



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3743420 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.15
(86)	European Application Nr.	19702694.1
(86)	European Filing Date	2019.01.25
(87)	The European Application's Publication Date	2020.12.02
(30)	Priority	2018.01.25, GB, 201801226
(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	Redx Pharma Plc, Block 33F Mereside Alderley Park, Alderley Edge, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia
(72)	Inventor	JONES, Clifford, D., Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia BUNYARD, Peter, Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia PITT, Gary, Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia BYRNE, Liam, Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia PESNOT, Thomas, Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia GUISOT, Nicolas, E.S., Redx Pharma PLC Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

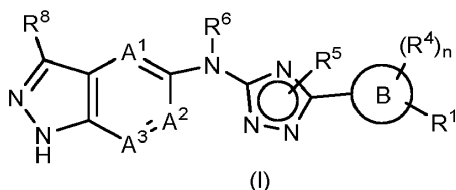
(54)	Title	HETEROCYCLYLAMINO-SUBSTITUTED TRIAZOLES AS MODULATORS OF RHO-ASSOCIATED PROTEIN KINASE
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2012/084704 US-A1- 2011 190 355 WO-A2-2006/135383 WO-A1-2016/138335
------	-------------------	--

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/>

PATENTKRAV

1. Forbindelse av formel (I) og farmasøytisk akseptable salter derav:



hvor

- 5 A^1 , A^2 eller A^3 er hver uavhengig valgt fra CH, CR^7 eller N;
 B representerer et 5- til 10-leddet karbocyklisk ringsystem eller et 5- til 10-leddet heterosyklisk ringsystem;
 R^1 er $L-R^2$, hvor
 L er en binding eller $-L^1-L^2-$,
 10 hvor L^1 er valgt fra: en binding, $-(CR^A R^B)_{1-3}-$, $-O(CR^A R^B)_{1-3}-$, $-(CR^A R^B)_{0-3}O-$ og $-NR^C(CR^A R^B)_{1-3}-$; og
 L^2 er valgt fra: en binding, $-(CR^A R^B)_{1-3}-$, $-O-$, $-NR^D-$, $-C(O)NR^D-$, $-NR^D C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2 NR^D-$, $-NR^D S(O)_2-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^D)-$, $-NR^D C(O)NR^E-$, $-OC(O)NR^D-$ og $-C(O)NR^D S(O)_2-$; og
 15 R^2 er valgt fra: H, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-OR^F$, C_{1-6} alkyl substituert med $-NR^F R^G$, C_{1-4} halogenalkyl substituert med $-OR^F$, C_{3-8} sykloalkyl substituert med OH, C_{1-4} alkyl substituert med 3- til 8-leddet heterosykloalkyl, C_{1-4} alkyl substituert med 6-leddet heteroaryl, $-(CR^H R^I)_{1-3}OR^F$, $-(CR^H R^I)_{1-3}NR^F R^G$, $-(CR^N R^O)_{1-3}C(O)OR^F$, $-(CR^N R^O)_{1-3}C(O)NR^F R^G$, C_{3-10} karbocyklisk ringsystem og 3- til 10-leddet heterosyklisk
 20 ringsystem, hvor det karbocykliske ring- eller heterosykliske ringsystemet er usubstituert eller substituert med: $=O$, $-NR^F R^G$, $-C(O)R^F$, halogen, $-CN$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl eller C_{1-4} alkyl substituert med $-OR^F$;
 R^4 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra: halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, $-CN$, $-OR^J$, $=O$, C_{1-4} alkyl substituert med $-OR^J$, $-NR^J R^K$, C_{1-4} alkyl substituert med $-NR^J R^K$,
 25 C_{3-8} sykloalkyl, C_{1-4} alkyl substituert med C_{3-8} sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosykloalkyl og C_{1-4} alkyl substituert med 3- til 8-leddet heterosykloalkyl;
 R^5 er valgt fra: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl substituert med $-OR^L$, C_{1-4} alkyl substituert med $-NR^L R^L$, C_{3-8} sykloalkyl, substituert eller usubstituert fenyl, 3- til 8-leddet heterosykloalkyl,
 C_{1-4} alkyl substituert med C_{3-8} sykloalkyl, C_{1-4} alkyl substituert med 3- til 8-leddet
 30 heterosykloalkyl og substituert eller usubstituert 5- eller 6-leddet heteroaryl, hvor fenyl- eller heteroarylgruppen kan være substituert med 1 eller 2 R^9 ;

R^6 er valgt fra: H og C_{1-4} alkyl;

R^7 er valgt fra: H, halogen, $-OR^M$, C_{1-4} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-4} alkenyl, $-CN$ og C_{3-8} sykloalkyl;

R^8 er valgt fra: H, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, $-CN$ og C_{3-8} sykloalkyl;

5 R^9 er valgt fra halogen eller C_{1-4} alkyl;

n er 0, 1 eller 2;

R^A og R^B er valgt fra H, C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} halogenalkyl eller R^A og R^B sammen med atomet som de er festet til danner en 3- til 6-leddet sykloalkylring eller en 3- til 6-leddet heterosykloalkylring;

10 R^C , R^D , R^E , R^F og R^G er hver uavhengig valgt fra H, C_{1-4} alkyl og C_{1-4} halogenalkyl;

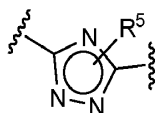
R^H og R^I er hver H bortsett fra ett par av R^H og R^I på det samme karbonatomet, sammen med det karbonatomet, danner en 3- til 6-leddet sykloalkylring eller en 3- til 6-leddet heterosykloalkylring; og

15 R^J , R^K , R^L , R^M , R^N og R^O er hver uavhengig ved hver forekomst valgt fra H eller C_{1-4} alkyl.

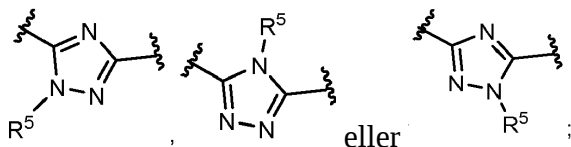
2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori A^1 , A^2 og A^3 er hver uavhengig valgt fra: C-H, C-F, C-Cl, C-Me, C-Et, C-*i*-Pr, C-syklopropyl, C-etenyl, C-propenyl, C-CN, C-CF₃ eller N; og/eller hvori R^8 er H, Cl, F, CN eller Me; og/eller hvori R^6 er valgt fra H eller metyl.

20

3. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori

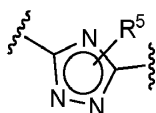


er:

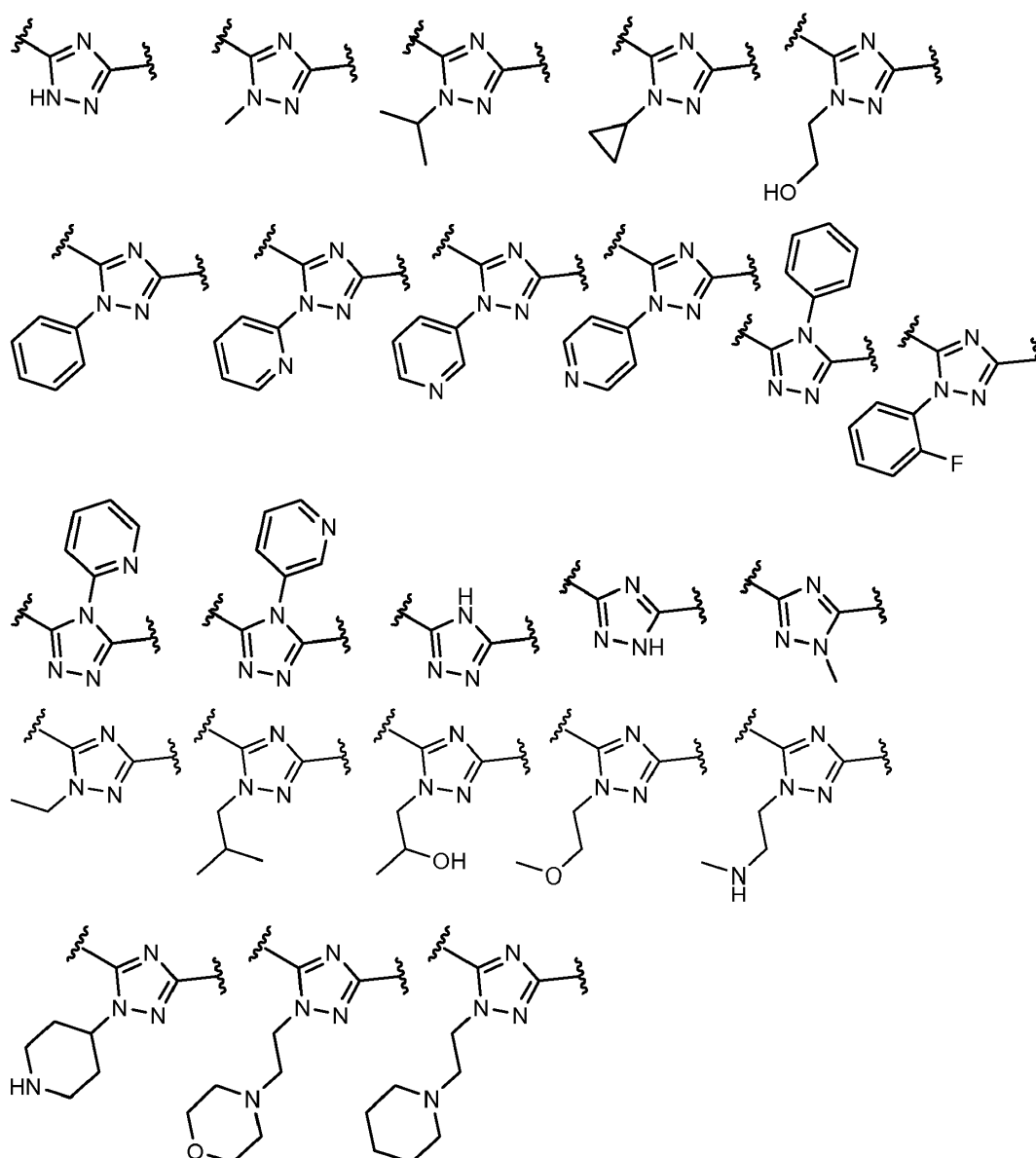


25

eller hvori

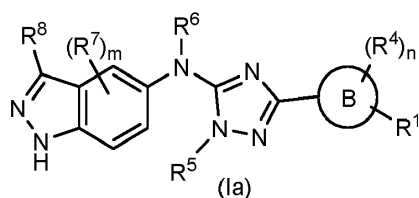


er valgt fra:



5

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori forbindelsen er en forbindelse av formel (Ia):



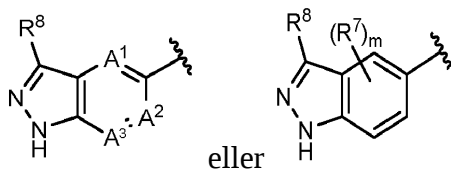
10

hvori m er 1 eller 2.

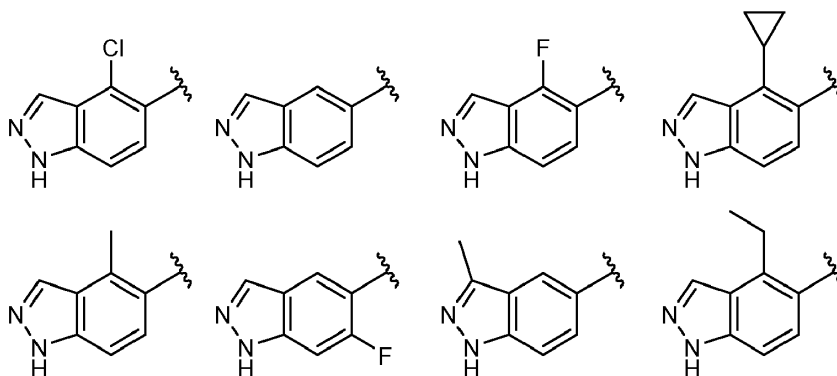
5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori R^5 er valgt fra: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl substituert med $-OR^L$, C_{1-4} alkyl substituert med $-NR^L R^L$, C_{3-8} sykloalkyl, substituert eller usubstituert fenyl, C_{1-4} alkyl substituert med et 3- til 8-leddet heterosykloalkyl,

og substituert eller usubstituert 5- eller 6-leddet heteroaryl, hvori fenyl- eller heteroarylgruppen kan være substituert med 1 eller 2 R⁹.

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori



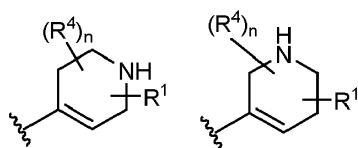
er valgt fra:



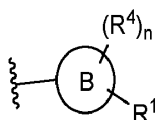
7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori B er valgt fra: en 5- eller 6-leddet karbocyklisk ring som er aromatisk eller umettet, en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring som er aromatisk eller umettet, et 9- eller 10-leddet karbocyklisk bisyklisk ringsystem, eller et 9- eller 10-leddet heterosyklisk bisyklisk ringsystem, hvori det bisykliske ringsystemet enten er aromatisk eller en av ringene i det bisykliske ringsystemet er aromatisk eller umettet og den andre ringen er mettet;

eventuelt hvori B er valgt fra: en 6-leddet karbocyklisk ring, og et 10-leddet heterosyklisk kondensert bisyklisk ringsystem;

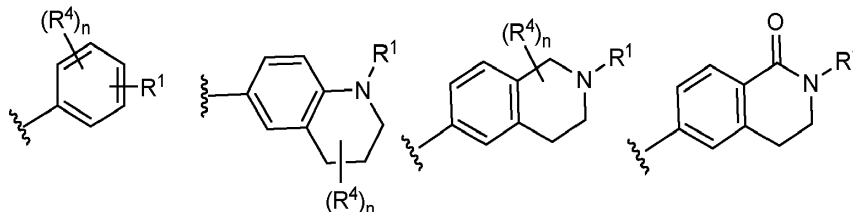
videre eventuelt hvori B er valgt fra: fenyl, pyrazol, pyridyl, piperidyl, azaindol, isoindolin, tetrahydroisokinolin, tetrahydroisokinolon, furan, indazol, benzpyrazol, pyrimidin, pyridon, tetrahydropyridin, dihydropyran, syklopenten, sykloheksenyl, kroman, kromanon, benzodioksan, tetrahydronaftalen, dihydrobenzoksazin, benzomorfolin, tetrahydrokinolin, naftyridin, kinolin, isokinolin og dihydroisobenzofuran eller B er:



8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori



er valgt fra:



5

9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori L^1 er valgt fra: en binding, $-(CR^A R^B)_{1-3}-$ og $-O(CR^A R^B)_{1-3}-$;

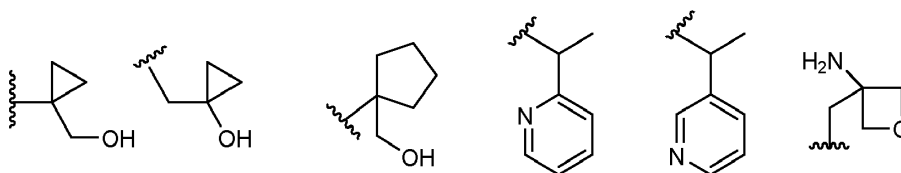
og/eller hvori L^2 kan velges fra: en binding, $-NR^D-$, $-C(O)NR^D-$, $-NR^D C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-NR^D C(O)NR^E-$ og $-OC(O)NR^D-$.

