(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 4076662 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61P 35/00 (2006.01)	***A61K 31/506 (2006.01)***	***C07D 405/14 (2006.01)***
A61K 31/416 (2006.01)	***A61K 31/517 (2006.01)***	***C07D 413/14 (2006.01)***
A61K 31/425 (2006.01)	***A61K 31/538 (2006.01)***	***C07D 417/14 (2006.01)***
A61K 31/437 (2006.01)	***C07D 401/14 (2006.01)***	***C07D 471/04 (2006.01)***
A61K 31/4439 (2006.01)	***C07D 403/04 (2006.01)***	***C07D 487/04 (2006.01)***
A61K 31/502 (2006.01)	***C07D 403/14 (2006.01)***	

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.05.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.01.31
(86)	European Application Nr.	20829365.4
(86)	European Filing Date	2020.12.17
(87)	The European Application's Publication Date	2022.10.26
(30)	Priority	2019.12.20, US, 201962951400 P 2020.10.30, WO, PCT/CN20/125425
(84)	Designated Contracting States:	AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT; LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR
	Designated Extension States:	BA; ME
	Designated validation states	MA; TN
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Inventor	COTESTA, Simona, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits GERSPACHER, Marc, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits LEBLANC, Catherine, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits LIU, Bo, China Novartis Institutes for BioMedical Research Co., Ltd. 4218 Jinke Road Pudong New Area, Shanghai, Kina LORTHIOIS, Edwige Liliane Jeanne, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits MACHAUER, Rainer, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits MAH, Robert, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits MURA, Christophe, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits RIGOLLIER, Pascal, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits SCHNEIDER, Nadine, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits STUTZ, Stefan, Reichensteinerstr. 19, 4053 Basel, Sveits VAUPEL, Andrea, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits WARIN, Nicolas, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits WILCKEN, Rainer, Novartis Pharma AG Postfach, 4002 Basel, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

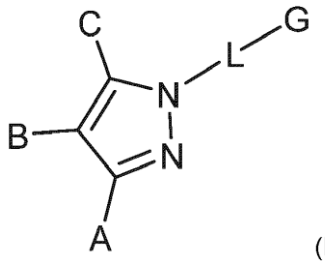
(54) Title **PYRAZOLYL DERIVATIVES USEFUL AS ANTI-CANCER AGENTS**

(56) References Cited: WO-A1-2019/099524, WO-A1-2010/010154, WO-A1-2019/232419, WO-A2-2009/016460, WO-A1-2012/016993, WO-A1-2019/213516, WO-A2-2006/084015, CN-A- 108 069 955,

EP-A1- 3 539 957, WO-A1-2015/054572, WO-A1-2019/217691, WO-A2-2007/105058, BRADLEY J NEWHOUSE ET AL: "Non-oxime pyrazole based inhibitors of B-Raf kinase", BIORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, vol. 21, no. 11, 6 December 2010 (2010-12-06), pages 3488-3492, XP028211510, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2010.12.038 [retrieved on 2010-12-17]

Patentkrav

1. Forbindelse med formel (I),



(I),

eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav,

hvor

A velges fra gruppen bestående av:

(a) C_5-C_{7-}-sykloalkylen, som er usubstituert eller substituert med én eller flere, fortrinnsvis 1, 2 eller 3, substituenter uavhengig av hverandre valgt blant fluor og C_1-C_4-alkyl;

(b) et 5-7-leddet umettet heterosyklyl som inneholder én karbon-karbon-dobbeltbinding og ett oksygenatom som ringledd, hvor nevnte heterosyklyl er usubstituert eller substituert med én eller flere, fortrinnsvis 1, 2 eller 3, substituenter, uavhengig av hverandre valgt blant fluor og C_1-C_4-alkyl, fortrinnsvis 1, 2 eller 3, C_1-C_4-alkyl;

(c) C_6-C_{10}-aryl, som er usubstituert eller substituert med 1, 2 eller 3 R^{A2};

(d) en 5-6-leddet heteroarylring som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer, uavhengig av hverandre valgt blant N, O og S som ringledd, hvor nevnte heteroarylring er usubstituert eller substituert på ett eller flere (f.eks. 1, 2 eller 3) karbonatomer med R^{A3}, og hvor et nitrogenatom, når til stede i heteroarylringen, er usubstituert eller substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av: C_1-C_4-alkyl, -$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-sykloalkyl, C_3-C_6-sykloalkyl, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, fluor-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyl, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alkyl, - SO_2-C_1-C_4-alkyl, -SO_2-C_{3-4}-sykloalkyl, -$(CH_2)_p$-Het^{py} og -$(CH_2)_p$-$N(R^9)(R^{10})$;

(e) en 8-10-leddet heteroarylring som inneholder 1 til 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt blant nitrogen, oksygen og svovel, eller en 8-10-leddet delvis mettet hetero-bisyklisk ring som inneholder 1 til 3 heteroatomer eller heteroatomgrupper uavhengig av hverandre valgt blant 0-3 nitrogenatomer, 0-2 oksygenatomer, 0-1 svovelatom og 0-1 $S(=O)_2$-gruppe i den hetero-bisykliske ring, hvor nevnte heteroarylring eller hetero-

bisykliske ring er usubstituert eller substituert på et karbonatom med 1, 2, 3, 4 eller 5 R^{A4}, og hvor den hetero-bisykliske ring videre valgfritt er substituert på et karbonatom av okso, og hvor et nitrogenatom, når til stede, er usubstituert eller substituert med en substituent som er -(CO)-C_1-C_4-alkyl eller C_1-C_4-alkyl, og hvor nevnte C_1-C_4-alkyl er valgfritt substituert med 1 eller 2 substituenter uavhengig av hverandre valgt blant cyano, hydroksy, okso, fluor, C_1-C_4-alkoksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy, Het^b og NR^9R^{10}; og

hvor Het^b er en 4- eller 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring som omfatter 1 eller 2 heteroatomer eller grupper uavhengig av hverandre valgt blant N, O, S, SO og SOz, hvor nevnte heterosykliske ring Het^b er usubstituert eller substituert på et karbonatom med én eller to substituenter uavhengig av hverandre valgt blant C_1-C_4-alkyl, hydroksy, cyano, fluor, C_1-C_4-alkoksy-hydroksy-C_1-C_4-alkyl, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoksy, fluor-C_1-C_4-alkoksy og fluor-C_1-C_4-alkyl, og hvor nevnte heterosykliske ring Het^b er videre valgfritt substituert på et karbonatom av okso, og hvor nitrogenatomet, når til stede i Het^b, er valgfritt videre substituert med C_1-C_4-alkyl som er valgfritt substituert med 1 til 3 substituenter uavhengig av hverandre valgt blant fluor, hydroksy og C_1-C_4-alkoksy;

hvor A er bundet til resten av forbindelsen med formel (I) ved hjelp av et karbonatom på A som er sp^2-hybridisert;

hvor

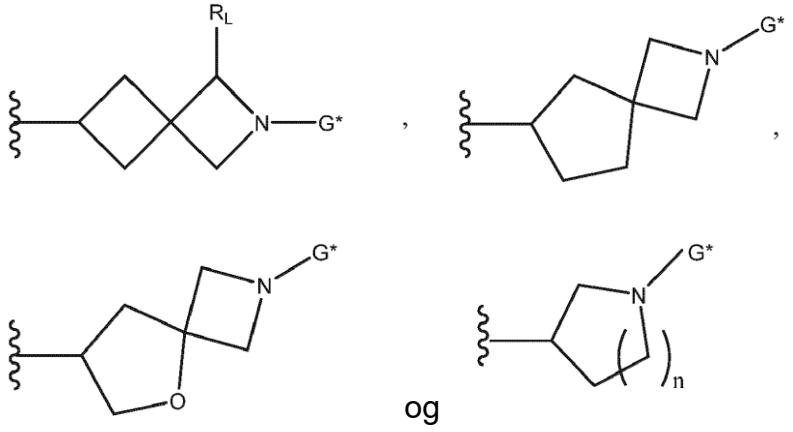
B velges fra gruppen bestående av B^1 og B^2,

hvor B^1 er $C_{6\text{-}10}$-aryl, som er usubstituert eller substituert med 1, 2, 3 eller 4 R^{Ba};

B^2 er et 6-13-leddet heteroaryl som omfatter 1, 2 eller 3 nitrogenatomer, hvor B^2 er usubstituert eller substituert med 1, 2, 3 eller 4 R^{Bb};

C velges fra gruppen bestående av hydrogen, C_1-C_3-alkyl, C_3-C_5-sykloalkyl, fluor-C_1-C_3-alkyl, cyano, -CH_2-CN, -CH(CN)-CH_3, -CH_2-OH, -CH(OH)-CH_3 og halo;

L velges fra gruppen bestående av:



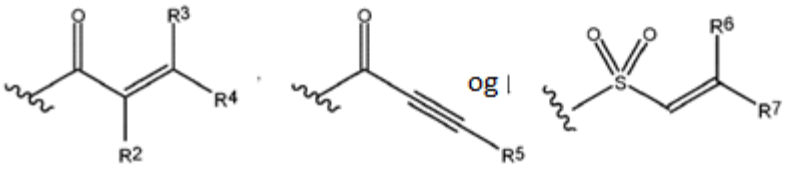
og

hvor n er 1, 2 eller 3,

R_L velges blant hydrogen, metyl, etyl, $-CH_2-CN$ og $-CH_2-OH$, hvor

G* betegner bindingspunktet til G;

