

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

(21)(22) Заявка: 2019126456, 09.01.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
23.01.2017 US 62/449,530

(43) Дата публикации заявки: 24.02.2021 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.08.2019(86) Заявка РСТ:
US 2018/013023 (09.01.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/136265 (26.07.2018)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

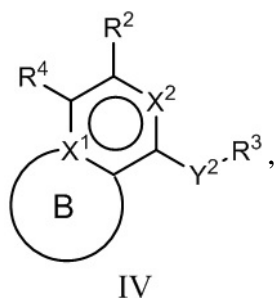
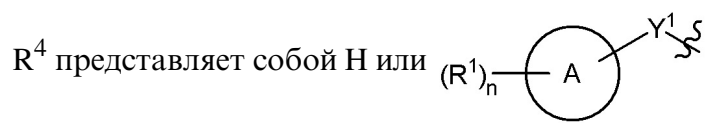
РЕВОЛЮШН МЕДСИНЗ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

БЛАНК, Брайан Р. (US),
ПИТЦЕН, Дженнифер (US),
ВАН, Ган (US),
УОН, Уолтер С. (US),
ЦИЦИЛОНИС, Кристос (US),
ЛИ, Цзе Джек (US),
КОЛТУН, Елена С. (US),
ААЙ, Наинг (US),
БАКЛ, Андреас (US),
МЕЛЛЕМ, Кевин (US),
СЕМКО, Кристофер (US),
ДЖОГАЛЕКАР, Аш (US),
КИСС, Герт (US),
ДЖИЛЛ, Адриан (US)(54) **БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ SHP2**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы IV,

или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарство, сольват, гидрат, таутомер
или изомер, где:А представляет собой 5–12–членный моноциклический или полициклический
циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при условии, что гетероарил не

представляет собой  или  ;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил,

$-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, $-OH$, $-OR^5$, галоген, $-NO_2$, $-CN$,

$-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$,

$-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$ или $-CO_2R^5$, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена,

$-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$,

$-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

Y^1 представляет собой $-S-$, прямую связь, $-NH-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(=CH_2)-$, $-CH-$ или $-S(O)-$;

X^1 представляет собой N или C;

X^2 представляет собой N или CH ;

B, включая атомы в точках присоединения, представляет собой моноциклический или полициклический 5–12–членный гетероцикл или моноциклический или полициклический 5–12–членный гетероарил, при этом каждый гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из

$-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, оксо, гетероарила, гетероциклила, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$,

$-CHF_2$ или $-CH_2F$;

R^2 представляет собой $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил,

$-C_2-C_6$ алкинил, $-NH_2$, галоген, $-C_3-C_8$ циклоалкил или гетероциклил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими из

$-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$,

$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$,

гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил не является присоединенным посредством атома азота;

Y^2 представляет собой $-NR^a-$, $-(CR^a)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$,

$-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$,

$-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$,

$-C(S)N(R^a)-$ или $-OC(O)O-$; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено,

представляет собой связь с кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^a независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ циклоалкил или

$-C_1-C_6$ алкил, при этом каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими

$-NH_2$, причем 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут быть объединены с образованием 3–8–членного циклоалкила;

R^b независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_3-C_8$ циклоалкил,

$-C_2-C_6$ алкенил или гетероциклил, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$,

$-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила, гетероарила, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$;

R^3 представляет собой $-H$, $-C_1-C_6$ алкил, 3–12–членный моноциклический или полициклический гетероцикл,

$-C_3-C_8$ циклоалкил или $-(CH_2)_nR^b$, где каждый алкил, гетероцикл или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, гетероциклила или спирогетероциклила; или

R^3 может быть объединен с R^a с образованием 3–12–членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5–12–членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, оксо, гетероарила, гетероциклила, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$, при условии, что гетероцикл, образованный за счет объединения R^3 и R^a , не представляет собой необязательно замещенный пиперазинил;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил,

$-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, моноциклический или полициклический 3–12–членный гетероцикл, $-OR^7$, $-SR^7$, галоген, $-NR^7R^8$, $-NO_2$ или $-CN$;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил,

$-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил или моноциклический или полициклический 3–12–членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

m независимо в каждом случае равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и
n независимо в каждом случае равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

2. Соединение по п. 1, где Y^2 представляет собой $-NR^a-$.
3. Соединение по п. 1, где Y^2 представляет собой $-(CR^a_2)_m-$.
4. Соединение по п. 1, где Y^2 представляет собой $-C(O)-$.
5. Соединение по п. 1, где Y^2 представляет собой $-C(R^a)_2NH-$ или $-(CR^a_2)_mO-$.
6. Соединение по п. 1, где Y^2 представляет собой $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$,
 $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(S)-$ или $-C(S)N(R^a)-$.
7. Соединение по п. 1, где Y^2 представляет собой $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$,
 $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$ или $-C(O)N(R^a)O-$.
8. Соединение по п. 1, где Y^2 представляет собой $-C(O)O-$, $-OC(O)-$ или $-OC(O)O-$.
9. Соединение по любому из пп. 1–8, где R^a представляет собой $-H$.
10. Соединение по любому из пп. 1–8, где R^a представляет собой $-OH$.
11. Соединение по любому из пп. 1–8, где R^a представляет собой необязательно замещенный
 $-C_3-C_8$ циклоалкил.
12. Соединение по любому из пп. 1–8, где R^a представляет собой необязательно замещенный
 $-C_1-C_6$ алкил.
13. Соединение по любому из пп. 1–12, где R^b представляет собой $-H$.
14. Соединение по любому из пп. 1–12, где R^b представляет собой необязательно замещенный
 $-C_1-C_6$ алкил.
15. Соединение по любому из пп. 1–12, где R^b представляет собой необязательно замещенный
 $-C_3-C_8$ циклоалкил.
16. Соединение по любому из пп. 1–12, где R^b представляет собой необязательно замещенный
 $-C_2-C_6$ алкенил.
17. Соединение по любому из пп. 1–12, где R^b представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, содержащий 1–5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O.
18. Соединение по любому из пп. 1–17, где R^3 представляет собой необязательно замещенный
 $-C_1-C_6$ алкил.
19. Соединение по любому из пп. 1–17, где R^3 представляет собой необязательно замещенный 3–12–членный моноциклический или полициклический гетероцикл.
20. Соединение по любому из пп. 1–17, где R^3 представляет собой необязательно замещенный 3–12–членный моноциклический гетероцикл.

21. Соединение по любому из пп. 1–17, где R^3 представляет собой обязательно замещенный 5–12–членный полициклический гетероцикл.

22. Соединение по любому из пп. 1–8, где R^3 и R^a вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием 3–12–членного моноциклического гетероцикла, при этом гетероцикл обязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$,

$-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.

23. Соединение по любому из пп. 1–8, где R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 3–12–членного полициклического гетероцикла, при этом гетероцикл обязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$,

$-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.

24. Соединение по любому из пп. 1–8, где R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5–12–членного спирогетероцикла, при этом спирогетероцикл обязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$,

$-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.

25. Соединение по п. 22 или 23, где гетероцикл обязательно замещен одним или несколькими $-C_1-C_6$ алкилами.

26. Соединение по любому из п. 22, п. 23 или п. 25, где гетероцикл обязательно замещен одним или несколькими $-(CH_2)_nNH_2$, где n равняется 1.

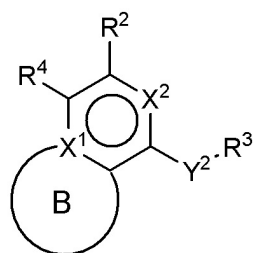
27. Соединение по любому из пп. 22, 23, 25 или 26, где гетероцикл обязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$.