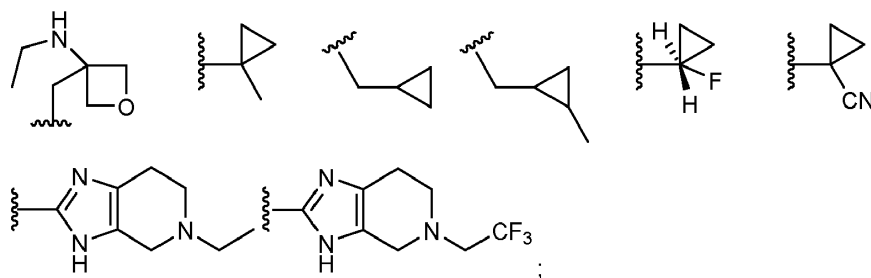
10

10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori R^A og R^B er uafhængig valgt fra H, C_{1-4} alkyl og C_{1-4} halogenalkyl og/eller R^C og R^D er uafhængig valgt fra H og metyl;

og/eller hvori R^2 er valgt fra: H, CN, metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *tert*-butyl, sek-butyl, *tert*-pentyl, allyl, propargyl, difluoretyl, difluorpropyl, trifluoretyl, trifluorpropyl, trifluorisopropyl, isopropanol, *n*-butanol, sek-butanol, propanol, *tert*-butanol, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklopropanol, syklobutanol, syklopentanol, sykloheksanol, sykloheptanol, aziridiny, *N*-acetylaziridiny, *N*-alkylaziridiny, azetidiny, *N*-acetylazetidiny, *N*-alkylazetidiny, 2-metylpropan-2-amin, fenyl, klorfenyl, pyrrolidiny, difluorpyrrolidiny, trifluoretylpyrrolidiny, *N*-metylpyrrolidiny, tetrahydrofurany, sulfolany, dihydropyran, tetrahydropyrany, tetrahydropyranoimidazolyl, morfoliny, imidazolyl, etyltetrahydroimidazopyridin, metylimidazolyl, piperaziny, *N*-metylpiperaziny, trifluormetylpiperaziny, oksadiazolyl, dimetyldihydroooksazolyl, pyrazolyl, *N*-metylpyrazolyl, etylpyrazolyl, 4-pyridon, 2-pyridon, pyridyl, metyl substitueret med tetrahydrofuran, etyl substitueret med pyridin, etyl substitueret med $-NMe_2$, etyl substitueret med OMe, etyl substitueret med OH; eller valgt fra:

25

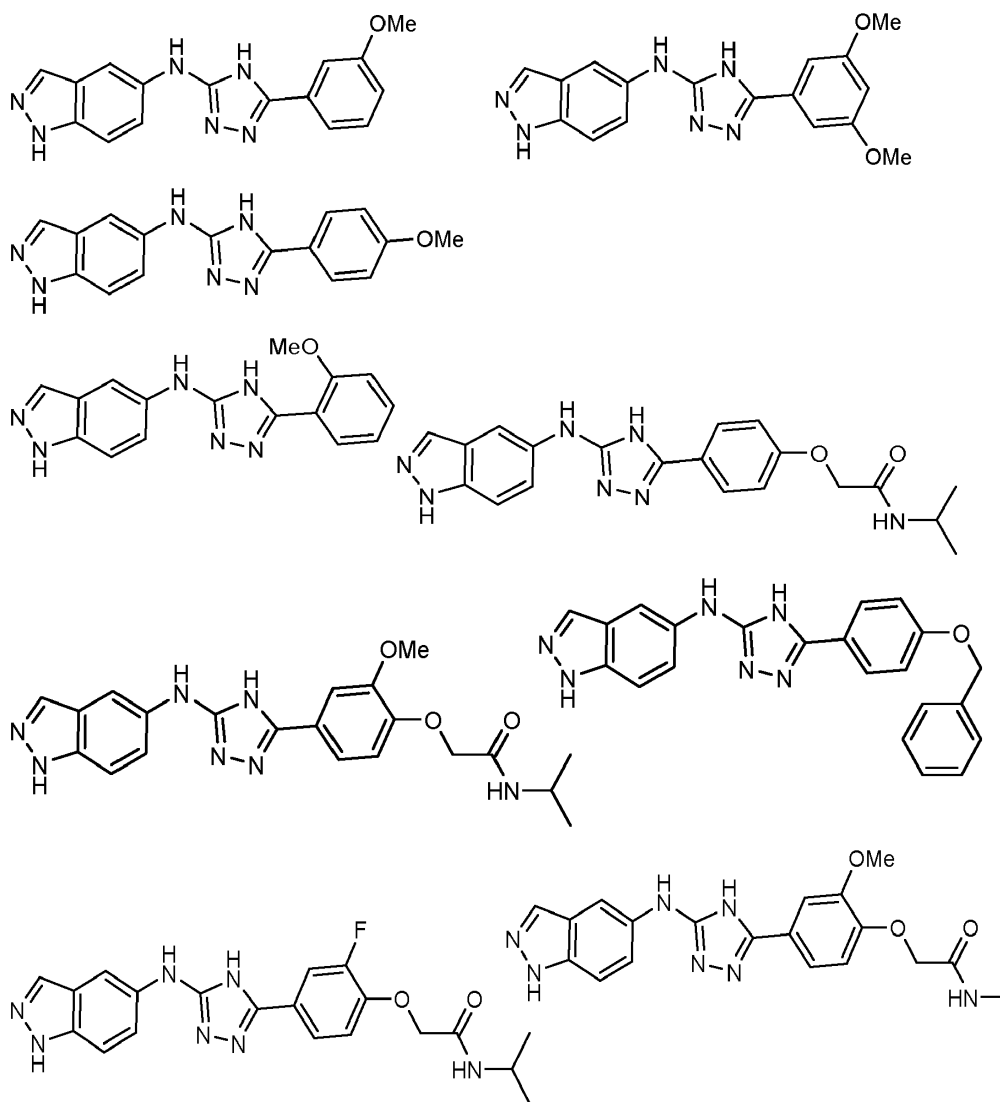




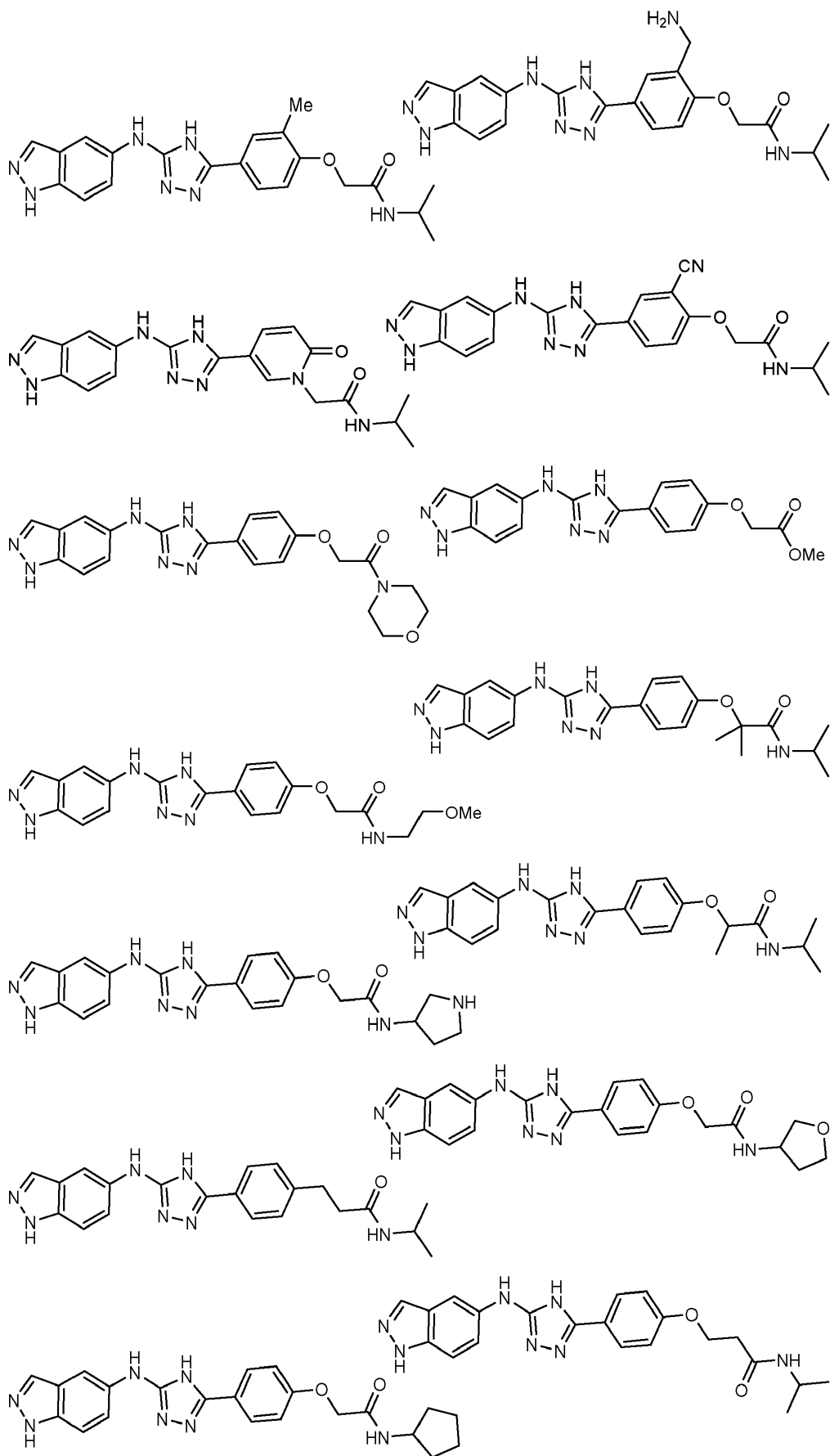
og/eller hvori R^4 er F, Cl, metyl, CF_3 , Et, *i*Pr, CN, OH, OMe, *Oi*-Pr, =O, CH_2OH , CH_2OMe , NH_2 , NMe_2 , CH_2NH_2 , CH_2NMe_2 eller morfolinyl.