G velges fra gruppen bestående av



;hvor

R^2 velges blant hydrogen, C_1-C_3-alkyl, $-C(O)-C_1$-C_3-alkyl og fluor;

R^3 er hydrogen;

R^4 velges blant hydrogen, metyl, $-CH_2F$, $-CH_2-OCH_3$ og $-CH_2-N(CH_3)_2$;

R^5 velges blant hydrogen og metyl;

R^6 er hydrogen;

R^7 velges blant hydrogen og metyl;

hvor R^{A2} velges uavhengig fra gruppen bestående av: NR^9R^{10}, cyano, $-(CH_2)_p-CN$, halo, OH, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, -(COOH), $-(CH_2)_p-COOH$, C_1-C_4-alkyl, fluor-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyl, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alkyl, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alkyloksy, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alkoksy, C_1-C_4-alkylkarbonyl-oksy-C_1-C_4-alkyloksy, hydroksy-C_1-C_4-alkyloksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy-C_1-C_4-alkyl, $-SO_2-C_1$-C_4-alkyl, $-SO_2-C_{3-4}$-sykloalkyl, $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$-sykloalkyl, Het^{py}, $-(CH_2)_p-Het^{py}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$;

hvor R^{A3} velges uavhengig fra gruppen bestående av okso, NR^9R^{10}, cyano, $-(CH_2)_p-CN$, halo, OH, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, -(COOH), $-(CH_2)_p-COOH$, C_1-C_4-alkyl, fluor-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyl, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alkyl, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alkyloksy, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alkoksy, C_1-C_4-alkylkarbonyloksy-C_1-C_4-alkyloksy, hydroksy-C_1-C_4-alkyloksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy-C_1-C_4-alkyl, $-SO_2-C_1$-C_4-alkyl, $-SO_2-C_{3-4}$-sykloalkyl, $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$-sykloalkyl, Het^{py}, $-(CH_2)_p-Het^{py}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$, $(CH_2)_p-NR^9R^{10}$;

hvor R^{A4} velges uavhengig fra gruppen bestående av cyano, CO_2H, halo, C_1-C_4-alkyl, fluor-C_1-C_4-alkyl, hydroksy, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, hydroksy-C_1-C_4-alkyloksy, C_1-C_4-alkoksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy, NR^9R^{10}, $(N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-

alkyl, (N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alkyloksy, -(CO)-C_1-C_4-alkyl og R^9R^{10}N-C_1-C_4-alkyloksy-(CO)-C_1-C_4-alkyl;

hvor

p er 1 eller 2 eller 3;

R^9 velges blant hydrogen og C_1-C_4-alkyl;

R^{10} velges fra gruppen bestående av hydrogen, C_1-C_4-alkyl, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyl og di-C_1-C_4-alkyl-amino-C_1-C_4-alkyl;

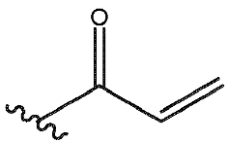
Het^{py} er en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet mettet heterosyklisk ring som omfatter ett eller to heteroatomer uavhengig av hverandre valgt blant O, N og S, eller omfattende en S-oksid (SO)- eller S-dioksid (SO_2)-gruppe, og hvor nevnte heterosykliske ring er valgfritt substituert med okso eller ett karbonatom, og hvor nevnte heterosykliske ring valgfritt videre er substituert på ett eller flere karbonatomer med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig av hverandre valgt blant C_1-C_4-alkoksy, halo, C_1-C_4-alkyl, hydroksy-C_1-C_4-alkyl og fluor-C_1-C_4-alkyl, og hvor nitrogenatomet, hvis til stede i nevnte heterosyklus, er valgfritt videre substituert med R^{10};

eller Het^{py} er en 5- eller 6-leddet heteroarylring, omfattende 1, 2 eller 3 nitrogenatomer og hvor nevnte heteroarylring er valgfritt substituert med én eller flere (f.eks. 1, 2 eller 3) substituenter uavhengig av hverandre valgt blant NR^9R^{10}, -C(=O)-NR^9R^{10}, halo, C_1-C_4-alkyl, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, fluor-C_1-C_4-alkyl, cyano, OH og C_1-C_4-alkoksy;

hver R^{Ba} velges uavhengig av hverandre fra gruppen som består av hydroksy, NH_2, C_1-C_4-alkyl og halo;

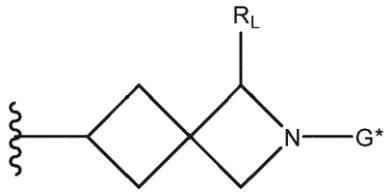
hver R^{Bb} velges uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av C_1-C_4-alkyl, syklopropyl, fluor-C_1-C_3-alkyl, cyano, halo, NH_2 og C_1-C_3-alkoksy.

2. Forbindelse ifølge krav 1, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor G er



3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en

stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor L er

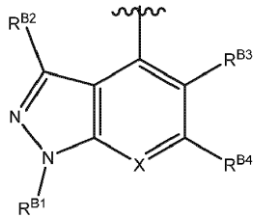


,

og R_L velges blant hydrogen, metyl, etyl, -CH_2-CN og -CH_2-OH.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor C velges blant C_1-C_3 alkyl, fluor-C_1-C_3-alkyl, CH_2-CN.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor B er



,

eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav,

hvor X er N eller C-R^{B5};

hvor R^{B1} velges blant hydrogen og C_1-C_4-alkyl;

R^{B2} velges blant hydrogen, halo, C_1-C_4-alkyl, syklopropyl og NH_2;

R^{B3} velges blant hydrogen, halo, syklopropyl og C_1-C_4-alkyl;

R^{B4} velges uavhengig blant hydrogen, halo og C_1-C_4-alkyl, eller R^{B3} og R^{B4} sammen med atomene som de er bundet til, danner en 4-6 leddet ring som er fusjonert til den aromatiske ring som inneholder X;

R^{B5} velges uavhengig blant hydrogen, halo og C_1-C_4-alkyl.

6. Forbindelse ifølge krav 5, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor R^{B2} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, NH_2 og CH_3.

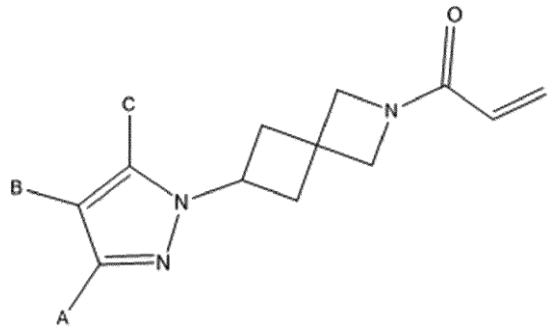
7. Forbindelse ifølge krav 5 eller 6, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor R^{B4} velges uavhengig blant hydrogen, halo og C_1-C_4-alkyl.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor R^{B1} velges uavhengig blant hydrogen og metyl.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 8, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor R^{B3} er halo og R^{B4} er C_1-C_4-alkyl.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 9, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor X er CH eller N.

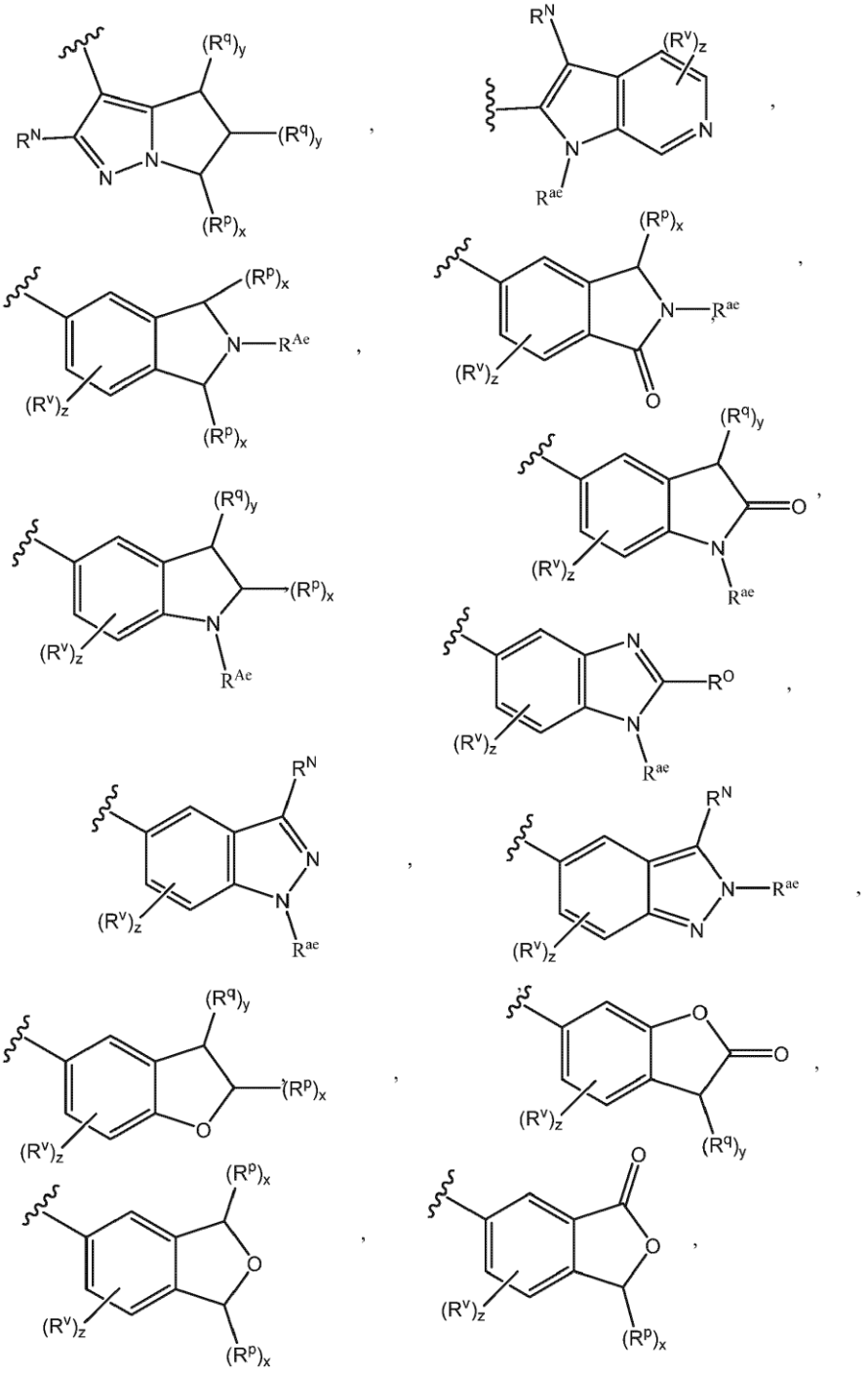
11. Forbindelse med formel (Ia)

