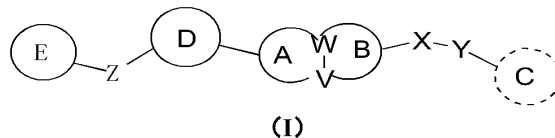


权利要求

1. 下式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药：



其中，

环 A 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的如下基团：3-20 元杂环基，或 5-20 元杂芳基；

环 B 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的如下基团：C₃₋₂₀ 环烷基，3-20 元杂环基，C₆₋₂₀ 芳基，或 5-20 元杂芳基；

所述环 A 和环 B 构成以 W 和 V 为连接位点的并环；

R_c, R_d 相同或不同，彼此独立地选自卤素，氨基，羟基，甲酰基，无取代或任选被一个、两个或更多个 R_s 取代的如下基团：C₁₋₂₀ 烷基，C₁₋₂₀ 烷氧基；

W 和 V 各自独立地为 C 或者 N，且 W 和 V 不同时为 N；

X 为 -C(=O)-；

Y 为 OH，化学键，C₁₋₂₀ 烷氧基，C₁₋₂₀ 烷基，-NH-或-N(C₁₋₂₀ 烷基)-，-NH(C₁₋₂₀ 烷基)，-NH(C₁₋₂₀ 烷氧基)；所述 C₁₋₂₀ 烷氧基，C₁₋₂₀ 烷基以及“-N(C₁₋₂₀ 烷基)-，NH(C₁₋₂₀ 烷基)，-NH(C₁₋₂₀ 烷氧基)”中的 C₁₋₂₀ 烷氧基，C₁₋₂₀ 烷基可以为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_s 取代；



可以为存在或不存在；

条件是 Y 为 OH，C₁₋₂₀ 烷氧基，C₁₋₂₀ 烷基，-NH(C₁₋₂₀ 烷基)，-NH(C₁₋₂₀ 烷氧基)时， 不存在；

当 Y 为化学键时， 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的如下基团：3-20 元杂环基，5-20 元杂芳基，C₃₋₂₀ 环烷基，或 C₆₋₂₀ 芳基；

当 Y 为 -NH-或-N(C₁₋₂₀ 烷基)-时， 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的如下基团：C₁₋₂₀ 烷基，3-20 元杂环基，5-20 元杂芳基，C₃₋₂₀ 环烷基，或 C₆₋₂₀ 芳基；

所述 R_a, R_b 相同或不同，彼此独立地选自卤素，CN，无取代或任选被一个、两个或更多个 R_s 取代的 C₁₋₂₀ 烷基，OH，5-20 元杂芳基，卤代 5-20 元杂芳基；

环 D 为无取代或任选被一个、两个或更多个 R_e 取代的如下基团：C₃₋₂₀ 环烷基，3-20 元杂环基，C₆₋₂₀ 芳基，或 5-20 元杂芳基，并且，所述环 A 通过 N 原子与环 D 连接；

所述 R_e 选自卤素，CN，OH，无取代或任选被一个、两个或更多个 R_s 取代的如下基团：C₁₋₂₀ 烷基，C₃₋₂₀ 环烷基、C₁₋₂₀ 烷氧基，C₆₋₂₀ 芳基，3-20 元杂环基或 5-20 元杂芳基；

或者当环 D 上至少有两个 R_e 取代时，相邻的两个 R_e 与其所键链的 D 环原子共同形成 C₃₋₂₀ 环烷基或 3-20 元杂环基或 3-20 元杂芳基；

所述 R_s 选自卤素，CN，OH，C₁₋₂₀ 烷基，C₁₋₂₀ 烷氧基，C₆₋₂₀ 芳基或 5-20 元杂芳基。

Z 为 -NH-；

环 E 为无取代或任选被一个、两个或更多个 Rf 取代的如下基团: C₆₋₂₀ 芳基, 或 5-20 元杂芳基;

Rf 选自卤素、CN、OH、无取代或任选被一个、两个或更多个 Rg 取代的如下基团: C_{1-C20} 烷基, C₆₋₂₀ 芳基, 或 5-20 元杂芳基;

Rg 选自卤素、CN、OH、任选被一个、两个或更多个卤素取代的 C_{1-C20} 烷基, -O-5-20 元杂芳基, 所述-O-5-20 元杂芳基任选被-C(O)-NH₂ 取代。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于,

W 选自 N 或 C;

V 选自 C;

X 为 -C(=O)-;

Y 为 OH, 化学键, C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷基, -NH-或-N(C₁₋₆ 烷基)-, -NH(C₁₋₆ 烷基), -NH(C₁₋₆ 烷氧基); 所述 C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷基以及“-N(C₁₋₆ 烷基)-, -NH(C₁₋₆ 烷基), -NH(C₁₋₆ 烷氧基)”中的 C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷基可以为无取代或任选被一个、两个或更多个 Rs 取代; 所述 Rs 选自卤素, CN, OH, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基;

当 Y 为化学键时,  选自无取代或任选被一个、两个或更多个 Ra 取代的如下基团: 3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

所述 Ra 选自 F, Cl, CN, OH 或任选被一个、两个或更多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基;

当 Y 为 -NH-或-N(C₁₋₆ 烷基)-时,  选自无取代或任选被一个、两个或更多个 Rb 取代的如下基团: C₃₋₆ 环烷基, C₁₋₆ 烷基, 3-6 元杂环基, 或 5-12 元杂芳基;