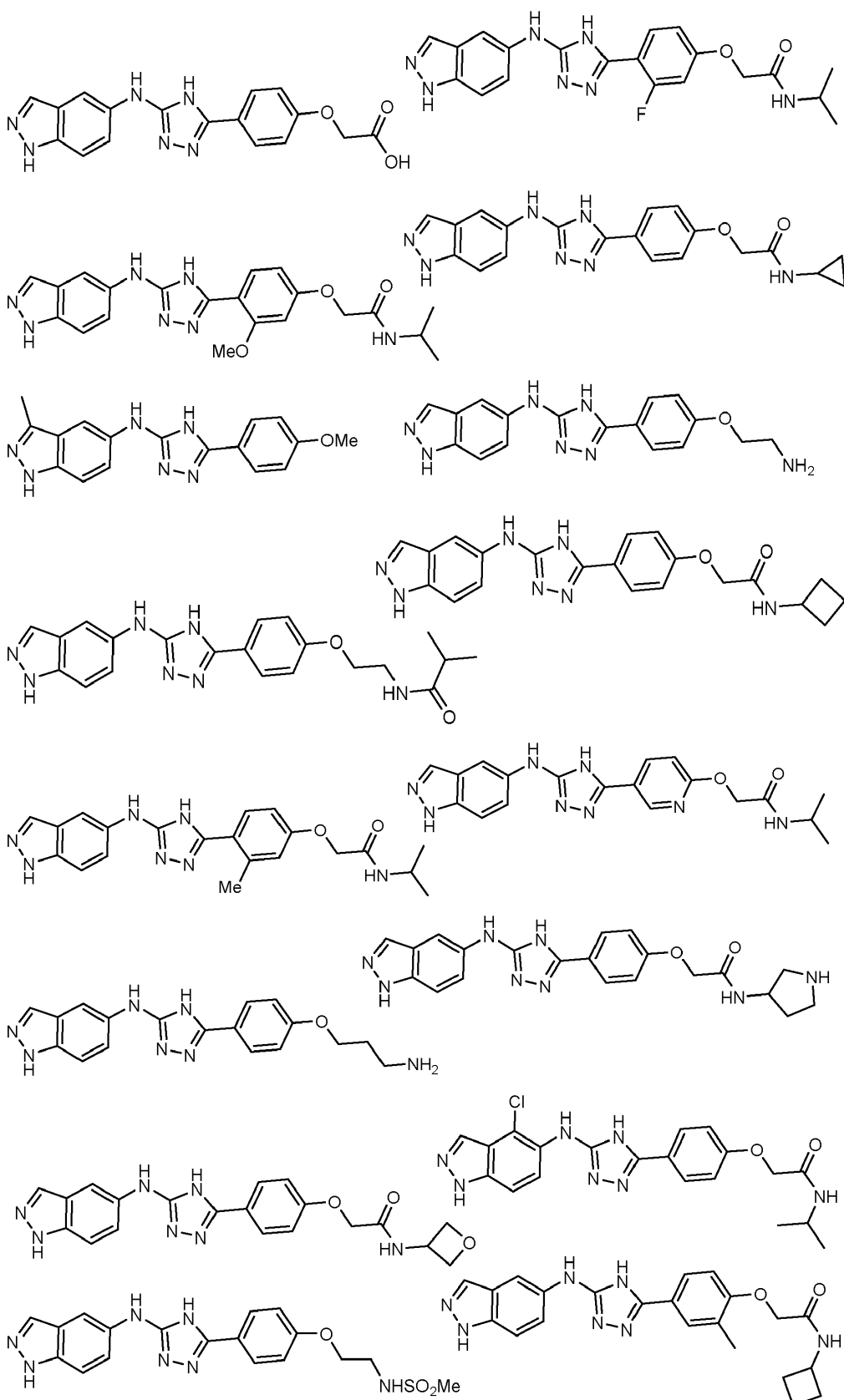
5

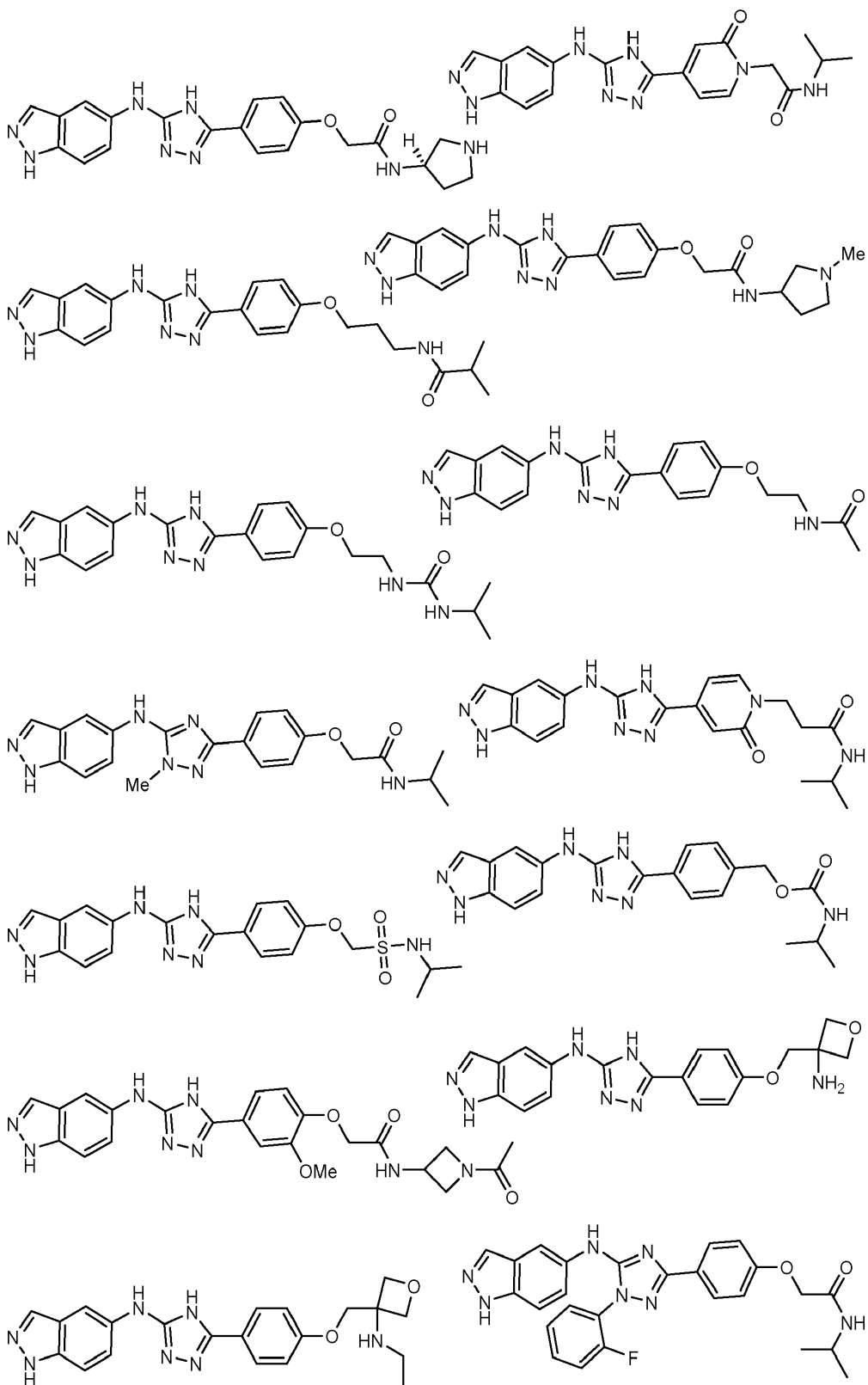
11. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er valgt fra:

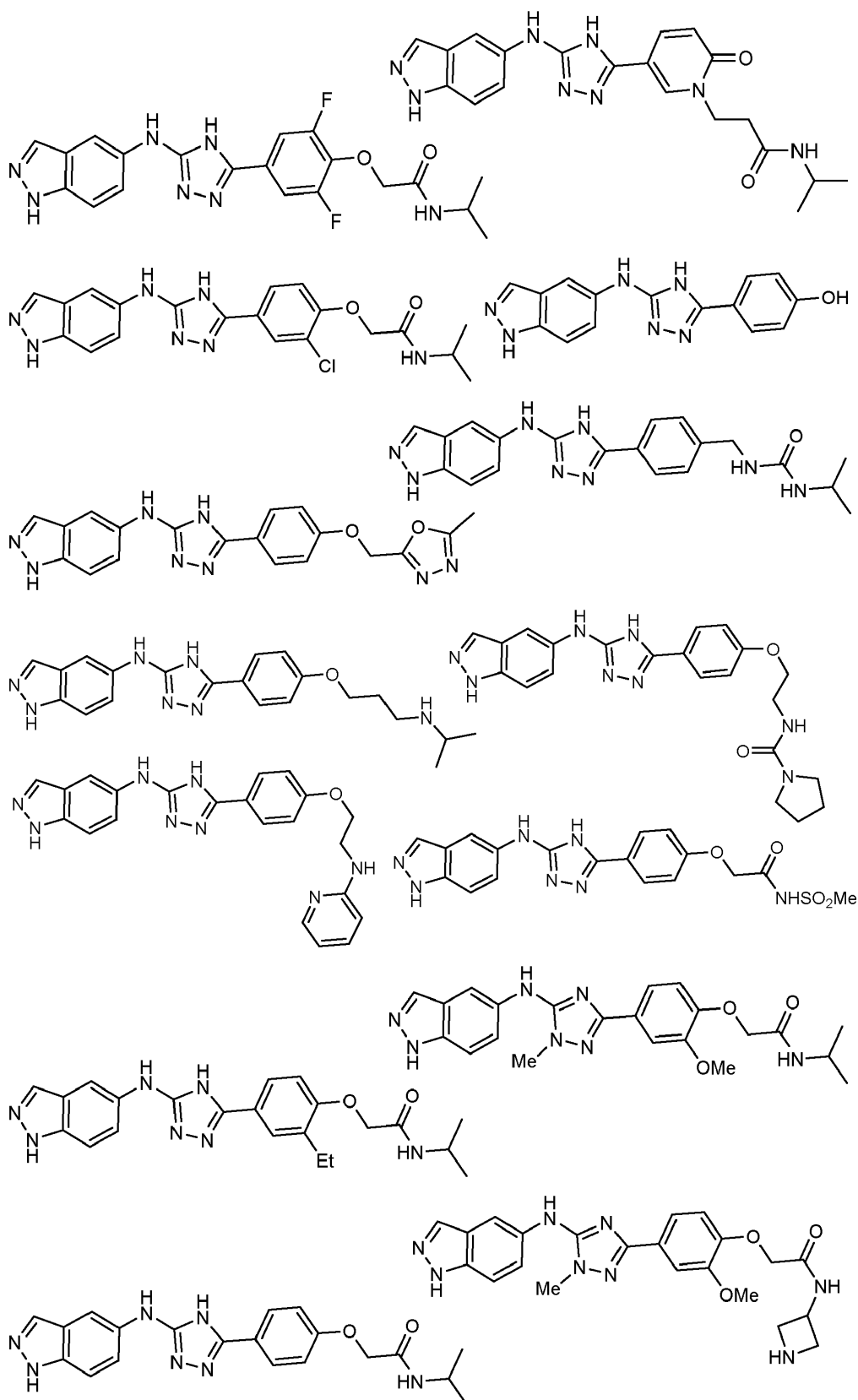


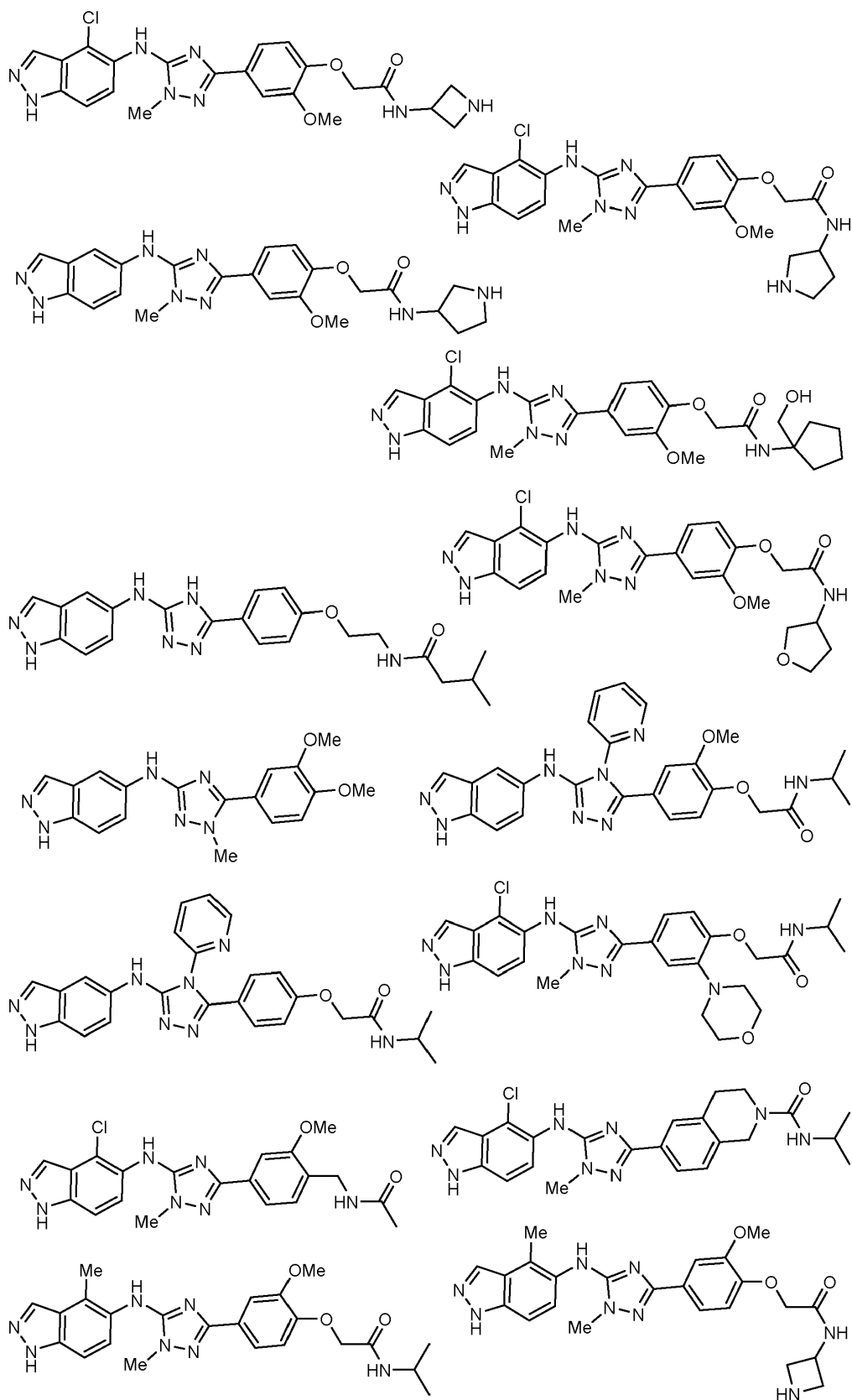
10



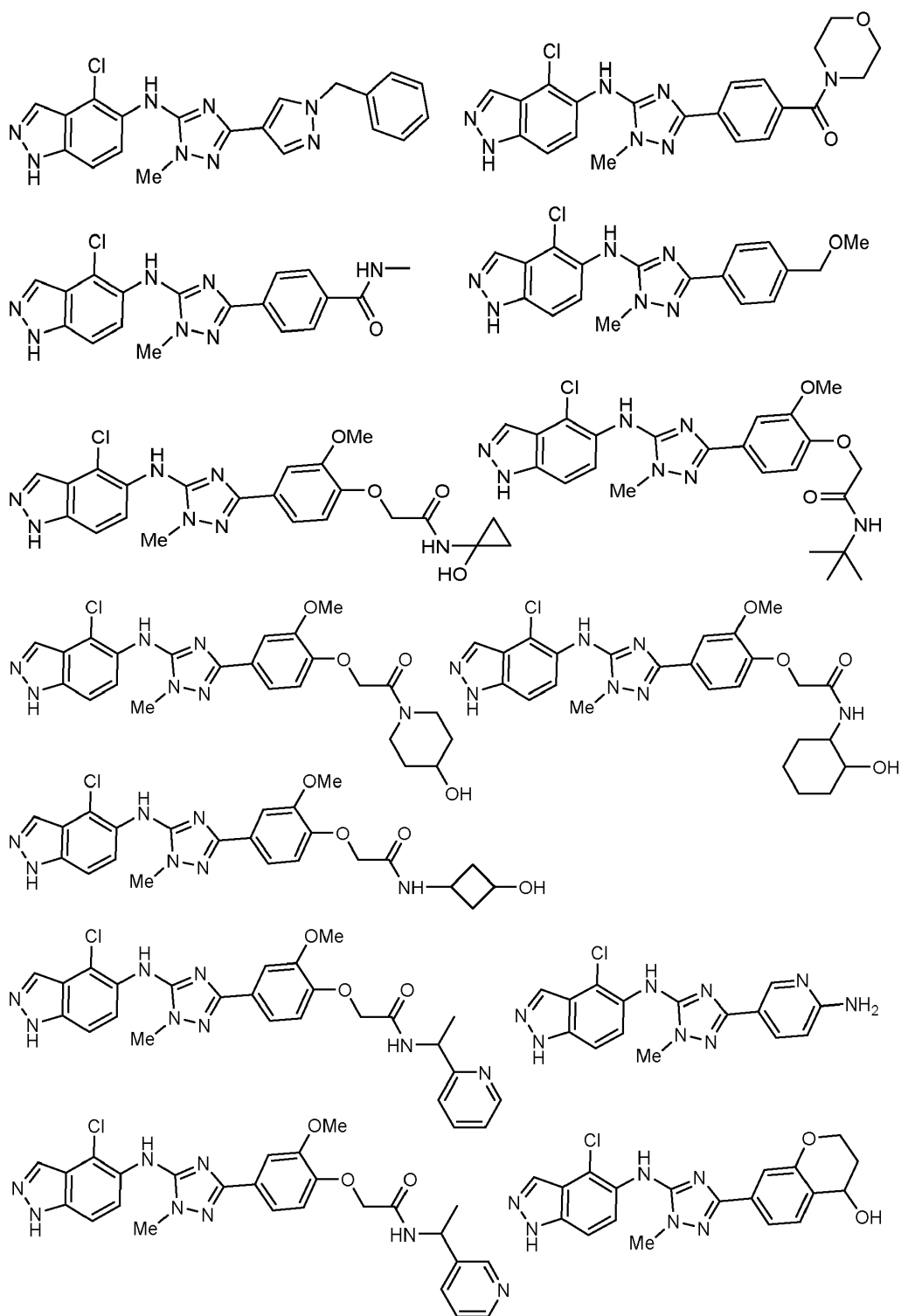


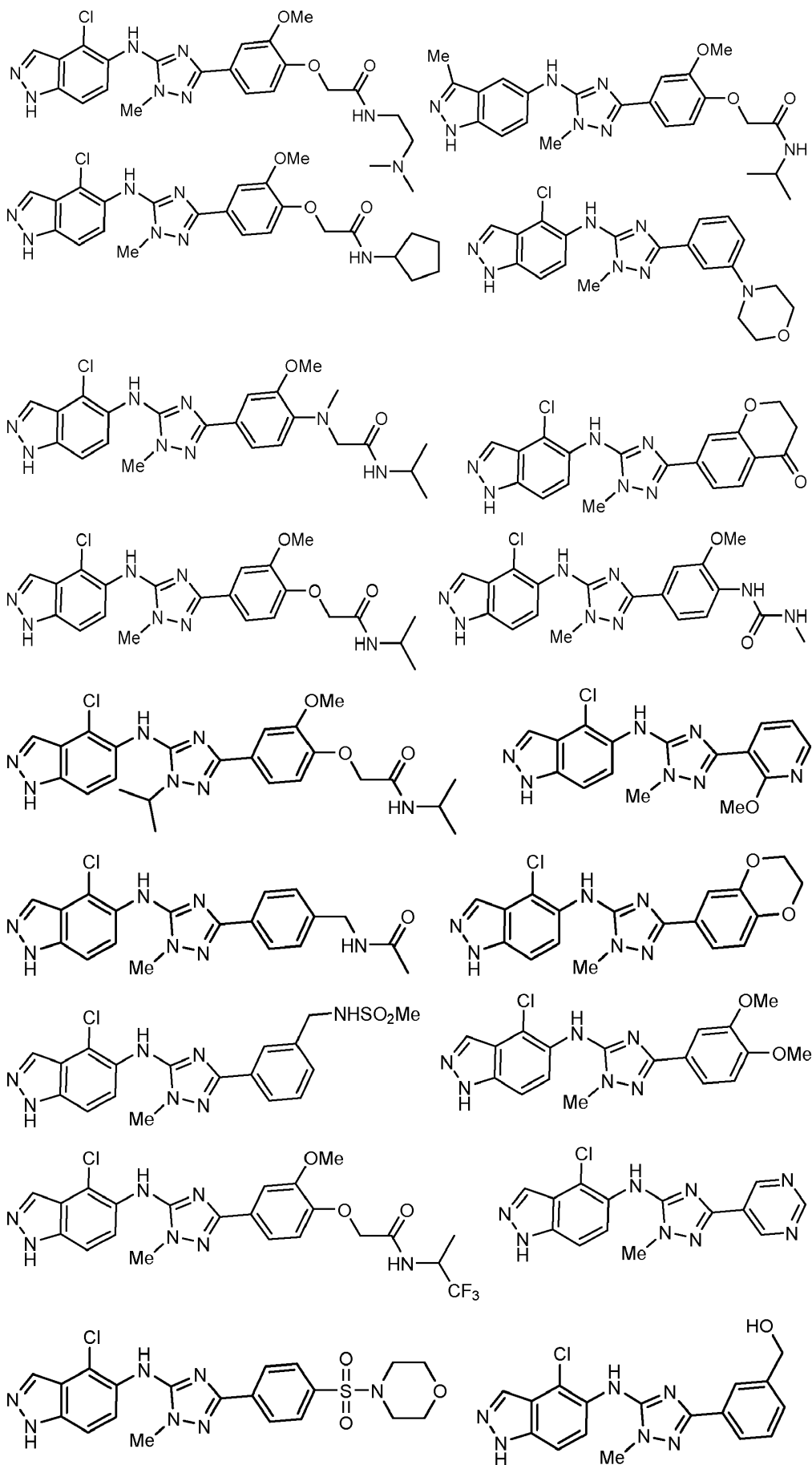


