

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020133727, 18.03.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
21.03.2018 US 62/646,107

(43) Дата публикации заявки: 21.04.2022 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 21.10.2020(86) Заявка РСТ:  
US 2019/022717 (18.03.2019)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2019/182960 (26.09.2019)

Адрес для переписки:

121205, г. Москва, территория инновационного  
центра "Сколково", ул. Луговая, д. 4, корп. 2  
ООО "ЦИС "Сколково", Котлов Дмитрий  
Владимирович

(71) Заявитель(и):

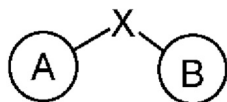
СУЧЖОУ ПУХЕ БИОФАРМА КО., ЛТД.  
(CN)

(72) Автор(ы):

ХИЕ, Иинонг (US),  
БАБИСС, Лее, Е. (US)(54) **ИНГИБИТОРЫ SHP2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

## (57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль;

где X представляет собой S, O или NR<sup>A</sup>;

Кольцо A выбрано из группы, состоящей из необязательно замещенного фенилом, необязательно замещенного нафталин-1-илом, необязательно замещенного пиридин-3-илом, необязательно замещенного пиридин-4-илом, необязательно замещенного 2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илом, необязательно замещенного 1H-индол-4-илом, необязательно замещенного 2-оксоиндолин-4-илом, необязательно замещенного индолин-4-илом, необязательно замещенного 3-(2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамидо)фенилом, необязательно замещенного 3-(4-оксо-4H-пиридо[1,2-α]пиримидин-3-карбоксамидо)фенилом, необязательно замещенного 3-(4-оксо-4H-пиразино[1,2-α]пиримидин-3-карбоксамидо)фенилом, необязательно замещенного 3-(5-оксо-5H-тиазоло[3,2-α]пиримидин-6-карбоксамидо)фенилом, необязательно замещенного 3-(5-оксо-1,5-дигидроимидазо[1,2-α]пиримидин-6-карбоксамидо)фенилом,

необязательно замещенного 3-(4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо[1,2-α] пиримидин-3-карбоксамидо)фенилом, необязательно замещенного 2,3-дихлорфенилом, необязательно замещенного 2,3-дихлорпиридин-4-илом и необязательно замещенного 2-амино-3-хлорпиридин-4-илом;

Кольцо В выбрано из группы, состоящей из необязательно замещенного 6-оксо-5-(пиперидин-1-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(пирролидин-1-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 5-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 5-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(пиперидин-4-иламино)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(спиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидии]-1'-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 4-оксо-6-(пиперидин-1-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-илом, необязательно замещенного 4-оксо-6-(пирролидин-1-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-илом, необязательно замещенного 4-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-3,4-дигидрохиназолин-5-илом, необязательно замещенного 4-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-5-илом, необязательно замещенного 7-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-илом, необязательно замещенного 5-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]тиазол-3-илом, необязательно замещенного 7-оксо-6-(пиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-илом, необязательно замещенного 6-оксо-8-(пиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-1Н-пурин-2-илом, необязательно замещенного 8-(пиперидин-1-ил)-7Н-пурин-2-илом, необязательно замещенного 6-оксо-2-(пирролидин-1-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-илом, необязательно замещенного 6-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-илом, необязательно замещенного 6-оксо-2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-илом, необязательно замещенного 2-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илом, необязательно замещенного 2-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илом, необязательно замещенного 2-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илом, необязательно замещенного 6-оксо-2-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-илом, необязательно замещенного 2-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илом, необязательно замещенного 6-оксо-2-(2-азаспиро[3,4]октан-2-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-илом, необязательно замещенного 5-оксо-6-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-илом, необязательно замещенного 5-оксо-6-(пиперидин-1-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-илом, необязательно замещенного 6-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 1-циклогексил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илом, необязательно замещенного 5-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(3Н-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 4-оксо-2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-илом, необязательно замещенного 5-(5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 5-(1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 5-(4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(спиро[индолин-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,6-дигидропиразин-2-

илом и необязательно замещенного 5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-илом; и

R<sup>A</sup> представляет собой H или гидрокарбил C<sub>1-6</sub>.

2. Соединение по п. 1, в котором Кольцо А выбрано из группы, состоящей из необязательно замещенного фенилом, необязательно замещенного пиридин-3-илом и необязательно замещенного пиридин-4-илом.

