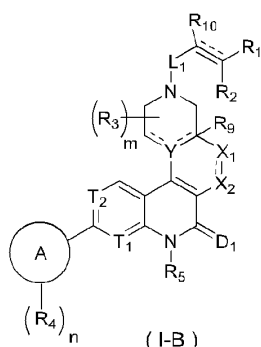


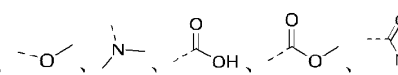
权利要求

1.式 (I-B) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中,

- 5 R_1 、 R_2 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
 R_3 选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基-O-和 C_{3-6} 环烷基-O-, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基-O-或 C_{3-6} 环烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
 R_4 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、
 10 苯基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
 R_5 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5~6 元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、3~8 元杂环烷基、苯基、萘基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5~6
 15 元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、3~8 元杂环烷基、苯基、萘基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
 L_1 选自 -C(=O)-、-S(=O)-和 -S(=O)₂-;
 R_6 选自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S(=O)₂-、3~6 元杂环烷基、- C_{1-6} 烷基-3~6 元杂环烷基和 C_{3-6} 环烷基-C(=O)-, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S(=O)₂-、3~6 元杂环烷基、- C_{1-6} 烷基-3~6 元杂环烷基或 C_{3-6} 环烷基-C(=O)-任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
 R_7 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、-C(=O)-OH、 C_{1-6} 烷基-O-C(=O)-、-C(=O)- NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 - C_{1-6} 烷基-3~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷基-O-C(=O)-或 - C_{1-6} 烷基-3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
 T_1 、 T_2 分别独立地选自 N 和 -C(R_8)-;
 25 R_8 选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
 R_9 选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 杂烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
 R_{10} 选自 H、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基氨基
 30 任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、5~6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基-O-和 5~6 元杂环烷基-O-, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、5~6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基-O-或 5~6 元杂环烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R³选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CH₃;

环 A 独立地选自 C₆₋₁₀ 芳基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基;

n 选自 0、1、2、3 或 4;

5 m 选自 0、1、2、3 或 4;

D₁ 选自 O;

Y 选自 N、CH 或 C;

≡ 为 ≡ 或 ≡, 且当 ≡ 为 ≡ 时, R₂、R₁₀ 不存在;

≡ 为 ≡ 或 —;

10 当 $\begin{matrix} X_1 \\ \diagdown \\ X_2 \end{matrix}$ 中 $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 为 ≡ 时, X₁、X₂ 分别独立地选自 -N=、-C(R₇)= 和 -C(R₇)₂-C(R₇)=;

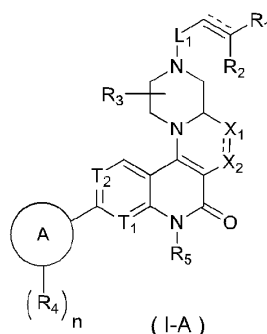
当 $\begin{matrix} X_1 \\ \diagdown \\ X_2 \end{matrix}$ 中 $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 为 — 时, X₁、X₂ 分别独立地选自单键、-O-、-S-、S(=O)、S(=O)₂、-N(R₆)-、-C(=O)-、-C(R₇)₂- 和 -C(R₇)₂-C(R₇)₂-;

且, Y 不能同时连接两个 ≡, 当 Y 与 R₉ 之间的键为 ≡ 时, R₉ 不存在;

上述 3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基、5~6 元杂环烷基、5~10 元杂芳基或 C₁₋₆ 杂环烷基包含 1、2 或 3

15 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

2.式 (I-A) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中,

R₁、R₂ 分别独立地选自 H、卤素和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

20 R₃ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基-O- 和 C₃₋₆ 环烷基-O-, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基-O- 或 C₃₋₆ 环烷基-O- 任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₄ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

25 R₅ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基-C₁₋₃ 烷基-、3~8 元杂环烷基、苯基、萘基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基-C₁₋₃ 烷基-、3~8 元杂环烷基、苯基、萘基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

L₁ 选自 -C(=O)-、-S(=O)- 和 -S(=O)₂-;

30 R₆ 选自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-、3~6 元杂环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3~6 元杂环烷基和 C₃₋₆ 环烷基-C(=O)-, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-、3~6 元杂环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3~6 元杂环烷基或 C₃₋₆ 环烷基

基-C(=O)-任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₇ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、-C(=O)OH、C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-、-C(=O)-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基和-C₁₋₆ 烷基-3~6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-或-C₁₋₆ 烷基-3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

5 T₁、T₂ 分别独立地选自 N 和-C(R₈)-;

R₈ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3~6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、、、、、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂环烷、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-O-和 5~6 元杂环烷基-O-, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂环烷、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-O-或 5~6 元杂环烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

10 R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CH₃;

环 A 独立地选自 C₆₋₁₀ 芳基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基;

n 选自 0、1、2、3 或 4;

15  为  或 , 且当  为  时, R₂ 不存在;

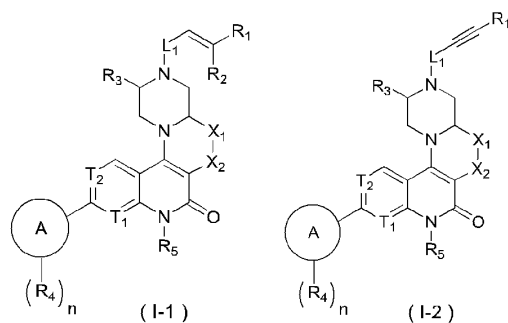
 为  或 ;

当  中  为  时, X₁、X₂ 分别独立地选自-N=、-C(R₇)=和-C(R₇)₂-C(R₇)=;

当  中  为  时, X₁、X₂ 分别独立地选自单键、-O-、-S-、S(=O)、S(=O)₂、-N(R₆)-、-C(=O)-、-C(R₇)₂-和-C(R₇)₂-C(R₇)₂-;

20 上述 3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基、5~6 元杂环烷基、5~10 元杂芳基或 C₁₋₆ 杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 N 的杂原子或杂原子团。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自



其中,

25 X₁、X₂ 分别独立地选自单键、-O-、-S-、S(=O)、S(=O)₂、-N(R₆)-、-C(=O)-、-C(R₇)₂-和-C(R₇)₂-C(R₇)₂-,

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、L₁、R₆、R₇、T₁、T₂、环 A 和 n 如权利要求 1 或 2 所定义。

4. 根据权利要求 3 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R 分别独立地选自 H、卤

素、OH、NH₂、CN、、、、、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷氨基、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-O-和 5~6 元杂环烷基-O-, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷氨基、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-O-或 5~6 元杂环烷基-O-任选被 1、

30 2 或 3 个 R' 取代。

5. 根据权利要求 4 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R 分别独立地选自 H、F、

Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CH₂CH₃、、、、、、、

、、、、、、、、、、和。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R₁、R₂ 分别独立地选

5 自 H、F、Me、CF₃、、、、和。

7. 根据权利要求 6 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自

、、和。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R₃ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₁₋₃ 烷基硫基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基-O-和 C₃₋₆ 环烷基-O-, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₁₋₃ 烷基硫基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基-O-或 C₃₋₆ 环烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

9. 根据权利要求 8 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R₃ 选自 H、F、Cl、Br、

I、OH、NH₂、CN、Me、CF₃、、、、和。

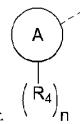
10. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R₄ 分别独立地选自

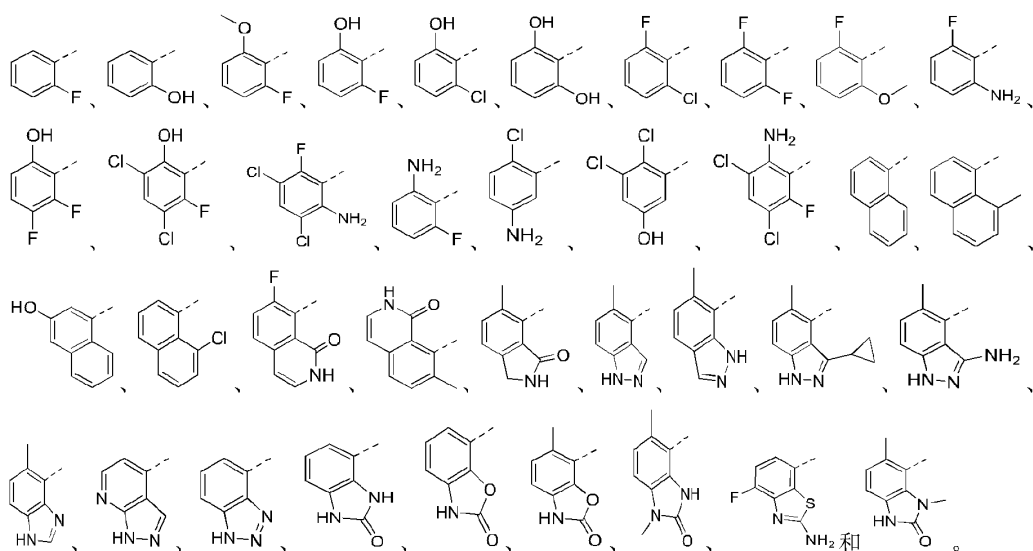
15 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₁₋₃ 烷基硫基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和吡咯基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₁₋₃ 烷基硫基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡咯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

11. 根据权利要求 10 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R₄ 选自 H、F、Cl、Br、

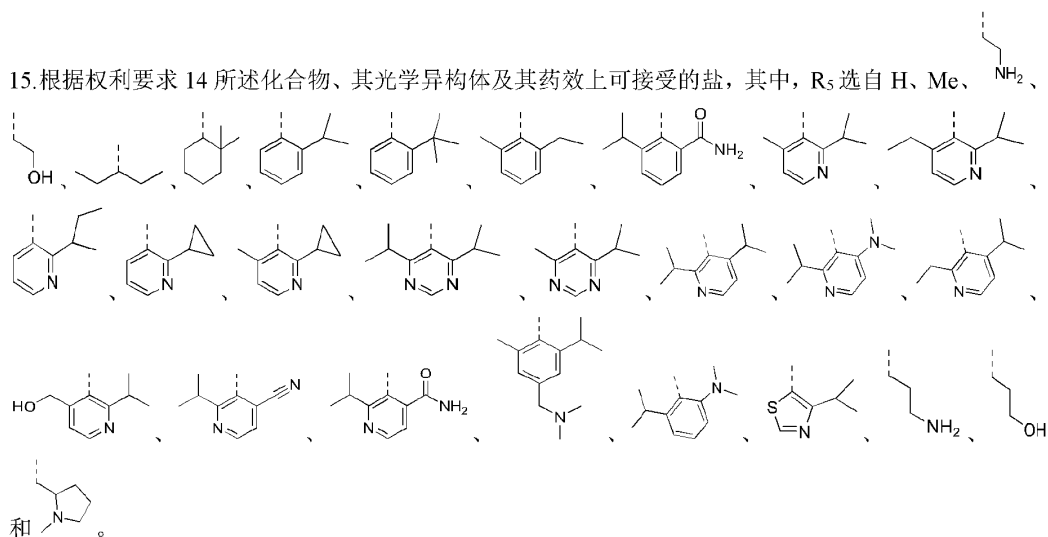
I、OH、NH₂、CN、Me、CF₃、、和。

12. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, 环 A 选自苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡咯基、吡唑基、苯并咪唑基、1H-苯并[d]咪唑基、苯并吡唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡咯基、吡唑基、苯并咪唑基、1H-苯并[d]咪唑基、苯并吡唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡咯基、吡唑基、苯并咪唑基、1H-苯并[d]咪唑基、苯并吡唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡咯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

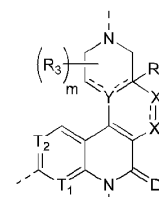
13. 根据权利要求 12 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自



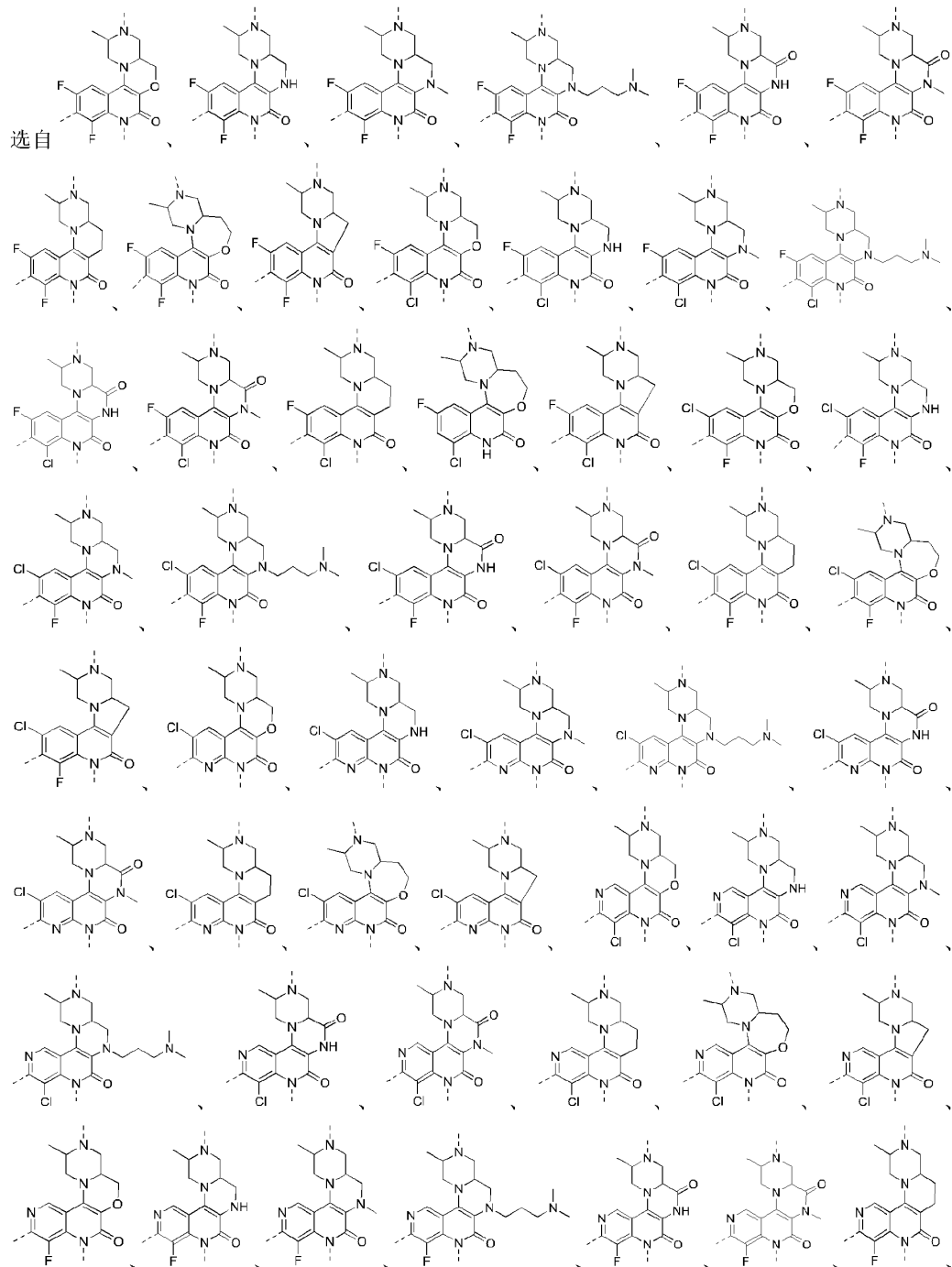
- 5 14. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R_5 选自 H、 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、哌嗪基、5~6 元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、异喹啉-1(2H)-酮基、异吲哚啉-1-酮基、
- 10 苯并[d]恶唑-2(H)-酮基和 1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮基, 所述 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、哌嗪基、5~6 元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、异喹啉-1(2H)-酮基、异吲哚啉-1-酮基、苯并[d]恶唑-2(H)-酮基或 1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。
- 15