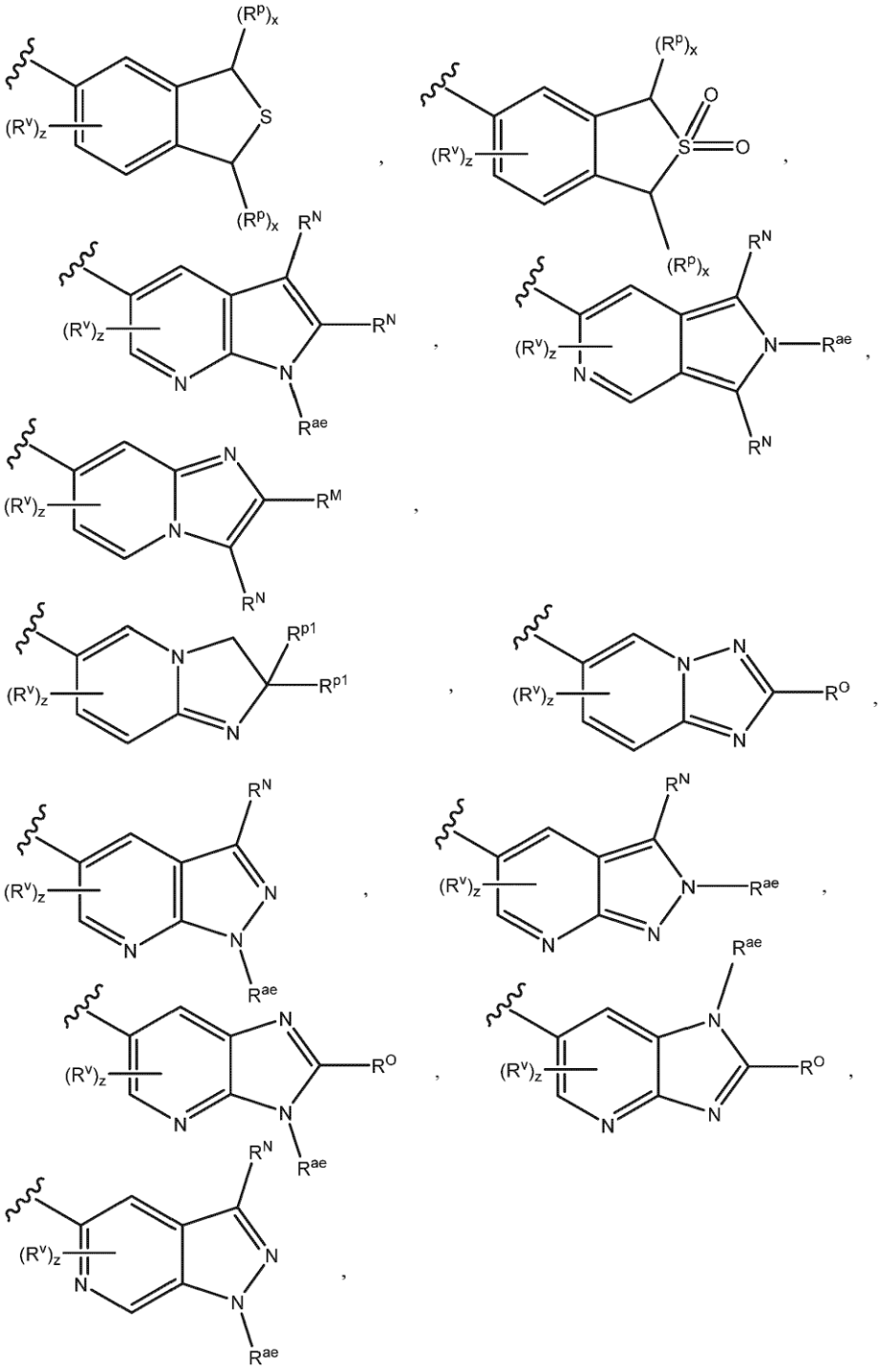


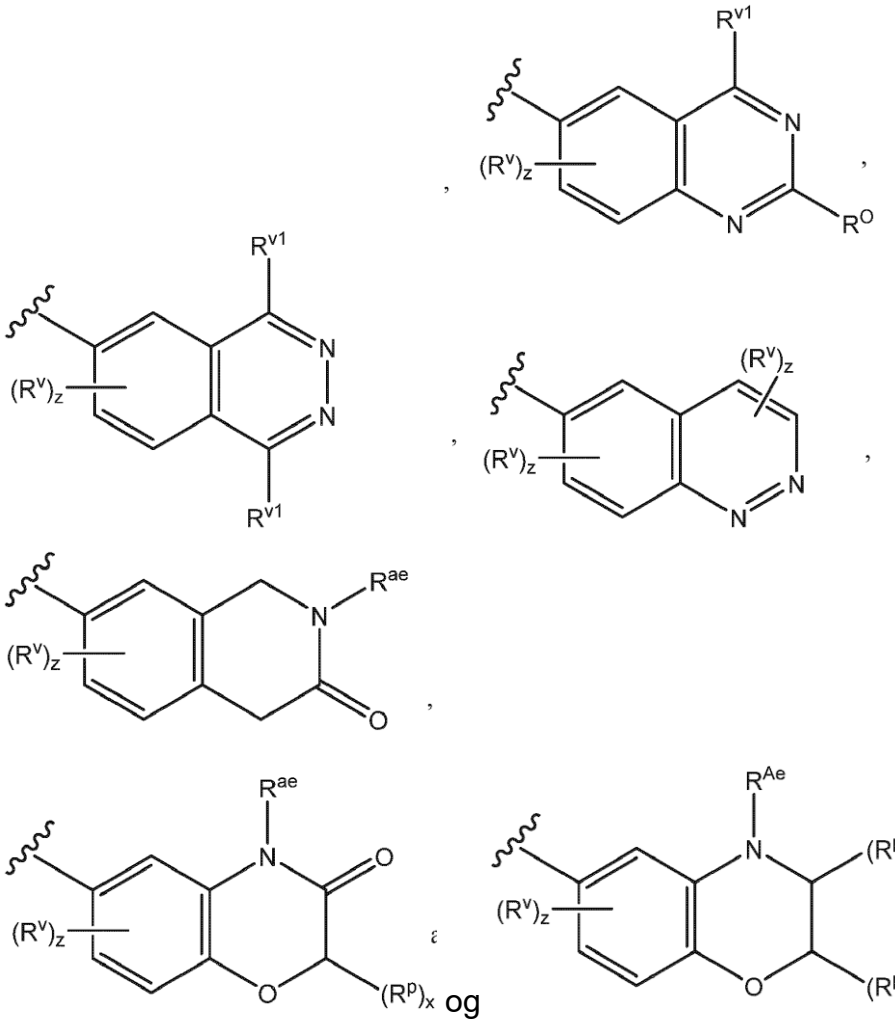
(Ia),

eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor A, B og C er som definert i et hvilket som helst av de foregående krav.

