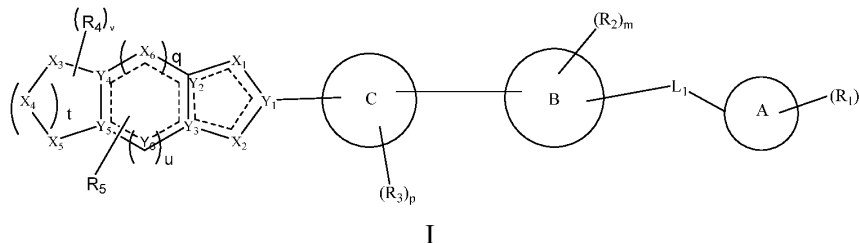


权 利 要 求

1、一种如下式I所示的化合物，或其光学异构体、水合物、溶剂合物，或其药学上可接受的盐：



其中，n为0、1、2、3、4或5；

m、p、q和t，v，u各自独立地选自0、1、2、3、4；

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅和X₆各自独立地选自下组：N、O、S、SO、SO₂、C(R)₂、

10 CHR、NR；

Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅和Y₆各自独立地选自下组：N、CH、C；

其中，X₃、X₄、X₅的碳原子上的氢(如存在的情况下)均可各自独立的被氘替换；



各自独立地选自下组：取代或未取代的C₆-C₁₀亚芳基、或取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元(优选5-7元)亚杂芳基、取代或未取代的5-12元亚杂环基、取代或未取代的5-12元的C₃-C₁₂(优选为C₅-C₁₂)亚环烷基；

15



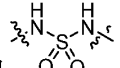
选自下组：取代或未取代的5-12元杂芳基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的5-12元杂环基、取代或未取代的5-12元的C₃-C₁₂(优选为C₅-C₁₂)环基，其中，所述的杂环基具有1-3个杂原子；

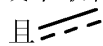
L₁选自下组：化学键、取代或未取代的C₁-C₄亚烷基、取代或未取代的C₂-C₄亚

20

烯基、取代或未取代的C₂-C₄亚炔基、-S-、-O-、取代或未取代的-NH-、-S(O)-、-S(O)₂-、

取代或未取代的-NHC(O)NH-、、取代或未取代的、取代或未取代的、

取代或未取代的；

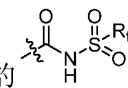
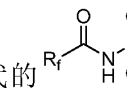
且表示单键或双键；

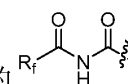
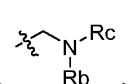
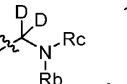
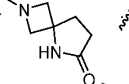
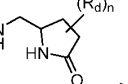
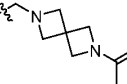
25

R、R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自下组：H、-CN、三氟甲基、-CHF₂、-OCF₃、-OCHF₂、磺酰氨基、硝基、羟基、卤素、-S-R₈、-S(O)-R₈、-S(O)₂-R₈、取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、氧代(即=O)、=NR_f、-CN、羟基、NR_dR_e(例如氨基)、取代或未取代的C₁-C₆胺基、取代或未取代的-(C₁-C₆亚烷基)-NH-(C₁-C₆亚烷基)、羧基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元杂芳基、取代或未取代的具有1-4个杂原子的3-12元杂环基，其中，取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、氧代(即=O)、=NR_f、羟

30

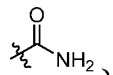
基、 NR_dR_e (例如氨基)、取代或未取代的 C_1 - C_6 胺基、取代或未取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})\text{-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基)}$ 、羧基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元杂芳基、取代或未取代的具有1-4个杂原子的3-12元杂环基的碳原子上

的氢均可各自独立的被氘替换；取代或未取代的 、取代或未取代的 、

- 5 取代或未取代的 、、、、、、、、、、

氧基、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷基、-C(=O)-取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、-C(=O)-取代或未取代的C₂-C₆烯基、-C(=O)-取代或未取代的C₂-C₆炔基；

除非特别说明，所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个(例如2个、3个、4个等)取代基所取代：卤素(包括-F、-Cl、-Br、-I)、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂F、-

- 5 CHF₂、-CF₃、氧代(=O)、-CN、羟基、氨基、C₁-C₆烷基胺基、羧基、-NHAc、、、、、未取代或被一个或多个取代基取代的选自下组的基团：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈环烷基、卤代的C₆-C₁₀芳基、具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10元杂芳基、具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10元杂环基；所述的取代基选自下组：卤素、羟基、羧基、氧基、氰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基；
- 10 上述各式中，任一所述杂原子选自下组：B、P、N、S和O。

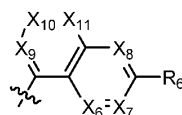
2、如权利要求1所述的化合物，或其异构体、光学异构体、水合物、溶剂合物，

或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的 、 各自独立地为选自下组的

环形成的二价基团：、、、、、、、、、

- 15 、、、、、、、、、，其中，所述的环的成键位置可以为N或C；更佳地，所述的 、 各自独立地为 。

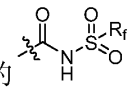
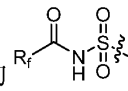
3、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述的  具有如下式所示的结构：

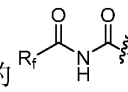
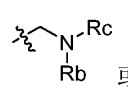


- 20 其中，

X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀ 和 X₁₁各自独立地选自下组：N、CR；

- 25 R₆选自下组：H、卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、氧代(即=O)、=NR_f、-CN、羟基、NR_dR_e(例如氨基)、取代或未取代的C₁-C₆胺基、取代或未取代的-(C₁-C₆亚烷基)-NH-(C₁-C₆亚烷基)、羧基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元杂芳基、取代或未取代的具有

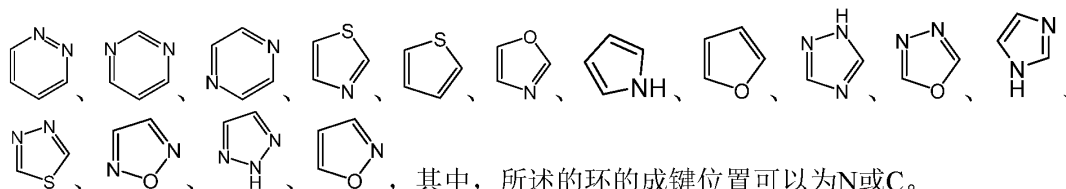
1-4个杂原子的5-12元杂环基，取代或未取代的 、取代或未取代的 ；

取代或未取代的 、 或-(L_{1a})_r-(L_{2a})_s-(L_{3a})_s、-C₀₋₈-O-R₈、-C₀₋₈-C(O)OR₈、-C₀₋

8-OC(O)OR_8 , $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}_{0-8}\text{-N(R}_8\text{)C(O)R}_9$, $-\text{C}_{0-8}\text{-C(O)NR}_8\text{R}_9$ 。

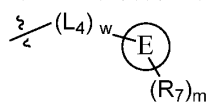
4、如权利要求1所述的化合物，或其光学异构体、水合物、溶剂合物，或其药学

上可接受的盐，其特征在于，所述的 $\textcircled{\text{A}}$ 具有如下式所示的结构：



5、如权利要求1所述的化合物，或其光学异构体、水合物、溶剂合物，或其药学

上可接受的盐，其特征在于，所述的环 $\textcircled{\text{A}}$ 具有如下式IV所示的取代基：



IV

10 其中，w为0、1、2、3、4、5或6；

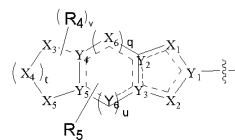
所述的各个L4独立地选自下组：取代或未取代的C1-C4亚烷基、-S-、-O-、NR_f、-S(O)-、-S(O)₂-；优选为取代或未取代的C1-C4亚烷基，其中，取代或未取代的C1-C4亚烷基上碳原子上的氢均可各自独立地被氘替换；前提条件是各个L4共同形成的结构是化学稳定的；

15 $\textcircled{\text{E}}$ 选自下组：取代或未取代的C3-C10(优选C5-C10)环烷基、取代或未取代的

具有1-3个选自B、P、N、S和O的杂原子的3-10元杂环基；优选地，所述的 $\textcircled{\text{E}}$ 为或取代或未取代的3-8元含氮杂环基，或取代或未取代的4-10元环酰胺，其中，3-8元含氮杂环基取代或未取代的4-10元环酰胺基的成环碳原子上的氢均可各自独立地被氘替换；

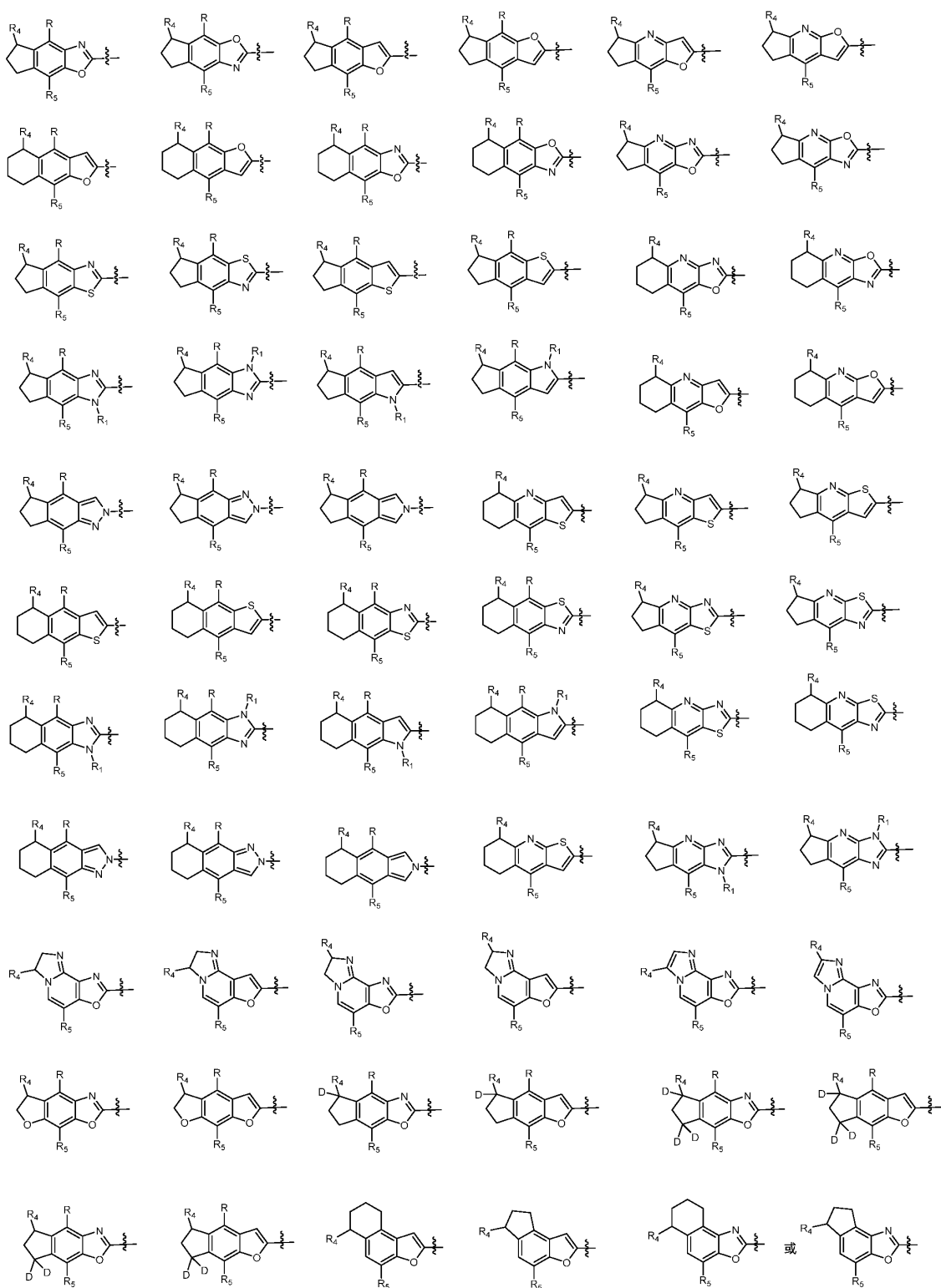
20 各个R₇各自独立地选自下组：取代或未取代的C1-C6烷基、-CN、羟基、氨基、羧基、-OR_g、-N(R_g)₂、-CO-NH-SO₂-R_g、-NH-SO₂-R_g、-SO₂-NH-CO-R_g、-CO₂R_g、-CON(R_g)₂、CONHCOR_g、NR_g-CO-N(R_g)₂、-NR_g-SO₂-N(R_g)₂；R_f和R_g的定义如前所述，其中R_f和R_g的碳原子上的氢均可各自独立地被氘替换，其中，所述的取代基选自下组：卤素、羟基、羧基、氰基、C1-C6烷氧基。