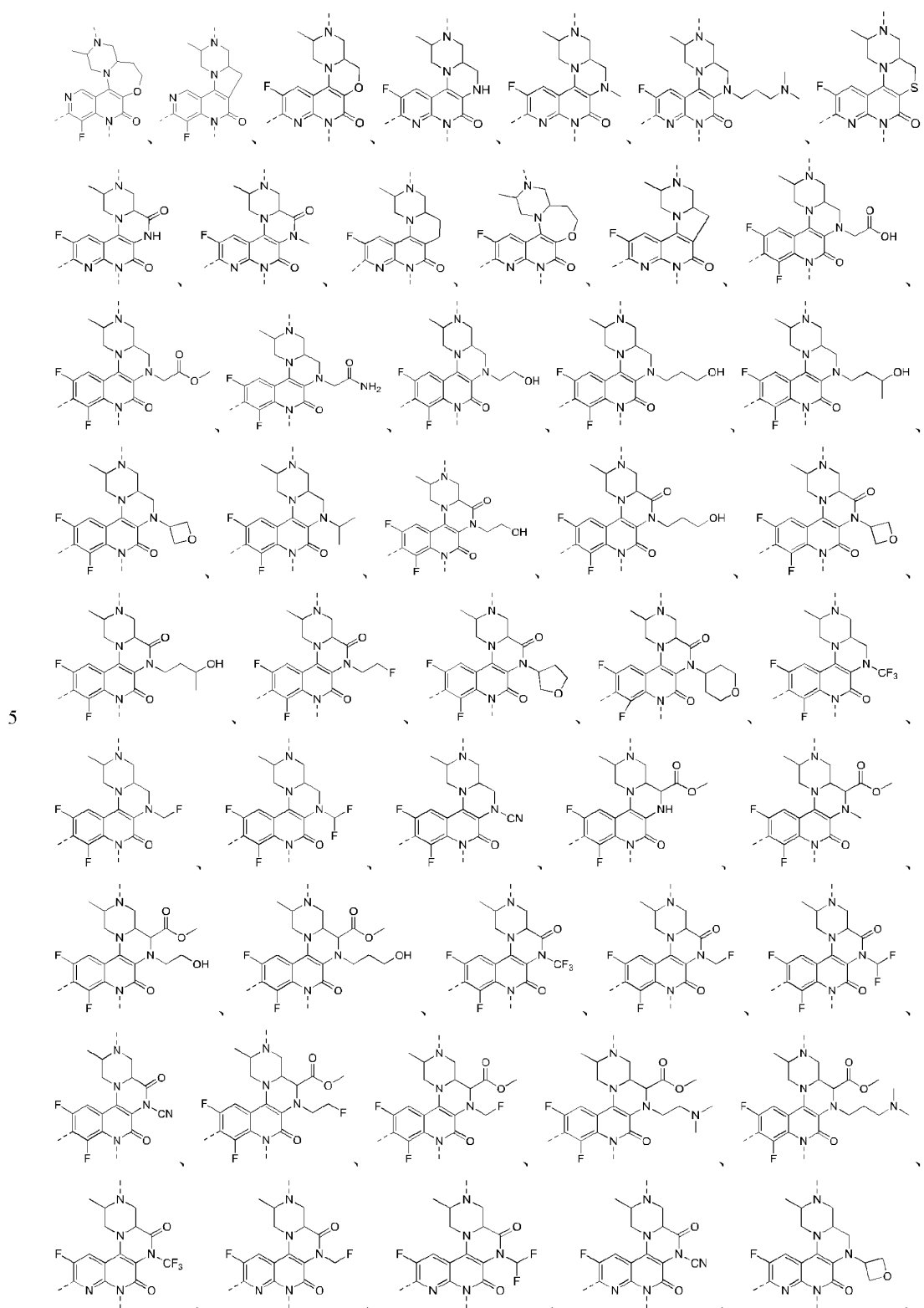


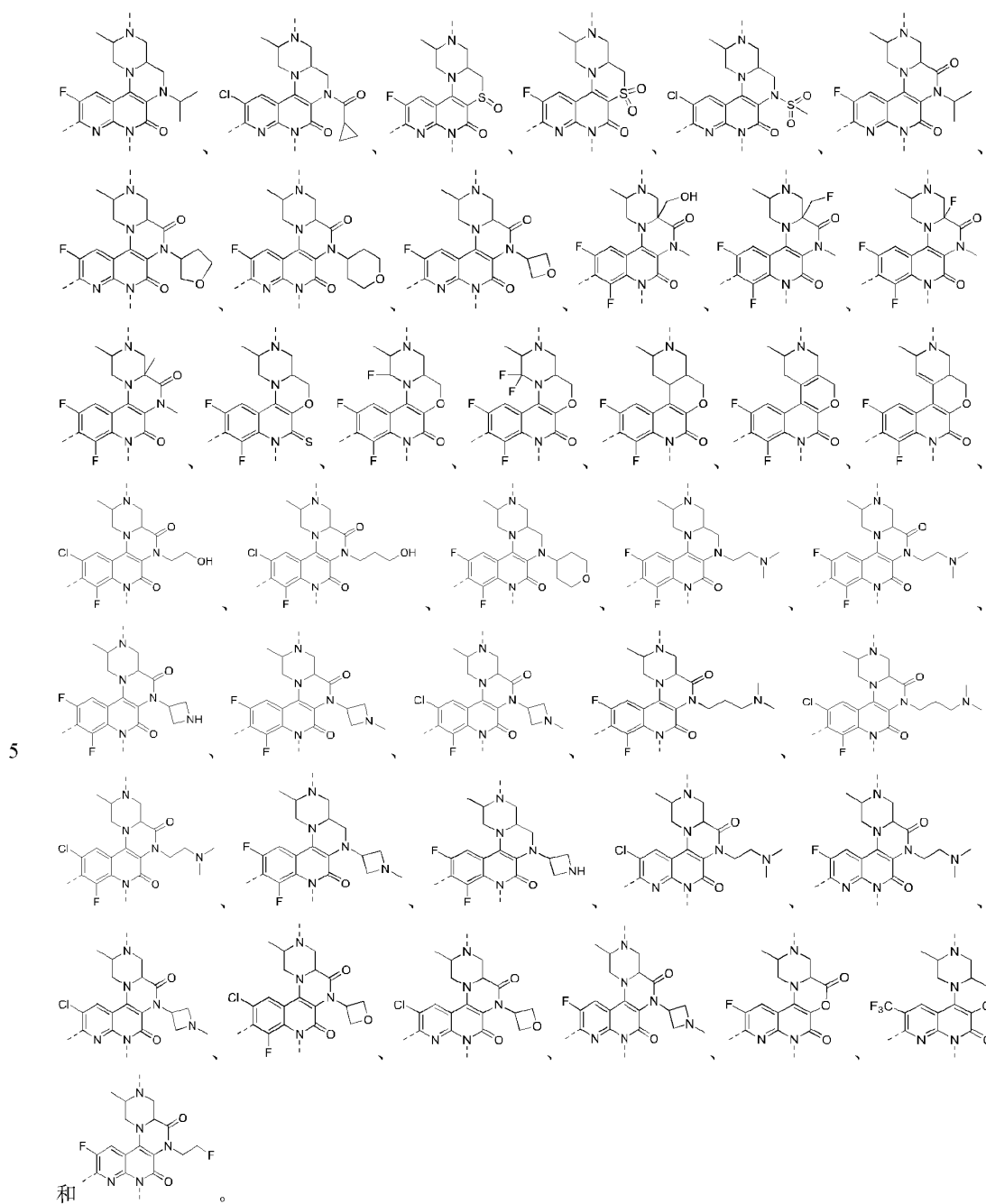
- 20 16. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R_7 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-O-C(=O)-、-C(=O)- NH_2 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷硫基和- C_{1-3} 烷基-3~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-O-C(=O)-、-C(=O)- NH_2 、 C_{1-3} 烷氧基、



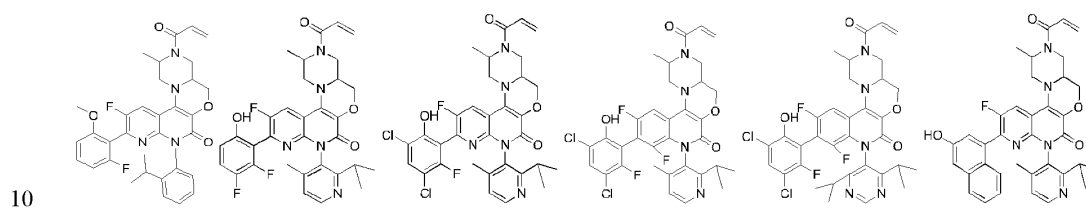
23. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, 结构单元

