1,3,5-三嗪类化合物生物活性研究进展

王梦园[1,2#], 郝雨濛[2#], 张大志[2], 王晓波[1*], 谢 斐[2*]

(1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 海军军医大学药学院, 上海 200433)

摘要: 作为一类重要的含氮杂环, 1,3,5-三嗪具有结构对称性强、易功能化修饰、生物活性广等特点, 是药物化学研究中的优势骨架。本文系统综述了近5年 (2021～2025年) 1,3,5-三嗪类化合物研究进展, 重点归纳了活性化合物的结构特点、构效关系与作用机制, 旨在为新型三嗪类药物研发提供参考。结果表明1,3,5-三嗪类化合物在抗微生物 (抗细菌、抗真菌、抗病毒) 方面, 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐药大肠杆菌、白念珠菌活性优异, 兼具高效、广谱、抗耐药特性。抗肿瘤方面, 其通过靶向PD-L1、PI3K/mTOR、EGFR等靶点, 诱导细胞凋亡或周期阻滞, 对肺癌、乳腺癌、胰腺癌等多种肿瘤细胞抑制效果显著。此外, 该类化合物还具备抗惊厥、神经改善、抗疟、抗高血糖、抗炎等药理或多重活性。然而, 部分化合物存在靶点机制不明、药效有待提升等问题, 仍需深入研究, 以期为相关疾病治疗提供新化学实体。

关键词: 1,3,5-三嗪; 生物活性; 抗微生物; 抗肿瘤; 研究进展

中图分类号: R914 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)08-2879-18

Recent advances in the biological activities of 1,3,5-triazine derivatives

WANG Meng-yuan[1,2#], HAO Yu-meng[2#], ZHANG Da-zhi[2], WANG Xiao-bo[1*], XIE Fei[2*]

(*1. School of Chinese Materia Medic, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China*)

Abstract: As a prominent class of nitrogen-containing heterocycles, 1,3,5-triazines are characterized by their rigid, symmetrical structures, ease of functionalization, exceptional biological activities, making them a privileged scaffold in medicinal chemistry. This paper provides a systematic review of the research progress on 1,3,5-triazine derivatives over the past five years (2021−2025), covering their structure-activity relationships and mechanisms of action. Results indicate that 1,3,5-triazine compounds exhibit promising antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, drug-resistant *Escherichia coli*, and *Candida albicans*. Furthermore, certain 1,3,5-triazine compounds target PD-L1, PI3K/mTOR, or EGFR, thereby inducing apoptosis or cell cycle arrest and inhibiting tumor cell growth. In addition, these compounds also have anticonvulsant, neuroprotective, antimalarial, antihyperglycemic, and anti-inflammatory properties. However, several 1, 3, 5-triazine compounds lack clear mechanisms and possess unsatisfactory efficacy, requiring further in-depth research to develop new chemical entities.

Key words: 1,3,5-triazine; biological activity; antimicrobial; antitumor; research advance

三嗪 (triazine) 是一类含三个氮原子的六元芳杂环化合物, 包含3种异构体 (图1)。环上三个氮原子均采取 sp^2 杂化, 环内所有原子共平面。在3种异构体中, 1,3,5-三嗪 (均三嗪, s-triazine) 是三嗪异构体中研究最早、最广泛的一类。据报道, 1,3,5-三嗪衍生物具有重要的工业应用价值, 涵盖催化剂、电极材料、高分子材料、紫外吸收剂、金属防腐剂、除草剂等领域, 同时还

收稿日期: 2026-01-13; 修回日期: 2026-03-22.
基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (82304302).
#共同第一作者.
*通讯作者 Tel:15337713558, E-mail: wxbbenson0653@sina.com;
Tel: 86-21-81871226, E-mail: xiefei3032011003@sina.com
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2026-0051

具备抗微生物、抗肿瘤、抗惊厥、抗炎等多种药理作用。相较于其他含氮杂环, 1,3,5-三嗪环独特优势在于结构对称性强、化学性质稳定、2,4,6位可灵活引入各种取代基团, 便于构建多样化骨架、调控理化性质和改善生物活性。其局限在于某些单/二取代衍生物溶解性低, 中间体分离纯化难度较大; 合成时需严格控制反应条件, 避免过度取代; 虽有获批上市药物, 如曲他胺、恩西地平、阿米三嗪, 但数量少于嘧啶类和喹唑啉类, 临床转化案例相对较少。本文系统总结了近5年1,3,5-三嗪类化合物在多种生物领域的研究进展, 按照时间顺序和药理作用, 归纳了活性化合物的结构特点、构效关系与作用机制, 为新型三嗪类药物研发提供参考。

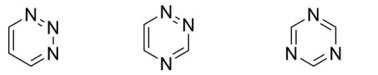


Figure 1 Chemical structures of triazine isomers

1 抗微生物活性

1.1 抗细菌活性 2021年Green等[1]报道了1-取代吡咯-2-基-1,3,5-三嗪化合物的设计合成和抗菌活性 (图2)。大部分化合物对金黄色葡萄球菌, 包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), 抑制效果好。化合物**1a**对多数MRSA菌株均有强效抑制, 最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 为0.95 μmol·L^{-1}, **1b**和**1c**在1×和4×MIC浓度下能显著抑制MRSA生长, 效果优于阿米卡星, 但对成熟生物被膜无破坏作用。构效关系表明, R为苯基或环己基有利于抗菌活性; R_1为六元或七元氮杂环取代优于五元或八元氮杂环; R_2咪唑取代是抗菌活性的关键, 若分子中含有双咪唑取代则活性降低。安全性方面, 活性化合物细胞毒性低, 无明显溶血作用。该类化合物的作用机制和体内抗菌药效有待后续考察。

2022年Xia等[2]针对细菌DNA回旋酶, 设计合成了系列苯基噻唑-吡唑-1,3,5-三嗪化合物, 化合物**2**效果最优 (IC_{50} = 1.62 μmol·L^{-1}, 图2), 对头孢噻肟耐药菌CREC106的MIC为1.95 μg·mL^{-1}, 与新生霉素相当。构效关系表明, 苯环对位引入氟、氯、硝基等吸电子基团 (electron-withdrawing groups, EWGs) 活性优于甲基、甲氧基、羟基等给电子基团 (electron-donating groups, EDGs)。在CREC106诱导的小鼠尿路感染模型中, 化合物**2**口服给药3天可剂量依赖性降低肾脏细菌载量, 具有体内保护效果。该工作为发现新型高效抗耐药的抗菌药物, 提供了候选化合物, 相关药代动力学/药效学及成药性评价需进一步开展。

2022年Dhiman等[3]针对多重/广泛耐药铜绿假单胞菌, 将妥布霉素 (tobramycin, TOB)、环丙沙星 (ciprofloxacin, CIP)、利福平等细胞膜靶向药物, 通过1,3,5-三嗪环连接设计合成了5种嵌合抗生素佐剂。化合物**3** (TOB-TOB-CIP, 图2) 活性最优, 体外能与CIP、左氧氟沙星、莫西沙星等氟喹诺酮类药物产生协同作用, 恢复铜绿假单胞菌对抗生素的敏感性。机制研究表明, **3**通过破坏细胞膜, 促进抗生素胞内积累, 为治疗耐药革兰阴性菌感染提供了新分子。

1.2 抗真菌活性 2022年Mena等[4]从化合物库中筛选出一种具有抗真菌潜力的1,3,5-三嗪化合物**4** (图2), 对白念珠菌MIC为50 μg·mL^{-1}, 并对临床分离的氟康唑或卡泊芬净耐药菌株有效。**4**可抑制白念珠菌生物被膜形成, 减少细胞壁甘露聚糖层厚度。初步构效关系表明, 乙烯基连接的苯胺对位甲氧基取代有利于抗真菌活性, 多取代或无取代活性均降低。**4**在秀丽隐杆线虫体内具有保护效果, 能将感染线虫的存活率提升至30%。机制研究表明, **4**上调线虫*LYS1*、*LYS7*、*CNC4*等抗菌基因表达, 增强宿主先天免疫应答。后续需开展进一步结构优化研究, 提高抗真菌活性, 增加对其他致病真菌的筛选和安全性评价。

2022年Xie等[5]以ENOblock为先导物开展结构改造, 得到了系列含有硫代氨基脲片段的1,3,5-三嗪化合物。化合物**5a**～**d** (图2) 协同效果优异, 0.5 μg·mL^{-1}可将氟康唑的MIC从大于64 μg·mL^{-1}降至0.5～2.0 μg·mL^{-1}, 最低分数抑菌浓度指数 (fractional inhibitory concentration index, FICI) 为0.016。**5c**单用时对新型隐球菌和光滑念珠菌均表现出强抑制活性 (MIC ≤ 0.125 μg·mL^{-1})。构效关系表明, 硫代氨基脲是关键药效团, 将其替换为氨基脲或环化后协同活性丧失; 末端苯环上氯、甲基、三氟甲基等可增强协同效果, 其中硝基修饰的**5d**活性最优。**5c**和**5d**在0.062 5 μg·mL^{-1}下与氟康唑联用, 可提高氟康唑对白念珠菌生物被膜的抑制率。此外, **5c**和**5d**对人脐静脉内皮细胞毒性低, 安全性好。该类化合物的抗真菌作用机制、成药性及体内药效有待考察。

2023年Conrad等[6]从靶向哺乳动物疾病的药物中筛选出1,3,5-三嗪化合物**6** (图2)。体外实验表明, **6**对实验室和临床分离的白念珠菌均具有杀菌活性, MIC为8～16 μg·mL^{-1}, 且抗菌谱广, 对热带念珠菌、近平滑念珠菌、光滑念珠菌等非白念珠菌及酿酒酵母菌同样有效, MIC为4～8 μg·mL^{-1}。**6**在1～4 μg·mL^{-1}下可抑制白念珠菌菌丝形成。机制研究表明, **6**在人癌细胞中靶向线粒体prohibitin蛋白 (PHB1、PHB2), 但白念珠菌PHB1/PHB2单/双/三突变株中活性与野生型一致, 且

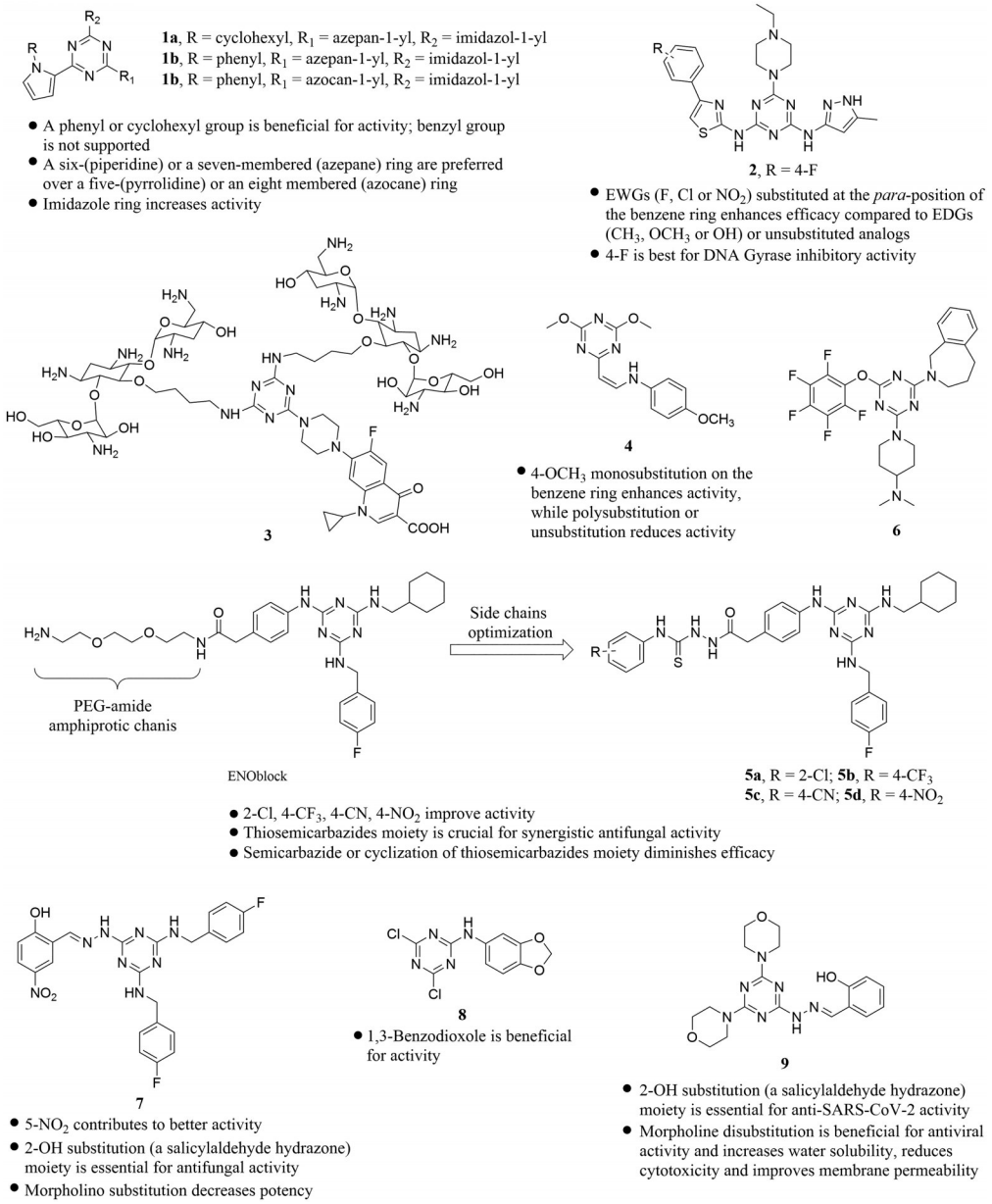


Figure 2 Chemical structures and structure-activity relationships of compounds **1**–**9**