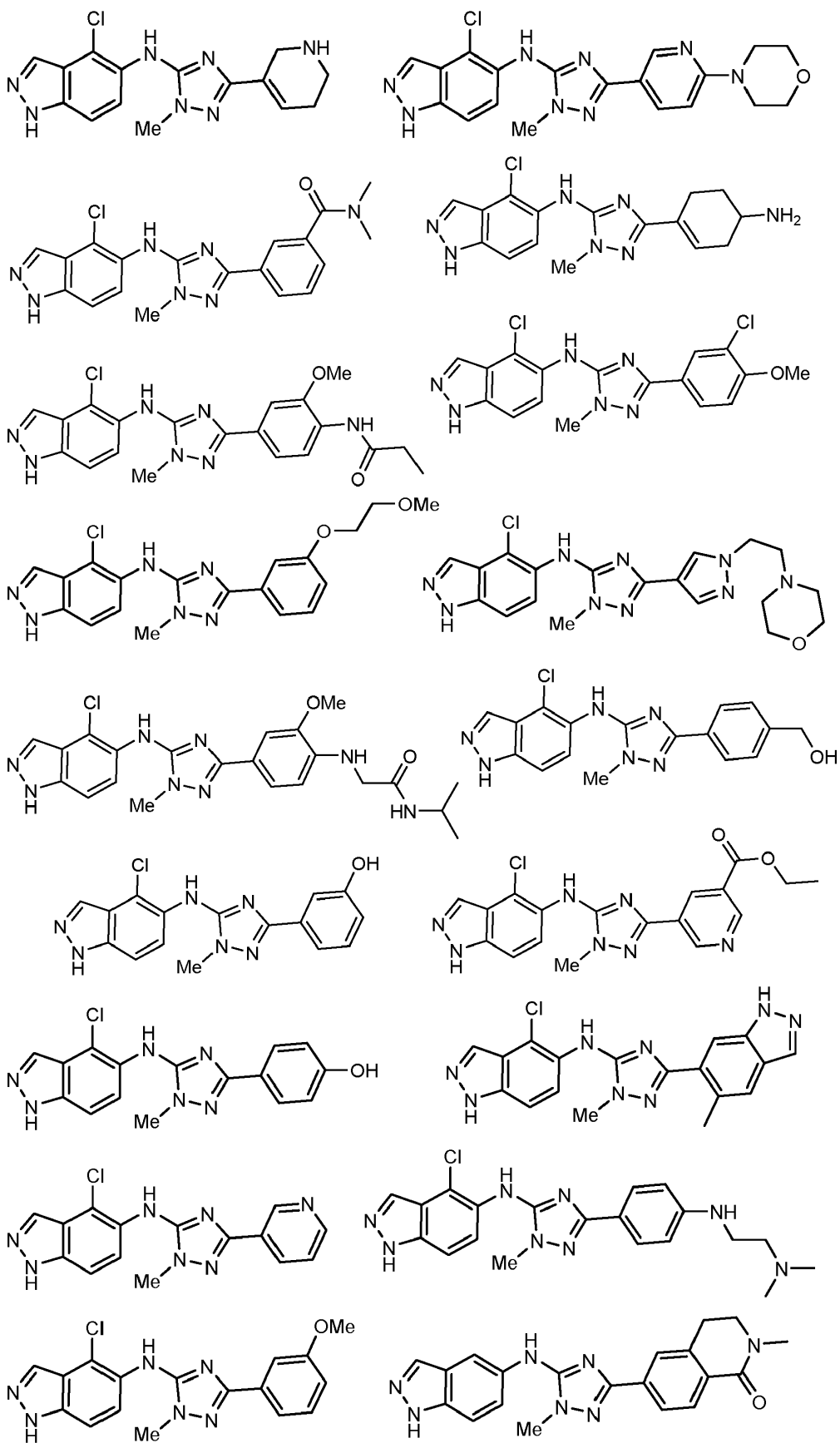


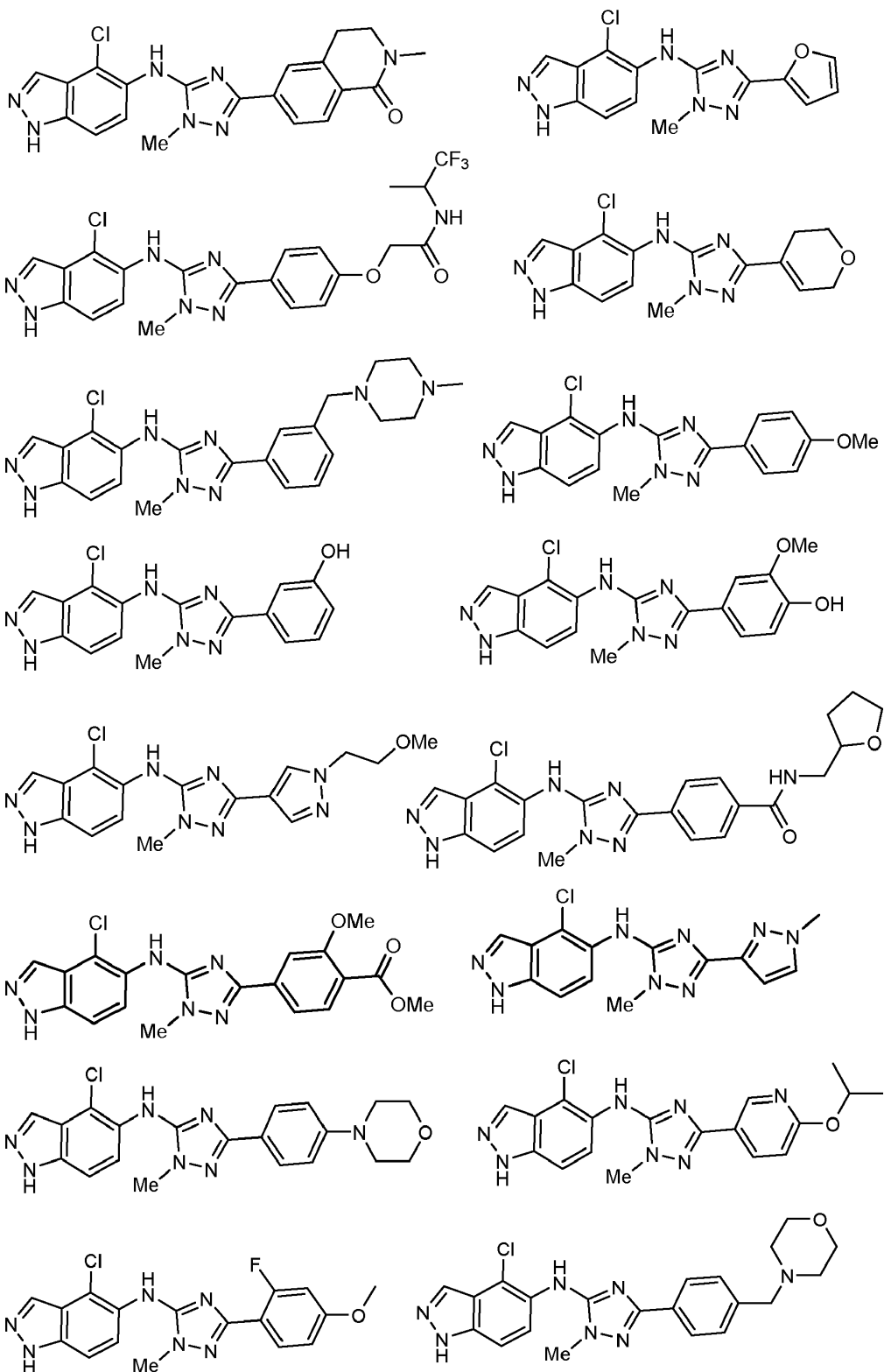


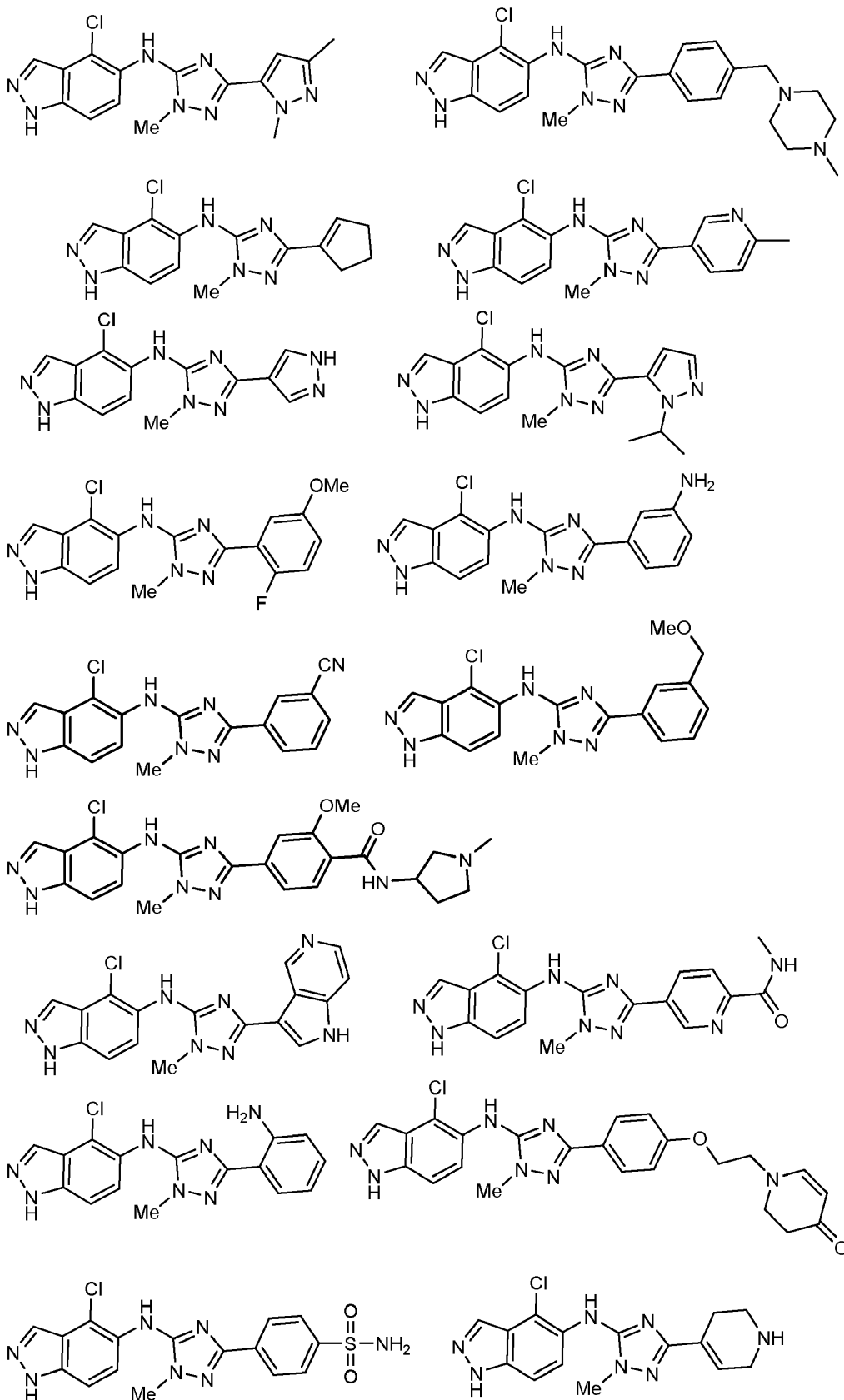


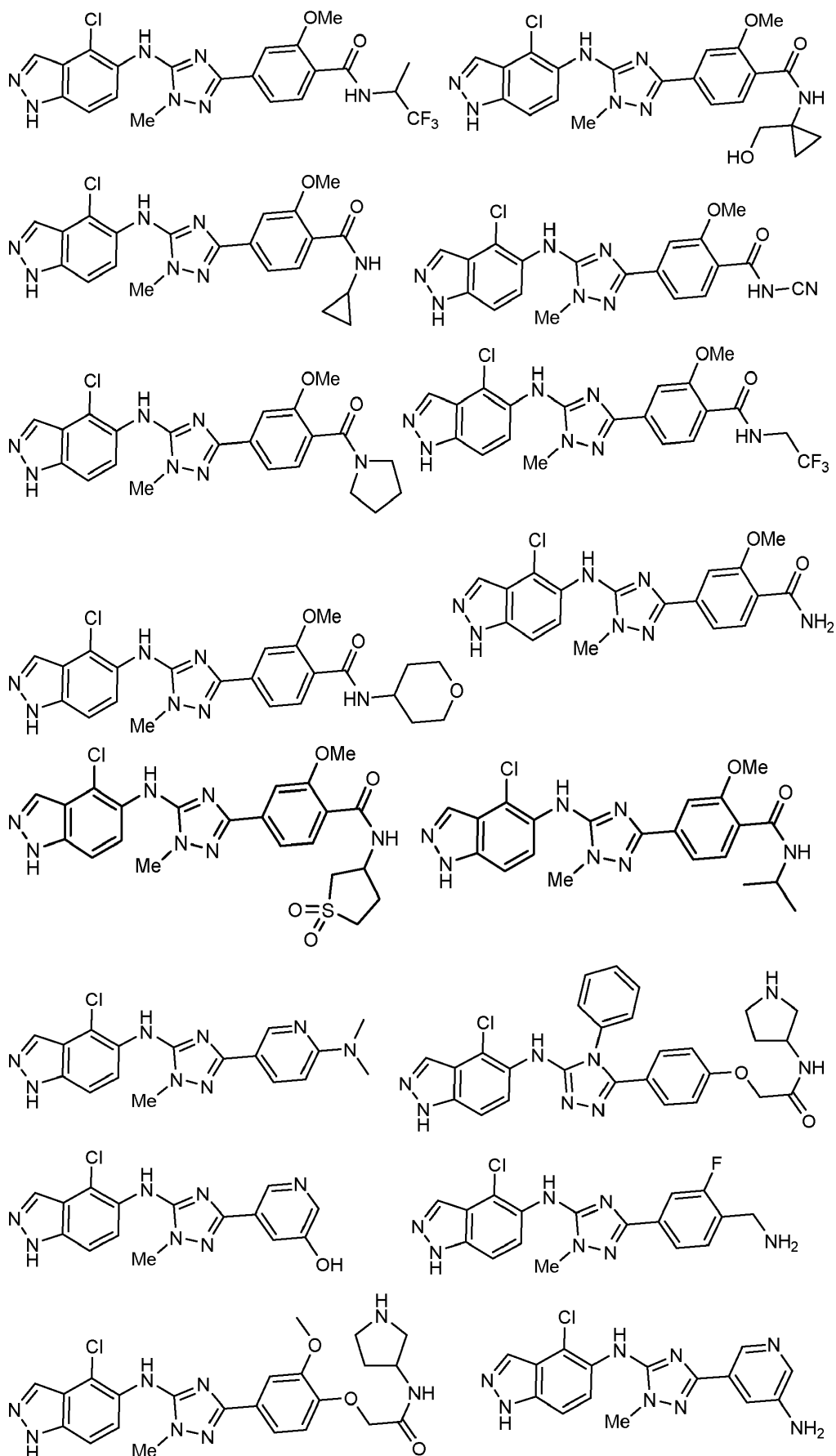