25 6、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述的



为选自

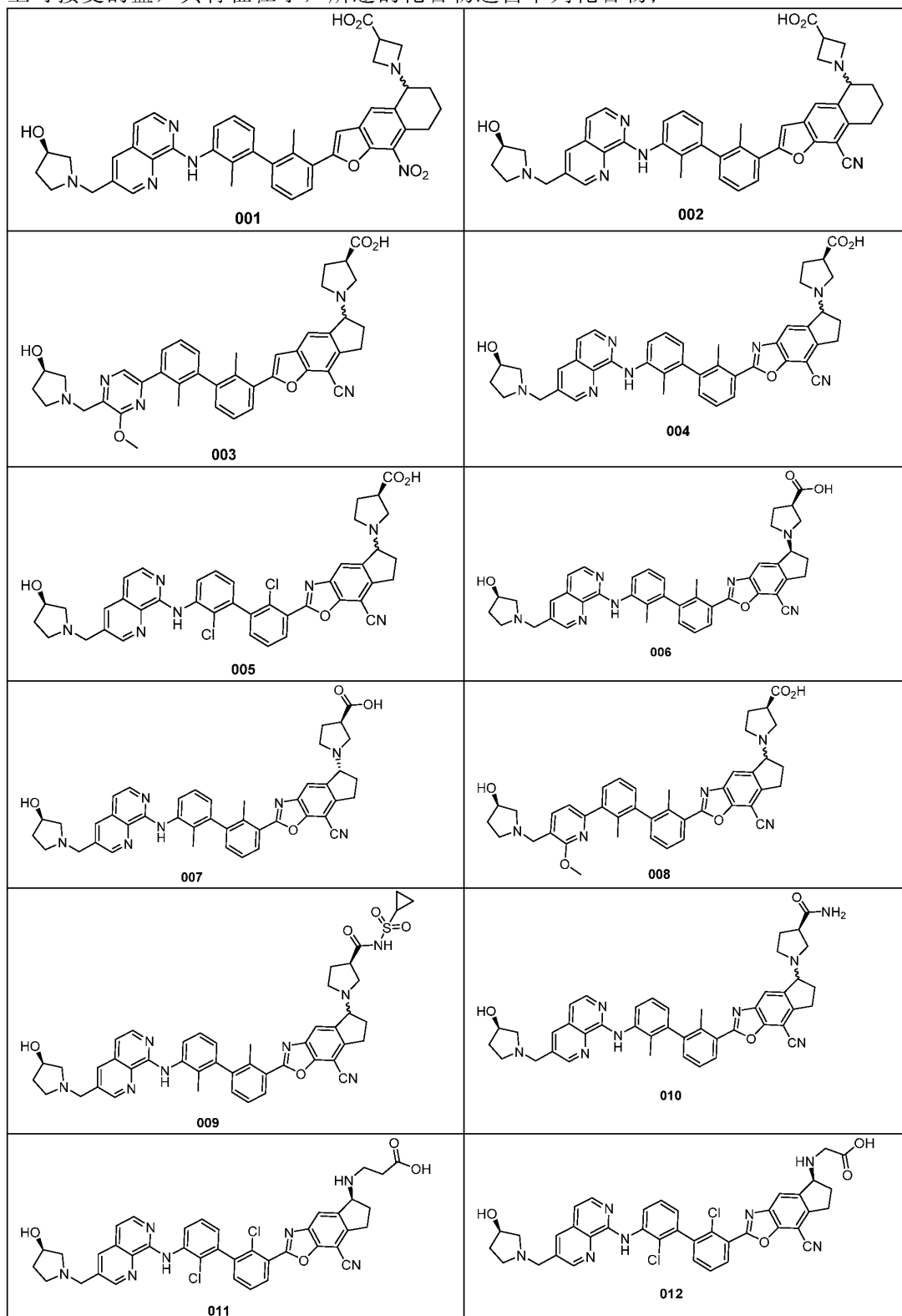
下组的结构：

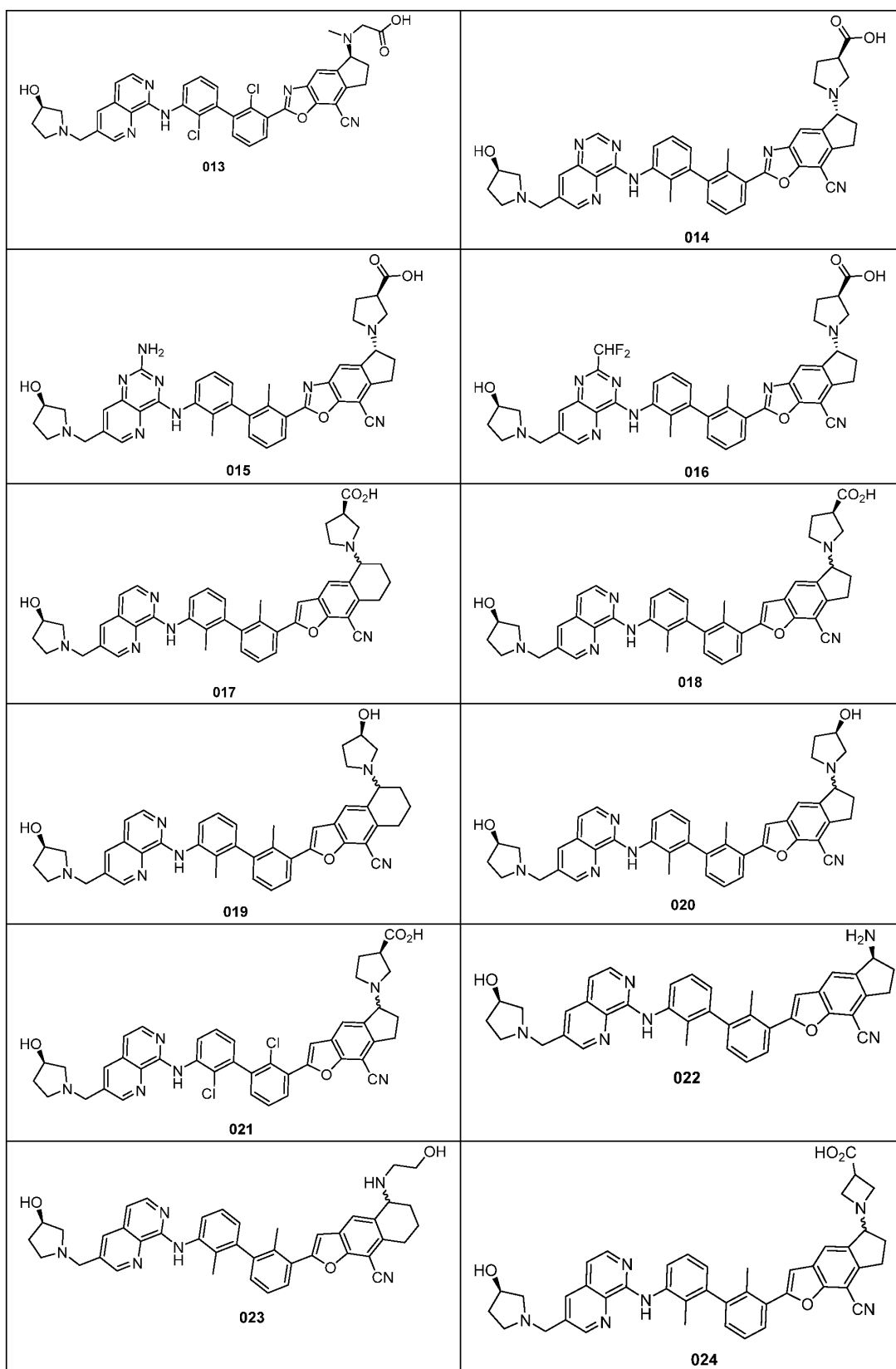


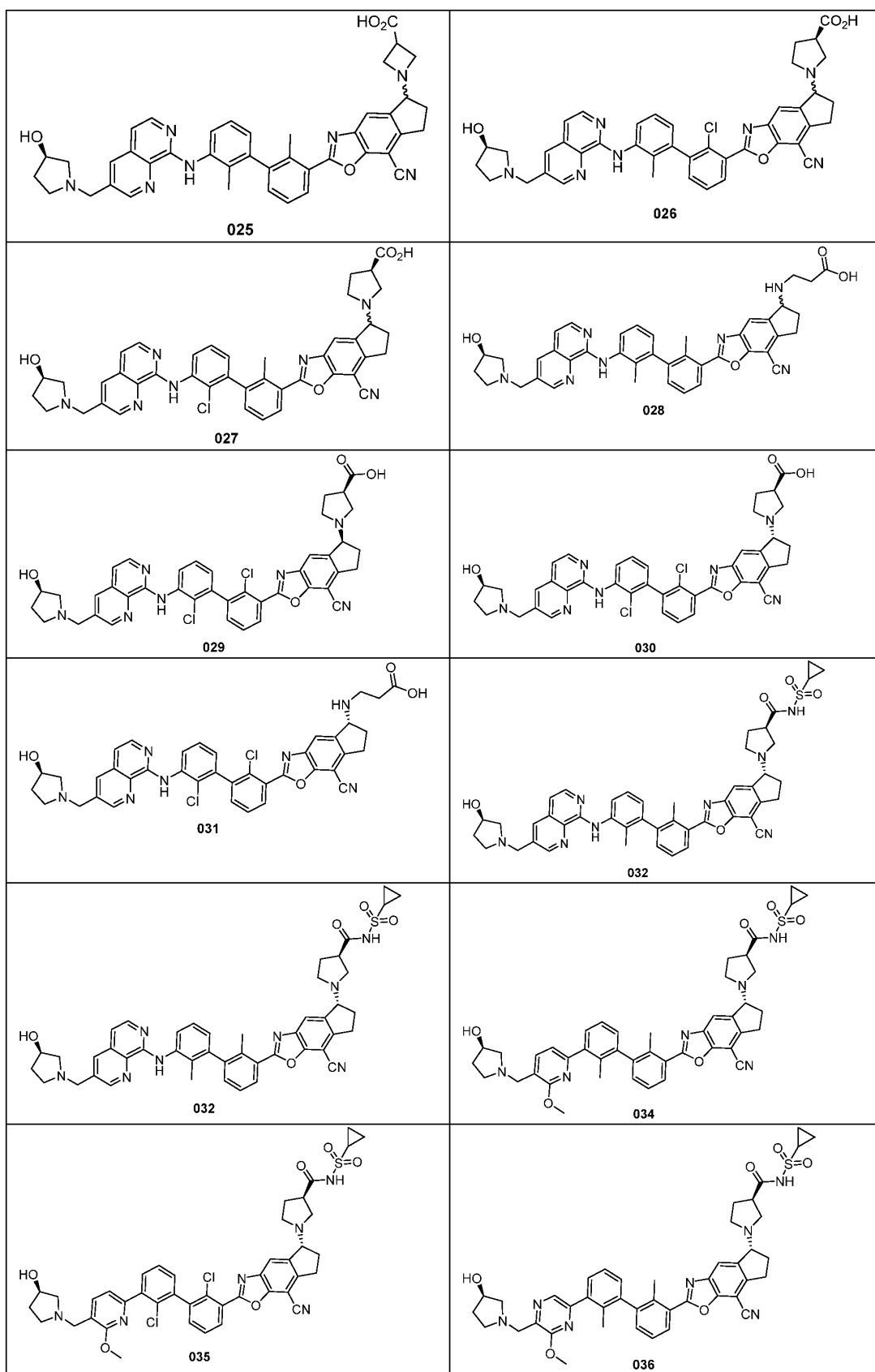
o

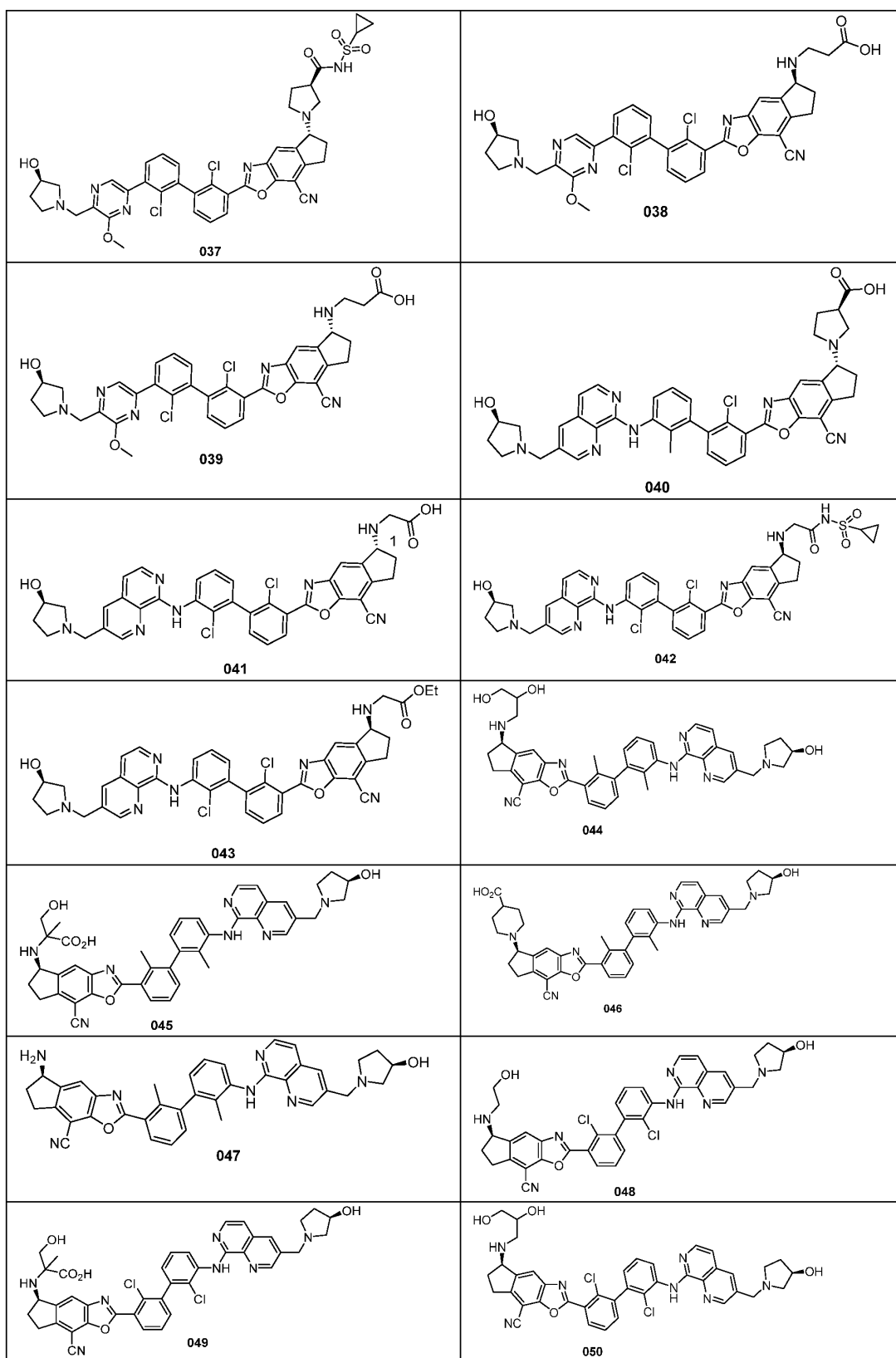
7、如权利要求1所述的化合物，或其光学异构体、水合物、溶剂合物，或其药学

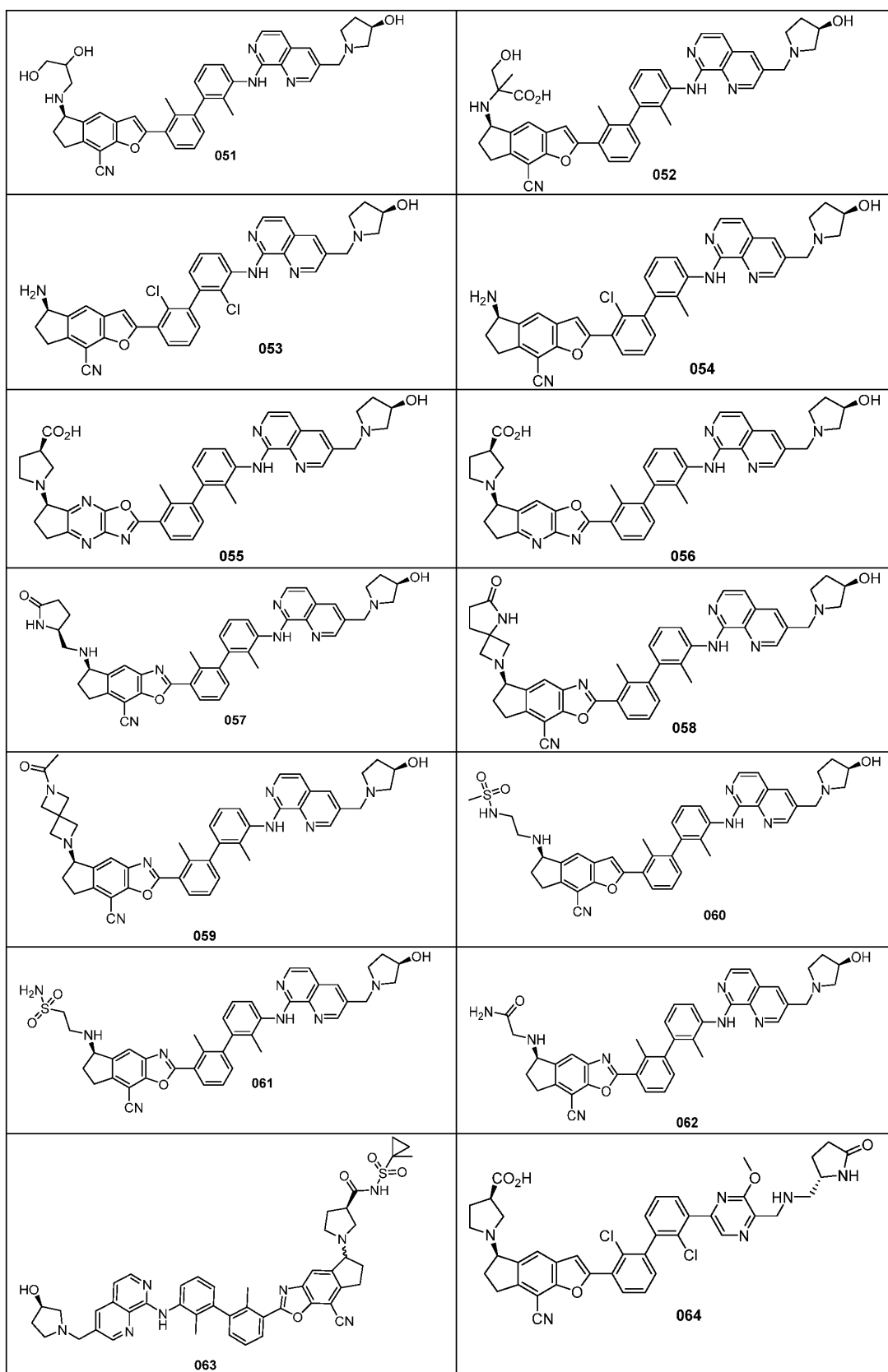
上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物选自下列化合物：

