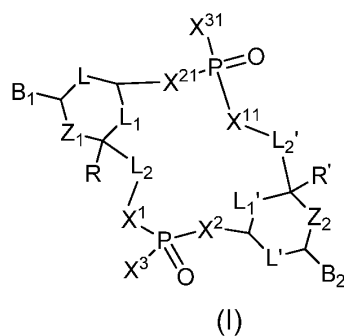
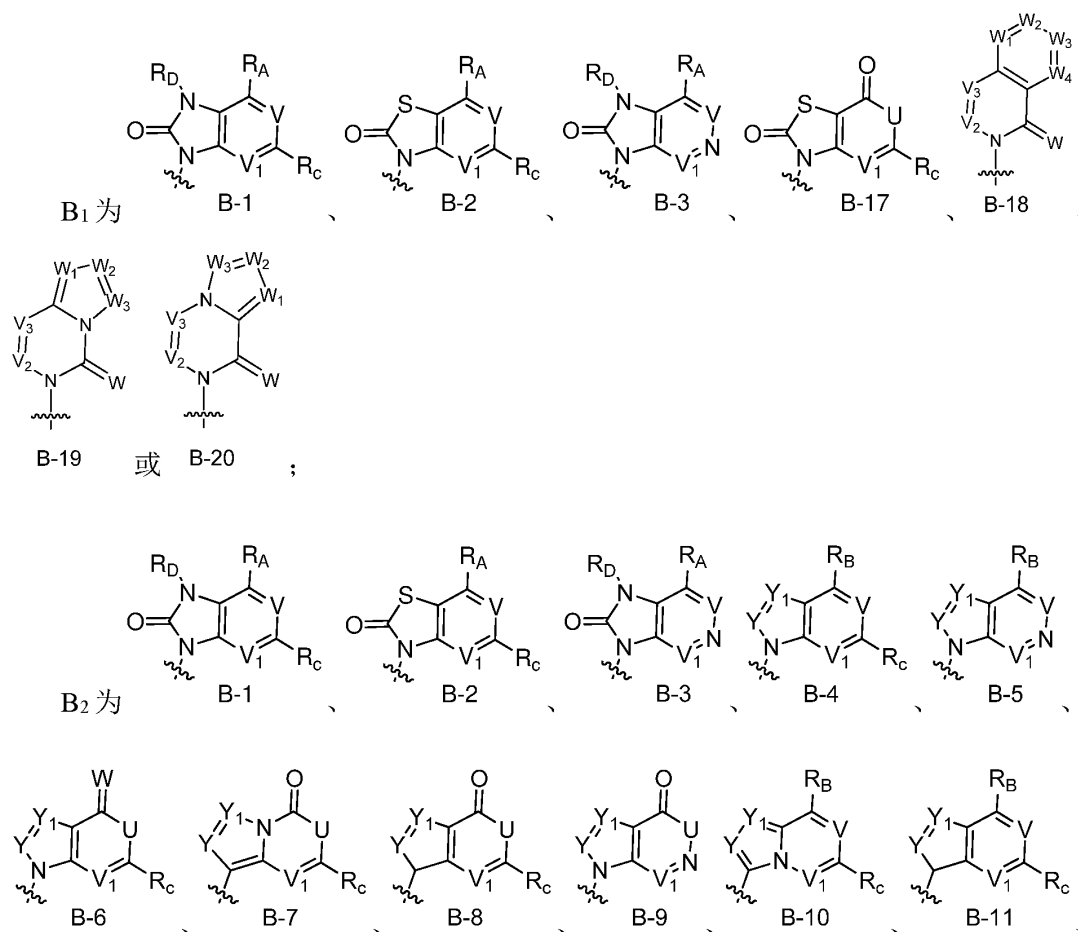


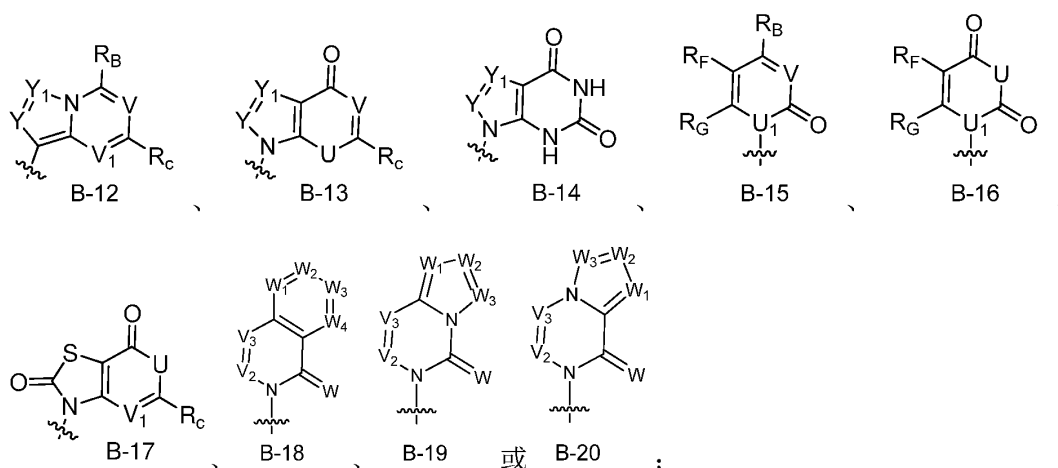
权利要求

1. 一种环状二核苷酸类似物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐；



其中, Z_1 、 Z_2 分别独立地为 O、S、 SO_2 、 CH_2 、 CF_2 或 Se;





L 和 L₁ 分别独立地为连接键或 CR¹R²;

