °C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.53(d, J=8.7Hz, 2H); 7.25~7.34(m, 7H); 7.01(t, J=7.2Hz, 1H); 6.87(s, 1H); 5.31(Br-s, 1H); 4.61(d, J=5.7Hz, 2H); 3.69~3.77 (m, 8H)。

### 实施例 51 N-苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺 (化合物 C167)的合成

除了用 N-苄基-6-氯-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粘稠固体。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 7.73(d, J=7.8Hz, 1H); 7.63(d, J=8.1Hz, 1H); 7.22(m, 4H); 7.11(d, J=8.1Hz, 1H); 6.89(t, J=7.2Hz, 1H); 4.42(d, J=13.2Hz, 2H); 3.60~3.67 (m, 8H); 2.25(s, 3H)。

### 实施例 52 4-(4-苄氨基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺 (化合物 C168)的合成

除了用 4-(4-苄氨基-6-氯-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粘稠固体。Mp 205~206 °C。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 7.89(d, J=8.7Hz, 1H); 7.75(d, J=8.7Hz, 1H); 7.63(m, 2H); 7.17~7.31(m, 5H); 4.46(d, J=12Hz, 2H); 3.59~3.66 (m, 8H)。

**实施例 53 N-苄基-N'-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C169)的合成**

除了用 N-苄基-6-氯-N'-对甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 152~153 °C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.40(d, J=9.0Hz, 2H); 7.26~7.33(m, 5H); 6.83(d, J=9.0Hz, 2H); 6.75(Br-s, 1H); 5.27(Br-s, 1H); 4.59(d, J=5.7Hz, 2H); 3.68~3.78 (m, 11H)。

**实施例 54 N-苄基-N'-对氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C170)的合成**

除了用 N-苄基-6-氯-N'-对氟苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 143~144°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.45(m, 2H); 7.25~7.33(m, 5H); 6.96(t, J=8.7Hz, 2H); 6.78(s, 1H); 5.28(t, J=5.7Hz, 1H); 4.59(d, J=6.0Hz, 2H); 3.69~3.76 (m, 8H)。

**实施例 55 N,N'-二苄基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C176)的合成**

除了用 N, N'-二苄基-6-氯-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 134~136°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.23~7.31(m, 10H); 5.17(Br-s, 2H); 4.57(d,

$J=5.7\text{Hz}$ , 4H); 3.66~3.73 (m, 8H)。LREI(m/z): 376( $M^+$ ), 73(100)。

### 实施例 56 2-[4,6-二苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙醇(化合物 C177)的合成

除了用 6-氯-N, N'-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 2-氨基乙醇代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 182~183°C。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300Mz, DMSO-d6, TMS)  $\delta$  (ppm): 7.80(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 4H); 7.25(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 4H); 6.94(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H); 3.54(t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H); 3.38(q,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H)。LREI(m/z): 322( $M^+$ ), 304(100)。

### 实施例 57 2-[4-对甲氧基苯胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙醇(化合物 C179)的合成

除了用 6-氯-N-对甲氧基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 2-氨基乙醇代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 173~174°C。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  (ppm): 7.55(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H); 7.42(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H); 7.31(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H); 7.06(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H); 6.86(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H); 6.79(s, 1H); 6.70(s, 1H); 5.45(t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H); 3.78~3.82(m, 5H); 3.58(q,  $J=5.1\text{Hz}$ , 2H)。LREI(m/z): 352( $M^+$ ), 321(100)。

### 实施例 58 2-[4-苄胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙醇(化合物 C180)的合成

除了用 N-苄基-6-氯-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 2-氨基乙醇代替哌嗪外,

按实施例 5 操作, 得到标题化合物粘稠状固体。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm): 7.49(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H); 7.22~7.31(m, 7H); 7.01(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H); 4.56(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H); 3.73(m, 2H); 3.52(m, 2H)。LREI( $m/z$ ): 336( $M^+$ ), 305(100)。

### 实施例 59 4,6-二(吗啉-4-取代)-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺(化合物 C171)的合成

除了用 4,6-二氯-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 168~170°C。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm): 7.55(d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 2H); 7.30(t,  $J=9.6\text{Hz}$ , 2H); 7.02(t,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H); 6.74(s, 1H); 3.78(m, 8H); 3.73 (m, 8H)。

### 实施例 60 4-[4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺(化合物 C172)的合成

除了用 4-[4,6-二氯-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 300°C 以上。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300Mz, DMSO-d6, TMS)  $\delta$  (ppm): 7.84(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H); 7.71(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H); 3.71(m, 8H); 3.64 (m, 8H)。

### 实施例 61 N-对甲氧基苯基-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺(化合物 C173)的合成

除了用 4,6-二氯-N-对甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实

施例 5 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 206~207°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 7.55(d, J=9.0Hz, 2H); 6.84 (d, J=6.6Hz, 2H); 3.60~3.70(m, 19H)。

### 实施例 62 N-对氟苯基-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺(化合物 C174)的合成

除了用 4,6-二氯-N-对氟苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 199~200°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.48(m, 2H); 7.01 (t, J=8.4Hz, 2H); 3.71~3.81(m, 16H)。

### 实施例 63 N-苄基-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺(化合物 C175)的合成的合成

除了用 4,6-二氯-N-苄基-[1,3,5]-三嗪-2-胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 160~161°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.36(t, J=6.6Hz, 1H); 7.17~7.29(m, 5H); 4.40 (d, J=6.3Hz, 2H); 3.55~3.61(m, 16H)。

### 实施例 64 4-氯-6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺(化合物 C181)的合成

除了用吗啉代替对甲磺酰基苯胺外, 按实施例 4 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 198~199°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.53(d, J=8.1Hz, 2H); 7.37(t, J=8.1Hz, 2H); 7.26(s, 1H); 7.14(t,

$J=7.5\text{Hz}$ , 1H); 3.87(m, 4H); 3.77(m, 4H)。 LREI( $m/z$ ): 291( $M^+$ , 100)。

### 实施例 65 4-[4-氯-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺(化合物 C182)的合成

除了用 4-[4,6-二氯-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺代替 4,6-二氯-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺, 吗啉代替对甲磺酰基苯胺外, 按实施例 4 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 300°C 以上。 $^1\text{HNMR}$  (300Mz, DMSO-d6, TMS)  $\delta$  (ppm): 7.55~7.83(m, 4H); 3.64~3.77(m, 8H)。

### 实施例 66 4-氯-N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺(化合物 C183)的合成

除了用 4, 6-二氯-N-对甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺代替 4,6-二氯-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺, 吗啉代替对甲磺酰基苯胺外, 按实施例 4 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 164~165°C。 $^1\text{HNMR}$  (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  (ppm): 7.39(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H); 7.10(s, 1H); 6.90(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H); 3.72~3.85(m, 11H)。

### 实施例 67 4-氯-N-对氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺(化合物 C184)的合成

除了用 4, 6-二氯-N-对氟苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺代替 4,6-二氯-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺, 吗啉代替对甲磺酰基苯胺外, 按实施例 4 操作, 得到标题化合物白色固体。Mp 234~235°C。 $^1\text{HNMR}$  (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  (ppm): 7.42~7.47(m, 2H); 7.04(t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H); 3.72~3.86(m, 8H)。

### 实施例 68 N-苄基-4-氯-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺(化合物

### C185)的合成

除了用 N-苄基-4, 6-二氯-[1,3,5]-三嗪-2-胺代替 4,6-二氯-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺，吗啉代替对甲磺酰基苯胺外，按实施例 4 操作，得到标题化合物白色固体。Mp 169~170°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, DMSO-d6, TMS) δ (ppm): 7.23~7.33(m, 5H); 4.45(d, J=6.3Hz, 2H); 3.56~3.67(m, 8H)。

### 实施例 69 2-氯-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪(化合物 C188)的合成

除了用吗啉代替苯胺外，按实施例 2 操作，得到标题化合物白色固体。Mp 175°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 3.70~3.78(m, 16H)。

### 实施例 70 2-甲氧基-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪(化合物 C186)的合成

除了用 2-氯-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，甲醇钠代替哌嗪，甲醇代替丙酮外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色固体。Mp 161~162°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 3.90(s, 3H); 3.70~3.82(m, 16H)。

### 实施例 71 N-苄基-4-甲氧基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺(化合物 C187)的合成

除了用 N-苄基-4-氯-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，甲醇钠代替哌嗪，甲醇代替丙酮外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色固体。Mp

174~175°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.27~7.35(m, 5H); 4.61(s, 2H); 3.67~3.90(m, 11H)。LREI(m/z): 301(M<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例 72 2,4,6-三(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪(化合物 C189)的合成

除了用吗啉代替苯胺外，按实施例 2 操作，得到标题化合物白色固体。Mp 273°C 挥发。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 3.69~3.78(m, 24H)。

### 实施例 73 4-甲氧基-N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺(化合物 C190)的合成

除了用 4-氯-N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，甲醇钠代替哌嗪，甲醇代替丙酮外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色固体。Mp 164~165°C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.44(d, J=9.0Hz, 2H); 6.87(d, J=9.0Hz, 2H); 3.91(s, 3H); 3.81(m, 7H); 3.72(m, 4H)。

### 实施例 74 2-[4-(4,6-二对甲氧基苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-取代)哌嗪-1-取代]乙醇(化合物 C191)的合成

除了用 6-氯-N,N'-二对甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，2-(哌嗪-1-取代)乙醇代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 172~173 °C。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.44(d, J=9.3Hz, 4H); 6.86(d, J=9.0Hz, 4H); 3.84(m, 10H); 3.68(t, J=6.8Hz, 2H); 2.54~2.61(m, 6H)。

### 实施例 75 2-[4-(4-对甲氧基苯胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-取代)哌

### 嗪-1-取代]乙醇(化合物 C192)的合成

除了用 6-氯-N-对甲氧基苯基-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 2-(哌嗪-1-取代)乙醇代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物粘稠油状物。

<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.54(d, J=8.7Hz, 2H); 7.44(d, J=6.6Hz, 2H); 7.30(t, J=8.1Hz, 2H); 7.03(t, J=7.8Hz, 1H); 7.02(s, 1H); 6.93(s, 1H); 6.86(d, J=7.2Hz, 2H); 3.87(t, J=5.1Hz, 2H); 3.80(s, 3H); 3.69(t, J=5.7Hz, 2H); 3.00(s, 2H); 2.58~2.64(m, 6H)。

### 实施例 76 2-[4-(4,6-二苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-取代)哌嗪-1-取代]乙醇(化合物 C193)的合成

除了用 6-氯-N,N'-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 2-(哌嗪-1-取代)乙醇代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 151~152 °C。

<sup>1</sup>HNMR (300Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.57(d, J=9.0Hz, 4H); 7.33(t, J=8.4Hz, 4H); 7.06(t, J=7.2Hz, 2H); 6.98(s, 2H); 3.88(t, J=5.1Hz, 4H); 3.69(t, J=7.2Hz, 2H); 2.90(s, 1H); 2.56~2.63(m, 6H)。

### 实施例 77 6-(吗啉-4-取代)-N,N'-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C71)的合成

除了用 6-氯-N,N'-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 195~197 °C。<sup>1</sup>HNMR (400Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.55(d, J=7.8Hz, 4H); 7.32(t, J=6.8Hz,

4H); 7.05(t, J=7.8Hz, 2H); 6.88 (s, 2H); 3.82(t, J=4.8Hz, 4H); 3.75(t, J=4.8Hz, 4H)。 LREI(m/z): 348(M<sup>+</sup>, 100 %)。

### 实施例 78 N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C72)的合成

除了用 N-对甲氧基苯基-6-氯-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 198~200 °C。

<sup>1</sup>HNMR (400Mz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7.55(d, J=7.6Hz, 2H); 7.45(d, J=7.2Hz, 2H); 7.30(t, J=7.6Hz, 2H); 7.05(t, J=7.6Hz, 1H); 6.91(s, 1H); 6.88(d, J=6.8Hz, 2H); 6.81(s, 1H); 3.81(m, 7H); 3.75(t, J=4.8Hz, 4H)。 LREI(m/z): 378(M<sup>+</sup>, 100 %)。

### 实施例 79 N-(3,4-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C73)的合成

除了用 6-氯-N-(3,4-二甲氧基)苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吗啉代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物白色粉末状固体。Mp 132~135 °C。<sup>1</sup>HNMR (400Mz, CDCl<sub>3</sub> TMS) δ (ppm): 7.53(dd, J=7.6&0.8Hz, 2H); 7.30(t, J=7.6Hz, 2H); 7.23(s, 1H); 7.04(t, J=7.2Hz, 1H); 6.95(dd, J=8.4&2.4Hz, 2H); 6.91(s, 1H); 6.82(d, J=8.4Hz, 1H); 3.87(s, 3H); 3.82(m, 7H); 3.73(t, J=5.2Hz, 4H)。 LREI(m/z): 408(M<sup>+</sup>, 100 %)。

**实施例 80 4-(4-苯胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺  
(化合物 C74)的合成**

除了用 4-(6-氯-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体，产率 92%。 Mp 245~248 °C。<sup>1</sup>HNMR( 400Mz, DMCO-d6, TMS ) δ (ppm): 7.95(d, J=8.8Hz, 2H); 7.78(d, J=8.8Hz, 2H); 7.74(d, J=8.8Hz, 2H); 7.29(t, J=7.6Hz, 2H); 7.00(t, J=7.6Hz, 1H); 3.79(t, J=4.8Hz, 1H); 3.68(t, J=4.8Hz, 4H)。 LREI(m/z): 427(M<sup>+</sup>, 100 %)。

**实施例 81 N-对甲硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(化合物 C19)的合成**

除了用 6-氯-N-对甲硫基苯基-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺，吗啉代替哌嗪外，按实施例 5 操作，得到标题化合物白色粉末状固体。<sup>1</sup>HNMR (300Mz, DMSO-d6, TMS) δ (ppm): 7.70(d, J=8.1Hz, 2H); 7.59(d, J=7.5Hz, 2H); 7.20(d, J=8.7Hz, 2H); 7.07(d, J=8.4Hz, 2H); 3.64~3.73(m, 8H); 2.44(s, 3H); 2.25(s, 3H)。 LREI(m/z): 408(M<sup>+</sup>, 100)。

**实施例 82 6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-N'-(吡啶-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二**

