



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3658148 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.09.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.10
(86)	European Application Nr.	18838274.1
(86)	European Filing Date	2018.07.26
(87)	The European Application's Publication Date	2020.06.03
(30)	Priority	2017.07.28, US, 201762538193 P 2018.07.20, US, 201862700990 P
(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
(73)	Proprietor	Turning Point Therapeutics, Inc., Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	CUI, Jingrong Jean, 10628 Science Center Drive, Ste. 200, San Diego California 92121, USA ROGERS, Evan W., 10628 Science Center Drive Ste. 200, San Diego California 92121, USA UNG, Jane, 10628 Science Center Drive Suite 200, San Diego California 92121, USA WHITTEN, Jeffrey, 10628 Science Center Drive Ste 200, San Diego California 92121, USA ZHAI, Dayong, 10628 Science Center Drive Ste. 200, San Diego California 92121, USA DENG, Wei, 10628 Science Center Drive Suite 200, San Diego California 92121, USA ZHANG, Xin, 10628 Science Center Drive Suite 200, San Diego California 92121, USA HUANG, Zhongdong, 10628 Science Center Drive Suite 200, San Diego California 92121, USA LIU, Jing, 10628 Science Center Drive Suite 200, San Diego California 92121, USA ZHANG, Han, 10628 Science Center Drive Suite 200, San Diego California 92121, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **MACROCYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF**

(56) References
Cited: WO-A1-2018/022911, WO-A1-2017/004342, WO-A1-2017/007759, WO-A1-2017/015367, US-A1- 2017 002 023, US-A1- 2016 339 027
STANLEY ET AL.: "Synergistic effects of various Her inhibitors in combination with IGF-1R, C-MET and Src targeting agents in breast cancer cell lines", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 7, 21 June 2017 (2017-06-21), pages 1 - 15, XP055575966

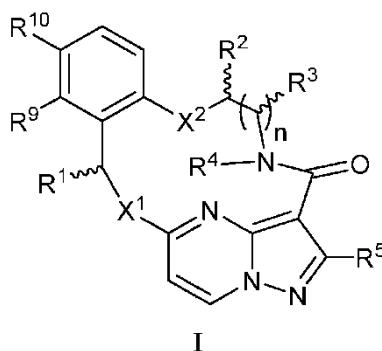
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

3658148

1

5 Patentkrav

1. Forbindelse med formel I



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

- 10 X^1 og X^2 uavhengig er $-CR^6R^7-$, S, S(O), S(O)₂, O eller N(R⁸);
- R^1 er H, deuterium, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-sykloalkyl, C₃-C₁₀-aryl, -C(O)OR⁸ eller -C(O)NR^{8R9}; hvor hvert hydrogenatom i C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-sykloalkyl og C₆-C₁₀-aryl uavhengig eventuelt er erstattet av deuterium, halogen, -OH, -CN, -OC₁-C₆-alkyl, -NH₂, -NH(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHC(O)C₁-C₆-alkyl, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)C₁-C₆-alkyl, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-C₆-alkyl, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)NHC₁-C₆-alkyl, -NHC(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHC(O)OC₁-C₆-alkyl, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)OC₁-C₆-alkyl, -NHS(O)(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)₂(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆-alkyl)₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂NH(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂N(C₁-C₆-alkyl)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆-alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -C(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -SC₁-C₆-alkyl, -S(O)C₁-C₆-alkyl, -S(O)₂C₁-C₆-alkyl, -S(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -S(O)₂NH(C₁-C₆-alkyl), -S(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆-alkyl)₂, -P(C₁-C₆-alkyl)₂, -P(O)(C₁-C₆-alkyl)₂, C₃-C₆-sykloalkyl eller 3- til 7-leddet heterosykloalkyl;
- 25 hver R² og R³ uavhengig er H, deuterium, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, -C(O)OR⁸ eller -C(O)NR^{8R9}; hvor hvert hydrogenatom i C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-sykloalkyl og C₆-C₁₀-aryl uavhengig eventuelt er erstattet av deuterium, halogen, -OH, -CN, -OC₁-C₆-alkyl, -NH₂, -NH(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHC(O)C₁-C₆-alkyl, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)C₁-C₆-alkyl, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-C₆-alkyl, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)NHC₁-C₆-alkyl, -NHC(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHC(O)OC₁-C₆-alkyl, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)OC₁-C₆-alkyl, -NHS(O)(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)₂(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆-alkyl)₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂NH(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂N(C₁-C₆-alkyl)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆-alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -C(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -SC₁-C₆-alkyl, -S(O)C₁-C₆-alkyl, -S(O)₂C₁-C₆-alkyl, -S(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -S(O)₂NH(C₁-C₆-alkyl), -S(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆-alkyl)₂, -P(C₁-C₆-alkyl)₂, -P(O)(C₁-C₆-alkyl)₂, C₃-C₆-sykloalkyl eller 3- til 7-leddet heterosykloalkyl;
- 30