不影响线粒体膜电位, 提示其存在不同于哺乳动物细胞的作用机制。该类化合物的构效关系和作用机制需要进一步明确。

2024年Xie等[7]报道了多种含有腙类结构的1,3,5-三嗪化合物。化合物**7** (图2) 与氟康唑联用对氟康唑耐药白念珠菌表现出强协同效应, FICI为0.094～0.38, 可将氟康唑的MIC从大于64 μg·mL^{-1}降至1.0～8.0 μg·mL^{-1}。单用时, **7**对耐药白念珠菌、耳念珠菌等的MIC为1.0～16.0 μg·mL^{-1}, 且抗菌谱广, 对新型隐球菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌等均有抑制作用 (MIC = 0.5～16.0 μg·mL^{-1})。**7**在2 μg·mL^{-1}下可抑制白念珠菌菌丝形成, 4 μg·mL^{-1}时能显著抑制生物被膜生成。构效关系显示, 水杨醛腙结构是产生抗真菌活性的关键; 苯环5位引入硝基有利于活性提高; 三嗪环另外两侧吗啉取代, 活性降低。初步机制研究表明, 化合物不影响真菌甾醇合成通路, 而是通过破坏真菌细胞壁发挥作用。体内实验中, 10 mg·kg^{-1}的**7**可显著降低系统性白念珠菌感染小鼠的肾脏真菌载量, 且代谢稳定性良好。该化合物具体的抗真菌作用靶点和成药性评价有待深入研究。

2025年Jiang等[8]筛选出1,3,5-三嗪化合物**8** (图2), 其与氟康唑联用对耐药白念珠菌具有显著的协同作用, FICI为0.15～0.17。联用后**8**可增加细胞壁几丁质和β-1,3-葡聚糖暴露, 破坏细胞壁完整性, 该结果与

7的作用方式相似, 但两者除三嗪母核相同外, 在化学结构上区别较大。RT-PCR实验显示, 联用组的细胞壁合成基因*WSC1*、*WSG2*、*FKS1*表达量明显下调。透射电镜下可见联合组真菌胞质溶解, 细胞壁及细胞膜崩解, 而单独用药仅破坏细胞壁及细胞膜, 且程度较轻。在小鼠系统性白念珠菌感染模型里, **8**与氟康唑联用能恢复小鼠体重, 降低肾脏真菌载量。**8**与氟康唑联用对人支气管上皮细胞和小鼠单核巨噬细胞毒性低, 表明安全性好。

1.3 抗病毒活性 2022年Cesarini等[9]合成了多种含有腙类结构的1,3,5-三嗪衍生物。化合物**9** (图2) 活性最优对SARS-CoV-2的IC_{50}达12.1 μmol·L^{-1}, 且细胞毒性低。构效关系显示, 三嗪环上双吗啉取代与水杨醛腙结构是产生抗病毒活性的关键。其作用机制与抑制人RNA解旋酶DDX3X相关 (IC_{50} = 6.6 μmol·L^{-1}), 该酶参与病毒复制过程。ADME预测表明, **9**水溶性高, 膜通透性良好, 且在人肝微粒体和血浆中稳定性优异。其他衍生物无明显抗SARS-CoV-2活性。该化合物体内药效有待进一步评价。

1.4 广谱抗微生物活性 2022年Noureen等[10]合成了两种磺酰胺-1,3,5-三嗪化合物**10a**和**10b** (图3)。化合物对4种细菌 (大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、酿脓链球菌、铜绿假单胞菌) 和两种真菌 (黑曲霉菌、酿酒酵母菌) 表现出中等至良好的抑制活性。抗菌方面, **10a**对枯草芽孢杆菌的抑制圈为28 mm, 优于链霉素; **10b**对大肠杆菌的抑制圈为35 mm。抗真菌方面, **10b**对普通裂褶菌的MIC为150 μg·mL^{-1}, 优于氟康唑。两种化合物溶血率低, 与牛血清白蛋白存在相互作用, 可能影响药物转运。该类化合物的构效关系、体内药效和成药性需要后续研究。

2023年Murhekar等[11]测试以*N*-(吡嗪-2-基)-1,3,5-三嗪为骨架的化合物**11a**～**c** (图3) 抗微生物活性。抗菌方面, **11a**对大肠杆菌效果显著 (抑菌圈13 mm), 对荧光假单胞菌和金黄色葡萄球菌呈中等活性; **11b**对大肠杆菌有效, **11c**无抗菌活性。抗真菌方面, 三者均对白念珠菌有抑制作用 (抑菌圈12～13 mm), 对黑曲霉菌无活性。抗病毒方面, **11a**无抗病毒活性, **11b**抗登革热病毒活性最强 (抑菌圈19 mm), 对乙肝病毒呈中等活性, **11c**抗乙肝病毒效果最优 (抑菌圈20 mm)。

2023年Maliszewski等[12]合成多种含烷基化片段的1,3,5-三嗪衍生物, 评估其抗微生物活性及作用机制。化合物**12a**～**c** (图3) 活性最优, 对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌等革兰阳性菌的MIC为7.81～62.5 μg·mL^{-1}, 其中**12b**对藤黄微球菌的MIC优于链霉素, **12a**～**c**对白念珠菌的MIC为7.81～62.5 μg·mL^{-1}, 优于酮康唑和制霉菌素。该类化合物对大肠杆菌等革兰阴性菌及烟曲霉菌等丝状真菌活性较弱。机制研究表明, **12a**～**c**可抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌DNA回旋酶, 阻断超螺旋DNA松弛过程, 从而抑制细菌增殖。

2024年Zala等[13]采用杂合原理, 合成了系列苯并噻唑或香豆素取代的1,3,5-三嗪化合物。该类分子对革兰阳/阴性菌的MIC为12.5～500 μg·mL^{-1}, 抗白念珠菌的MIC为250～1 000 μg·mL^{-1}, 抗结核分枝杆菌MIC为12.5～500 μg·mL^{-1}; 化合物**13a**～**c** (图3) 对大部分测试细菌抑制效果显著。构效关系显示, 苯环上引入三氟甲基有利于活性提高; 1,3,5-三嗪与4-氨基吡啶、苯并噻唑/香豆素杂合, 抗细菌效果最佳; 与2-氨基吡啶、苯并噻唑组合, 抗结核活性最佳。计算机模拟表明, **13a**能通过氢键和疏水作用稳定结合金黄色葡萄球菌二氢蝶酸合成酶的活性口袋, 表明其可通过抑制该酶从而发挥较好的抗菌活性。

含额外氮或硫供体原子的三嗪衍生物具有强螯合能力, 能与多种金属离子络合。2021年Soliman等[14]在酸性介质中通过**14** (BPMT, 图3) 与三氯化铁反应, 合成铁 (III) 配合物 [Fe(BMPT)Cl_2(CH_3OH)]。该配合物对金黄色葡萄球菌、蜡状芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌等革兰阳性菌, 大肠杆菌、铜绿假单胞菌等革兰阴性菌及白念珠菌均具广谱中等的抗菌活性, MIC为6.2～7.9 mmol·L^{-1}, 但相较于阿莫西林和氨苄西林活性略低。2023年Fathalla等[15]以**15** (DPMT, 图3) 为配体, 合成了两种镍 (II) 配位物 [Ni(DMPT)(H_2O)$_3$](NO_3)$_2$·3H_2O和[Ni(DMPT)(H_2O)$_3$](NO_3)$_2$·H_2O。游离配体对所有测试微生物均无活性, 而配合物 [Ni(DMPT)(H_2O)$_3$](NO_3)$_2$·3H_2O表现出一定抗菌活性, 对革兰阳性菌枯草芽孢杆菌的抑制圈为12 mm, 对革兰阴性菌大肠杆菌的抑制圈为11 mm, MIC均为1 250 μg·mL^{-1}, 但对烟曲霉菌、白念珠菌等真菌及金黄色葡萄球菌、普通变形杆菌无抑制作用。2023年Fathalla等[16]将**15**中的吗啉环替换为哌啶环得到配体**16** (DPPT, 图3), 合成了两种镍 (II) 配位物 [Ni(DPPT)$_2$](NO_3)$_2$·1.5H_2O和[Ni(DPPT)(NO_3)Cl]·EtOH。游离配体抗菌活性微弱, 而两种配合物均表现出显著的抗菌和抗真菌活性, 且对革兰阳性菌和真菌的抑制效果优于革兰阴性菌。配合物 [Ni(DPPT)$_2$](NO_3)$_2$·1.5H_2O对烟曲霉菌和白念珠菌的抑制圈分别为20和21 mm, 配合物 [Ni(DPPT)(NO_3)Cl]·EtOH对枯草芽孢杆菌的MIC为78 μg·mL^{-1}; 二者对白念珠菌的抑制效果与酮康唑相当, MIC均为312 μg·mL^{-1}。

2025年Al-Karmalawy等[17]以**17a**为先导物, 设计合成了含有苯磺酰胺和腙类结构的1,3,5-三嗪化合物 (图3)。体外抗菌结果显示, 化合物**17b**～**d**活性最优,

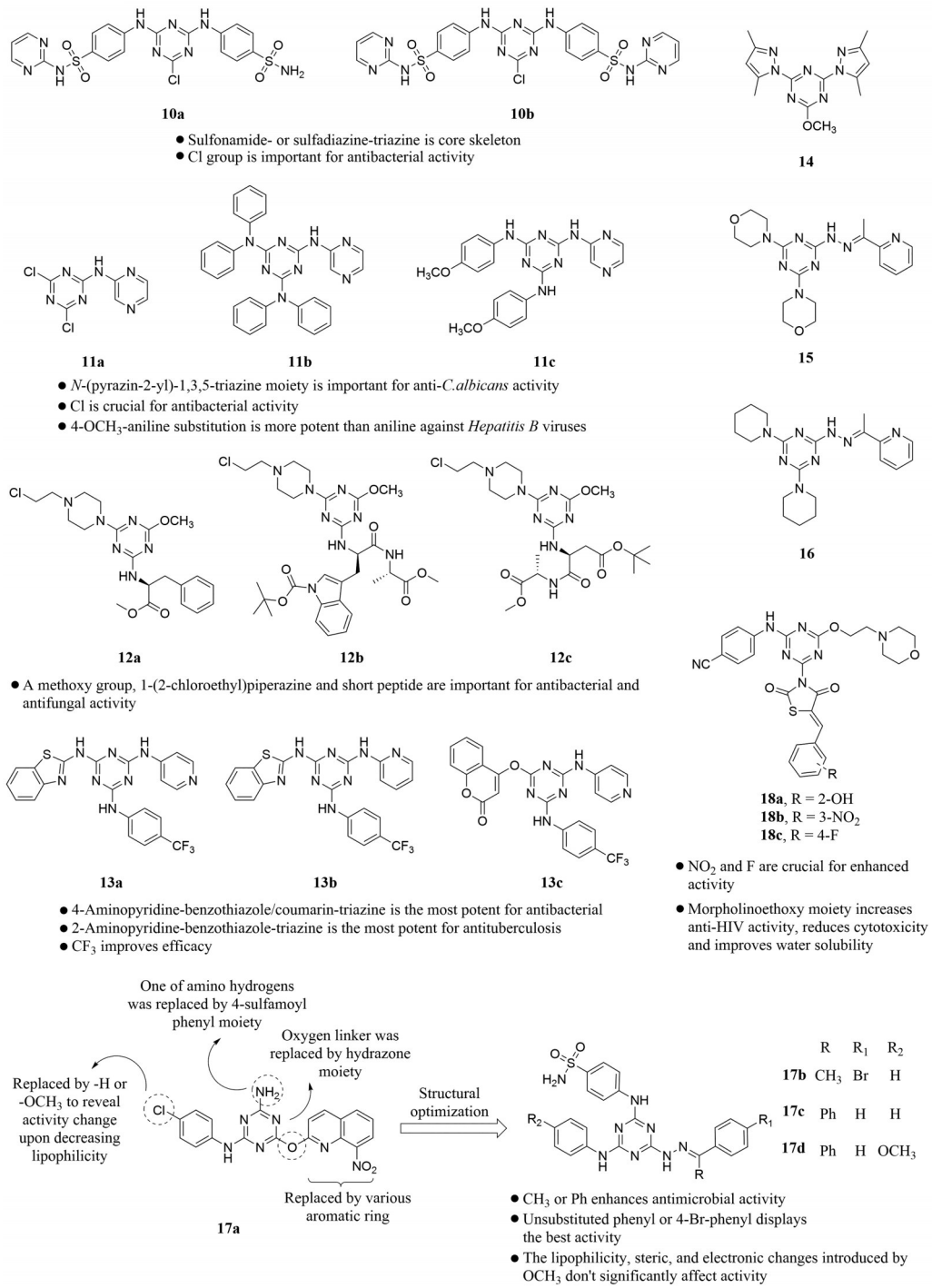


Figure 3 Chemical structures and structure-activity relationships of compounds **10**−**18**

其中 **17b** 对金黄色葡萄球菌的 MIC 为 62.5 μg·mL^{-1}, **17c** 对白念珠菌和聚团肠杆菌的 MIC 为 62.5 μg·mL^{-1}, **17d** 对聚团肠杆菌的 MIC 为 62.5 μg·mL^{-1}, 三者还具较强的抗生物被膜活性。细菌蛋白渗漏实验表明, 化合物对细胞膜破坏作用显著。分子对接显示, **17b**～**d** 与 DNA 回旋酶 Ser1084、Arg458 等关键残基形成氢键、π-π 堆积作用, 结合能稳定, 由此利于产生抗菌活性。值得注意的是, 腙类结构也存在于抗真菌化合物 **7** 和抗病毒化合物 **9** 中, 具有广泛生物活性, 但各自的作用机制可能不同。