所述 Rb 选自 F, Cl, CN, OH, F 或 Cl 代 5-12 元杂芳基;

Y 为化学键时, 所述 X 与  所代表的 3-6 元杂环基的杂原子相连;

环 A 为无取代或任选被一个、两个或更多个 Rc 取代的如下基团: 3-6 元杂环基, 或 5-12 元杂芳基;

环 B 为无取代或任选被一个、两个或更多个 Rd 取代的如下基团: 3-6 元杂环基, C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基;

所述环 A 和环 B 构成以所述 W 和 V 为连接位点的并环;

Rc, Rd 相同或不同, F, Cl, 氨基, 羟基, 甲酰基, C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基无取代或任选被一个、两个或更多个卤素取代;

所述环 D 为无取代或任选被一个、两个或更多个 Re 取代的如下基团: C₆₋₁₂ 芳基, 或 5-12 元杂芳基; 并且, 所述环 A 通过 N 原子与环 D 连接;

所述 Re 选自卤素, CN, OH, 无取代或任选被一个、两个或更多个 Rs 取代的如下基团: C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基, C₆₋₁₂ 芳基, 3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

或者当环 D 上至少有两个 Re 取代时, 相邻的两个 Re 与其所键链的 D 环原子共同形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

所述 Rs 选自卤素, CN, OH, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基;

Z 为 -NH-;

所述环 E 为无取代或任选被一个、两个或更多个 Rf 取代的 C₆₋₁₂ 芳基, 或 5-12 元杂芳基;

Rf 选自 F, Cl, 无取代或任选被一个、两个或更多个 Rg 取代的如下基团: C₆₋₁₂ 芳基, 或 5-12 元杂

芳基；

Rg 选自 F, Cl, -O-5-12 元杂芳基, 所述-O-5-12 元杂芳基任选被-C(O)-NH₂ 取代。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于,

W 选自 N 或 C;

V 选自 C;

X 为 -C(=O)-;

Y 为 OH, 化学键, -NH-或-N(甲基)-,

条件是 Y 为 OH 时,  不存在;

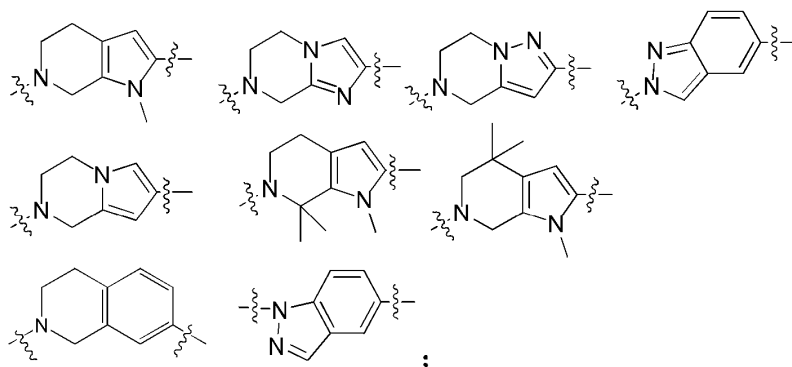
当 Y 为化学键时,  选自如下基团: 无取代, 或被一个, 两个或更多个 F 取代的氮杂环丁烷; 无取代, 或被一个, 两个或更多个 CN 取代的氮杂环丁烷; 无取代, 或被一个, 两个或更多个 CF₂ 取代的氮杂环丁烷; 无取代, 或被一个, 两个或更多个 CF₃ 取代的氮杂环丁烷; 无取代, 或被 F 和/或 OH 取代的氮杂环戊烷;

当 Y 为 -NH-或-N(甲基)-时,  选自如下基团: 无取代, 或被一个, 两个或更多个 F 取代的环丁烷; 异丙基; 吡嗪基; 无取代, 或被一个, 两个或更多个 CN 取代的氮杂环丁烷; 被 F 和/或 OH 取代的氮杂环戊烷; 无取代, 或被一个, 两个或更多个 F 取代的乙基; -N-氯代吡啶-嘧啶基; 无取代, 或被一个, 两个或更多个 F 取代的吡啶基;

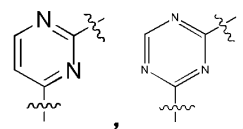
Y 为化学键时, 所述 X 与  所代表的杂环基的杂原子相连。

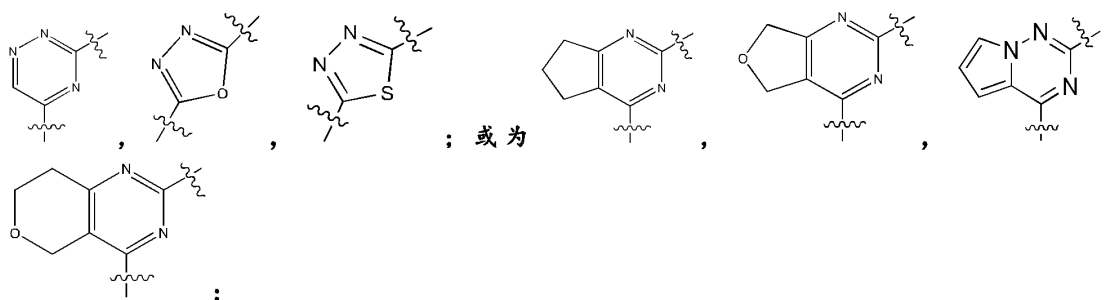
4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, Y 为甲基, 乙基, 丙基, 丁基, -CH₂CF₃, -NH-CH₂CF₃, -NHCH₂(CH₂)₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₃;