3658148

2

5 alkyl)C(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHC(O)OC₁-C₆-alkyl, -N(C₁-C₆-alkyl)C(O)OC₁-C₆-alkyl, -NHS(O)(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)₂(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆-alkyl), -NHS(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆-alkyl)₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂NH(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -N(C₁-C₆-alkyl)S(O)₂N(C₁-C₆-alkyl)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆-alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -C(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -SC₁-C₆-alkyl, -S(O)C₁-C₆-alkyl, -S(O)₂C₁-C₆-alkyl, -S(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -S(O)₂NH(C₁-C₆-alkyl), -S(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆-alkyl)₂, -P(C₁-C₆-alkyl)₂, -P(O)(C₁-C₆-alkyl)₂, C₃-C₆-sykloalkyl eller 3- til 7-leddet heterosykloalkyl; eller R² og R³, tatt sammen med de karbonatomene som de er tilknyttet, eventuelt danner et C₅-C₇-sykloalkyl eller et 5- til 7-leddet heterosykloalkyl; eller R² og R⁴, tatt sammen med de atomene som de er tilknyttet, eventuelt danner et 5- til 7-leddet heterosykloalkyl;

15 R⁴ er H, C₁-C₆-alkyl eller 3- til 7-leddet heterosykloalkyl, hvor hvert hydrogenatom i C₁-C₆-alkyl eller 3- til 7-leddet heterosykloalkyl uavhengig eventuelt er erstattet av halogen, -OH, -CN, -OC₁-C₆-alkyl, -NH₂, -NH(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆-alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-alkyl), -C(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂, C₃-C₆-sykloalkyl eller monosyklisk 5- til 7-leddet heterosykloalkyl;

20 R⁵ er -NR^{6R7};

hver R⁶, R⁷ og R⁸ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl og C₃-C₆-sykloalkyl; hvor hvert hydrogenatom i C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl og C₃-C₆-sykloalkyl uavhengig eventuelt er erstattet av deuterium, fluor, klor, brom, -OH, -CN, -OC₁-C₆-alkyl, -NH₂, -NH(C₁-C₆-alkyl), -N(C₁-C₆-alkyl)₂, C₃-C₇-sykloalkyl, 3- til 7-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 5- til 7-leddet heteroaryl, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆-alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-alkyl) eller -C(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂;

25 R⁹ er H, fluor, klor, brom, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆-alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-alkyl) og -C(O)N(C₁-C₆-alkyl)₂;

30 R¹⁰ er H, fluor, klor eller brom; og

n er 1 eller 2.

2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R⁹ er -CN.

35

3. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R¹⁰ er F.