## 胺(化合物 C20)的合成

除了用 6-氯-N-苯基-N'-(吡啶-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺代替 6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺, 吖吟代替哌嗪外, 按实施例 5 操作, 得到标题化合物粉末状固体。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300MHz, DMSO-d6, TMS)  $\delta$  (ppm): 8.48(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H); 7.10(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H); 7.01(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H); 6.68(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H); 6.50(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H); 3.67(m, 4H); 2.92(m, 4H)。 LREI( $m/z$ ): 349( $M^+$ , 100)。

### 试验例 1

实验 1、利用表面等离子共振(Surface Plasmon Resonance, SPR)生物传感技术 Biacore 3000 研究根据本发明制备的取代[1,3,5]三嗪类化合物与环氧合酶(COX-1 和 COX-2)的相互作用(图 1)

实验方法:

采用 BIACORE3000(BIACORE AB, Uppsala, Sweden)(Amersham), 在室温下完成化合物与环氧合酶 (COX-1 和 COX-2)的结合实验。芯片和缓冲溶液如下: CMS 芯片, EDC, NHS, 乙醇胺, HBS-EP(购自 BIACORE AB 公司(Uppsala, Sweden))。

操作步骤: 将哌嗪三嗪类化合物用 DMSO 溶解, 以 HBS-EP 稀释至相应浓度(0.625, 1.25, 2.5, 5.0 和 10.0  $\mu\text{M}$ ), DMSO 的含量为 0.4%。将纯化的蛋白通过氨基偶联法连接到芯片上。用 BIACORE 3000 的动力学分析 Wizard 进行动力学实验, 进行数据的收集和分析。

根据 1 : 1 Langmuir binding model 分析数据, 得到的一系列结果如表 1 所示。

表 1、哌嗪三嗪类化合物与环氧合酶(COX-1 和 COX-2)结合的动力学常

## 数分析

化合物	COX-2	COX-1
	K <sub>D</sub> (M)	K <sub>D</sub> (M)
Celecoxib	8.7×10 <sup>-5</sup>	1.7×10 <sup>-4</sup>
B51	8.9×10 <sup>-5</sup>	8.2×10 <sup>-4</sup>
B52	5.3×10 <sup>-5</sup>	8.4×10 <sup>-4</sup>
B53	8.6×10 <sup>-5</sup>	7.2×10 <sup>-4</sup>
B55	8.1×10 <sup>-6</sup>	8.6×10 <sup>-4</sup>
B56	8.7×10 <sup>-7</sup>	6.7×10 <sup>-4</sup>
B57	1.9×10 <sup>-5</sup>	5.4×10 <sup>-4</sup>
B58	3.4×10 <sup>-6</sup>	1.2×10 <sup>-5</sup>
B59	NO	NO
B60	NO	NO
B61	9.2×10 <sup>-5</sup>	7.8×10 <sup>-5</sup>
B62	9.4×10 <sup>-5</sup>	4.21×10 <sup>-4</sup>
B63	9.3×10 <sup>-5</sup>	4.11×10 <sup>-4</sup>
B64	8.6×10 <sup>-5</sup>	8.7×10 <sup>-4</sup>
B65	7.5×10 <sup>-6</sup>	4.3×10 <sup>-4</sup>
B66	7.8×10 <sup>-5</sup>	9.4×10 <sup>-4</sup>
B67	8.9×10 <sup>-5</sup>	9.1×10 <sup>-4</sup>
B68	4.1×10 <sup>-6</sup>	7.4×10 <sup>-5</sup>
B70	8.1×10 <sup>-4</sup>	5.5×10 <sup>-5</sup>

B71	$9.2 \times 10^{-4}$	$1.1 \times 10^{-3}$
B72	$9.8 \times 10^{-4}$	$8.7 \times 10^{-3}$
B73	$6.7 \times 10^{-5}$	$7.3 \times 10^{-3}$
B74	$3.49 \times 10^{-5}$	$3.1 \times 10^{-3}$
B75	$2.97 \times 10^{-5}$	$2.4 \times 10^{-3}$
B81	$2.39 \times 10^{-6}$	$1.25 \times 10^{-5}$
B82	$5.4 \times 10^{-6}$	$2.27 \times 10^{-5}$
B83	$7.66 \times 10^{-6}$	$1.35 \times 10^{-5}$
B84	$1.85 \times 10^{-5}$	$5.6 \times 10^{-3}$
B	$6.4 \times 10^{-5}$	$5.6 \times 10^{-4}$

实验 2. 基于表面等离子共振生物传感技术 (SPR) 的 5-LOX 酶作用活性试验(图 2)

样品来源： 测试化合物由上海药物研究所药物发现与设计中心 (DDDC) 合成实验室制备，阳性化合物 Celecoxib 和 ETYA(eicosa-5,8,11-tetraynoic acid)从 Calbiochem 公司购置。5-LOX 酶，DDDC 生物实验室真核系统表达制备。

仪器设备： Biacore S51 仪器，瑞典 Biacore 公司。

实验条件： 温度：25°C；酶溶解缓冲液：PBS。化合物浓度(图 2)：阳性化合物 ETYA 依次为 3.125e-6; 6.25e-6; 12.5e-6; 25e-6; 50e-6 M；化合物 B52 依次为 1.6807e-6, 2.401e-6, 3.43e-6, 4.9e-6, 7.0e-6, 10.0e-6 M。

实验结果：

1. Celecoxib: 本系统未能检测到 Celecoxib 能与 5-LOX 酶作用的信息。(未见相关文献报道 Celecoxib 具有 5 - LOX 酶抑制活性)。

2. ETYA 和化合物 B62 与 5-脂氧酶的结合试验显示其解离常数分别为: ETYA:  $K_D = 3.4 \times 10^{-6} M$ ; B62:  $K_D = 5.08 \times 10^{-6} M$ (见图 2)。ETYA 的结果与文献报道值相符。

## 试验例 2 离体大鼠中性粒细胞释放白三烯 B4 的抑制作用试验

实验试剂: II型糖原(Sigma-Aldrich Co, 10K154), 吲哚美辛(Sigma-Aldrich Co, 061K1368), A23187(Sigma-Aldrich Co), L-半胱氨酸(上海康达氨基酸厂, 批号: 20030601), 齐留通原料药(北京昭衍新药研究中心, 纯度为99.8%, 批号为20020902)。LTB<sub>4</sub> EIA测定试剂盒(Cayman Chemical Company, 批号为121237)。

试验动物: SD大鼠, 清洁级, 雌雄不拘, 体重200±20 g(市售可得)。

实验仪器: 酶标仪 (Thermo, Multiskan spectrum), 恒温水浴箱等。

实验方法与数据分析:

### 1 大鼠白细胞悬液的制备

取正常大鼠, 0.2 % 糖原20 mL/kg进行腹腔注射(ip), 16h后股动脉放血处死大鼠, 每只大鼠用Hanks平衡盐缓冲液10 mL进行腹腔灌洗, 收集腹腔内灌洗液, 2000 r/min离心10 min, 沉淀细胞加入冷冻蒸馏水5 mL溶解红细胞, 1 min后立即加入等体积的1.8%氯化钠溶液, 2000 r/min离心5 min, 沉淀细胞用Hanks平衡盐缓冲液悬浮洗涤2次。台盼蓝排除染色, 细胞活性>95%, Wright-Giemsa染色, 形态学观察中性粒细胞比例>80 %, 其余为单核细胞。

## 2 白三烯B<sub>4</sub>的生成

用Hanks平衡盐缓冲液将上述收集的细胞调整到 $5\times10^6/\text{mL}$ ，按0.5mL分装，37°C孵育10min，依次加入L-半胱氨酸（10mM），吲哚美辛（1mg/L）以及各浓度受试化合物（50, 5, 0.5μM），37°C孵育30min后，加入钙离子载体A23187（5μM），37°C继续孵育30min后，立即于4°C、14000 r/min离心5分钟，上清保存于-70°C备用。反应体系内溶媒终浓度≤0.21%。

## 3 白三烯B<sub>4</sub>的测定

根据试剂盒说明，将细胞提取液用商业EIA试剂盒的缓冲液稀释后，加入96孔酶标板，每个样本设两个复孔，并重复检测两次，4°C孵育过夜，次日加入显色剂，避光反应90min后于412nm处检测吸光度，并根据用标准品建立的标准曲线换算检测样品中LTB<sub>4</sub>的含量。

## 4 统计学分析

各处理样品中 LTB<sub>4</sub> 的浓度以 mean±SEM 表示，化合物对中性粒细胞产生 LTB<sub>4</sub> 的抑制率的计算公式为：

$$\text{抑制率} = (\text{溶媒管浓度} - \text{样品管浓度}) / \text{溶媒管浓度} \times 100\%$$

根据该公式，得出不同浓度化合物对中性粒细胞产生 LTB<sub>4</sub> 的抑制率。

## 5 结果

### 5.1 标准曲线的建立

根据标准品的浓度梯度建立的对数回归方程为：

$$Y = -1.0064\ln(x) + 3.6998, R^2 = 0.9823.$$

## 5.2 化合物对中性粒细胞产生 LTB<sub>4</sub> 的抑制

在中性粒细胞孵育液中加入不同浓度的化合物后，对钙离子载体 A23187 刺激下的 LTB<sub>4</sub> 生成产生不同程度的抑制作用(表 2)。

表 2：钙离子载体 A23187 刺激下离体大鼠中性粒细胞 ( $5 \times 10^6/\text{mL}$ ) 的 LTB<sub>4</sub> 释放量以及化合物在不同浓度的的抑制作用 (mean  $\pm$  SEM)

化合物		LTB <sub>4</sub> 浓度 (ng/mL)	抑制率 (%)
溶剂		362.24 $\pm$ 87.49	
B	0.5μM	278.83 $\pm$ 34.74	1.56
	5μM	201.36 $\pm$ 37.91	43.94
	50μM	97.41 $\pm$ 21.74	72.88
B62	0.5μM	248.07 $\pm$ 44.06	30.95
	5μM	54.45 $\pm$ 35.63	84.84
	50μM	33.04 $\pm$ 28.31	90.80
B55	0.5μM	359.78 $\pm$ 56.58	0.00
	5μM	310.90 $\pm$ 71.63	13.46
	50μM	301.82 $\pm$ 0.00	15.99
B68	0.5μM	305.40 $\pm$ 80.31	14.99
	5μM	239.32 $\pm$ 15.42	33.38
	50μM	186.24 $\pm$ 37.65	48.16
B61	0.5μM	361.30 $\pm$ 77.18	0.00
	5μM	306.35 $\pm$ 142.89	14.72
	50μM	286.51 $\pm$ 47.24	20.25

Zileuton	0.5μM	170.93 ± 4.73	52.42
	5μM	47.25 ± 17.98	86.85
	50μM	40.20 ± 35.47	88.81

从表 2 可见，所测试化合物 B, B55, B62, B61, B68, 对离体大鼠中性粒细胞释放 LTB<sub>4</sub>有不同程度的抑制作用，但抑制强度次于阳性对照 Zileuton，抑制作用较强的两个化合物为 B62, B68。

进一步用本试验例方法测试了化合物 B62、B68、C72 和阳性对照 Zileuton 对钙离子载体 A23187 刺激下离体大鼠中性粒细胞( $5 \times 10^6/\text{ml}$ )释放 LTB<sub>4</sub> 的 IC<sub>50</sub> 值，分别为 1.52μM, 31.12μM, 11.78μM 和 0.86μM。

### 试验例 3 抗炎药物筛选药效学实验(一)

实验动物：雄性健康小鼠，体重 22-25g。

实验方法及观察指标：实验小鼠足跖角叉菜胶致肿法

取体重 22-25g 雄性健康小鼠随机分组，每组 10 只。设阴性(CMC 钠，羧甲基纤维素钠水溶液)与阳性(吲哚美辛，5mg/kg)对照组。受试药物溶解于 CMC 溶液中，药品用量均为 50mg/kg。于致炎前 30 分钟给药(腹腔注射或灌胃)。然后将小鼠固定在鼠架中，拉直后肢，用 4 号注射器向小鼠足跖注射 0.2% 角叉菜胶 (Carrageenin) 20μl。致炎后 4 小时处死小鼠，沿后肢关节处分别剪取左右后肢，比较给药组、对照组和阳性药对照组的差异，经统计分析分别求出平均值、SD、P 值和抑制百分率(见表 3)。

表 3

化合物	给药量	给药途	抑制率	SD	P 值
-----	-----	-----	-----	----	-----

		径 <sup>a</sup>	(%)		
茚甲新	10	ip	40	12.63	3.83E-05
celecoxib	50	ip	59	8.25	5.37E-08
B	50	ip	52	19	3.30E-05
B51	50	ip	24	10.6	1.65E-02
B52	50	ip	24	8.1	1.70E-04
B53	50	ip	38	11	9.00E-07
B54	50	ip	29	13	1.90E-04
B55	50	ip	26	17.8	2.80E-03
B56	50	ip	37	11.3	2.22E-05
B57	50	ip	26	15.3	1.81E-02
B58	50	po	24	11	6.50E-07
B59	50	ip	28	13	3.00E-02
B60	50	ip	30	14	3.00E-02
B61	50	ip	53	10.47	2.63E-07
B62	50	ip	36	10.27	3.0E-03
B63	50	ip	22	5.31	2.50E-03
B64	50	ip	23	11.24	6.60E-03
B65	50	ip	44	8.9	1.55E-04
B66	50	ip	49	10	7.00E-04
B67	50	ip	42	9	7.50E-06
B68	50	ip	51	10.7	5.51E-04

B70	50	ip	27	16.06	3.60E-03
B75	50	ip	35	11.65	6.13E-05
B76	50	ip	24	13.5	2.40E-03
B77	50	ip	13	13.5	6.14E-03
B81	50	ip	35	11.4	2.00E-04
B82	50	ip	13	9.8	17.9E-02
B83	50	ip	0	14.7	9.80E-01
B84	50	ip	30	10	7.00E-03
B85	50	ip	27	13.6	4.50E-02

<sup>a</sup> ip: 腹腔注射或灌胃; po: 口服给药。

从以上实验结果看出, 所筛选的 28 个化合物中有 25 个对小鼠足跖角叉菜胶肿胀抑制率均大于 20%, 具有较好抗炎效果; 其中化合物 B 和 B68 的抑制率大于 50%, 抗炎效果显著, 因此基于该模型, 针对这两个化合物按不同剂量作了进一步的筛选, 结果见表 4。