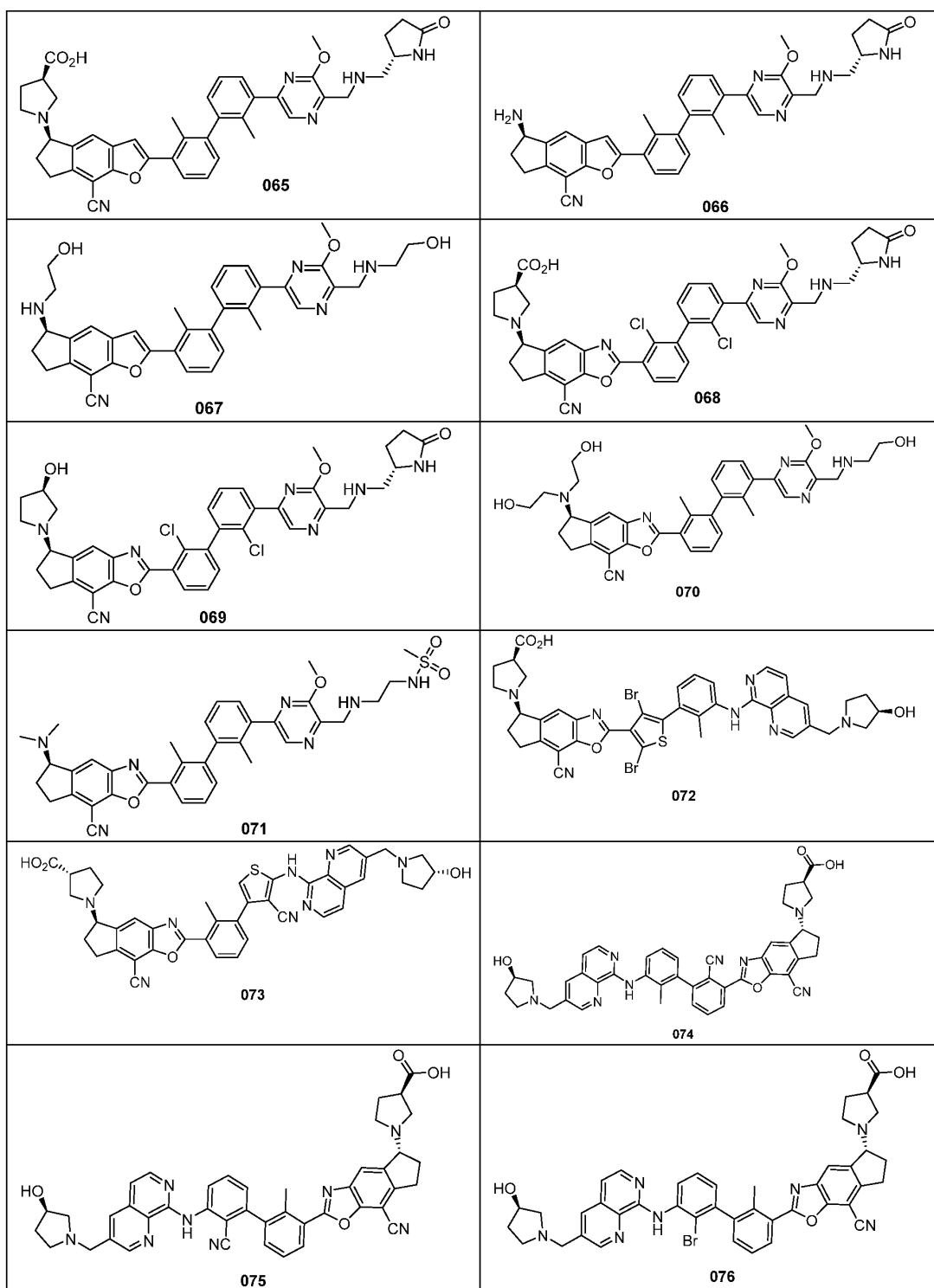


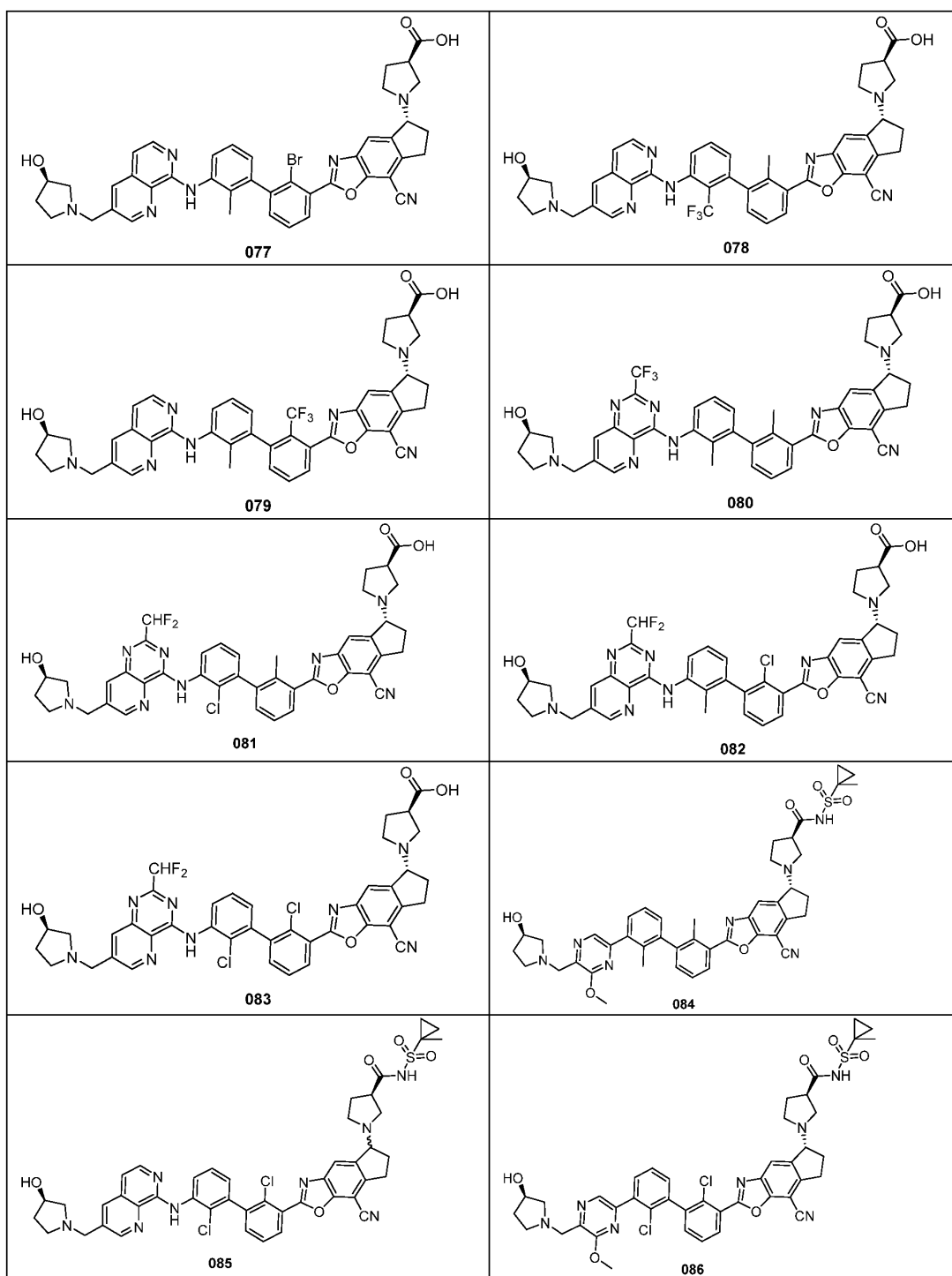


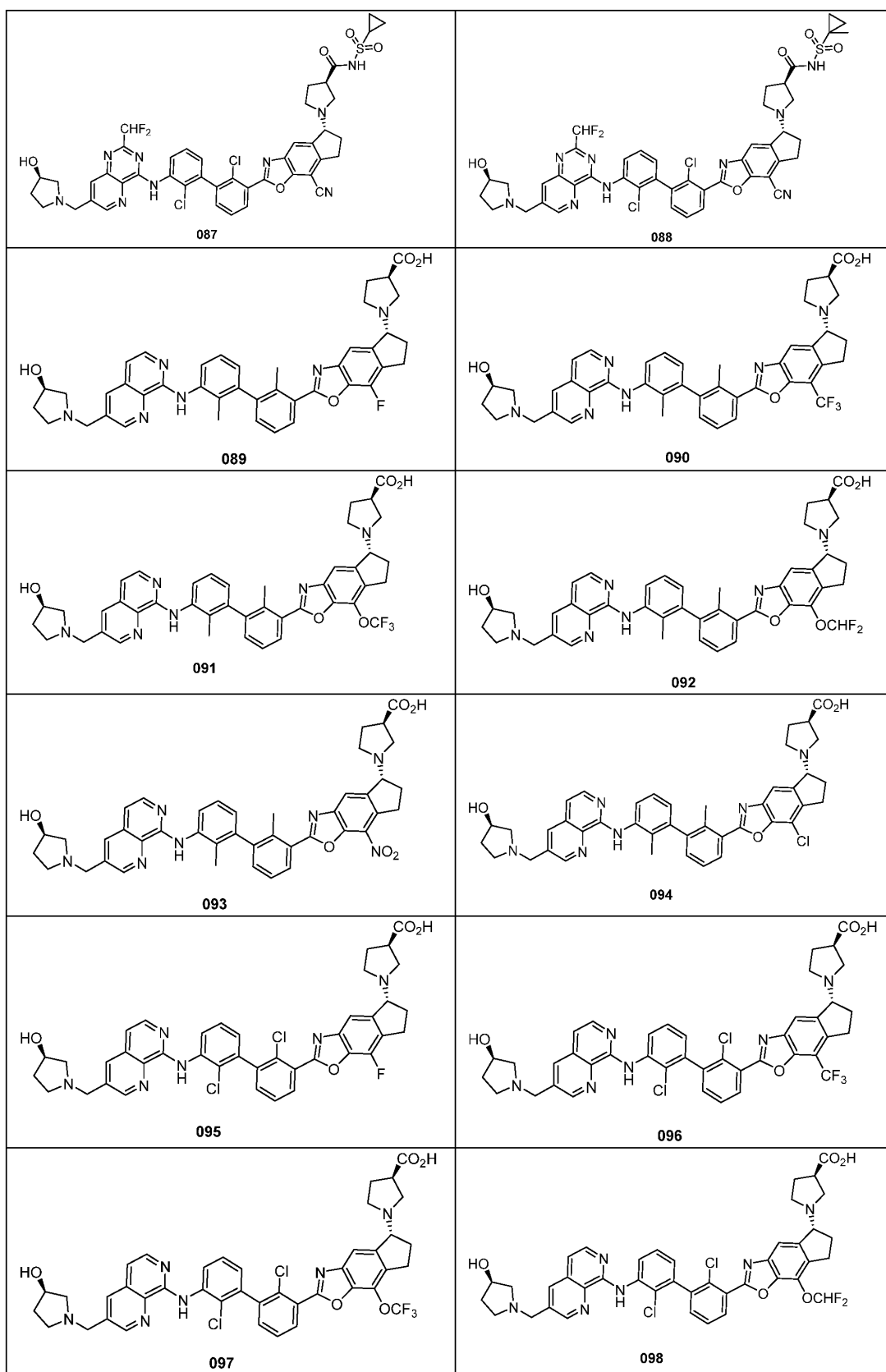


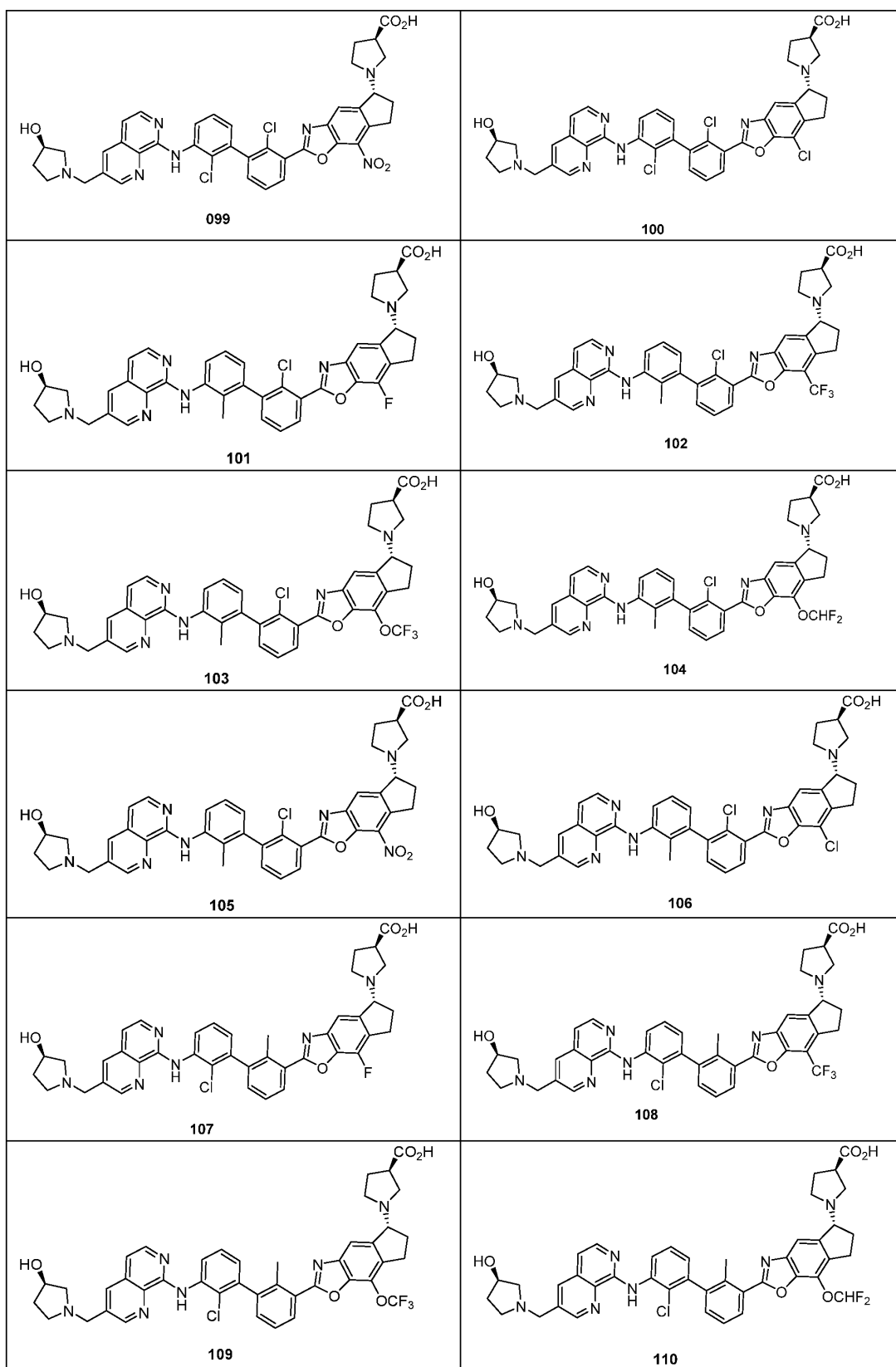


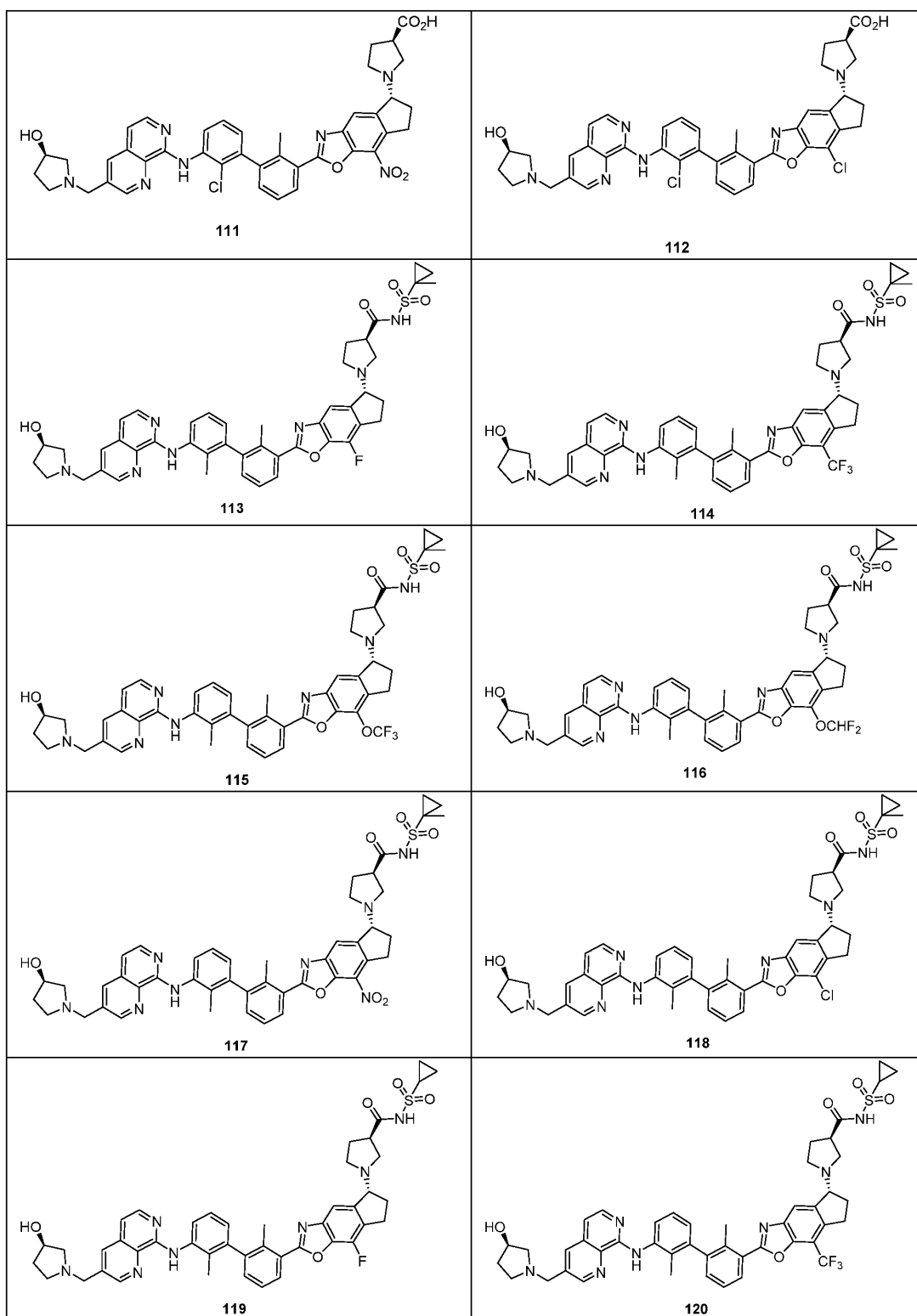


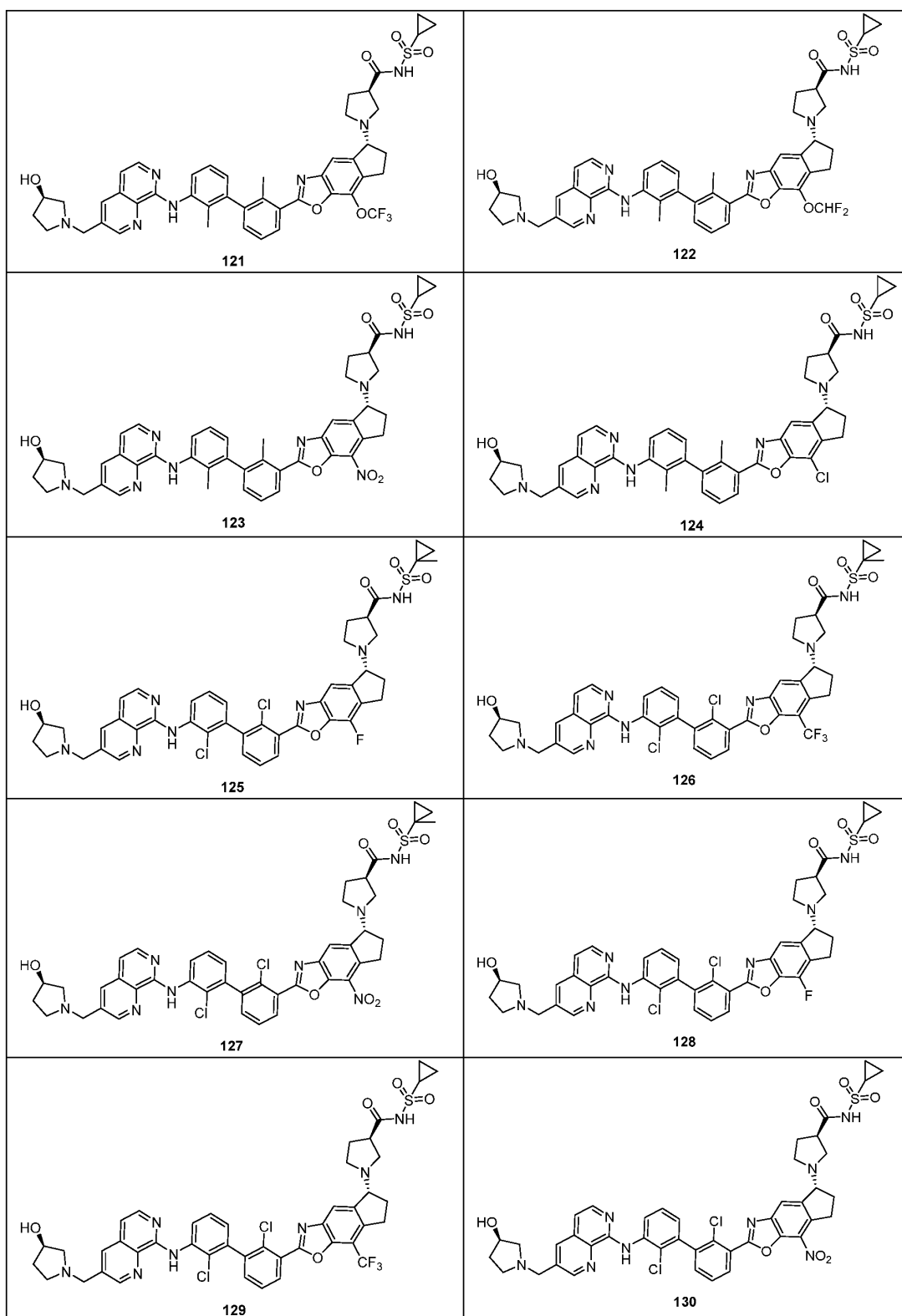


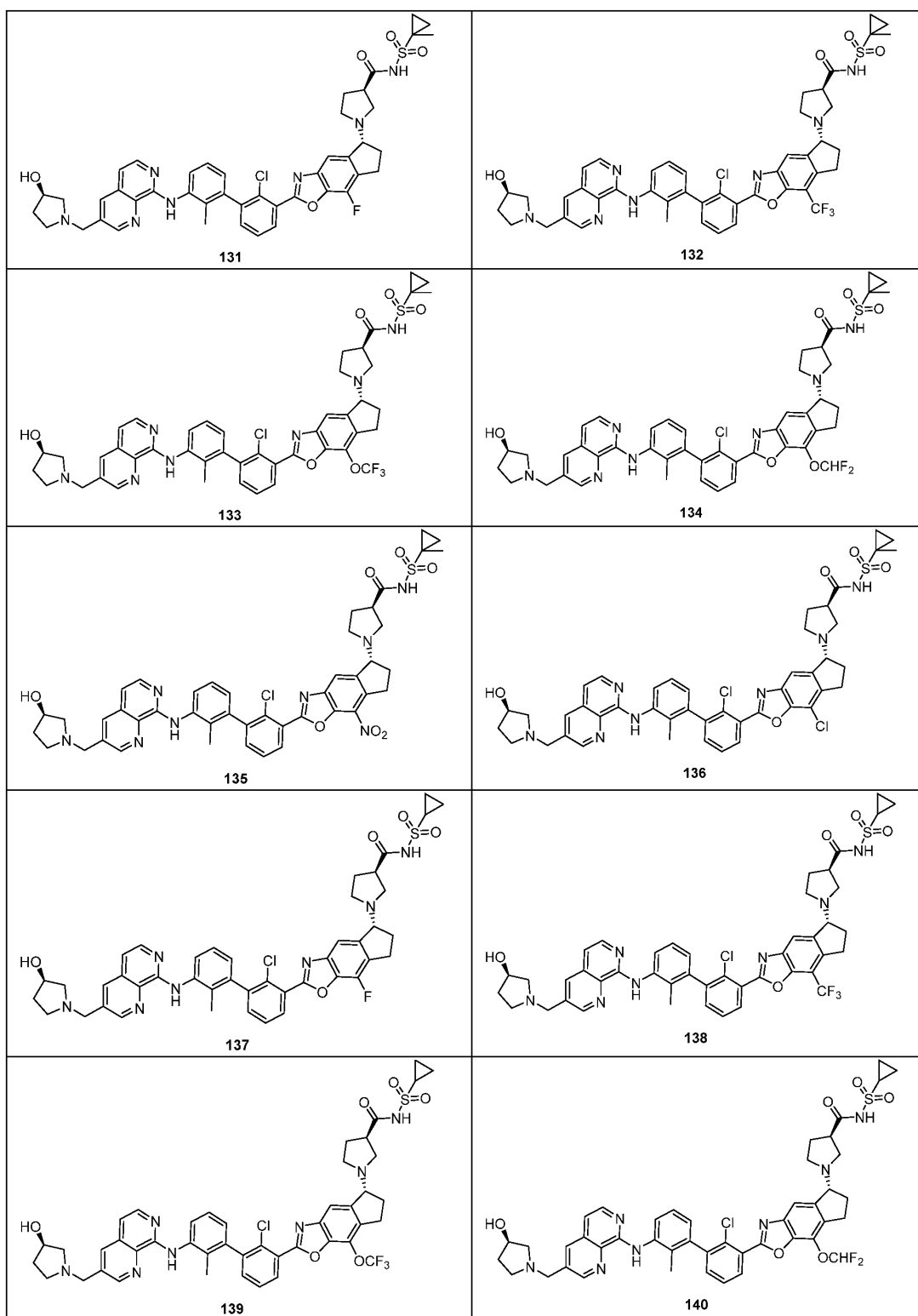


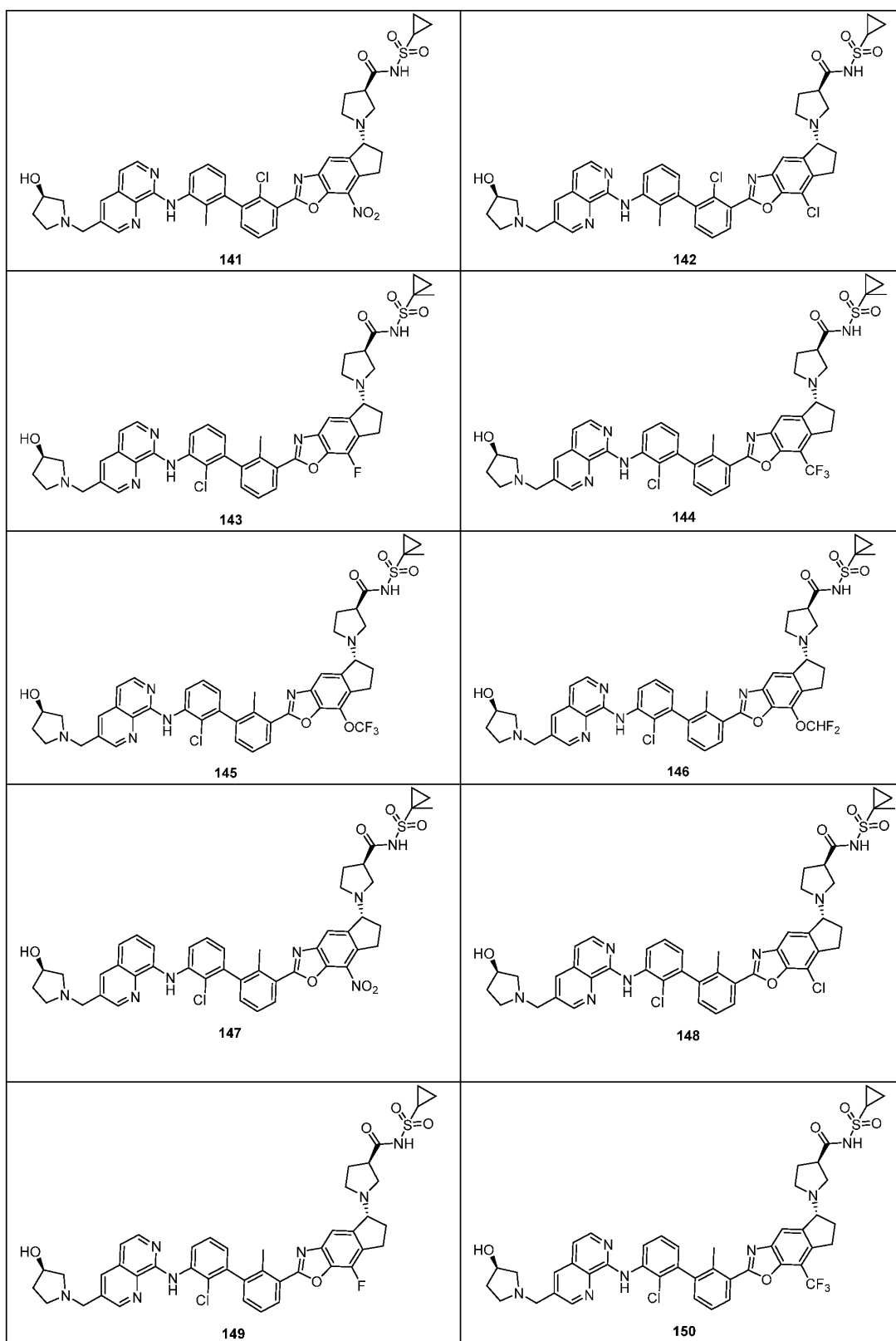


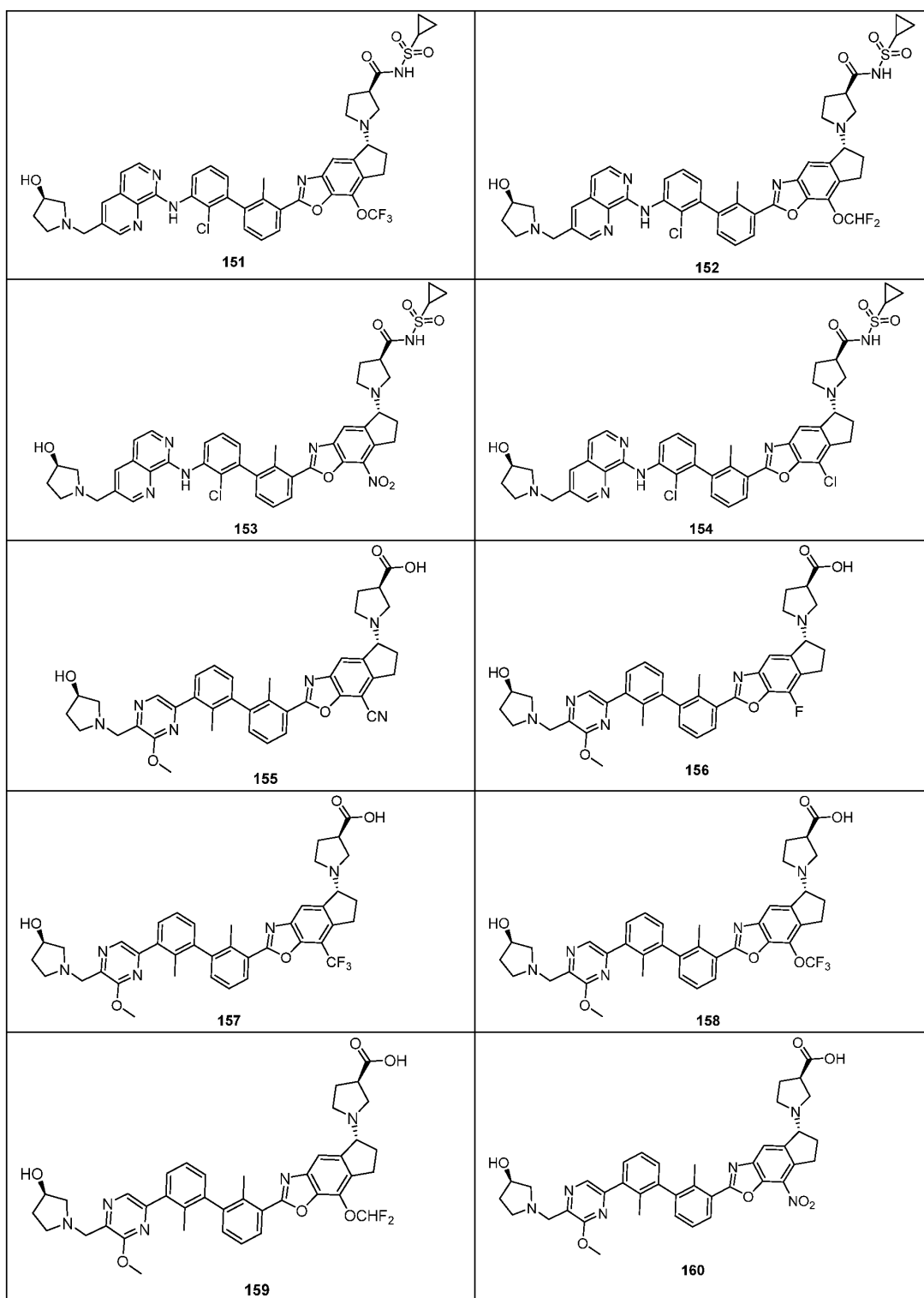


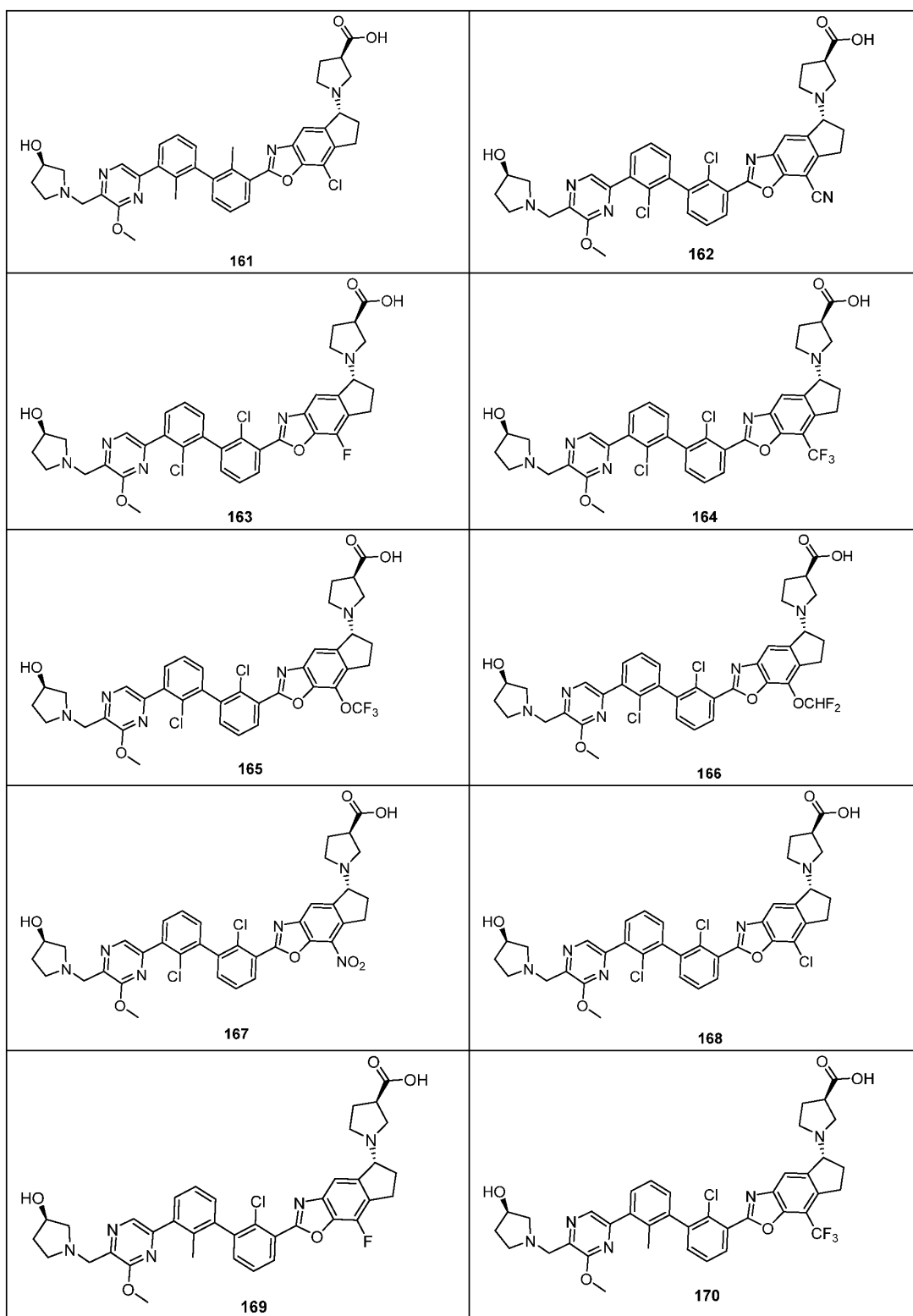


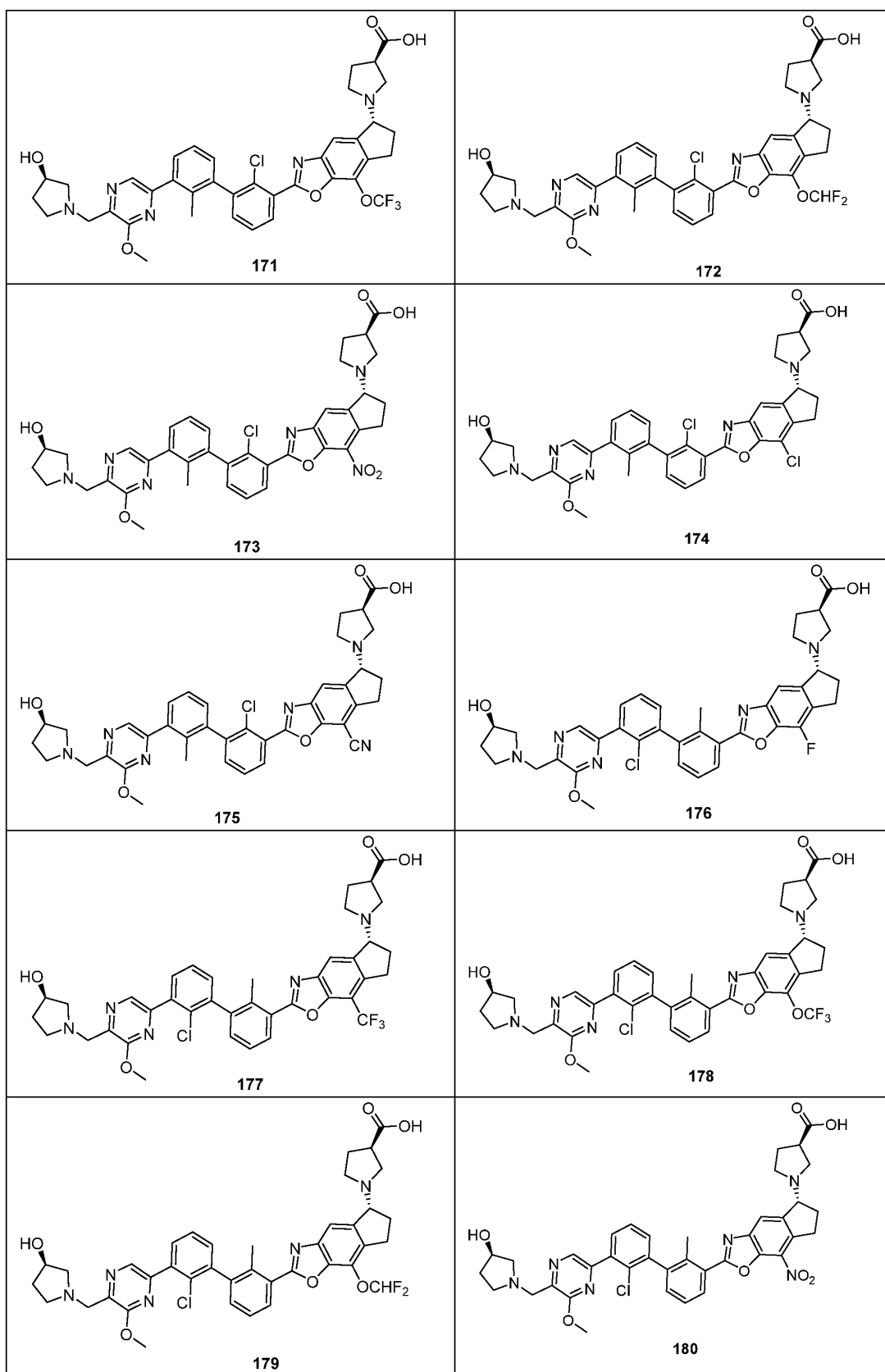