3658148

3

- 5 4. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^6 og R^7 er H.
5. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X^1 er $N(R^8)$.
- 10 6. Forbindelse ifølge krav 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^8 er C_1 - C_6 -alkyl, hvor hvert hydrogenatom uavhengig eventuelt er erstattet av fluor, klor, brom, -OH, -CN, -OC $_1$ - C_6 -alkyl, -NH $_2$, -NH(C_1 - C_6 -alkyl), -N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, C_3 - C_7 -sykloalkyl, 3- til 7-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, 5- til 7-leddet heteroaryl, -CO $_2$ H, -C(O)OC $_1$ - C_6 -alkyl, -C(O)NH $_2$, -C(O)NH(C_1 - C_6 -alkyl) eller -C(O)N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$.
- 15 7. Forbindelse ifølge krav 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^8 er etyl, propyl, isopropyl eller metylsyklopropyl.
8. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X^2 er O.
- 20 9. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, -C(O)OR 7 eller -C(O)NR 7 R 8 ; hvor hvert hydrogenatom i C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl og C_6 - C_{10} aryl uavhengig eventuelt er erstattet av deuterium, halogen, -OH, -CN, -OC $_1$ - C_6 -alkyl, -NH $_2$, -NH(C_1 - C_6 -alkyl), -N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -NHC(O) C_1 - C_6 -alkyl, -N(C_1 - C_6 -alkyl)C(O) C_1 - C_6 -alkyl, -NHC(O)NH $_2$, -NHC(O)NHC $_1$ - C_6 -alkyl, -N(C_1 - C_6 -alkyl)C(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 -alkyl)C(O)NHC $_1$ - C_6 -alkyl, -NHC(O)N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -N(C_1 - C_6 -alkyl)C(O)N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -NHC(O)OC $_1$ - C_6 -alkyl, -N(C_1 - C_6 -alkyl)C(O)OC $_1$ - C_6 -alkyl, -NHS(O)(C_1 - C_6 -alkyl), -NHS(O) $_2$ (C_1 - C_6 -alkyl), -N(C_1 - C_6 -alkyl)S(O)(C_1 - C_6 -alkyl), -N(C_1 - C_6 -alkyl)S(O) $_2$ (C_1 - C_6 -alkyl), -NHS(O)NH $_2$, -NHS(O) $_2$ NH $_2$, -N(C_1 - C_6 -alkyl)S(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 -alkyl)S(O) $_2$ NH $_2$, -NHS(O)NH(C_1 - C_6 -alkyl), -NHS(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 -alkyl), -NHS(O)N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -NHS(O) $_2$ N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -N(C_1 - C_6 -alkyl)S(O)NH(C_1 - C_6 -alkyl), -N(C_1 - C_6 -alkyl)S(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 -alkyl), -N(C_1 - C_6 -alkyl)S(O)N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -N(C_1 - C_6 -alkyl)S(O) $_2$ N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -CO $_2$ H, -C(O)OC $_1$ - C_6 -alkyl, -C(O)NH $_2$, -C(O)NH(C_1 - C_6 -alkyl), -C(O)N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -SC $_1$ - C_6 -alkyl, -S(O) C_1 - C_6 -alkyl, -S(O) $_2$ C_1 - C_6 -alkyl, -S(O)NH(C_1 - C_6 -alkyl), -S(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 -alkyl), -S(O)N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -S(O) $_2$ N(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -P(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, -P(O)(C_1 - C_6 -alkyl) $_2$, C_3 - C_6 -sykloalkyl eller 3- til 7-leddet heterosykloalkyl, og R^3 er H.
- 30 10. Forbindelse ifølge krav 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er C_1 - C_6 -alkyl, eller hvor R^2 er metyl.