表 4

化合物	给药量	给药途径	抑制率 (%)	SD	p 值
B	6.25	ip	29	7.17	8.8E-03
	12.5		32	5.2	3.7E-03
	25		29	11.37	2.1E-02
	50		52	19	3.3E-05
	12.5	po	15	19.97	1.5E-01

	25		19	11.72	1.4E-02
	50		26	9.92	1E-03
B68	6		10	16.72	7.6E-02
	12.5	po	21	19.64	6.9E-03
	25		33	9.28	1.70E-05
	50		48	15.10	1.03E-06

<sup>a</sup> ip: 腹腔注射或灌胃; po: 口服给药。

由表3可以看出化合物B68的口服活性在此模型上明显优于化合物B。

#### 试验例4 抗炎药物筛选药效学实验(二)

实验动物: 雄性 Wister 大鼠, 体重 150-180g; 雄性小鼠, 体重 26-30g。

实验方法及观察指标:

##### 实验 1. 大鼠足跖角叉菜胶致肿法

取体重 150-180g 雄性 Wister 大鼠随机分组, 每组 10 只。设阴性(CMC 水溶液)与阳性(吲哚美辛 3.6mg/kg)对照组。受试药物溶解于 CMC 溶液中, 15 种化合物用量均为 15mg/kg。于致炎前 60 分钟灌胃给药。然后给大鼠左后足跖腱膜下注射 1% 角叉菜胶 0.1ml, 致炎后 3 小时测量踝关节周长。

以左右关节周长之差为肿胀程度指标, 进行 t 检验, 比较组间差异的显著性。

##### 实验 2. 小鼠耳二甲苯致炎法

取体重 26-30g 雄性小鼠，随机分组，每组 10 只。设阴性(CMC 水溶液)与阳性(吲哚美辛 7.2mg/kg)对照组。受试药物溶解于 CMC 溶液中，3 种化合物(B61, B62, B68)用量均为 15mg/kg。于致炎前 60 分钟灌胃给药。然后将二甲苯 0.05ml 滴于鼠右耳，左耳作对照。2 小时后将小鼠颈椎脱臼致死，沿耳廓基线剪下两耳，用打孔器分别在左、右耳同一部位打下圆形耳片，称重。

以左右耳片重量之差为肿胀程度指标，进行 t 检验，比较组间差异的显著性。

### 实验 3. 大鼠佐剂性关节炎(预防原发病变)

取体重  $180 \pm 20\text{g}$  雄性 SD 大鼠，随机分组，每组 10 只。设阴性(CMC 水溶液)与阳性(吲哚美辛 0.3mg/kg)对照组。受试药物溶解于 CMC 溶液中，B62 大剂量 30mg/kg，中剂量 10mg/kg，小剂量 3mg/kg，B68 大剂量 100mg/kg，中剂量 50mg/kg，小剂量 25mg/kg。于致炎前 60 分钟灌胃给药。

每鼠左后足跖皮内注射 Freund's 完全佐剂(FCA)0.1ml 致炎。致炎后 18 小时测量左右足爪的容积。以左右足爪容积之差为肿胀程度指标，进行 t 检验，比较组间差异的显著性。

## 实验结果：

### 实验 1. 大鼠足跖角叉菜胶致肿法

大鼠足跖角叉菜胶致肿的肿胀程度和本发明化合物的抑制率结果见表 5~7。

表 5 大鼠足跖角叉菜胶致肿法实验结果

药品	肿胀程度	抑制率
阴性对照	6.10 ± 1.45	
Indomethacin	3.90 ± 1.02	36.07%
Celecoxib	3.90 ± 0.97**	36.07%
B62	4.00 ± 1.13**	34.43%
B54	5.00 ± 1.53	18.03%
B53	5.70 ± 0.89	6.56%
B64	5.75 ± 1.80	5.74%
B81	6.25 ± 1.01	-2.46%
B61	6.80 ± 2.14	-11.48%
B68	8.35 ± 1.63	-36.89%
B	4.2 ± 2.39*	31.15%

\* p<0.05    \*\* p<0.01    各组与阴性对照组比较 (t 检验)。

以上实验结果表明阳性对照药和 B62, Celecoxib, B 均有显著的抗炎效果。进一步对化合物 B 和化合物 B62 大、中、小剂量组抗角叉菜胶诱导的大鼠足跖肿胀的作用进行测定, 结果见表 5 和表 6。

表 6 化合物 B 对角叉菜胶诱导的大鼠足跖肿胀的影响

药品	n	肿胀程度	抑制率
阴性对照	10	7.30 ± 2.18	
阳性对照	10	3.90 ± 1.02**	46.58%
1mg/kg 组	10	4.20 ± 1.30**	42.47%

3mg/kg 组	10	$4.45 \pm 1.89^{**}$	39.04%
10mg/kg 组	10	$4.70 \pm 0.95^{**}$	35.62%
30mg/kg 组	10	$4.90 \pm 1.85^*$	32.88%

\* p<0.05    \*\* p<0.01    各组与阴性对照组比较 (t 检验)。

表 7 化合物 B 62 对角叉菜胶诱导的大鼠足跖肿胀的影响

药品	n	肿胀程度	抑制率
阴性对照	10	$7.30 \pm 2.18$	
阳性对照	10	$3.90 \pm 1.02$	46.58%
小剂量(1mg/kg)	10	$7.70 \pm 1.27$	-5.48%
小剂量(3mg/kg)	10	$4.80 \pm 2.26^*$	34.25%
中剂量 (10mg/kg)	10	$4.05 \pm 2.72^{**}$	44.52%
大剂量 (30mg/kg)	10	$6.05 \pm 2.19$	17.12%

\* p<0.05    \*\* p<0.01    各组与阴性对照组比较 (t 检验)。

## 实验 2. 小鼠耳二甲苯致炎法

小鼠耳二甲苯致炎的肿胀程度和本发明化合物的抑制率结果见表 8~10。

表 8 小鼠耳二甲苯致炎法实验结果

药品	肿胀程度	抑制率
阴性对照	$17.80 \pm 4.24$	
阳性对照	$8.90 \pm 4.09^{**}$	50.00%

B62	$9.40 \pm 4.60^{**}$	47.19%
B61	$18.80 \pm 4.18$	-5.62%
B68	$13.30 \pm 5.23^*$	25.28%

\* p<0.05    \*\* p<0.01    各组与阴性对照组比较 (t 检验)。

以上实验结果表明阳性对照药及 B62, B68 均有显著的抗炎效果。进一步对化合物 B 和化合物 B62 大、中、小剂量组抗二甲苯诱导的小鼠耳廓炎症的作用进行测定, 结果见表 9 和表 10。

表 9 化合物 B 对二甲苯诱导的小鼠耳廓炎症的影响

药品	n	肿胀程度	抑制率
阴性对照	10	$17.80 \pm 4.24$	
阳性对照	10	$8.90 \pm 4.09^{**}$	50.00%
1mg/kg 组	10	$10.50 \pm 3.75^{**}$	41.01%
3mg/kg 组	10	$11.80 \pm 4.87^{**}$	33.71%
10mg/kg 组	10	$12.70 \pm 4.85^*$	28.65%
30mg/kg 组	10	$8.40 \pm 4.95^{**}$	52.81%

\* p<0.05    \*\* p<0.01    各组与阴性对照组比较 (t 检验)。

表 10 化合物 B 62 对二甲苯诱导的小鼠耳廓炎症的影响

药品	n	肿胀程度	抑制率
阴性对照	10	$17.80 \pm 4.24$	
阳性对照	10	$8.90 \pm 4.09^{**}$	50.00%

小剂量(1mg/kg)	10	$6.40 \pm 4.06^{**}$	64.04%
小剂量(3mg/kg)	10	$9.50 \pm 4.77^{**}$	46.63%
中剂量 (10mg/kg)	10	$5.80 \pm 4.64^{**}$	67.42%
大剂量 (30mg/kg)	10	$6.10 \pm 4.41^{**}$	65.73%

\* p<0.05    \*\* p<0.01    各组与阴性对照组比较 (t 检验)。

### 实验 3. 大鼠佐剂性关节炎 (预防原发病变)

本发明化合物抗大鼠佐剂性关节炎的结果见表 10。

表 11 化合物 B 62 对大鼠佐剂性关节炎原发病变的影响

药品	n	肿胀程度	抑制率
阴性对照	10	$0.95 \pm 0.16$	
阳性对照	10	$0.50 \pm 0.14^{**}$	47.36%
小剂量(3mg/kg)	10	$0.56 \pm 0.27^{**}$	40.80%
中剂量 (10mg/kg)	10	$0.45 \pm 0.14^{**}$	52.96%
大剂量 (30mg/kg)	10	$0.53 \pm 0.16^{**}$	43.66%

\* p<0.05    \*\* p<0.01    各组与阴性对照组比较 (t 检验)。

### 试验例 5 抗炎化合物胃肠道副作用试验

实验目的：用禁食大鼠口服四种化合物评价其胃损伤性质。

实验动物：雄性 SD 大鼠

受试药物：吲哚美辛，Celecoxib, B62, B68

实验方法及观察指标：

随机取体重 200-220g 雄性 SD 大鼠，每组 10 只。设阴性与阳性对照组。灌胃给药，每日一次，连续 4 天，这期间内对食、水都不加控制。最后一次给药后 24 小时将动物处死，取出胃和小肠，沿小弯纵向做一切口，用流动水清洗胃和小肠，用食指将胃翻开，检查胃部损伤情况并记录。有一处或多处损伤(出血点、糜烂、溃疡或穿孔)即认为阳性。然后用福尔马林固定，切片观察。计算受试组动物中胃损伤动物的百分比。综合各结果作比较。

受试药物溶解于 0.08%CMC 溶液中，阳性对照药吲哚美辛 3.6mg/kg, Celecoxib、B62、B68 均为 30mg/kg, 阴性对照组给 0.08%CMC 溶液。胃肠道副作用实验报告各组切片情况的照片如图 3 所示。

实验结果：各受试药物引起大鼠胃损伤情况见表 1

表 12 肉眼观察大鼠胃损伤记录表

受试药物	损伤情况				阳性率
	出血点	糜烂	溃疡	穿孔	
阴性对照组	无	无	无	无	0%
吲哚美辛	有，严重	无	无	无	100%
Celecoxib	无	无	有	无	20%
B62	有，轻微	无	无	无	20%
B68	无	无	无	无	0%

从上表可见，Celecoxib、B62、B68 胃肠道副作用症状比吲哚美辛

轻，其中 B68 的显示无胃肠道副作用。

#### 试验例 6 化合物 B 和 B62 细菌回复突变试验

实验目的：观察 B 和 B62 对鼠沙门氏菌体外试验有否诱发基因突变。

##### 配制方法：

实验前用 DMSO 配成不同浓度的 B 和 B62，使各剂量加入相同体积的药液。

##### 对照品：

阴性对照： DMSO

阳性对照：（分无 S<sub>9</sub> 代谢系统和经 S<sub>9</sub> 代谢系统）

##### -S<sub>9</sub> 系统：

TA97: 9-aminoacridine 由 Sigma Chemical Company Inc 生产

TA98: 2-Nitrofluorene 由 Aldrich Chemical Company Inc 生产

TA100: Methyl methanesulfonate 由 Sigma Chemical Company Inc 生产

TA102: Mitomycin C 由 KYOWA HAKKO KOGYO CO.LTD. 生产

TA1535: Sodium azide 由 Merck 生产

##### +S<sub>9</sub> 系统：

TA97, TA98, TA100: 2-aminofluorene 由 Sigma Chemical Company Inc 生产

TA102: 1,8-dihydroxyanthraquinone 由 Aldrich Chemical Company Inc 生产

TA1535: 注射用环磷酰胺 由上海华联制药有限公司生产

##### 试验菌株：

*Salmonella typhimurium* 组氨酸营养缺陷突变株。

TA97、TA98、TA100、TA102 和 TA1535 (市售可得)。液氮保存菌种。

#### 遗传特性鉴定:

鉴定内容包括: 组氨酸营养缺陷型, 脂多糖屏障缺陷(rfa), 紫外线修复缺损( $\Delta$  uvrB, TA102 除外), 以及 R-因子。TA97、TA98、和 TA100 带有 pKM101 质粒, 有抗氯苄青霉素作用, TA102 带有 pKM101 和 pAQ1 质粒, 有抗氯苄青霉素和四环素作用。上述鉴定合格者, 自发突变数符合要求的菌株, 增菌, 作为诱变实验菌株。

#### 剂量选择:

在加 S<sub>9</sub> 实验系统中选用 5000、1000、500、50、5  $\mu\text{g}/\text{皿}$  测化合物 B 对 5 个菌株进行毒性预测。毒性评价标准: 第一, 观察细菌生长背景与阴性对照组相比若变稀或消失则为毒性表现。第二, 与阴性对照相比计数平均每皿的回变数, 若回变数明显下降或呈有剂量依赖性则为毒性表现。

#### 代谢活化剂:

用 Aroclor 1254 诱导制备大鼠肝脏 S<sub>9</sub>, 用体重约 200 克的 Sprague-Dawley 大鼠, 腹腔注射 Aroclor 1254 (日本制药株式会社) 500 mg/kg, 第五天处死, 无菌条件下冲洗并取出肝脏, 立即用 4°C 0.15M KCl 灌洗, 再按 3 ml/g 湿重的比例加入 0.15M KCl。4°C 匀浆, 9000×g 离心, 取其上清液即为 S<sub>9</sub>, 液氮中保存。在实验使用前将冷冻的 S<sub>9</sub> 缓慢融化, 每次均用新制备的 S<sub>9</sub>Mix。

#### 实验方法:

观察时间：37°C 培养 72 小时后，进行计数。

实验：用 DMSO 配制不同浓度的药液。+S<sub>9</sub> 系统剂量为 5000、1000、500、50、5 μg/皿。-S<sub>9</sub> 系统剂量为 500、50、5、0.5、0.05 μg/皿。