2025 年 Singh 等[18]报道了噻唑烷二酮取代 1,3,5-三嗪衍生物的设计、合成与活性研究。化合物 **18a** (图 3) 为抗 HIV-1 先导物, 计算机模拟证实其与 HIV-1 逆转录酶结合稳定, 细胞实验中 EC_{50} 达 125.1 nmol·L^{-1}, 能有效抑制病毒复制, 部分化合物亦对 SARS-CoV-2 复制有显著抑制作用。抗菌实验表明, 含有吗啉乙氧基侧链

的衍生物活性优于伯氨取代的衍生物, 且对革兰阴性菌的抑制效果强于革兰阳性菌。**18b** 和 **18c** 对铜绿假单胞菌生物被膜抑制活性分别为 12.5、6.25 μg·mL^{-1}。该类化合物兼具抗病毒和抗细菌的双重活性, 体内药效评价待开展验证。

2 抗肿瘤活性

2.1 作用于激酶靶点 2022年Shawish等[19]设计合成了含有氨基吡唑吲哚片段的1,3,5-三嗪化合物, 旨在开发EGFR/CDK2双靶点抗癌药物。化合物 **19a**～**c** (图4) 抑制活性出色, 对人非小细胞肺癌A549细胞和人乳腺癌MCF-7细胞的 IC_{50} 为 2.32～3.30 μmol·L^{-1}, 对正常人皮肤成纤维HDFs细胞的 IC_{50} 为 3.78～14.00 μmol·L^{-1}, 毒性低于多柔比星。酶抑制实验表明, **19b** 对EGFR的 IC_{50} 为 34.1 nmol·L^{-1}, 优于厄洛替尼, 10 μmol·L^{-1} 浓度下对EGFR和CDK2的抑制率分别达93.6%和91.4%。**19b** 通过上调p53、Bax及Caspase-3/8/9等蛋白表达, 下调Bcl-2的相对水平, 诱导A549细胞凋亡。分子对接显示, **19b** 与EGFR的Met769形成氢键, 与CDK2的Lys89形成离子−偶极相互作用, 从而稳定结合。**19b** 对这两种蛋白的高结合亲和力与其抑制活性相匹配, 同时验证了化合物双靶点抑制的作用机制。

2022年Shawish等[20]合成了系列二甲基吡唑-1,3,5-三嗪衍生物, 旨在开发靶向EGFR/PI3K/AKT/mTOR信号通路的抗癌药物。衍生物对MCF-7、人结肠癌HCT-116、人肝癌HepG2细胞均有抑制活性, 化合物 **20** (图4) 活性最优, 对HCT-116、MCF-7和HepG2细胞的 IC_{50} 分别为 0.50、4.53 和 3.01 μmol·L^{-1}。机制研究表明, **20** 对EGFR的 IC_{50} 为 61 nmol·L^{-1}, 优于厄洛替尼, 同时可显著抑制PI3K/AKT/mTOR通路, 上调p53、Bax及Caspase-3/8/9等表达, 下调Bcl-2水平。该化合物体内药效待进一步考察。

2023年Tang等[21]以PI3K抑制剂ZSTK474为先导物, 开发新型PI3Kα选择性抑制剂。利用电子等排将ZSTK474一侧的吗啉环替换为哌嗪环, 并通过杂合原理在末端引入具有抗肿瘤活性的二硫代氨基甲酸酯片段。为进一步提高与PI3Kα蛋白的结合, 在苯并咪唑环4′位引入甲氧基, 设计合成了新型1,3,5-三嗪或嘧啶骨架的衍生物 (图4)。化合物 **21** 对PI3Kα抑制 IC_{50} 达 1.2 nmol·L^{-1}, 且对PI3Kβ、PI3Kδ抑制 IC_{50} 大于 50 nmol·L^{-1}, 选择性优于ZSTK474。细胞实验中, **22** 对HCT-116和人脑胶质瘤U87-MG细胞的 IC_{50} 分别为 0.83 和 1.25 μmol·L^{-1}。体内U87-MG异种移植小鼠模型中, **21** 以 40 mg·kg^{-1} 腹腔注射给药16天, 显著抑制肿瘤生长且无明显毒性。分子对接显示, **21** 通过二硫代氨基甲酸酯的硫原子与PI3Kα特异性残基Gln859形成氢键, 甲氧基与Lys802形成氢键, 吗啉环与Val851形成氢键, 酰胺羰基与Ser773形成额外氢键, 共同增强结合亲和力与选择性。综上, **21** 可作为极具潜力的PI3Kα抑制剂开展临床研究。

2024年Sun等[22]以PKI587为先导物, 旨在开发高选择性mTOR抑制剂。根据mTOR结合口袋特性, 其铰链区因F930L突变形成更深的空腔, 可容纳大基团取代基。基于此, 保留PKI587的关键药效团二芳基脲, 在三嗪环的C-4/6位引入双桥环吗啉、甲基吗啉等片段, 以适应mTOR深层口袋; 替换溶剂暴露区的二甲氨基哌啶结构, 引入能与mTOR特异性残基作用的取代基, 如苯并内酰胺、苯并内酯等环状结构, 提升亚型选择性。经筛选获得了化合物 **22** (图4), 其对mTOR的抑制 IC_{50} 达 1.2 nmol·L^{-1}, 且对多种其他激酶无明显抑制活性。**22** 对MCF-7细胞的 IC_{50} 为 0.74 μmol·L^{-1}, 能通过抑制mTORC1/2通路、诱导细胞自噬、阻滞G2/M期细胞周期及抑制细胞迁移发挥抗肿瘤作用, 对正常人肝细胞LO2毒性较低。**22** 具有良好的体内代谢稳定性, 对CYP酶和hERG通道无明显抑制。将其封装于脂质纳米盘后, 药代动力学性质得到改善。在MCF-7裸鼠异种移植模型中, 20 mg·kg^{-1} 的 **22** 脂质纳米盘对肿瘤生长抑制率 (tumor growth inhibition, TGI) 达 64.1%, 优于对照药。该研究为靶向mTOR的药物研发提供了候选化合物。

2024年Zeng等[23]同样以PKI587为先导物, 设计时保留双吗啉环和1,3,5-三嗪核心, 通过电子等排替换引入硫脲、噻二唑等片段, 增强与靶酶活性口袋的疏水作用和氢键网络; 将易代谢的二甲胺基哌啶替换为吡咯烷、哌嗪等含羟基的杂环, 提升口服生物利用度和代谢稳定性。化合物 **23** (图4) 表现最优, 对PI3Kα和mTOR的 IC_{50} 分别为 0.45 和 2.9 nmol·L^{-1}, 对人非小细胞肺癌HCC-827细胞的抑制活性 (IC_{50} = 3.5 nmol·L^{-1}) 较先导物提升43倍, 且对EGFR耐药株HCC-827有效 (IC_{50} = 0.16 μmol·L^{-1})。此外, **23** 的药代动力学性质较先导物进一步提高。机制研究表明, **23** 能显著抑制HCC-827细胞中PI3K/AKT/mTOR通路关键蛋白磷酸化, 对其他激酶抑制作用弱, 且对CYP酶和hERG影响小。50 mg·kg^{-1} 剂量下, **23** 口服给药对HCC-827移植瘤的TGI达84.4%。该研究发现的1,3,5-三嗪类化合物 **23** 有望成为非小细胞肺癌治疗的候选药物。

2025年Natarajan等[24]针对乳腺癌和肺癌的EGFR信号通路, 开发含氨基吡咯烷手性基团的1,3,5-三嗪化合物。化合物 **24** (图4) 对MCF-7和A549细胞的 IC_{50} 分别为 8.04 和 12.24 μmol·L^{-1}, 对EGFR的 IC_{50} 为 4.26 nmol·L^{-1}, 优于厄洛替尼。**24** 可与EGFR的Asn842、

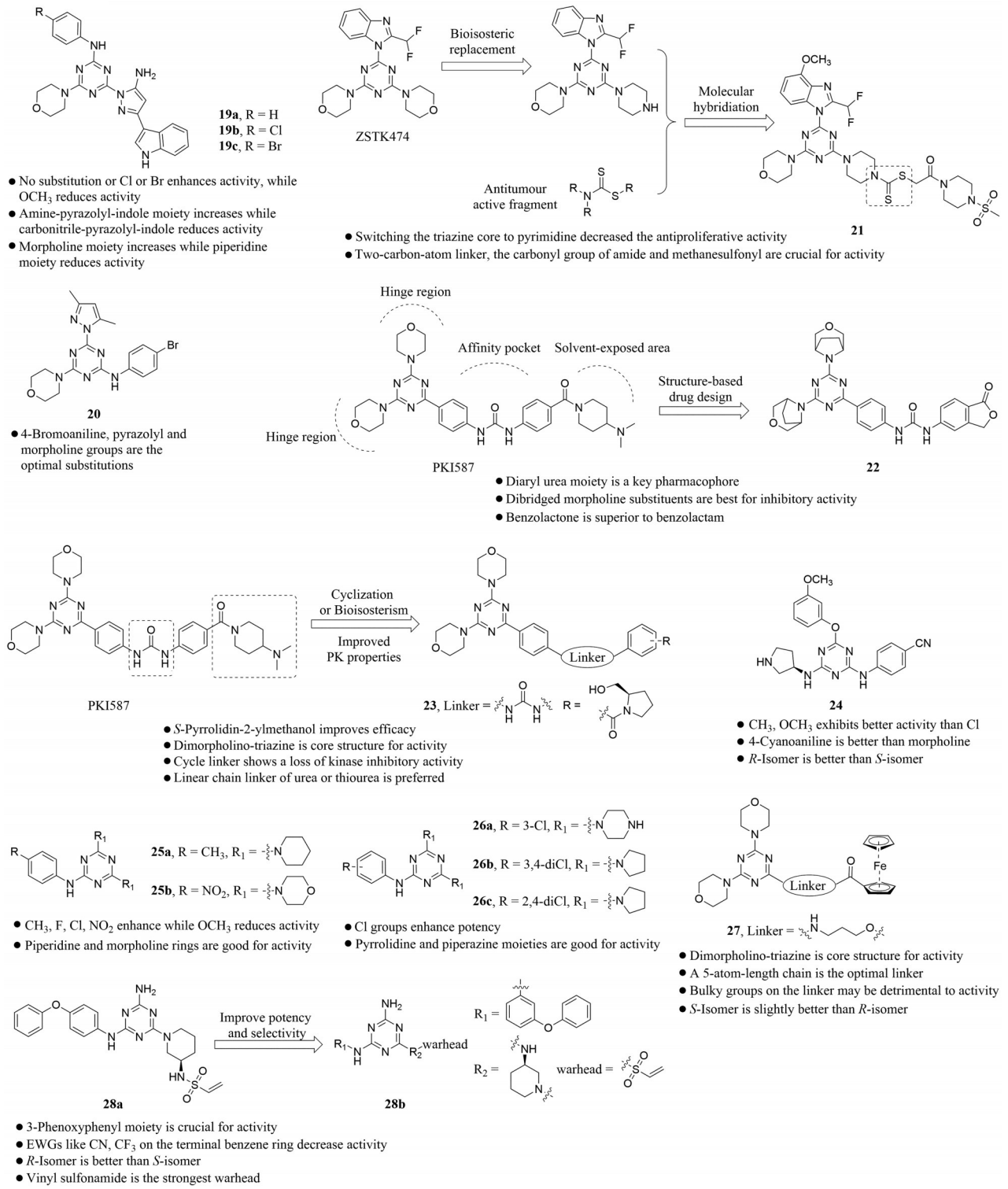


Figure 4 Chemical structures and structure-activity relationships of compounds **19**–**28**

Thr854形成氢键, 利于稳定结合产生活性。构效关系显示, 酚环上甲基、甲氧基增强活性, 氯取代则降低活性; 对氰基苯胺优于吗啉环取代; *R*-异构体活性普遍高于*S*-异构体。

2025年Canh等[25]设计合成了含两个相同基团和取代苯胺的1,3,5-三嗪衍生物 (图4)。化合物**25a**活性最佳, 对MCF-7细胞IC_{50}为6.54 μmol·L^{-1}、小鼠结肠癌C26细胞IC_{50}为0.38 μmol·L^{-1}, **25b**对两种癌细胞IC_{50}分别为13.74和14.66 μmol·L^{-1}。构效关系表明, R为甲基、卤素、硝基, R_1为吗啉环或哌啶环, 可增强抗癌活性。化合物符合Lipinski等类药规则, ADMET性质良好。分子对接证实, 它们能与EGFR、DHFR、VEGFR2、

CDK2多个抗癌靶点形成氢键、疏水作用等, 结合亲和力优于厄洛替尼等对照药。同年, Canh等[26]继续合成了该类化合物, 丰富了产物类型 (图24)。化合物**26a**～**c**活性较好, **26a**对C26细胞的抑制活性 (IC_{50} = 1.71 μmol·L^{-1}) 优于紫杉醇。构效关系表明, R_1为吡咯环或哌嗪环取代, 活性优于哌啶环、4-甲基哌啶环、吗啉环、4-甲基哌嗪环和二乙胺基取代。