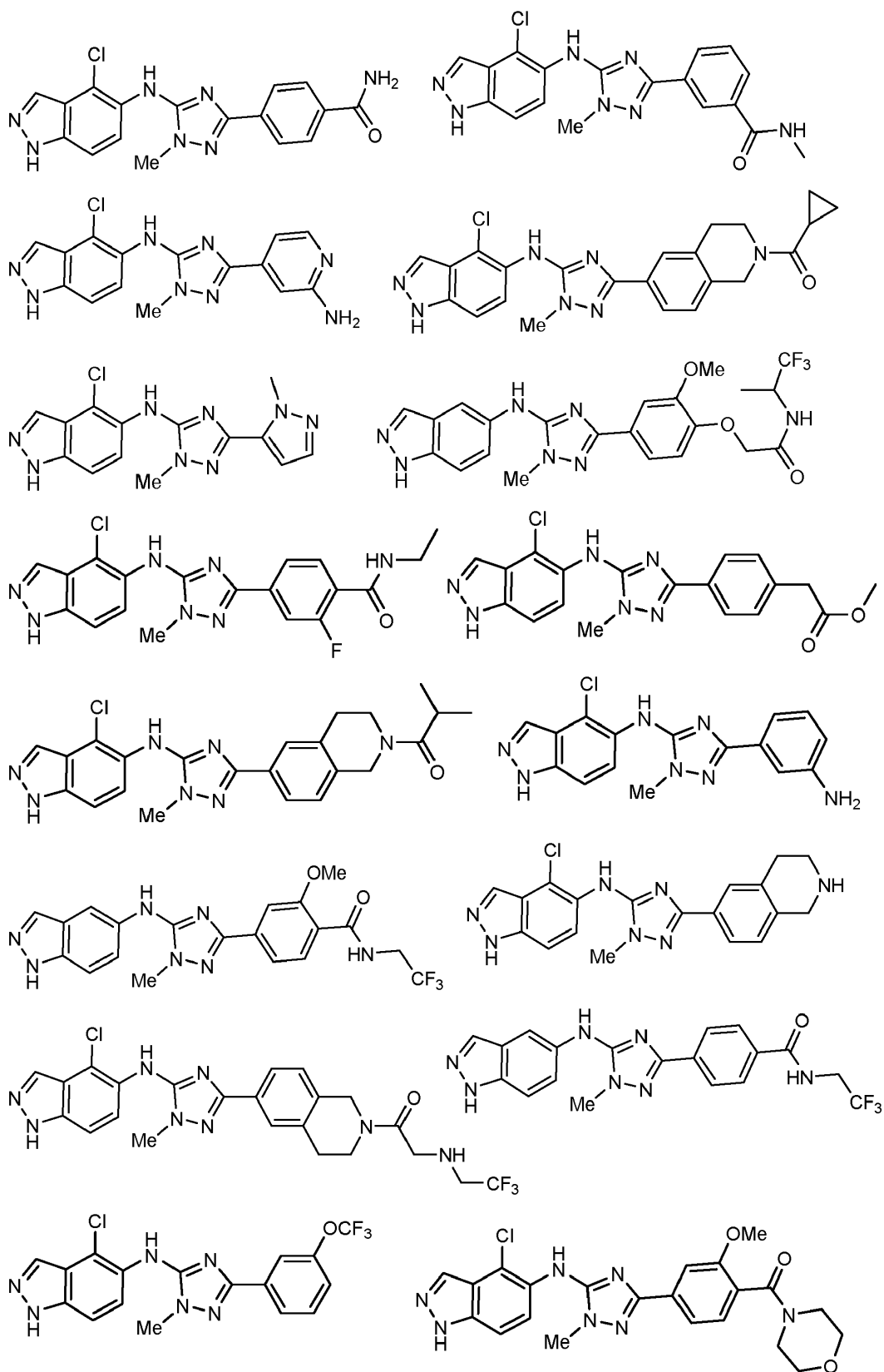


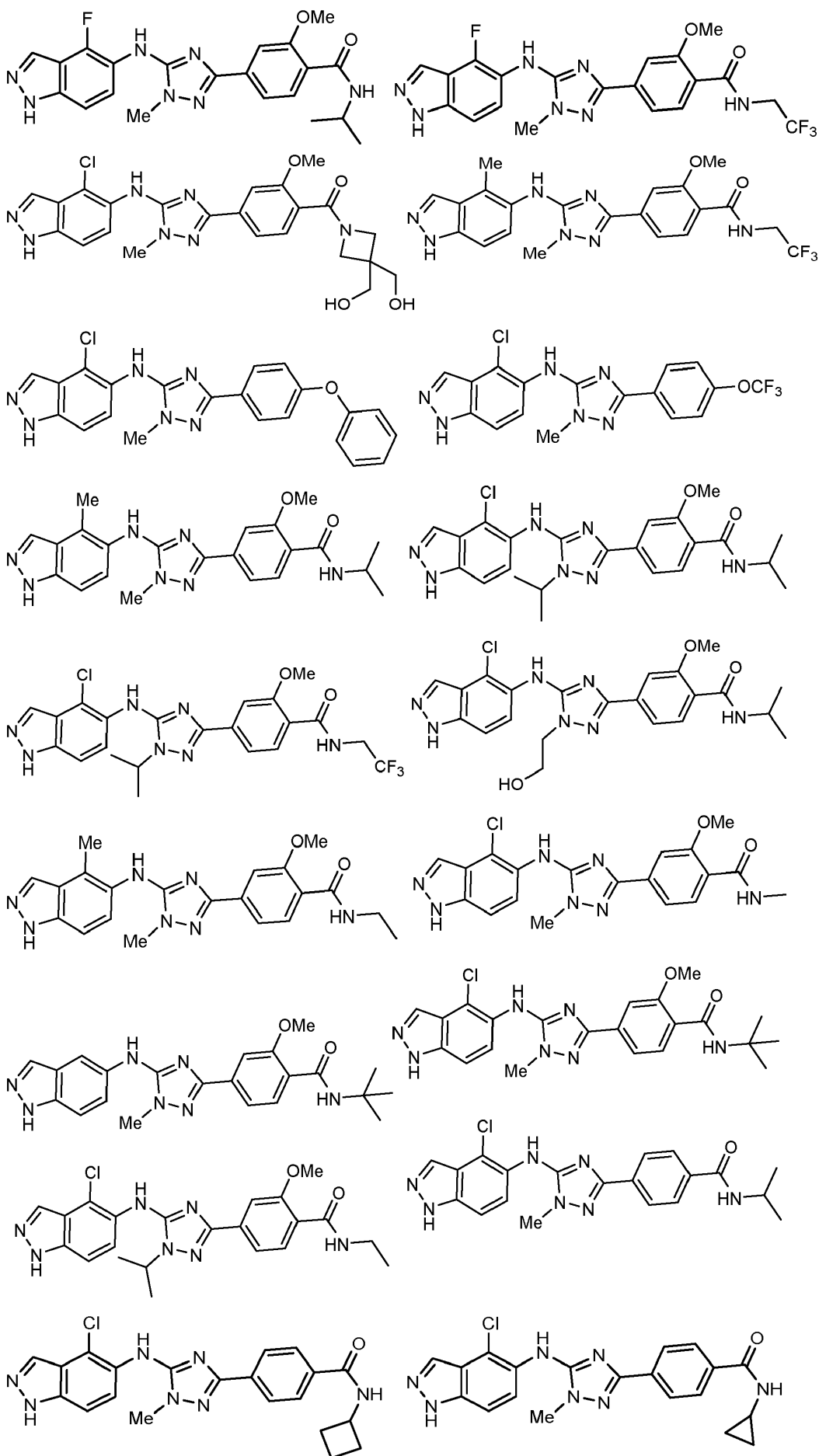


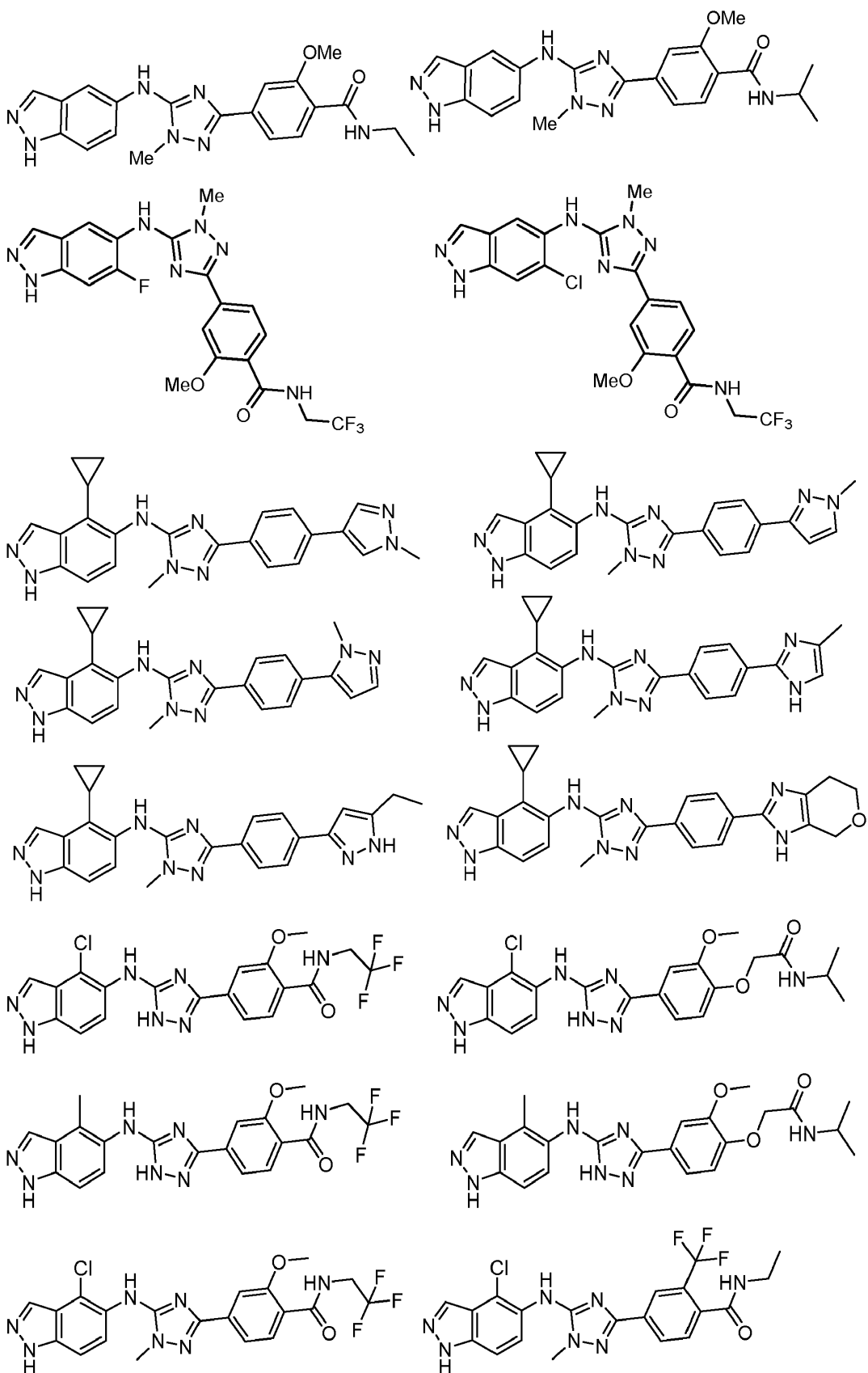


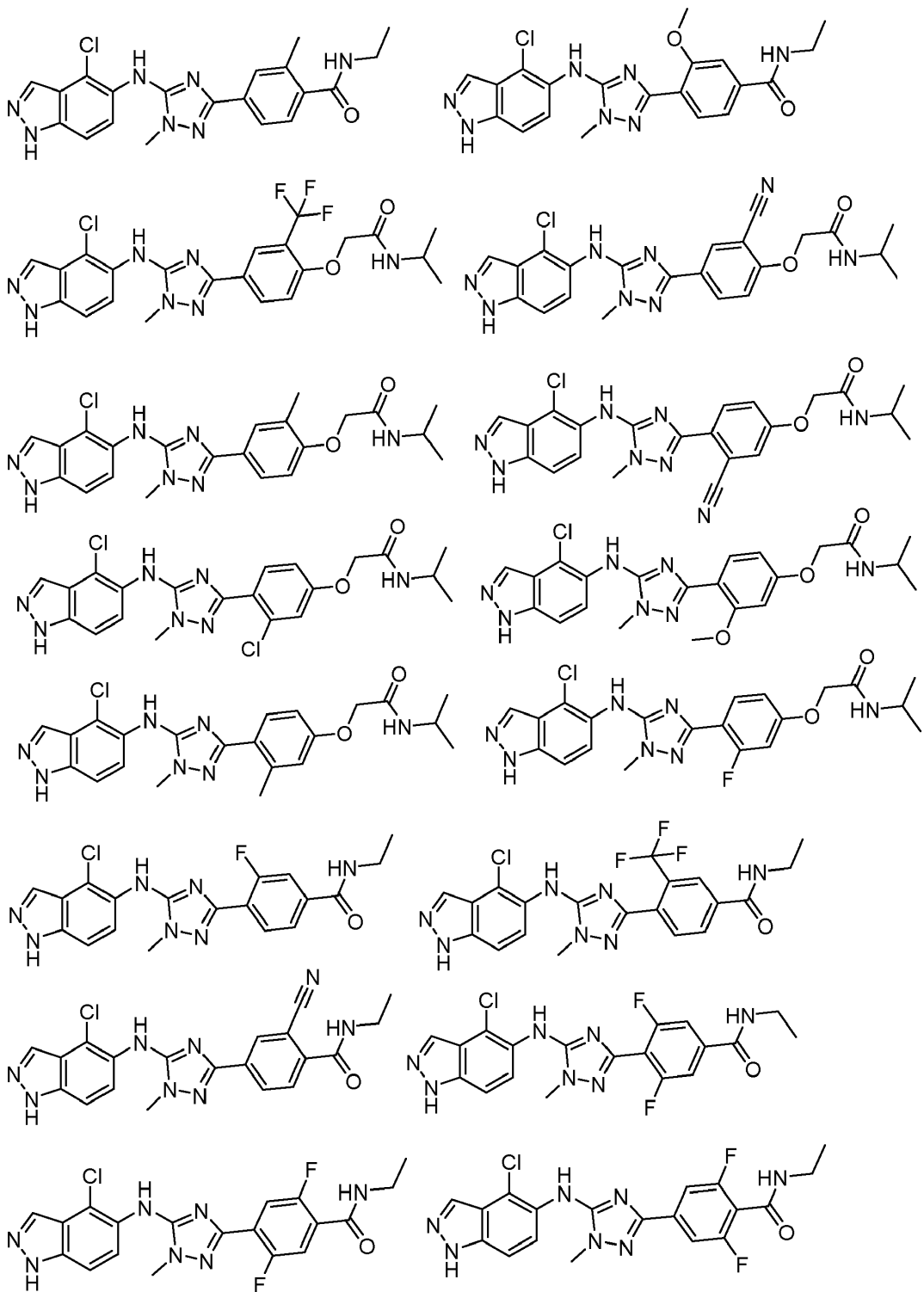


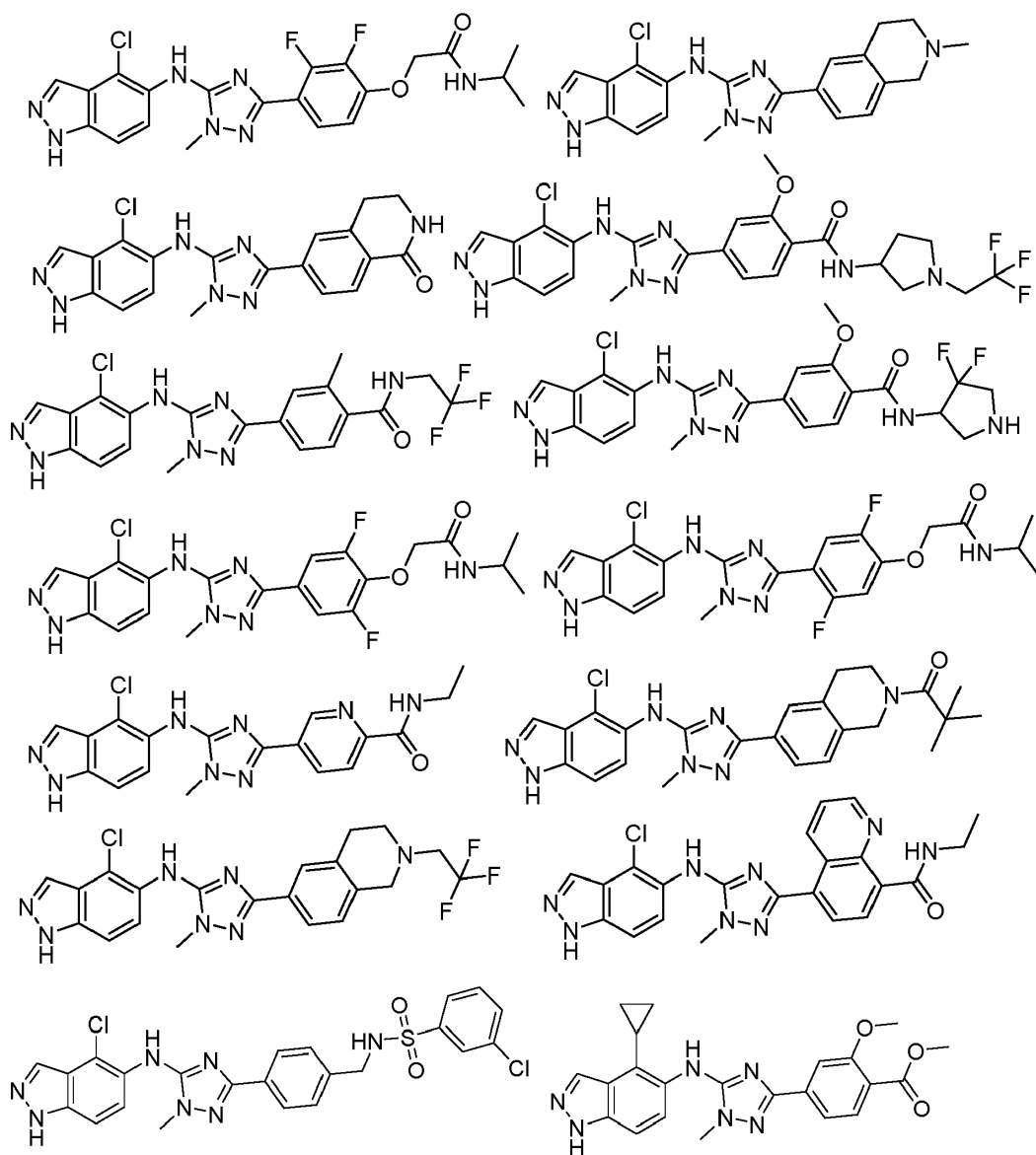