28. Соединение по п. 24, где спирогетероцикл обязательно замещен одним или несколькими $-C_1-C_6$ алкилами.

29. Соединение по п. 24 или 28, где спирогетероцикл обязательно замещен одним или несколькими $-(CH_2)_nNH_2$, где n равняется 1.

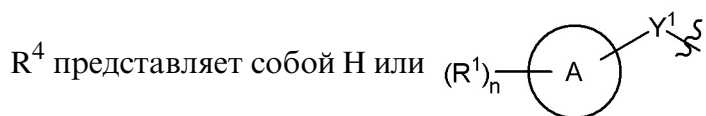
30. Соединение по любому из пп. 24, 28 или 29, где спирогетероцикл обязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$.

31. Соединение по п. 1, где соединение формулы IV представляет собой соединение формулы IV-Q,





IV-Q

или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарство, сольват, гидрат, таутомер или изомер, где:



A представляет собой 5–12–членный моноциклический или полициклический арил

или гетероарил, при условии, что гетероарил не представляет собой  или  ;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-OR^5$, галоген, $-C_1-C_6$ алкил, $-CN$ или

$-NR^5R^6$;

Y^1 представляет собой $-S-$ или прямую связь;

X^1 представляет собой N или C ;

X^2 представляет собой N или CH ;

B , включая атомы в точках присоединения, представляет собой моноциклический или полициклический 5–12–членный гетероцикл или моноциклический или полициклический 5–12–членный гетероарил, при этом каждый гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из

$-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, оксо, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$;

R^2 представляет собой $-H$, $-OH$, $-NR^5R^6$, $-C_1-C_6$ алкил или $-NH_2$; при этом каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-OR^5$ или $-NR^5R^6$;

Y^2 представляет собой $-NR^a-$, где связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^3 объединен с R^a с образованием 3–12–членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5–12–членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$,

$-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$, при условии, что гетероцикл, образованный за счет объединения R^3 и R^a , не представляет собой необязательно замещенный пиперазинил;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$ или $-C_1-C_6$ алкил;

m независимо в каждом случае равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо в каждом случае равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

32. Соединение по п. 31, где R^3 и R^a вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием 3–12–членного моноциклического гетероцикла, при этом гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.

33. Соединение по п. 31, где R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 3–12–членного полициклического гетероцикла, при этом гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.

34. Соединение по п. 31, где R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5–12–членного спирогетероцикла, при этом спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$,

$-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.

35. Соединение по п. 32 или 33, где гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими $-C_1-C_6$ алкилами.

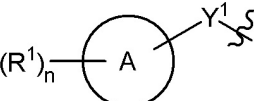
36. Соединение по любому из пп. 32, 33 или 35, где гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими $-(CH_2)_nNH_2$, где n равняется 1.

37. Соединение по любому из пп. 32, 33, 35 или 36, где гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$.

38. Соединение по п. 34, где спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими $-C_1-C_6$ алкилами.

39. Соединение по п. 34 или 38, где спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими $-(CH_2)_nNH_2$, где n равняется 1.

40. Соединение по любому из пп. 34, 38 или 39, где спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$.

41. Соединение по любому из пп. 1–40, где R^4 представляет собой 

42. Соединение по любому из пп. 1–41, где A представляет собой моноциклический или полициклический арил.

43. Соединение по п. 42, где A представляет собой фенил.

44. Соединение по любому из пп. 1–41, где A представляет собой моноциклический или полициклический гетероарил.

45. Соединение по п. 44, где A представляет собой пиридинил.

46. Соединение по любому из пп. 1–45, где Y^1 представляет собой $-S-$.

47. Соединение по любому из пп. 1–45, где Y^1 представляет собой прямую связь.

48. Соединение по любому из пп. 1–47, где R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-OR^5$ или галоген.

49. Соединение по любому из пп. 1–47, где R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-OR^5$ или $-NR^5R^6$.

50. Соединение по любому из пп. 1–47, где R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, галоген или $-NR^5R^6$.

51. Соединение по любому из пп. 1–47, где R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$ или $-OR^5$.

52. Соединение по п. 48 или 51, где R^5 представляет собой $-H$ или $-C_1-C_6$ алкил.

53. Соединение по любому из пп. 1–47, где R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$ или галоген.

54. Соединение по любому из пп. 1–47, где R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$ или $-NR^5R^6$.

55. Соединение по любому из пп. 1–47, где R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, метил, фтор, хлор или $-NH_2$.

56. Соединение по любому из пп. 49, 50 или 54, где R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$ или $-C_1-C_6$ алкил.

57. Соединение по п. 56, где R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$.

58. Соединение по п. 56, где R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-C_1-C_6$ алкил.
59. Соединение по любому из пп. 1–40, где R^4 представляет собой $-H$.
60. Соединение по любому из пп. 1–59, где R^2 представляет собой $-OH$.
61. Соединение по любому из пп. 1–59, где R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, при этом алкил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-OR^5$ или $-NR^5R^6$.
62. Соединение по любому из пп. 1–59, где R^2 представляет собой метил.
63. Соединение по любому из пп. 1–59, где R^2 представляет собой $-NR^5R^6$.
64. Соединение по п. 63, где R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$.
65. Соединение по п. 63, где R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-C_1-C_6$ алкил.
66. Соединение по любому из пп. 1–59, где R^2 представляет собой $-H$.
67. Соединение по любому из пп. 1–59, где R^2 представляет собой $-NH_2$.
68. Соединение по любому из пп. 1–67, где X^1 представляет собой N , и X^2 представляет собой N .
69. Соединение по любому из пп. 1–67, где X^1 представляет собой N , и X^2 представляет собой CH .
70. Соединение по любому из пп. 1–67, где X^1 представляет собой C , и X^2 представляет собой N .
71. Соединение по любому из пп. 1–67, где X^1 представляет собой C , и X^2 представляет собой CH .
72. Соединение по любому из пп. 1–71, где B , включая атомы в точках присоединения, представляет собой моноциклический 5–12–членный гетероцикл, при этом каждый гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, оксо,
 $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.
73. Соединение по любому из пп. 1–71, где B , включая атомы в точках присоединения, представляет собой полициклический 5–12–членный гетероцикл, при этом каждый гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, оксо,
 $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.
74. Соединение по п. 72 или 73, где гетероцикл B замещен одним или несколькими оксо.
75. Соединение по любому из пп. 1–71, где B , включая атомы в точках присоединения, представляет собой моноциклический 5–12–членный гетероарил, при этом каждый гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, оксо, $-(CH_2)_nNH_2$,
 $-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.
76. Соединение по любому из пп. 1–71, где B , включая атомы в точках присоединения, представляет собой полициклический 5–12–членный гетероарил, при этом каждый

гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, оксо, $-(CH_2)_nNH_2$,

$-(CH_2)_nOH$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.

77. Соединение по п. 75 или 76, где гетероарил В замещен одним или несколькими $-C_1-C_6$ алкилами.

78. Соединение по любому из пп. 75–77, где гетероарил В замещен одним или несколькими $-OH$.

79. Соединение по любому из пп. 75–78, где гетероарил В замещен одним или несколькими $-NH_2$.

80. Соединение по любому из пп. 75–79, где гетероарил В замещен одним или несколькими $-(CH_2)_nNH_2$.

81. Соединение по любому из пп. 75–80, где гетероарил В замещен одним или несколькими $-(CH_2)_nOH$.