2025年Wang等[27]报道了新型PI3K抑制剂4,6-双吗啉-1,3,5-三嗪二茂铁羧酸酯衍生物的设计、合成与活性评价。化合物**27** (图4) 对小鼠乳腺癌4T1细胞 (IC_{50} = 3.70 μmol·L^{-1}) 和小鼠结肠癌CT26细胞 (IC_{50} = 1.98 μmol·L^{-1}) 具有强抗增殖活性, 且对正常小鼠成纤维L929细胞毒性低, 优于对照药。PI3Kα抑制实验中, **27**的IC_{50}为17.44 μmol·L^{-1}, 且能通过Fenton反应产生·OH, 发挥化学动力学 (chemodynamic therapy, CDT) 效应。构效关系表明, 连接子长度以5个原子为最优; 链上含有大基团或手性结构均影响活性。体内实验中, **27**静脉注射治疗4T1移植瘤小鼠TGI达61%, 且小鼠体重无显著下降、主要器官无明显病理损伤。该工作实现了PI3K抑制与CDT治疗的有效结合, 后续可开发肿瘤微环境响应型连接子, 进一步提升化合物的抗肿瘤药效与靶向性。

2025年Wang等[28]对先导物**28a**进行结构修饰, 设计合成了以1,3,5-三嗪-2-胺为骨架的新型BMX抑制剂 (图4)。化合物**28b**对BMX的IC_{50}为12 nmol·L^{-1}, 且激酶选择性高。**28b**对人胃癌HGC-27、MGC-803细胞具有明显抗增殖活性 (IC_{50}分别为9.6、14.4 μmol·L^{-1}), 通过诱导G1期细胞周期阻滞和凋亡、触发保护性自噬、抑制细胞侵袭发挥作用, 对正常细胞毒性较低。构效关系提示, R_1为3-苯氧基苯基是产生活性的关键; 末端苯环吸电基取代活性降低; R_2为*R*构型异构体、弹头为乙烯基磺酰胺有利于提高活性。机制研究表明, **28b**可与BMX的Cys496形成共价键, 进而阻断BMX/AKT/mTOR信号通路。尽管**28b**口服生物利用度较低, 但半衰期长达18.3 h。在HGC-27裸鼠异种移植模型中, **28b**以30 mg·kg^{-1}·d^{-1}腹腔注射给药, TGI达49.9%, 优于伊布替尼, 且未导致明显体重下降。后续可开展进一步的结构改造, 优化其药代动力学性质。

2.2 作用于表观遗传靶点 2023年Wang等[29]采用骨架跃迁策略, 保留原有嘧啶类化合物**29a**的硫脲丙酸药效团, 将嘧啶骨架替换为1,3,5-三嗪, 报道了新型非肽类小分子SIRT5抑制剂 (图5)。构效关系表明, 芳胺取代优于脂环胺, 含3,5-二甲氧基苯胺取代的化合物**29b**活性最优 (IC_{50} = 4.07 μmol·L^{-1}), 且对SIRT1～3抑制活性较弱 (IC_{50} > 100 μmol·L^{-1})。酶促动力学实验证实, **29b**为谷氨酰赖氨酸底物竞争性抑制剂, 不与NAD^+辅酶竞争。分子对接表明, **29b**结合于SIRT5酰基赖氨酸结合口袋, 羧基与Tyr102、Arg105形成氢键和静电作用, 与Glu225形成氢键, 该氢键作用对于酰基赖氨酸底物的结合至关重要, 上述计算结果与**29b**体外活性相符。

2023年Jin等[30]以异柠檬酸脱氢酶2 (isocitrate dehydrogenase 2, IDH2) 抑制剂enasidenib为先导物, 设计合成了系列1,3,5-三嗪衍生物。化合物**30a**和**30b** (图5) 对携带$IDH2^{R140Q}$突变的人白血病AM7577细胞抑制效果显著, 10 μmol·L^{-1}浓度下抑制率分别为66.7%和22.6%, **30a**的IC_{50}达2.55 μmol·L^{-1}, 活性优于enasidenib。**30a**和**30b**均能延长小鼠生存期效果接近enasidenib, 中位生存期分别为57、57.5和58天。分子对接显示, **30a**和**30b**通过三嗪环与IDH2蛋白的Gln316形成氢键, **30b**还与Val294形成π-π堆积作用, 利于稳定结合。该工作为开发新型IDH2抑制剂提供了参考。

2023年Khalil等[31]同样以enasidenib为先导物进行结构改造, 化合物**31** (图5) 对60种癌细胞的平均生长抑制率达66.0%, 对人白血病HL-60、人淋巴瘤SR和人肾癌A498细胞的生长抑制率GI_{50}分别为0.15、0.16、0.14 μmol·L^{-1}, 表现出强效抑制。**31**对突变型$IDH2^{R140Q}$的IC_{50}为101.7 nmol·L^{-1}, 对野生型IDH2的IC_{50}为2 928 nmol·L^{-1}, 是突变酶的29倍。机制研究表明, **31**可将HL-60细胞阻滞于G0-G1和S期, 并通过上调Caspase-3和Caspase-9表达诱导凋亡。分子对接证实, **31**通过1,3,5-三嗪母核和连接子与$IDH2^{R140Q}$突变后的Gln316形成3条氢键, 而对野生型无法形成此类氢键, 解释了**31**对突变酶的高选择性。

2025年Xiao等[32]针对现有突变型IDH (mutant IDH, mIDH) 抑制剂多为单一亚型作用、易产生耐药及存在安全风险等问题, 通过化合物库筛选得到1,3,5-三嗪先导物**32a**, 后经构效关系和药代动力学性质研究, 开发出新型高效高选择性mIDH1/2双靶点抑制剂**32b** (图5)。**32b**对多种mIDH1和mIDH2突变体均表现出强效抑制活性 (IC_{50} = 0.021～0.425 μmol·L^{-1}), 显著降低肿瘤细胞中致癌代谢物 (*R*)-2-羟基戊二酸 (2-HG) 水平。**32b**口服生物利用度良好, 血脑屏障穿透性强, 肝脏代谢稳定性优异。体内实验中, **32b**以25 mg·kg^{-1}口服给药可持久抑制肿瘤组织2-HG生成, 效果优于enasidenib和ivosidenib。安全性方面, **32b**对UGT1A1酶和hERG通道抑制作用弱, 提示引起高胆红素血症和心血管风险低。目前, **32b**正处于临床试验中 (NCT04272957, NCT04764474, NCT06387069,

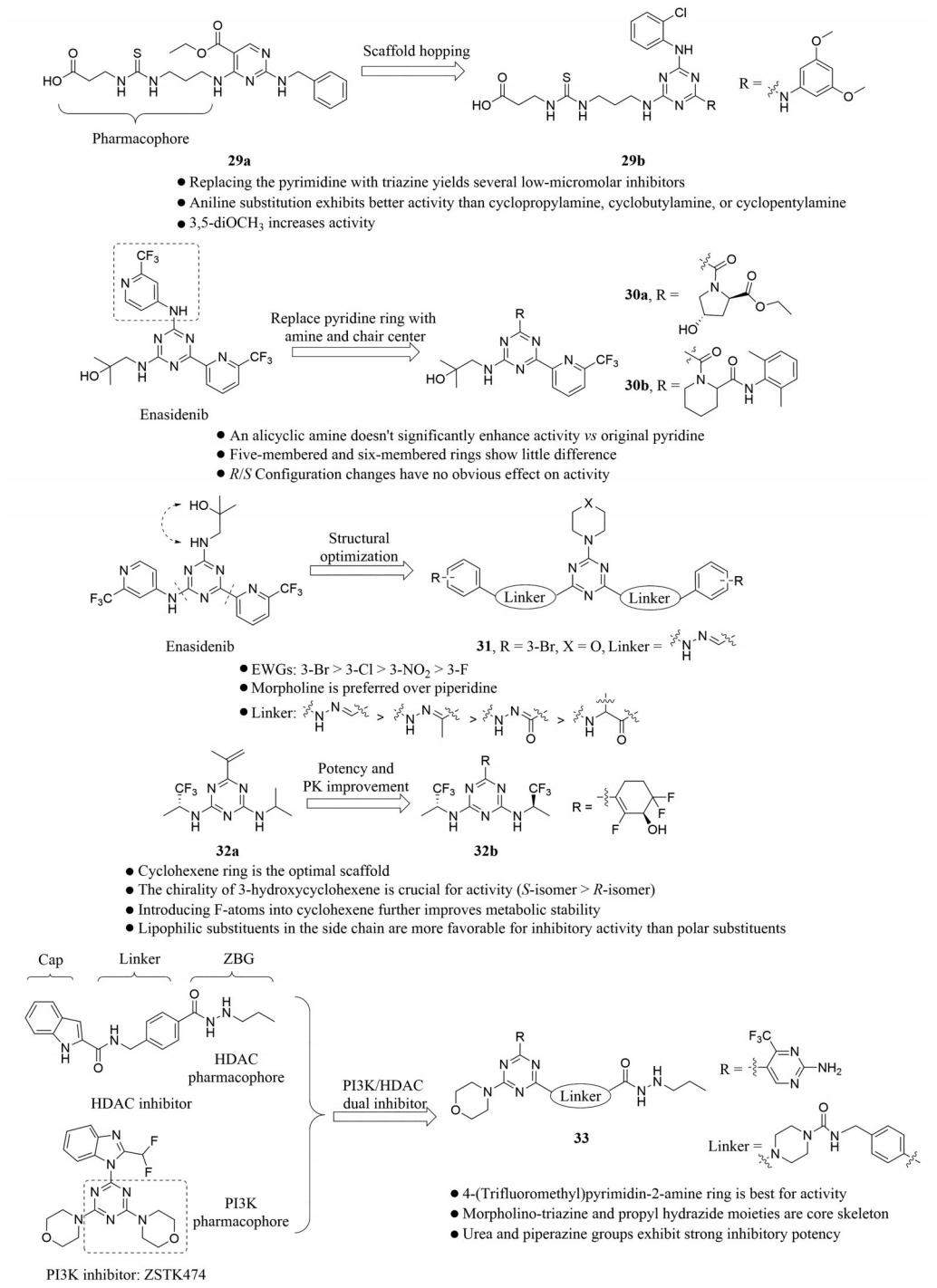


Figure 5 Chemical structures and structure-activity relationships of compounds **29**–**33**

CTR20240999), 在携带mIDH的急性髓系白血病患者中表现出良好的安全性和一定的疗效。

2025年Hou等[33]保留PI3K抑制剂的吗啉-1,3,5-三嗪片段, 与HDAC抑制剂的锌离子结合基团杂合, 合成了PI3K/HDAC双靶点抑制剂 (图5)。化合物**33**兼具广谱PI3K抑制活性与HDAC亚型选择性, 对MV4-11、Jeko-1、HL-60、MCF-7等肿瘤细胞表现出强效抗增殖活性 (IC_{50} = 0.2～1.5 μmol·L^{-1}), 优于PI3K和HDAC抑制剂, 对正常人肝细胞无明显细胞毒性。机制研究表明, **33**可抑制PI3K/AKT信号通路关键蛋白磷酸化, 增加组蛋白H3/H4乙酰化水平, 下调抗凋亡蛋白Bcl-xL, 上调γH2AX和Caspase-3, 促进肿瘤细胞凋亡。在Jeko-1细胞中, 0.5 μmol·L^{-1}浓度下**33**诱导凋亡率达47%, 效果优于相同浓度下PI3K和HDAC抑制剂联用组, 验证了双靶点协同作用。该分子的体内药效有待进一步考察。

2.3 作用于蛋白−蛋白相互作用 2021年Russomanno等[34]对PD-1/PD-L1抗体疗法存在的成本高、口服生物利用度低等问题, 对PD-L1抑制剂**34a** (IC_{50} = 22 nmol·L^{-1})进行结构改造, 合成了系列三取代和二取代1,3,5-三嗪衍生物 (图6)。二取代化合物**34b**表现最优, 对PD-L1具有较高抑制活性 (IC_{50} = 115 nmol·L^{-1}), 且能结合肿瘤细胞外泌体上的PD-L1。**34b**与表达PD-L1的PC9、HCC827肺癌细胞及外周血单个核PBMC细胞共培养时, 能显著促进PBMC释放干扰素γ, 诱导癌细胞凋亡。构效关系表明, 联苯醚结构是结合PD-L1的关键, 三取代衍生物因空间位阻降低活性, 极性侧链修饰影响结合亲和力。尽管活性低于**34a**, **34b**对肿瘤细胞特异性杀伤更强、对正常细胞毒性更低、理化性质符合类药性规则, 适合后续优化。

2023年Brindani等[35]针对CDC42家族GTP酶在肿瘤中过表达等特性, 基于先导物**35a**开展结构改造(图6)。为扩充底物类型, 经骨架跃迁获得了两个1,3,5-三嗪化合物, 其中**35b**对A375、WM3248等多株癌细胞具有强效抗增殖活性。**35b**能稳定结合CDC42的效应口袋, 不与NAD^+竞争, 为底物竞争性抑制剂。**35b**静脉和口服给药后血药浓度达标, 消除缓慢, 动物耐受性良好。**35b**以10 mg·kg^{-1}每日静脉注射, 在异种移植小鼠模型中显著抑制肿瘤生长, 且无明显毒性。该工作发现的三嗪类抑制剂具有良好的应用潜力, 有望成