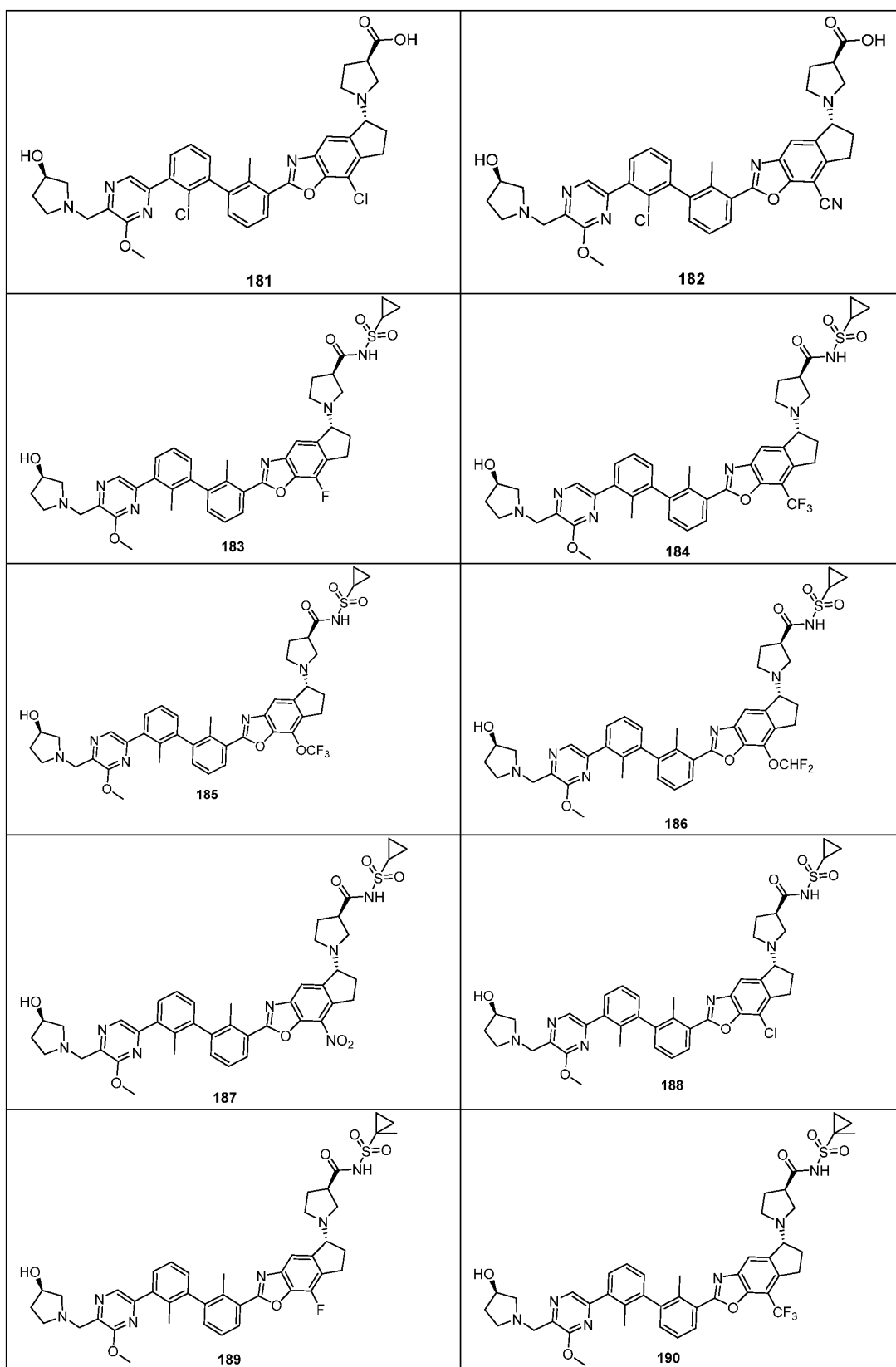


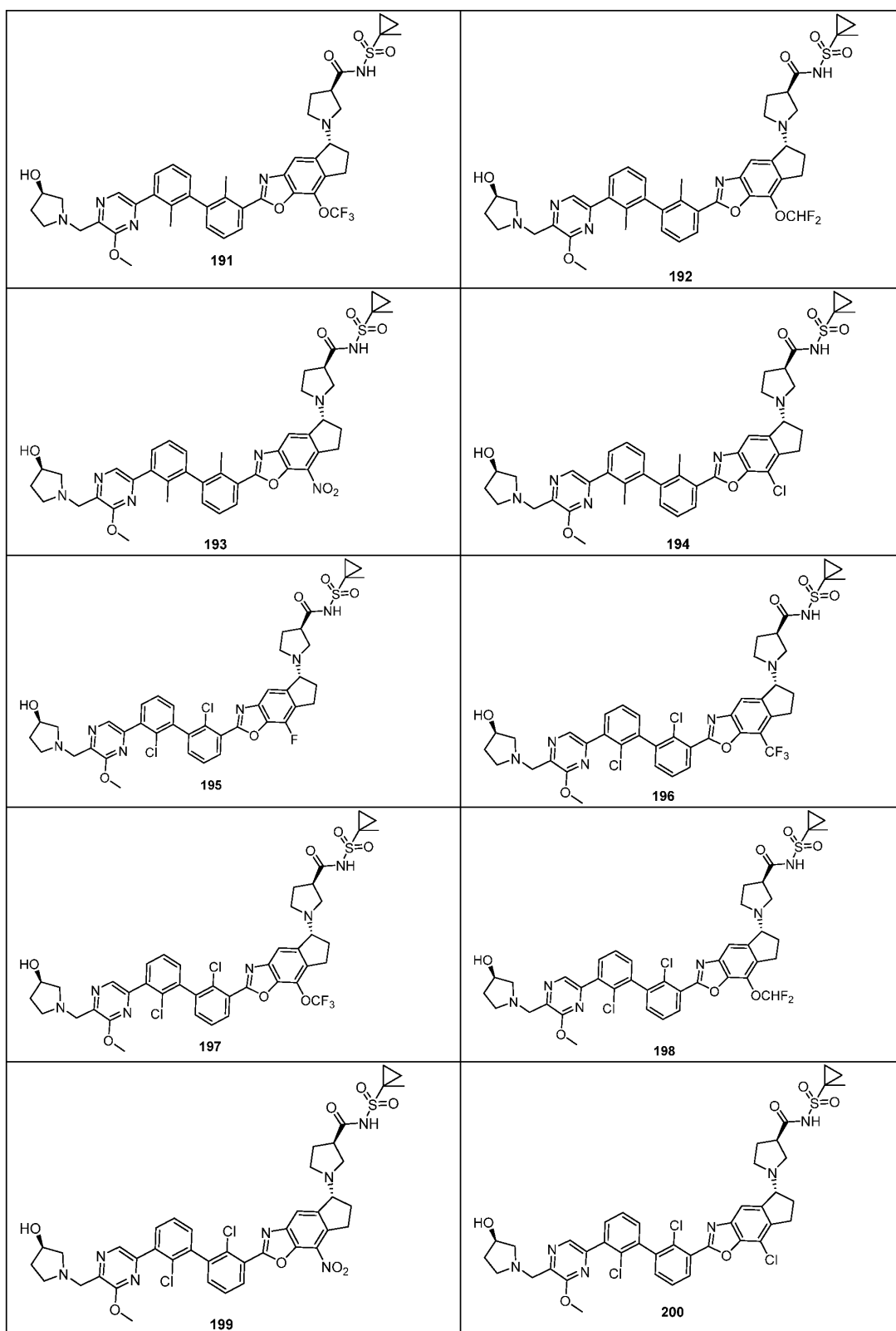


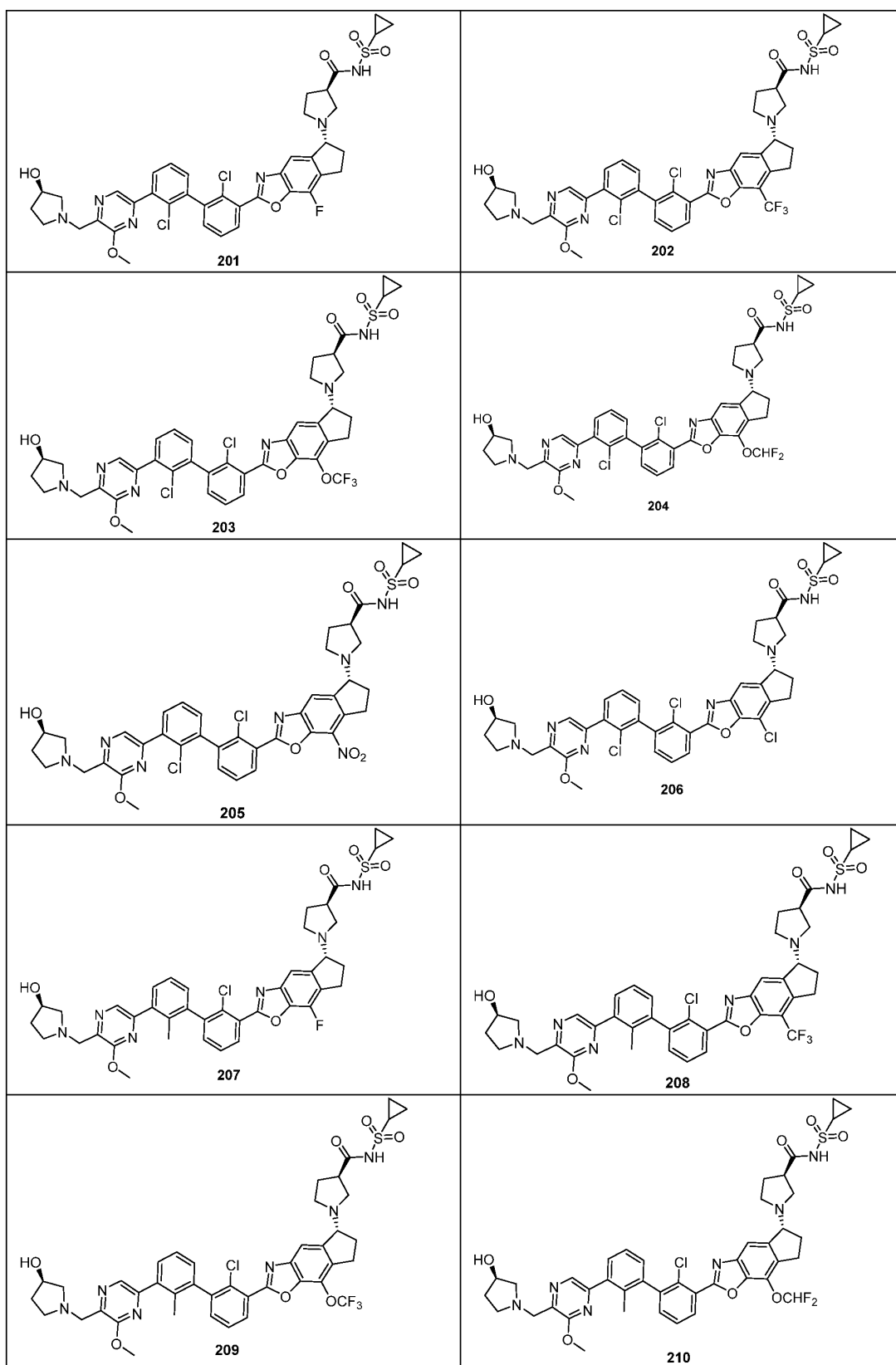


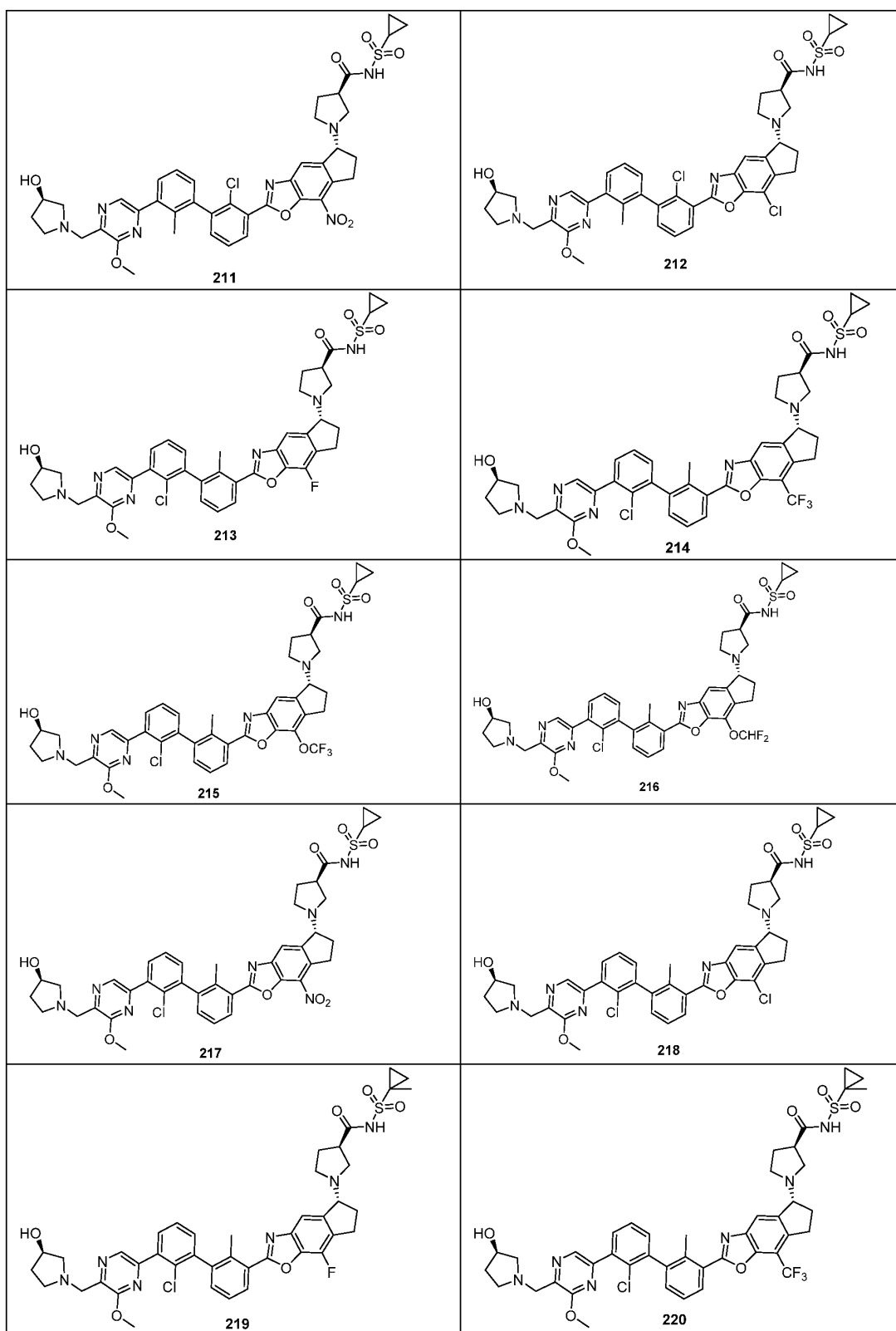


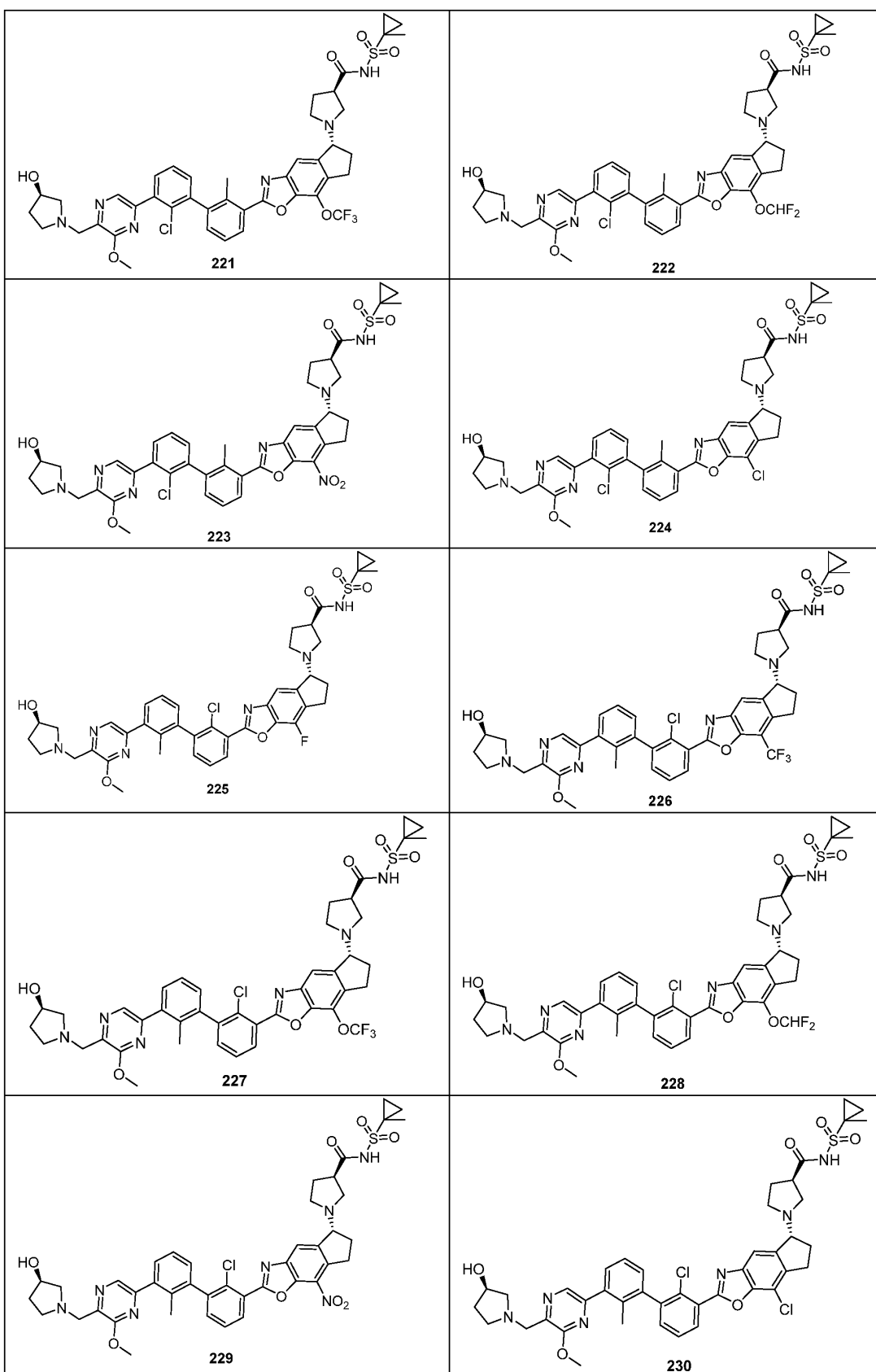


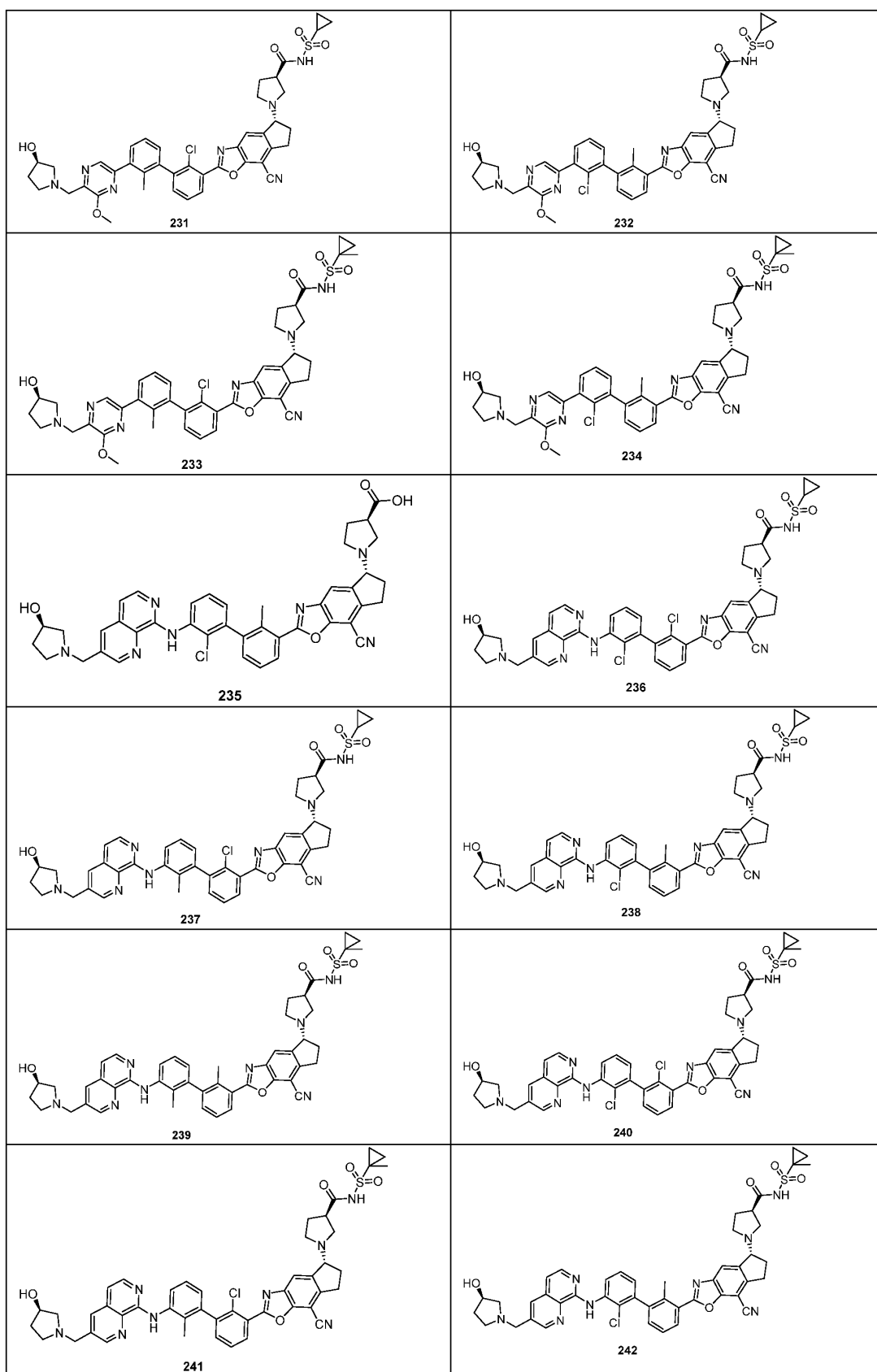


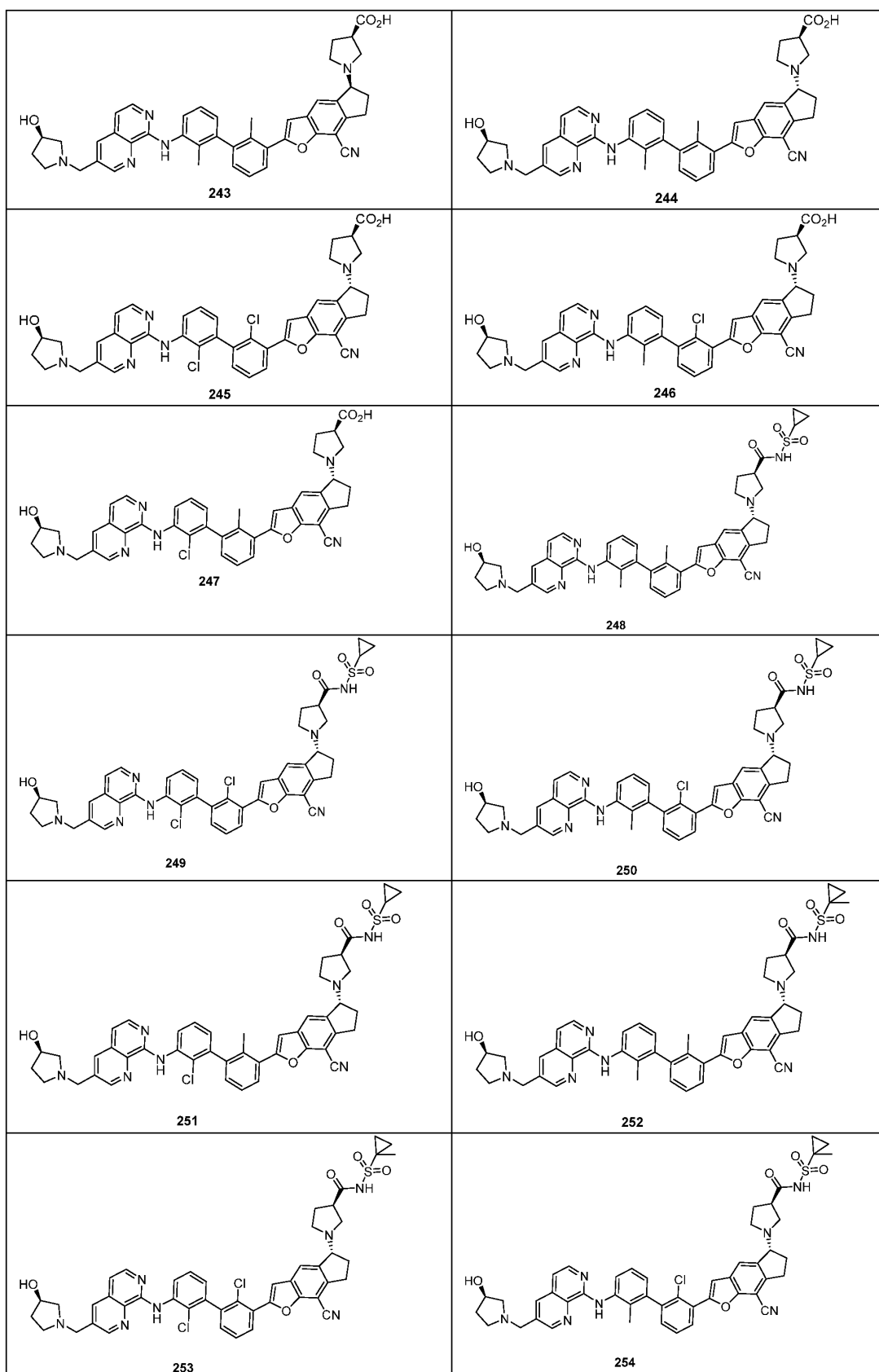


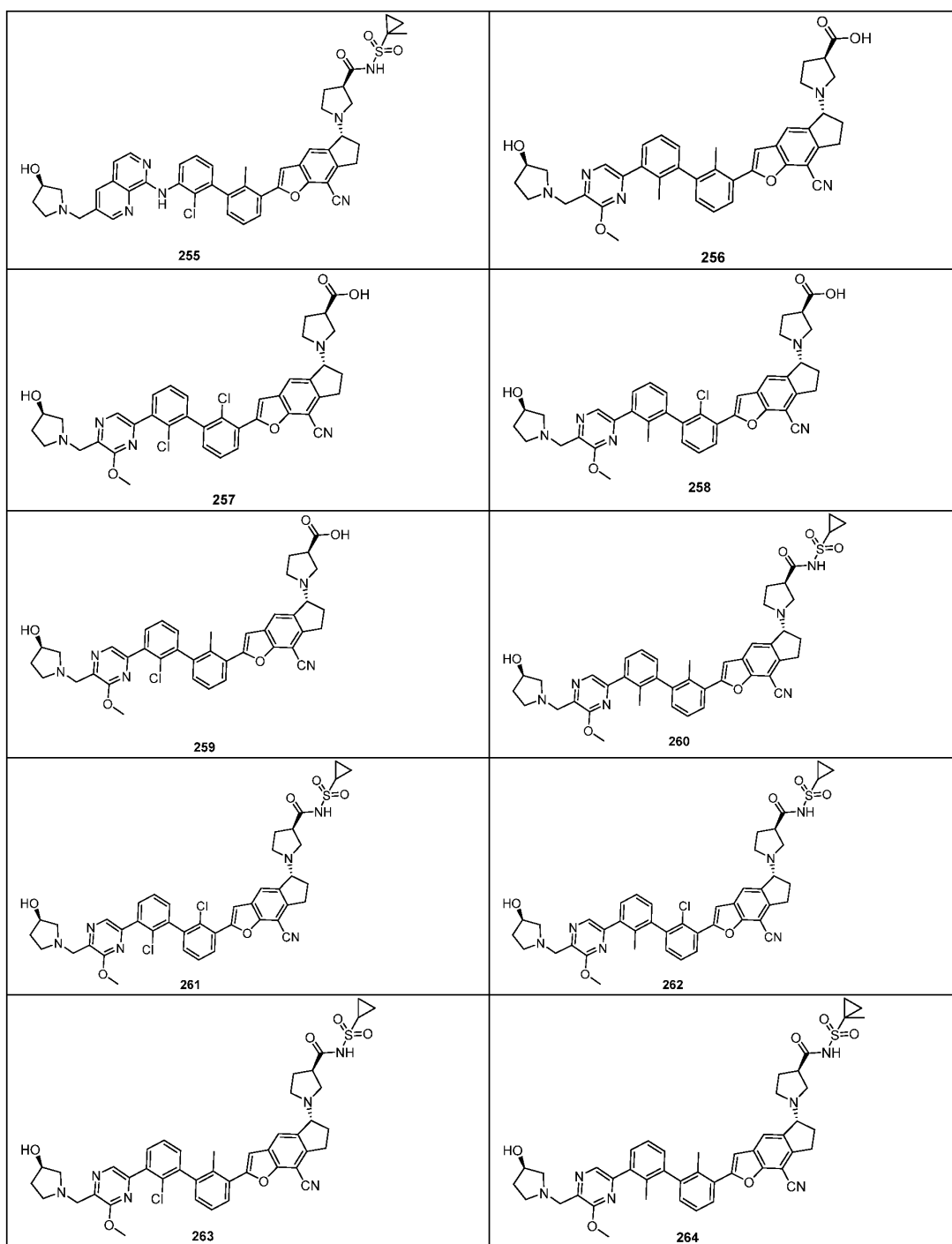


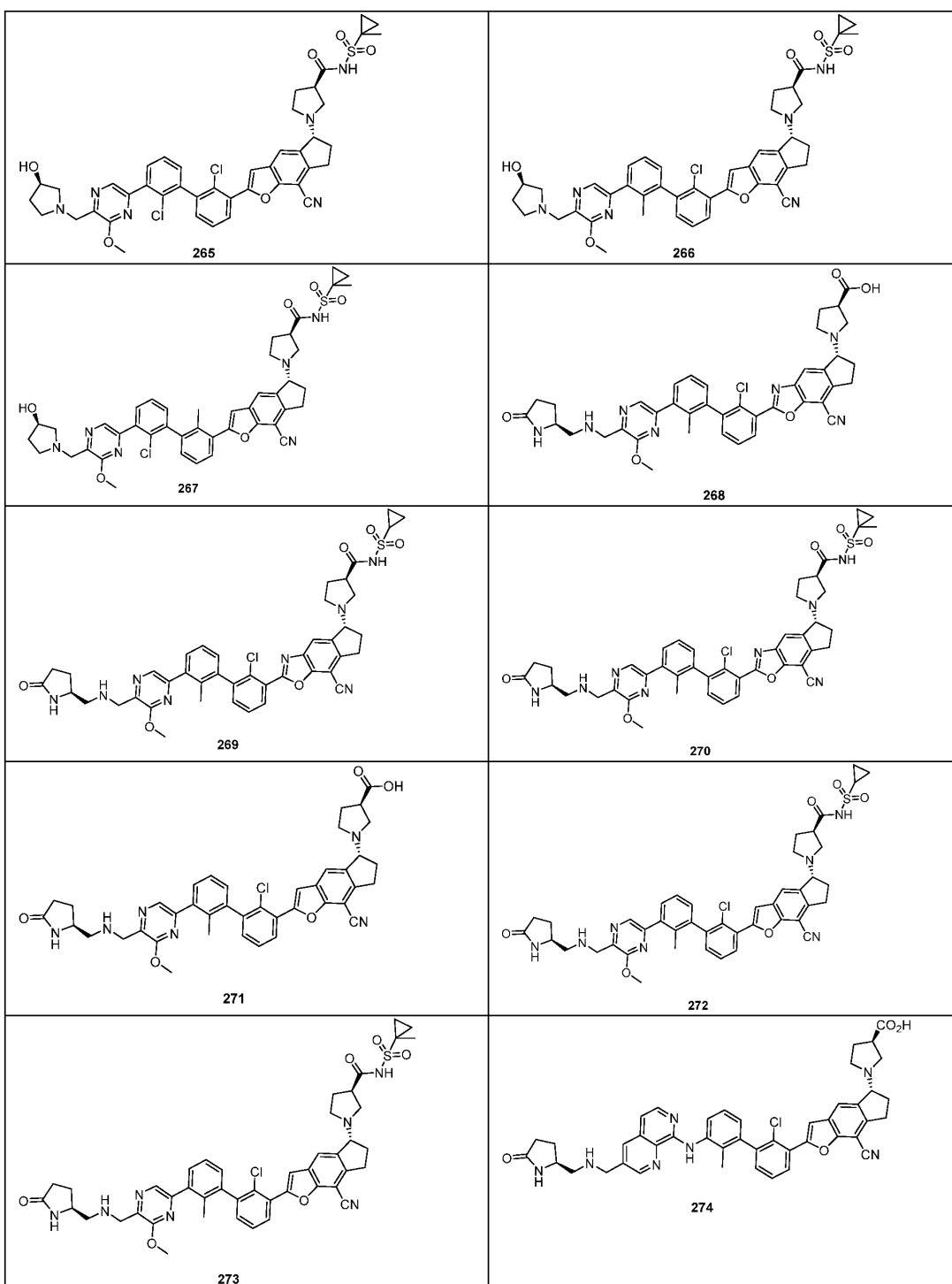


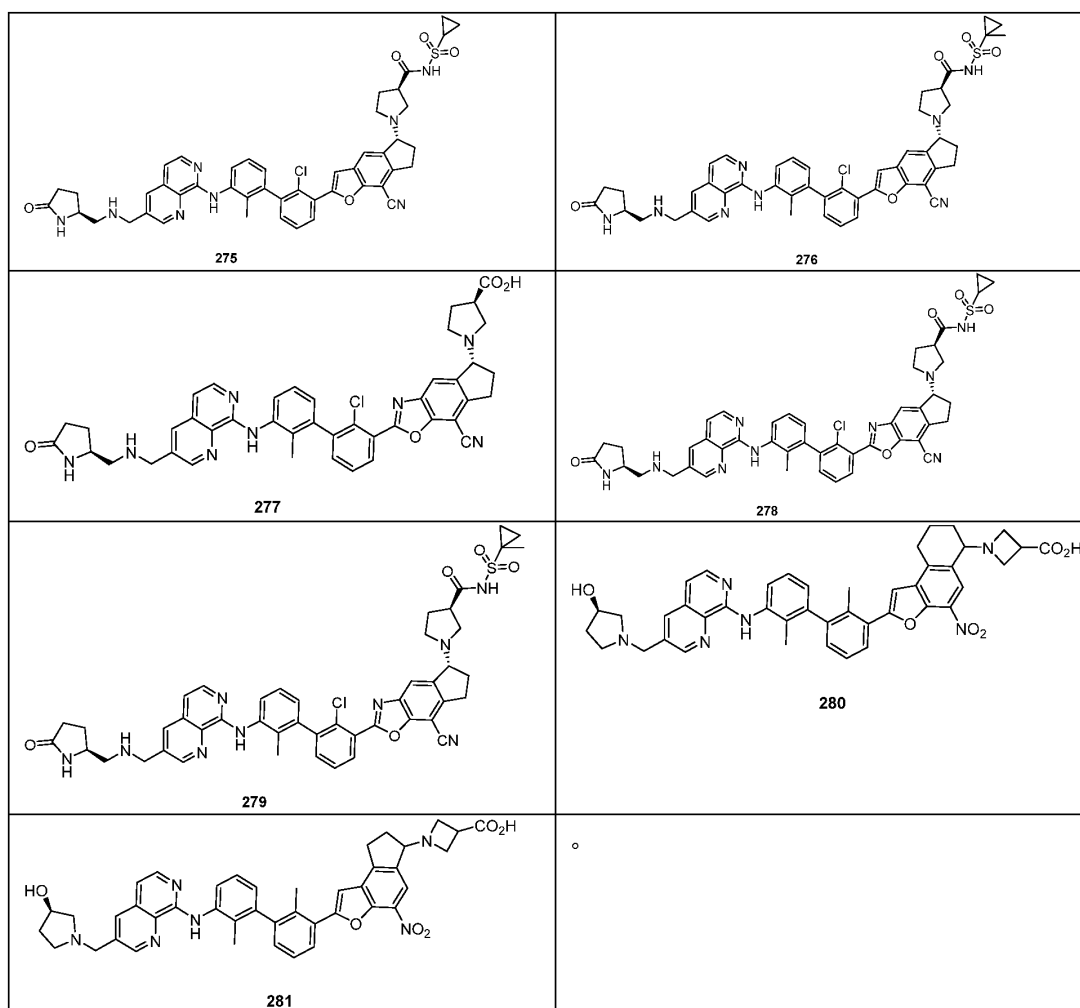