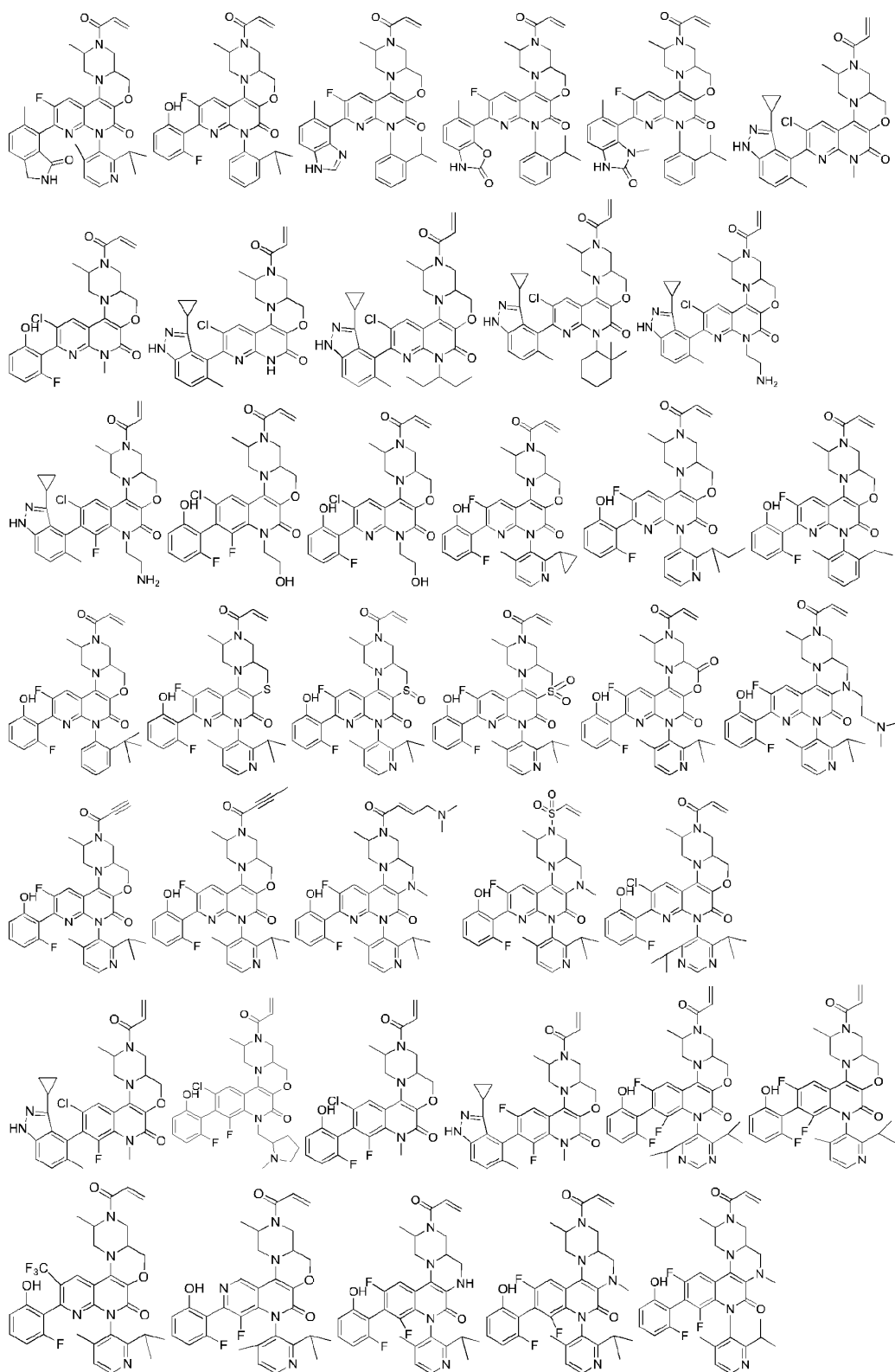


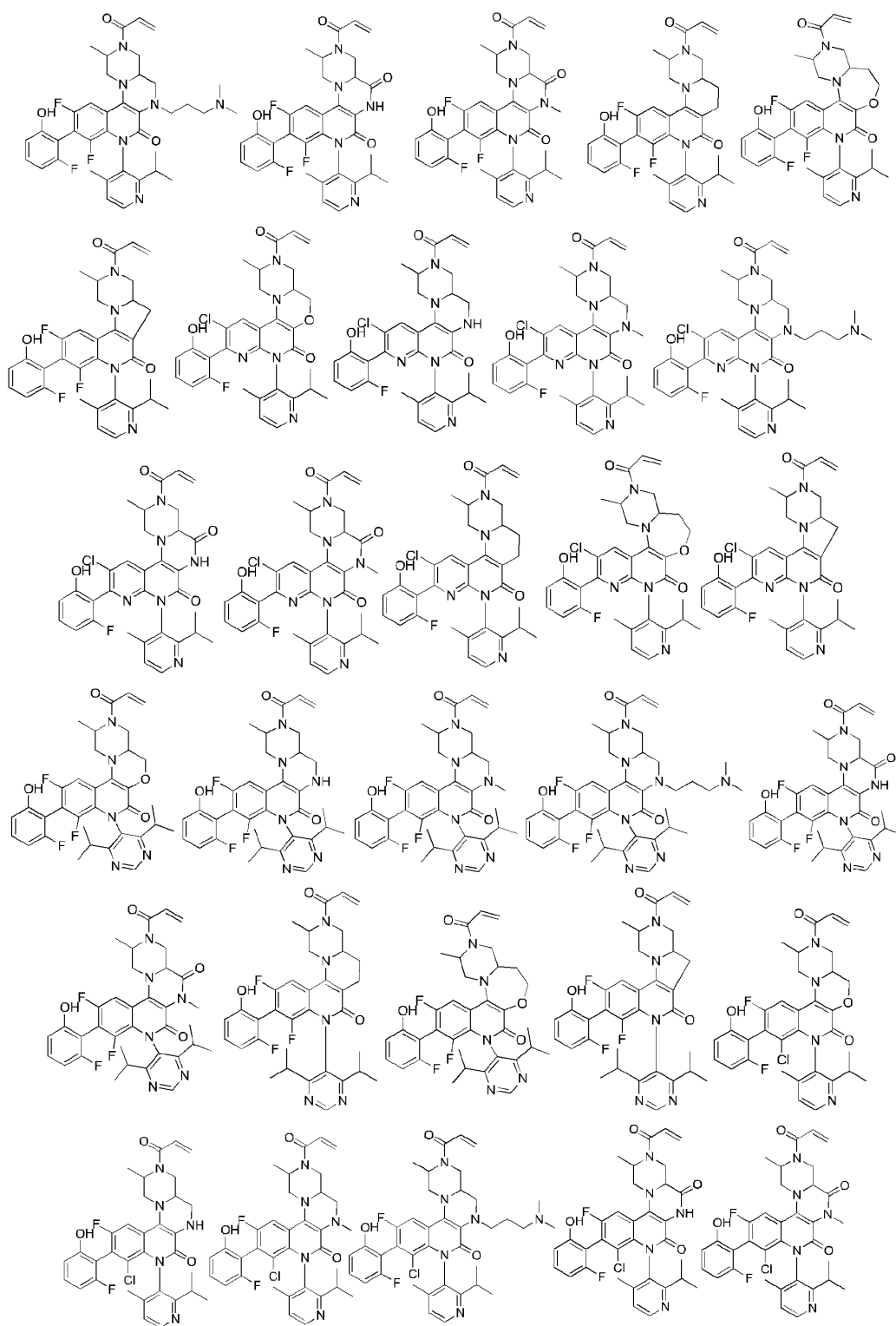




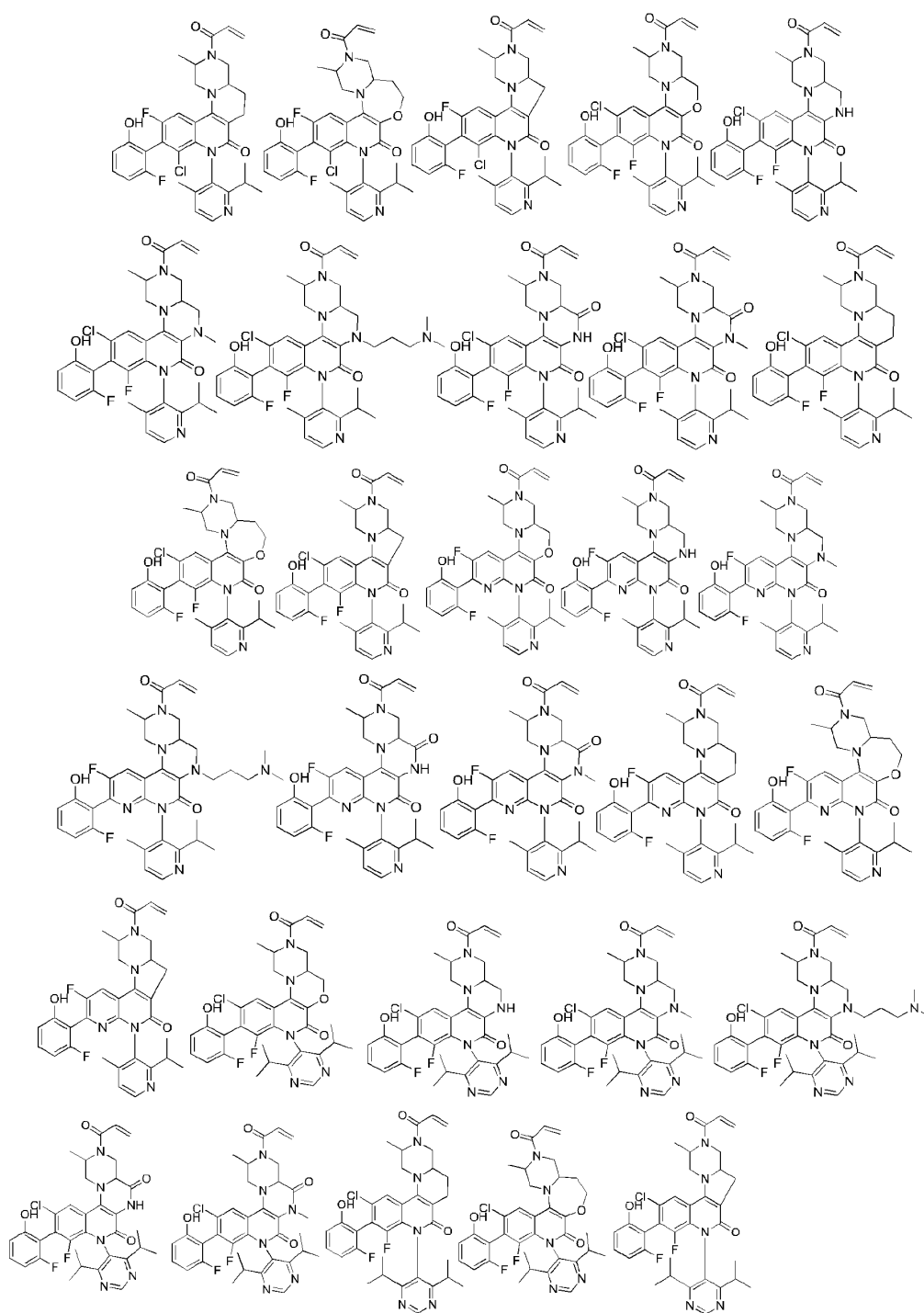
24. 下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，