标准平板渗入法用来测药物不经代谢活化的直接作用，其测试顶层为：

2.0 ml 顶层  
0.1 ml 药液  
0.1ml 菌液  
0.5 ml 磷酸缓冲液

预培养则用于测药物代谢活化作用的诱变作用，其测试顶层的组成为：

2.0 ml 顶层  
0.1 ml 药液  
0.1 ml 菌液  
0.5 ml S<sub>9</sub> 混合液

所测的药液、菌液、S<sub>9</sub> 混合液先经 25 分 35°C 振摇温孵后，再按标准平板渗入法进行实验。每个剂量组设 3 皿，计数每个菌株在不经药物代谢活化或经药物代谢活化系统 (-S<sub>9</sub> or +S<sub>9</sub>) 的回变菌落数 X±SD。

**有效实验接受标准：**

1. 高浓度必须达到符合指导原则的标准，或达毒性允许的浓度。
2. 阳性（阴性）对照必须落在或者接近本实验室的历史背景资料的范围之内或与文献资料相符。
3. 不应混杂技术问题的污染，过大毒性。

**结果评价标准：**

1. 所有测试组的回复突变值小于阴性对照组 2 倍，判为阴性。
2. 任何测试组的回复突变值大于阴性对照组 4 倍，且预试验和主试验的结论相符，则判为阳性。
3. 若测试组最大效应组为阴性对照 2~4 倍之间，则作进一步分析。
  - a) 数据转换的单侧 Dunnett's 检验和多重比较的 Bonferroni 校正后，仍无显著意义( $p \leq 0.05$ ) 则可判为阴性。
  - b) 若统计差别显著，应与历史阴性对照资料 98% 上限值比较，若小于仍可判为阴性。大于时则可参照剂量关系和生物学意义可判为阳性。难于确定时则需重复。

### 结果和评价

1. 试验化合物 B 和 B62 最高浓度符合指导原则要求，阴性、阳性回复突变率均符合本实验室的背景资料，实验中无污染。本实验用来评价是有效的。
2. 用标准平板渗入法测沙门氏菌回复突变结果表明：
  - ① 化合物 B 在- $S_9$  实验系统中浓度为  $500\mu\text{g}/\text{皿}$  时，对 TA97、TA98、TA102 菌株有抑菌作用。而当剂量为 50、5、0.5、 $0.05\mu\text{g}/\text{皿}$  时无抑菌作用，也无致突变作用。结果见表 13。
  - ② 化合物 B 在+ $S_9$  实验系统中  $5000$ 、 $1000\mu\text{g}/\text{皿}$  时，对 TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535、5 个菌株有抑菌作用。当剂量为  $500\mu\text{g}/\text{皿}$  时，对 TA97、TA98、TA102、3 个菌株有抑菌作用。 $50$ 、 $5\mu\text{g}/\text{皿}$  无抑菌也无致突变作用。结果见表 14。
  - ③ 化合物 B62 在- $S_9$  与+ $S_9$  实验系统中浓度为  $5000\mu\text{g}/\text{皿}$  时，对 TA97、TA98、TA100、TA102、4 个菌株有抑菌作用。而当剂量为  $1000$ 、 $500$ 、 $50$ 、 $5\mu\text{g}/\text{皿}$  无抑菌作用。TA1535 菌株剂量为  $5000$ 、 $1000$ 、 $500$ 、 $50$ 、 $5\mu\text{g}/\text{皿}$  时无抑制细菌菌落数的生长，也无出现致突变作用。结果见表 15 和表 16。

综上：B 和 B62 在本实验条件下，无诱变无致突变作用。

表 13. B 未经  $S_9$  代谢系统作用后

对 *Salmonella typhimurium* 的诱变试验

剂量 μg/皿	菌落和回变菌落数				
	TA97	TA98	TA100	TA102	TA1535
DMSO	111±10	22±2.6	132±17	251±26	10±2.1
0.05	98±6	20±3.2	121±5	249±25	13±1.2
0.5	93±14	18±3.2	115±5	240±25	8±1.2
5	97±7	20±0.6	121±11	259±8	12±3.6
50	103±8	20±3.1	120±13	252±21	13±2.9
500	抑菌	抑菌	112±7	抑菌	10±1.2
阳性*	1141±86	1200±208	2123±190	1971±130	1079±72

\* TA97, TA98, TA100: 2-aminofluorene (50 μg/皿)

TA102: 1,8-dihydroxyanthraquinone (50 μg/皿)

TA1535: cyclophosphamide 200 μg/皿

表 14.B 经 S<sub>9</sub> 代谢系统作用  
对 *Salmonella typhimurium* 的诱变作用

剂量 μg/皿	菌落和回变菌落数				
	TA97	TA98	TA100	TA102	TA1535
DMSO	123±12	35±3.0	147±18	301±6	19±5.0

5	135±23	31±4.7	134±9	269±20	14±4.0
50	130±7	31±1.2	137±9	295±9	17±3.5
500	抑菌	抑菌	166±40	抑菌	17±4.0
1000	抑菌	抑菌	抑菌	抑菌	抑菌
5000	抑菌	抑菌	抑菌	抑菌	抑菌
阳 性*	1341±163	2052±178	1413±161	1158±156	319±19

\* TA97: 9-aminoacridine (50 µg/皿)

TA98: 2-Nitrofluorene (20 µg/皿)

TA100: Methyl methanesulfonate (1 µl/皿)

TA102: Mitomycin C (0.5 µg/皿)

TA1535: Sodium azide (4 µg/皿)

表 15.B62 未经 S<sub>9</sub> 代谢系统作用  
对 *Salmonella typhimurium* 的诱变作用

剂 量 µg/皿	菌 落 和 回 变 菌 落 数				
	TA97	TA98	TA100	TA102	TA1535
DMSO	135±7	30±8.5	140±8	307±8	19±2.0
5	112±13	31±7.3	122±9	227±32	24±3.6
50	127±15	31±6.2	135±25	235±10	20±1.0
500	135±16	29±3.0	132±14	214±4	18±1.0

1000	99±11	31±3.8	135±18	248±35	16±2.0
5000	抑菌	抑菌	抑菌	抑菌	10±4.5
阳 性*	1141±86	1200±208	2123±190	1971±130	1079±72

\* TA97: 9-aminoacridine (50 µg/皿)

TA98: 2-Nitrofluorene (20 µg/皿)

TA100: Methyl methanesulfonate (1 µl/皿)

TA102: Muitomycin C (0.5 µg/皿)

TA1535: Sodium azide (4 µg/皿)

表 16. B62 经 S<sub>9</sub> 代谢系统作用后  
对 *Salmonella typhimurium* 的诱变试验

剂 量 µg/皿	菌 落 和 回 变 菌 落 数				
	TA97	TA98	TA100	TA102	TA1535
DMSO	118±21	35±6.6	135±14	237±57	7±1.5
5	124±21	29±5.3	116±10	239±12	7±1.0
50	119±12	35±8.7	120±14	231±7	10±3.2
500	108±19	36±3.6	124±9	218±24	17±4.4
1000	117±11	40±3.6	132±14	222±15	15±3.5
5000	抑菌	抑菌	抑菌	抑菌	10±3.5
阳 性*	1341±16	2052±17	1413±16	1158±15	319±19

\* TA97, TA98, TA100: 2-aminofluorene (50 µg/皿)

TA102: 1,8-dihydroxyanthraquinone (50 µg/只)

TA1535: Cyclophosphamide 200 µg/只

## 试验例 7 化合物 B62 和 B68 小鼠骨髓微核试验

### 试验目的:

测试 B62 和 B68 对小鼠整体给药是否导致小鼠骨髓嗜多染红细胞染色体的损伤。

### 对照品

溶剂对照: 0.5% 羧甲基纤维素钠。

阳性对照品: 环磷酰胺 (上海华联制药有限公司产品)。

### 动物

ICR 种小鼠 90 只 (♀45, ♂45) 由中国科学院上海实验动物中心提供, 合格证: 实验动物质量合格证许可证号 SCXK(沪)2002-0010。小鼠经三天在中科院上海药物研究所动物房适应性饲养, 给药时体重为 18~22 克, 按体重随机分组, 供试品 14 只 (♀7 只, ♂7 只) 为一剂量组, 对照组每组 10 只 (♀5 只, ♂5 只)。饲料购自中英合资西普尔-必凯实验动物有限公司。自由取水, 饲养温度为 23±2 °C, 湿度为 60±10%。

### 剂量

#### 1. B62 剂量选择试验

选剂量为 2000、1000、500、250、125 mg/kg 5 个剂量组, 每组

14只，雌雄各半，连续2天，每天1次灌胃给药，记录观察动物死亡情况，结果高剂量2000 mg/kg组给药后小鼠未出现死亡(表1)。

由表可见，小鼠LD50大于2000 mg/kg。

B62 剂量选择试验表

剂量 (mg/kg)	动物数 (n)	动物死亡数 (n)
125	14	0
250	14	0
500	14	0
1000	14	0
2000	14	0

## 2. B68 剂量选择试验

选剂量为2000、1000、500、250、125 mg/kg 5个剂量组，每组14只，雌雄各半，连续2天，每天1次灌胃给药，记录观察动物死亡情况，实验结果见下表1。

由表可见，小鼠LD50约为1000 mg/kg。

B68 剂量选择试验表

剂量 (mg/kg)	动物数 (n)	动物死亡数 (n)
125	14	0
250	14	0

500	14	3
1000	14	7
2000	14	8

## 实验剂量

本实验小鼠灌胃 B62 最高剂量选为 2000 mg/kg，另设 1000、500 mg/kg 3 个剂量组和 1 个溶剂对照组、1 个阳性对照组。

本实验小鼠灌胃 B68 最高剂量选为 500 mg/kg，另设 250、125 mg/kg 共 3 个剂量

剂距：以最高剂量 0.5 倍递减。

给药次数：每天一次，连续 2 天。

给药体积：0.2 ml/10 g。

给药途径：灌胃。

## 实验方法

### ① 给药方法：

按 ICH 的技术要求，两次或多次给受试物可在末次给药后 12~24h 间选一个时间点采样分析。小鼠灌胃 B62：2000、1000、500 mg/kg/day 和阴性对照组连续给药 2 天；B68：500、250、125 mg/kg/day 和阴性对照组连续给药 2 天。阳性对照组一次腹腔注射（60mg/kg），于末次给药后 24h 取样。

### ② 不同剂量对微核形成的影响：

B62：2000、1000、500 mg/kg 3 个剂量灌胃后 24h，取样镜

检；

B68: 500、250、125 mg/kg 3个剂量灌胃后 24h，取样镜检。

### 标本制作

动物脱臼处死后，取出双侧股骨，用灭活小牛血清冲洗、离心、分散细胞涂片，晾干并经甲醇固定 Giemsa 染色、镜检。

### 镜检方法

每张涂片至少观察记录 2000 个分散良好，形态完整的嗜多染红细胞（PCE）及带有微核的 PCE（MNPCE），同时记录 PCE 和正染的红细胞(NCE),两者之和为 1000 个以上，并求出 PCE/NCE 的比率，以观察药物是否有抑制骨髓细胞作用。

### 数据分析

#### 有效试验接受标准

1. 小鼠所用的剂量必须达到符合指导原则的标准。最高剂量若无严重的体症或严重骨髓毒性，最高剂量必须大于  $1/2 LD_{50}$ 。
2. 阳性和阴性对照品所引起的小鼠骨髓嗜多染红细胞的微核率必须落在或者接近本试验室的历史背景资料的范围之内或与文献资料相符。
3. 给药组 PCE/NCE 比率在合适的范围，无明显的骨髓细胞毒性作用。

#### 评价标准

1. 所有剂量组受试物的微核率与阴性对照组微核率相似，或不超过 2 倍，则可判为阴性。

2. 受试物所诱发的任何一组微核率的增加超过阴性对照组的 4 倍，则判为阳性。
3. 若受试物最大效应组为阴性对照 2~4 倍之间，则作进一步的统计分析。
  - a. 数据转换的单侧 Dunnett's 检验和多重比较的 Bonferroni 校正后，仍无显著意义 ( $p \leq 0.05$ )，则可判为阴性。
  - b. 若统计差别显著，应与历史阴性对照资料 95 % 上限值比较，若小于仍可判为阴性。大于时则要参照剂量关系，微核率随剂量增加，统计差别显著则判为阳性。

## 结果

1. 本实验所用剂量，符合指导原则要求。给药组与对照组 PCE/NCE 比率，无明显差异，表明灌胃 B62 和 B68: 24h 对骨髓细胞未见抑制作用。阴性对照结果在本实验室的历史背景资料的范围内。阳性对照品环磷酰胺引起微核率明显增加。故本实验用于诱变微核率评价是合适的。
2. 小鼠连续 2 天灌胃 B62，在末次给药后 24h 时间点上取样测 2000、1000、500mg/kg/day 3 个剂量组微核率与阴性对照组相似，无明显差异，结果列于表 17。
3. 小鼠连续 2 次灌胃 B68，在末次给药后 24h 时间点上取

样测 125、250、500 mg/kg/day 3 个剂量组微核率与阴性对照组相似，无明显差异，结果列于表 18。

表 17. 灌胃 B62 24h 对 ICR 小鼠骨髓嗜多染红细胞 (PCE) 微核形成的影响

药物	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	镜检 PCE 数	MNPCE	MNPCE/PCE $\bar{x} \pm SD \%$	PCE/ NCE $\bar{x} \pm SD$
CMC		10	20271	33	1.63±0.84	1.18±0.24
B62	500	10	20238	40	1.98±1.06	1.01±0.20
	1000	10	20171	54	2.68±0.84	0.95±0.12
	2000	10	20216	61	3.02±0.96	1.04±0.13
环磷酰胺	60	10	20278	1073	52.96±19.87	1.07±0.19

表 18. 灌胃 B68 24h 对 ICR 小鼠骨髓嗜多染红细胞 (PCE) 微核形成的影响

药物	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	镜检 PCE 数	MNPCE	MNPCE/PCE $\bar{x} \pm SD \%$	PCE/ NCE $\bar{x} \pm SD$
CMC		10	20271	33	1.63±0.84	1.18±0.24
B68	125	10	20213	46	2.28±0.94	1.08±0.25
	250	10	20258	48	2.37±1.70	1.03±0.18
	500	10	20213	46	2.27±1.09	1.13±0.52
环磷酰胺	60	10	20278	1073	52.96±19.87	1.07±0.19