12. Forbindelse med formel (I) eller med formel (Ia) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor A velges fra gruppen bestående av:







og

hvor

y er 0, 1 eller 2;

x er 0, 1 eller 2;

z er 0, 1 eller 2;

R° velges fra gruppen bestående av hydrogen, NR^9R^{10}, $R^9R^{10}N$-C_1-C_4-alkyloksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy, hydroksy-C_1-C_4-alkyloksy og C_1-C_4-alkyl;

R^M er hydrogen, halo eller C_1-C_4-alkyl, hvor nevnte alkyl er valgfritt substituert med OH, C_1-C_4-alkoksy eller NR^9R^{10};

R^N er hydrogen eller C_1-C_4-alkyl, eller halo eller fluor-C_1-C_4-alkyl;

R^q velges uavhengig fra gruppen bestående av C_1-C_4-alkyl, hydroksy, C_1-C_4-alkoksy og NR^9R^{10};

RP er C_1-C_4-alkyl;

hver R^{p1} velges uavhengig av hverandre blant hydrogen og C_1-C_4-alkyl;

R^v velges uavhengig blant halogen, C_1-C_4-alkyl og fluor-C_1-C_4-alkyl;

R^{ae} velges fra gruppen bestående av hydrogen og C_1-C_4-alkyl, hvor nevnte alkyl er valgfritt substituert med 1 eller 2 substituenter valgt blant cyano, hydroksy, fluor, C_1-C_4-alkoksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy, Het^b og NR^9R^{10};

R^{Ae} velges fra gruppen bestående av hydrogen, -(CO)-C_1-C_4-alkyl og C_1-C_4-alkyl, hvor C_1-C_4-alkylet i hvert tilfelle valgfritt substitueres med 1 eller 2 substituenter valgt blant cyano, hydroksy, fluor, C_1-C_4-alkoksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy, Het^b og NR^9R^{10};

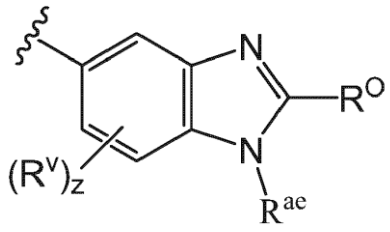
hvor

R^9 velges blant hydrogen og C_1-C_4-alkyl;

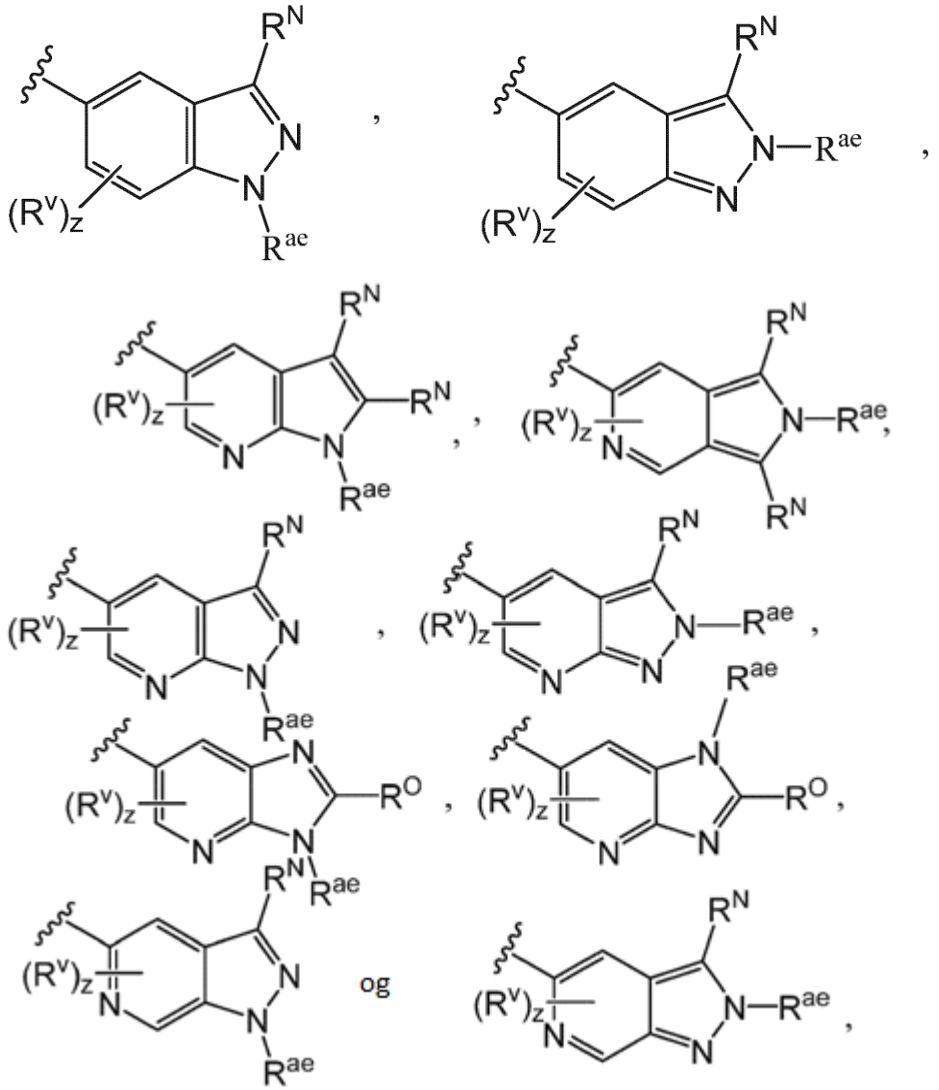
R^{10} velges blant hydrogen, C_1-C_4-alkyl, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyl og di-C_1-C_4-alkyl-amino-C_1-C_4-alkyl;

hvor Het^b er en 4- eller 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring som omfatter 1 eller 2 heteroatomer eller grupper uavhengig av hverandre valgt blant N, O, S, SO og SOz, hvor nevnte heterosykliske ring Het^b er usubstituert eller substituert på et karbonatom med én eller to substituenter uavhengig av hverandre valgt blant C_1-C_4-alkyl, hydroksy, cyano, fluor, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoksy og fluor-C_1-C_4-alkyl, og hvor nevnte heterosykliske ring Het^b er videre valgfritt substituert på et karbonatom med okso, og hvor nitrogenatomet når til stede i Het^b, er valgfritt videre substituert med C_1-C_4-alkyl som er valgfritt substituert med 1 til 3 substituenter uavhengig av hverandre valgt blant fluor, hydroksy og C_1-C_4-alkoksy.

13. Forbindelse med formel (I) eller med formel (Ia) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor A velges fra gruppen bestående av:



,



og

hvor z er 0, 1 eller 2;

R^v velges uavhengig blant halogen, C_1-C_4-alkyl og fluor-C_1-C_4-alkyl;

R^N er hydrogen eller C_1-C_4-alkyl, eller halo eller fluor-C_1-C_4-alkyl;

R^O velges fra gruppen bestående av hydrogen, NR^9R^{10}, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alkyloksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy, hydroksy-C_1-C_4-alkyloksy og C_1-C_4-alkyl;

R^{ae} velges fra gruppen bestående av hydrogen og C_1-C_4-alkyl, hvor nevnte alkyl er valgfritt substituert med 1 eller 2 substituenter valgt blant cyano, hydroksy, fluor, C_1-C_4-alkoksy, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyloksy, Het^b og NR^9R^{10};

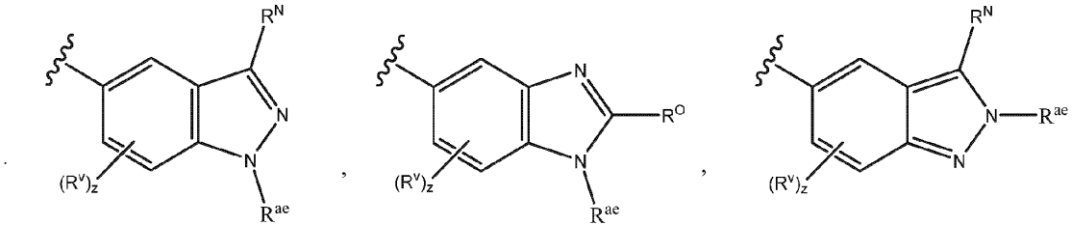
R^9 velges blant hydrogen og C_1-C_4-alkyl;

R^{10} velges blant hydrogen, C_1-C_4-alkyl, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoksy-C_1-C_4-alkyl og di-C_1-C_4-alkyl-amino-C_1-C_4-alkyl;

hvor Het^b er en 4- eller 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring som omfatter 1 eller 2 heteroatomer eller grupper uavhengig av hverandre valgt blant N, O, S, SO og SOz, hvor

nevnte heterosykliske ring Het^b er usubstituert eller substituert på et karbonatom med én eller to substituenter uavhengig av hverandre valgt blant C_1-C_4-alkyl, hydroksy, cyano, fluor, hydroksy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoksy og fluor-C_1-C_4-alkyl, og hvor nevnte heterosykliske ring Het^b er videre valgfritt substituert på et karbonatom med okso, og hvor nitrogenatomet når til stede i Het^b, er videre valgfritt substituert med C_1-C_4-alkyl som er valgfritt substituert med 1 til 3 substituenter uavhengig av hverandre valgt blant fluor, hydroksy og C_1-C_4-alkoksy.

14. Forbindelse med formel (I) eller med formel (Ia), ifølge krav 12 eller 13, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor A velges fra gruppen bestående av:



15. Forbindelse med formel (I) eller med formel (Ia) ifølge krav 14, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, hvor

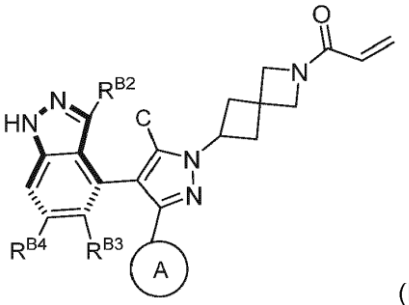
R^N er hydrogen eller C_1-C_4-alkyl;

R^O er hydrogen eller NR^9R^{10};

R^v velges uavhengig blant fluor, klor og C_1-C_4-alkyl;

z er 0 eller 1.