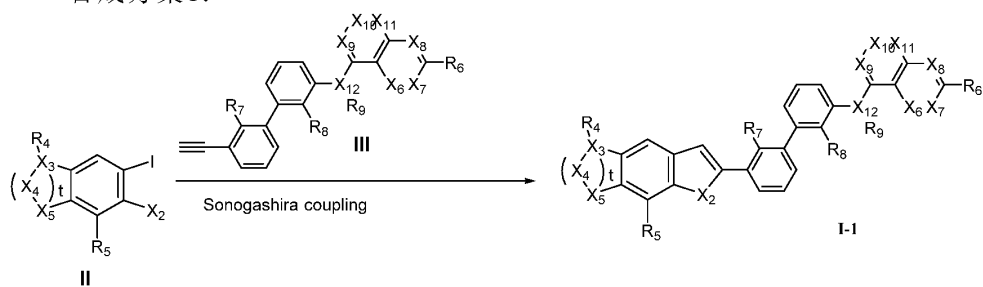






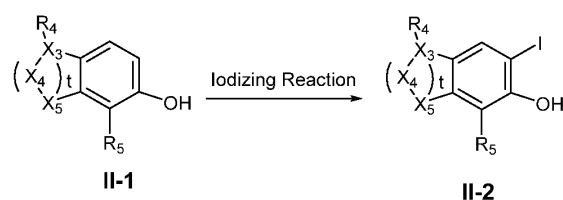
8、一种如权利要求1所述的式I化合物的制备方法，其特征在于，所述的方法包括选自合成方案1、2或3所示的步骤：

合成方案1：

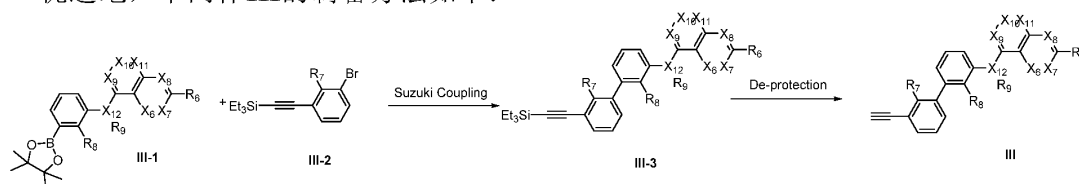


5 (a) 以中间体II和III为原料，通过钯催化剂催化的Sonogashira偶联反应得到目标产物I-1；

优选地，中间体II-2的制备方法如下：



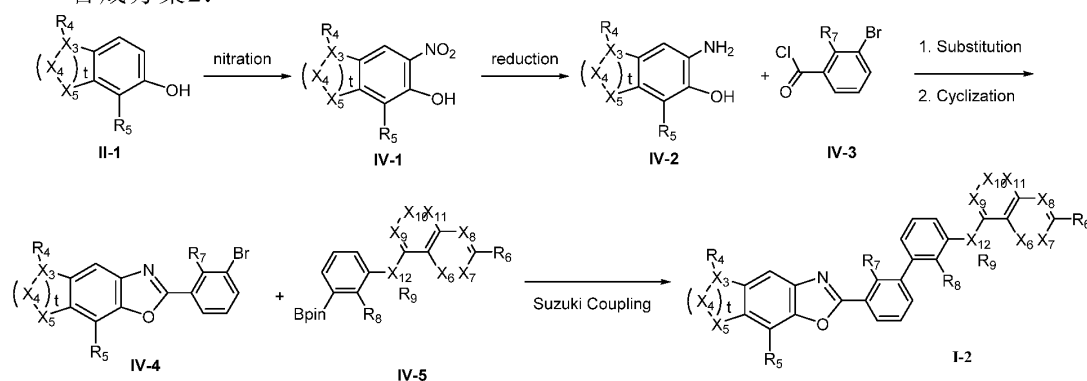
(a)以**II-1**为原料,在路易斯酸催化下,发生卤代反应,得到中间体**II-2**;
优选地,中间体**III**的制备方法如下:



5

(a)以化合物**III-1**和**III-2**为原料,在钯催化剂和配体的条件下,发生偶联反应(如 Suzuki, Buchwald等),得到中间体**III-3**;
