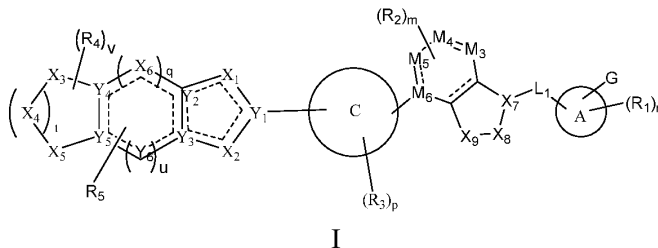


权 利 要 求

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，或其药理学上可接受的盐：



其中，n、q、m、t、p、v、u各自独立地选自0、1、2、3或4，5；

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

10 Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅和Y₆各自独立地选自下组：N、CH、C；

X₇选自下组：N、CR；

X₈、X₉各自独立地选自下组：O、S、SO、SO₂、C(R)₂、NR；其中，R选自下组：

15 H，C₁-C₆的烷基、氯、溴、氟、碘、氰基、羟基、硝基、NR_f、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基，取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的C₆-C₁₀杂芳基、-C(=O)-NR_dRe、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、-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、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-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；其中，X₃、X₄、X₅、X₇、X₈、X₉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；

20 M₃、M₄、M₅各自独立地选自下组：化学键、CR、N、NR、O、S、SO、SO₂；

M₆各自独立地选自下组：CR、N、C；

且表示单键或双键；



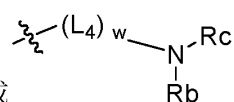
25 各自独立地选自下组：取代或未取代的C₅-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元(优选5-7元)亚杂芳基、取代或未取代的5-12元亚杂环基、取代或未取代的C₅-C₁₂亚环烷基；



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3-12(优选为5-12)元杂环基、取代或未取代的C₃-C₁₂(优选为C₅-C₁₂)环烷基，其中，所述的杂环基具有1-3个杂原子；

30 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；



G为无、H、取代或未取代的C1-C6烷基、或 Rb⁺；其中，w为0, 1, 2, 3, 4, 5, 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；

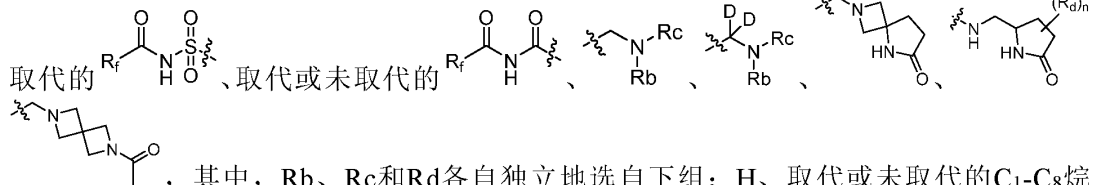
Rb和Rc各自独立地选自下组：H、取代或未取代的C₁-C₈烷基；或所述的Rb和Rc与相邻的N原子共同构成取代或未取代的具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10 3-10元杂环基；

10 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、G和R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_dRe(例如氨基)、取代或未取代的C1-C6胺基、取代或未取代的-(C1-C6

15 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、-CN、羟基、NR_dRe(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

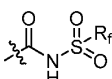
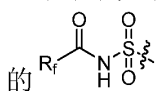
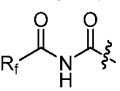
20

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



25 基；或所述的Rb和Rc与相邻的N原子共同构成取代或未取代的具有1-3个选自N、S和O的杂原子的3-10元杂环基，或所述的Rb和Rc与相邻的N原子共同构成取代或未取代的4-10元内酰胺；其中，Rb、Rc和Rd的碳原子上的氢均可各自独立地被氘替换；或-(L1a)_r-(L2a)_s-(L3a)_s-；-C₀₋₈-O-R₈，-C₀₋₈-C(O)OR₈，-C₀₋₈-OC(O)OR₈，-C₀₋₈-NR₈R₉，-C₀₋₈-N(R₈)C(O)R₉，-C₀₋₈-C(O)NR₈R₉；

30 **R₈**和**R₉**各自独立地选自下组：**H**、羟基，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)、=NRf、-CN、羟基、NRdRe(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；

各个L_{1a}各自独立地为选自下组的基团；化学键、取代或未取代的C₁-C₇亚烷基、取代或未取代的C₂-C₄亚烯基、取代或未取代的C₂-C₄亚炔基、-S-、-O-、取代或未取代的-NH-、-S(O)-、或-S(O)₂-；

L_{2a}选自下组：取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-12元亚杂芳基、取代或未取代的C₃-C₈亚环烷基、取代或未取代的具有1-3个杂原子的5-10元亚杂环基；

L_{3a}选自下组：取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀芳基、-CN、羟基、氨基、羧基、-CO-NH-SO₂-R_g、-NH-SO₂-R_g、-SO₂-NH-CO-R_g、-OR_g、-N(R_g)₂、-CO₂R_g、-CON(R_g)₂、-CONHCOR_g、NR_g-CO-N(R_g)₂、-NR_g-SO₂-N(R_g)₂；

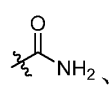
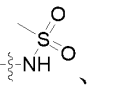
r为1、2、3、4、5、6；

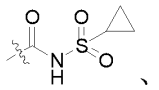
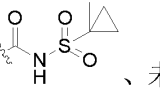
s分别为0、1、2；

R_d、R_e和R_g各自独立地选自下组：H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、-C₀₋₈-O-R₈、-C₀₋₈-C(O)OR₈、-C₀₋₈-OC(O)OR₈、-C₀₋₈-NR₈R₉、-C₀₋₈-N(R₈)C(O)R₉、-C₀₋₈-C(O)NR₈R₉、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基；或R_d和R_e共同形成取代或未取代的3-10(优选为5-10)元环烷基，或具有1-3个选自N、S和O的杂原子的3-10(优选为5-10)元杂环基；

所述的R_f选自下组：H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的C₆-C₁₀杂芳基、氰基、-C(=O)-NR_dRe、-C(=O)-取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、-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)、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂F、-CHF₂、