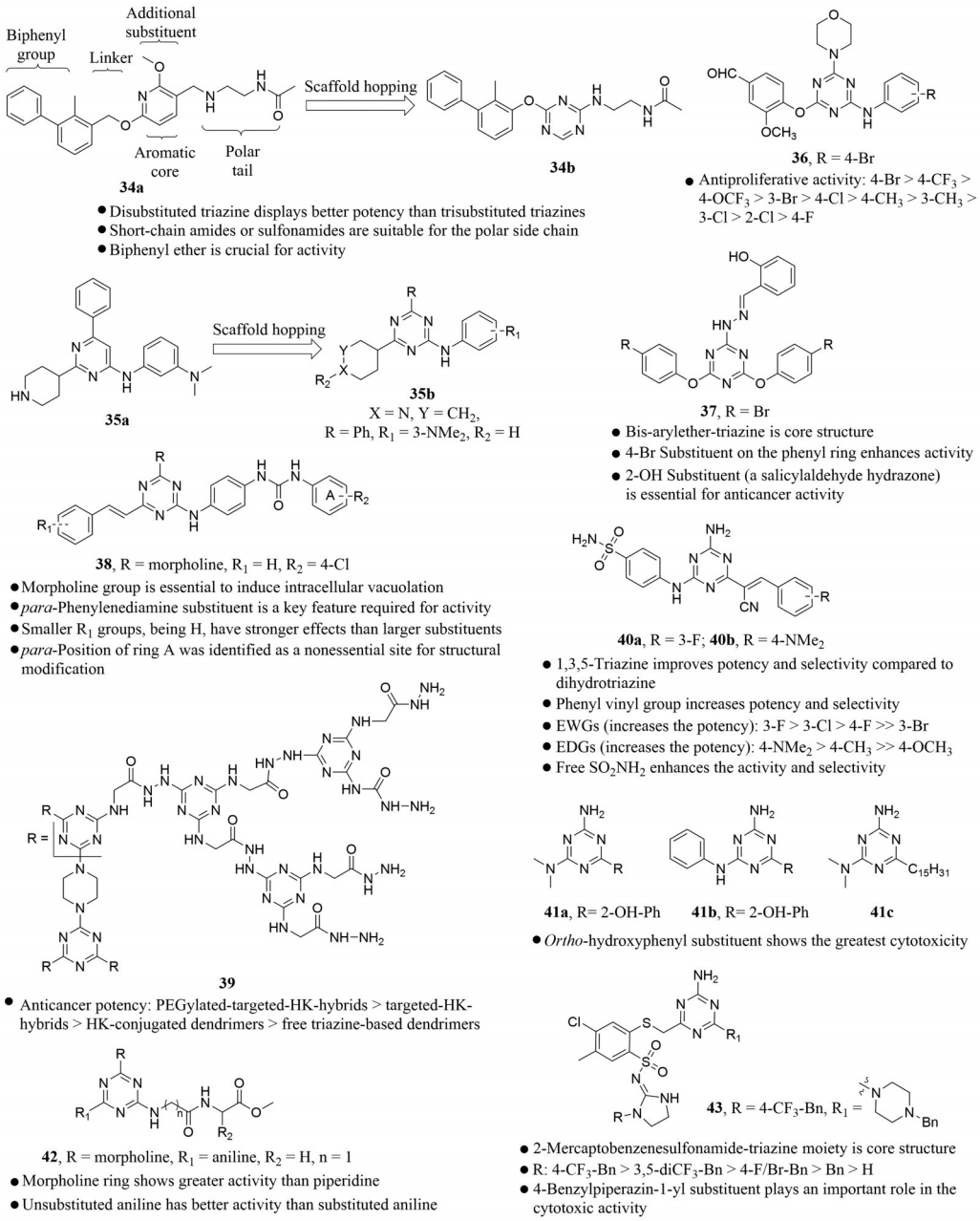


Figure 6 Chemical structures and structure-activity relationships of compounds **34**−**43**

为治疗CDC42高表达肿瘤的候选药物。

2024年Asghar等[36]设计合成了含有3-甲氧基-4-羟基苯甲醛、吗啉和取代苯胺片段的1,3,5-三嗪衍生物, 旨在开发靶向胰腺腺癌 (Capan-1) 的抑制剂。化合物**36** (图6) 对Capan-1的IC_{50}为1.4 μmol·L^{-1}, 对正常人肺成纤维WI-38细胞IC_{50}为26.1 μmol·L^{-1}, 对HCT-116等多株癌细胞也有抑制活性 (IC_{50} = 7.4～32.0 μmol·L^{-1})。构效关系表明, 芳环对位溴取代有利于提高活性。计算机模拟表明, **36**能够稳定结合KRAS信号通路关键蛋白PDE*δ*, 从而阻断KRAS信号通路, 实现对胰腺癌的高效、选择性抑制。2025年Asghar等[37]又报道了多种2-(2-亚芳基肼基)-4,6-双(取代苯氧基)-1,3,5-三嗪衍生物。化合物**37**体外活性最优, 对Capan-1的IC_{50}为1.9 μmol·L^{-1}, 对HCT-116、HL-60等细胞也有抑制作用。分子对接表明, **37**通过与PDE*δ*蛋白活性口袋结合, 阻断KRAS蛋白的膜定位与激活, 抑制Capan-1增殖。

2.4　其作用于他抗肿瘤靶点　2021年Zhang等[38]报道了含苯乙烯基–脲结构的1,3,5-三嗪衍生物, 化合物**38** (图6) 活性最优, 在人胶质母细胞瘤U87细胞中诱导巨泡式死亡 (methuosis) 的最低有效浓度低于10 nmol·L^{-1}, 其诱导的空泡源于巨胞饮作用, 而非内质网或高尔基体。基于构效关系结论, 在环A对位引入光亲和探针片段, 合成的探针保留了完整活性。通过亲和蛋白质组学分析结合质谱鉴定, 证实波形蛋白是该类化合物的特异性靶点。分子对接显示, **38**通过三嗪环氮原子与波形蛋白Arg273、Tyr276形成氢键, 然而其侧链片段与附近氨基酸残基的相互作用并未体现。

2021年Khalil等[39]为解决现有基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 抑制剂脱靶问题, 设计合成了多个1,3,5-三嗪高分子化合物。含有酰肼末端的衍生物**39** (图6) 对MMP抑制活性最优 (MMP-9 IC_{50} = 0.35 μmol·L^{-1}, MMP-2 IC_{50} = 0.39 μmol·L^{-1})。将高分子与和厚朴酚、靶向配体 (乳糖酸/叶酸) 及PEG缀合, 构建靶向递送系统。结果显示, PEG化叶酸修饰缀合物活性最强, 对人肝癌Huh-7细胞IC_{50}为5.54 μmol·L^{-1}、HepG2细胞IC_{50}为10.07 μmol·L^{-1}, 凋亡诱导率达81.5%。所有衍生物对正常WI-38细胞安全性优于厚朴酚, PEG化后安全性进一步提升。

2022年Zain-Alabdeen等[40]报道了含有苯磺酰胺的1,3,5-三嗪-2-胺及二氢三嗪类衍生物, 旨在发现靶向肿瘤碳酸酐酶IX (hCA IX) 的新型抑制剂。化合物**40a**作用效果最强 (K_i = 38.8 nmol·L^{-1}, 图6), 优于乙酰唑胺。在缺氧条件下, **40a**和**40b**对人乳腺癌MDA-MB-468细胞的IC_{50}分别为1.48和3.99 μmol·L^{-1}, 对人白血病淋巴CCRF-CEM细胞IC_{50}分别为9.83和4.51 μmol·L^{-1}。构效关系表明, 1,3,5-三嗪环较二氢三嗪环可提升活性与选择性; 氰基乙烯基片段和游离磺酰胺可增加活性和选择性; 苯环上间位氟、氯等吸电子取代基优于给电子取代基。**40b**可阻滞细胞周期于G0-G1和S期, 上调Caspase-3和Caspase-9, 诱导MDA-MB-468细胞凋亡, 且对人正常胚胎肾HEK-293细胞毒性较低。分子对接显示, **40a**和**40b**通过苯磺酰胺片段与hCA IX活性中心Zn^{2+}螯合, 三嗪环上的氨基分别与Gln67、Pro201形成氢键, R取代苯环嵌入活性位点疏水口袋。

2.5　未明确抗肿瘤靶点　2021年Chalermnon等[41]报道了系列1,3,5-三嗪-2-胺化合物并构建了高效递送系统。含邻羟基苯基取代的化合物**41a**和**41b** (图6) 活性最优, 对人结肠癌HCT-116和SW620细胞的IC_{50}为20.8～26.3 μmol·L^{-1}, 与顺铂活性相当。构效关系表明, 疏水取代基可增强细胞毒性。为改善药物递送效率, 选取长链烷基取代衍生物**41c**制备柠檬酸钙纳米颗粒。体外药物释放实验证实, 该纳米颗粒具有pH响应性, 酸性环境下释放效率显著高于生理条件, 实现了肿瘤靶向控制释放。

2021年Malebari等[42]设计合成了新型二肽1,3,5-三嗪衍生物。测试显示, 衍生物对人乳腺癌细胞活性普遍优于结直肠癌细胞, 化合物**42** (图6) 活性最优, 对MCF-7、MDA-MB-231和HCT-116的IC_{50}分别为0.82、9.36和17.89 μmol·L^{-1}, 优于他莫昔芬, 且对HEK-293细胞的IC_{50}大于50 μmol·L^{-1}。构效关系表明, R为吗啉取代优于哌啶; R_1为苯胺优于取代苯胺。**42**可诱导MCF-7细胞周期阻滞于G2/M期, Annexin V/PI染色显示MCF-7细胞总凋亡率达37.4%, 高于对照组的8.3%。

2022年Tomorowicz等[43]将具有抗肿瘤活性的2-巯基苯磺酰胺与1,3,5-三嗪杂合得到系列化合物。化合物**43** (图6) 表现出高效的抑制活性, 对HCT-116、MCF-7、人宫颈癌HeLa、人正常角质HaCaT细胞的IC_{50}分别为5.0、10.0、8.0、22.0 μmol·L^{-1}。构效关系显示, R和R_1分别为4-三氟甲基苄胺、4-苄基哌嗪有利于提高活性。**43**不影响MDM2和p53蛋白水平, 以p53非依赖方式发挥作用; 低浓度时阻滞G0/G1期, 高浓度时阻滞G2/M期, 且对野生型和突变型p53细胞的凋亡诱导均有效。

3　其他生物活性

3.1　抗惊厥活性　2022年Alhamzani等[44]借助两种动物癫痫模型开展药效筛选。三氮唑-1,3,5-三嗪衍生物**44a**～**e** (图7) 表现出显著的抗惊厥活性, **44d**和**44e**的ED_{50}分别为0.21和0.27 mg·kg^{-1}, 保护指数高于甲喹酮和丙戊酸钠。构效关系表明, 苯环上吸电子基, 如氟、氯、三氟甲基、硝基能增强活性, 给电子基团则降低活

性; R对位取代最佳。分子对接显示, **44d**和**44e**均与γ-氨基丁酸转氨酶Phe401和Ser403形成两条氢键, **44d**的对接评分优于对照药甲喹酮, 上述计算结果符合化合物较高的体外活性。

3.2 神经改善活性 2022年Kułaga等[45]合成了系列1,3,5-三嗪-2-胺衍生物, 用于开发高亲和力、高选择性的5-HT_7受体抑制剂。化合物**45a**和**45b** (图7) 对5-HT_7受体亲和力最高, 且对5-HT_1A、5-HT_2A、5-HT_6及D_2受体选择性好。构效关系表明, 吲哚环5位R为氟取代活性最佳, 氰基取代活性最差; 另一侧苯环上对位R_1为氟、氯等小体积吸电子基活性最优, 邻位取代活性最低, 甲氧基等较大取代基或苯并咪唑等杂环取代导致活性丧失; 三嗪环与芳环间通过二/三原子连接是活性必需结构。**45a**和**45b**代谢稳定性良好, 对CYP3A4抑制作用较弱, 仅在50 μmol·L^{-1}以上对HepG2细胞表现出细胞毒性。**45b**的心脏毒性阈值高于**45a**, 安全性更优。

2022年Kucwaj-Brysz等[46]开发兼具5-HT_6/5-HT_{2A}双拮抗活性的认知改善药物, 用于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)治疗。化合物**46** (图7) 对5-HT_6R (K_i = 11 nmol·L^{-1})和5-HT_{2A}R (K_i = 39 nmol·L^{-1})均具强效拮抗作用, 且对5-HT_1A、5-HT_7及D_2受体选择性良好。ADMET预测显示, **46**膜通透性高、肝微粒体代谢稳定, 无致突变和肝毒性, 仅中度抑制CYP3A4。体内实验中, 1～3 mg·kg^{-1}剂量的**46**能特异性逆转MK-801诱导的记忆损伤, 效果优于多奈哌齐。构效关系表明, 萘基作为疏水基团、硫作为连接原子是产生双靶点抑制活性的关键。

2024年Tamaddon-Abibigloo等[47]为开发AD多靶点治疗药物, 设计合成了系列含靛红基团的1,3,5-三嗪衍生物。化合物**47** (图7) 对乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BChE)抑制活性显著。酶促动力学表明, **47**对AChE