优选的, 所述环 A 和环 B 构成如下并环:

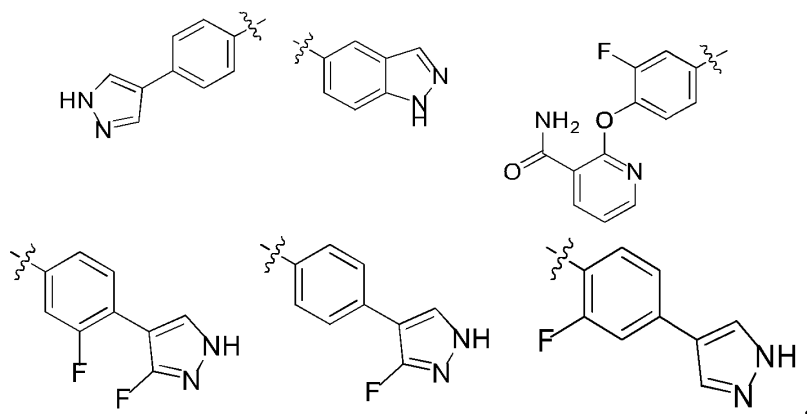


所述环 D 为无取代或任选被一个、两个或更多个 Re 取代的如下基团:

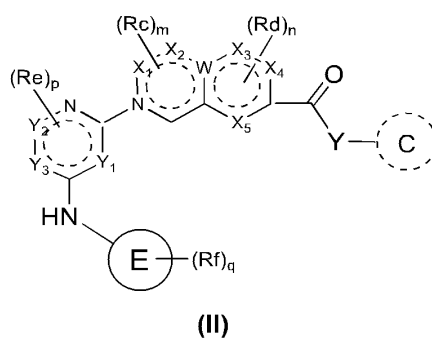




Z 为 -NH-;
所述环 E 为



5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述式 I 进一步选自如下式 II:



其中, W 选自 N 或 C;

包括实线和虚线的双重线表示单键或者双键;

X₁、X₃、X₅ 各自独立地选自 N 或 C, 且 X₁、X₃、X₅ 三者不同时为 N;

X₂、X₄ 选自 C 或化学键;

X₃ 选自 N 或 C;

Y₁ 选自 N、O 或 S;

Y₂ 选自 C、N 或化学键;

Y_3 为选自 N 或 C;

Y_2 和 Y_3 不同时为 N;

m 为 0,1,2,3 或 4;

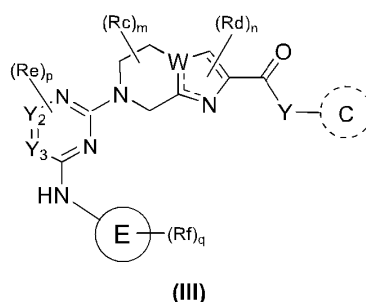
n 为 0,1,2 或 3;

p 为 0,1,2,3 或 4;

q 为 0,1,2,3 或 4;

其余各基团如权利要求 1-4 任一项所定义。

6. 根据权利要求 1-4 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述式 I 进一步选自如下式 III:



其中, W 选自 N 或 C;

包括实线和虚线的双重线表示单键或者双键;

Y_2 , Y_3 各自独立地为 C 或者 N, 且 Y_2 和 Y_3 不同时为 N;

m 为 0,1,2,3 或 4;

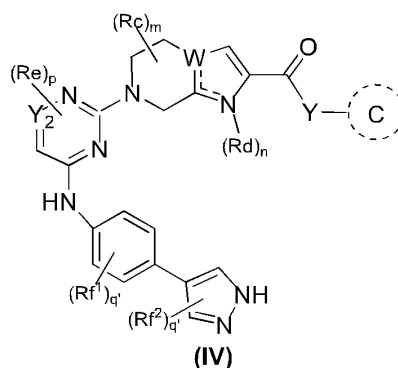
n 为 0,1,2 或 3;

p 为 0,1,2,3 或 4;

q 为 0,1,2,3 或 4;

其余各基团如权利要求 1-4 任一项所定义。

7. 根据权利要求 1-4 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述式 I 进一步选自如下式 IV:



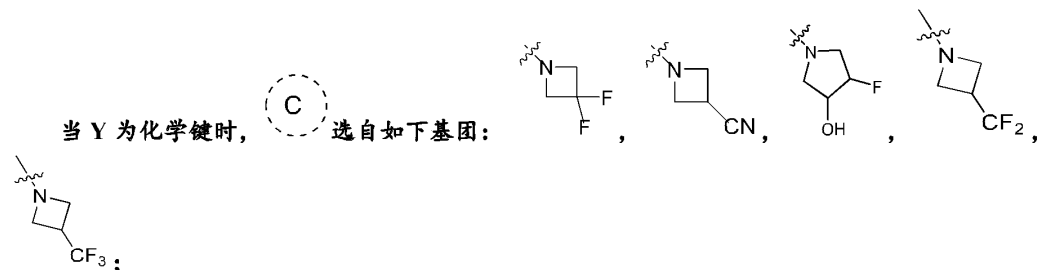
其中, W 选自 N 或 C;