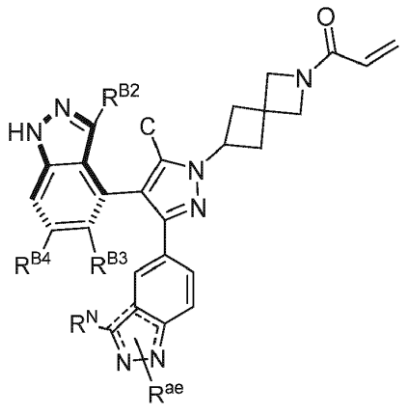
16. Forbindelse med formel (Ib*),



(Ib*),

hvor A, C, R^{B2}, R^{B3} og R^{B4} er som definert i et hvilket som helst av de foregående krav, hvor A er usubstituert eller substituert som definert i et hvilket som helst av de foregående krav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

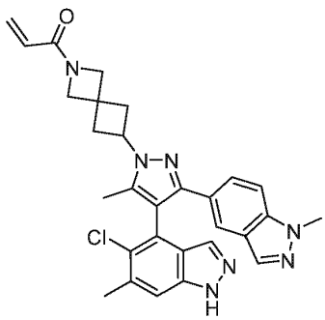
17. Forbindelse med formel (Id*),

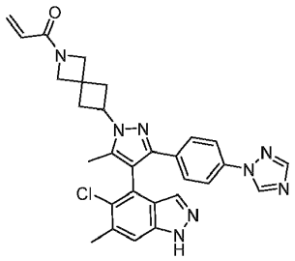
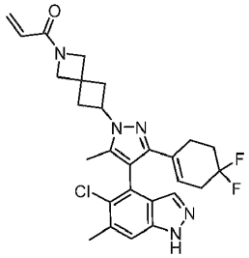
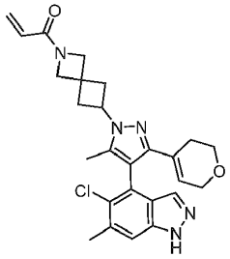
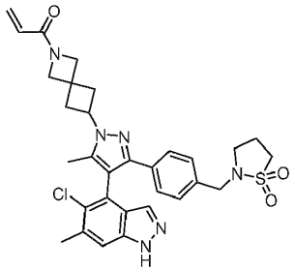


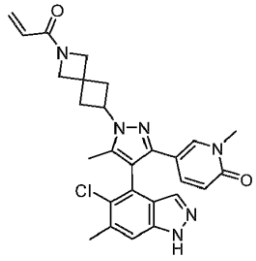
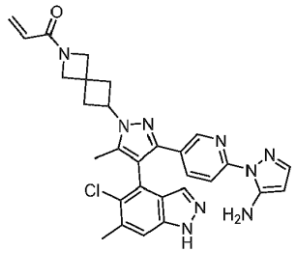
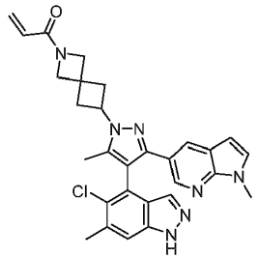
(Id*),

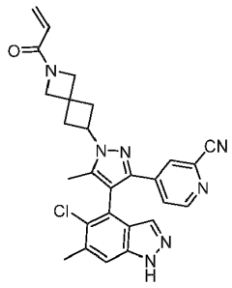
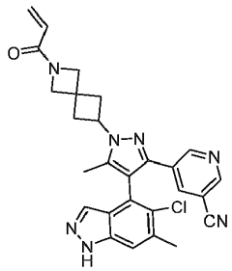
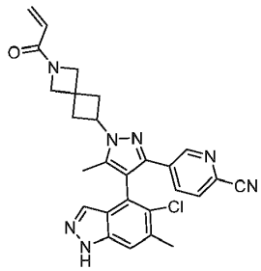
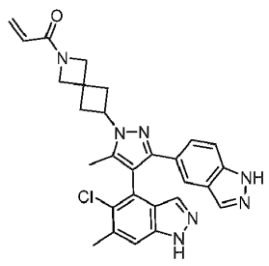
hvor C, R^{B2}, R^{N}, R^{B3} og R^{B4} er som definert i et hvilket som helst av de foregående krav, hvor linjene ---- indikerer en enkeltbinding eller en dobbeltbinding;
og R^{ae} er som definert i krav 12 eller 13.

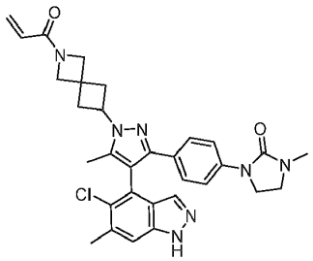
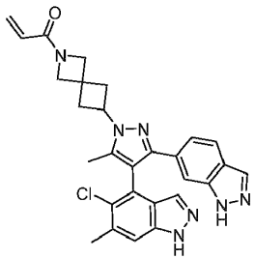
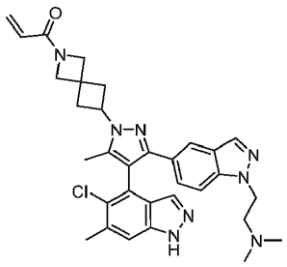
18. Forbindelse ifølge krav 1, som velges blant:

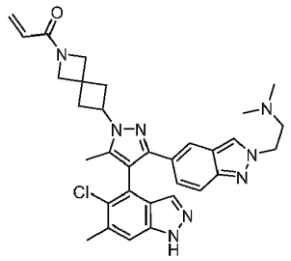
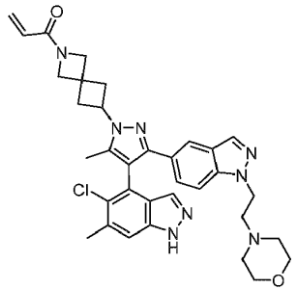
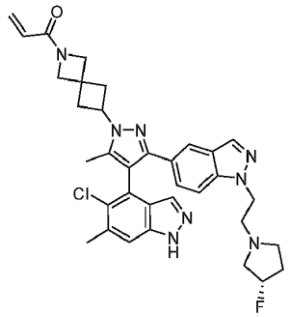
Eksempel	Struktur
1a/1b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
2a/2b	

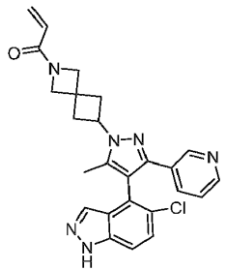
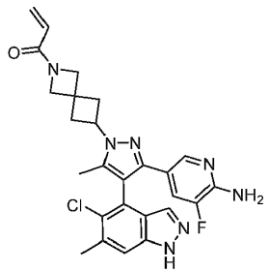
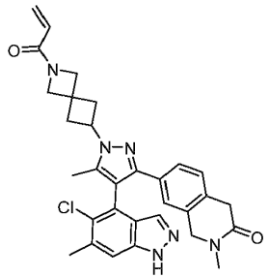
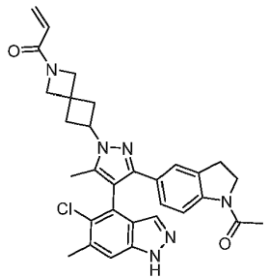
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenyl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
3a / 3b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(4,4-difluorsykloheks-1-en-1-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
4a/4b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
5a / 5b	

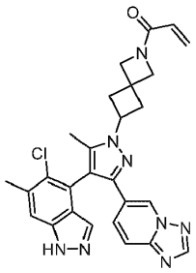
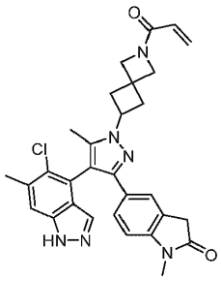
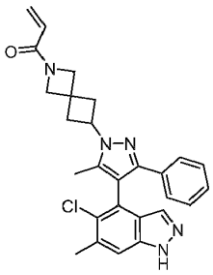
Eksempel	Struktur
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(4-((1,1-dioksidoisotiazolidin-2-yl)metyl)fenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
6a/6b	 5-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on
7a / 7b	 1-(6-(3-(6-(5-amino-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
8a / 8b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
9a / 9b	

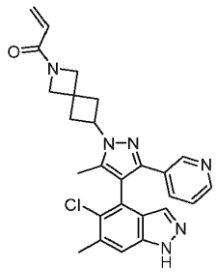
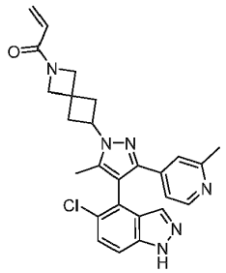
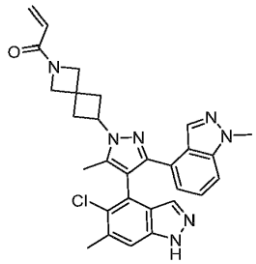
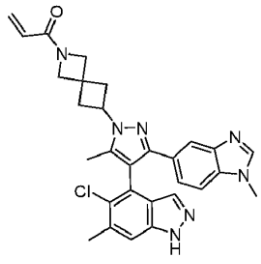
Eksempel	Struktur
	 4-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pikolinonitril
10a / 10b	 5-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)nikotinonitril
11a / 11b	 5-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pikolinonitril
12a / 12b	