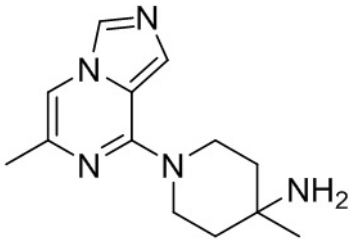
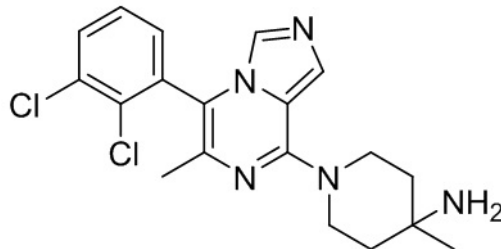
82. Соединение по п. 80 или 81, где n равняется 1.

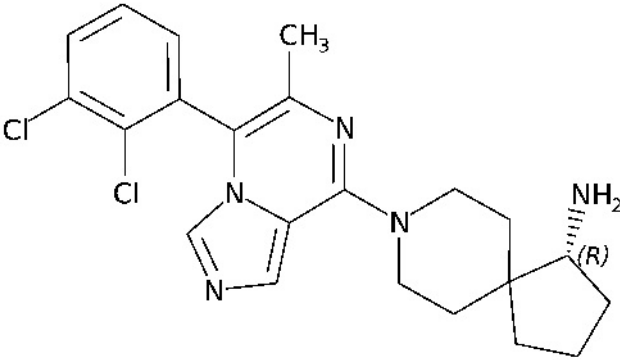
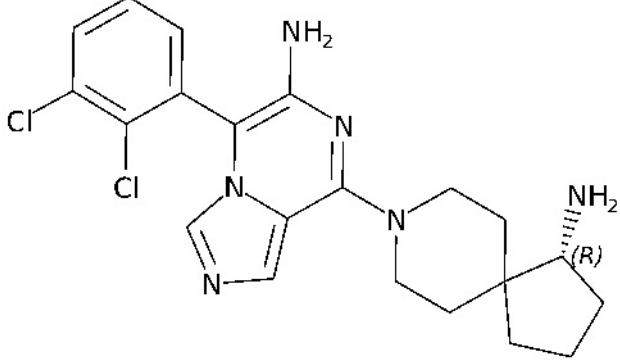
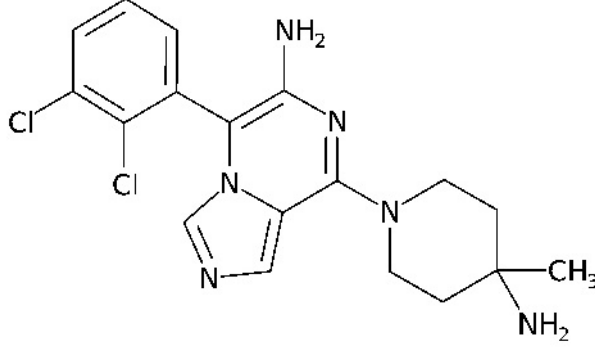
83. Соединение по любому из пп. 75–82, где гетероарил В замещен одним или несколькими $-CF_3$.

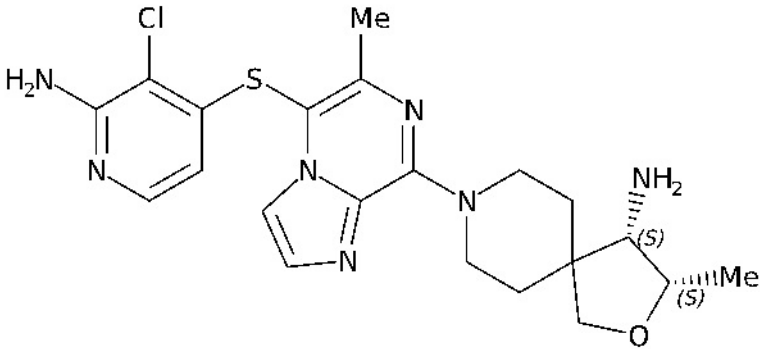
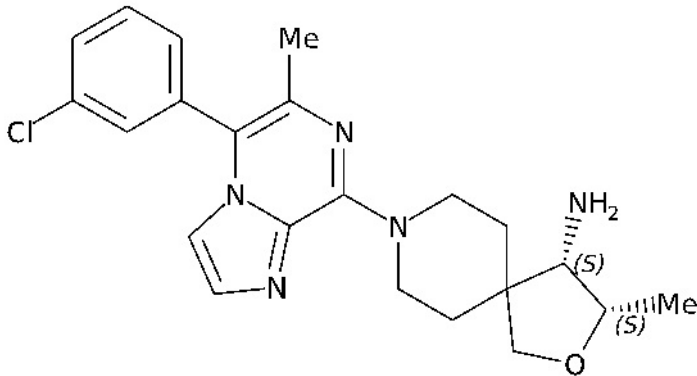
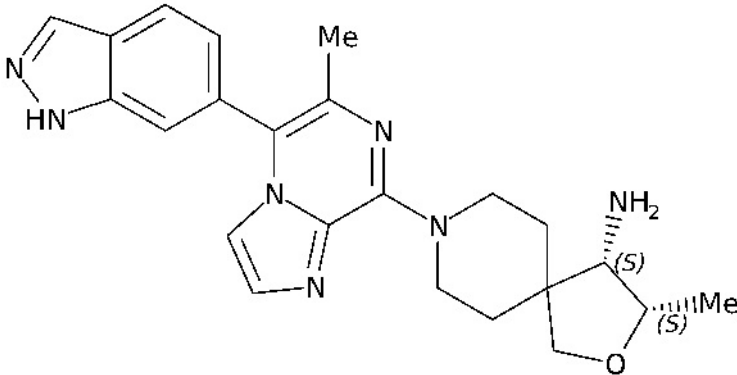
84. Соединение по любому из пп. 75–83, где гетероарил В замещен одним или несколькими $-CHF_2$.

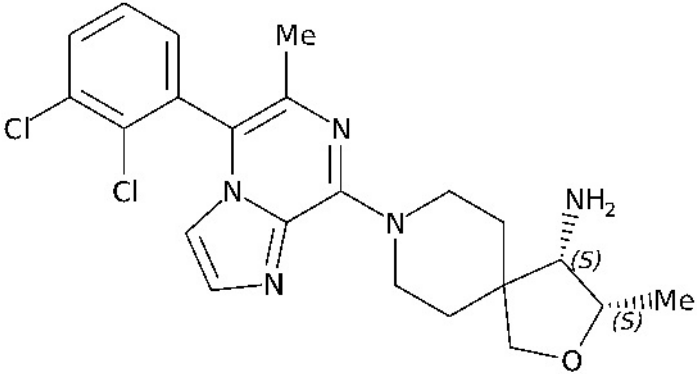
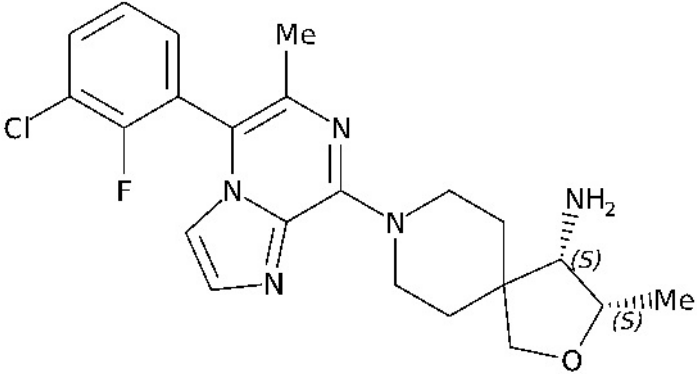
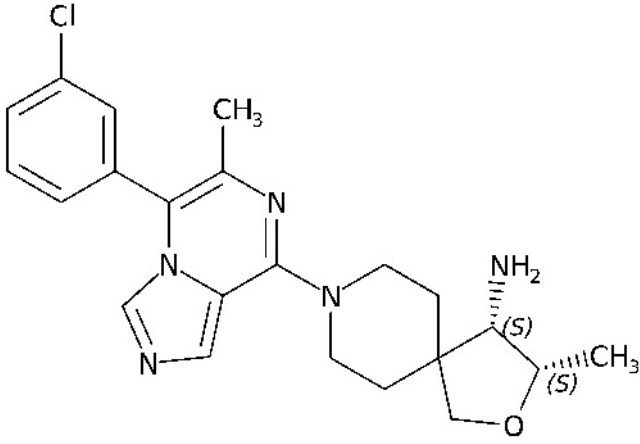
85. Соединение по любому из пп. 75–84, где гетероарил В замещен одним или несколькими $-CH_2F$.