3. Соединение по любому из пп. 1, 2, в котором Кольцо А является незамещенным или А замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, F, ацетила, CH<sub>3</sub>, OH и любой их комбинации.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Кольцо А имеет два заместителя Cl или Кольцо А имеет заместитель NH<sub>2</sub> и заместитель Cl.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Кольцо А представляет собой одно из следующего: фенил, 2,3-дихлорфенил, нафталин-1-ил, 2-(трифторметил)фенил, 2-(трифторметил)пиридин-3-ил, 5-амино-2-хлорфенил, 5-амино-2-хлорпиридин-3-ил, 3-амино-2-хлорфенил, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ил, 2-хлор-3-метоксифенил, 3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил, 3-фтор-1Н-индол-4-ил, 3,3-дифтор-2-оксоиндолин-4-ил, 1-ацетил-3,3-дифториндолин-4-ил, 2-хлор-3-(4-гидрокси-1,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксамида)фенил, 2-хлор-3-(2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамида)фенил, 2-хлор-3-(2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамида)фенил, 2-хлор-3-(7-гидрокси-5-оксо-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксамида)фенил, 2-хлор-3-(7-гидрокси-5-оксо-1,5-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида)фенил, 2-хлор-3-(2-гидрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамида)фенил, 2,3-дихлорпиридин-4-ил, 2,3-дифторфенил, 3-хлор-2-фторпиридин-4-ил, 2,3-дифторпиридин-4-ил, 2-хлор-3-метилфенил, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ил, 3,3-дифтор-1-метил-2-оксоиндолин-4-ил, 3-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил или 2-хлор-3-фторфенил.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Кольцо В выбрано из группы, состоящей из необязательно замещенного 6-оксо-5-(пиперидин-1-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(пирролидин-1-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 2-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илом, необязательно замещенного 1-циклогексил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илом, необязательно замещенного 6-оксо-5-(3Н-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом, необязательно замещенного 5-(1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-илом и необязательно замещенного 5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-илом.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Кольцо В является незамещенным или Кольцо В замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 1-аминопропан-2-ила, -CN, -F, -Cl, -CH<sub>2</sub>F, -OH-OCH<sub>3</sub> и любой их комбинации.

8. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором Кольцо В представляет собой одно из следующего: 5-(4-(аминометил)-4-метил пиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-(3-(аминометил)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, (5)-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 6-оксо-5-(пиперидин-4-иламино)-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-(2-аминопиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]

-1'-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-((1R, 3R)-1-амино-3-метил-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, (6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил) амино, 6-(3-(аминометил)-3-метилпирролидин-1-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-3-ил, 7-амино-2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил, 2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-5-ил, 2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-ил, 5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]тиазол-3-ил, 6-(1-(1-аминопропан-2-ил) пиперидин-4-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил, 8-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-6,7-дигидро-1H-пурин-2-ил, 6-амино-8-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-7H-пурин-2-ил, 4-амино-2-(3-(аминометил)-3-метил пиррол и дин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-циано-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-вил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2 (1H)-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-(6-амино-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-(6-амино-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-(6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-(6-амино-2-азаспиро[3,4]октан-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, (S)-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-(2-амиоспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-1'-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-((3S, 4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-((3S, 4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-((1R, 3R)-1-амино-3-метил-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил, 6-(3-(аминометил)-3-метил пиррол и дин-1-ил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил, 4-амино-2-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2 (1H)-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-((3S, 4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-((3S, 4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-(6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 4-амино-2-(6-амино-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил, 5-(4-(аминометил)-4-фторпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-(4-(аминометил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, (R)-5-(6-амино-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, (S)-5-(6-амино-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 1-(3-аминоциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил, (R)-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-(4-амино-4-(фторметил) пиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-((3S, 4S)-4-амино-3-

метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, (R)-5-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-(6-амино-3-азабицикло [3.1.0] гексан-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, (R)-5-(3-амино-3Н-спиро [бензофуран-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 2-((3S, 4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил, 2-((3S, 4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил, (R)-5-(1-амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, 5-((1R)-1-амино-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, (S)-5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, (S)-5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, (S)-5-(4-амино-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-оксо-1, 6-дигидропиразин-2-ил, (R)-5-(3-амиоспиро[индолин-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил, или (S)-5-(1-амино-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором X представляет собой S.

10. Соединение по п. 9, в котором Кольцо А выбрано из группы, состоящей из необязательно замещенного пиридин-3-илом и необязательно замещенного пиридин-4-илом;

Кольцо В выбрано из группы, состоящей из необязательно замещенного 6-оксо-5-(2-окса-8-азаспиро[4.5] декан-8-ил)-1,6-дигидропиразин-2-илом и необязательно замещенного 5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-илом.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором такое соединение представляет собой R-энантиомер или S-энантиомер.

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором такое соединение является дейтерированным.