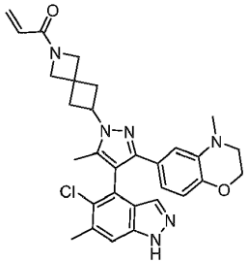
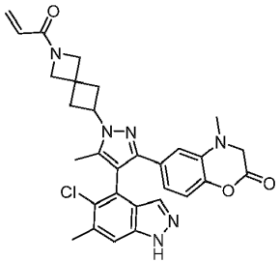
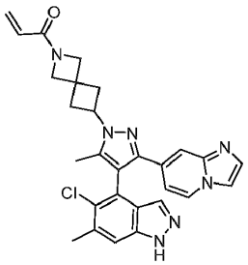
Eksempel	Struktur
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(1H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
13a / 13b	 1-(4-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl)-3-metylimidazolidin-2-on
14	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(1H-indazol-6-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
15a / 15b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
16a / 16b	

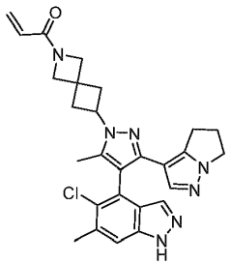
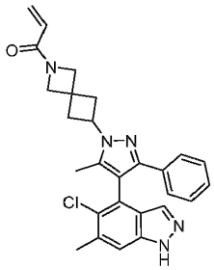
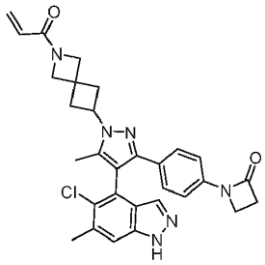
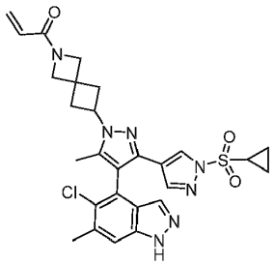
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-(dimetylamino)etyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
17a / 17b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(1-(2-morfolinoetyl)-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
18a / 18b	 (S)-1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(1-(2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
19a / 19b	

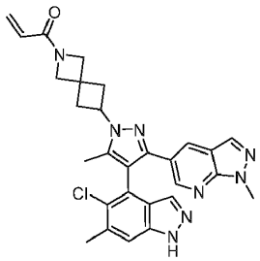
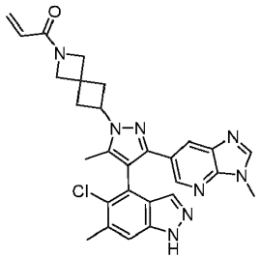
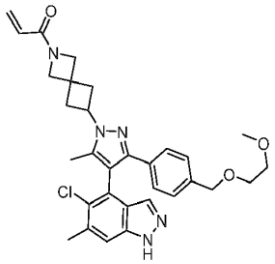
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
20a / 20b	 1-(6-(3-(6-amino-5-fluorpyridin-3-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
21a / 21b	 7-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-metyl-1,4-dihydroisokinolin-3(2H)-on
22a / 22b	

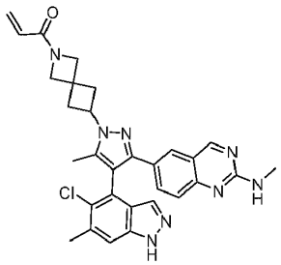
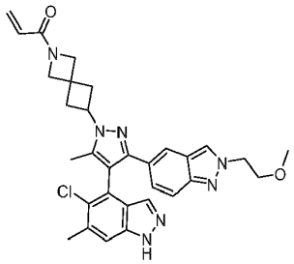
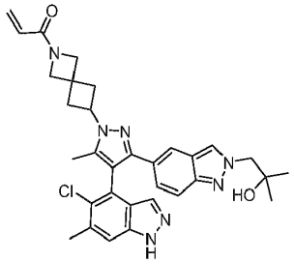
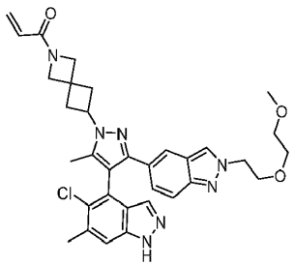
Eksempel	Struktur
	1-(6-(3-(1-acetylindolin-5-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
23a / 23b	 1-(6-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
24a / 24b	 5-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-metylindolin-2-on
26a / 26b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
27a / 27b	

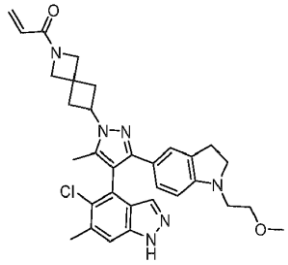
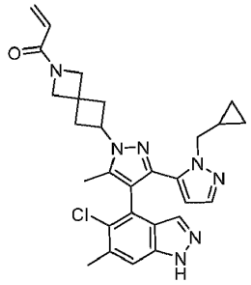
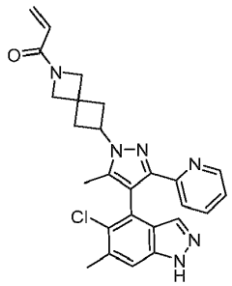
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
28a / 28b	 1-(6-(4-(5-klor-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
29a / 29b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
30a / 30b	

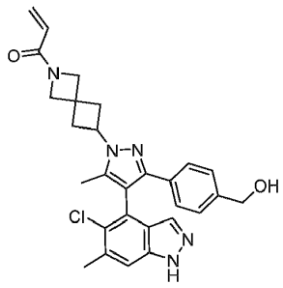
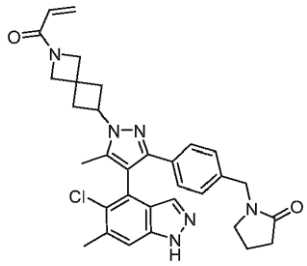
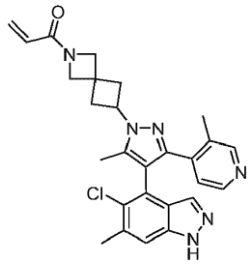
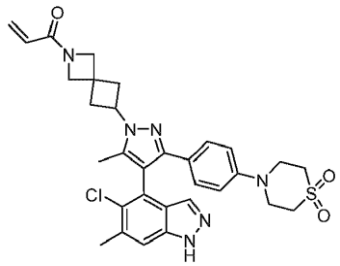
Eksempel	Struktur
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
31a /31b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
32a / 32b	 6-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-2-on
33a / 33b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
34a / 34b	

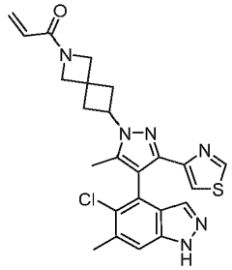
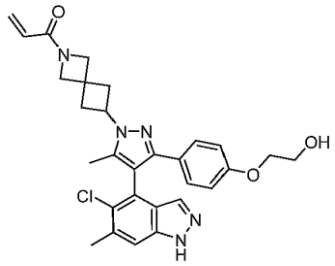
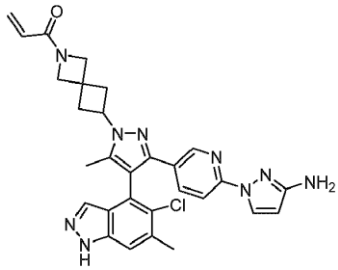
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
26a / 26b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
35a / 35b	 1-(4-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl)azetidin-2-on
36a / 36b	

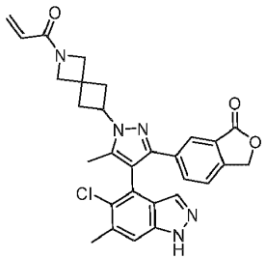
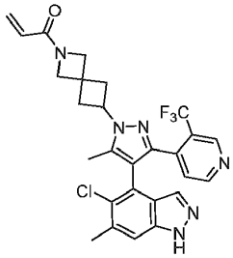
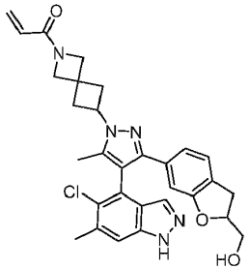
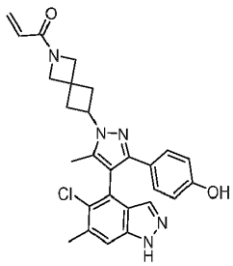
Eksempel	Struktur
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-1'-(syklopropylsulfonyl)-5-metyl-1H,1'H-[3,4'-bipyrazol]-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
37a / 37b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
38a / 38b	
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(3-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
39a / 39b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(4-((2-metoksyetoksy)metyl)fenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
40a / 40b	

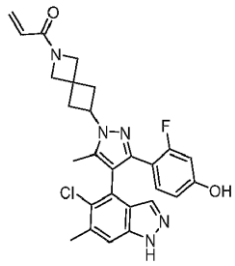
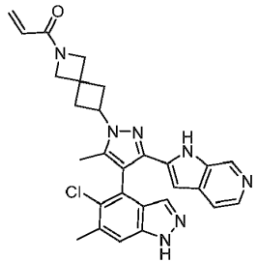
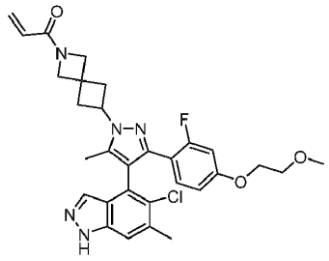
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(2-(metylamino)kinazolin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
41a / 41b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-metoksyetyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
42a / 42b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
43a / 43b	