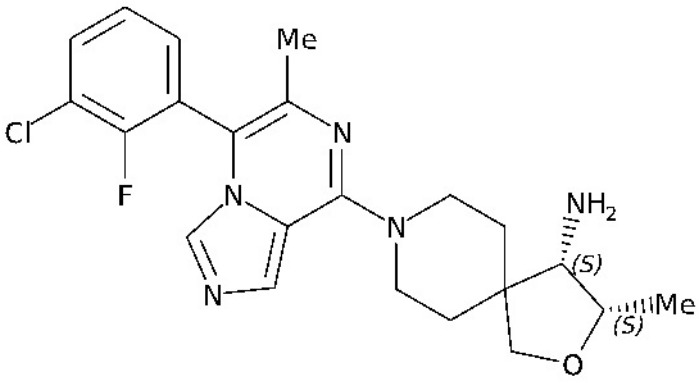
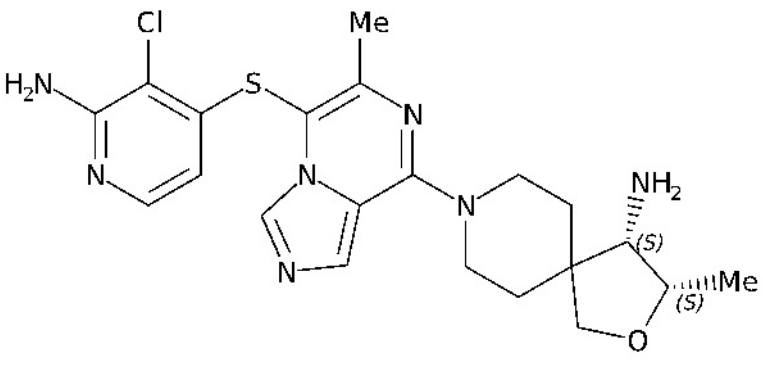
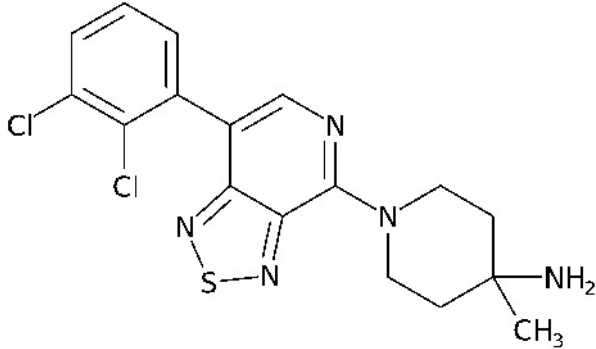
86. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

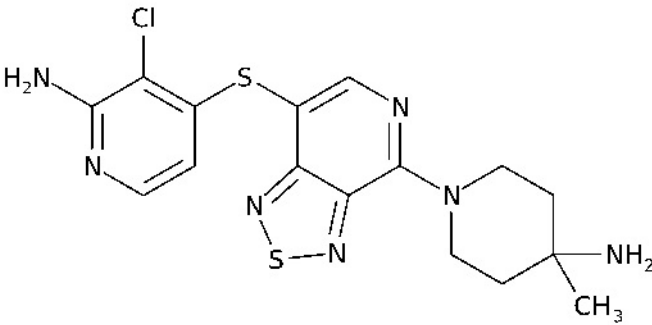
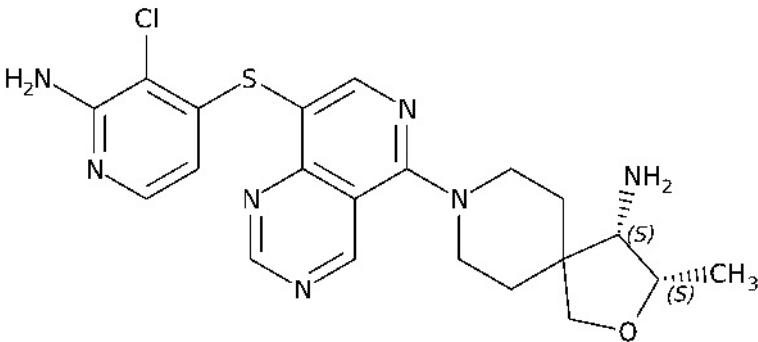
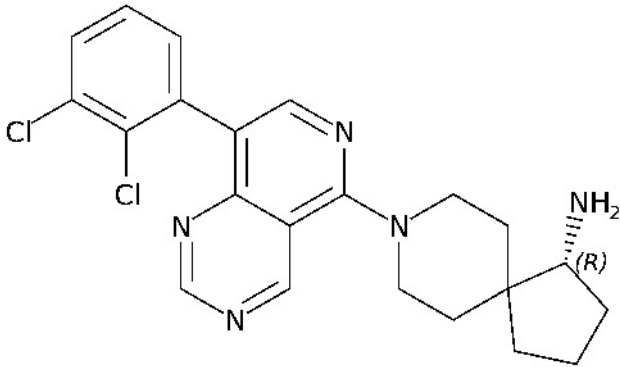
1	
2	

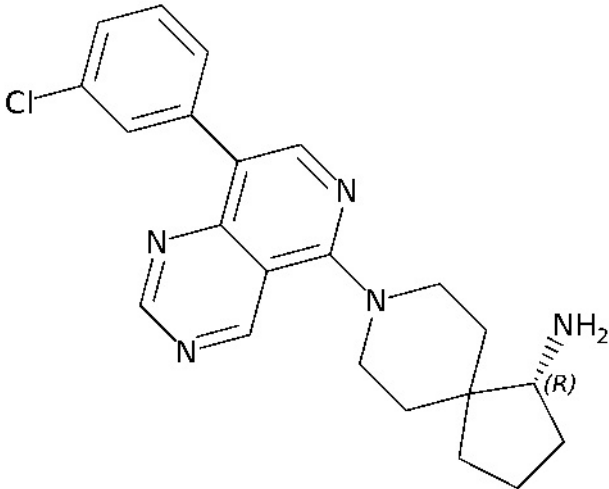
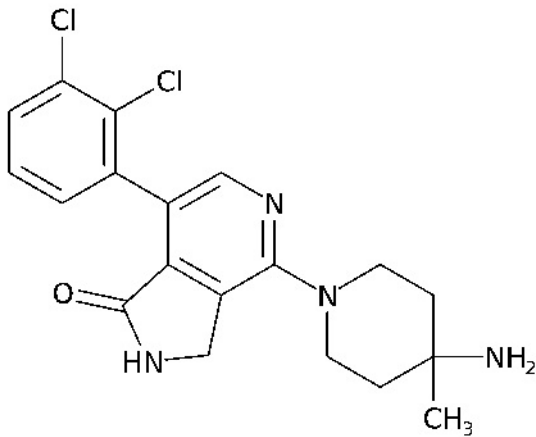
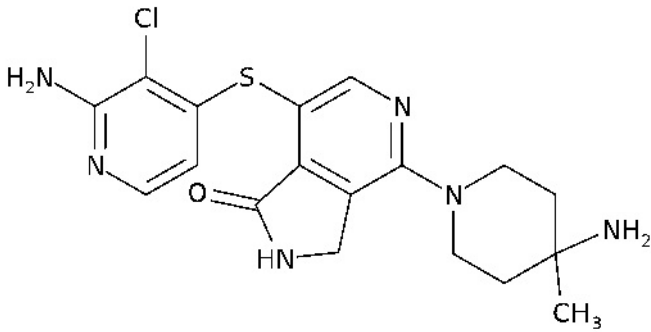
3	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C3=CC=CC(=C3)ClCl)C4=CC=CC=C4N1CCCCC1C5CCCC5N</chem>
4	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C3=CC=CC(=C3)ClCl)C4=CC=CC=C4N1CCCCC1C5CCCC5N</chem>
5	 <chem>CN1CCCCC1C2=CC=CC=C2N3C=NC(=C3)C4=CC=CC=C4ClCl</chem>