13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором такое соединение представляет собой любое из следующих соединений, которое необязательно замещено: 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-1-метилпиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенокси)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)амино)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенокси)-1-метилпиразин-2(1H)-оном, 3-(3-(аминометил)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 6-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиразин-2(1H)-оном, 3-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 6-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-(пиперидин-4-ил)амино)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(нафталин-1-ил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-(2-аминоспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-((3S,4S)-4-амин-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-((3S, 4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро [4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-1-метилпиразин-2(1H)-оном, 3-((1R,3R)-1-амино-3-метил-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((2-(трифторметил)фенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((2-(трифторметил)

пиридин-3-ил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 6-((5-амино-2-хлорфенил)тио)-3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2(1H)-оном, 6-((5-амино-2-хлорпиридин-3-ил)тио)-3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2(1H)-оном, 6-((3-амино-2-хлорфенил)тио)-3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2(1H)-оном, 6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((2-хлор-3-метоксифенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-фтор-1H-индол-4-ил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 4-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-2-оном, 6-((1-ацетил-3,3-дифториндолин-4-ил)тио)-3-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2(1H)-оном, N-(3-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-4-гидрокси-1,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамидом, N-(3-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-2-гидрокси-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-3-карбоксамидом, N-(3-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-2-гидрокси-4-оксо-4H-пиразино[1,2-a]пиримидин-3-карбоксамидом,

N-(3-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-7-гидрокси-5-оксо-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксамидом, N-(3-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-7-гидрокси-5-оксо-1,5-дигидроимидазо[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамидом, N-(3-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-2-гидрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-3-карбоксамидом, 6-(4-(аминометил)-4-метил пиперидин-1-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)амино)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-4-оном, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенокси)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-оном, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-((2,3-Дихлорфенил)амино)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-4-оном, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенокси)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-4-оном, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенокси)-4-метил-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-оном, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенокси)-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-b] пиразин-5-оном, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-1,4-дигидро-5H-пиразоло [3,4-b]пиразин-5-оном, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-оном, 6-(3-(аминометил)-3-метилпирролидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенокси)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-4-оном, 6-(3-(аминометил)-3-метилпирролидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенокси)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-оном, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-4-оном, 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорбензил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-оном, 7-амино-2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)хиназолин-4(3H)-оном, 2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[3,4-d] пиримидин-4(3H)-оном, 2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-оном, (1-(3-((2,3-дихлорфенил)тио)-1H-пиразоло [4,3-d]тиазол-5-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)мета нами ном, 6-(1-(1-аминопропан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-оном, 5-(1-аминопропан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-оном, 6-амино-2-(3-(аминометил)-3-метилпирролидин-

1-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-2-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-метилпиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-(3-(аминометил)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио) пиримидин-4(3H)-он, 2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(2,3-дихлорфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбонитрилом, 6-амино-2-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(2,3-дихлорфенокси)пиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(2,3-дихлорфенокси)-3-метилпиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-(3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио) пиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-2-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) пиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(2,3-дихлорфенокси)пиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-(6-амино-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)пиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-(6-амино-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-(6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-(6-амино-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-(6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)пиримидин-4(3H)-оном, 6-амино-2-(6-амино-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)пиримидин-4(3H)-оном, 6-(3-(аминометил)-3-метил пиррол и дин-1-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)амино)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-оном, 3-(4-(аминометил)-4-фторпиперидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-(аминометил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, (R)-3-(6-амино-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, (S)-3-(6-амино-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, (S)-3-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 1-(3-аминоциклогексил)-4-(2,3-дихлорфенил)пиридин-2(1H)-оном, (R)-3-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-(4-амино-4-(фторметил)пиперидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-((3S, 4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2(1H)-оном, (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-((3S, 4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2-хлор-3-метоксифенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дифторфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 4-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-2-оном, 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридин-2(1H)-оном, 3-(6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, (R)-3-3-амино-3H-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1H)-оном, (5)-3-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2(1H)-оном, 2-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-2,3-дихлорфенокси)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-оном, 2-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-2,3-дихлорфенокси)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-оном, 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)амино)-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-оном, 6-((3S,4S)-

4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)амино)-4-метил-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-оном, 2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)амино)-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2,3-*d*]пиримидин-4-он, 2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-((2,3-дихлорфенил)амино)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-оном, (R)-3-(1-амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, 3-((1*R*)-1-амино-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, 3-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2-хлор-3-метилфенил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, 3-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро [4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, N-3-((5-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамидом, 4-((5-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-ил)тио)-3,3-дифтор-1-метилиндолин-2-оном, 3-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, (5)-3-(5-амино-5,7-дигидроспиро [циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, (S)-3-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, (S)-3-(4-амино-2-хлор-4,6-дигидроспиро [циклопента[*d*]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, (R)-3-(3-амиоспиро[индолин-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1Н)-он, (S)-3-(1-амино-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, 3-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, (S)-3-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, 3-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро [4.5]декан-8-ил)-6-((2-хлор-3-фторфенил)тио)пиразин-2(1Н)-оном, (1-(3-((2,3-дихлорфенил)тио)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метанамином, 3-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-1-метилпиразин-2(1Н)-оном, 3-(2-амиоспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-1-метилпиразин-2(1Н)-оном, 3-((1*R*,3*R*)-1-амино-3-метил-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-1-метилпиразин-2(1Н)-оном или 6-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенокси)-1,4-дигидро-5Н-пиразоло [3,4-*b*]пиразин-5-оном.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

15. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, расстройств или состояний, связанных с aberrантной активностью SHP2, включая рак и аутоиммунные нарушения.