-CF₃；氧代(=O)、-CN、羟基、氨基、C₁-C₆烷胺基、羧基、-NHAc、、、

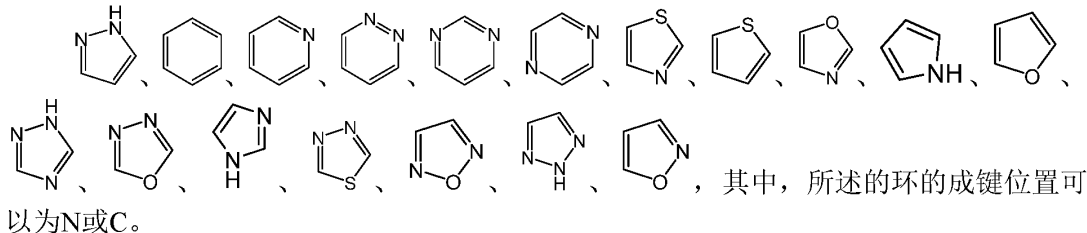
、、未取代或被一个或多个选自下组的取代基取代的选自下组的基团：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈环烷基、卤代的C₆-C₁₀芳基、具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10元杂芳基、具有1-3个选自N、S和O的杂原子的5-10元杂环基；所述的取代基选自下组：卤素、羟基、羧基、氰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷胺基；

上述各式中，任一所述杂原子选自下组：B、P、N、S和O。

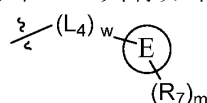
2、如权利要求1所述的化合物，或其异构体、光学异构体、水合物、溶剂合物，

或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的  为苯环，优选地，所述的R₃为甲基，C₁-C₆的烷基或烷氧基；C₃-C₆的环烷基；C₂-C₆的烷烯基；C₂-C₆的烷炔基；卤素：包括-F、Cl、Br、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃；-CN、羟基、氨基或者烷基取代氨基。

3、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述的 A 具有选自下组的结构：



5 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，所述的环 A 具有如下式IV所示的取代基：



IV

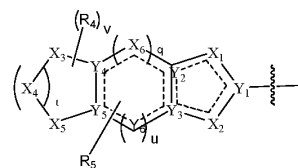
其中，w为0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

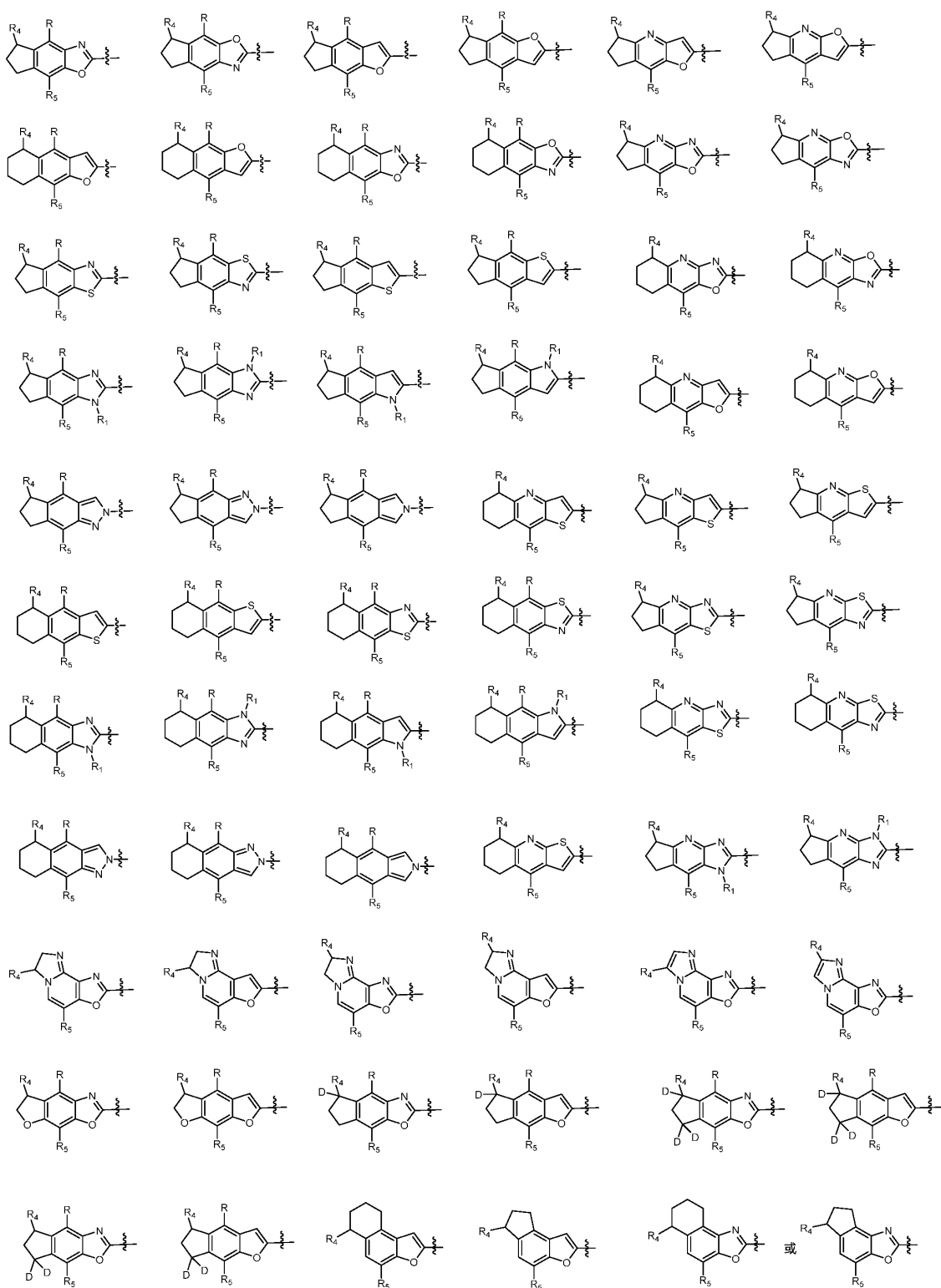
10 所述的各个L₄独立地选自下组：取代或未取代的C1-C4亚烷基、-S-、-O-、NR_f、-S(O)-、-S(O)₂-；优选为取代或未取代的C1-C4亚烷基；其中，取代或未取代的C1-C4亚烷基上碳原子上的氢均可各自独立地被氘替换，前提条件是各个L₄共同形成的结构是化学稳定的；

E 选自下组：取代或未取代的C3-C10环烷基、取代或未取代的具有1-3个选自

15 B、P、N、S和O的杂原子的3-10元杂环基；优选地，所述的 E 为3-8元含氮杂环基，或取代或未取代的4-10元环酰胺基，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独立被氘替换；