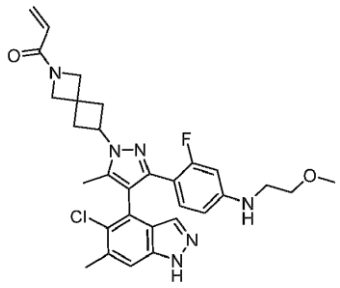
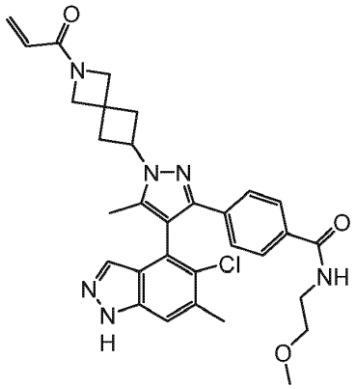
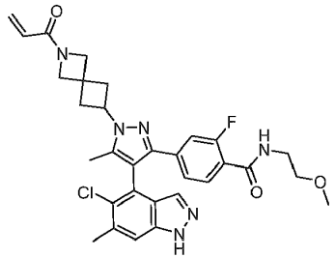
Eksempel	Struktur
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-(2-metoksyetoksy)etyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
44a / 44b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(1-(2-metoksyetyl)indolin-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
45a / 45b	
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-2'-(syklopropylmetyl)-5-metyl-1H,2'H-[3,3'-bipyrazol]-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
46a / 46b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
47a / 47b	

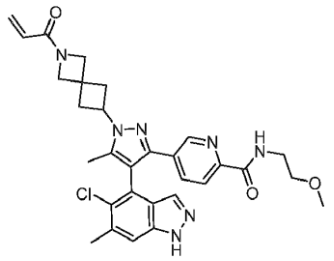
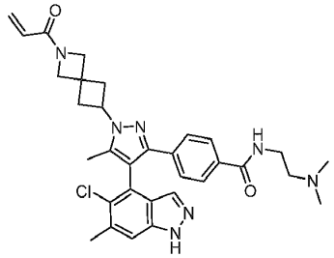
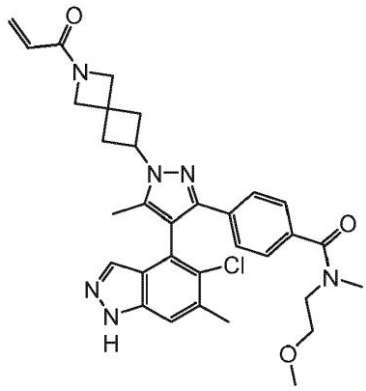
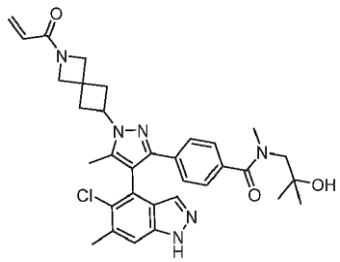
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
48	 1-(4-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)pyrrolidin-2-on
49a / 49b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(3-metylpyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
50a / 50b	

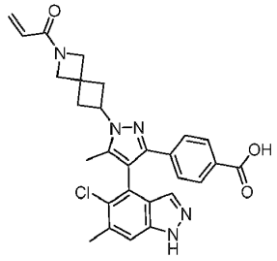
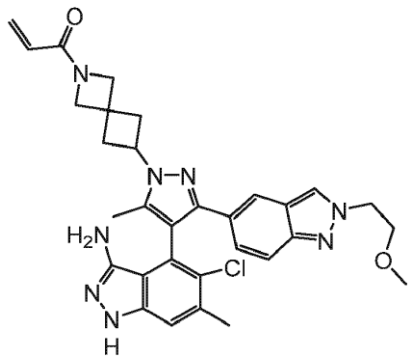
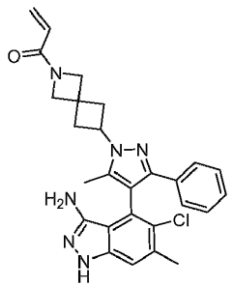
Eksempel	Struktur
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(4-(1,1-dioksidotiomorfolino)fenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
51a / 51b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(tiazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
52a / 52b	
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(4-(2-hydroksyetoksy)fenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
53	 1-(6-(3-(6-(3-amino-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
54a / 54b	

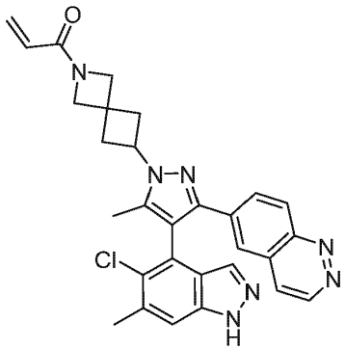
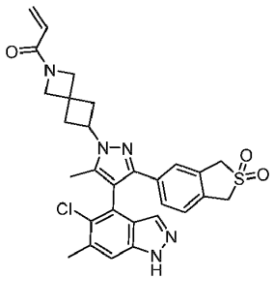
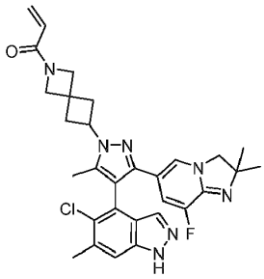
Eksempel	Struktur
	 6-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)isobenzofuran-1(3H)-on
55a / 55b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(3-(trifluormetyl)pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
56a / 56b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(hydroksymetyl)-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
57a / 57b	

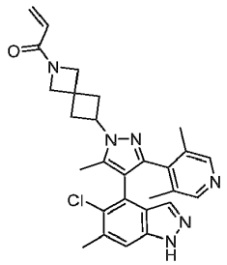
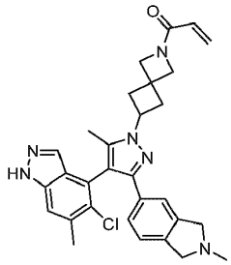
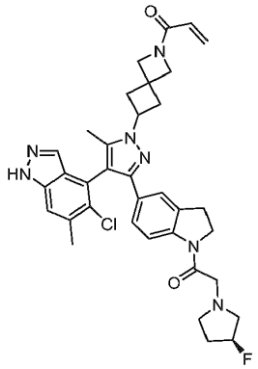
Eksempel	Struktur
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(4-hydroksyfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
58a / 58b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-fluor-4-hydroksyfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
59a / 59b	
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
60a / 60b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-fluor-4-(2-metoksyetoksy)fenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
61a / 61b	

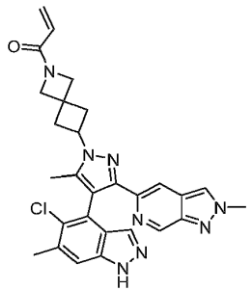
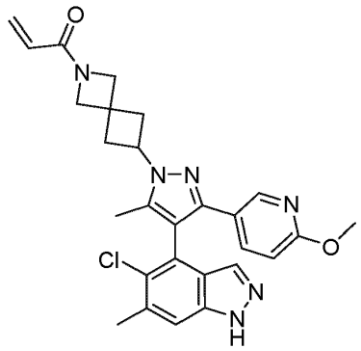
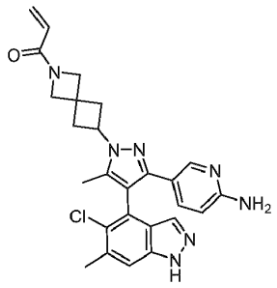
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-fluor-4-((2-metoksyetyl)amino)fenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
62a / 62b	 4-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-metoksyetyl)benzamid
63a / 63b	 4-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-fluor-N-(2-metoksyetyl)benzamid
64a / 64b	

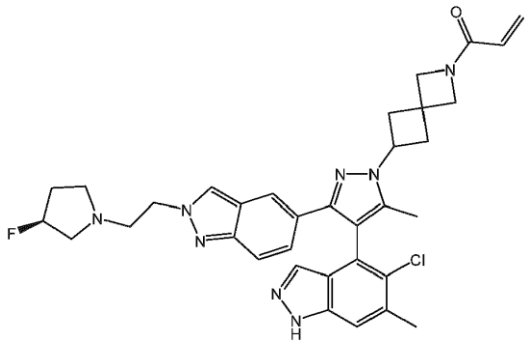
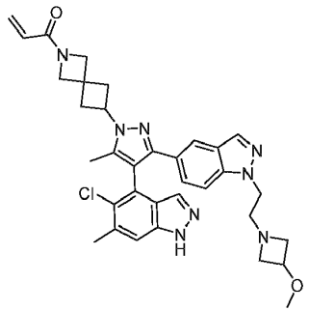
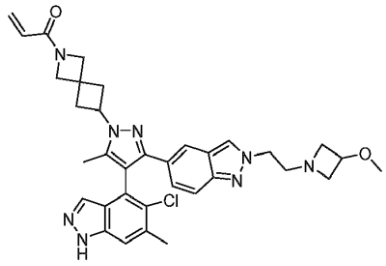
Eksempel	Struktur
	 5-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-metoksyetyl)pikolinamid
65a / 65b	 4-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)benzamid
66a / 66b	 4-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-metoksyetyl)-N-metylbenzamid
67a / 67b	