L' 和 L₁' 分别独立地为连接键或 CR¹¹R²¹;

L₂ 为 O、S 或 CR³R⁴; L₂' 为 O、S 或 CR³¹R⁴¹;

X¹ 为 O、S 或 CR⁵R⁶; X¹¹ 为 O、S 或 CR⁵¹R⁶¹;

X² 为 O、S 或 CR⁷R⁸; 和 X²¹ 为 O、S 或 CR⁷¹R⁸¹;

X³ 和 X³¹ 分别独立地为 OH、SH 或 BH₃;

R 和 R' 分别独立地为氢、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 烷基; 所述 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置;

R¹ 和 R² 分别独立地为氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、叠氮基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基、OC(O)R^a 或 OR^a; 所述 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置;

R¹¹ 和 R²¹ 分别独立地为氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、叠氮基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基、OC(O)R^a 或 OR^a; 所述 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置;

或者, R¹ 和 R² 一起形成羰基;

或者, R¹¹ 和 R²¹ 一起形成羰基;

或者, R 为 -CH₂-, R¹ 为 -O-, R 与 R¹ 相互连接形成杂环烷基;

或者, R' 为 $-CH_2-$, R^{11} 为 $-O-$, R' 与 R^{11} 相互连接形成杂环烷基;

R^3 和 R^4 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^{31} 和 R^{41} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^5 和 R^6 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^{51} 和 R^{61} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^7 和 R^8 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^{71} 和 R^{81} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基;

Y 和 Y_1 分别独立地为 CR_E 或 N ;

U 为 $CHRe'$ 或 NRd' ;

U_1 为 CH 或 N ;

V 、 V_1 、 V_2 和 V_3 分别独立地为 CR_E'' 或 N ;

W 为 O 或 S ;

W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 分别独立地为 N 或 CR_F' ;

每个 R_A 、 R_B 、 R_C 、 R_E 、 Re' 、 Re'' 、 R_F 、 R_F' 和 R_G 分别独立地为 H 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 R^c 、 $-SR^c$ 、 $-OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)OR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^c$ 、 $-N(R^a)C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $-NR^bC(=NH)R^c$ 、 $-NR^bC(=NR^c)NH_2$ 、 $-S(O)_{1-2}R^c$ 、 $-S(O)_2NR^bR^c$ 或 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$;

每个 R_D 和 Rd' 分别独立地为 H 或 R^c ;

每个 R^a 和 R^b 分别独立地为 H 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂芳基 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或杂环烷基 C_{1-6} 烷基;

每个 R^c 独立地为 H 、取代或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基; 所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环烷基、5-10 元杂芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基为未取代, 或者选择性被一个或多个 R^d 取代在任意位置;

每个 R^d 独立地为卤素、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、-CN、-N₃、-SR^e、-OR^e、-C(O)R^e、-NR^eR^{e'}、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₁₀ 环烷基或取代或未取代的 3-10 元杂环烷基；所述 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基和卤代 C₁₋₄ 烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R^e 和 R^e' 分别独立地为 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂芳基 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或杂环烷基 C_{1-6} 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍

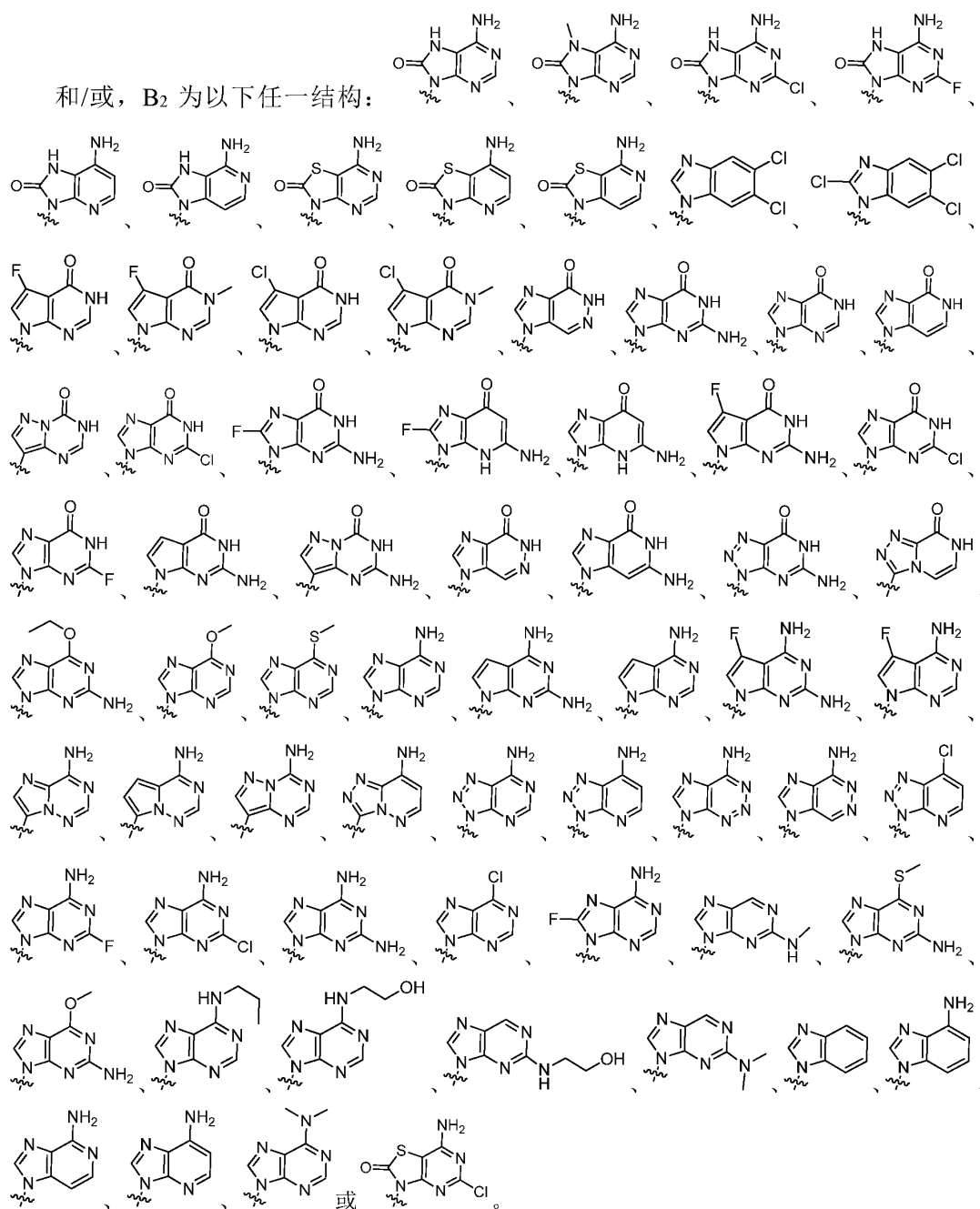
生物或药学上可接受的盐；其特征在于，B₁ 为以下任一结构：

The structures shown are:

- Row 1: 6 structures, including 2-amino-4-chloroquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-fluoroquinazolin-4(1H)-one, 2-aminoquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one.
- Row 2: 8 structures, including 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one.
- Row 3: 8 structures, including 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one.
- Row 4: 8 structures, including 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one.
- Row 5: 8 structures, including 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one.
- Row 6: 5 structures, including 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one, 2-amino-4-methylthioquinazolin-4(1H)-one.

或

和/或, B₂ 为以下任一结构:



3. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, L₂ 为 CH₂;

和/或, L₂' 为 CH₂;

和/或, X¹ 为 O;

和/或, X^{11} 为 O;

和/或, X^2 为 O;

和/或, X^{21} 为 O;

和/或, L、 L_1 、 L' 和 L_1' 为如下组合:

1) L 为连接键, L_1 为 CR^1R^2 , L' 为 $CR^{11}R^{21}$, L_1' 为连接键, 或

2) L 为 CR^1R^2 , L_1 为连接键, L' 为连接键, L_1' 为 $CR^{11}R^{21}$ 。

4. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药理学上可接受的盐, 其特征在于, R 和 R' 分别独立地为氢;

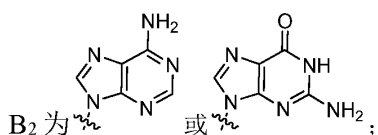
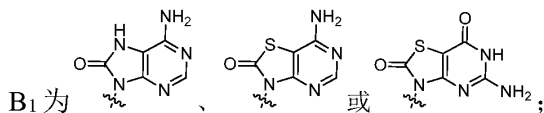
和/或, R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a ;

和/或, R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a ;

和/或, 每个 R^a 分别独立地为 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。

5. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药理学上可接受的盐, 其特征在于, Z_1 为 O;

Z_2 为 O;



L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2 ;

L' 和 L_1' 分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$; 并且, L、 L_1 、 L' 和 L_1' 为如下组合:

1) L 为连接键, L_1 为 CR^1R^2 , L' 为 $CR^{11}R^{21}$, L_1' 为连接键, 或

2) L 为 CR^1R^2 , L_1 为连接键, L' 为连接键, L_1' 为 $CR^{11}R^{21}$;

L_2 为 CH_2 ;

L_2' 为 CH_2 ;

X^1 为 O;

X^{11} 为 O;

X^2 为 O;

X^{21} 为 O;

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 OH 或 SH;

R 和 R' 分别独立地为氢;

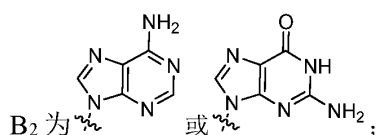
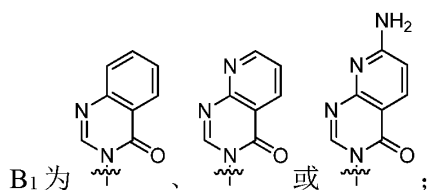
R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a ;

R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a ;

每个 R^a 分别独立地为 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。

6. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, Z_1 为 O;

Z_2 为 O;



L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2 ;

L' 和 L_1' 分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$; 并且, L、 L_1 、 L' 和 L_1' 为如下组合:

1) L 为连接键, L_1 为 CR^1R^2 , L' 为 $CR^{11}R^{21}$, L_1' 为连接键, 或

2) L 为 CR^1R^2 , L_1 为连接键, L' 为连接键, L_1' 为 $CR^{11}R^{21}$;

L_2 为 CH_2 ;

L_2' 为 CH_2 ;

X^1 为 O;

X^{11} 为 O;

X^2 为 O;

x^{21} 为 0;

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 OH 或 SH;

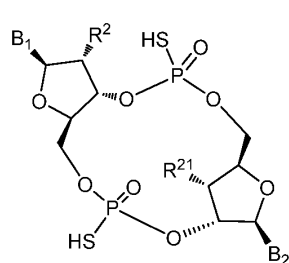
R 和 R' 分别独立地为氢；

R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a ;

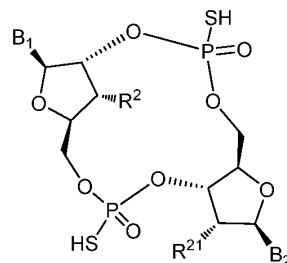
R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a ;