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。

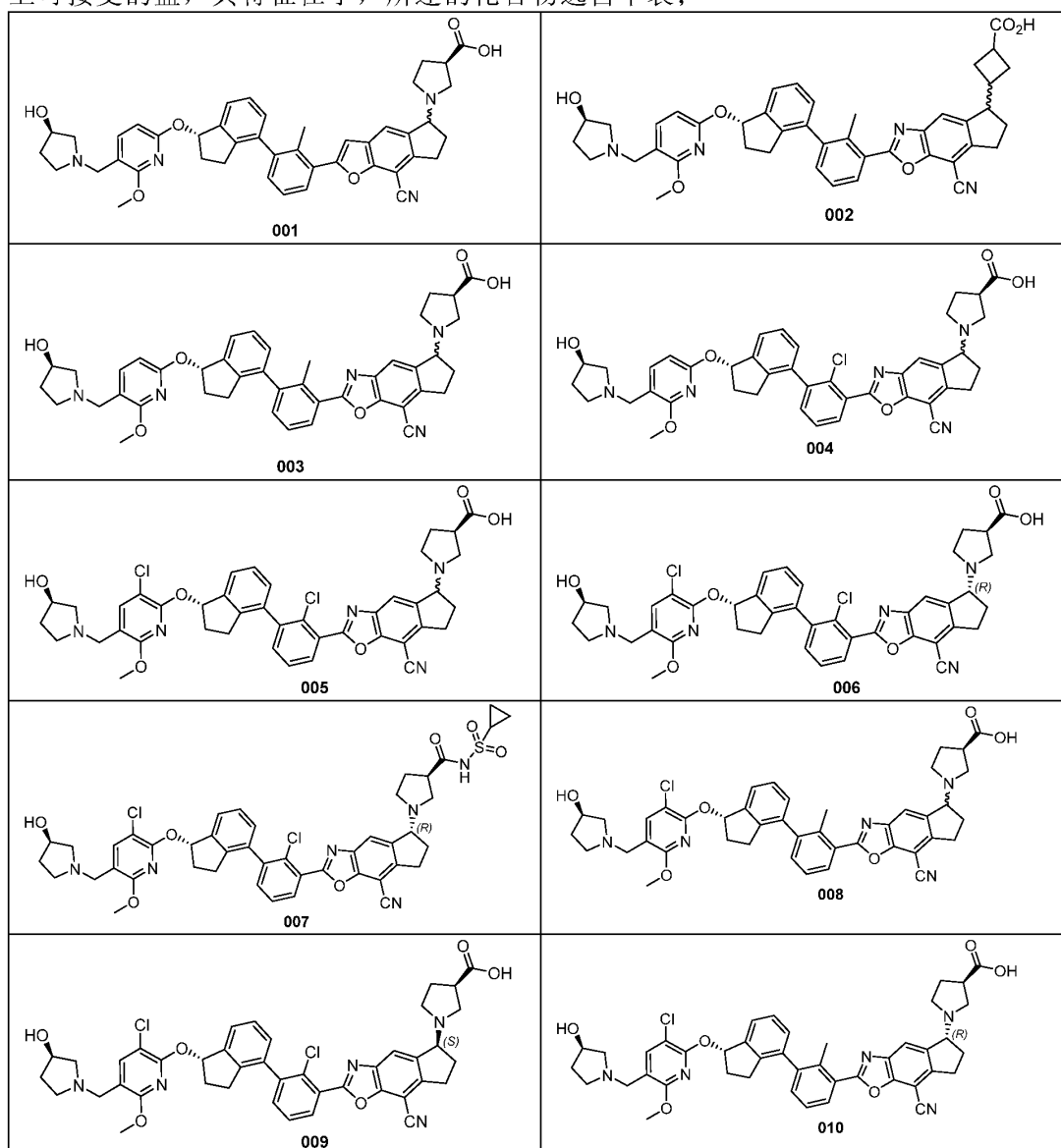


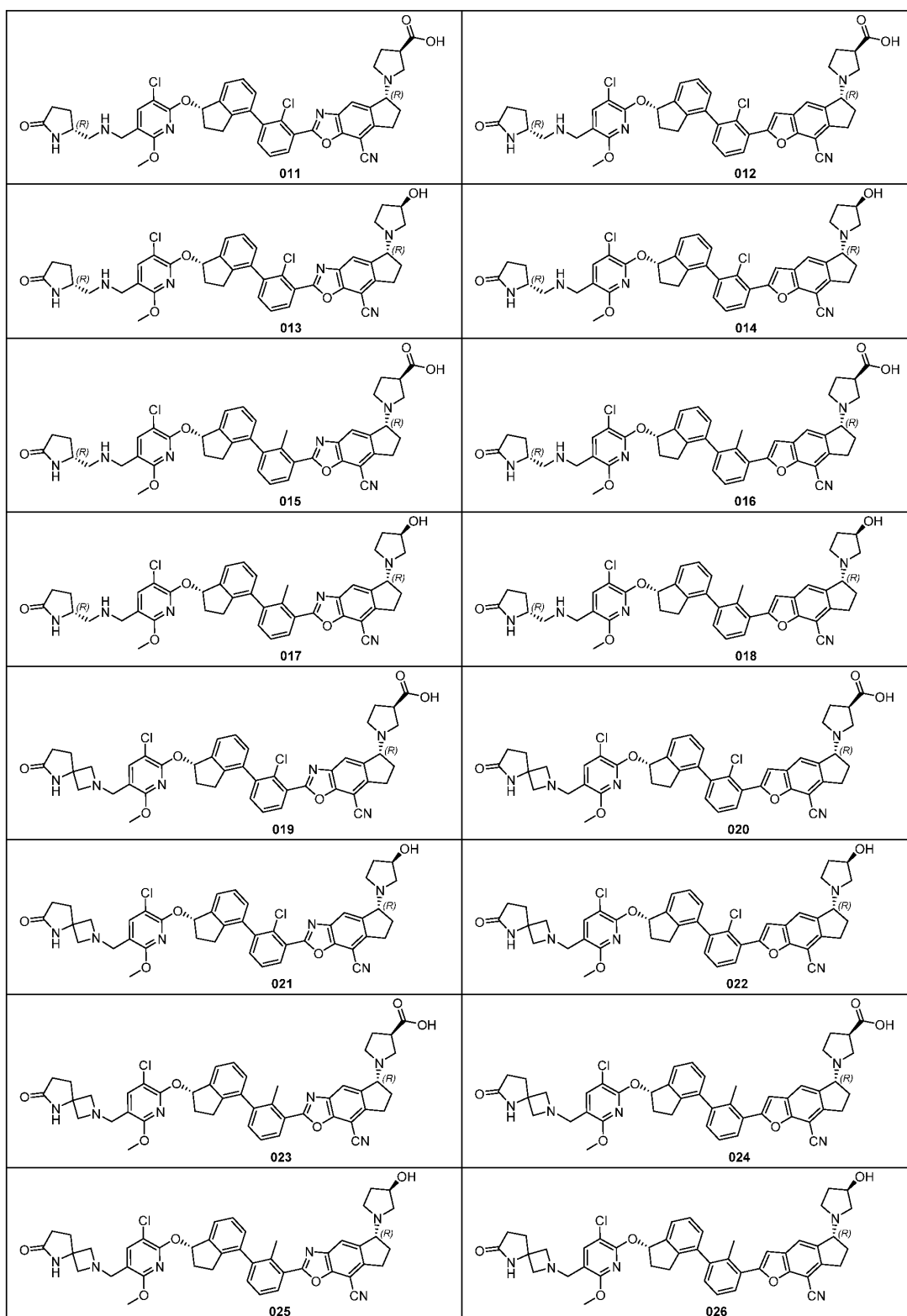


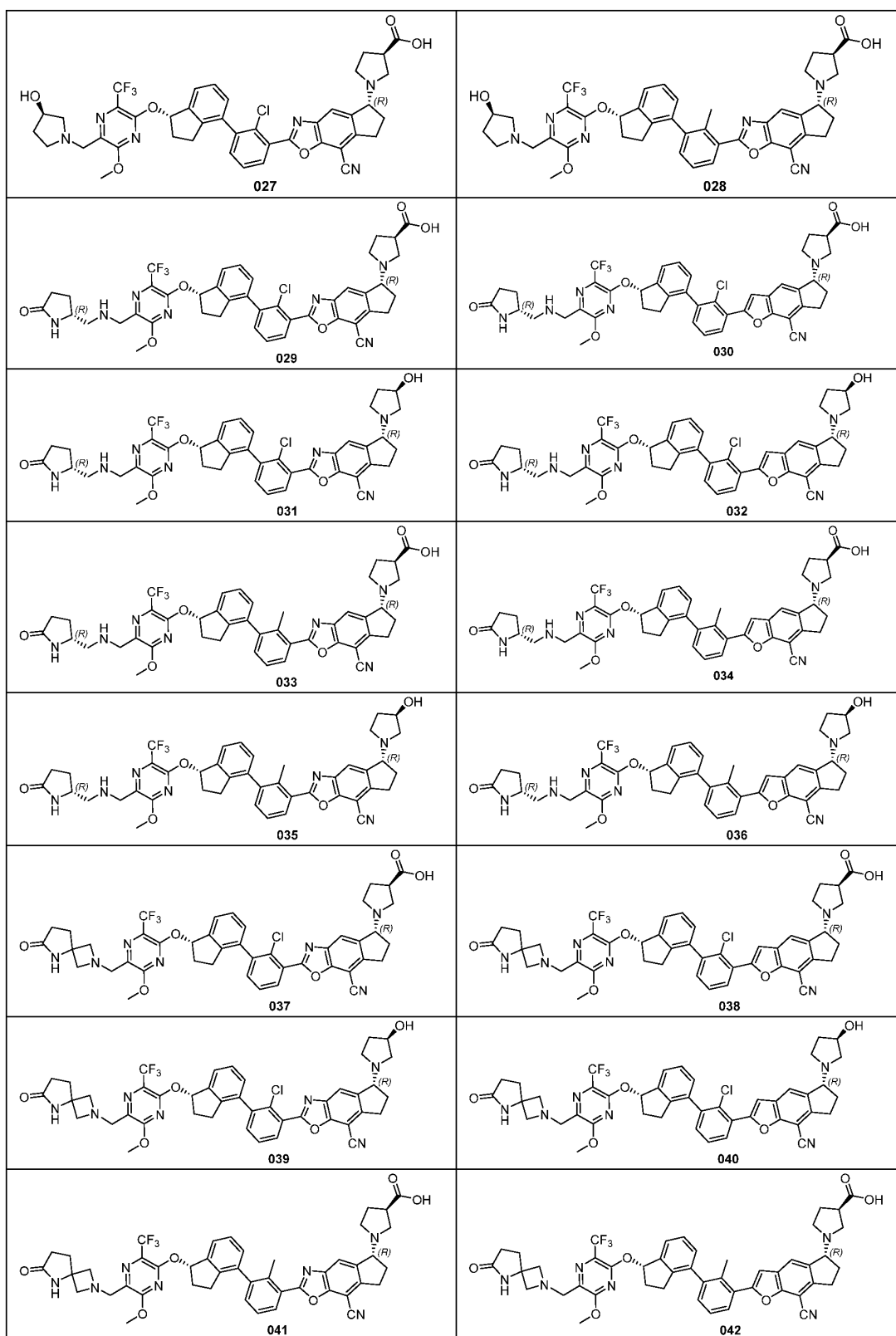
6、如权利要求1所述的化合物，或其光学异构体、水合物、溶剂合物，或其药学

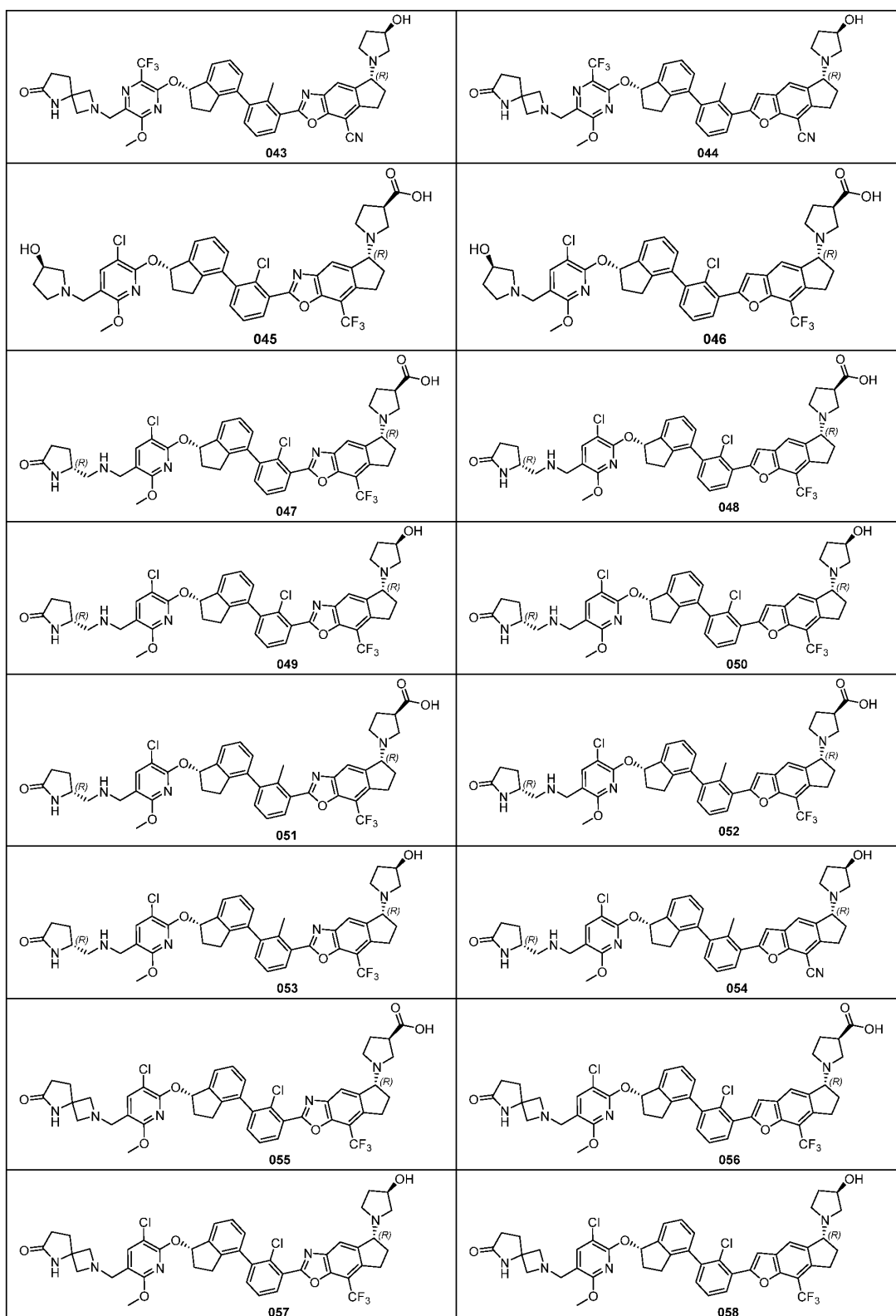
- 上可接受的盐, 其特征在于, R_4 选自下组: NR_dRe ; 所述的 R_d 和 R_e 各自独立地选自下组: H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、 $-C_{0-8}-O-R_8$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_8$ 、 $-C_{0-8}-OC(O)OR_8$ 、 $-C_{0-8}-NR_8R_9$ 、 $-C_{0-8}-N(R_8)C(O)R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_8R_9$ 、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基; 或 R_d 和 R_e 共同形成取代或未取代的3-10元环烷基, 或具有1-3个选自N、S和O的取代或未取代的杂原子的3-10元杂环基; 在另一优选例中, 此处所述的取代基为羧基、羟基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}_{10}$; R_{10} 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基, 优选地, R_{10} 为甲基、异丙基、环丙基和1-甲基环丙基, 其中 R_d 、 R_e 和 R_{10} 的碳原子上的氢均可各自独立被氘替换。

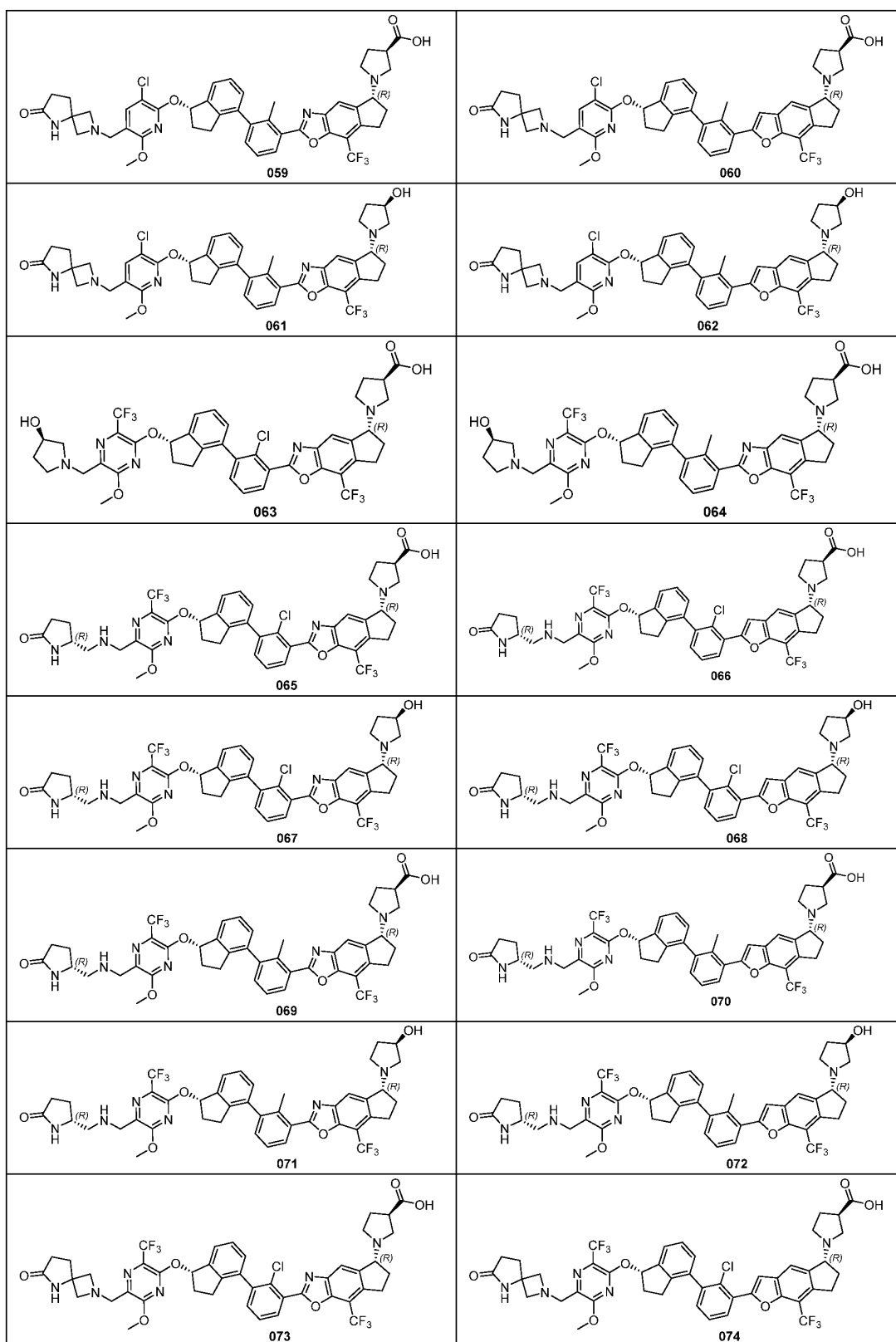
- 7、如权利要求1所述的化合物, 或其光学异构体、水合物、溶剂合物, 或其药
- 10 上可接受的盐, 其特征在于, 所述的化合物选自下表:

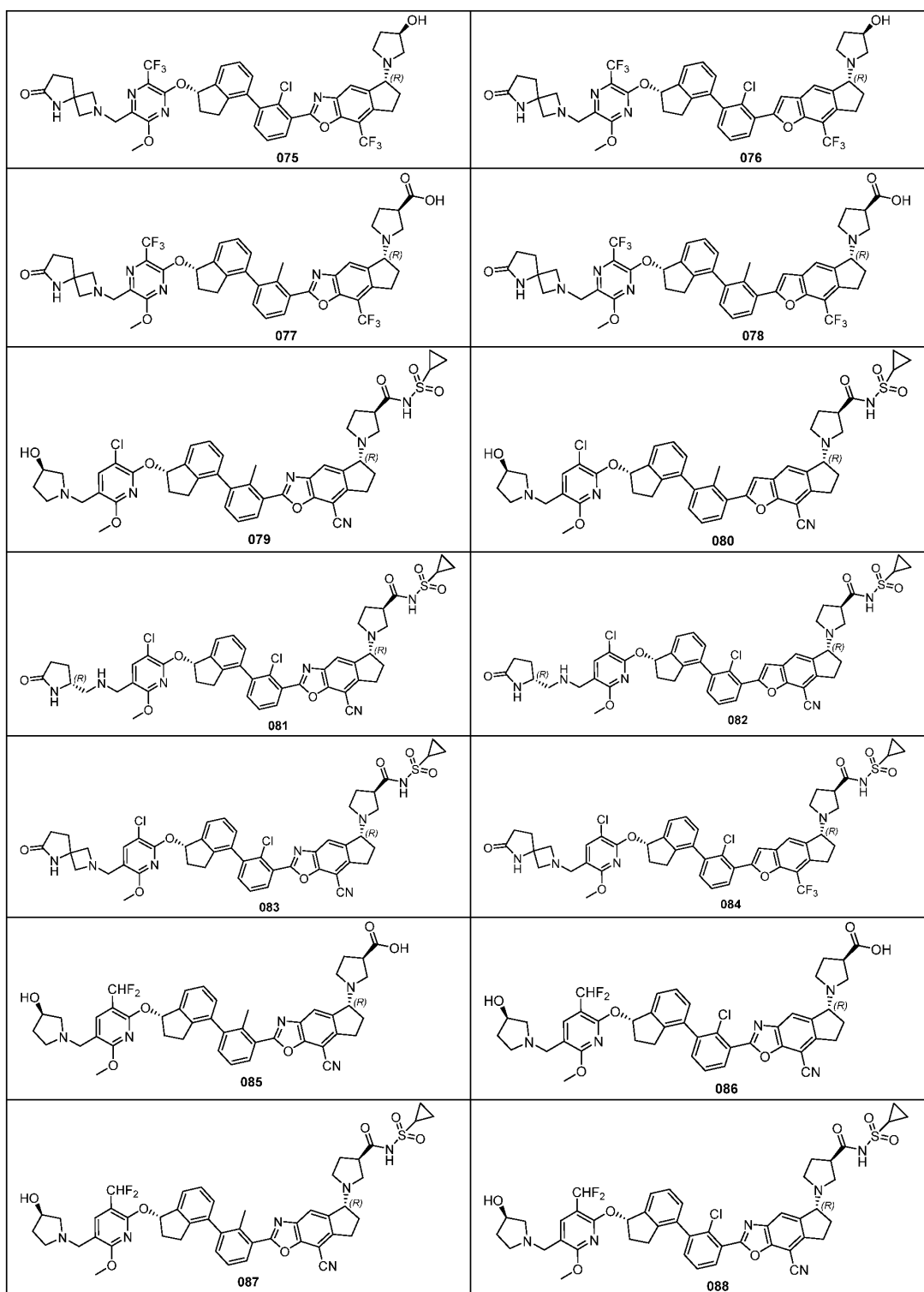


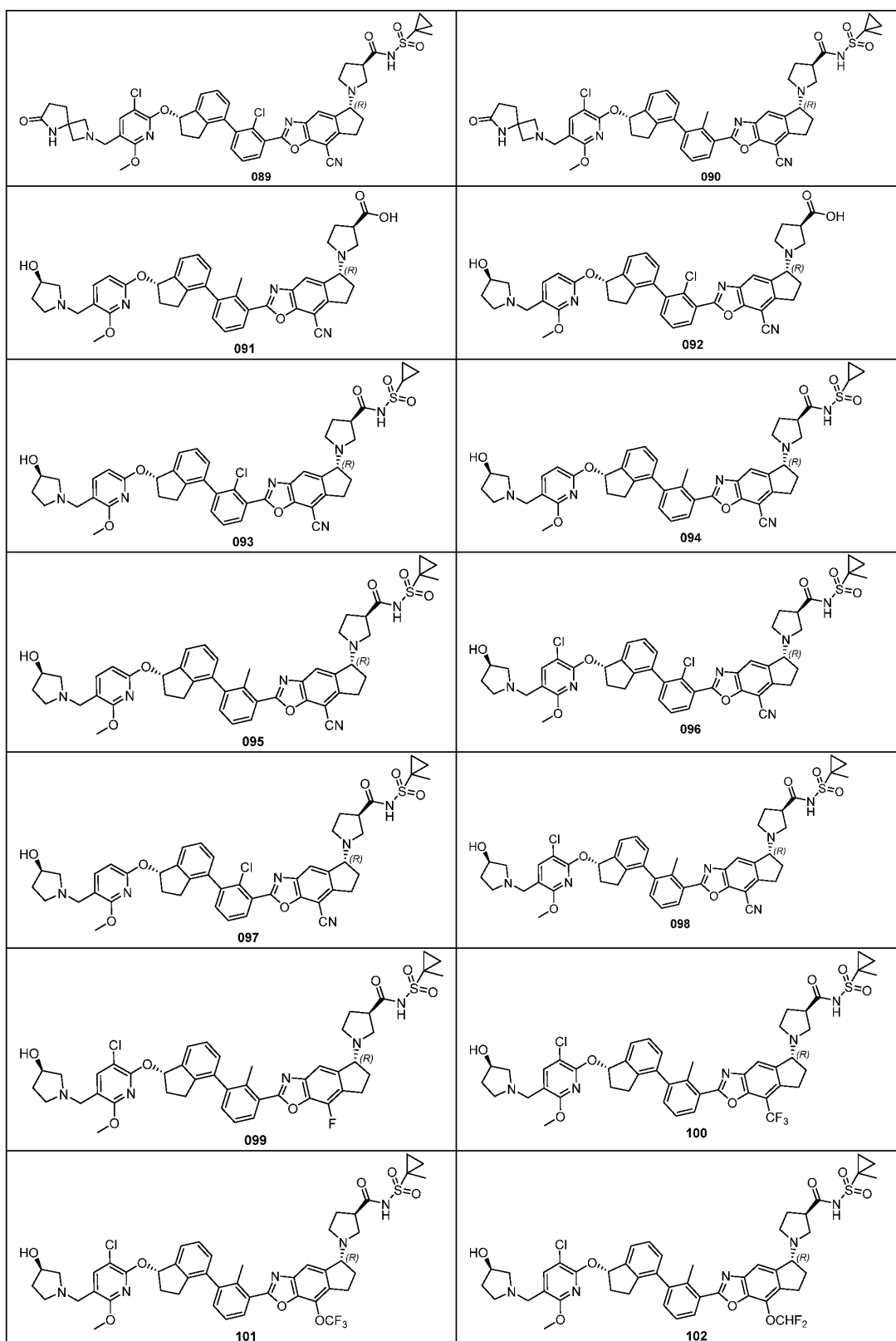


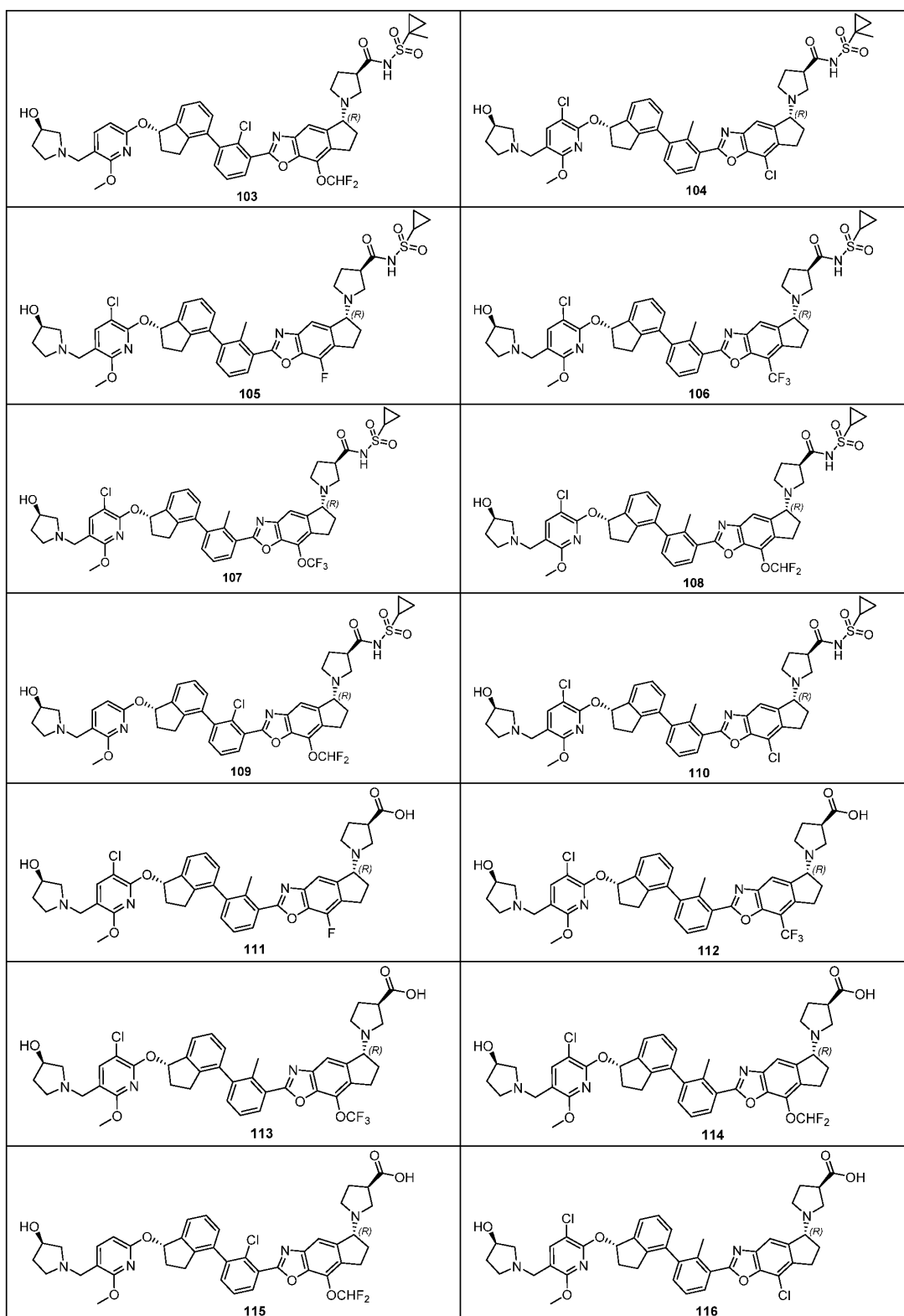


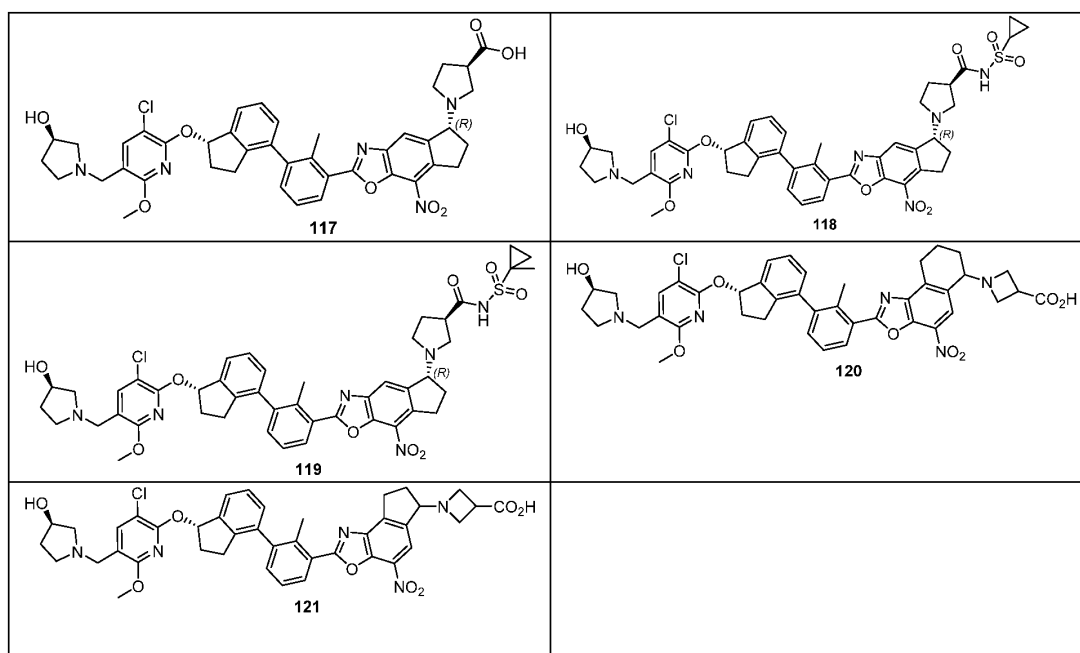






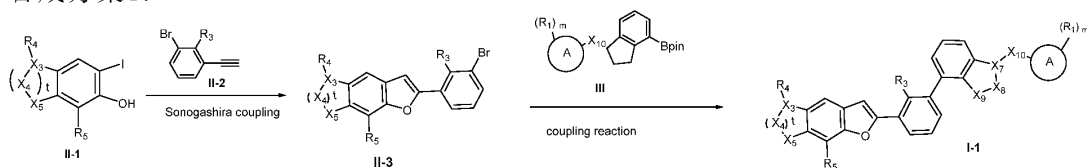






8、一种如权利要求1所述的式I化合物的制备方法，其特征在于，所述的方法包括选自合成方案1或2所示的步骤：

合成方案1：



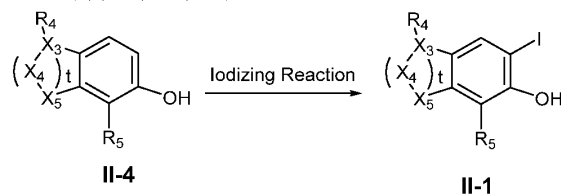
5

(a) 以中间体II-1和II-2为原料，通过钯催化剂催化的Sonogashira 偶联反应得到中间体II-3；

(b) 以II-3和III-1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I-1；

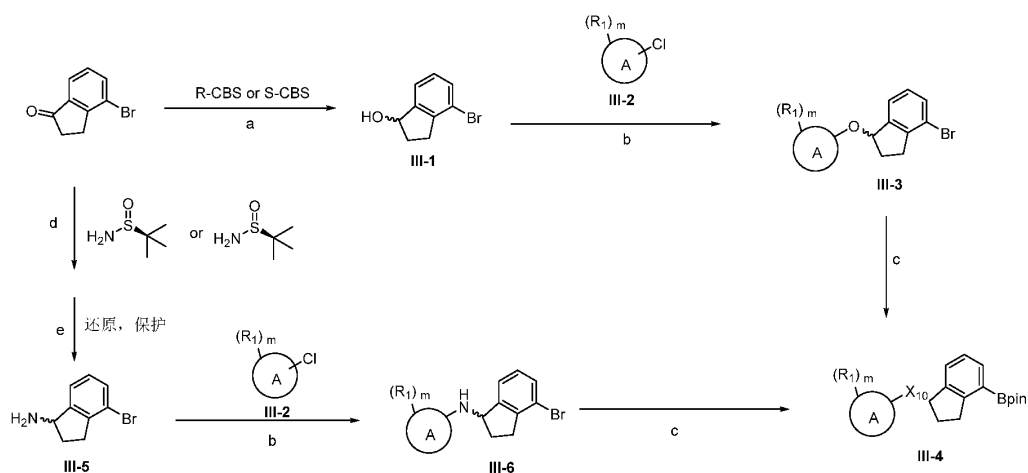
10

优选地，中间体II-1的制备方法如下：