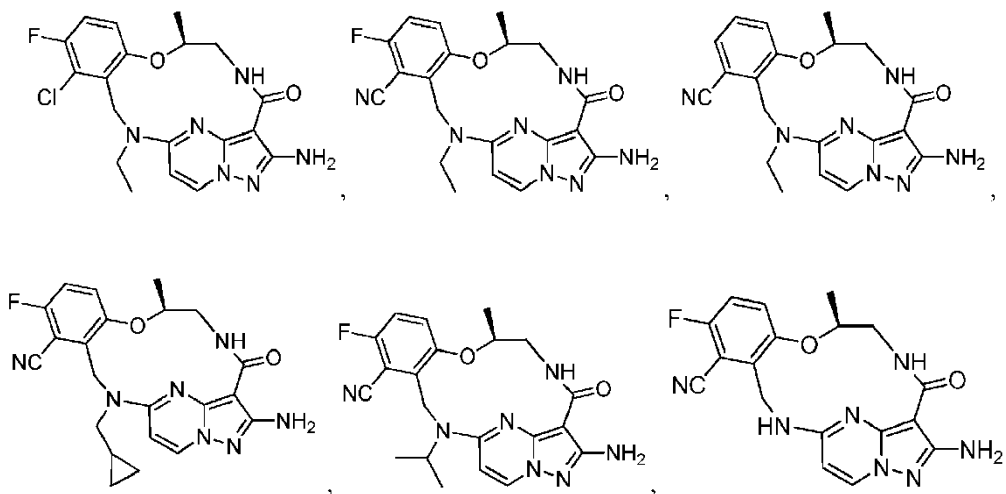
3658148

4

- 5 11. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er H og R^3 er H, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, $-C(O)OR^7$ eller $-C(O)NR^7R^8$; hvor hvert hydrogenatom i C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl og C_6 - C_{10} -aryl uavhengig eventuelt er erstattet av deuterium, halogen, -OH, -CN, $-OC_1$ - C_6 -alkyl, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 -alkyl), $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-NHC(O)C_1$ - C_6 -alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $C(O)C_1$ - C_6 -alkyl, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHC_1$ - C_6 -alkyl,
- 10 $N(C_1$ - C_6 -alkyl) $C(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $C(O)NHC_1$ - C_6 -alkyl, $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $C(O)N(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-NHC(O)OC_1$ - C_6 -alkyl, $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $C(O)OC_1$ - C_6 -alkyl, $-NHS(O)(C_1$ - C_6 -alkyl), $-NHS(O)_2(C_1$ - C_6 -alkyl), $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $S(O)(C_1$ - C_6 -alkyl), $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $S(O)_2(C_1$ - C_6 -alkyl), $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $S(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)NH(C_1$ - C_6 -alkyl), $-NHS(O)_2NH(C_1$ - C_6 -alkyl), $-NHS(O)N(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-NHS(O)_2N(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $S(O)NH(C_1$ - C_6 -alkyl), $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $S(O)_2NH(C_1$ - C_6 -alkyl), $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $S(O)N(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 -alkyl) $S(O)_2N(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$ - C_6 -alkyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 -alkyl), $-C(O)N(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-SC_1$ - C_6 -alkyl, $-S(O)C_1$ - C_6 -alkyl, $-S(O)_{2C_1}$ - C_6 -alkyl, $-S(O)NH(C_1$ - C_6 -alkyl), $-S(O)_2NH(C_1$ - C_6 -alkyl), $-S(O)N(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-S(O)_2N(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-P(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, $-P(O)(C_1$ - C_6 -alkyl) $_2$, C_3 - C_6 -sykloalkyl eller 3- til 7-leddet heterosykloalkyl, eller hvor R^2 og R^3 er H.

20

12. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av

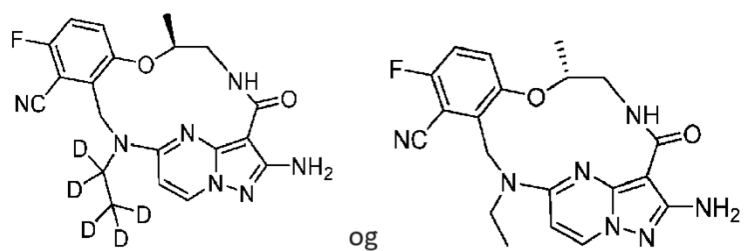


25

3658148

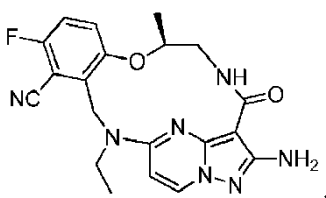
5

5



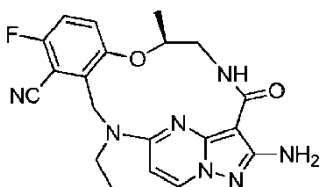
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 13. Forbindelse ifølge krav 1, med strukturen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 14. Forbindelse ifølge krav 1, med strukturen:



15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1
20 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og minst én eller flere av en farmasøytisk
akseptabel tynner, bærer eller tilsetning.

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for bruk ved behandling av en kreft hos
en pasient.