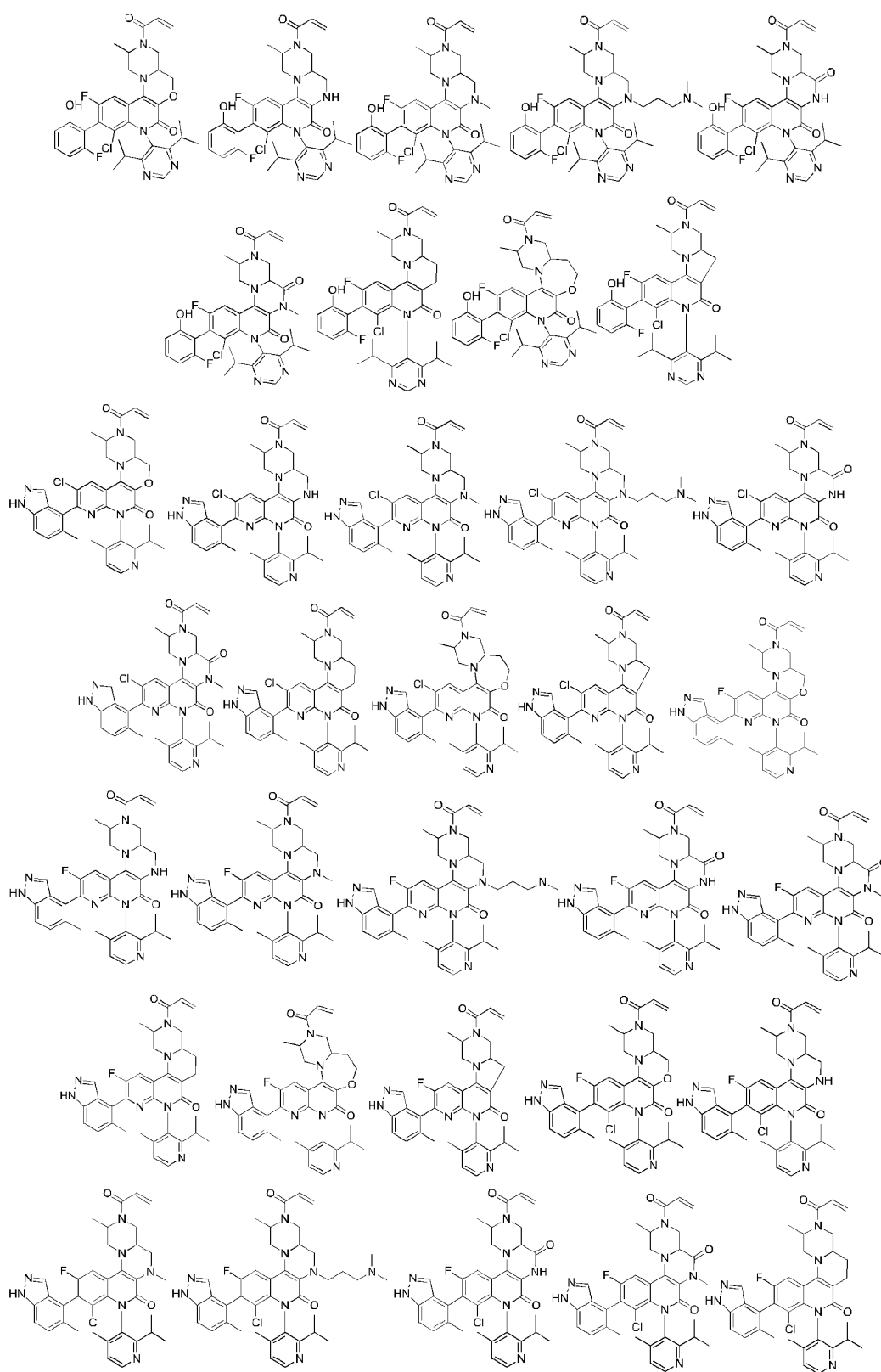


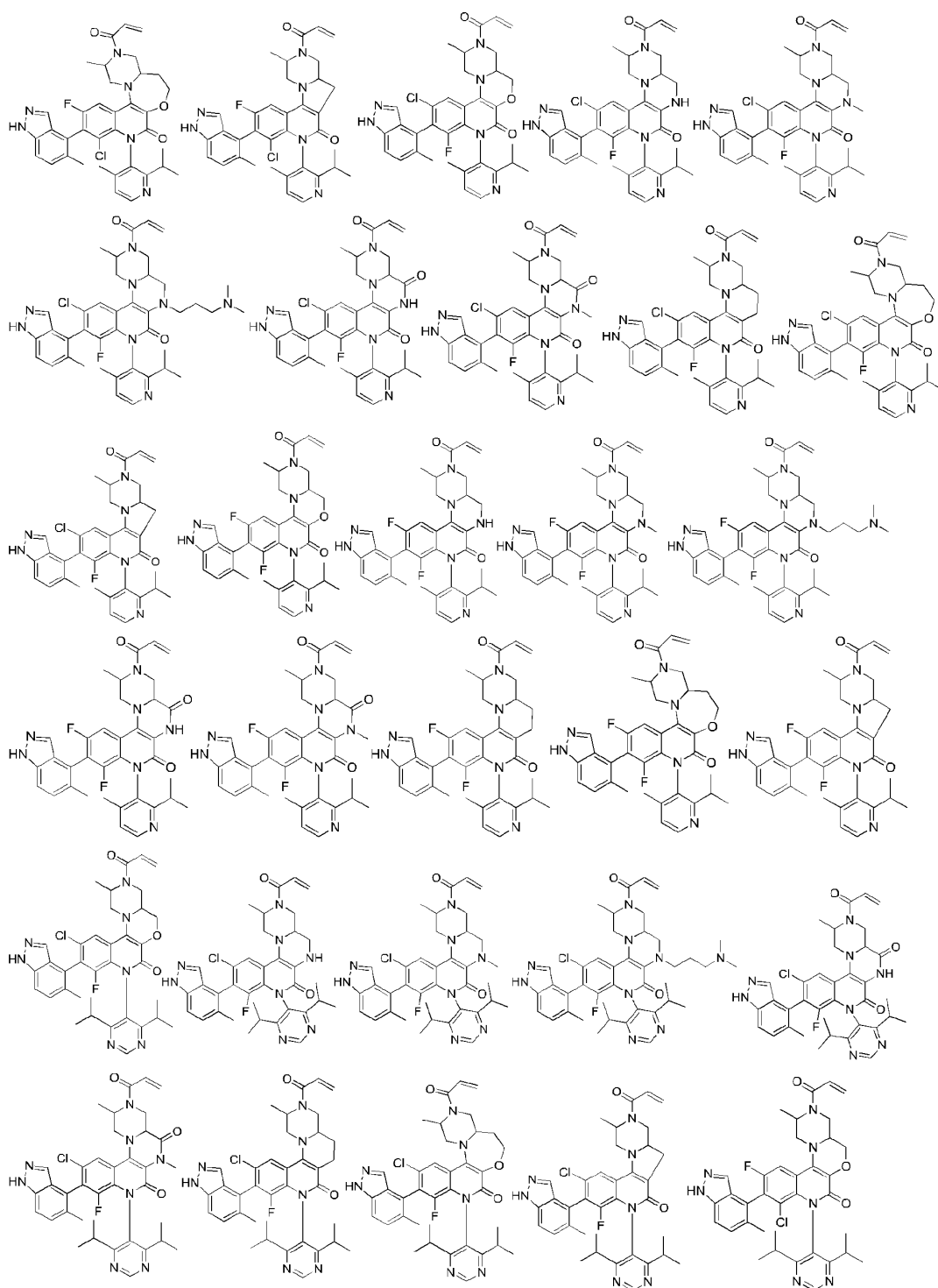


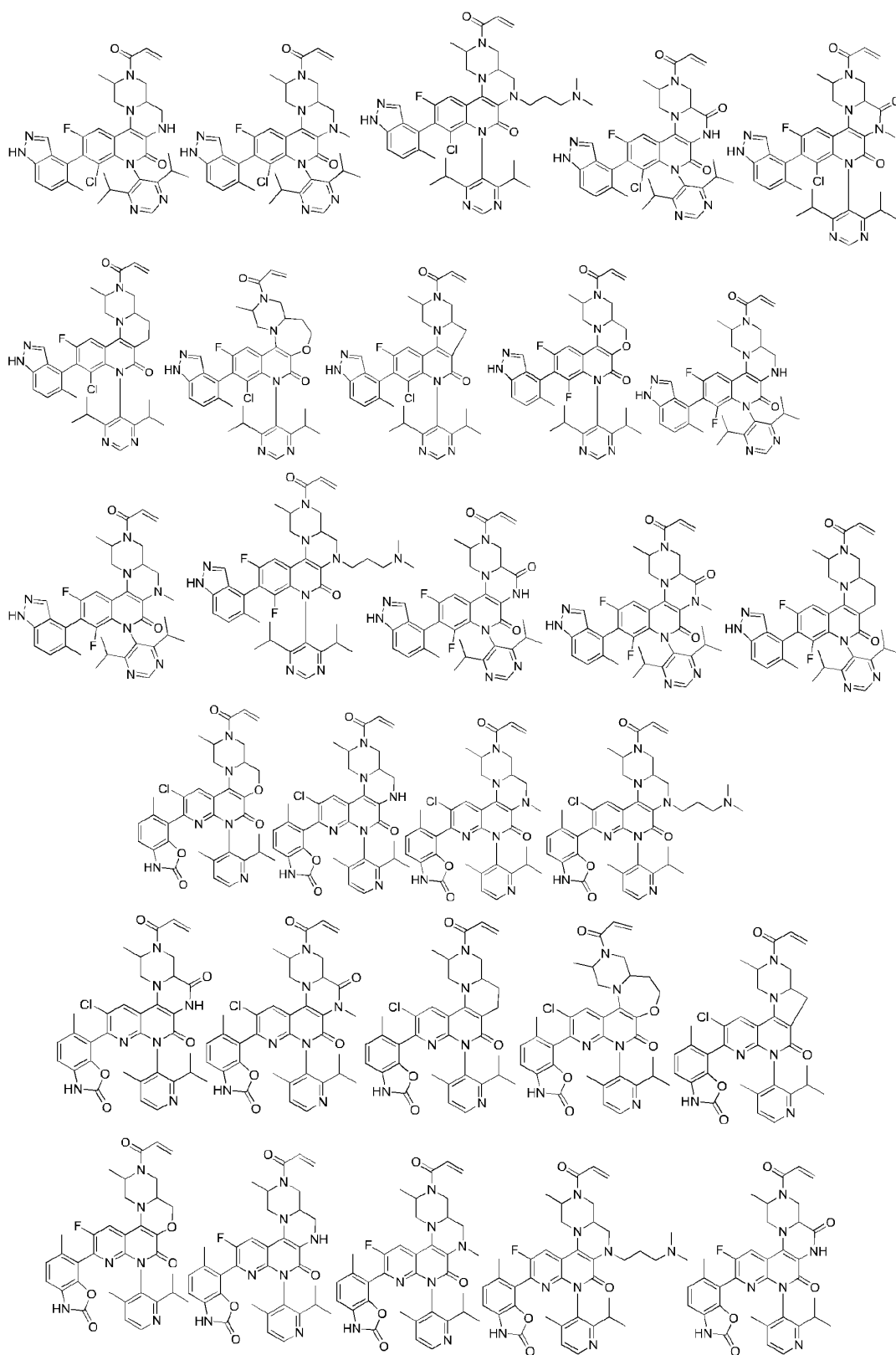


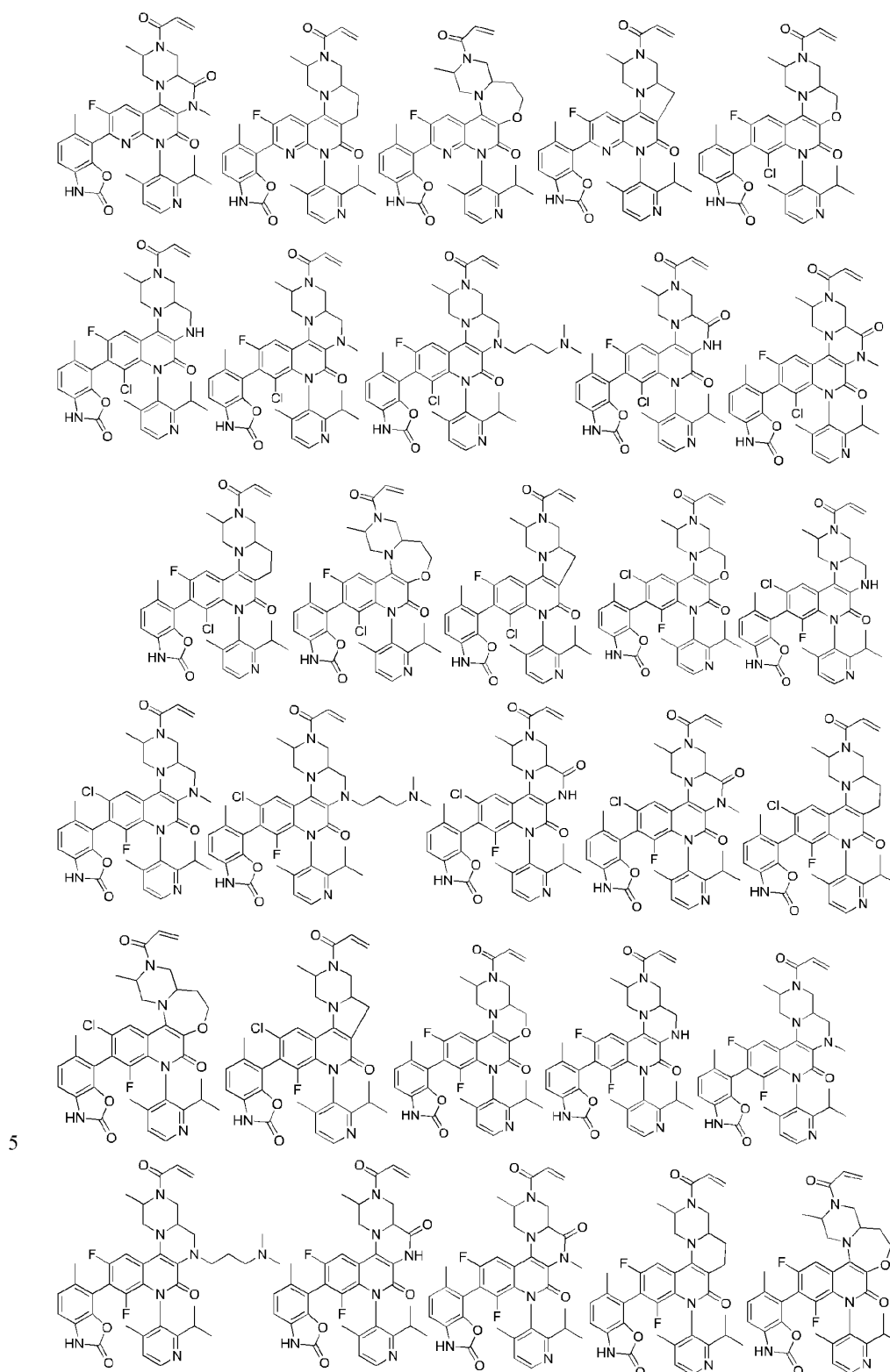
5

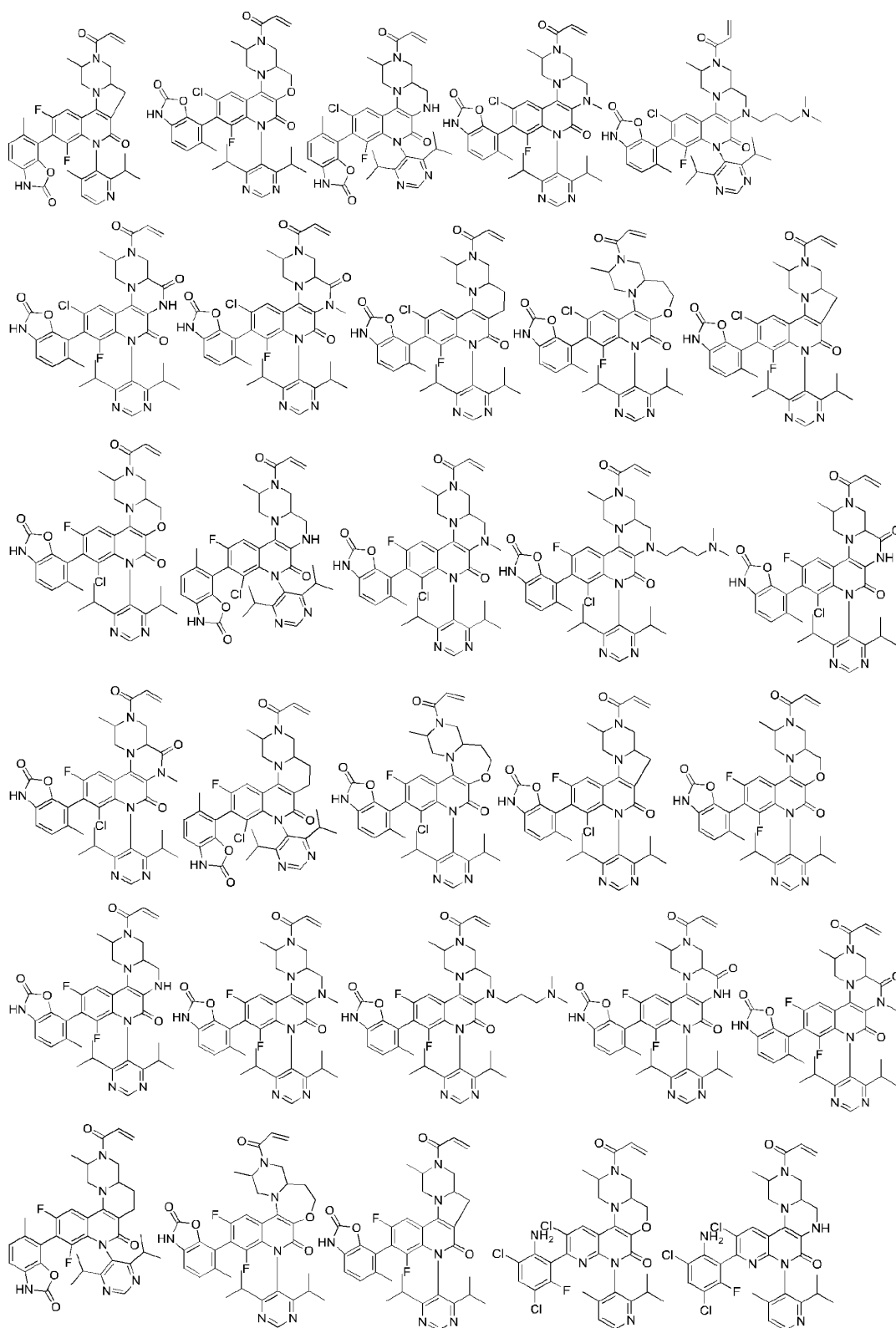


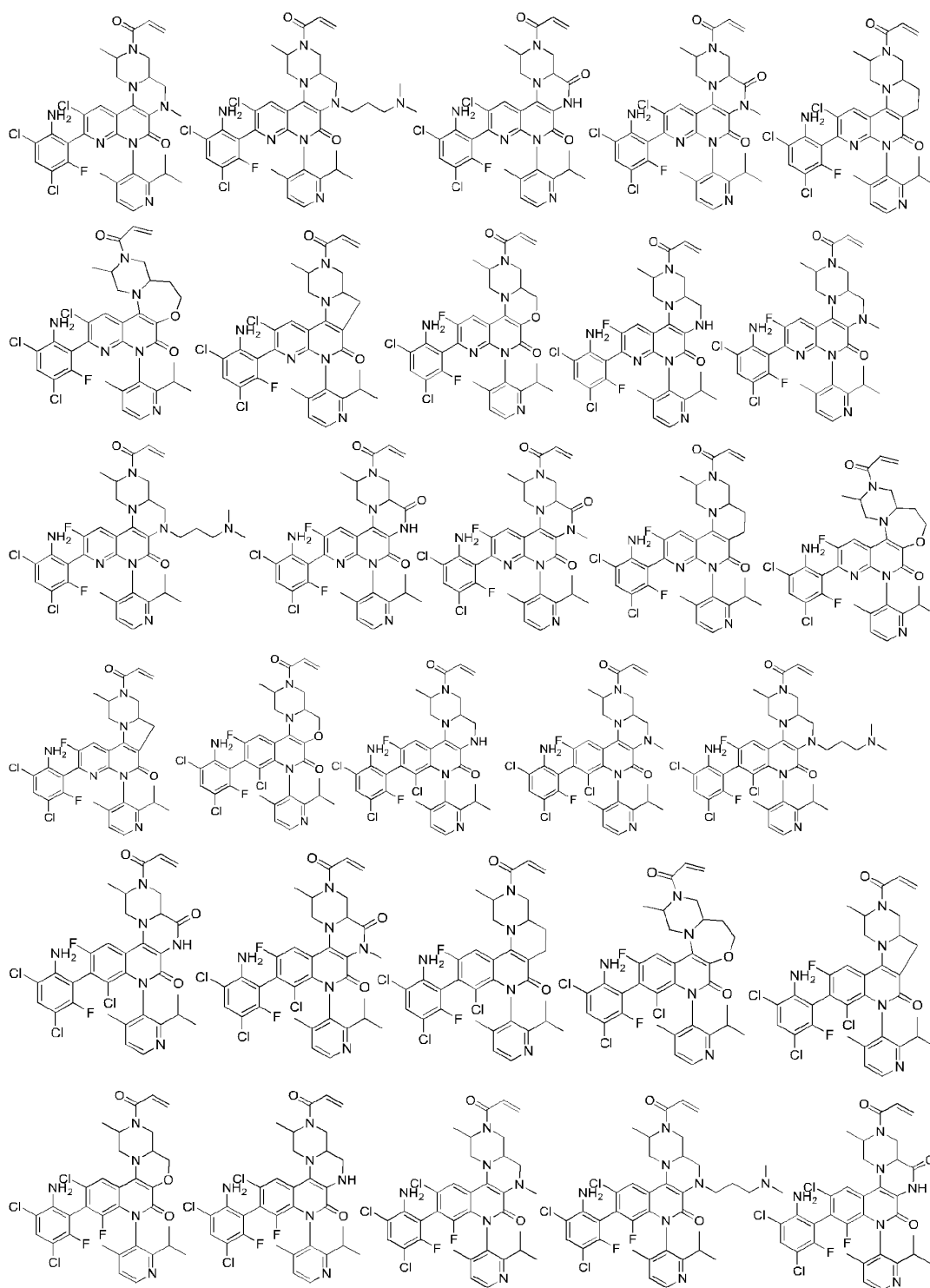