Y_2 选自 N 或 C;

包括实线和虚线的双重线表示单键或者双键;

Y 为化学键、-NH-或-N(C_{1-6} 烷基)-、-NH(C_{1-6} 烷基);

所述“-N(C_{1-6} 烷基)-、-NH(C_{1-6} 烷基)”中的 C_{1-6} 烷基为无取代或任选被一个、两个或更多个卤素取代;



当 Y 为 -N(C_{1-6} 烷基)时,  不存在;

所述 R_c 、 R_d 相同或不同, 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基;

所述 R_e 选自卤素, CN, OH, 无取代或任选被一个、两个或更多个 R_s 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基, C_{6-12} 芳基, 3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

或者, 当至少有两个 R_e 时, 相邻的两个 R_e 与其所键链的环原子共同形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

所述 R_s 选自卤素, CN, OH, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基。

R^1 、 R^2 相同或不同, 彼此独立地选自如前文所定义的 R_f , 优选的, 彼此独立地选自卤素、CN、OH;

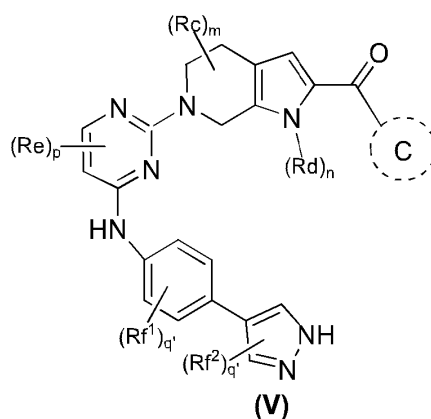
m 为 0, 1 或 2;

n 为 0, 1 或 2;

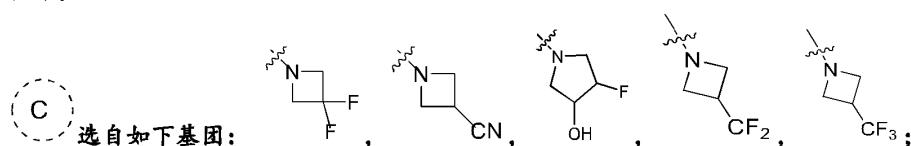
p 为 0, 1 或 2;

q' 在每次出现时各自独立地为 0, 1 或 2。

8. 根据权利要求 1-4 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述式 I 进一步选自如下式 V:



其中,



Rc, Rd 相同或不同, 彼此独立地选自 C₁₋₆ 烷基;

所述 Re 选自卤素, CN, OH, 无取代或任选被一个、两个或更多个 Rs 取代的如下基团: C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基, C₆₋₁₂ 芳基, 3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

或者当至少有两个 Re 时, 相邻的两个 Re 与其所键链的环原子共同形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

所述 Rs 选自卤素, CN, OH, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基。

Rf¹、Rf² 相同或不同, 彼此独立地选自如前文所定义的 Rf, 优选的, 彼此独立地选自卤素、CN、OH;

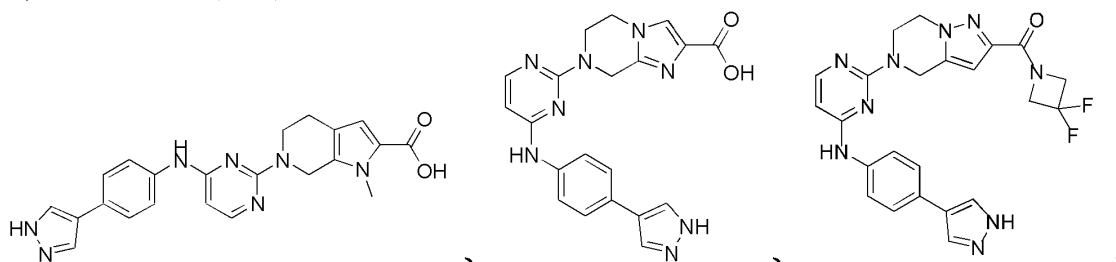
m 为 0, 1 或 2;