综上可得结论：B62 和 B68 在本实验条件下在小鼠骨髓微核实验上不增加微核形成率。

### 试验例 8 化合物 B 诱发培养哺乳动物细胞染色体畸变试验 实验目的

以染色体畸变为指标，观察化合物 B 体外试验有否引起 CHL 细胞染色体的损伤。

**配制方法:**

受试物加少量 DMSO, 再加 1640 培养液。使各剂量组培养液体积相同。

**对照品:**

阳性对照: 丝裂酶素 C(日本 Kyowa 公司产品)作为 (-S<sub>9</sub>) 实验对照品。

环磷酰胺(上海第十二制药产品)作为代谢活化系统对照品。

阴性对照: 1640 培养液

**细胞**

CHL 细胞作为试验 B 对染色体影响的靶细胞。CHL 细胞由上海药品检验所引进, 支原体检查阴性。

**培养基**

RPMI1640( GIBCO 产品 )细胞加 15% 小牛血清置于 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 培养箱作单层细胞培养。

**剂量**

测出 IC<sub>50</sub> 值为 1.82 μg/ml, 作为最高剂量依次对倍稀释, 最终浓度为 1.82、0.91、0.455 μg/ml 三个剂量组。

**代谢活化剂**

用 Aroclor 1254 诱导制备大鼠肝脏 S<sub>9</sub>。体重约 200 克的 Sprague-Dawley 大鼠, ip Aroclor 1254(日本制药株式会社) 500 mg/kg, 第 5 天处死, 无菌条件下冲洗并取出肝脏, 立

即用 4°C 0.15M KCl 灌洗，再按 3 ml/g 湿重比例加入 4°C 0.15M KCl 匀浆，9000×g 离心，取其上清液既为 S<sub>9</sub>。另在沙门氏菌 TA97 上检查 S<sub>9</sub> 生物活性。

### 药物作用时间

非代谢活化实验药物与细胞直接作用 24h。

代谢活化实验为 6h 后换新鲜培养液继续培养至 24h。

### 标本制作时间

非代谢活化组及代谢活化组 24h 收获细胞，制作标本。

## 实验

### 1. IC<sub>50</sub> 测定

在 25 ml 培养瓶中接种约 1×10<sup>5</sup> 细胞，经 24 h 培养，加入测试品，使最终浓度为 31.25、15.6、7.8、3.9、1.95、0.98 μg/ml 6 个浓度。继续培养至 48h。弃去培养液，经消化后，打均匀细胞，并计数，用 Logit 法测得受试物 B 的 IC<sub>50</sub> 值为 1.82 μg/ml。

### 2. 染色体畸变试验

接种 CHL 细胞，每瓶约含细胞 1×10<sup>5</sup> 37 °C 培养 24h 后加入受试物溶液，使在培养液中最终浓度：为 1.82、0.91、0.455 μg/ml。各三个剂量组和阴性对照组，阳性对照组。非代谢活化於 24h 收集细胞。代谢活化组除了加药液外，再加 0.1 ml S<sub>9</sub> 混合液，同样亦测 3 个剂量组和阴性、阳性对照组。培养 6h 后换新鲜培养液，继续培养至 24h 收集细胞。

### 3. 染色体制备

收集细胞前 3h 加秋水仙碱 (Colchicine) 0.2 μg/ml , 再经胰蛋白酶处理, 离心、倾去上清液。以 0.075M KCl 低渗液作用后, 在甲醇:冰醋酸 (3:1) 固定液中固定。取数滴悬滴于清洁玻璃片上, Giemsa 染色, 镜检。

### 4. 镜检

100 倍油镜下镜检。每个剂量组观察 100 个中期相细胞。  
按 Ishidate M.Jr \* 标准判断实验结果。

### 5. 实验有效性的检验

1. 最高浓度应符合我国指导原则的要求。即能达到溶解度或毒性所允许的最高浓度。
2. 阴性对照值应在本实验室以往阴性对照背景资料 99% 可信限的范围之内。
3. 必须无任何技术问题的影响。如污染、细胞毒性太高, 或不适合 pH 等。

### 6. 评价标准

按 Ishidate 所提出得标准对结果进行评价, 其中裂隙和多倍体包括在内。

阴性 (-):	畸变率 < 4.9%
可疑 (±):	畸变率 5~9.9%
阳性 (+):	畸变率 10~19.9%
较强阳性(++):	畸变率 20~49.9%

强阳性(+++): 畸变率  $\geq 50\%$

阴性: 若所有测试组的畸变率均在 4.9% 以下则可判为阴性。

阳性: 若测试组至少有一组达阳性标准, 且有剂量的依赖性或可重复者则可判为阳性结果。结果不肯定者则应重复试验。

### 实验结果

(+S<sub>9</sub>)组: 化合物 B 最终浓度为 1.82、0.91、0.455 μg/ml 和阴性对照组染色体畸变率分别为: 2%、4% 和 3%。实验中, 高、中、低剂量组染色体畸变率  $< 5\%$ , 判为阴性。阳性药物环磷酰胺 24h 诱发畸变率是 13% 为阳性(见表 19)。

表 19 化合物 B 对 CHL 细胞染色体畸变率(+S<sub>9</sub>组)

药物	剂量 (μg/ml)	时间 (h)	畸变类型*								畸变率 (%)	评定**	
			b	f	t	p	q	e	d	r	l		
培养液		24				2				2		3	-
B	1.82	24				2						2	-
	0.91	24		3			1					4	-
	0.455	24		1		2						3	-
环磷酰胺	50	24	2	2	2	5			4			13	+

注: 阳性对照: 环磷酰胺用作 +S<sub>9</sub> 系统实验

\* 畸变类型: b-断裂; p- 多倍体; t- 三幅体; q- 四幅体;  
a-缺损; e- 交换; f- 破碎; d- 双着丝点; g- 裂隙; r- 环状;  
l-丢失; tr- 易位

\*\*评价标准: (-): < 5%; (±): 5—9%; (+): 10—19%;  
(++): 20—49%; (+++):  $\geq 50\%$ ;

一个细胞染色体畸变出现 n 种类型, 畸变率计算为 1 次

### 试验例 9 小鼠灌胃 B68 急性毒性试验

## 实验目的

观察受试物一次灌胃后对小鼠所产生的急性毒性反应和死亡情况。

## 配制方法：

将受试物用 0.5% CMC-Na 配制成相应浓度，使各剂量组给药体积相等，现配现用。

## 动物

昆明种小鼠 60 只(♀30, ♂30)，由中国科学院上海实验动物中心提供，合格证：中科动管第 005 号。经一周适应性饲养。饲料购自由上海仕林科技有限公司。自由取水，饲养温度 23±2°C。体重：给药时体重为 18-22 克。性别：雌雄各半。每组动物数：按体重随机分组，实验时以每 10 只为一剂量组。

## 剂量

剂量设置：按预初实验结果，最高剂量定为 4082 mg/kg，以 0.7 的比例递减，即为 686、980、1400、2000、2857、4082 mg/kg 共 6 个剂量组；剂距：0.7；每只动物接受容量：灌胃体积：0.2 ml / g 体重，

## 给药途径

小鼠一次灌胃给药。

## 方法

小鼠各按体重随机分 6 组，每组 10 只，每组小鼠体重分布相似。给药后即观察动物各方面反应情况，死亡动物进行解剖，

检查内脏，记录每天动物的死亡数。

### 观察指标

观察期： 14 天

毒性反应：观察检查小鼠外观、行为、进食、粪便等情况，死亡动物进行尸解。第 15 天实验结束时，存活小鼠解剖，肉眼检查心、肺、肝、脾、肾等脏器病变。

### 结果

#### 1 毒性反应及死亡原因

小鼠灌胃后 30 分钟左右出现活动减少、阵发性震颤，步态蹒跚，药后 1 小时左右开始死亡。大部分死亡发生在 4 小时内。

毒性反应与剂量呈正比。尸解小鼠脏器肉眼检查未见明显异常。

存活小鼠第 15 天全部解剖，肉眼检查内脏未见明显病变。死亡情况列于下表。

#### 灌胃 B68 小鼠死亡情况列表

受试物 剂量 (mg/kg)	动物数 (n)		死亡情况										合计 (n)				
	4h		1		2		D3		D4		D5		D6		D7~D14		
	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	
686	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
980	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
1400	5	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
2000	5	5	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
2857	5	5	1	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	6
4082	5	5	4	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8

#### 2 小鼠剂量-反应数值表

受试物	对数	动物	死亡动物	死亡	机率单	LD50 及
剂量	数	数	率	位	95% 可信限	

(mg/kg)	(x)	(只)	(只)	(%)	(Y)	(mg/kg)
686	2.84	10	0	0	0	
980	2.99	10	1	10	3.72	
1400	3.15	10	3	30	4.48	2315
2000	3.30	10	4	40	4.75	(1790~2993)
2857	3.46	10	6	60	5.25	
4082	3.61	10	8	80	5.84	

### 12.3 LD<sub>50</sub> 值及统计方法

用 Bliss 法计算得到 LD<sub>50</sub> 如下：

小鼠 LD<sub>50</sub> = 2315 mg/kg; 95% 可信限为 1790~2993 mg/kg。

### 小 结

小鼠灌胃后 30 分钟左右出现活动减少、阵发性震颤，步态蹒跚，药后 1 小时左右开始死亡。大部分死亡发生在 4 小时内。毒性反应与剂量呈正比。存活者第 15 天全部解剖，肉眼检查内脏未见明显病变。死亡率用 Bliss 法求得 LD<sub>50</sub> 为：2315 mg/kg; 95% 可信限为 1790~2993 mg/kg。

### 试验例 10 细胞水平测试化合物 EGFR 抑制活性

实验目的：

从新合成的 27 种酪氨酸激酶抑制剂新型药物中筛选出一种抑制细胞生长效率高（有效浓度低）、特异性针对 EGFR 酪氨酸激酶途径、作用稳定的治疗多囊肾新药，准备动物试验。

实验材料：

细胞：SPCA1 人肺癌细胞；刺激因子：hEGF：人表皮生长因子(R and D Catalog:236-EG)；培养基：DMEM/F12 1:1(GIBCO)；小牛血清(杭州四季青)；DMSO；MTT (5g/l)

实验方法：MTT

实验步骤：

### 一、新药配置

根据分子量配成 10mM/L 的 DMSO 溶液；-20 度保存；

### 二、在细胞水平对药物进行粗筛选，找出抑制细胞增殖作用最强、有效浓度最低的药。

1、第一天，用含 10% 血清的 DMEM/F12 培养液接种细胞于 96 孔板中，细胞密度为  $1 \times 10^4$  个/孔；

2、第二天，用无血清的 DMEM/F12 同步化 24 小时；

3、第三天，弃原来培养液，加药；各浓度各设 3 个复孔；每孔加 100ul；药物干预 48 小时；取 10mM/L 的母液做 1:1000 稀释（用无血清的 DMEM/F12 作为溶剂），作为最高浓度，作倍比稀释，共设 7 个药物浓度；即：10um、5um、2.5um、1.25um、0.625um、0.3125um、0.156um、0um（阴性对照）；

4、第五天，每孔加 10ul MTT，4 小时后于 492nm 处测 OD 值；

### 5、结果分析：

以阴性对照组的增殖抑制率为 0，其余各浓度与它相比，得出抑制率；计算抑制率公式为：

(对照组 OD 值 - 实验组 OD 值)/对照组 OD 值 × 100%

三、为了筛选出特异性针对 EGFR 酪氨酸激酶途径的新药，本实验设立了加 hEGF 刺激组，对粗筛后药物进行细筛选，找出抑制细胞增殖作用最强、作用浓度最低的、特异性强新型酪氨酸激酶抑制剂。

1、第一天，用含 10% 血清的 DMEM/F12 培养液接种细胞于 96 孔板中，细胞密度为  $1 \times 10^4$  个/孔；

2、第二天，用无血清的 DMEM/F12 同步化 24 小时；

3、第三天，弃原来培养液，加药；各浓度各设 3 个复孔；每孔加 100ul；药物干预 48 小时；分为 hEGF 刺激组和无 hEGF 刺激组；

无 hEGF 刺激组：

取 10mM/L 的母液做 1:1000 稀释（用无血清的 DMEM/F12 作为溶剂），作为最高浓度，作倍比稀释，共设 7 个药物浓度；即：10um、5um、2.5um、1.25um、0.625um、0.3125um、0.156um、0um（阴性对照）；

加 hEGF 刺激组：

同上，用无血清的 DMEM/F12 含 10ng/ml hEGF 的作为溶剂，对药物做如上稀释，阴性对照为含 10ng/ml hEGF 的无血清的 DMEM/F12。

4、第五天，每孔加 10ul MTT，4 小时后于 490nm 处测 OD 值；

### 5、结果分析；

以阴性对照组的增殖抑制率为 0，其余各浓度与它相比，得出抑制率；计算抑制率公式为：

$$( \text{对照组 OD 值} - \text{实验组 OD 值} ) / \text{对照组 OD 值} \times 100\%$$

实验结果：见表 20 和表 21

表 20 化合物 C151~C154 细胞水平测试 EGFR 抑制活性结果

浓度(M) Compd.	0μm	0.01μm	0.06μm	0.32μm	1.6μm	8μm	40μm	200μm
C151	0	-10.9%	-5.83%	-16.7%	-3.57%	9.62%	37.9%	61.3%
C152	0	-15.5%	-14.6%	-18.5%	-9.63%	4.25%	17.2%	57.4%
C153	0	-14.6%	-21.5%	-20.7%	-0.26%	5.87%	58.9%	79.1%
C154	0	-0.15%	-12.0%	-19.1%	0.45%	36.1%	76.1%	69.5%

表 21 化合物 C151、C153&C154 二次细胞水平测试 EGFR 抑制活性结果

浓度 (M) Compd.	0μm	0.75μm	1.5μm	3μm	6μm	12μm	25μm	50μm
C151	0	-5.77%	7.49%	18.2%	19.7%	26.9%	46.6	59.4%
C153	0	9.63%	21.0%	30.8%	32.9%	48.0%	46.3%	56.8%
C154	0	13.4%	21.9%	24.7%	33.7%	64.5%	77.0%	81.4%

### 试验例 11 抗肿瘤生物活性体外筛选试验

实验 1:

筛选方法: 磺酰罗丹明 B(sulforhodamine B, SRB)蛋白染色法

细胞株: HCT-116 人肠癌

作用时间: 72\*

结果评定: 无效:  $10^{-5}\text{mol/L} < 85\%$ ;