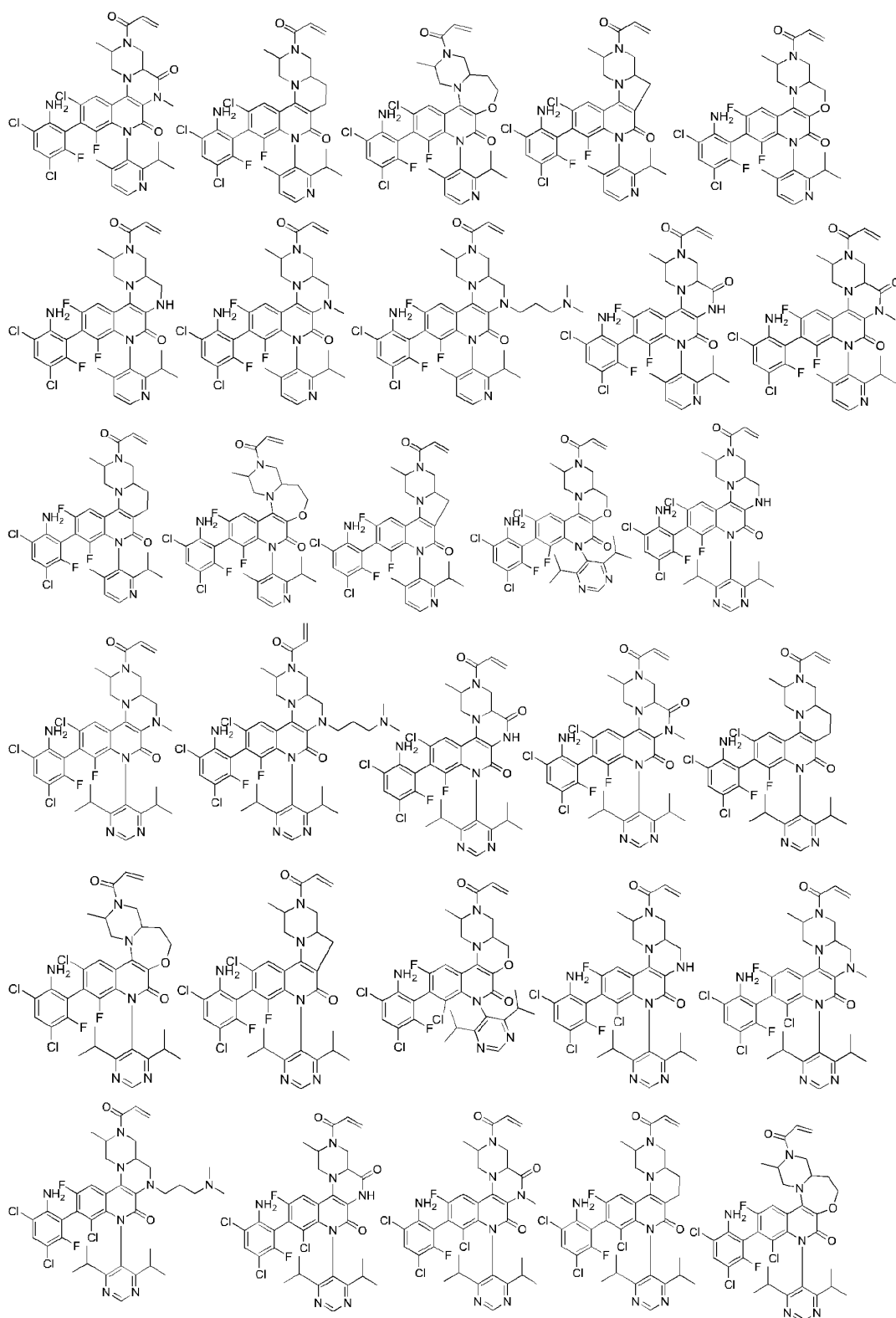


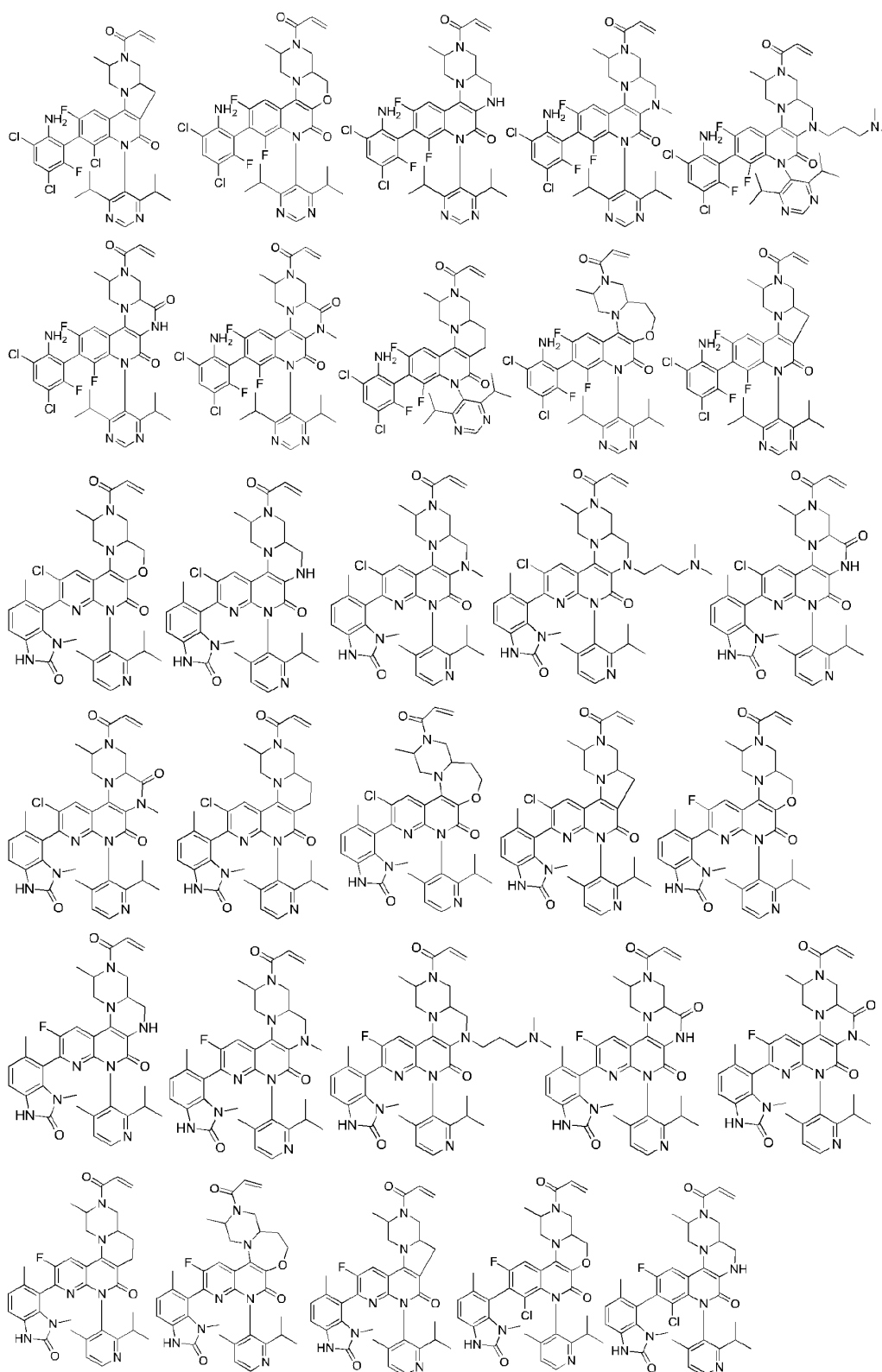


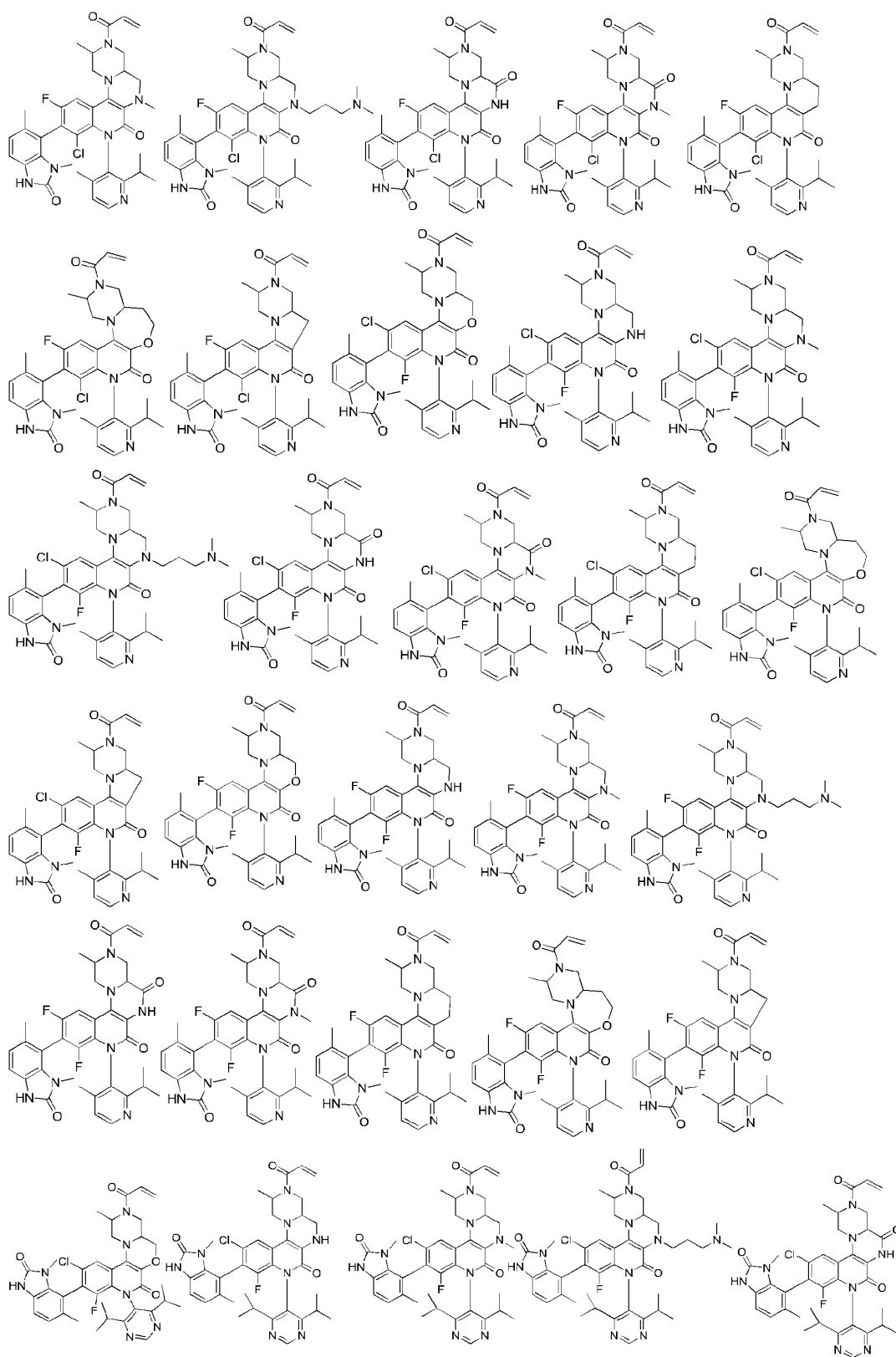


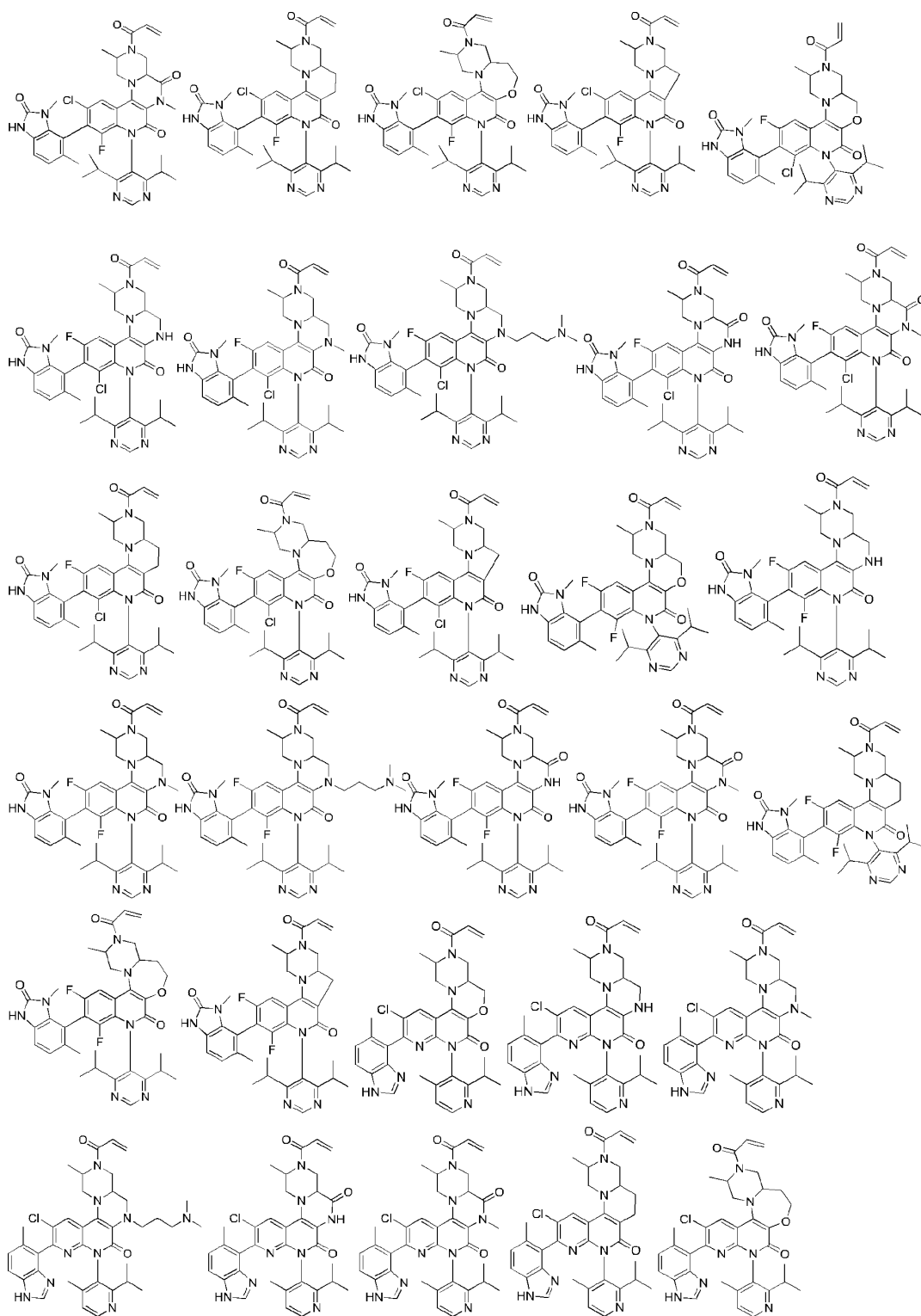


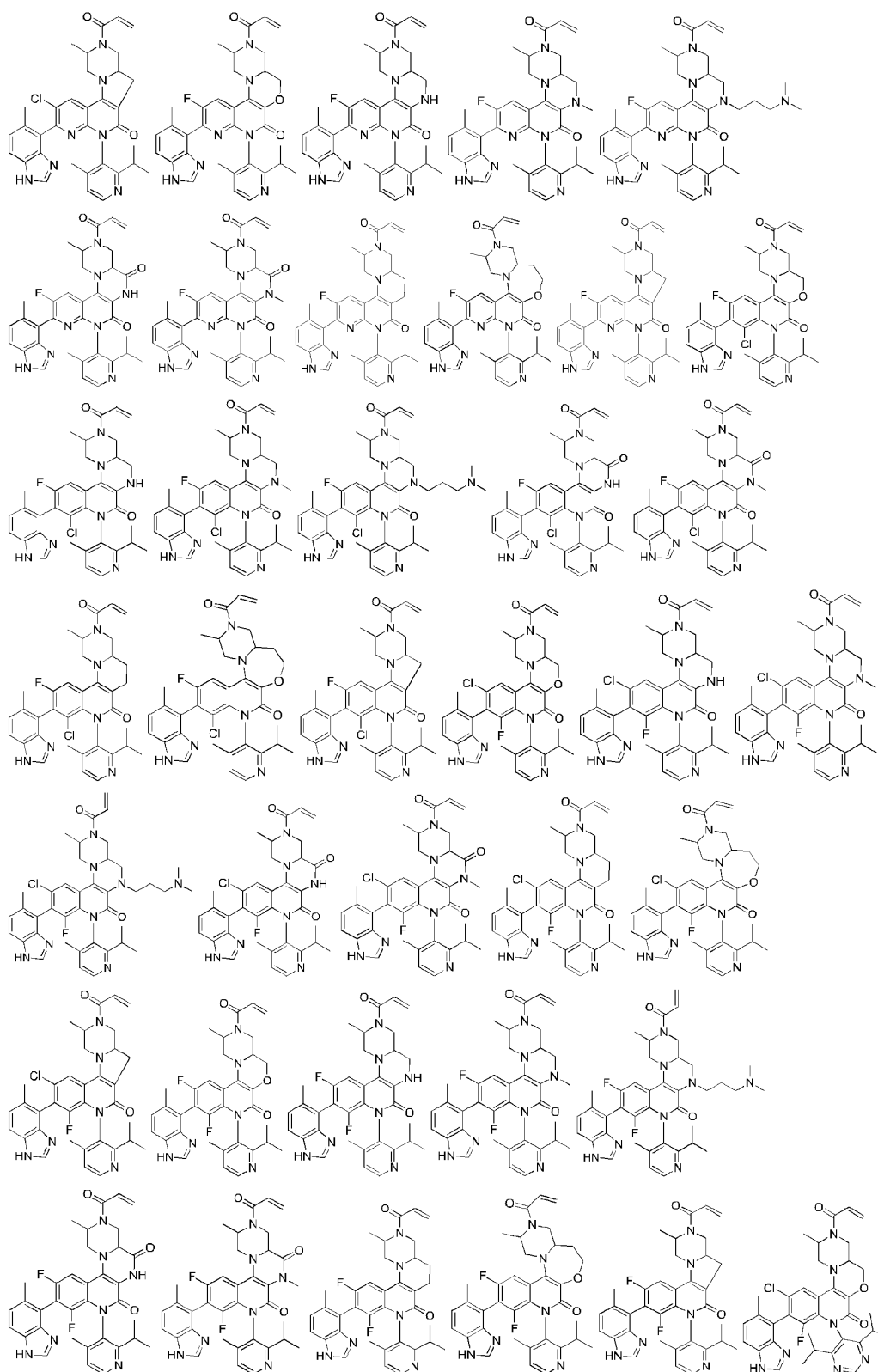


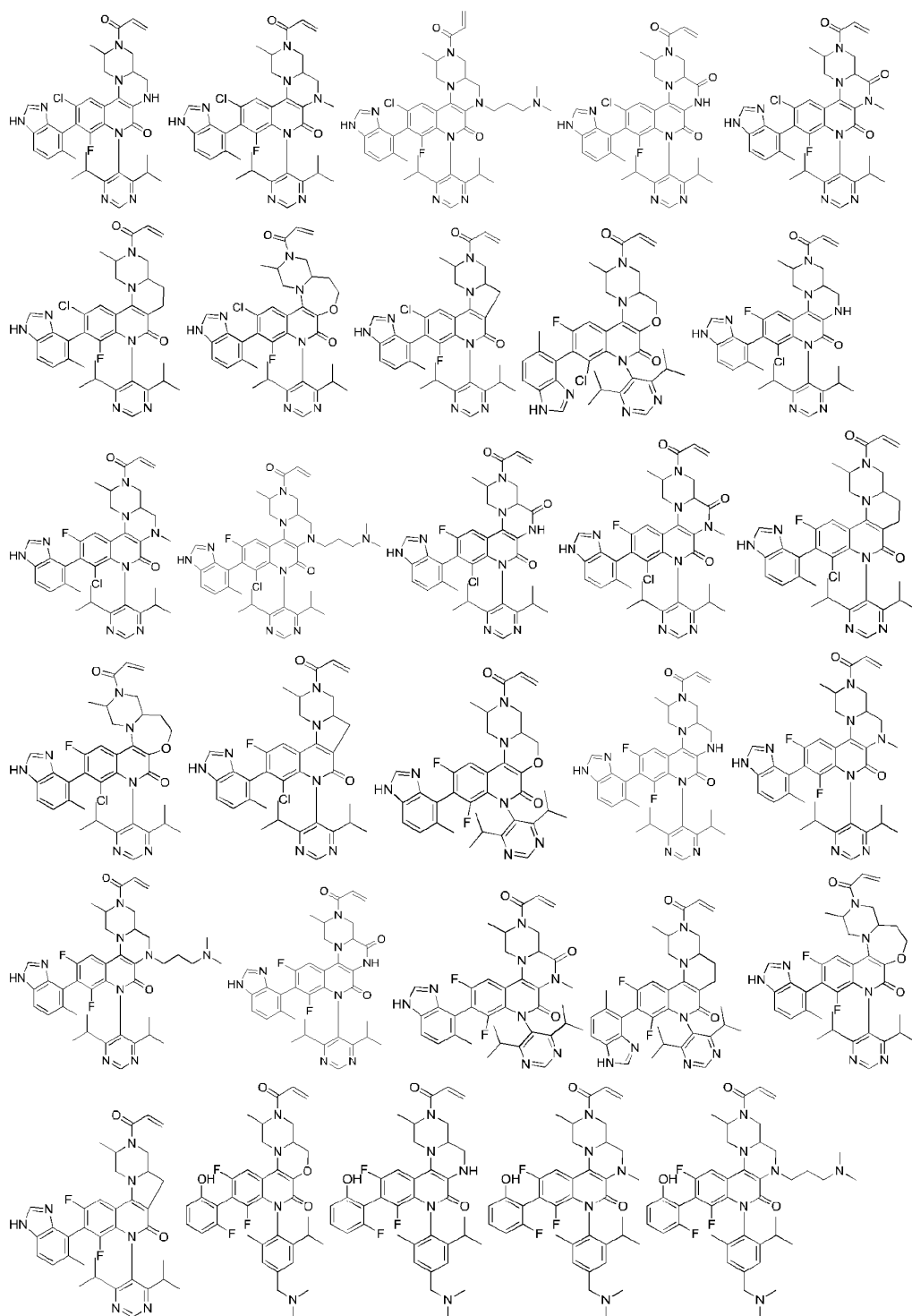