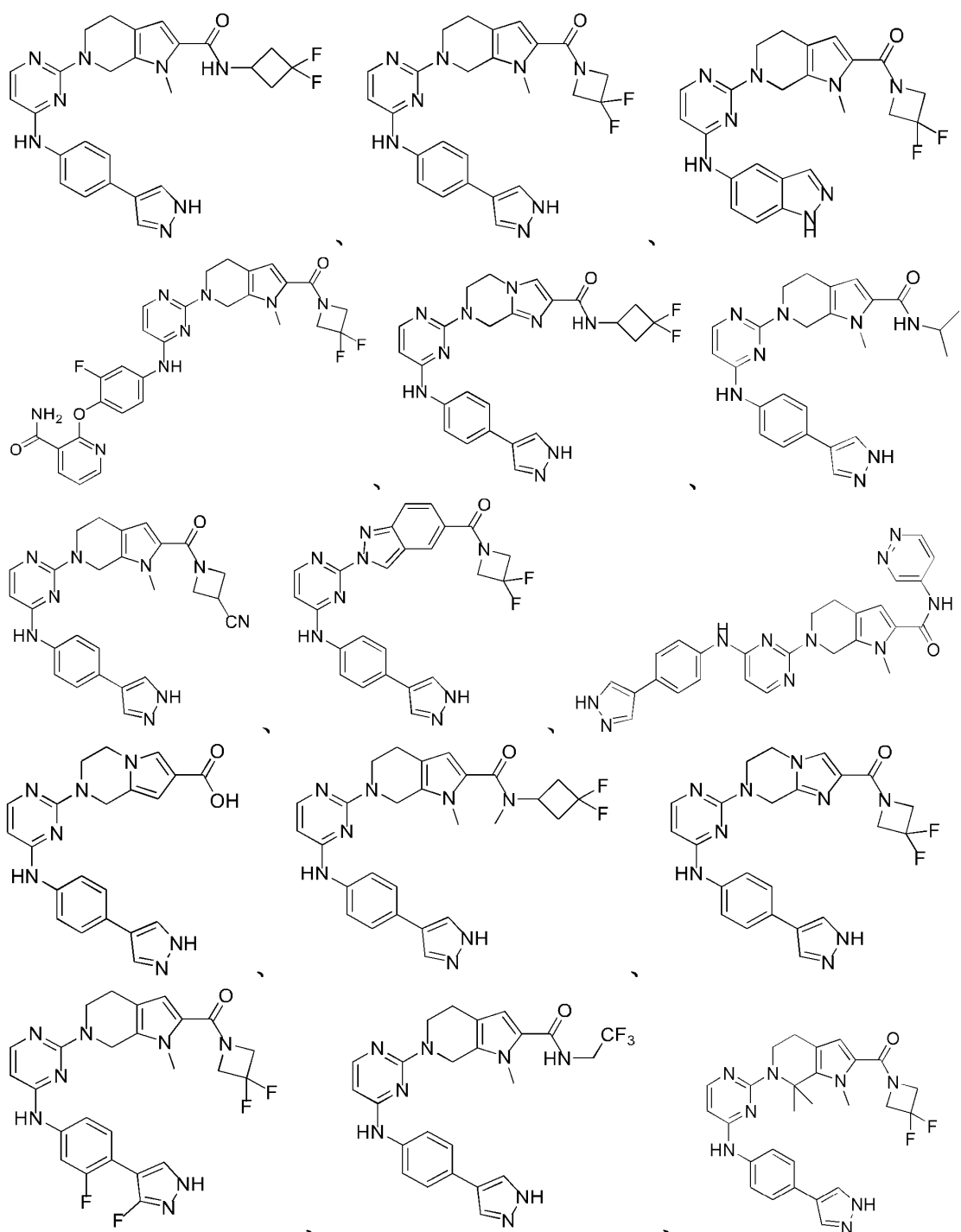
n 为 0, 1 或 2;

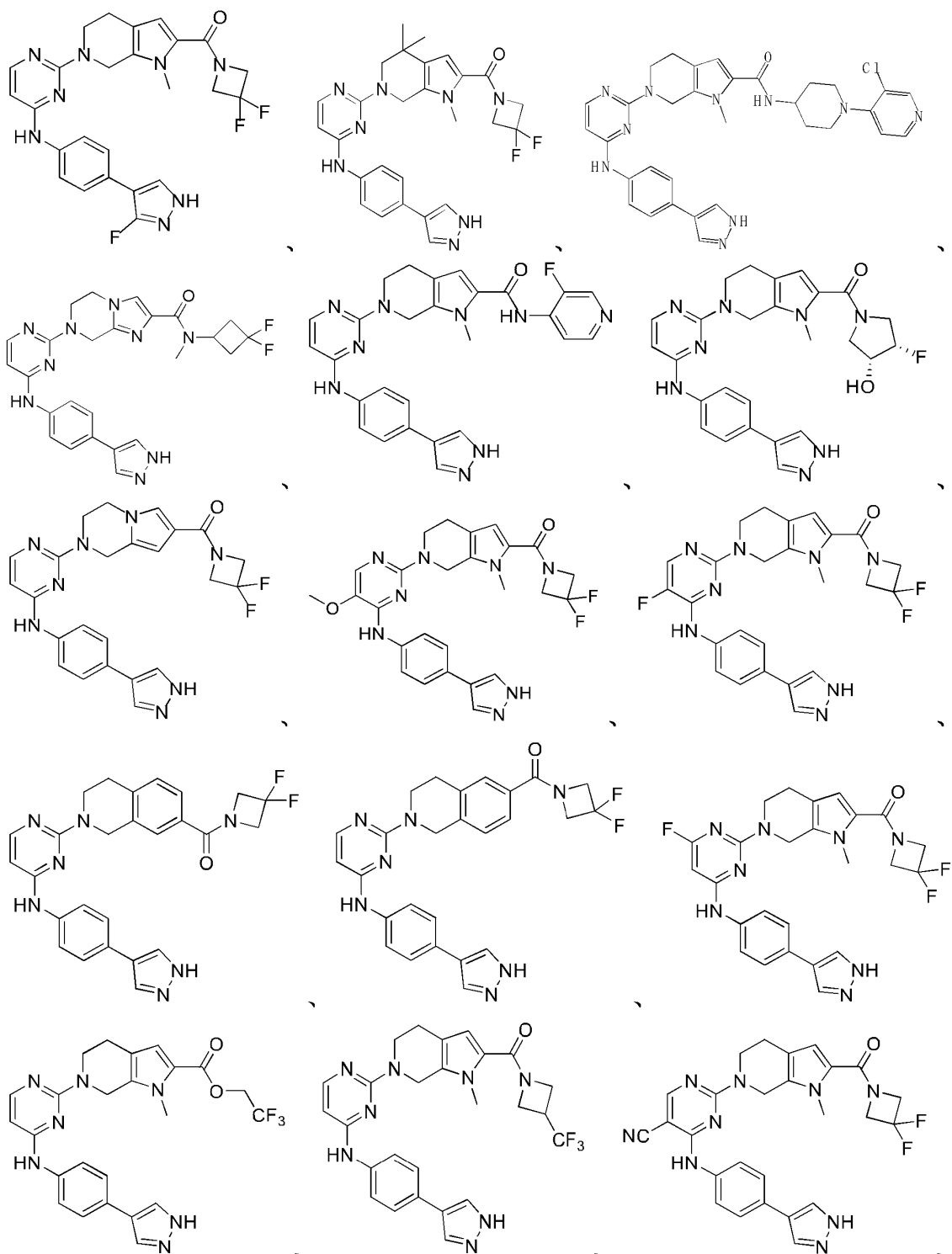
p 为 0, 1 或 2;