每个 R^a 分别独立地为 C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基。

7. 如权利要求 1~6 任一项所述的环状二核苷酸类似物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其中, 其为通式 (VI) 或 (VII) 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐:



(VI)

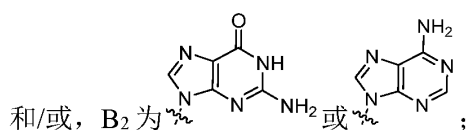
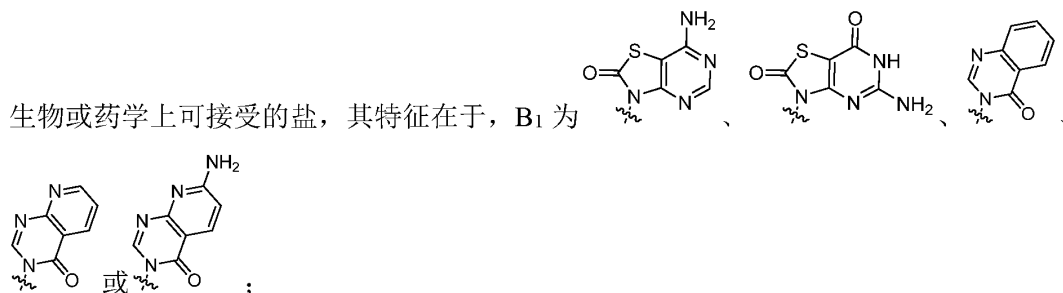


(VII)

B_1 、 B_2 、 R^2 和 R^{21} 的定义如权利要求 1~6 任一项所述。

8. 如权利要求 7 所述的环状二核苷酸类似物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于, P 立体构型为 (Sp, Sp)、(Sp, Rp)、(Rp, Rp) 或 (Rp, Sp)。

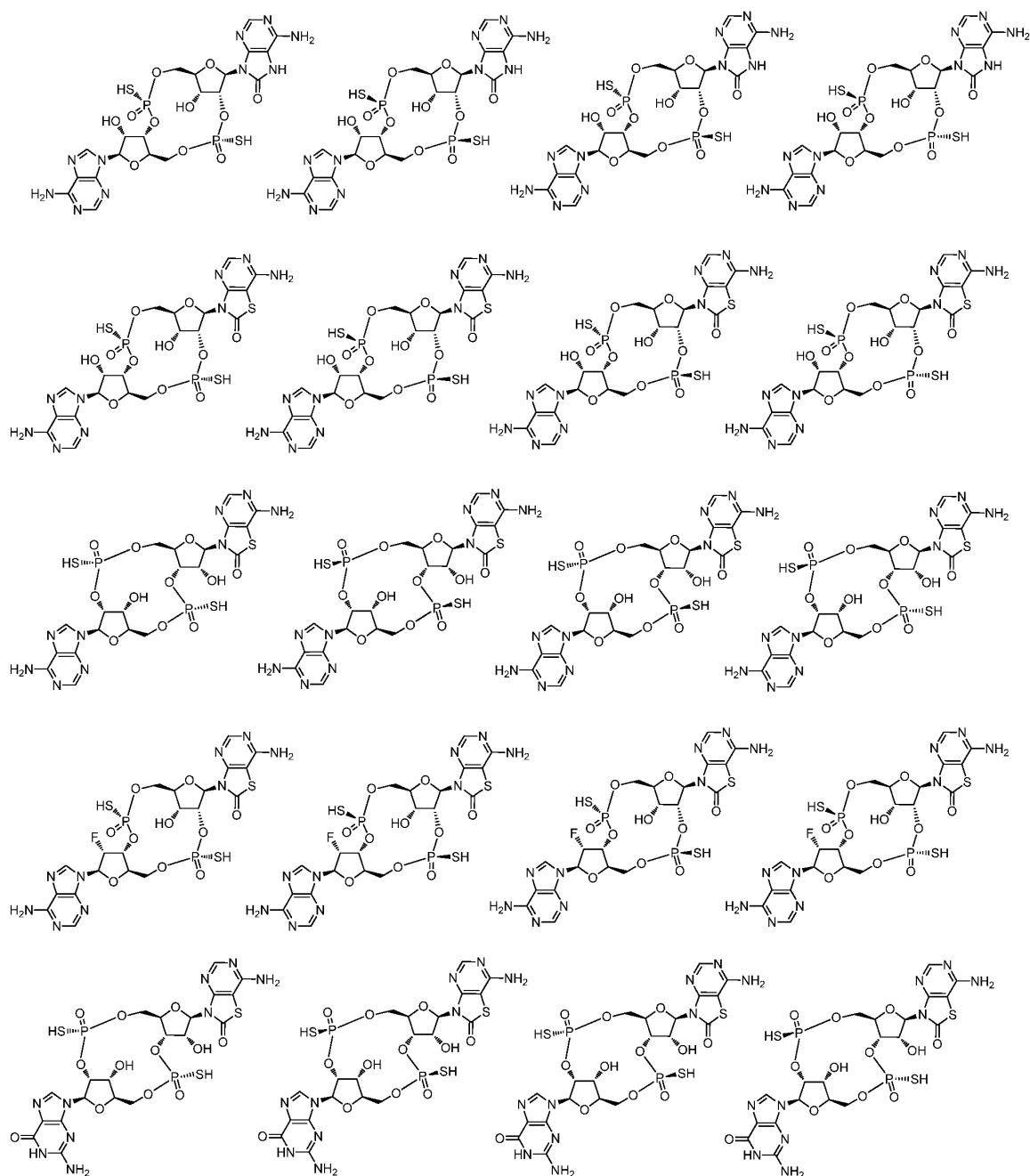
9. 如权利要求 7 所述的环状二核苷酸类似物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍

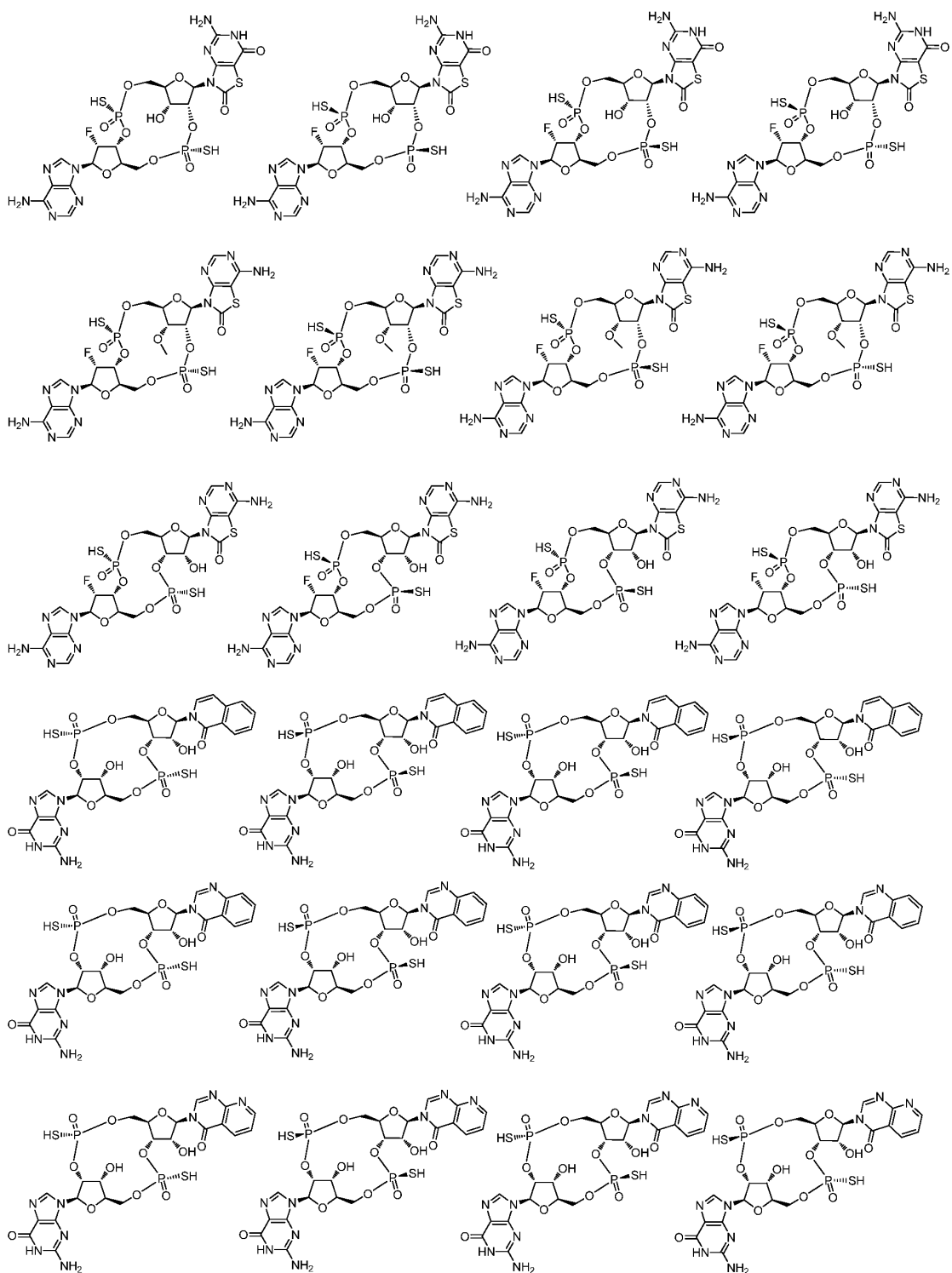


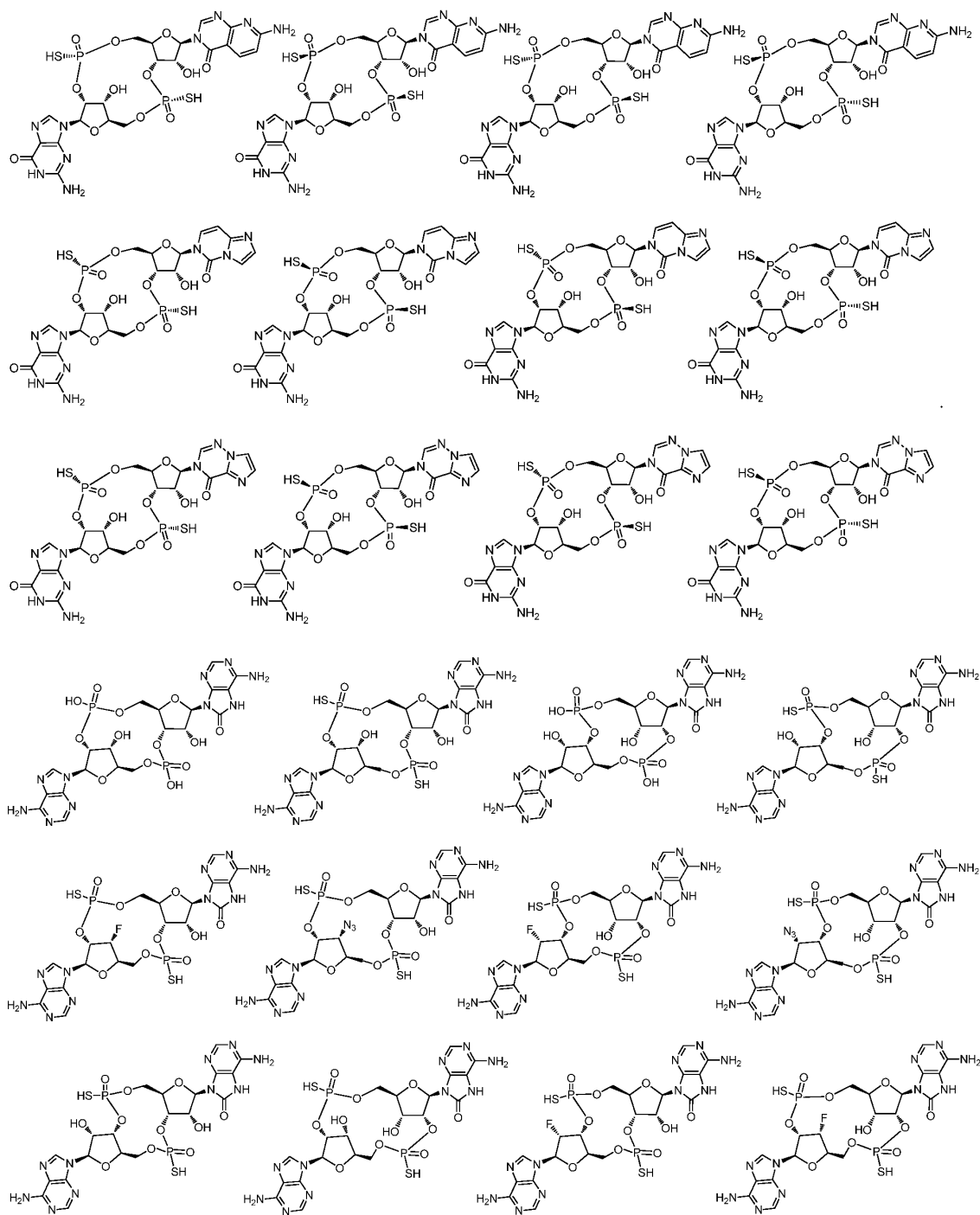
VI 中, R^2 为 -OH; R^{21} 为 -OH;