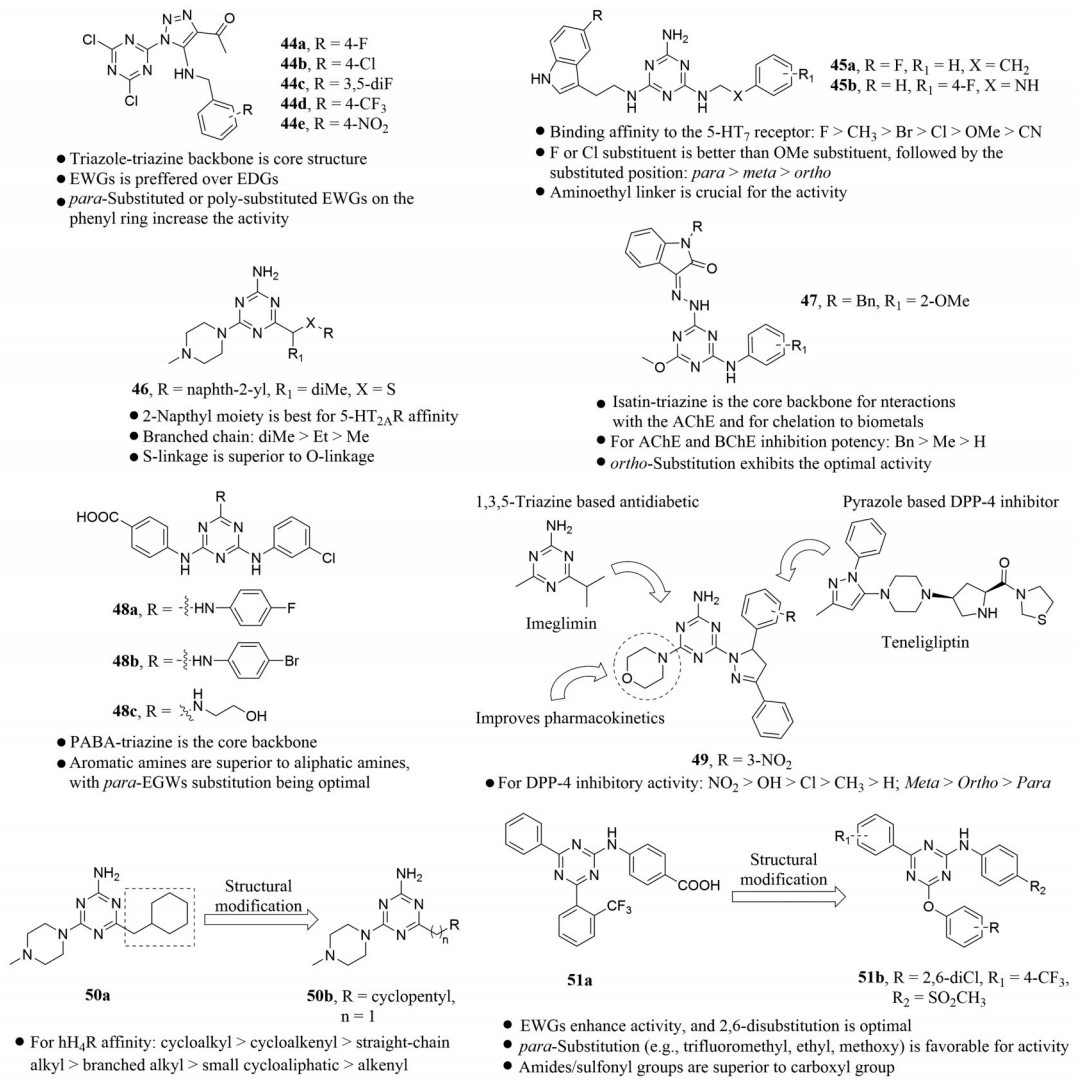


Figure 7 Chemical structures and structure-activity relationships of compounds **44**−**51**

为非竞争性抑制、对BChE为竞争性抑制, K_i值分别为0.25和56.25 nmol·L^{-1}。分子对接显示, **47**通过靛红片段与AChE外周阴离子位点的Trp286等氨基酸残基形成π-π堆积, 苯胺邻位甲氧基取代与催化阴离子位点的Ser203和His477形成氢键; 与BChE形成π-π堆积、氢键和疏水作用等。**47**还可有效螯合AD相关的生物金属离子 (Zn^{2+}、Cu^{2+}、Fe^{2+}), 尤其对Cu^{2+}螯合作用最显著。

3.3 抗疟活性 2021年Kashyap等[48]制备了对氨基苯甲酸 (4-aminobenzoic acid, PABA) 修饰的1,3,5-三嗪衍生物 (图7)。**48a**对氯喹敏感株 (3D7) 活性最强 (IC_{50} = 4.18 μg·mL^{-1}), 对氯喹耐药株 (Dd2) 的IC_{50}为10.02 μg·mL^{-1}; **48b**对Dd2抑制作用最强 (IC_{50} = 8.12 μg·mL^{-1}); **48c**具有双菌株抑制活性, 对3D7和Dd2的IC_{50}分别为6.91和9.50 μg·mL^{-1}。构效关系表明, 芳胺环上的氟、溴等吸电子取代基是活性提高的关键; 长链脂肪胺取代则活性降低。

3.4 抗高血糖活性 2023年Gupta等[49]以二肽基肽酶4 (DPP-4) 抑制剂teneligliptin为灵感, 设计合成了含吗啉和吡唑啉取代的1,3,5-三嗪-2-胺衍生物。所有化合物对DPP-4具有选择性抑制, 对DPP-8和DPP-9无明显抑制, 化合物**49**活性最优 (IC_{50} = 3.2 nmol·L^{-1}, 图7)。构效关系分析表明, 苯环上间位R为硝基、羟基取代有助于提升活性。体外抗氧化实验证实, **49**能剂量依赖性清除DPPH和过氧化氢自由基。在Wistar大鼠糖尿病模型中, **49**口服给药21天, 可剂量依赖性降低血糖、提升胰岛素水平、改善体重下降和调节脂质代谢, 同时恢复肝、肾组织中抗氧化酶活性。急性毒性实验表明其LD_{50}大于2 000 mg·kg^{-1}, 具备一定的临床研究潜力。

3.5 抗炎及镇痛活性 2023年Olejarz-Maciej等[50]以具有抗组胺H4受体活性的**50a** (K_i = 160 nmol·L^{-1}) 为先导物, 固定氨基和4-甲基哌嗪, 对脂环烃进行改造, 设计合成了系列衍生物。多数化合物对人H4受体具有中等亲和力, 化合物**50b**活性最优 (K_i = 63 nmol·L^{-1}, 图7)。构效关系表明, 环烷烃取代、环与三嗪骨架间通过亚甲基连接, 以及直链烷烃取代有利于提升受体亲和力。**50b**在HepG2和SH-SY5Y细胞中无明显毒性, 且具有良好的血脑屏障通透性。**50b**在小鼠炎症疼痛模型中表现出显著的抗炎和镇痛效果, 能减轻足肿胀并改善机械/热痛敏; 在组胺和氯喹诱导的瘙痒模型中, **50b**能有效减少小鼠抓挠行为, 且对组胺非依赖性瘙痒也有抑制作用。

3.6 自身免疫疾病治疗 RORγt是银屑病等自身免疫疾病的重要靶点。2023年Lu等[51]通过化合物库筛选得到1,3,5-三嗪先导物**51a**, 随后开展结构修饰 (图7)。**51b**具有强效的抑制作用 (IC_{50} = 22.9 nmol·L^{-1}) 且药代动力学性质优异。构效关系表明, R为吸电子基有利于提高活性; R_1对位以三氟甲基、乙基、甲氧基取代为优势基团; R_2为酰胺或磺酰基优于羧基。**51b**以50 mg·kg^{-1}腹腔注射给药时, 使小鼠皮肤炎症评分降低57%, 效果优于甲氨蝶呤, 且无明显体重下降及器官毒性。分子对接证实, **51b**通过与RORγt形成氢键和π-π堆积稳定结合。

3.7 多重生物活性 2021年Sprague等[52]针对CXCL12-CXCR4信号轴相关的炎症和癌症疾病, 开发靶向CXCL12的化合物。研究将嘧啶类先导物**52a** (K_d = 169 μmol·L^{-1}) 优化为1,3,5-三嗪骨架 (图8)。构效关系显示, 羧基是结合必需基团, 可与CXCL12的K27残基形成盐桥和氢键作用, 缺失或替换为酯或酰胺等基团会丧失活性; R_1修饰中, 芳基和胺类取代 (如噻吩、吗啉) 耐受性良好, 富电子基团结合效果更优, 而大基团或缺电子芳环及烷基取代则无法有效结合。**52b**兼具良好活性 (K_d = 133 μmol·L^{-1}) 与衍生潜力, **52c**则具有最优的亲脂配体效率和溶解性, 两者均为开发靶向CXCL12药物提供了新实体分子。

2021年Soliman等[53]以**53a** (MorphBPT) 和**53b** (PipBPT) 为配体 (图8) 合成了两种五配位钴 (II) 配合物 [Co(MorphBPT)Cl_2] 和 [Co(PipBPT)Cl_2]。游离配体无抗菌活性, [Co(PipBPT)Cl_2] 对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、普通变形杆菌等的抗菌效果优于[Co(MorphBPT)Cl_2], 且对普通变形杆菌的抑制圈达30 mm, 接近庆大霉素。[Co(MorphBPT)Cl_2] 的抗氧化活性优于其配体**53a**, 而 [Co(PipBPT)Cl_2] 与其配体**53b**的抗氧化活性相当。

2022年Lee等[54]发现结核分枝杆菌Rv3364c蛋白通过其N端六肽与宿主细胞中SNX9的BAR结构域结合, 从而抑制早期内体中SNX9与p47phox的相互作用, 阻断TLR4介导的活性氧产生和炎症因子释放, 为开发脓毒症治疗药物提供了靶点。基于该肽的药效团模型, 研究通过虚拟筛选和结构优化, 合成了1,3,5-三嗪化合物**54** (图8)。**54**体外活性 (IC_{50} = 10 nmol·L^{-1}) 较母肽提升500倍, 能强效抑制SNX9-p47phox相互作用及TNF-α、IL-6分泌, 且具有良好的代谢稳定性及药代动力学性质。在脓毒症小鼠模型中, **54**以10 μg·kg^{-1}剂量腹腔注射可显著降低死亡率, 活性较母肽提升2 000倍, 同时减少血清炎症因子水平和器官组织损伤。**54**还具有抗菌活性, 通过降低细菌胞内ATP水平发挥杀菌作用, 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的MIC为1.98～4.00 μg·mL^{-1}, 具备一定的临床转化价值。

2022年Mikolaichuk等[55]对含四氮唑片段的1,3,5-三嗪衍生物**55** (图8) 进行了水解稳定性、血液相容性、

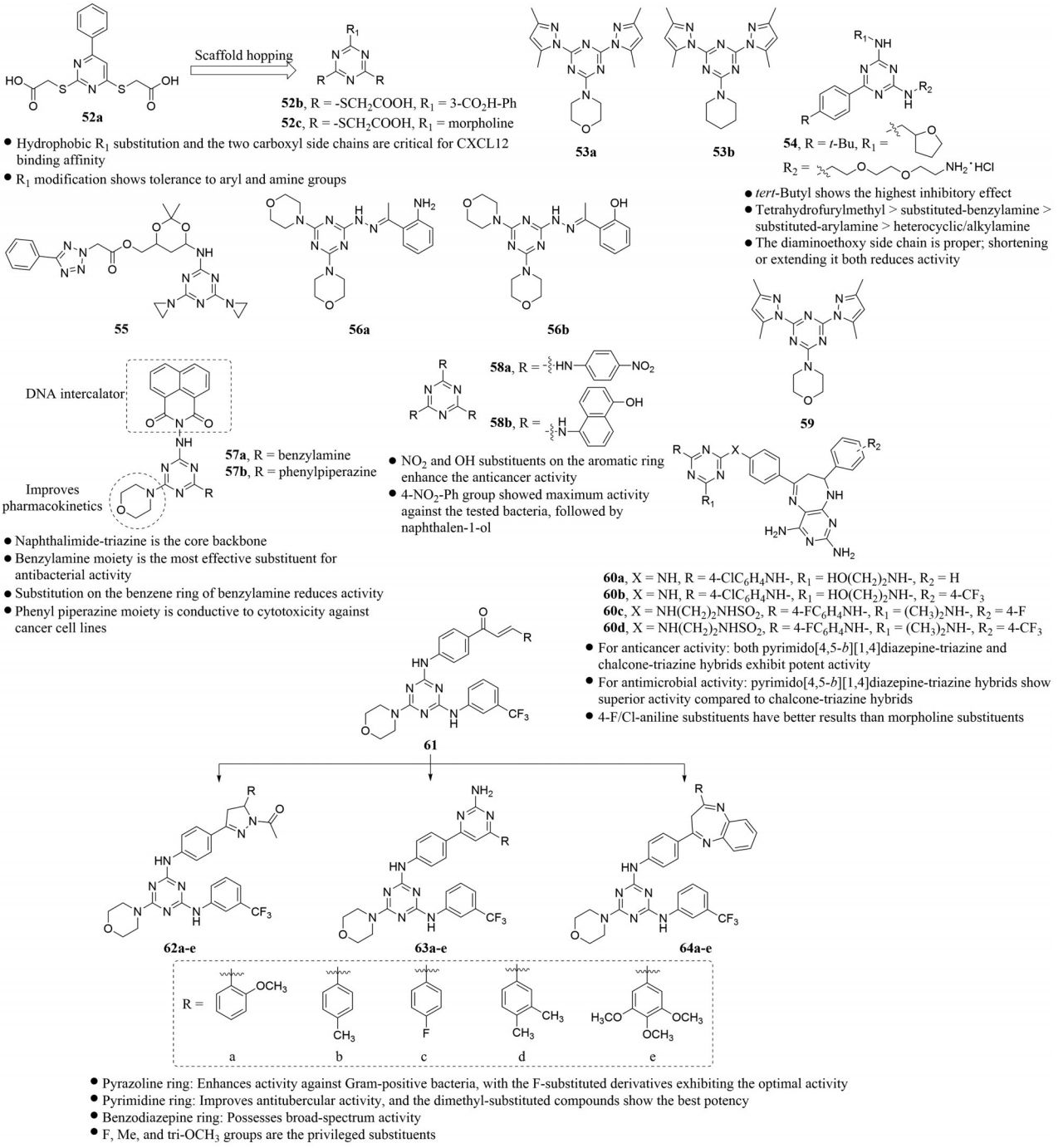


Figure 8 Chemical structures and structure-activity relationships of compounds **52**−**64**