弱效:  $10^{-5}\text{mol/L} \geq 85\%$  或  $10^{-6}\text{mol/L} > 50\%$ ;

强效:  $10^{-6}\text{mol/L} \geq 85\%$  或  $10^{-7}\text{mol/L} > 50\%$ 。

表 22 HCT-116 人肠癌体外筛选试验结果(部分)

对肿瘤细胞生长的抑制率(%)

浓度(M) Compd.	HCT-116					评价
	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$	
B	97.8	98.8	23.2	0	0	弱效
B51	96.7	48.7	0	0	0	无效
B53	77.6	97.9	82.7	0	0	弱效
B54	92.2	98.8	42.2	6.6	3.5	弱效
B55	94.0	98.2	30.3	3.6	2.9	弱效
B56	94.1	98.6	54.0	10.0	10.6	弱效
B57	95.6	98.4	40.2	0	0	弱效

B59	89.8	97.8	54.3	2.1	4.6	弱效
B60	95.3	97.8	30.7	0	0	弱效
B62	86.7	98.6	5.6	0	3.3	弱效
B64	95.2	98.0	11.5	0	0	弱效
B65	92.5	98.2	8.4	0	17.8	弱效
B66	97.5	98.7	9.0	0	0	无效
B67	96.4	98.8	2.2	0	0	弱效
B68	95.2	99.5	79.5	0	0	弱效
B75	80.7	98.4	49.6	18.0	25.3	弱效
B77	96.4	96.8	4.5	7.4	0	弱效
B85	91.5	97.5	0	0	0	弱效
C20	70.0	71.1	74.3	79.1	78.4	强效
<hr/>						
C151	58.3	81.3	64.6	42.6	52.3	强效
C152	77.7	81.4	72.5	52.9	40.8	强效
C153	97.8	84.7	72.9	60.1	53.4	强效
C154	92.0	96.2	72.1	63.9	46.0	强效
C71	58.0	51.7	70.3	19.6	11.4	弱效
C72	96.7	78.3	54.1	13.8	43.3	弱效
C74	74.0	53.3	68.4	16.7	23.6	弱效
C158	97.6	85.5	63.6	39.1	0	弱效

## 实验 2:

筛选方法: 磺酰罗丹明 B(sulforhodamine B, SRB)蛋白染色  
法

细 胞 株: HT-29 人肠癌

作用时间: 72\*

结果评定: 无效:  $10^{-5}\text{mol/L} < 85\%$ ;

弱效:  $10^{-5}\text{mol/L} \geq 85\%$  或  $10^{-6}\text{mol/L} > 50\%$ ;

强效:  $10^{-6}\text{mol/L} \geq 85\%$  或  $10^{-7}\text{mol/L} > 50\%$ 。

表 23 HT-29 人肠癌体外筛选试验结果(部分)

对肿瘤细胞生长的抑制率(%)

浓度(M) Compd.	HT-29					评价
	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$	
B53	59.7	86.5	42.7	0	0	弱效
B54	77.9	88.4	0	0	0	弱效
B56	81.0	91.8	14.9	0	0.9	弱效
B59	68.1	88.7	42.8	2.1	9.6	弱效
B60	85.5	88.9	0	0	0	弱效
B65	78.1	91.8	76.6	0	0	弱效
B67	98.8	100	55.6	0	0	弱效
B70	98.2	100	70.8	5.5	0	弱效
B75		93.9	46.8	39.0	4.4	弱效

B76	79.1	92.1	0	0	0	弱效
B84	68.8	86.6	0	0	0	弱效
B85	86.2	89.0	0	0	0	弱效
C19	60.5	46.7	69.1	17.1	15.3	弱效
C20	56.0	54.1	61.3	19.4	0	弱效
C151		71.2	85.0	12.5	0	强效
C152		100	91.6	97.2	37.8	强效
C153	90.2	76.4	51.3	5.5	16.7	无效
C154	80.5	80.4	48.8	39.0	33.6	无效
C71	82.4	87.1	88.0	78.4	23.3	强效
C72	92.6	89.3	67.5	41.6	36.0	弱效
C73	92.4	87.4	91.5	27.5	24.9	强效
C74	84.7	80.6	87.8	66.6	43.9	强效
C155	90.0	87.3	77.2	0	20.4	弱效
C156	91.2	89.7	94.1	54.3	28.3	强效
C157	85.9	87.5	81.5	40.8	6.8	弱效
C158	93.4	87.8	81.2	72.0	58.5	强效
C159	74.6	82.3	69.3	15.4	12.5	弱效
C160	77.5	85.5	40.8	0	0	弱效
C161	87.7	90.0	56.5	0	0	弱效
C162	82.0	83.2	71.1	44.3	20.0	弱效
C163	91.6	74.6	23.5	0	0	弱效

C166	93.1	90.5	0	0	0	弱效
------	------	------	---	---	---	----

### 产业上利用的可能性

本发明的取代[1,3,5]三嗪类化合物的制备方法具有反应条件温和、原料丰富易得、操作及后处理简单等优点。

本发明的取代[1,3,5]三嗪类化合物在计算机虚拟筛选以及环氧合酶和5-脂氧酶(COX-1, COX-2 和 5-LOX)结合实验和动物体内药理试验均证实该类化合物为环氧合酶和5-脂氧酶(COX-2 和 5-LOX)的双重抑制剂，对实验性炎症有较好的预防和治疗作用，并对 Ames 实验和小鼠微核实验有较好的安全性，对胃肠道的副作用明显减弱。

在生物传感技术 Biacore 3000 研究本发明的取代[1,3,5]三嗪类化合物与环氧合酶和5-脂氧酶(COX-1, COX-2 和 5-LOX)的相互作用的模型上，观察到不少化合物在  $10^{-7}$ - $10^{-5}$ M 浓度范围内对此模型均有作用。

本发明的化合物对小鼠角叉菜胶性足肿胀模型，大鼠足跖角叉菜胶致肿模型，小鼠耳二甲苯致炎模型，大鼠佐剂性关节炎（预防原发病变）模型，大鼠佐剂性关节炎（预防继发病变）模型有很好的抗炎作用。

本发明的化合物毒性很低。对 Ames 实验和小鼠微核实验有较好的安全性，对胃肠道无毒副作用。

本发明的取代[1,3,5]三嗪类化合物在抗肿瘤细胞株 HCT-116 人肠癌和 HT-29 人肠癌的体外筛选试验中显示出了较好的抑制活性，不少化合物表现为强效抑制剂。

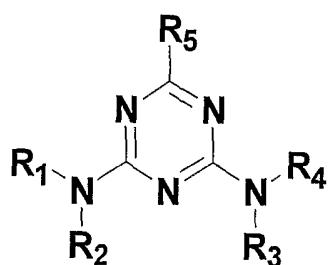
本发明的化合物在 EGFR 细胞测试实验中也显示了  $\mu$ M 级的抑制

活性。

因此，本发明的化合物可用于制备预防和/或治疗炎症性疾病的药物；本发明的化合物也可用于预防和/或治疗和/或辅助治疗肿瘤疾病的药物。

## 权利要求

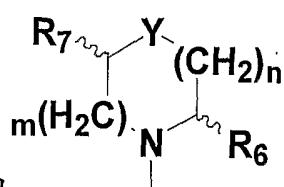
1、一种具有式(I)所示结构的取代[1,3,5]三嗪类化合物、其药学上可接受的盐及溶剂合物或水合物：



(I)

其中，

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  各自独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$  直链或支链烃基、取代或未取代的芳基、芳烷基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷芳基、芳酰基，其中芳基选自苯基、萘基和联苯基，取代基为 1-4 个选自包括卤素、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷氧基、巯基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷硫基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷羰基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷氧羰基、磺酰基的组的基团；并且



$\text{R}_5$  的结构式为  $\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ | \\ \text{Y} \\ | \\ (\text{CH}_2)_n \\ | \\ \text{m}(\text{H}_2\text{C})-\text{N}-\text{R}_6 \end{array}$ ，其中  $\text{R}_6$  和  $\text{R}_7$  各自独立地为选自包括氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷氧基、巯基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷硫基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  酰基、和磺酰基的组的基团； $\text{Y}$  为  $\text{CH}_2$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、或  $\text{RN}$ ，

其中 R 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>直链或支链烃基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羟烷基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧羰基、磺酰基的基团；m，n 各自独立地为 0，1，2 或 3，

或者，R<sub>5</sub>选自羟基、氨基、取代氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷羟基、-C(O)R<sub>8</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sub>8</sub>、-CH<sub>2</sub>CH=CHR<sub>8</sub>、-C(O)OR<sub>8</sub> 或-S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>，其中，x 为 0、1、2 或 3；R<sub>8</sub>为氢、羟基、芳基、杂芳环基、杂脂环基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基。

2、根据权利要求 1 的取代[1,3,5]三嗪类化合物、其药学上可接受的盐及溶剂合物或水合物，其特征在于，所述取代[1,3,5]三嗪类化合物：

N,N'-二苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-氯-N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲磺酰基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻甲磺酰基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间甲磺酰基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；4-(6-氯-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；4-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；2-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；3-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；N-萘基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二萘基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-联苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二联苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-邻三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-间三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(哌嗪-1-取代)-N,N'-对三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(哌嗪-1-取

代)-N, N'-邻三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺;6-(哌嗪-1-取代)-N, N'-间三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺;N-对溴苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-邻溴苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-间溴苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二间溴苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二间溴苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺;N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-邻甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺;N-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-N'-间甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺;N, N'-二间甲基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二邻甲基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二对甲基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-对氯苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-邻氯苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-间氯苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二邻氯苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二对氯苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-间氯苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-邻氟苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二对氟苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-邻氟苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二间氟苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-邻甲氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-间甲氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二对甲氧基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二邻甲氧基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N, N'-二间甲氧基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-对硝基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-邻硝基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺; N-间硝基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺。

代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间硝基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二间硝基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二邻硝基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二对硝基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(3,4-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,3-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,4-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,5-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,6-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(3,5-二甲氧基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二(3,4-二甲氧基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二(2,3-二甲氧基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二(2,4-二甲氧基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二(2,5-二甲氧基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二(2,6-二甲氧基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,3-二氢苯并[1,4]二恶-6-取代)-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-(2,3-二氢苯并[1,4]二恶-6-取代)-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；4-(4-对甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；4-(4-邻甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；4-(4-间甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；3-(4-间甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；3-(4-邻甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；3-(4-对甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；2-(4-对甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；2-(4-邻甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；2-(4-间甲氧基苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；N-对乙氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；

N-邻乙氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间乙氧基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(3,4-二甲基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,3-二甲基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,4-二甲基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,5-二甲基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,6-二甲基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(3,5-二甲基)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(3,4-二甲基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(2,3-二甲基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(2,4-二甲基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(2,5-二甲基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(2,6-二甲基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二(3,5-二甲基)苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对甲硫基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻甲硫基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间甲硫基苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； 4-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯硫酚； 3-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯硫酚； 2-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯硫酚； 4-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯酚； 3-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯酚； 2-(4-苯胺基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-取代氨基)苯酚； N-对甲苯基-N'-对甲硫基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻甲苯基-N'-对甲硫基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间甲苯基-N'-对甲硫基苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-苄基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N, N'-二苄基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(3,4-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-(2,3-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；

N-(2,4-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；  
N-(2,5-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；  
N-(2,6-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；  
N-(3,5-二氯)苯基-N'-苯基-6-(哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二苯基-6-(4-对甲苯磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二苯基-6-(4-甲磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二苯基-6-(4-乙酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二苯基-6-(4-乙氧羰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(4-对甲苯磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(4-甲磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(4-乙酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对甲氧基苯基-N'-苯基-6-(4-乙氧羰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； 4-[4-苯胺-6-(4-甲磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺； 4-[4-苯胺-6-(4-对甲苯磺酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺； 4-[4-苯胺-6-(4-乙酰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺； 4-[4-苯胺-6-(4-乙氧羰基哌嗪-1-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺； 6-(吗啉-4-取代)-N,N'-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-间氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二邻氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二对氯苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-邻甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二邻甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； N,N'-二间甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺； 6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-N'-对三氟甲氧基苯

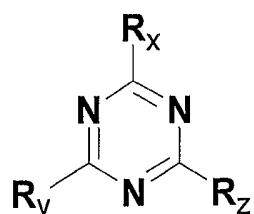
基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-N'-邻三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-N'-间三氟甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对溴苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻溴苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间溴苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对乙氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；4-(6-(吗啉-4-取代)-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯甲酰胺；3-(6-(吗啉-4-取代)-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯甲酰胺；2-(6-(吗啉-4-取代)-4-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯甲酰胺；N-对氟苯基-N'-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(3,4-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,3-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,4-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,5-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(2,6-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-(3,5-二甲氧基)苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；4-(4-苯胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；3-(4-苯胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；2-(4-苯胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；4-(4-对甲氧基苯胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；N-对甲氧基苯基-N'-(2-(吗啉-4-取代)乙基)-N''-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4,6-三胺；N-(2-(吗啉-4-取代)乙基)-N',N''-二苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4,6-三胺；N-苄基-N'-(2-(吗啉-4-取代)乙基)-N''-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4,6-三胺；N-苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲氧基苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻甲氧基苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间甲氧基苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苄基-6-(吗啉-4-取代)-N'-对甲

苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；4-(4-苄胺基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基)苯磺酰胺；N-苄基-N'-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苄基-N'-对氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苄基-N'-邻氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-苄基-N'-间氟苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N,N'-二苄基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；2-[4,6-二苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙醇；3-[4,6-二苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]丙醇；2-[4,6-二苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙胺；2-[4-对甲氧基苯胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙醇；3-[4-对甲氧基苯胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]丙醇；2-[4-对甲氧基苯胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙胺；2-[4-苄胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙醇；3-[4-苄胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]丙醇；2-[4-苄胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]乙胺；4,6-二(吗啉-4-取代)-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺；4-[4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺；N-对甲氧基苯基-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；N-苄基-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；4-氯-6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-胺；4-[4-氯-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-氨基]苯磺酰胺；4-氯-N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；4-氯-N-邻甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；4-氯-N-间甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；N-苄基-4-氯-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；2-氯-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪；2-甲氧基-4,6-二(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪；N-苄基-4-甲氧基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；N-苄基-4-乙氧基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；2,4,6-三(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪；4-甲氧基-N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2-胺；2-[4-(4,6-二对甲氧基苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-取代)哌嗪-1-取代]乙醇；2-[4-(4-对甲氧基苯胺基-6-苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-取代)哌嗪-1-取代]乙醇；2-[4-(4,6-二苯胺基-[1,3,5]-三嗪-2-取代)哌嗪-1-取代]乙醇；N-对甲

硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-对甲氧基苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻甲硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间甲硫基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(吗啉-4-取代)-N-苯基-N'-(吡啶-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(吗啉-4-取代)-N-(吡啶-4-取代)-N'-对甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(吗啉-4-取代)-N-(吡啶-4-取代)-N'-邻甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；6-(吗啉-4-取代)-N-(吡啶-4-取代)-N'-间甲苯基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-对甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-(吡啶-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-邻甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-(吡啶-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺；N-间甲氧基苯基-6-(吗啉-4-取代)-N'-(吡啶-4-取代)-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺。

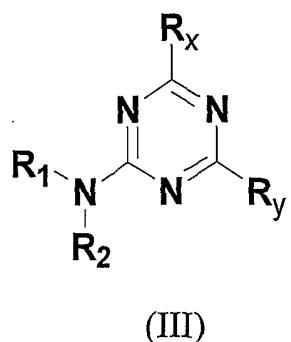
3、权利要求 1 所述通式(I)所示取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物的制备方法，其特征在于包括以下步骤：

(1) 将通式(II)所示化合物在碱性溶剂中于 0-50°C 温度下与取代胺反应，



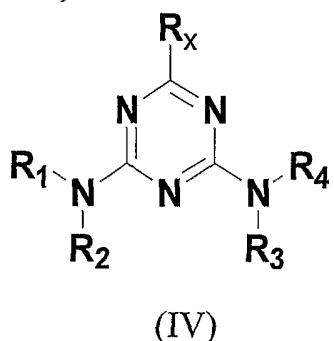
(II)

其中，R<sub>x</sub>为氢、卤素、羟基、巯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烃基胺、或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氨基烷基；R<sub>y</sub>和R<sub>z</sub>分别为氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氨基烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烃基，从而得到通式(III)所示化合物：



其中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>x</sub>和R<sub>y</sub>与通式(I)、(II)中定义相同；

(2) 将通式(III)所示化合物在碱性溶剂中于 20-100°C 温度下与取代胺、取代芳胺、取代芳基烷胺、醇或硫醇等反应，得到通式(IV)所示化合物：



其中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>与通式(I)中定义相同，R<sub>x</sub>与通式 (II) 中定义相同；

(3) 在 0-120°C 下、在碱性溶剂中，将通式(IV)所示化合物与取代脂环胺、取代芳基胺、取代芳基烷胺、醇或硫醇进行反应，得到式(I)所示化合物；

(4) 根据需要，通过本领域常规方法进行成盐反应，或形成溶剂合物或水合物。

4、如权利要求 3 所述的制备方法，其中步骤(1)和步骤(2)中所述的碱性溶剂是用惰性溶剂配制的碱溶液，所述碱选自包括吡啶、三乙胺、4-二甲胺基吡啶、二异丙基乙胺的有机碱和包括碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾的无机碱的组。

5、如权利要求 4 所述的制备方法，其中所述惰性溶剂为一种或多种选自包括四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环的组的溶剂。

6、如权利要求 3 所述的制备方法，其中步骤(3)中所述的碱性溶剂是用极性有机溶剂配制的碱溶液，所述极性有机溶剂为一种或多种选自包括二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氧六环、乙醇、甲醇、丙酮、乙酸乙酯和四氢呋喃的组的溶剂；所述碱为一种或多种选自包括吡啶、三乙胺、4-二甲胺基吡啶(DMAP)、二异丙基乙胺的有机碱和包括碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾的无机碱的组的碱。

7、权利要求 1 所述的取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物作为环氧合酶抑制剂的应用。

8、权利要求 1 所述取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物作为 5-脂氧酶抑制剂的应用。

9、权利要求 1 所述取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物作为环氧合酶和 5-脂氧酶双重抑制剂的应用。

10、权利要求 1 所述取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物在制备预防和/或治疗炎症疾病的药物上的应用。

11、权利要求 1 所述取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物作为 EGFR 酶抑制剂的应用。

12、权利要求 1 所述取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物用于预防和/或治疗和/或辅助治疗癌症的应用。

13、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含治疗有效量的如式(I)所示的取代[1,3,5]三嗪类化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物或水合物和至少一种药学上可接受的载体。

14、如权利要求 13 所述的药物组合物，其特征在于，所述药学上可接受的载体包括离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘油、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水，盐或电解质、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜂蜡和羊毛脂。

15、如权利要求 13 所述的药物组合物用于预防和/或治疗炎症性疾病的应用。

16、如权利要求 13 所述的药物组合物用于预防和/或治疗和/或辅助治疗肿瘤疾病的应用。

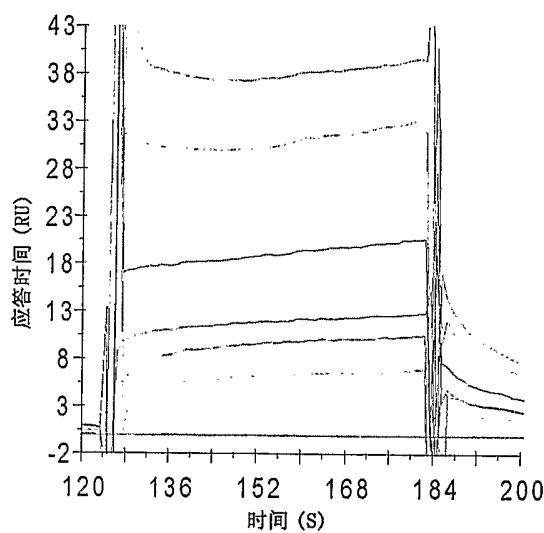


图 1-1

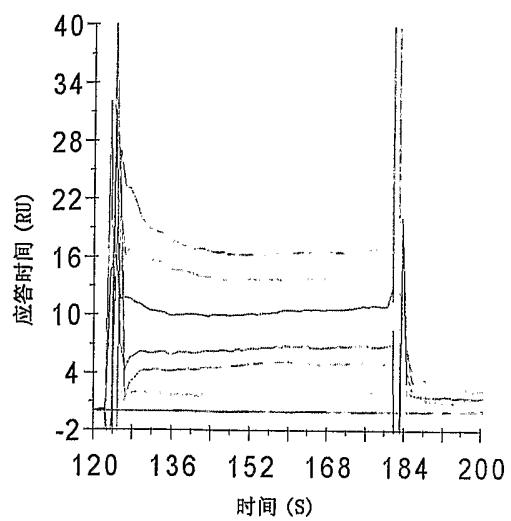


图 1-2

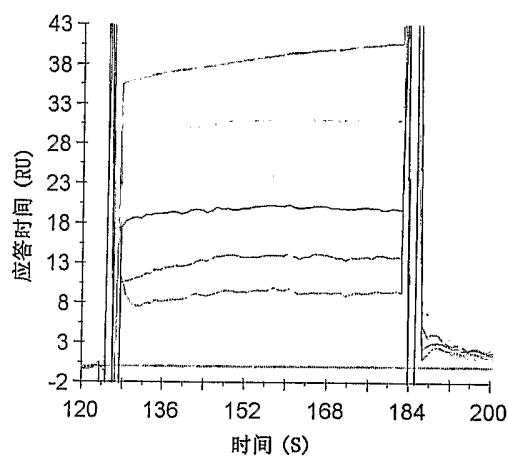


图 1-3

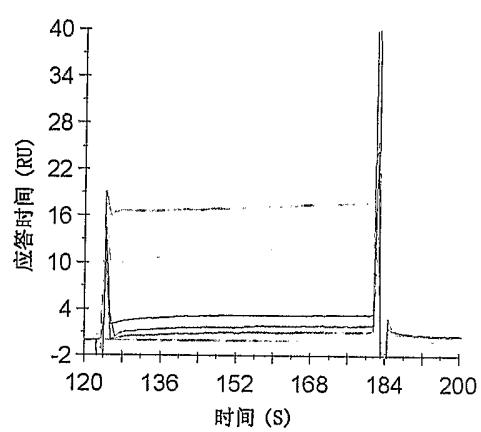


图 1-4

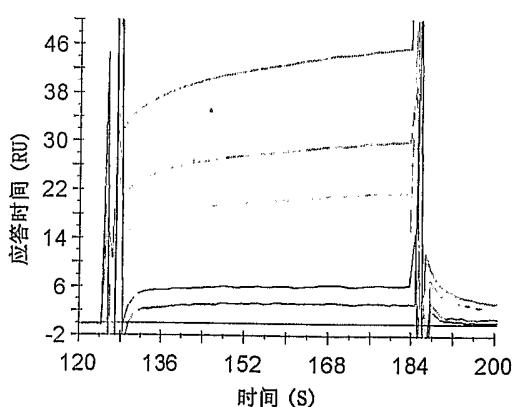


图 1-5

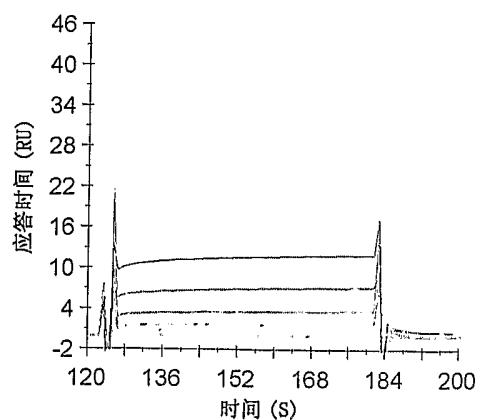


图 1-6

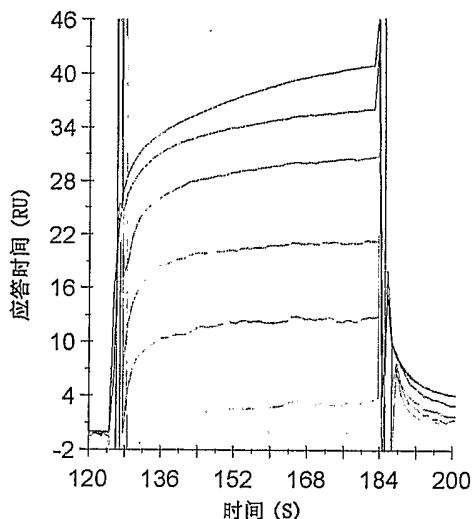


图 1-7

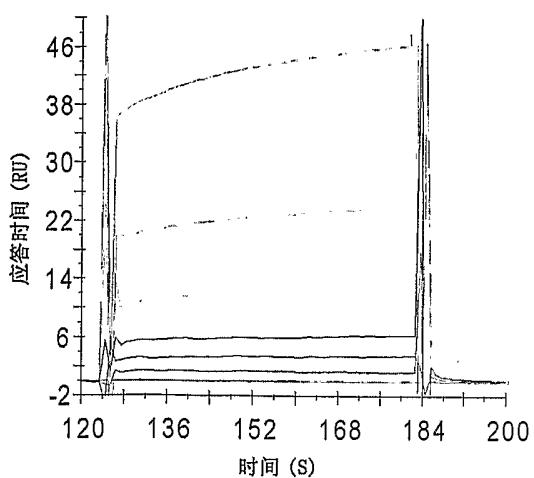


图 1-8

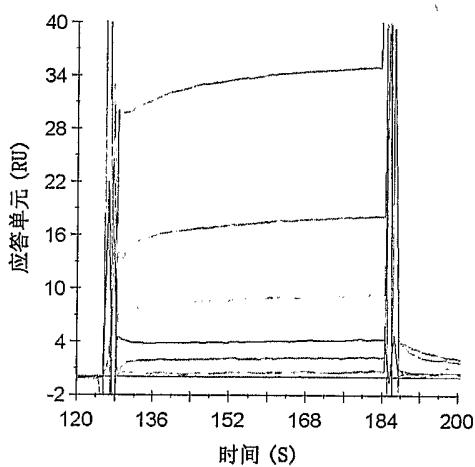


图 1-9

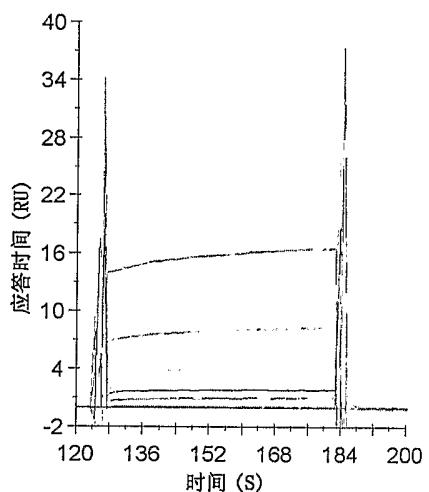


图 1-10

图 1

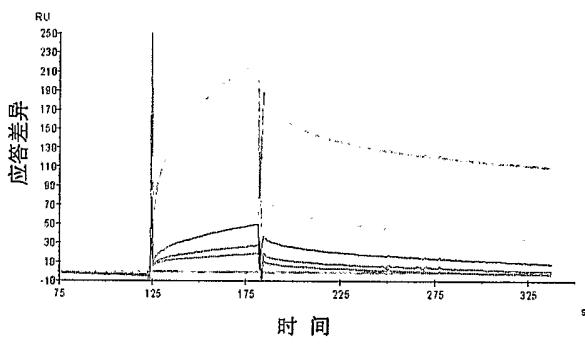


图 2-1

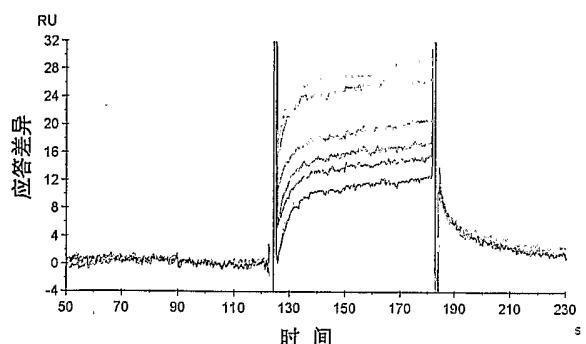


图 2-2

图 2



图 3-1



图 3-2

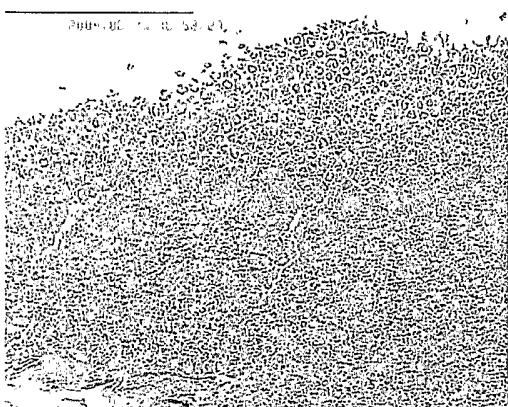


图 3-3

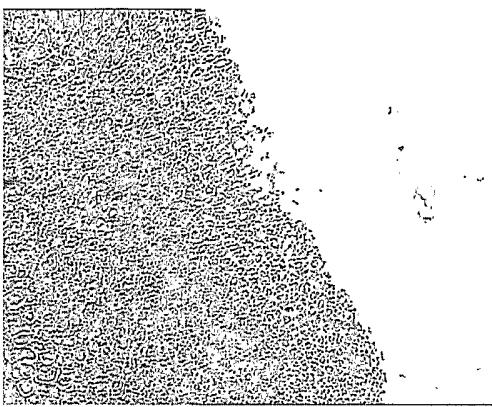


图 3-4

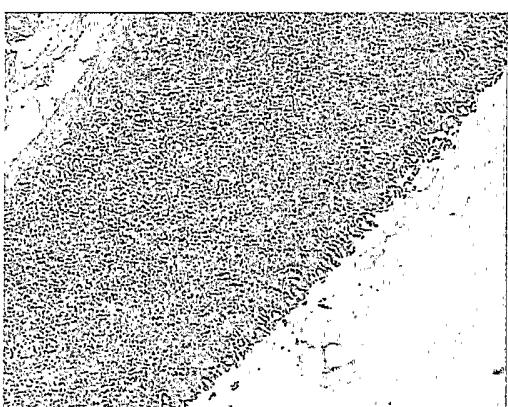


图 3-5

图 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/003428

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

### **See extra sheet**

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)