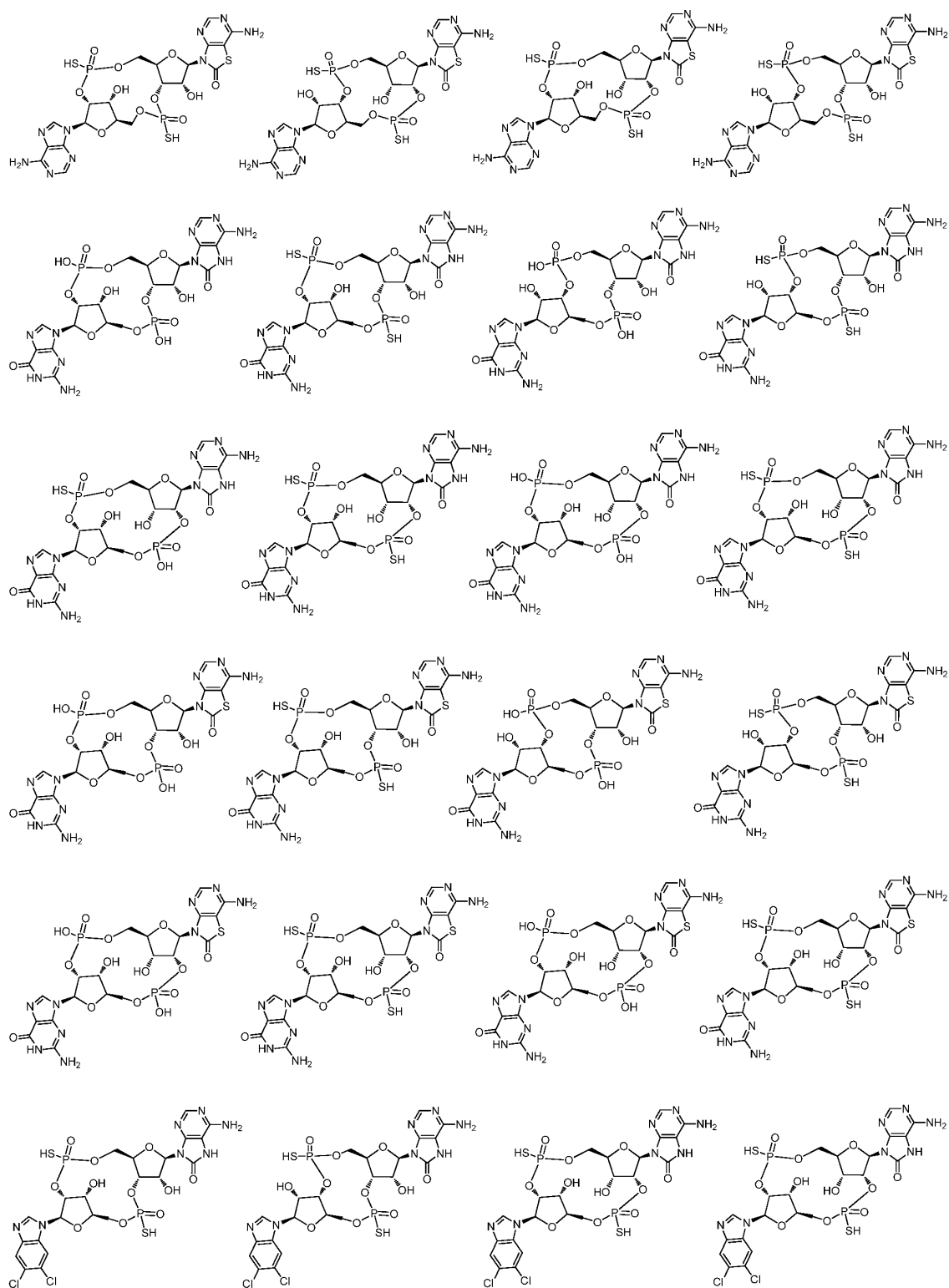
VII 中, R^2 为 -OH 或 -OCH₃; R^{21} 为 -OH 或 F。

10. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其为如下任一结构:

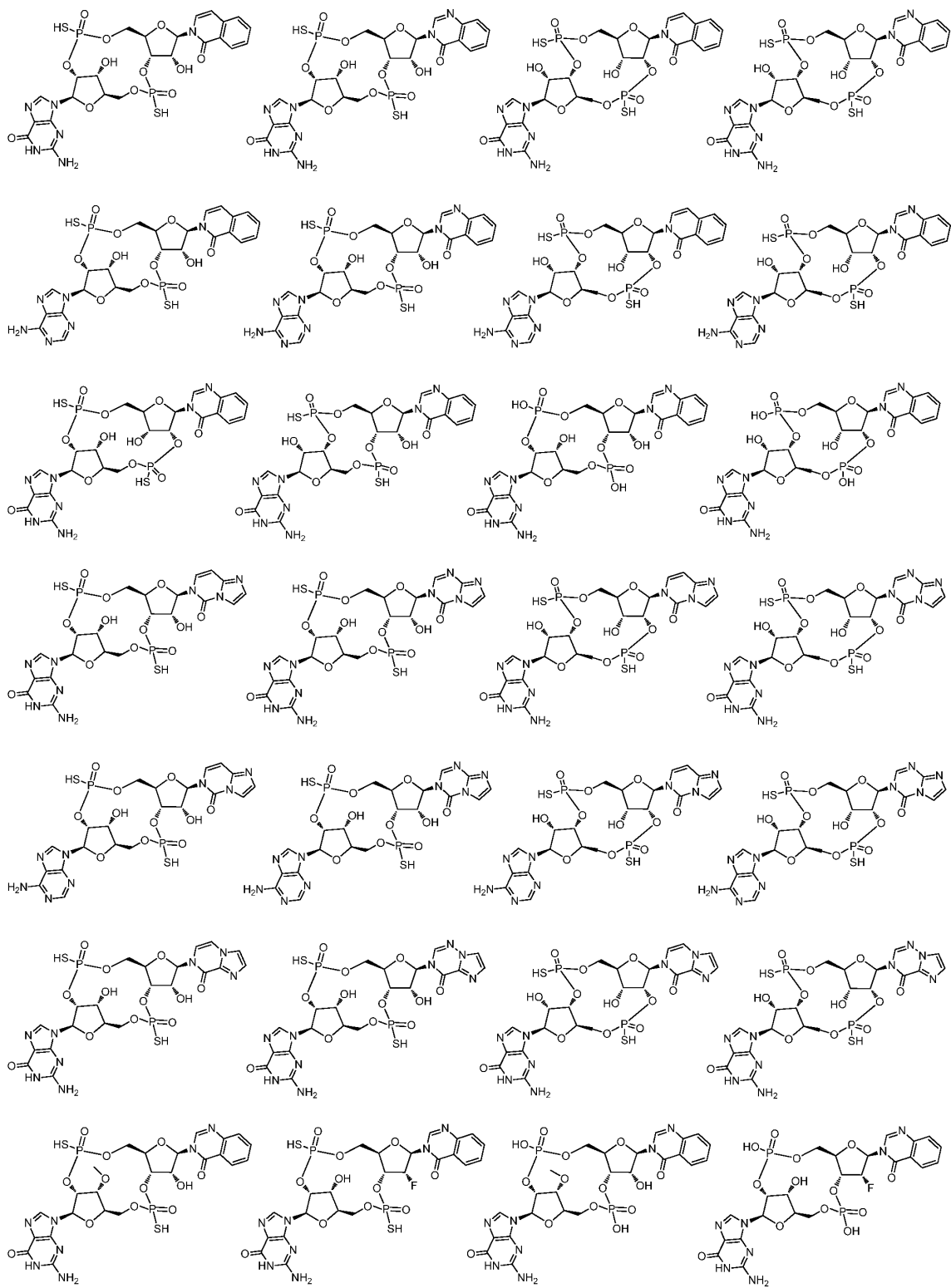


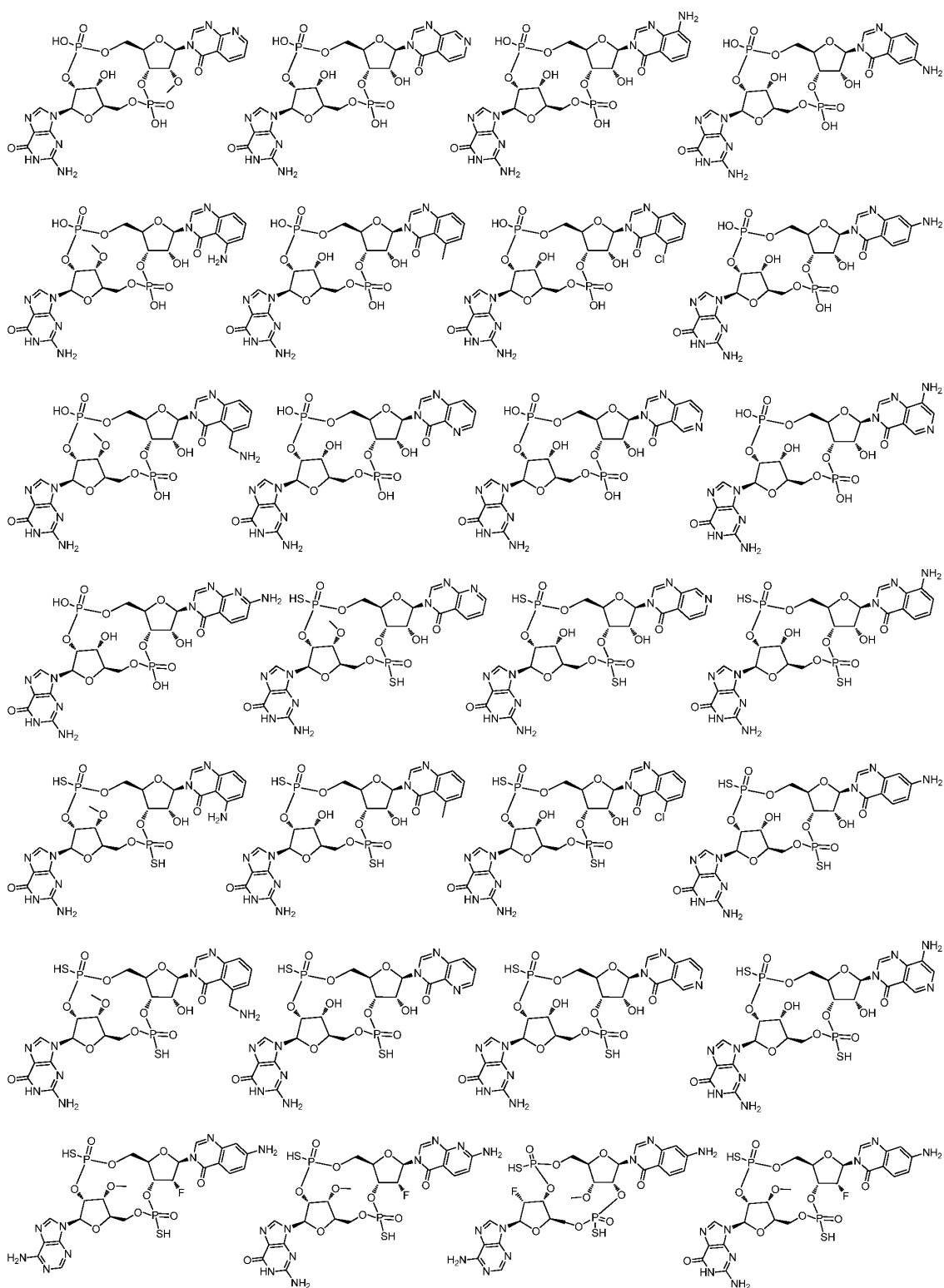


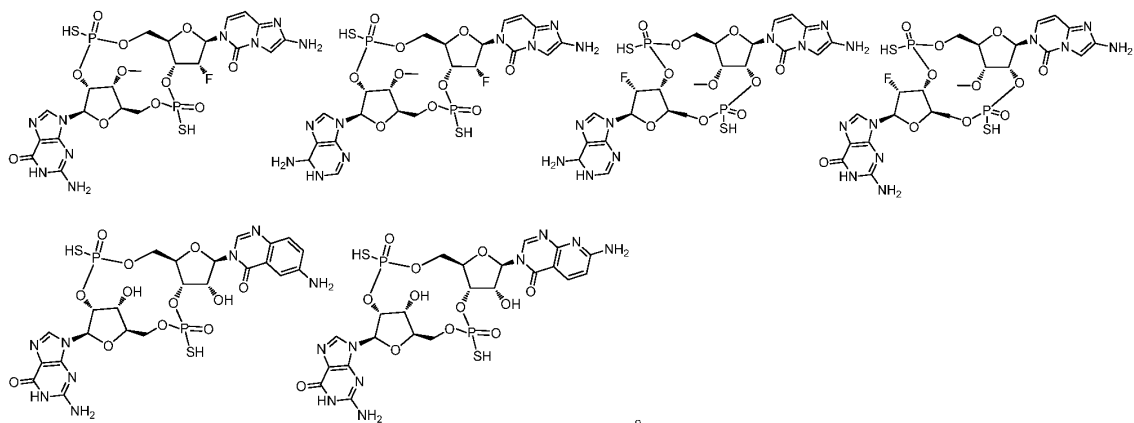












11. 一种药物组合物，其包括治疗有效量的如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式 (I) 所述化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅料。

12. 一种如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式 (I) 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备 STING 调节剂中的应用。

13. 如权利要求 12 所述的应用，其中，所述 STING 调节剂为 STING 激动剂。

14. 一种如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式 (I) 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗、缓解和/或预防由 STING 介导的相关疾病的药物中的应用。

15. 如权利要求 14 所述的应用，其中，所述 STING 介导的相关疾病为病毒感染或其他传染性疾病、自身免疫性疾病或恶性肿瘤。

16. 一种如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式 (I) 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备用于调节 T 细胞或其他免疫细胞增殖的药物中的应用。

17. 一种如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式 (I) 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗和/或缓解恶性肿瘤药物中的应用。

18. 一种如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式 (I) 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备疫苗佐剂中的应用。

19. 一种联合制剂，其特征在于，是将权利要求 1~10 中至少一项所述的如式 (I) 所

示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或如权利要求 11 所述的药物组合物和其它种类的用于治疗癌症的治疗剂和/或治疗方法合用。