(b)以**III-3**为原料,使用合适的试剂,移除硅基保护基,得到中间体**III**;

10 合成方案2:



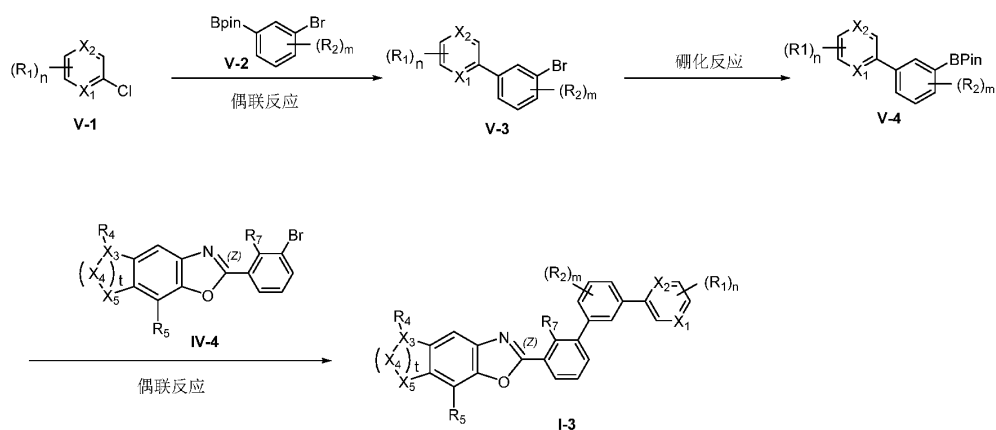
(a)以化合物**II-1**为原料,与硝化剂反应(如浓硫酸/ NaNO_3 ,浓硫酸/发烟硝酸等),形成中间体**IV-1**;

(b)以**IV-1**为原料,在还原条件下($\text{Pd-C}/\text{H}_2$; 锌粉/氯化铵; 铁粉/醋酸等),发生还原反应,形成中间体**IV-2**;

(c)以**IV-2**和**IV-3**为原料,在碱性条件下,发生亲和取代反应得到酰胺中间体;而后在合适的脱水试剂(如 PPh_3/DDQ),发生环化反应,得到中间体**IV-4**;

(d)以**IV-4**和**IV-5**为原料,在催化剂和配体的条件下,发生偶联反应,形成中间体**I-2**;

20 合成方案3:



(a)以V-1和V-2为原料,在催化剂和配体的条件下,发生偶联反应,形成中间体V-3;