**IPC 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)

### **See extra sheet**

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<b>WO 2005058875 A1 (SHANGHAI INST MATERIA MEDICA CHINESE AC) , 30. Jun. 2005 (30. 06. 2005) , see the whole document, especially the examples 3, 7, 9, 12, 14, 15 and 17.</b>	<b>1- 10, 13-15</b>
X	<b>US 4269832 A (AMERICAN CYANAMIDE COMPANY), 26. May 1981 (26. 05. 1981) see the whole document, especially the examples 8 and 12.</b>	<b>1, 3-16</b>

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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 Mar. 2007 (12. 03. 2007)	Date of mailing of the international search report 29 · MAR 2007 (29 · 03 · 2007)
Name and mailing address of the ISA/CN China Intellectual Property Office 6 Xitucheng Road., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, the P. R. China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer WANG Qinghua Telephone No. 86-10-62085628



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. <b>PCT/CN2006/003428</b>
---

**CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 251/18 (2006.01) i  
C07D 251/52 (2006.01) i  
C07D 251/54 (2006.01) i  
C07D 401/04 (2006.01) i  
C07D 403/04 (2006.01) i  
C07D 413/04 (2006.01) i  
C07D 417/04 (2006.01) i  
A61K 31/395 (2006.01) i  
A61K 31/435 (2006.01) i  
A61K 31/496 (2006.01) i  
A61K 31/497 (2006.01) i  
A61K 31/5377 (2006.01) i  
A61K 31/5395 (2006.01) i  
A61K 31/541 (2006.01) i  
A61P 29/00 (2006.01) i  
A61P 35/00 (2006.01) i

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

Electronic data base: WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, STN

search terms: triazine, inhibitor, epoxy, synthase, COX-1, COX-2, COX, 5-LOX, EGFR, inflammation, anti-inflammatory, cancer, tumor

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2006/003428

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<b>CN 1625410 A (YAMANOUCHI PHARM CO LTD)</b> , 08. Jun. 2005 (08. 06. 2005) , see the whole document, especially the examples 354-357, 362, 388, 395, 400, 401, 413, 415 and 416.	1
X	<b>EP 0263213 A (THE UPJOHN COMPANY)</b> , 13. Apr. 1988 (13. 04. 1988) , see the whole document, especially the preparation A-14.	1
X	<b>Dhainaut, Alain ET AL. : "New triazine derivatives as potent modulators of multidrug resistance", Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, no. 13, pp. 2481-2496, CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623</b>	1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/CN2006/003428**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Claims 1-16 (in part), which are related to the compounds of formula (I), in which R<sub>5</sub> is heterocyclic and Y=RN, their pharmaceutically acceptable salts and solvates or hydrates, their preparations and uses, and the pharmaceutical compositions thereof.

**Remark on protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/CN2006/003428**

Patent document cited In search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005058875 A1	30.06.2005	CN 1629157 A	22.06.2005
US4269832 A	26.05.1981	IT 1146120 B	12.11.1986
CN 1625410 A	08.06.2005	WO 03066099 A1 AU 2003244463 A1 EP 1479397 A1 KR 20040081485 A JP 2003565522 T MX PA04007590 A US 2006194803 A1 KR 20060030922 A	14.08.2003 02.09.2003 24.11.2004 21.09.2004 26.05.2005 01.01.2005 31.08.2006 11.04.2006
EP 0263213 A	13.04.1988	WO 8701706 A AU 6335686 A NO 871930 A EP 0238545 A DK 8702375 A FI 872107 A ZA 8606097 A JP 63500868 T CN 86106226 A AU 4080689 A AU 4080789 A IL 79702 A IL 98007 A JP 5035158 B NO 176762 B FI 94417 B EP 0263213 B EP 0238545 B1 DE 3650440 G ES 2078890 T3 JP 2768864 B2 MX 185563 B DK 175347 B	26.03.1987 07.04.1987 20.07.1987 30.09.1987 11.05.1987 12.05.1987 15.02.1988 31.03.1988 18.03.1987 07.12.1989 07.12.1989 16.02.1992 16.02.1992 25.05.1993 13.02.1995 31.05.1995 06.09.1995 15.11.1995 21.12.1995 01.01.1996 25.06.1998 11.08.1997 06.09.2004

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/CN2006/003428**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The claims 1-16 in this application relate to the substituted [1,3,5] triazine compounds of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and solvates or hydrates, their preparations and uses, and the pharmaceutical compositions thereof. The compounds of formula (I) include many groups of compounds, but the common structure of 2,4-diamido-[1,3,5]-triazine has been disclosed by the prior art ,e.g., CN1629157A, CN1729179A, US2003044363A, WO03024926A, CN1578773A, US4762833A, US4617390A, US4187304A, US4187305A, WO03002542A, WO0147897A, US2003149041A, EP09333761A et al.. So, the groups of compounds are not linked by common or corresponding special technical features.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I, claims 1-16 (in part), which are related to the compounds of formula (I), in which R<sub>5</sub> is heterocyclic and Y=RN, their pharmaceutically acceptable salts, their preparations and uses, and the pharmaceutical compositions thereof.

Group II, claims 1-16 (in part), which are related to the compounds of formula (I), in which R<sub>5</sub> is heterocyclic and Y=O or S, their pharmaceutically acceptable salts, their preparations and uses, and the pharmaceutical compositions thereof.

Group III, claims 1-16 (in part), which are related to the compounds of formula (I), in which R<sub>5</sub> is heterocyclic and Y=CH<sub>2</sub>, their pharmaceutically acceptable salts, their preparations and uses, and the pharmaceutical compositions thereof.

Group IV claims 1-16 (in part), which are related to the compounds of formula (I), in which R<sub>5</sub> is not heterocyclic, their pharmaceutically acceptable salts, their preparations and uses, and the pharmaceutical compositions thereof.

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2006/003428

**A. 主题的分类**

参见附加页

按照国际专利分类表(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)

IPC 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))

参见附加页

**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	WO 2005058875 A1 (中国科学院上海药物研究所), 30. 6月 2005 (30. 06. 2005), 参见全文, 特别是实施例3、7、9、12、14、15和17	1- 10, 13-15
X	US 4269832 A (AMERICAN CYANAMIDE COMPANY), 26. 5 月.1981 (26. 05. 1981) 参见全文, 特别是实施例8、12	1, 3-16
X	CN 1625410 A (山之内制药株式会社), 08. 6 月 2005 (08. 06. 2005), 参见全文, 特别是实施例 354—357、362、388、395、400、401、 413、415 和 416	1

 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

“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

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

12. 3 月 2007 (12. 03. 2007)

国际检索报告邮寄日期

29 · 3 月 2007 (29 · 03 · 2007)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)  
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

王青华

电话号码: (86-10)62085628

华 王  
印 青

## 主题的分类

C07D 251/18 (2006.01) i  
C07D 251/52 (2006.01) i  
C07D 251/54 (2006.01) i  
C07D 401/04 (2006.01) i  
C07D 403/04 (2006.01) i  
C07D 413/04 (2006.01) i  
C07D 417/04 (2006.01) i  
A61K 31/395 (2006.01) i  
A61K 31/435 (2006.01) i  
A61K 31/496 (2006.01) i  
A61K 31/497 (2006.01) i  
A61K 31/5377 (2006.01) i  
A61K 31/5395 (2006.01) i  
A61K 31/541 (2006.01) i  
A61P 29/00 (2006.01) i  
A61P 35/00 (2006.01) i

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))

数据库: WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, STN

检索词: 三嗪, 抑制剂, 环氧合酶, 脂氧酶, 表皮生长因子受体, 炎症, 抗炎, 癌症, 肠癌,  
triazine, inhibitor, epoxy, synthase, COX-1, COX-2, COX, 5-LOX, EGFR, inflammation,  
anti-inflammatory, cancer, tumor

## C(续). 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	EP 0263213 A (THE UPJOHN COMPANY), 13. 4月 1988(13. 04. 1988), 参见全文, 特别是制备例 A-14	1
X	Dhainaut, Alain ET AL. : "New triazine derivatives as potent modulators of multidrug resistance", Journal of Medicinal Chemistry, 1992 年, 第 35 卷, 第 13 期, 第 2481-2496 页, CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623 实施例 86 和 87	1

**第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)**

按条约17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1.  权利要求:

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

2.  权利要求:

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,  
具体地说:

3.  权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

**第III栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)**

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

参见附页

1.  由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2.  由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3.  由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。  
具体地说, 是权利要求:

4.  申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明;  
包含该发明的权利要求是:

权利要求1—16涉及通式(I)  $R_5$ 为含氮杂环且  $Y=RN$  的化合物、其药学上可接受的盐及溶剂合物或水合物, 其制备方法, 其应用及其药物组合物的技术方案。

关于异议的说明:  申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 缴纳了异议费。

申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未缴纳异议费。

缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2006/003428

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2005058875 A1	30.06.2005	CN 1629157 A	22.06.2005
US4269832 A	26.05.1981	IT 1146120 B	12.11.1986
CN 1625410 A	08.06.2005	WO 03066099 A1 AU 2003244463 A1 EP 1479397 A1 KR 20040081485 A JP 2003565522 T MX PA04007590 A US 2006194803 A1 KR 20060030922 A	14.08.2003 02.09.2003 24.11.2004 21.09.2004 26.05.2005 01.01.2005 31.08.2006 11.04.2006
EP 0263213 A	13.04.1988	WO 8701706 A AU 6335686 A NO 871930 A EP 0238545 A DK 8702375 A FI 872107 A ZA 8606097 A JP 63500868 T CN 86106226 A AU 4080689 A AU 4080789 A IL 79702 A IL 98007 A JP 5035158 B NO 176762 B FI 94417 B EP 0263213 B EP 0238545 B1 DE 3650440 G ES 2078890 T3 JP 2768864 B2 MX 185563 B DK 175347 B	26.03.1987 07.04.1987 20.07.1987 30.09.1987 11.05.1987 12.05.1987 15.02.1988 31.03.1988 18.03.1987 07.12.1989 07.12.1989 16.02.1992 16.02.1992 25.05.1993 13.02.1995 31.05.1995 06.09.1995 15.11.1995 21.12.1995 01.01.1996 25.06.1998 11.08.1997 06.09.2004

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

本申请权利要求 1—16 涉及式 (I) 所示结构的取代[1,3,5]三嗪类化合物、其药学上可接受的盐及溶剂合物或水合物，其制备方法、其应用及其药物组合物。式 (I) 化合物概括了大量不同类型的化合物，其共同结构 2,4-二氨基-[1,3,5]-三嗪已被现有技术所公开，例如 CN1629157A、CN1729179A、US2003044363A、WO03024926A、CN1578773A、US4762833A、US4617390A、US4187304A、US4187305A、WO03002542A、WO0147897A、US2003149041A、EP09333761A 等等（这些文献公开的部分化合物落在式 (I) 化合物的范围内，破坏了式 (I) 化合物的新颖性），因此权利要求 1—16 没有通过相同或者相应的特定技术特征相互关联，其定义了多项不同的发明，而这些发明没有通过一个总的发明构思相互联系。因此，本申请不具备 PCT 实施细则 13.1 和 13.2 规定的发明单一性。

本申请包括下列四组发明，这四组发明没有由一个总的发明构思联系在一起（PCT 实施细则 13.1）。如果要检索所有发明，必须缴纳附加检索费。

第一组：权利要求 1—16 涉及通式 (I)  $R_5$  为含氮杂环且  $Y=RN$  的化合物、其药学上可接受的盐及溶剂合物或水合物，其制备方法，其应用及其药物组合物。

第二组：权利要求 1—16 涉及通式 (I)  $R_5$  为含氮杂环且  $Y=O$  或  $S$  的化合物、其药学上可接受的盐及溶剂合物或水合物，其制备方法，其应用及其药物组合物。

第三组：权利要求 1—16 涉及通式 (I)  $R_5$  为含氮杂环且  $Y=CH_2$  的化合物、其药学上可接受的盐及溶剂合物或水合物，其制备方法，其应用及其药物组合物。

第四组：权利要求 1—16 涉及通式 (I)  $R_5$  不为含氮杂环的化合物、其药学上可接受的盐及溶剂合物或水合物，其制备方法，其应用及其药物组合物。