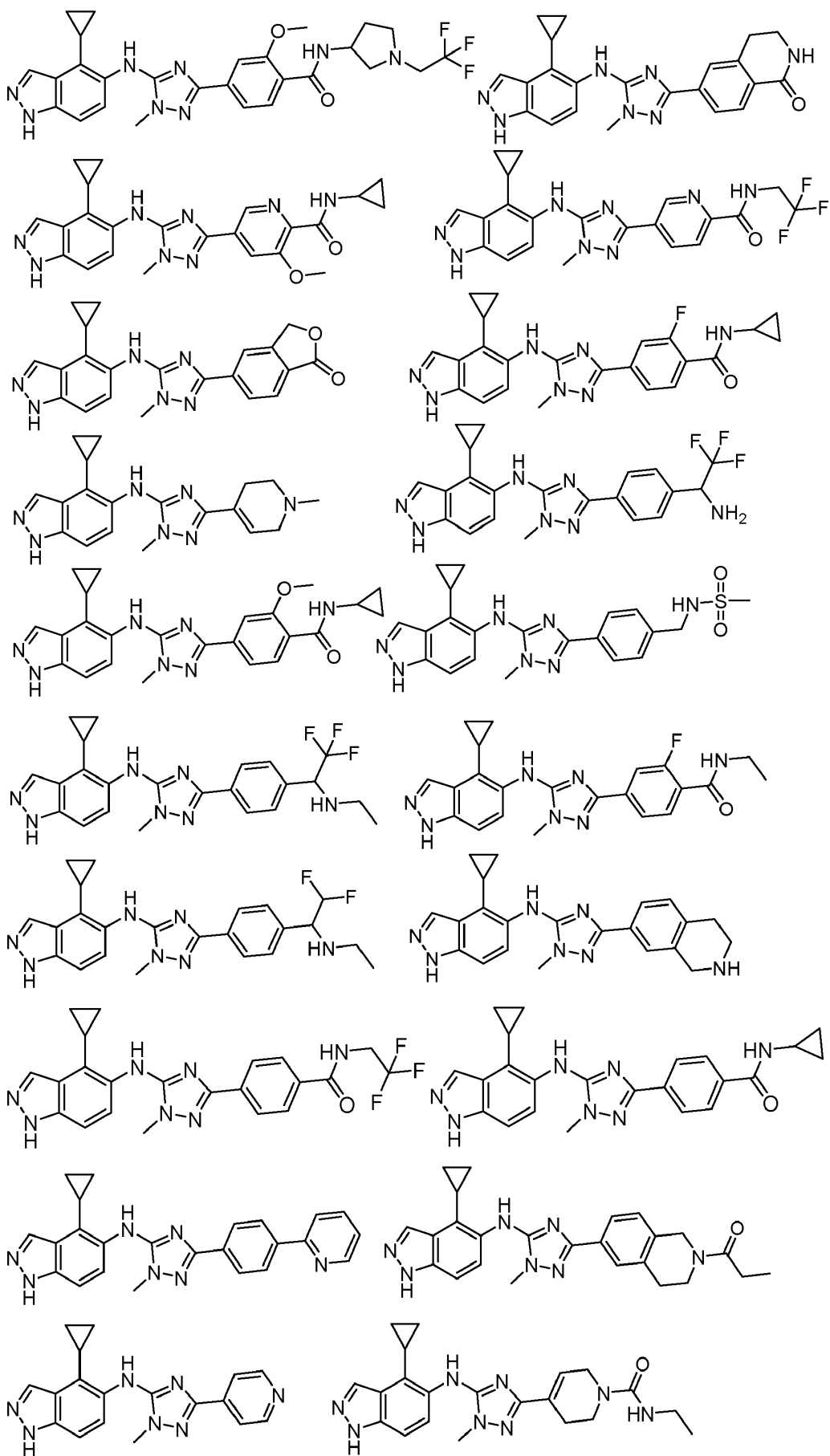


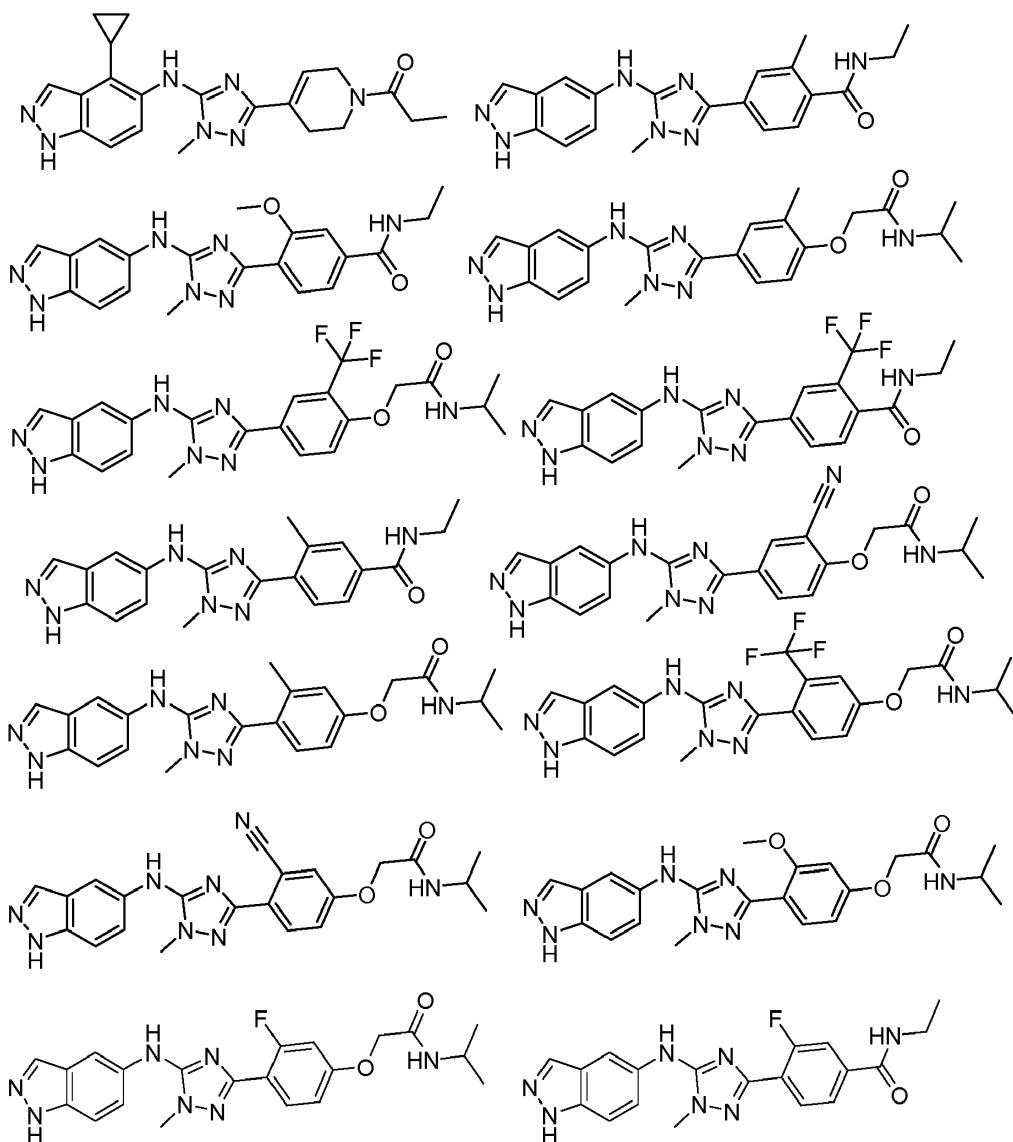


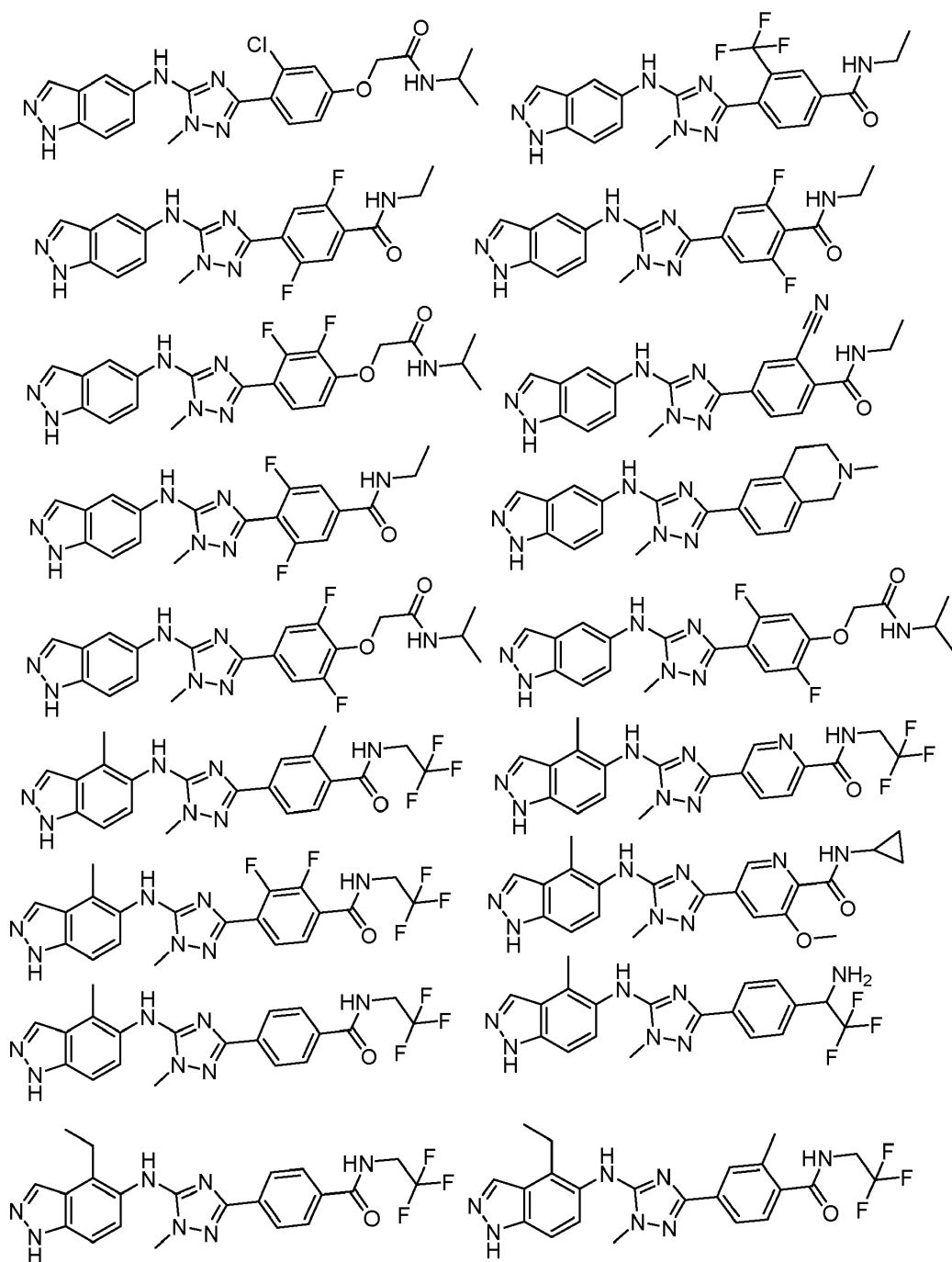




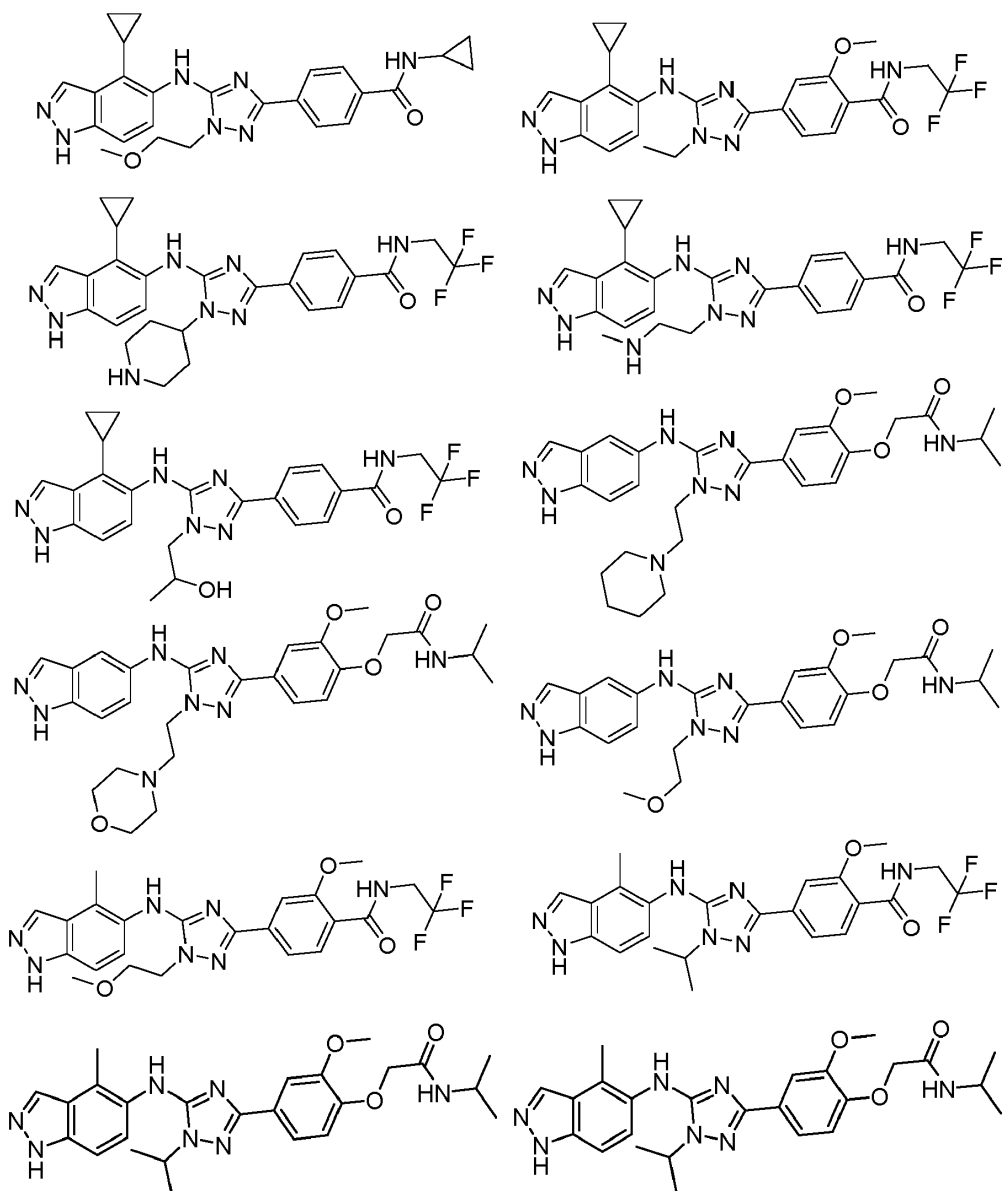