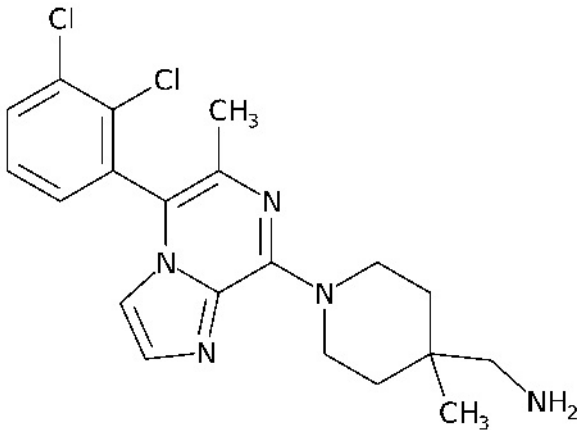
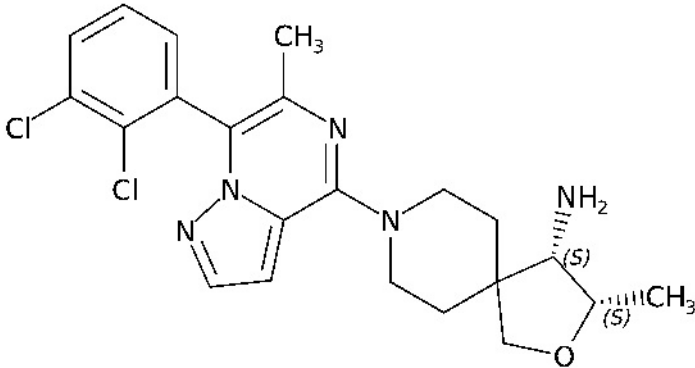
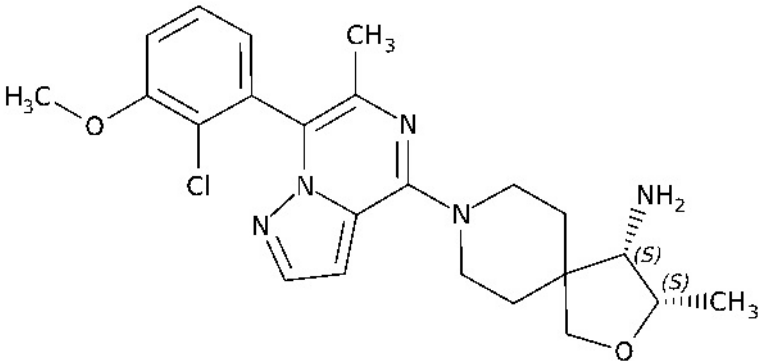
6	
7	
8	

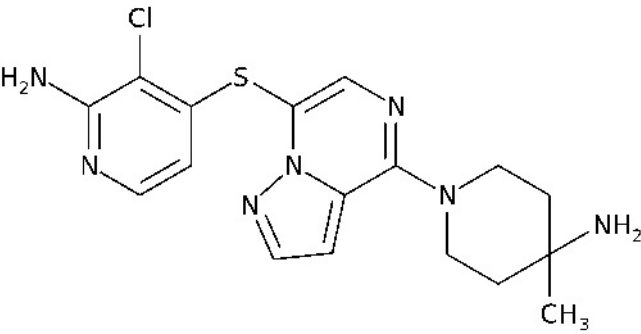
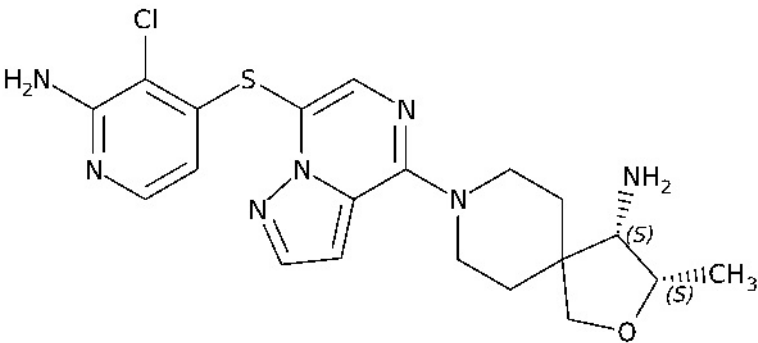
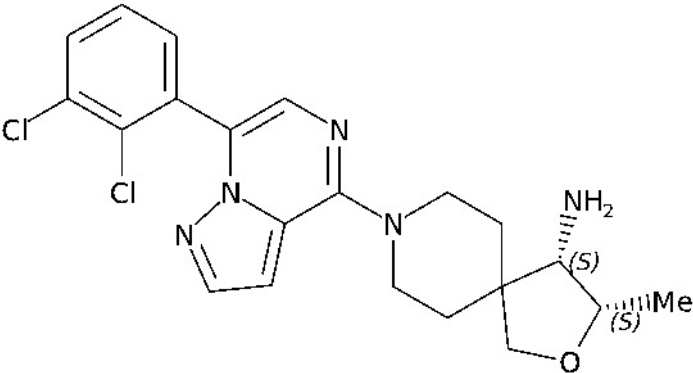
9	
10	
11	

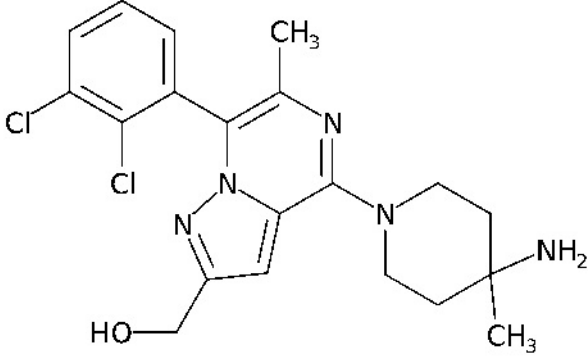
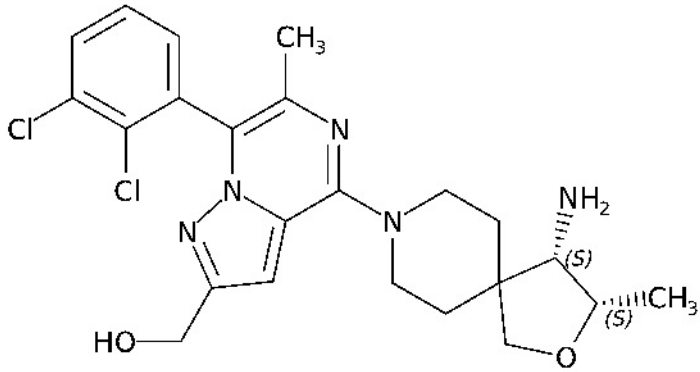
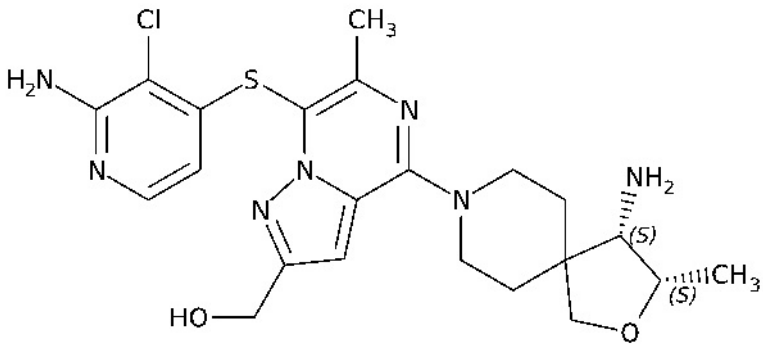
12	
13	
14	