抗氧化及体外细胞毒性研究。**55**在中性和碱性介质中稳定, 在酸性环境中会发生水解。该化合物无明显溶血作用, 不影响血小板功能和人血清白蛋白酯酶活性, 具有一定抗凝活性。**55**呈现剂量依赖性抗氧化特性, 但无抗自由基活性。**55**对A549、HeLa、Huh-7、人卵巢畸胎瘤PA-1等肿瘤细胞均有抑制作用, 对HEK-293细胞毒性较低。机制研究提示, **55**可能通过抑制缺氧诱导因子通路, 下调HIF-1α蛋白水平产生细胞毒性, 在缺氧条件下对HeLa和A549细胞的抑制活性增强。

2022年Khalil等[56]报道了利用两种席夫碱-1,3,5-三嗪配体**56a** (DMAT) 和**56b** (DMOHT) (图8), 合成3种铜 (II) 配合物: $[Cu(DMAT)(H_2O)(NO_3)]NO_3\cdot C_2H_5OH$、$[Cu(DMOT)(CH_3COO)]$ 和 $[Cu(DMOT)(NO_3)]$。游离配体无抗菌效果, 而配合物均表现出抗菌活性, 其中$[Cu(DMOT)(CH_3COO)]$抗菌谱广, 对枯草芽孢杆菌抑制效果最佳, 三者对枯草芽孢杆菌的MIC分别为39.06、39.06和78.125 μg·mL^{-1}。抗氧化方面, $[Cu(DMAT)(H_2O)(NO_3)]NO_3\cdot C_2H_5OH$的$IC_{50}$为13.34 μg·mL^{-1}, 与抗坏血

酸相当, 优于其他配合物及游离配体; 抗癌方面, [Cu(DMAT)(H_2O) (NO_3)]NO_3·C_2H_5OH 对 A549 细胞的 IC_{50} 为 5.94 μmol·L^{-1}, 是顺铂的 4 倍。

2022 年 Refaat 等[57]以 **14** 为配体, 合成两种锌 (II) 配合物 [Zn(BPMT)($NCS)_2$] 和 [Zn(BPMT)($Br)_2$]。游离配体无明显生物活性, 而锌 (II) 配合物表现出显著的抗菌和抗癌活性。抗菌方面, 配合物 [Zn(BPMT)($NCS)_2$] 活性更优, 对枯草芽孢杆菌和普通变形杆菌的 MIC 分别为 2.4 和 4.8 μg·mL^{-1}, 优于庆大霉素, 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌也有良好抑制效果; 配合物 [Zn(BPMT)($Br)_2$] 仅对细菌有抑制作用, 对真菌无效。抗癌方面, 两种配合物对 A549 细胞的毒性显著高于配体, [Zn(BPMT)($Br)_2$] 的 IC_{50} 为 30.23 μg·mL^{-1}, [Zn(BPMT)($NCS)_2$] 的 IC_{50} 为 43.86 μg·mL^{-1}, 分别是游离配体的 12 和 8 倍。

2023 年 Fathalla 等[58]利用 **15** 为配体, 合成 3 种席夫碱-1,3,5-三嗪金属配合物 [Mn(DPMT)Cl_2]、[Cu(DPMT)Cl_2]·H_2O 和 [Cu(DPMT)($NO_3)_2$]。抗菌方面, 配合物对革兰阳性菌的抑制活性强于革兰阴性菌, 以 [Cu(DPMT)($NO_3)_2$] 的抗菌效果最佳, [Mn(DPMT)Cl_2] 对白念珠菌有弱抑制活性。抗肿瘤方面, 铜 (II) 配合物活性高于锰 (II) 配合物 [Cu(DPMT)($NO_3)_2$] 对 HCT-116 (IC_{50} = 7.78 μg·mL^{-1}) 和 A549 (IC_{50} = 12.40 μg·mL^{-1}) 的毒性最强。

2023 年 Gupta 等[59]合成了系列萘酰亚胺-1,3,5-三嗪化合物 (图 8)。化合物 **57a** 表现最优, 对多重耐药的金黄色葡萄球菌 MIC 为 1.56 μg·mL^{-1}, 优于氯霉素和阿莫西林, 对多种革兰阳性菌也有强效抑制。**57a** 通过破坏细菌细胞膜完整性, 导致胞内蛋白质泄漏和代谢活性丧失, 还可与 DNA 形成超分子复合物阻碍复制。分子对接显示, 其通过氢键与 DNA 鸟嘌呤碱基稳定结合。所有衍生物还进行了抗癌活性评估, **57b** 对 60 种人癌细胞表现出广谱细胞毒性, 部分活性优于 5-氟尿嘧啶。**57a** 和 **57b** 对 HEK-293 细胞毒性低, 安全性好。

2024 年 Akbar 等[60]制备了含相同基团三取代的 1,3,5-三嗪化合物。化合物对 HeLa 细胞具有不同程度的细胞毒性, **58a** 和 **58b** 活性最优 (IC_{50} = 1.57～1.85 μmol·L^{-1}, 图 8), 接近多柔比星。抗菌测试中, 绝大部分化合物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均表现出抑制活性, **58a** 的抑菌圈最大 (26/24 mm)。

2024 年 Yousri 等[61]以 **59** (MorphBPT, 图 8) 为配体, 合成 3 种过渡金属配合物 [Co(MorphBPT_2)]($ClO_4)_2$、[Mn(MorphBPT_2)]($ClO_4)_2$ 和 [Ni(MorphBPT)($H_2O)_3$]Cl_2·$2H_2O$。3 种配合物结构稳定, 兼具广谱抗菌和抗肿瘤活性。抗菌方面, 对普通变形杆菌的抑制活性优于庆大霉素, [Mn(MorphBPT_2)]($ClO_4)_2$ 抑制圈达 29 mm, [Co(MorphBPT_2)]($ClO_4)_2$ 对烟曲霉菌的抑制活性优于酮康唑, [Mn(MorphBPT_2)]($ClO_4)_2$ 对白念珠菌抑制圈达 18 mm。抗肿瘤方面, 以锰 (II) 配合物活性最优, 对 MCF-7 细胞的 IC_{50} 为 75.3 μmol·L^{-1}, 对 A549 细胞的 IC_{50} 为 40.2 μmol·L^{-1}, 优于顺铂。

2024 年 Moreno 等[62]设计合成了系列查尔酮/嘧啶并二氮䓬-1,3,5-三嗪化合物。大部分化合物对多种癌细胞有效, GI_{50} 在 0.01～100 μmol·L^{-1} 之间, 部分效果优于 5-氟尿嘧啶, **60a** (图 8) 对人白血病 MOLT-4 细胞 GI_{50} 小于 0.01 μmol·L^{-1}。抗菌方面, 嘧啶并二氮䓬-1,3,5-三嗪化合物活性更优, 部分化合物抗结核分枝杆菌活性 MIC 为 0.6～5 μg·mL^{-1}, **60b** 抗 MRSA 的 MIC 为 31.25 μg·mL^{-1}, **60c** 抗淋病奈瑟菌的 MIC 为 0.25 μg·mL^{-1}, 与青霉素相当。**60d** 对须癣毛癣菌和烟曲霉有效, MIC 均为 62.5 μg·mL^{-1}, 其他大部分化合物仅表现出微弱或没有抗真菌活性。

2025 年 Tailor 等[63]以含查尔酮片段的 1,3,5-三嗪 (**61**) 为中间体, 通过环加成合成三类衍生物 (图 8): 含 1-乙酰吡唑啉 (**62a**～**e**)、含 2-氨基嘧啶 (**63a**～**e**)、含 1,5-苯并二氮䓬 (**64a**～**e**)。抗菌方面, **62c**、**62e**、**63d**、**64a**、**64d**、**64e** 对金黄色葡萄球菌、化脓链球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌表现出较高活性, MIC 为 50～62.5 μg·mL^{-1}; 抗真菌方面, **62b**、**63a**、**63c**、**64b**、**64c** 对白念珠菌、黑曲霉菌、棒曲霉菌有效, 部分 MIC 与灰黄霉素和制霉素相当; 抗结核方面, **62c**、**63a**、**63d**、**64a**、**64d** 对结核分枝杆菌抑制率 85%～95%, MIC 为 50～62.5 μg·mL^{-1}。

4 总结与展望

综上, 1,3,5-三嗪及其衍生物在药物化学领域中研究广泛。近 5 年主要围绕抗耐药、协同用药和高通量筛选发现了多种抗微生物先导物; 围绕激酶、表观遗传、蛋白–蛋白相互作用等众多抗肿瘤靶点及信号通路, 开发出高效、高选择性抑制剂。借助纳米技术和纳米载体, 提高了化合物成药性和靶向性。金属配合物、高分子缀合物、与 CDT 效应相结合的多功能分子, 充分体现了 1,3,5-三嗪化合物灵活多样的应用潜力。药物设计策略上涵盖了经典的骨架跃迁、杂合原理、电子等排及计算机辅助药物设计、基于结构的药物设计、双靶点药物设计、共价药物设计等新策略。

大部分衍生物通过 1,3,5-三嗪环与含氮基团, 如氨基、吗啉、哌嗪、吡啶、苯胺、咪唑、脂肪胺等, 连接形成基本骨架, 部分与酚、醇、硫醇通过醚 (硫) 键连接, 少部分通过碳碳键与取代基相连。这些基团可以是三取代、二取代或单取代, 也可以是相同基团多取代或不同基团间交叉取代。构效关系表明, 卤素原子对衍生物活性的影响至关重要; 一些特定结构或基团, 如腙、席

夫碱、磺酰胺、嘧啶、硫脲等引入到三嗪环中, 有利于提升抗微生物活性; 氨基和吗啉有助于增加化合物与靶点的相互作用、改善分子的水溶性及药代动力学/药效学性质, 提高三嗪化合物抗肿瘤等其他活性。

尽管已取得诸多进展, 目前仍存在一些问题: 从结果上看, 三嗪类化合物对细菌的抑制效果优于真菌, 这可能是由于两者不同的生物模式所致, 能否提高对真菌的活性, 值得进一步探索; 部分三嗪类化合物基于表型筛选获得, 在结构优化时仅停留于简单的基团替换, 重复性高, 缺少基于结构的合理药物设计, 且对后续作用机制/靶点研究不深; 部分工作虽开展了结构改造, 但合成的化合物并不系统, 对构效关系的讨论尚不充分; 一些化合物虽有优秀的体外活性, 然而体内药效验证不足, 安全性和成药性等方面待提升。

未来研究一是利用人工智能药物设计, 精准优化分子结构, 提升化合物的靶点选择性和成药性; 二是探究化合物的作用机制, 开展靶标确证, 如利用光亲和标记、药物亲和反应靶向稳定性分析、表面等离子体共振−质谱分析、转录组或蛋白质组学等技术, 筛选确定可能的作用靶标; 三是推进候选化合物的临床研究, 加速转化进程。相信随着研究的开展, 今后会有更多的1,3,5-三嗪类新药上市。

作者贡献: 王梦园、郝雨濛开展文献调研和手稿撰写; 张大志提供撰写指导和建议; 王晓波、谢斐负责对稿件进行修改和审校。所有作者都认可手稿的最终版本。

利益冲突: 本文的发表不存在任何利益冲突。

References

[1] Green KD, Pang AH, Thamban CN, et al. Discovery and optimization of 6-(1-substituted pyrrole-2-yl)-*s*-triazine containing compounds as antibacterial agents [J]. ACS Infect Dis, 2022, 8: 757-767.

[2] Xia QE, Li J, Yang ZY, et al. Discovery of novel 1,3,5-triazines as potent antibacterial agent against urinary tract infection-causing clinical isolates of *Escherichia coli via* inhibition of DNA Gyrase [J]. Chem Biol Drug Des, 2023, 101: 271-277.

[3] Dhiman S, Ramirez D, Li YQ, et al. Chimeric tobramycin-based adjuvant TOB-TOB-CIP potentiates fluoroquinolone and *β*-lactam antibiotics against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. ACS Infect Dis, 2023, 9: 864-885.

[4] Mena L, Billamboz M, Charlet R, et al. Two new compounds containing pyridinone or triazine heterocycles have antifungal properties against *Candida albicans* [J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11: 72.

[5] Xie F, Hao YM, Liu JC, et al. Discovery of novel thiosemicarbazides containing 1, 3, 5-triazines derivatives as potential synergists against fluconazole-resistant *Candida albicans* [J]. Pharmaceutics, 2022, 14: 2334.

[6] Conrad KA, Kim H, Qasim M, et al. Triazine-based small molecules: A potential new class of compounds in the antifungal toolbox [J]. Pathogens, 2023, 12: 126.

[7] Xie F, Hao YM, Liu Y, et al. From synergy to monotherapy: Discovery of novel 2, 4, 6-trisubstituted triazine hydrazone derivatives with potent antifungal potency *in vitro* and *in vivo* [J]. J Med Chem, 2024, 67: 4007-4025.

[8] Jiang LY, Wang MX, Yang LJ, et al. Triazine amine compounds synergistically enhance the efficacy against fluconazole-resistant *Candida albicans* with fluconazole by inhibiting cell wall synthesis [J]. Biochem Pharmacol, 2025, 241: 117181.

[9] Cesarini S, Vicenti I, Poggialini F, et al. Privileged scaffold decoration for the identification of the first trisubstituted triazine with anti-SARS-CoV-2 activity [J]. Molecules, 2022, 27: 8829.

[10] Noureen S, Ali S, Iqbal J, et al. Synthesis, comparative theoretical and experimental characterization of some new 1,3,5 triazine based heterocyclic compounds and *in vitro* evaluation as promising biologically active agents [J]. J Mol Struct, 2022, 1268: 133622.

[11] Murhekar GH, Belsare SD. Synthesis of novel *s*-triazine derivatives with substituted amines and its biological evaluation [J]. Mater Today Proc, 2023, 92: 1550-1562.