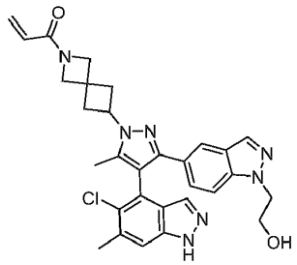
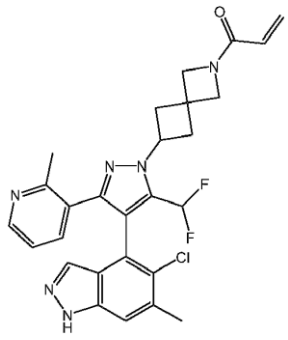
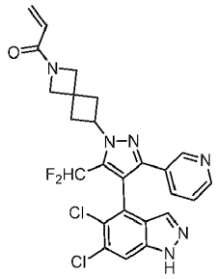
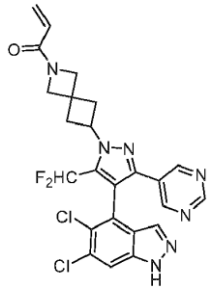
Eksempel	Struktur
	4-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-N-metylbenzamid
68a / 68b	 4-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzosyre
69a / 69b	 1-(6-(4-(3-amino-5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-metoksyetyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
70a / 70b	 1-(6-(4-(3-amino-5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
71a / 71b	

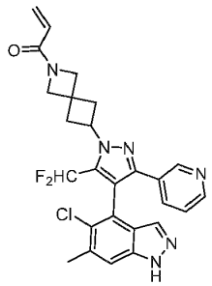
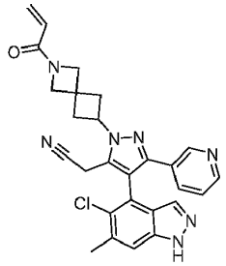
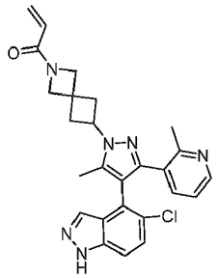
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(cinnolin-6-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
72a / 72b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2,2-dioksido-1,3-dihydrobenzo[c]tiofen-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
73a / 73b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(8-fluor-2,2-dimetyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
74a / 74b	

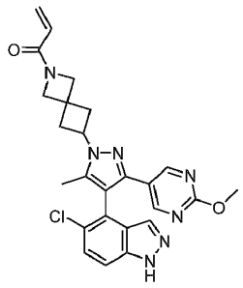
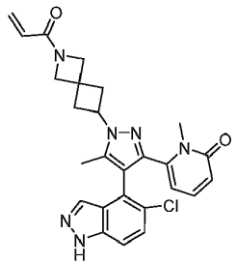
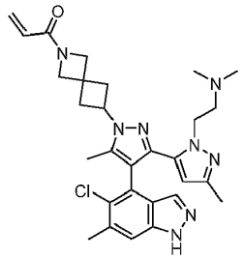
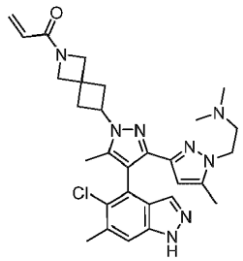
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(3,5-dimetylpyridin-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
75a / 75b	
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(2-metylisoindolin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
76a / 76b	 (S)-1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(1-(2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)acetyl)indolin-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
77	

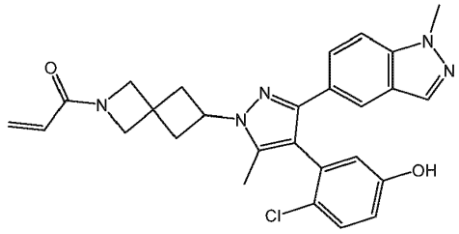
Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(2-metyl-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
78a	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(6-metoksypyridin-3-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
79a	 1-(6-(3-(6-aminopyridin-3-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
80a / 80b	

Eksempel	Struktur
	 (S)-1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)etyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
81a / 81b	
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(1-(2-(3-metoksyazetidin-1-yl)etyl)-1H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
82a / 82b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-(3-metoksyazetidin-1-yl)etyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
83a / 83b	

Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
84a / 84b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-(difluormetyl)-3-(2-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
85a / 85b	 1-(6-(4-(5,6-diklor-1H-indazol-4-yl)-5-(difluormetyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
86a / 86b	

Eksempel	Struktur
	1-(6-(4-(5,6-diklor-1H-indazol-4-yl)-5-(difluormetyl)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
87a / 87b	 1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-(difluormetyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
88	
	2-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl)acetonitril
89a / 89b	 1-(6-(4-(5-klor-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(2-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
90a / 90b	

Eksempel	Struktur
	 1-(6-(4-(5-klor-1H-indazol-4-yl)-3-(2-metoksypyrimidin-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
91a / 91b	 6-(1-(2-akryloyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-4-(5-klor-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on
92a / 92b	
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-2'-(2-(dimetylamino)etyl)-5,5'-dimetyl-1H,2'H-[3,3'-bipyrazol]-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
93a / 93b	

Eksempel	Struktur
	1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-1'-(2-(dimetylamino)etyl)-5,5'-dimetyl-1H,1'H-[3,3'-bipyrazol]-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on
94	 1-(6-(4-(2-klor-5-hydroksyfenyl)-5-metyl-3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on

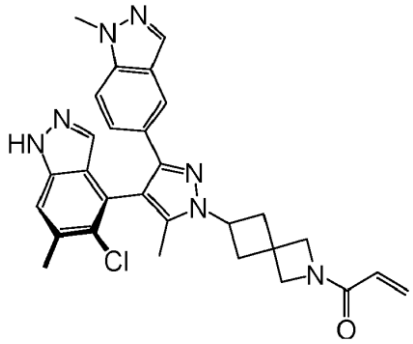
eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav.

19. Forbindelse ifølge krav 1, som velges blant:
a(*R*)-1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
a(*R*)(*S*)-1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(1-(2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
a(*R*)1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
a(*R*)1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-metoksyetyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
a(*R*)1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
a(*R*)1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-(2-metoksyetoksy)etyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
a(*R*)1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(4-(hydroksymetyl)fenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
a(*R*)1-(6-(4-(5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-fluor-4-(2-metoksyetoksy)fenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,

a(*R*)1-(6-(4-(3-amino-5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-(2-(2-metoksyetyl)-2H-indazol-5-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
a(*R*)1-(6-(4-(3-amino-5-klor-6-metyl-1H-indazol-4-yl)-5-metyl-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

20. Forbindelse ifølge krav 1, som velges blant:
1-{6-[(4*M*)-4-(5-klor-6-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-5-metyl-3-(1-metyl-1*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl}prop-2-en-1-on,
1-{6-[(4*M*)-4-(5-klor-6-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-3-(1-{2-[(3*S*)-3-fluorpyrrolidin-1-yl]etyl}-1*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl}prop-2-en-1-on,
1-{6-[(4*M*)-4-(5-klor-6-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-5-metyl-3-fenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl}prop-2-en-1-on,
1-(6-{(4*M*)-4-(5-klor-6-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-3-[2-(2-metoksyetyl)-2*H*-indazol-5-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
1-(6-{(4*M*)-4-(5-klor-6-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-3-[2-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-2*H*-indazol-5-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
1-{6-[(4*M*)-4-(5-klor-6-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-3-{2-[2-(2-metoksyetoksy)etyl]-2*H*-indazol-5-yl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl}prop-2-en-1-on,
1-(6-{(4*M*)-4-(5-klor-6-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-3-[4-(hydroksymetyl)fenyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
1-(6-{(4*M*)-4-(5-klor-6-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-3-[2-fluor-4-(2-metoksyetoksy)fenyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
1-(6-{(4*M*)-4-(3-amino-5-klor-6-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-3-[2-(2-metoksyetyl)-2*H*-indazol-5-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on,
1-{6-[(4*M*)-4-(3-amino-5-klor-6-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-5-metyl-3-fenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl}prop-2-en-1-on,
eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

21. Forbindelse ifølge krav 1 med den følgende struktur:



, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

22. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, for anvendelse som et medikament.

23. Forbindelse eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, for anvendelse ifølge krav 22, hvor anvendelsen er i behandlingen av en kreftsykdom som er **karakterisert ved** én eller flere mutasjoner av KRAS.

24. Forbindelse eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, for anvendelse ifølge krav 23, hvor anvendelsen er i behandlingen av en kreftsykdom valgt blant lungekreft, kolorektalkreft, pankreaskreft, livmorkreft og rektalkreft.

25. Forbindelse eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, for anvendelse ifølge krav 23 eller 24, hvor anvendelsen er i behandlingen av en kreftsykdom, hvor kreftsykdommen er en solid tumor.

26. Forbindelse eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller

et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, for anvendelse ifølge krav 23 eller 24, hvor anvendelsen er i behandlingen av lungekreftsykdom, hvor kreftsykdommen er ikke-småcellet lungekreft.

27. Forbindelse eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, for anvendelse ifølge krav 23 eller 24, hvor anvendelsen er i behandlingen av lungekreft, hvor kreften er ikke-småcellet lungekreft **karakterisert ved** en G12C-mutasjon av KRAS.

28. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 21, eller en stereoisomer derav, eller en atropisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av en atropisomer derav, og i det minste én farmasøytisk aksepterbart eksipiens.