(d)以IV-4和合适的硼源(如B₂Pin₂)为原料,在催化剂和配体的条件下,发生偶联反应,形成中间体V-4;

(d)以V-4和IV-4为原料,在催化剂和配体的条件下,发生偶联反应,形成目标产物I-3;

上述各式中, X₁-X₁₂、R₁-R₉、t、m、n的定义如前所述。

9、一种药物组合物,其特征在于,包含(1)如权利要求1所述的化合物或其立体异构体或互变异构体,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物;(2)药学上可接受的载体。

10、如权利要求1所述的化合物或其立体异构体或互变异构体,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如权利要求7所述的药物组合物的用途,其特征在于,用于制备预防和/或治疗与PD-1/PD-L1的活性或表达量相关的疾病的药物组合物。

11、如权利要求10所述的用途,其特征在于,所述的药物组合物用于治疗选自下组的疾病:癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病。

12、如权利要求10所述的用途,其特征在于,所述的癌症选自下组:胰腺癌,膀胱癌,结肠直肠癌,乳腺癌,前列腺癌,肾癌,肝癌,肺癌,卵巢癌,宫颈癌,胃癌,食道癌,黑色素瘤,神经内分泌癌,中枢神经系统癌,脑瘤,骨癌,软组织肉瘤,非小细胞肺癌,小细胞肺癌或结肠癌、皮肤癌、肺癌、泌尿系肿瘤、血液肿瘤、胶质瘤、消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤、淋巴瘤、神经系统肿瘤、脑瘤、头颈瘤。

13、如权利要求10所述的用途,其特征在于,所述的感染性疾病选自细菌感染、病毒感染。

14、如权利要求10所述的用途,其特征在于,所述的自身免疫性疾病选自器官特异性自身免疫病、系统性自身免疫病。

15、如权利要求10所述的用途,其特征在于,所述的药物组合物还包括至少一种选自下组的治疗剂:纳武单抗,派姆单抗,atezolizumab,或伊匹单抗。