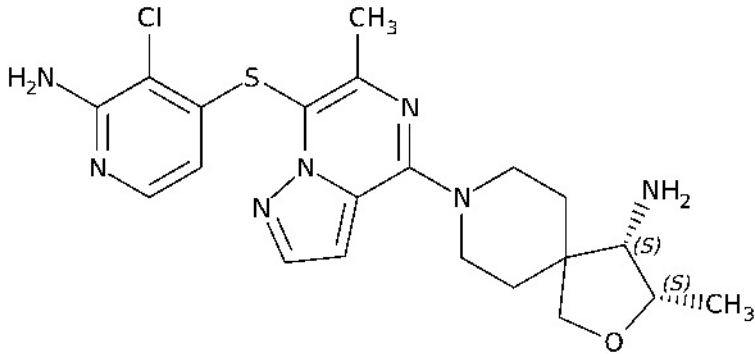
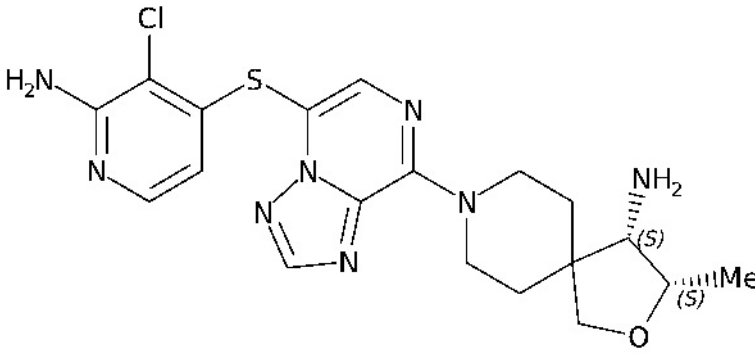
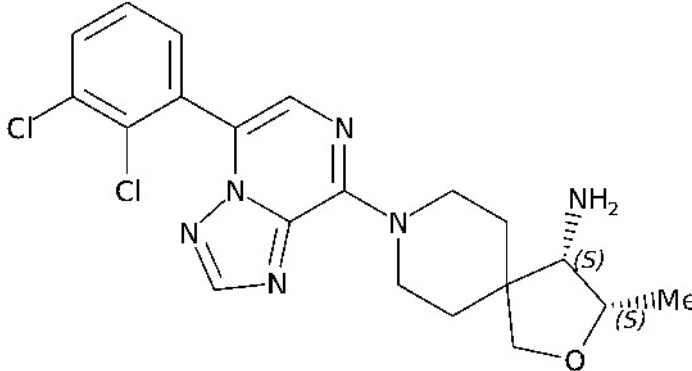
15	
16	
17	

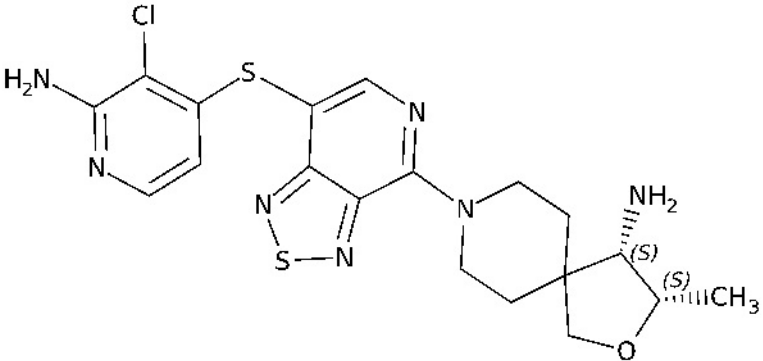
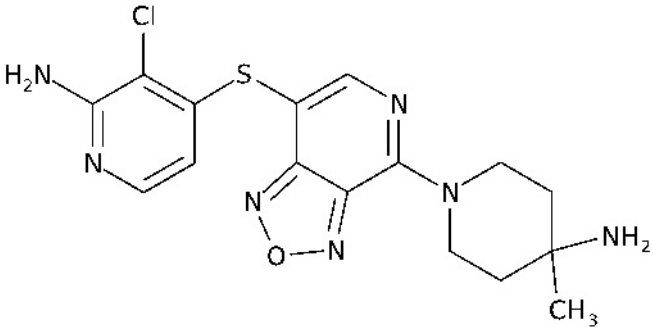
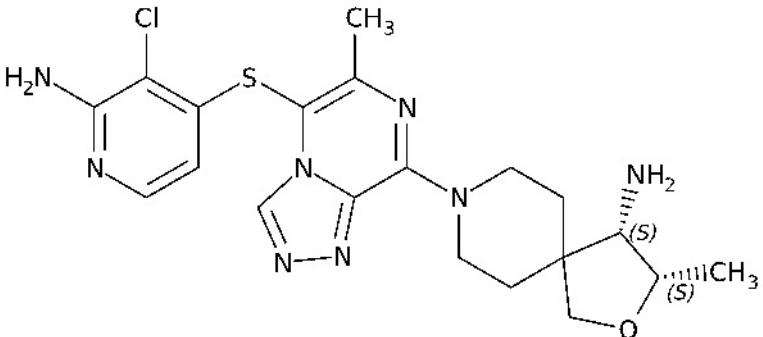
18	 <chem>Clc1ccc(cc1)c2nc3cc4ncn3c2c4N1CC[C@H](C1)C2CCCC2</chem>
19	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1c2nc3c(c(=O)[nH]3)c4ccn(c42)N1CC[C@H](C1)C(C)N</chem>
20	 <chem>Nc1cc(Cl)nc2c1sc3c2nc4c3c(=O)[nH]4c5ccn(c52)N1CC[C@H](C1)C(C)N</chem>