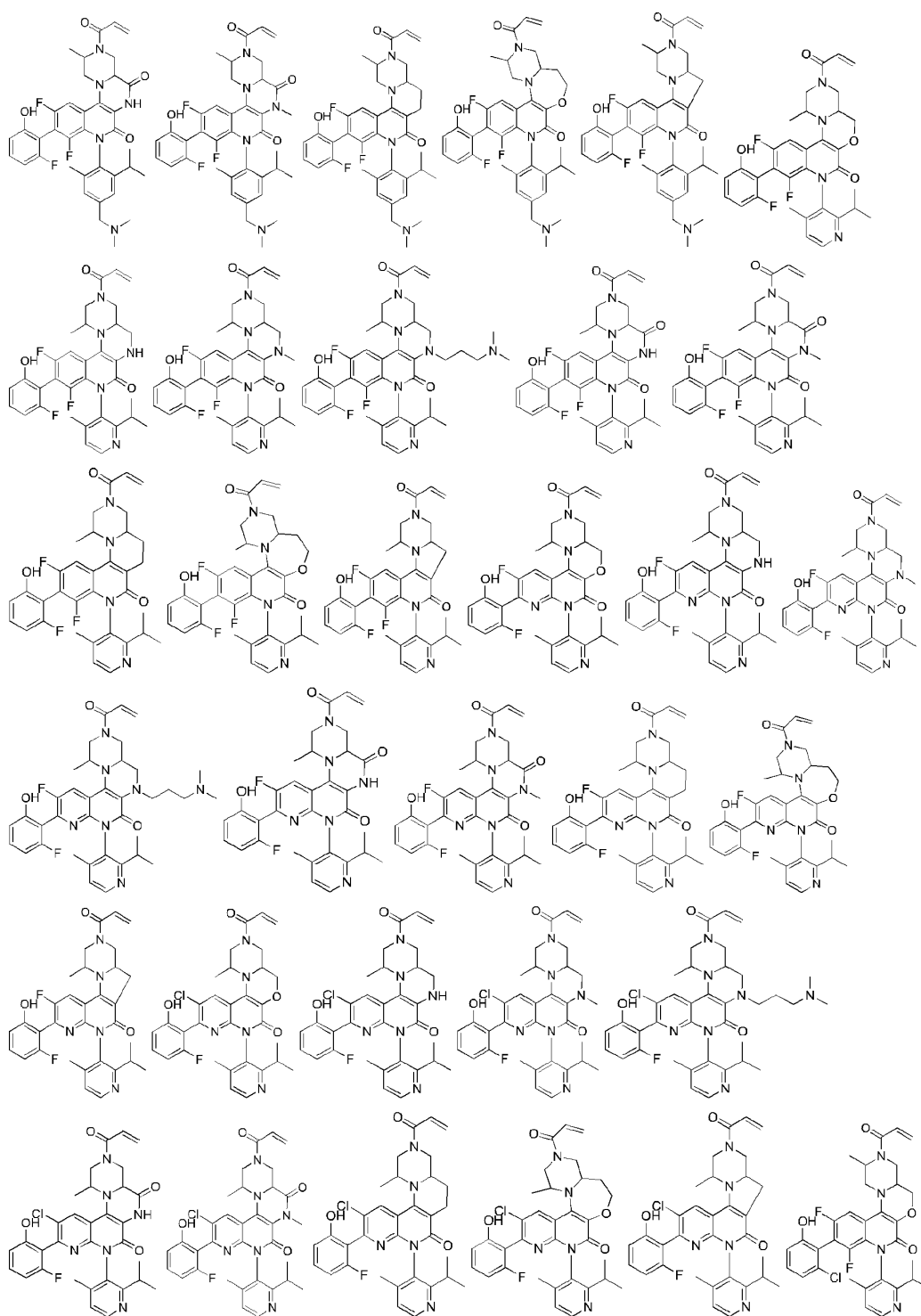


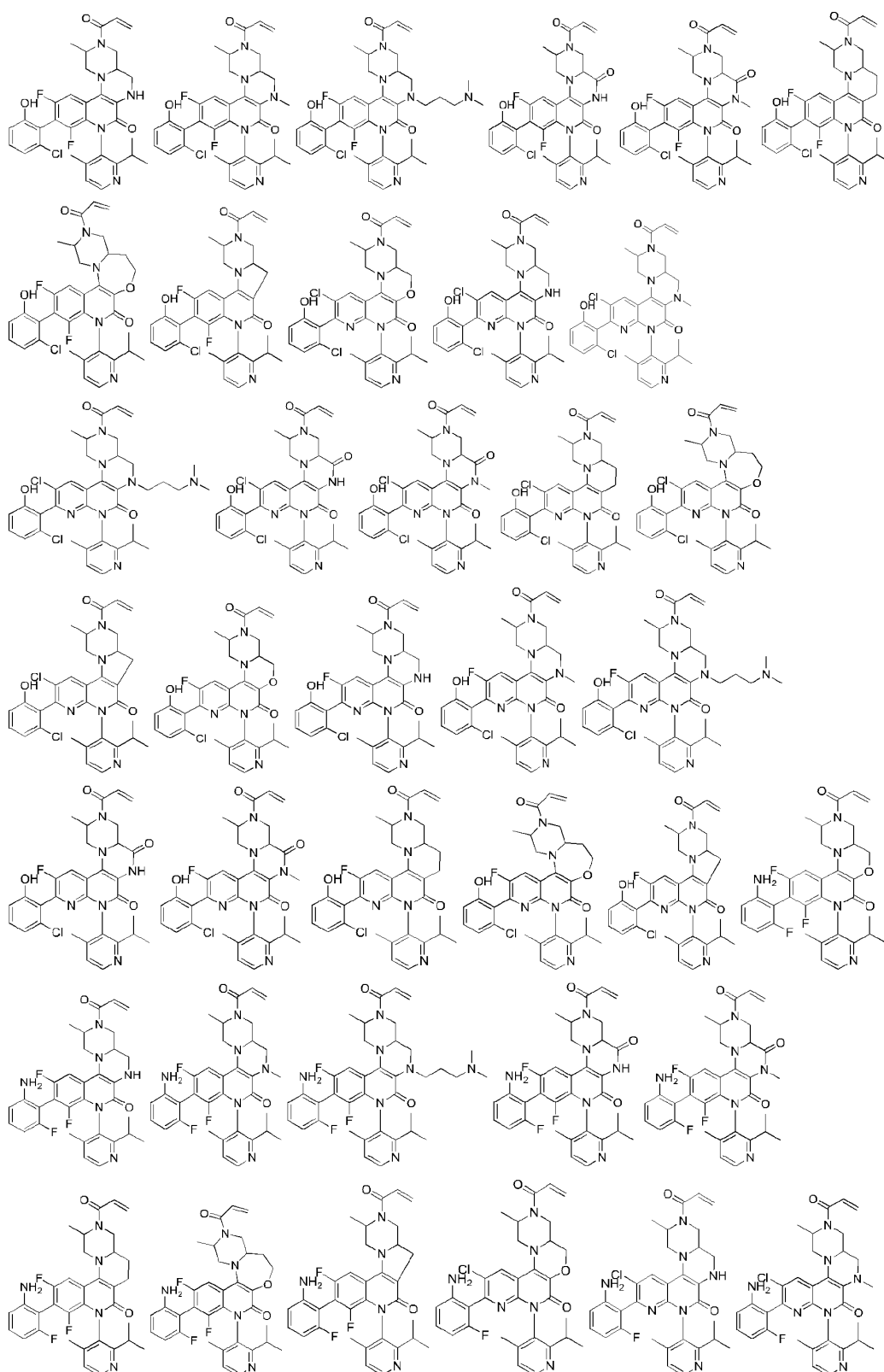


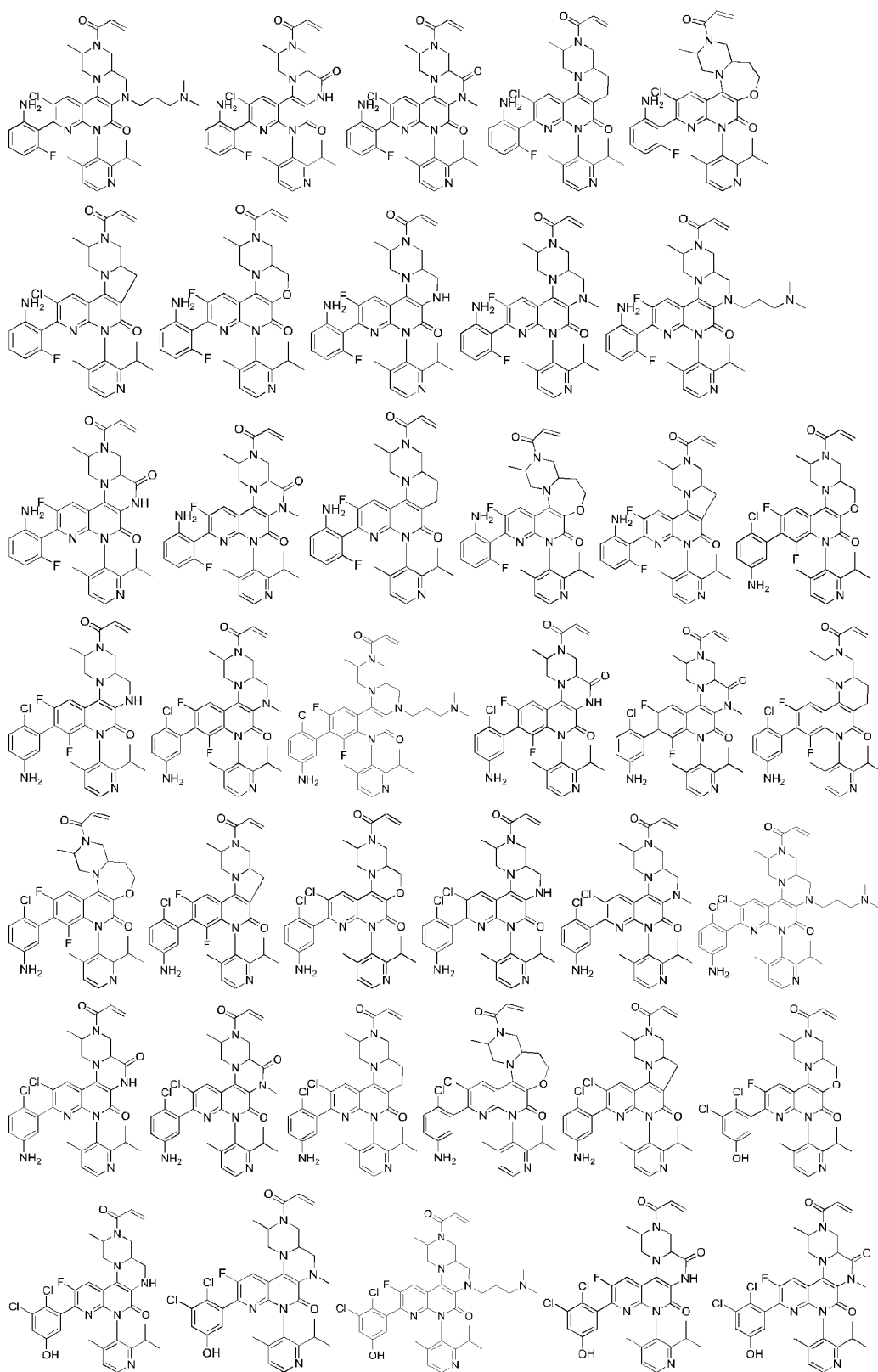




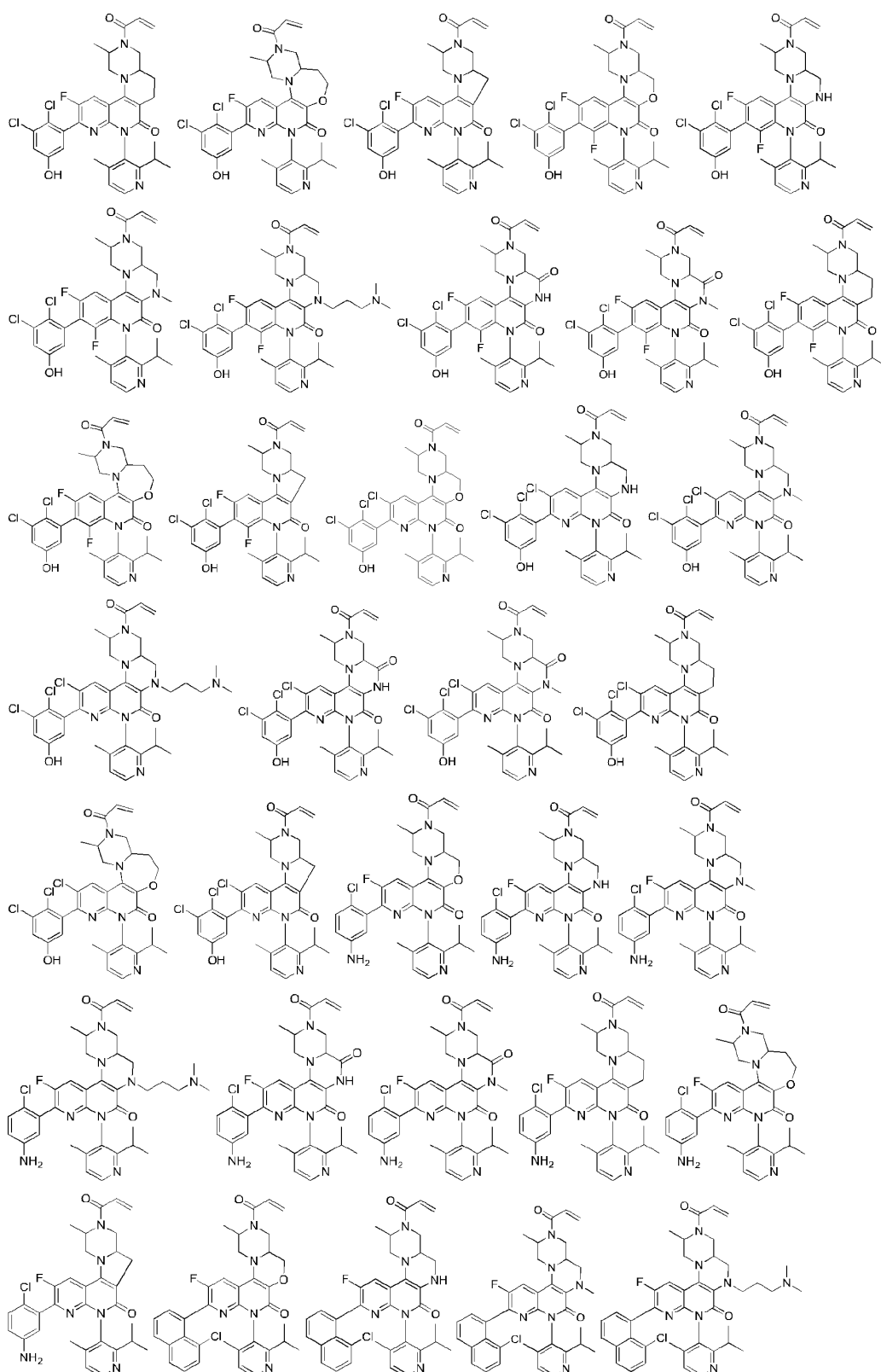


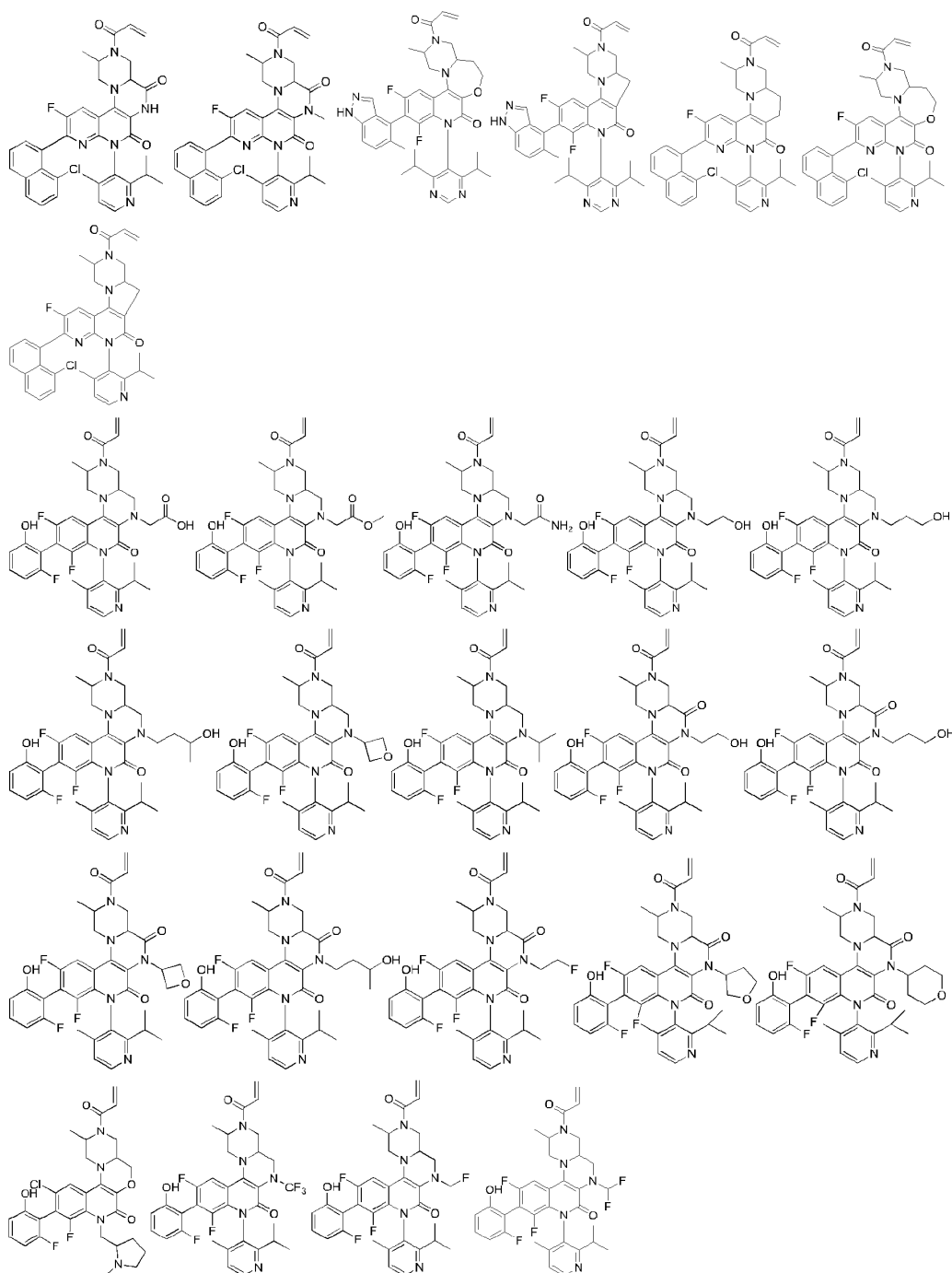


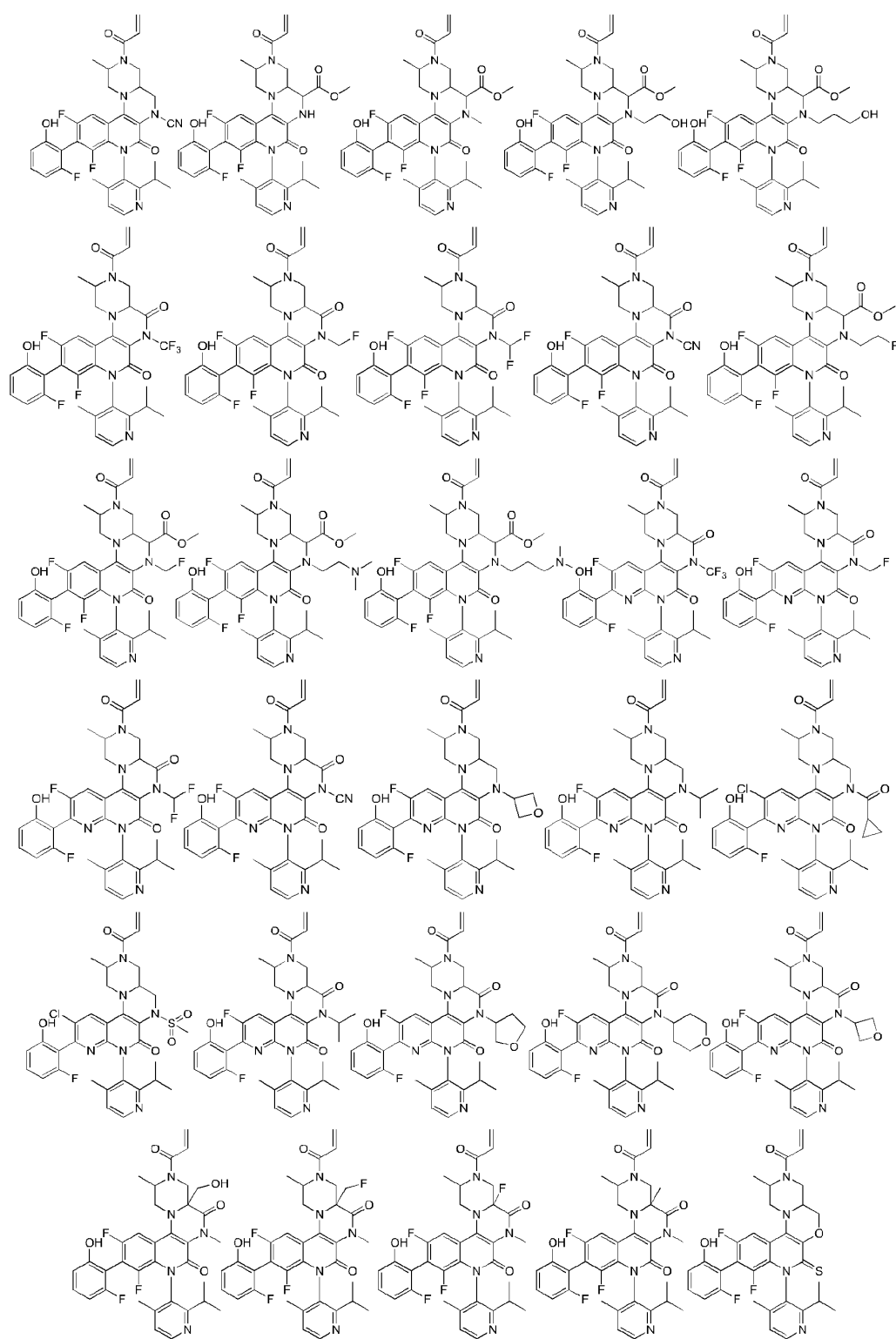