以II-4为原料，在路易斯酸催化下，发生卤代反应，得到中间体II-1；

优选地，中间体III-1的制备方法如下：



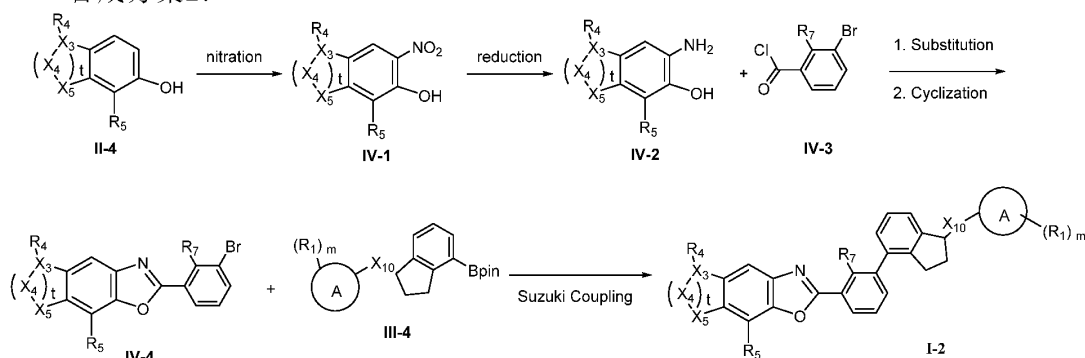
(a) 以化合物4-溴茚酮为原料，在手性辅剂(如R/S - CBS)和还原剂(如硼烷)的作用下，形成手性醇III-1；

(b) 以III-1(或III-5)和III-2为原料，在碱性条件下，发生亲和取代反应，得到中间
5 中间体III-3(或III-6)；

(c) 以III-3(或III-6)和联硼酸频哪酯为原料，在钯催化剂和配体的条件下，发生
硼化反应，得到中间体III-1。

(d)、(e) 以化合物4-溴茚酮和R/S-叔丁基磺酰亚胺为原料，在Lwesi酸(如四钛酸
10 乙酯)和还原试剂(如四氢锂铝，硼氢化钠等)的作用下，形成保护的手性氨基化合物，
而后在酸性条件下脱除保护基，得到手性氨基化合物III-5；

合成方案2：



(a)以化合物II-4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
15 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，形成目标产
20 物I-2；

上述 $\text{X}_1 - \text{X}_{10}$ 、 $\text{R}_1 - \text{R}_{10}$ 、 t 、 m 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8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。

5 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，肝细胞癌，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，脑癌，骨癌，软组织肉瘤，非小细胞肺癌癌症，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、头颈癌。

10

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 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。