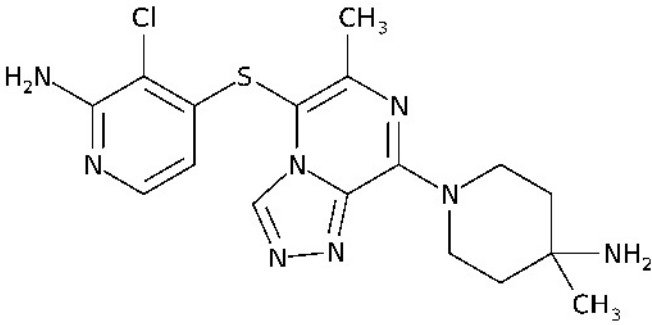
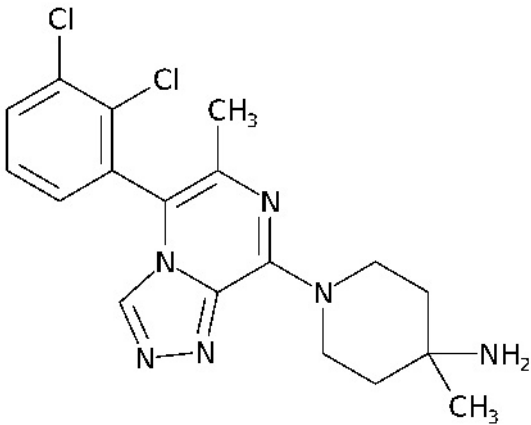
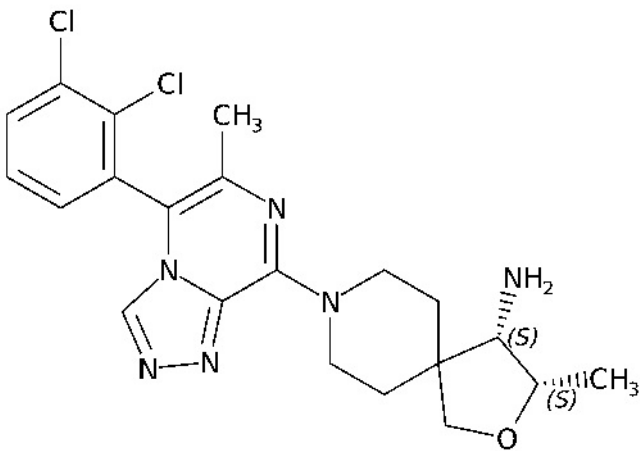
21	
22	
23	

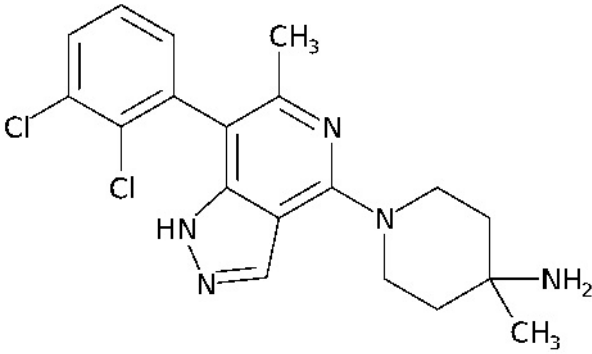
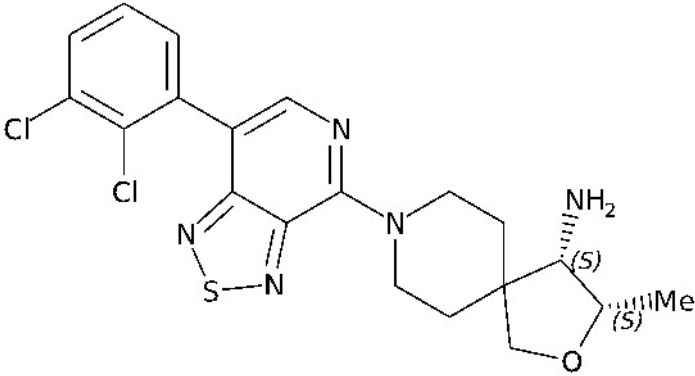
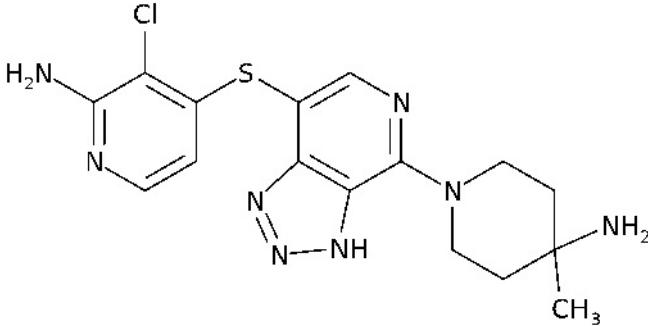
24	
25	
26	

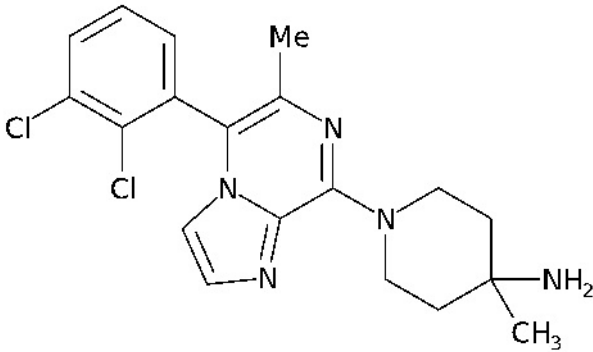
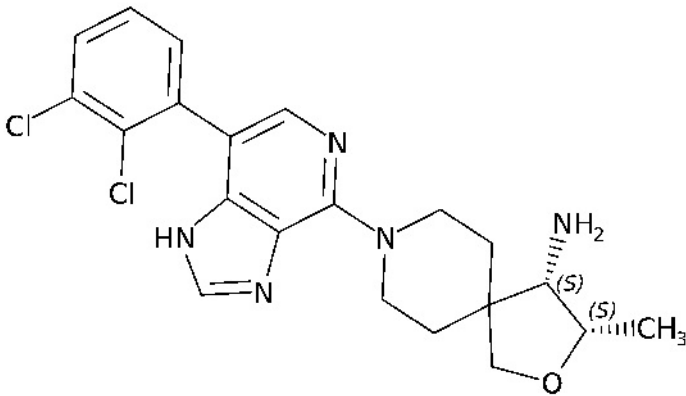
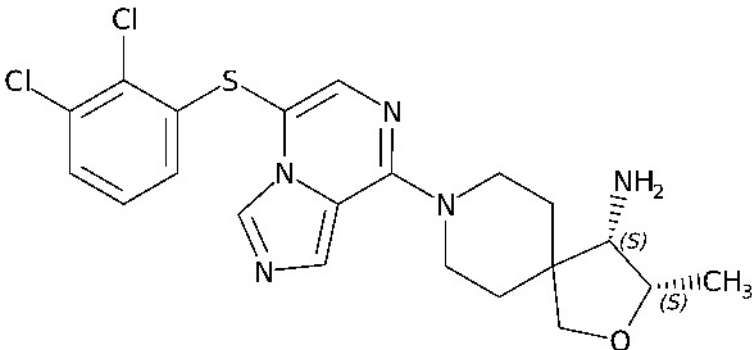
27	
28	
29	

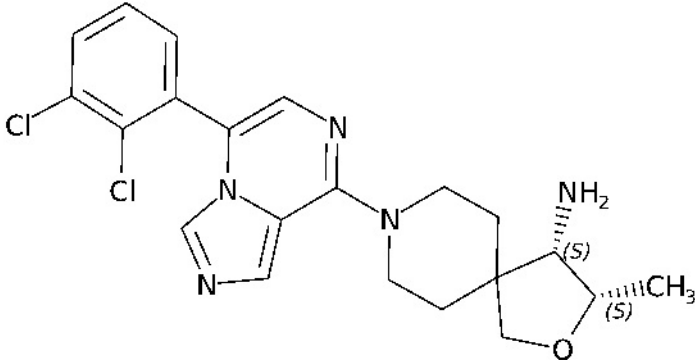
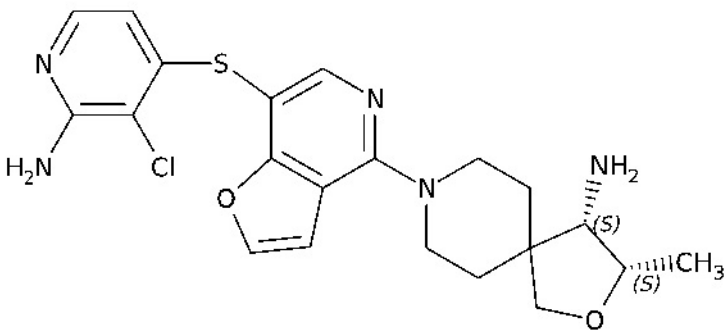
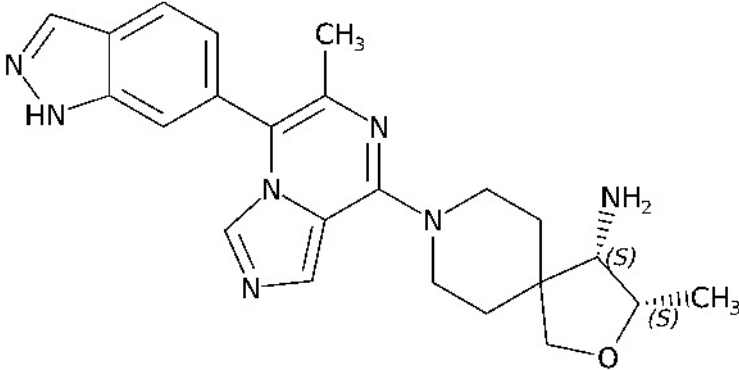
30	
31	
32	