[12] Maliszewski D, Demirel R, Wróbel A, et al. *s*-Triazine derivatives functionalized with alkylating 2-chloroethylamine fragments as promising antimicrobial agents: Inhibition of bacterial DNA gyrases, molecular docking studies, and antibacterial and antifungal activity [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16: 1248.

[13] Zala AR, Kumar D, Razakhan U, et al. Molecular modeling and biological investigation of novel *s*-triazine linked benzothiazole and coumarin hybrids as antimicrobial and antimycobacterial agents [J]. J Biomol Struct Dyn, 2024, 42: 3814-3825.

[14] Soliman SM, Al-Rasheed HH, Elsilk SE, et al. A novel centrosymmetric Fe(III) complex with anionic *bis*-pyrazolyl-*s*-triazine ligand: Synthesis, structural investigations and antimicrobial evaluations [J]. Symmetry, 2021, 13: 1247.

[15] Fathalla EM, Abu-Youssef MAM, Sharaf MM, et al. Synthesis, X-ray structure of two hexa-coordinated Ni(II) complexes with *s*-triazine hydrazine Schiff base ligand [J]. Inorganics, 2023, 11: 222.

[16] Fathalla EM, Abu-Youssef MAM, Sharaf MM, et al. Supramolecular structure and antimicrobial activity of Ni(II) complexes with *s*-triazine/hydrazine type ligand [J]. Inorganics, 2023, 11: 253.

[17] Al-Karmalawy AA, Tawfik HO, El-Sayyad GS, et al. Design and synthesis of novel substituted *s*-triazines tethered benzenesulfonamides as potential antimicrobial candidates: Antibiofilm and bacterial protein permeability assessments [J]. Arch Pharm, 2025, 358: e2400931.

[18] Singh S, Srivastava KS, Gahtori P, et al. Design, and synthesis of 2, 4-thiazolidinedione substituted 1, 3, 5-triazine derivatives as anti-HIV agent *via* inhibition of reverse transcriptase along with anti-SARS CoV-2, antibacterial and antibiofilm activity [J]. Bioorg Chem, 2025, 160: 108427.

[19] Shawish I, Nafie MS, Barakat A, et al. Pyrazolyl-*s*-triazine with indole motif as a novel of epidermal growth factor receptor/cyclin-dependent kinase 2 dual inhibitors [J]. Front Chem, 2022, 10: 1078163.

[20] Shawish I, Barakat A, Aldalbahi A, et al. Synthesis and antiproliferative activity of a new series of mono- and bis(dimethylpyrazolyl)-*s*-triazine derivatives targeting EGFR/PI3K/AKT/mTOR signaling cascades [J]. ACS Omega, 2022, 7: 24858-24870.

[21] Tang JC, Liu JY, He XZ, et al. Design and synthesis of 1, 3, 5-triazines or pyrimidines containing dithiocarbamate moiety as PI3Kα selective inhibitors [J]. ACS Med Chem Lett, 2023, 14: 1266-1274.

[22] Sun QW, Chu YX, Zhang NN, et al. Design, synthesis, formulation, and bioevaluation of trisubstituted triazines as highly selective mTOR inhibitors for the treatment of human breast cancer [J]. J Med Chem, 2024, 67: 7330-7358.

[23] Zeng M, Hu YX, Zhao L, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of triazine-based PI3K/mTOR inhibitors for the potential treatment of non-small cell lung cancer [J]. Eur J Med Chem, 2025, 284: 117200.

[24] Natarajan S, Ganesapandian L, Santhoshkumar P, et al. Chiral 1, 3, 5-triazines as potential EGFR inhibitors: Pharmacophore modeling, synthesis, molecular docking, molecular dynamics simulation, and anticancer evaluation [J]. Chem Biodivers, 2025, 22: e01632.

[25] Canh PE, Thi Le BN, Ngo AM, et al. Symmetrical di-substituted phenylamino-*s*-triazine derivatives as anticancer agents: *In vitro* and *in silico* approach [J]. RSC Adv, 2025, 15: 9968-9984.

[26] Canh PE, Nguyen ST, Thi Le KA, et al. Design, synthesis, *in vitro* cytotoxic activity, and *in silico* studies of symmetrical chlorophenylamino-s-triazine derivatives [J]. RSC Adv, 2025, 15: 41169-41188.

[27] Wang YJ, Xu HF, Yu SW, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel 4, 6-dimorpholino-1, 3, 5-triazin-2-amine ferrocenecarboxylate derivatives as potent PI3K inhibitors [J]. Bioorg Chem, 2025, 161: 108571.

[28] Wang N, Zeng XX, Xu MY, et al. Design, synthesis, and mechanism study of novel BMX inhibitors based on the core of 1,3,5-triazin-2-amine for the treatment of gastric carcinoma [J]. J Med Chem, 2025, 68: 4196-4216.

[29] Wang LJ, Hu L, Deng JL, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2, 4, 6-trisubstituted triazine derivatives as new nonpeptide small-molecule SIRT5 inhibitors [J]. Bioorg Med Chem, 2023, 93: 117455.

[30] Jin RY, Tang T, Zhou S, et al. Design, synthesis, AML activity and molecular modeling of novel IDH2 inhibitors [J]. Bioorg Chem, 2023, 130: 106225.

[31] Khalil AF, El-Moselhy TF, El-Bastawissy EA, et al. Discovery of novel enasidenib analogues targeting inhibition of mutant isocitrate dehydrogenase 2 as antileukaemic agents [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2023, 38: 2157411.

[32] Xiao K, Zhang Z, Wu Y, et al. Discovery of HMPL-306 (ranosidenib), a new potent and selective dual inhibitor of mutant IDH1 and 2 in clinical development for cancer treatment [J]. ACS Med Chem Lett, 2025, 16: 454-463.

[33] Hou BG, Jia G, Li ZQ, et al. Discovery of hydrazide-based PI3K/HDAC dual inhibitors with enhanced pro-apoptotic activity in lymphoma cells [J]. Eur J Med Chem, 2025, 292: 117658.

[34] Russomanno P, Assoni G, Amato J, et al. Interfering with the tumor-immune interface: Making way for triazine-based small molecules as novel PD-L1 inhibitors [J]. J Med Chem, 2021, 64: 16020-16045.

[35] Brindani N, Vuong LM, Acquistapace IM, et al. Design, synthesis, *in vitro* and *in vivo* characterization of CDC42 GTPase interaction inhibitors for the treatment of cancer [J]. J Med Chem, 2023, 66: 5981-6001.

[36] Asghar S, Hameed S, Al-Masoudi NA, et al. Design, synthesis, docking studies and molecular dynamics simulation of new 1,3,5-triazine derivatives as anticancer agents selectively targeting pancreatic adenocarcinoma (Capan-1) [J]. Chem Biodivers, 2024, 21: E202400112.

[37] Asghar S, Aziz A, Hameed S, et al. Synthesis of novel 1, 3, 5-triazine analogues with selective activity against pancreatic (Capan-1) and colorectal (HCT-116) carcinomas: Anticancer potential and DNA-binding affinity [J]. Chem Biodivers, 2025, 22: e01362.

[38] Zhang L, Qu ZP, Wu JP, et al. SARs of a novel series of *s*-triazine compounds targeting vimentin to induce methuotic phenotype [J]. Eur J Med Chem, 2021, 214: 113188.

[39] Khalil HH, Osman HA, Teleb M, et al. Engineered *s*-triazine-based dendrimer-honokiol conjugates as targeted MMP-2/9 inhibitors for halting hepatocellular carcinoma [J]. ChemMedChem, 2021, 16: 3701-3719.

[40] Zain-Alabdeen AI, El-Moselhy TF, Sharafeldin N, et al. Synthesis and anticancer activity of new benzensulfonamides incorporating *s*-triazines as cyclic linkers for inhibition of carbonic anhydrase IX [J]. Sci Rep, 2022, 12: 16756.

[41] Chalermnon M, Cherdchom S, Sereemaspun A, et al. Biguanide-based synthesis of 1,3,5-triazine derivatives with anticancer activity and 1, 3, 5-triazine incorporated calcium citrate nanoparticles [J]. Molecules, 2021, 26: 1028.

[42] Malebari AM, Abd Alhameed R, Almarhoon Z, et al. The antiproliferative and apoptotic effect of a novel synthesized *s*-triazine dipeptide series, and toxicity screening in zebrafish embryos [J]. Molecules, 2021, 26: 1170.

[43] Tomorowicz Ł, Żołnowska B, Szafrański K, et al. New 2-[(4-amino-6-*N*-substituted-1,3,5-triazin-2-yl) methylthio]-*N*-(imidazolidin-2-ylidene) -4-chloro-5-methylbenzenesulfonamide derivatives, design, synthesis and anticancer evaluation [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23: 7178.

[44] Alhamzani AG, Yousef TA, Abou-Krisha MM, et al. Design, synthesis, molecular docking and pharmacological evaluation of novel triazine-based triazole derivatives as potential anticonvulsant agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2022, 77: 129042.

[45] Kułaga D, Drabczyk AK, Satała G, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,3,5-triazines: Effect of aromatic ring decoration on affinity to 5-HT_7 receptor [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23: 13308.

[46] Kucwaj-Brysz K, Ali W, Kurczab R, et al. An exit beyond the pharmacophore model for 5-HT_6R agents-a new strategy to gain dual 5-HT_6/5-HT_{2A} action for triazine derivatives with procognitive potential [J]. Bioorg Chem, 2022, 121: 105695.

[47] Tamaddon-Abibigloo Y, Dastmalchi S, Razzaghi-Asl N, et al. Design, synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluations of new isatin-triazine-aniline hybrids as potent anti-Alzheimer multi-target directed lead compounds [J]. Bioorg Chem, 2024, 147: 107355.

[48] Kashyap A, Choudhury AAK, Saha A, et al. Microwave-assisted synthesis of hybrid PABA-1,3,5-triazine derivatives as an antimalarial agent [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35: e22860.

[49] Gupta A, Bhat HR, Singh UP. Discovery of novel 1,3,5-triazine derivatives as an antidiabetic agent in Wistar rats *via* inhibition of DPP-4 [J]. Future Med Chem, 2023, 15: 829-852.

[50] Olejarz-Maciej A, Mogilski S, Karcz T, et al. Trisubstituted 1,3,5-triazines as histamine H_4 receptor antagonists with promising activity *in vivo* [J]. Molecules, 2023, 28: 4199.

[51] Lu LX, Chen S, Yu MC, et al. Discovery of novel triazine derivatives as potent retinoic acid receptor-related orphan receptor γt (RORγt) inverse agonists [J]. Eur J Med Chem, 2023, 256: 115424.

[52] Sprague DJ, Getschman AE, Fenske TG, et al. Trisubstituted 1,3,5-triazines: The first ligands of the sY12-binding pocket on chemokine CXCL12 [J]. ACS Med Chem Lett, 2021, 12: 1773-1782.

[53] Soliman SM, Massoud RA, Al-Rasheed HH, et al. Syntheses and structural investigations of penta-coordinated Co(II) complexes with *bis*-pyrazolo-*s*-triazine pincer ligands, and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activities [J]. Molecules, 2021, 26: 3633.

[54] Lee D, Lee E, Jang S, et al. Discovery of *Mycobacterium tuberculosis* Rv3364c-derived small molecules as potential therapeutic agents to target SNX9 for sepsis [J]. J Med Chem, 2022, 65: 386-408.

[55] Mikolaichuk OV, Popova EA, Protas AV, et al. Study of biocompatibility, cytotoxic activity *in vitro* of a tetrazole-containing derivative of 2-amino-4,6-di(aziridin-1-yl)-1,3,5-triazine [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 629: 176-182.

[56] Khalil TE, Dahlous KA, Soliman SM, et al. Synthesis, X-ray structure and biological studies of new self-assembled Cu(II) complexes derived from *s*-triazine Schiff base ligand [J]. Molecules, 2022, 27: 2989.

[57] Refaat HM, Alotaibi AAM, Dege N, et al. Synthesis, structure and biological evaluations of Zn(II) pincer complexes based on s-triazine type chelator [J]. Molecules, 2022, 27: 3625.

[58] Fathalla EM, Abu-Youssef MAM, Sharaf MM, et al. Synthesis, characterizations, antitumor and antimicrobial evaluations of novel Mn(II) and Cu(II) complexes with NNN-tridentate s-triazine-Schiff base ligand [J]. Inorg Chim Acta, 2023, 555: 121586.

[59] Gupta S, Paul K. Membrane-active substituted triazines as antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* with potential for low drug resistance and broad activity [J]. Eur J Med Chem, 2023, 258: 115551.

[60] Akbar W, Ehsan S, Siddique SA, et al. Solid phase synthesis, DFT calculations, molecular docking, and biological studies of symmetrical N_2, N_4, N_6-trisubstituted-1, 3, 5-triazines [J]. ACS Omega, 2024, 9: 34428-34444.

[61] Yousri A, Gad SI, Abu-Youssef MAM, et al. Synthesis of Co(II), Mn(II), and Ni(II) complexes with 4-[4,6-bis(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]morpholine; X-ray structure, Hirshfeld, AIM, and biological studies [J]. Inorg Chim Acta, 2024, 573: 122320.

[62] Moreno LM, Quiroga J, Abonia R, et al. Synthesis of novel triazine-based chalcones and 8, 9-dihydro-7*H*-pyrimido[4, 5-*b*][1, 4]diazepines as potential leads in the search of anticancer, antibacterial and antifungal agents [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25: 3623.

[63] Tailor RP, Prajapati KG, Isa MA, et al. Synthesis, molecular dynamics simulation and antimicrobial activity of novel *s*-triazine clubbed with three different hybrid pharmacophores [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2025, 749: 151358.