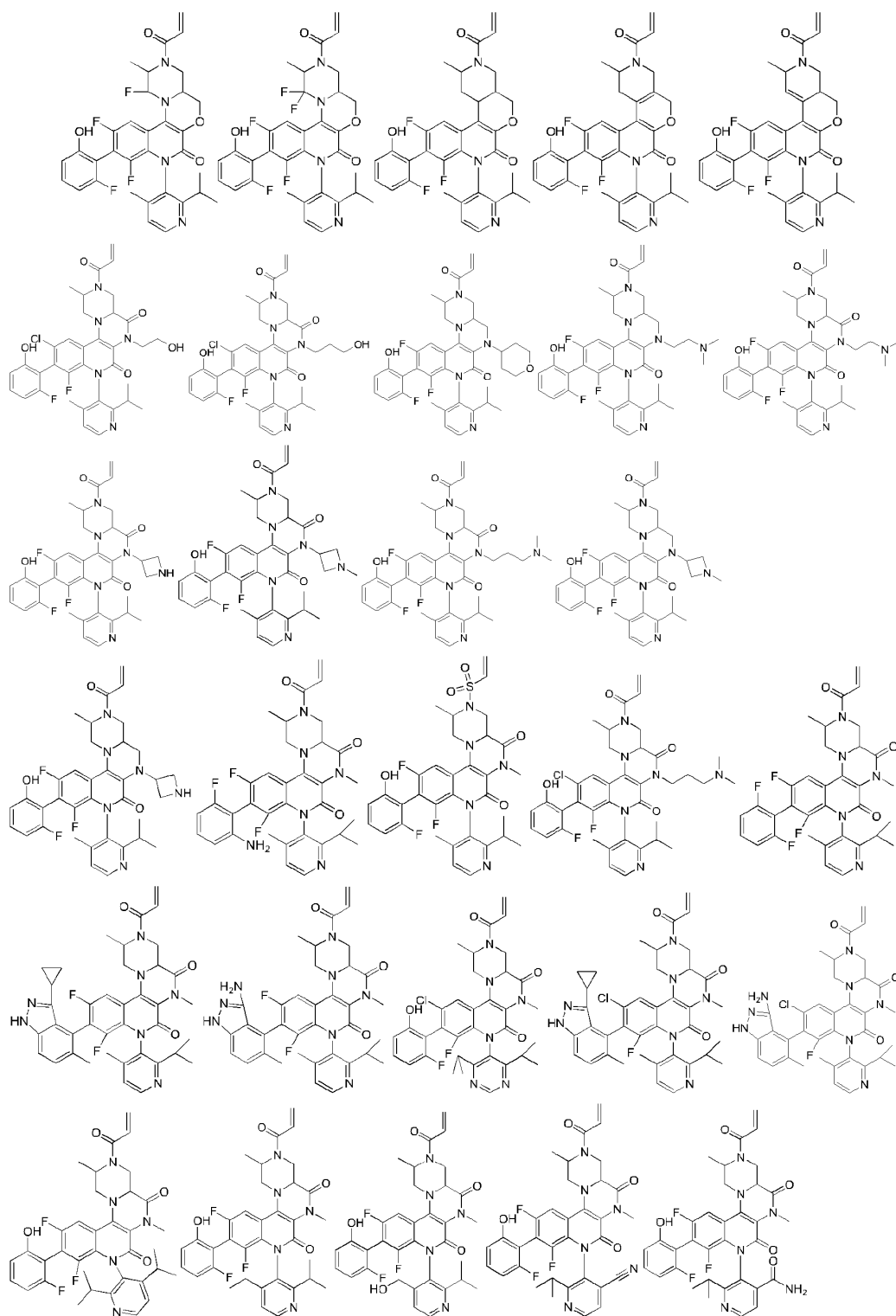


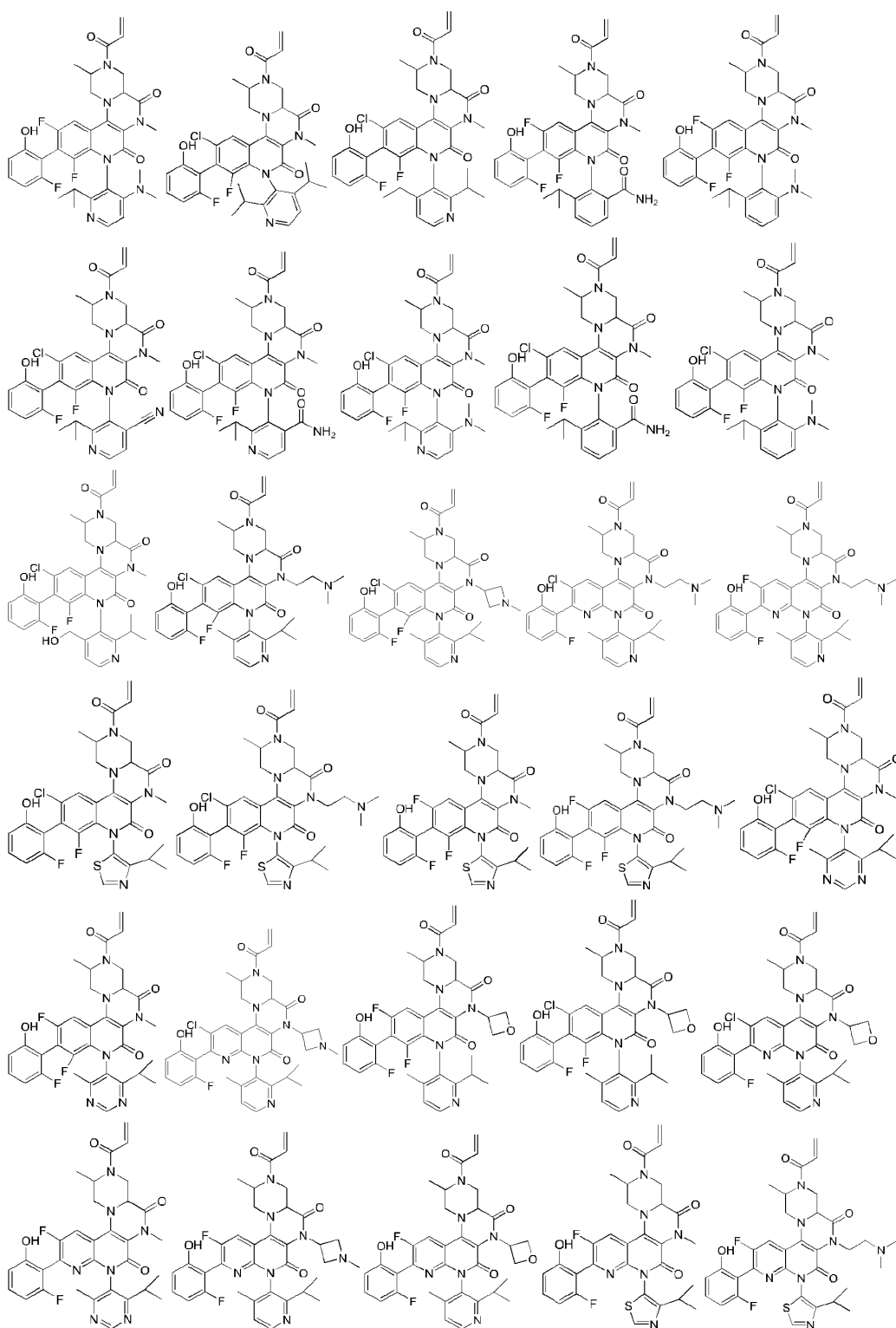
5

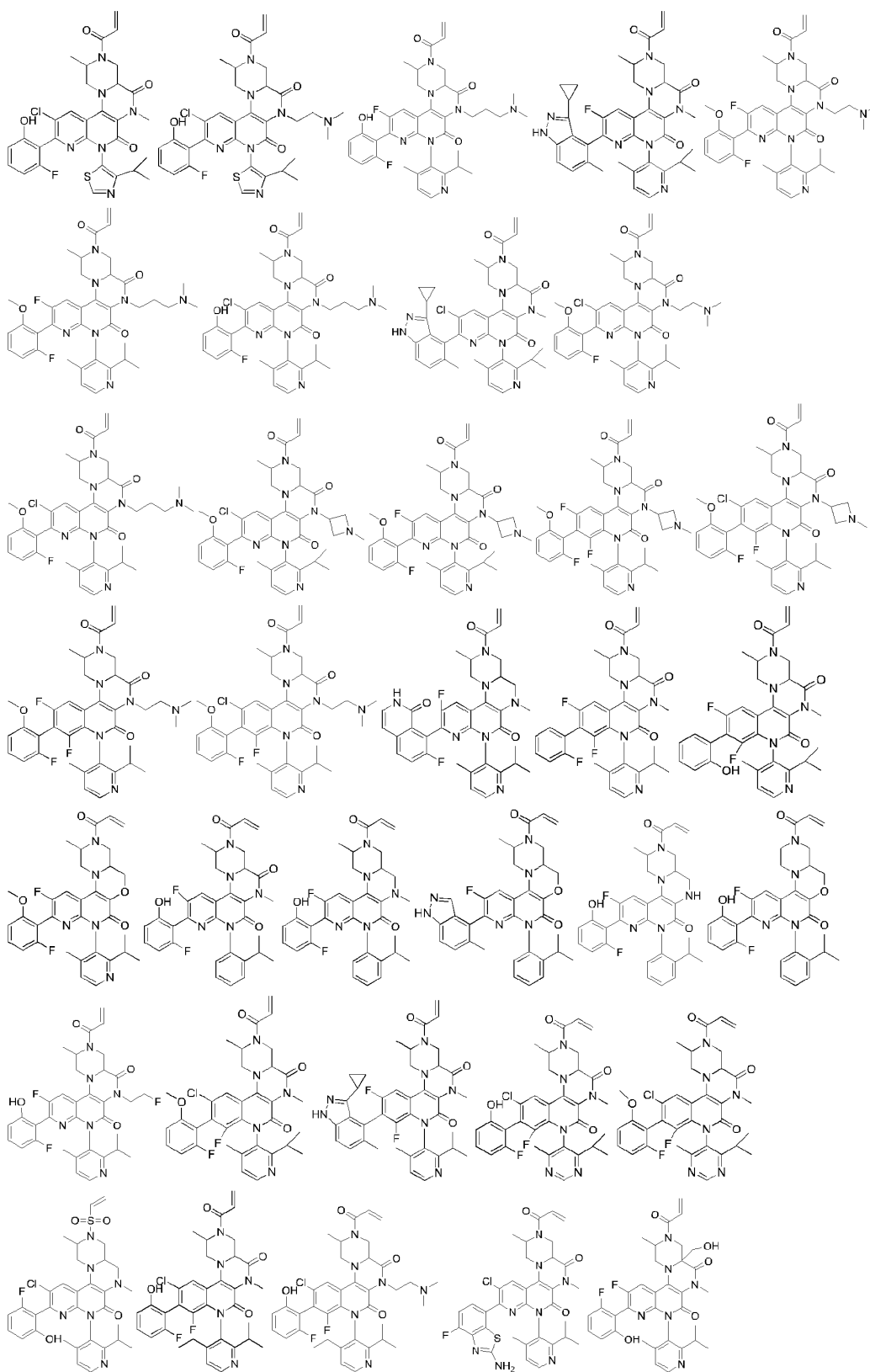


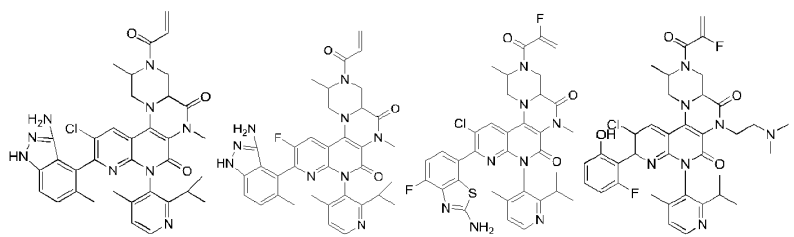












25. 一种药物组合物，所述的药物组合物含有如权利要求 1~24 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

26. 根据权利要求 1~24 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐或根据权利要求 25 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗用作 KRAS-G12C 相关疾病的药物中的用途。

27. 根据权利要求 26 所述的用途，其中所述的 KRAS-G12C 相关疾病选自非小细胞肺癌，结肠癌和胰腺癌。