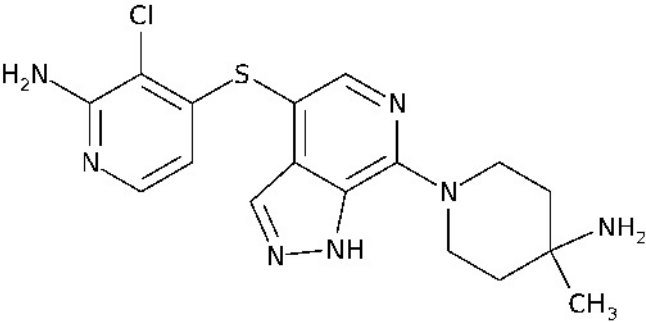
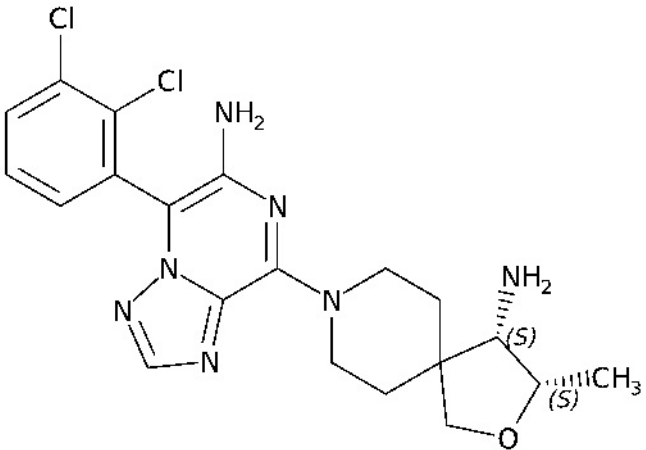
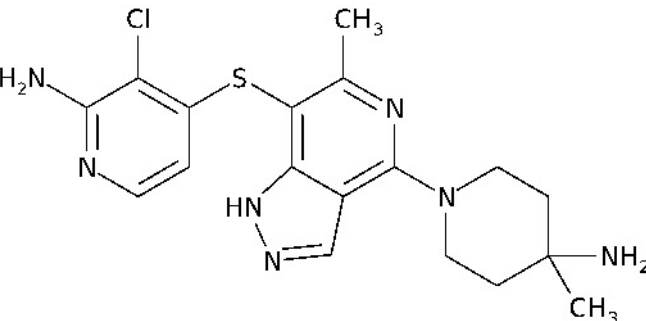
33	
34	
35	

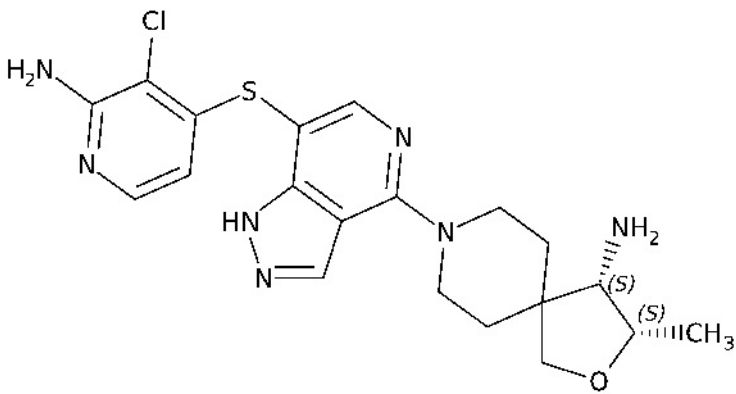
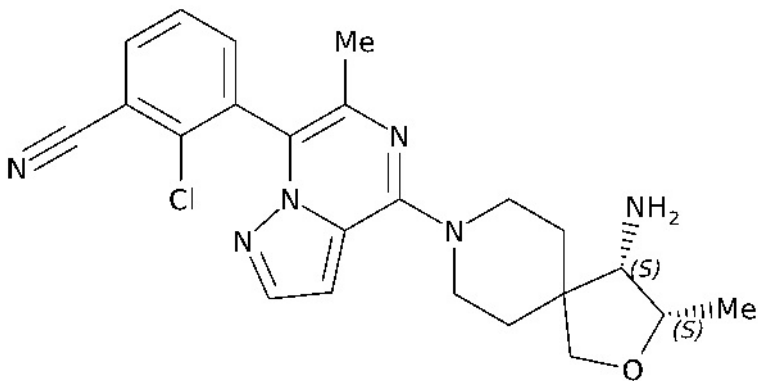
36	
37	
38	

39	
40	
41	

42	
43	
44	

45	
46	
47	

48	
49	
50	

51	
52	

или фармацевтически приемлемые соль, пролекарство, сольват, гидрат, таутомер или изомер любого из вышеуказанных соединений.

87. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–86 или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарство, сольват, гидрат, таутомер или изомер и фармацевтически приемлемый носитель.

88. Способ лечения заболевания, связанного с модуляцией SHP2, у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–86 или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, таутомера или изомера.

89. Способ по п. 88, где заболевание выбрано из синдрома Нунан, синдрома Leopard, видов ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, нейробластомы, меланомы, острого миелоидного лейкоза и видов рака молочной железы, легкого и прямой кишки.

90. Соединение по любому из пп. 1–86 или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарство, сольват, гидрат, таутомер или изомер для применения в качестве лекарственного препарата.

91. Соединение по любому из пп. 1–86 или его фармацевтически приемлемые соль, пролекарство, сольват, гидрат, таутомер или изомер для применения в лечении или предупреждении заболевания, связанного с модуляцией SHP2.

92. Применение соединения по любому из пп. 1–86 или его фармацевтически

приемлемых соли, пролекарства, сольвата, гидрата, таутомера или изомера в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения или предупреждения заболевания, связанного с модуляцией SHP2.

93. Способ лечения заболевания, связанного с модуляцией SHP2, у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по п. 87.

94. Способ по п. 93, где заболевание выбрано из синдрома Нунан, синдрома Leopard, видов ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, нейробластомы, меланомы, острого миелоидного лейкоза и видов рака молочной железы, легкого и прямой кишки.

95. Фармацевтическая композиция по п. 87 для применения в качестве лекарственного препарата.

96. Фармацевтическая композиция по п. 87 для применения в лечении или предупреждении заболевания, связанного с модуляцией SHP2.

97. Применение фармацевтической композиции по п. 87 в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения или предупреждения заболевания, связанного с модуляцией SHP2.