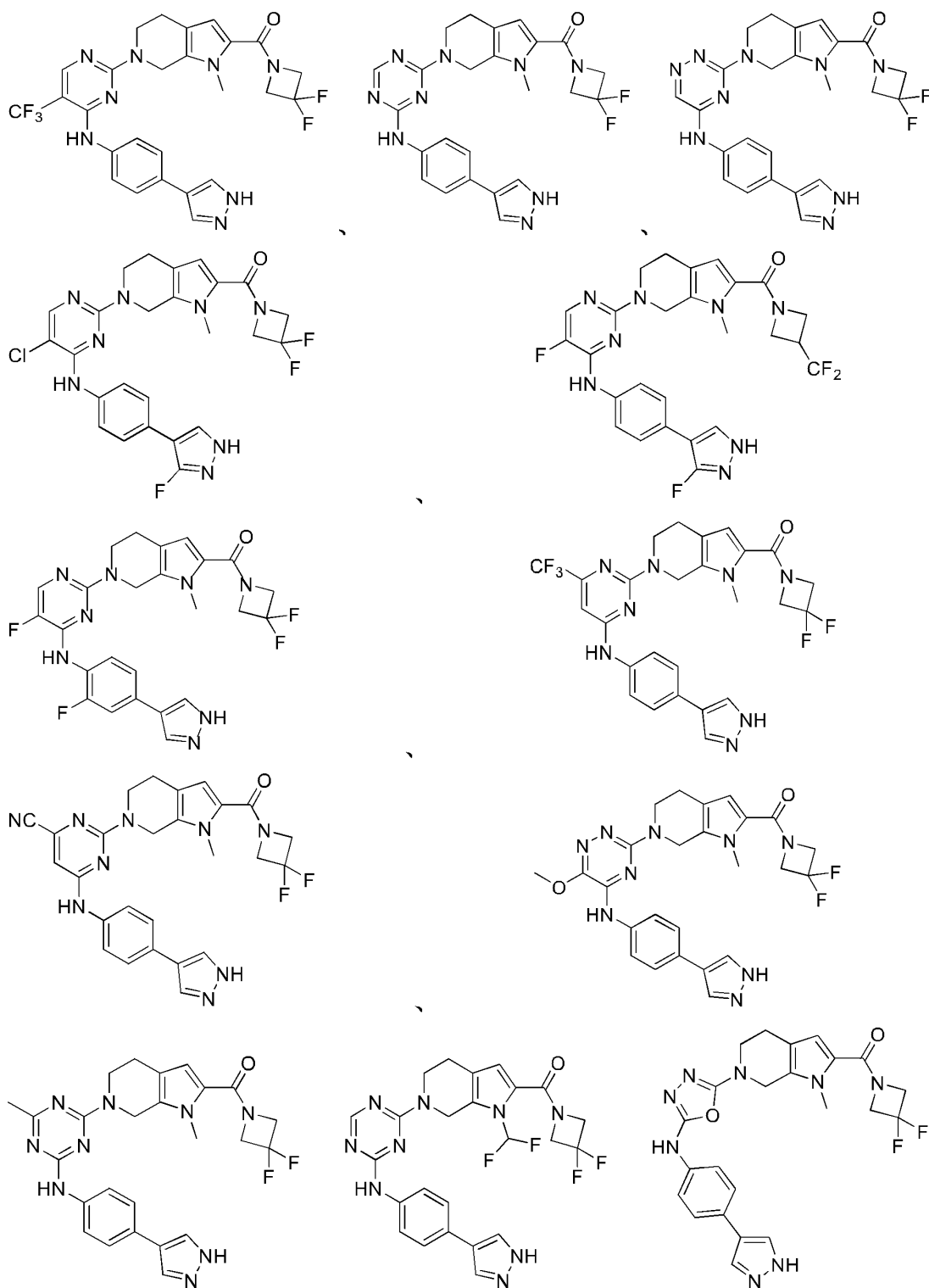
q' 在每次出现时各自独立地为 0, 1 或 2。

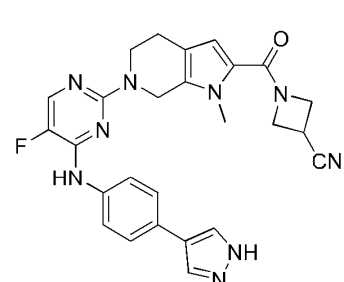
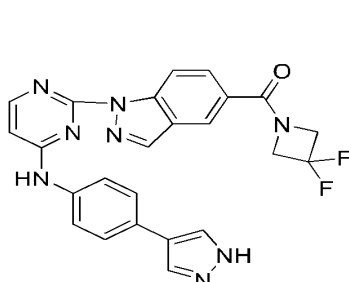
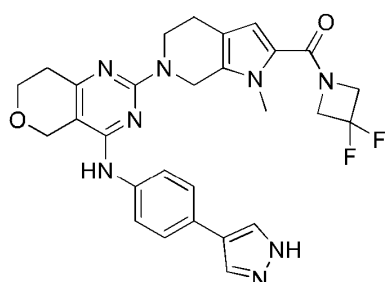
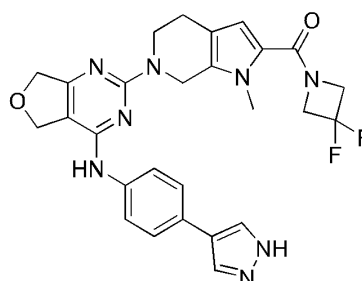
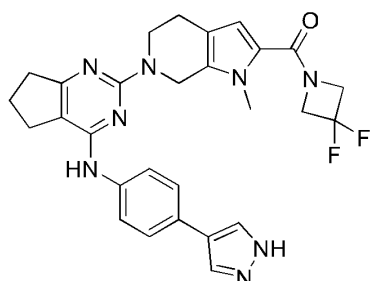
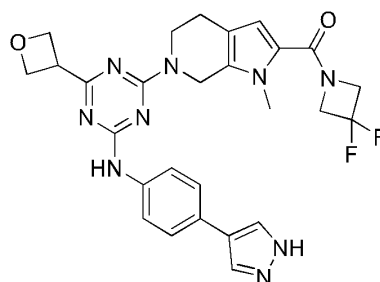
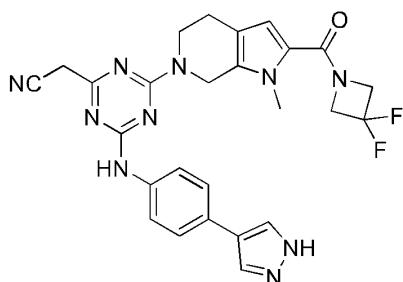
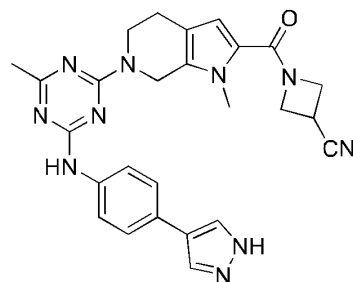
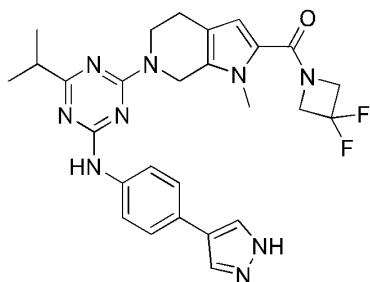
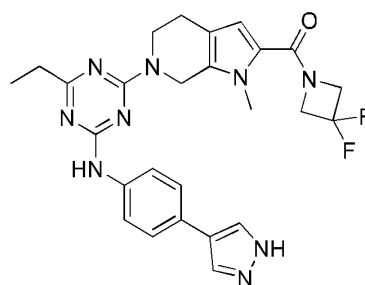
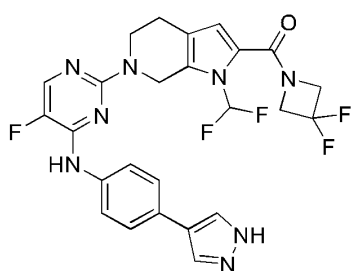
9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述化合物选自如下结构:

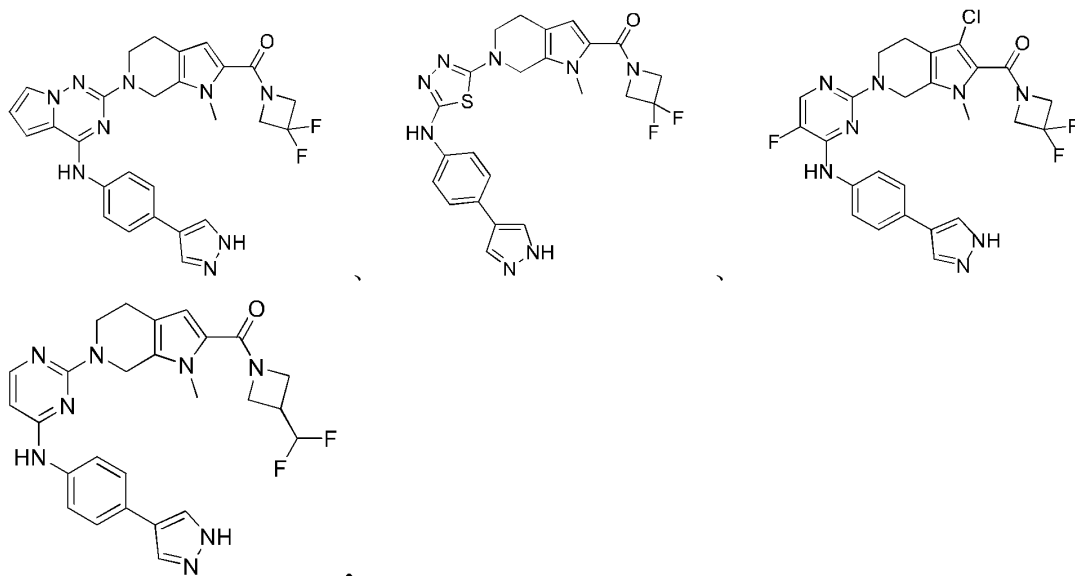




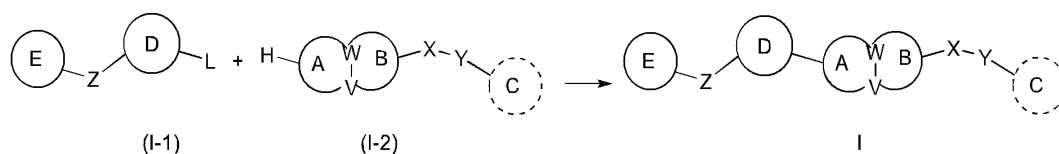








10. 根据权利要求 1-9 任一项所述式 (I) 所示化合物的制备方法, 其特征在于, 包括:

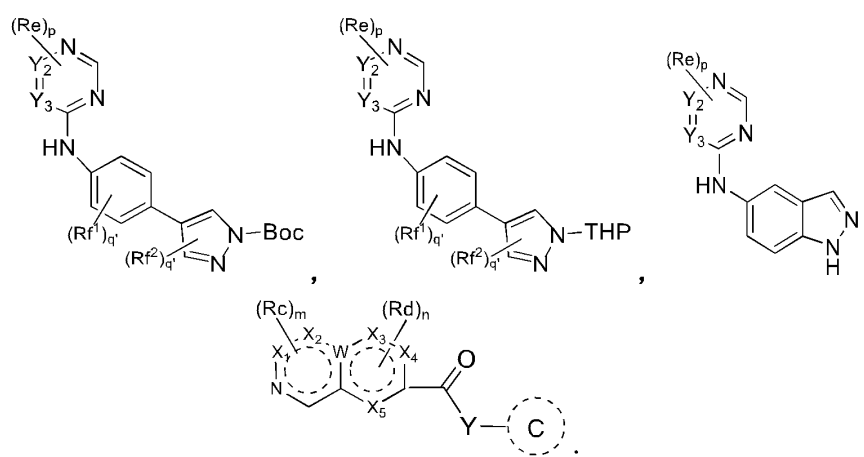


式 (I-1) 所示化合物与式 (I-2) 所示化合物反应得到式 (I) 所示化合物;

其中, 环 A, 环 B, 环 D, , 环 E, W, V, X, Y, Z 具有如上权利要求 1-4 任一项所述定义;

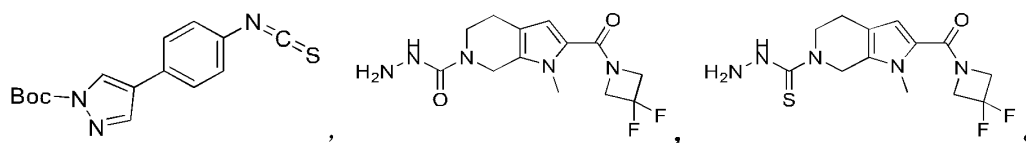
L 选自离去基团, 例如卤素。

11. 制备权利要求 1-9 任一项所述式 (I) 所示化合物的中间体, 其特征在于, 选自如下结构:



其中, 各基团如权利要求 1-9 任一项所定义;

或选自如下结构:



12. 根据权利要求 1-9 任一项所述式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药中的至少一种在制备药物中的用途，所述药物为蛋白质激酶的抑制剂。

13. 根据权利要求 12 所述的用途，其特征在于，所述的药物具有调节 Rho-激酶的功能。

14. 根据权利要求 12 或 13 所述的用途，其特征在于，所述药物用于预防或治疗一种或多种 ROCK 的高表达或 ROCK 的过度激活导致的疾病；

优选地，所述药物用于预防或治疗如下疾病：心脑血管疾病、神经系统疾病、纤维化疾病、眼疾病、肿瘤、动脉血栓形成病症、辐射损伤、呼吸系统疾病、以及自身免疫性疾病等，包括动脉粥样硬化、急性冠脉综合征、高血压、脑血管痉挛、脑缺血、缺血性脑卒中、再狭窄、心脏病、心脏衰竭、心肌肥厚、心肌缺血再灌注损伤、糖尿病、糖尿病肾病、癌症、神经元变性(外周的或中枢的)、神经损伤性疾病、脊髓损伤、勃起功能障碍、血小板凝聚、白细胞聚集、青光眼、眼部高血压、哮喘、骨质疏松症、肺纤维化(如特发性肺纤维化)、肝纤维化、肾脏纤维化、COPD、肾透析(上皮稳定性)、肾小球硬化症以及神经元变性炎症。

15. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1-9 任一项所述式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药中的至少一种。

16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含药学上可接受的载体、赋形剂；优选地，所述辅料选自下列中的至少一种：崩解剂、助流剂、润滑剂、稀释剂或填充剂、粘合剂、着色剂。