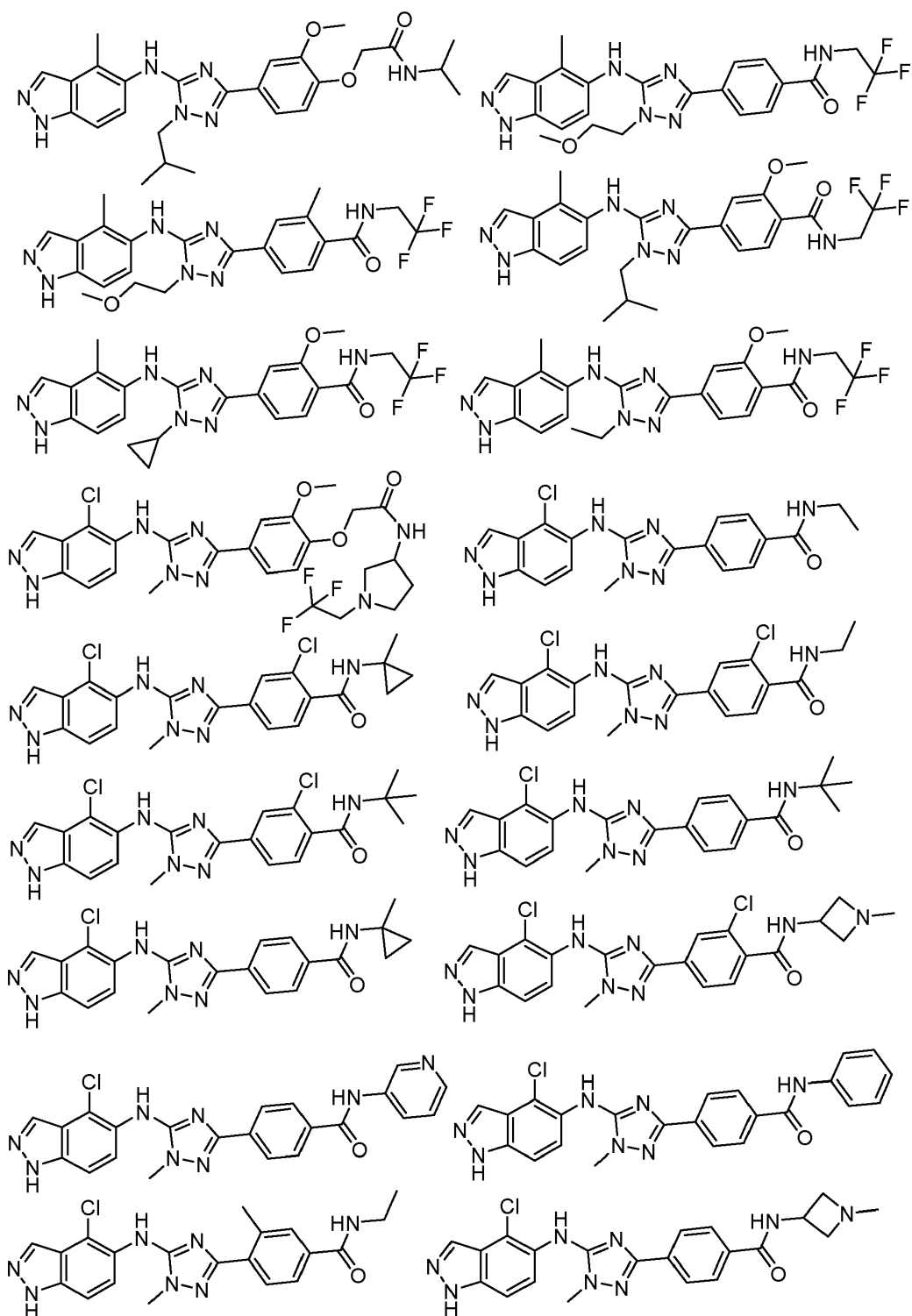


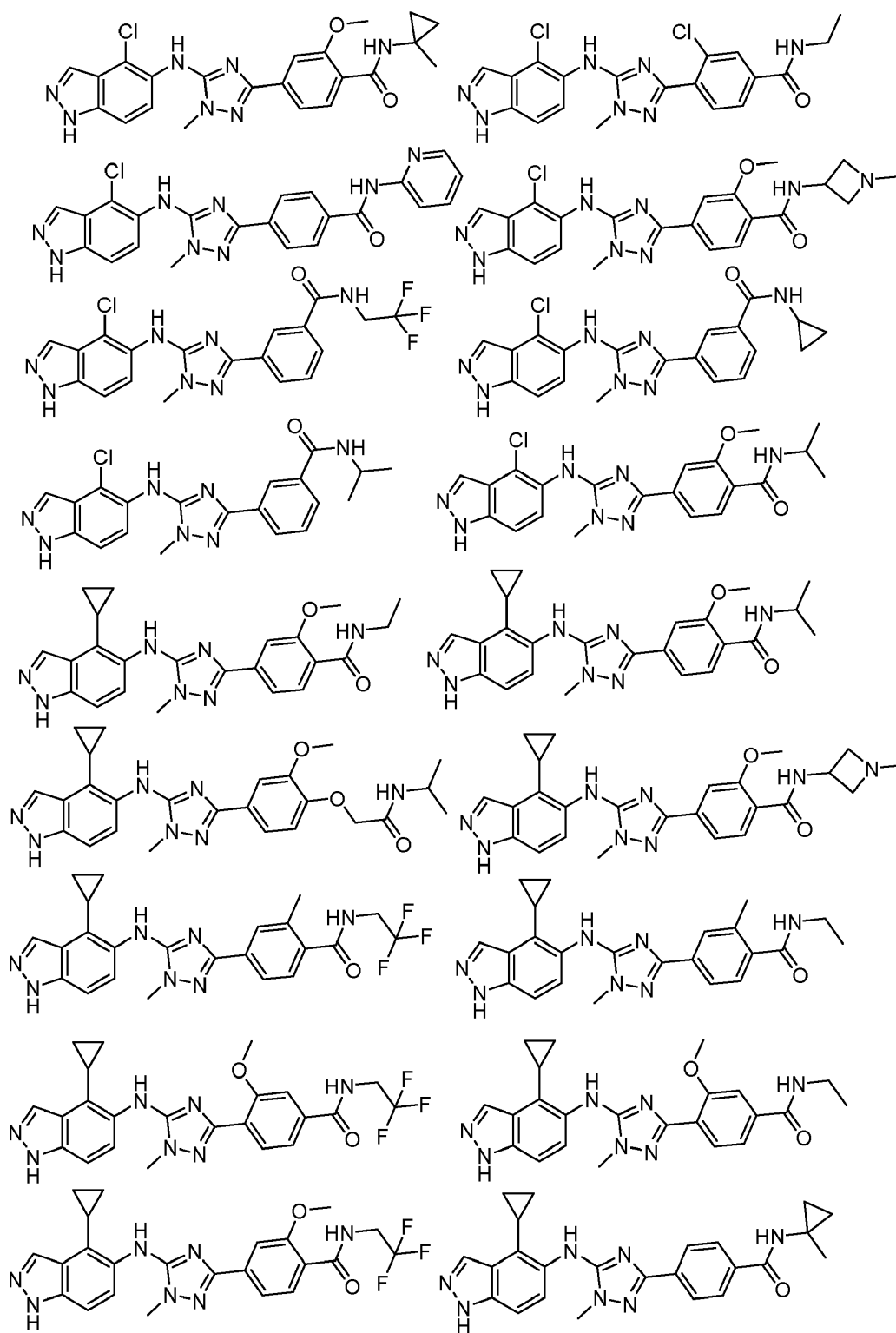


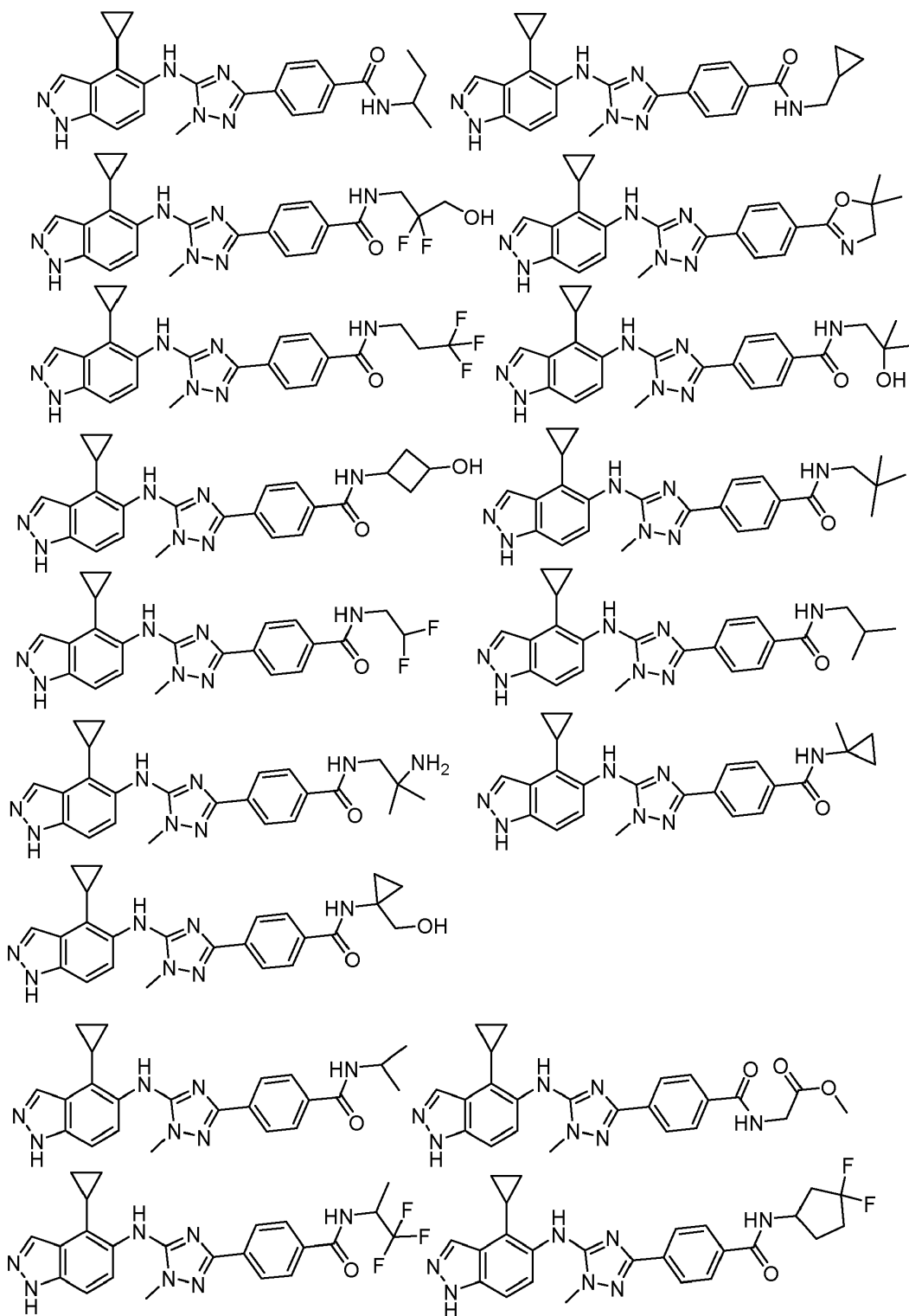


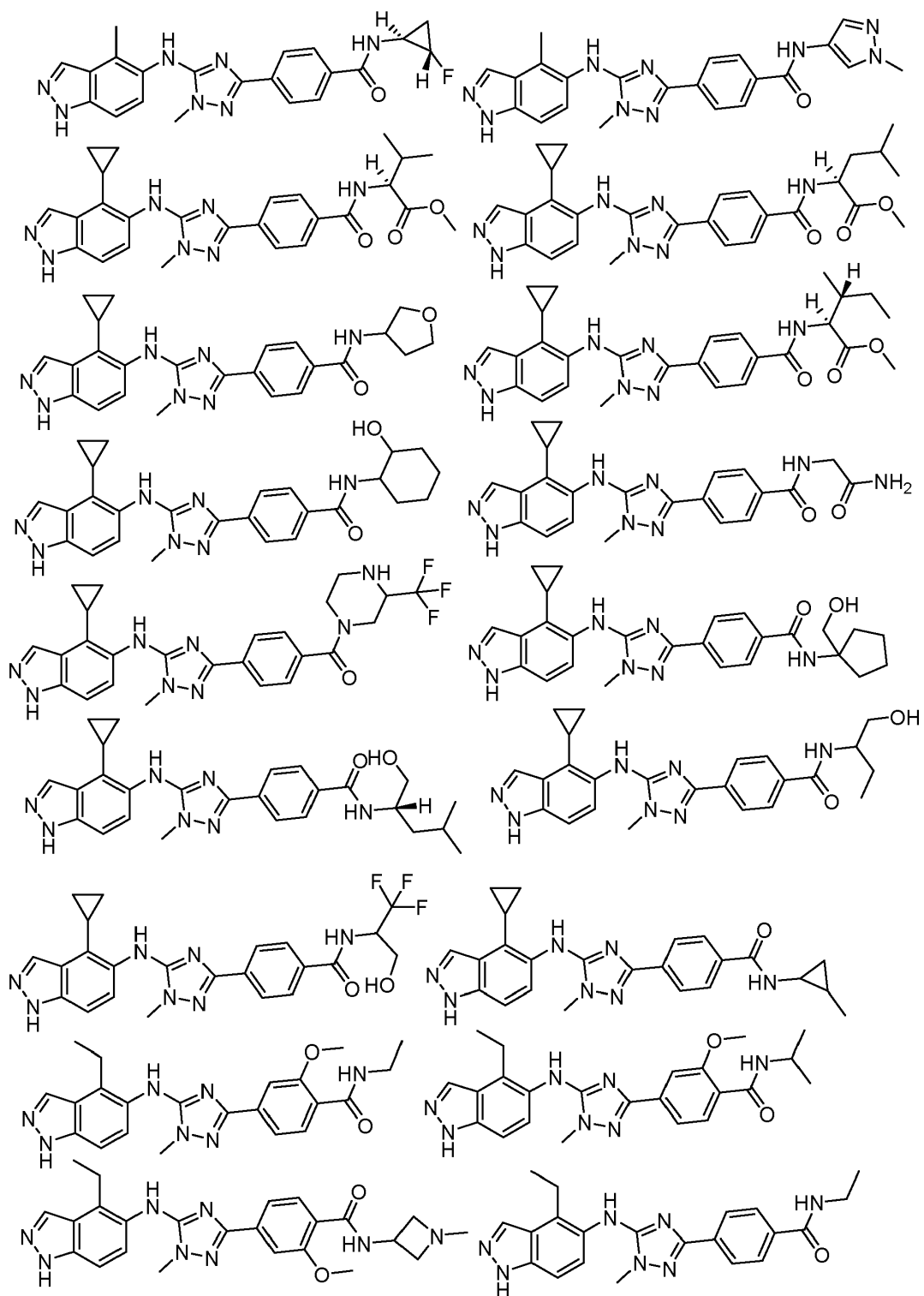


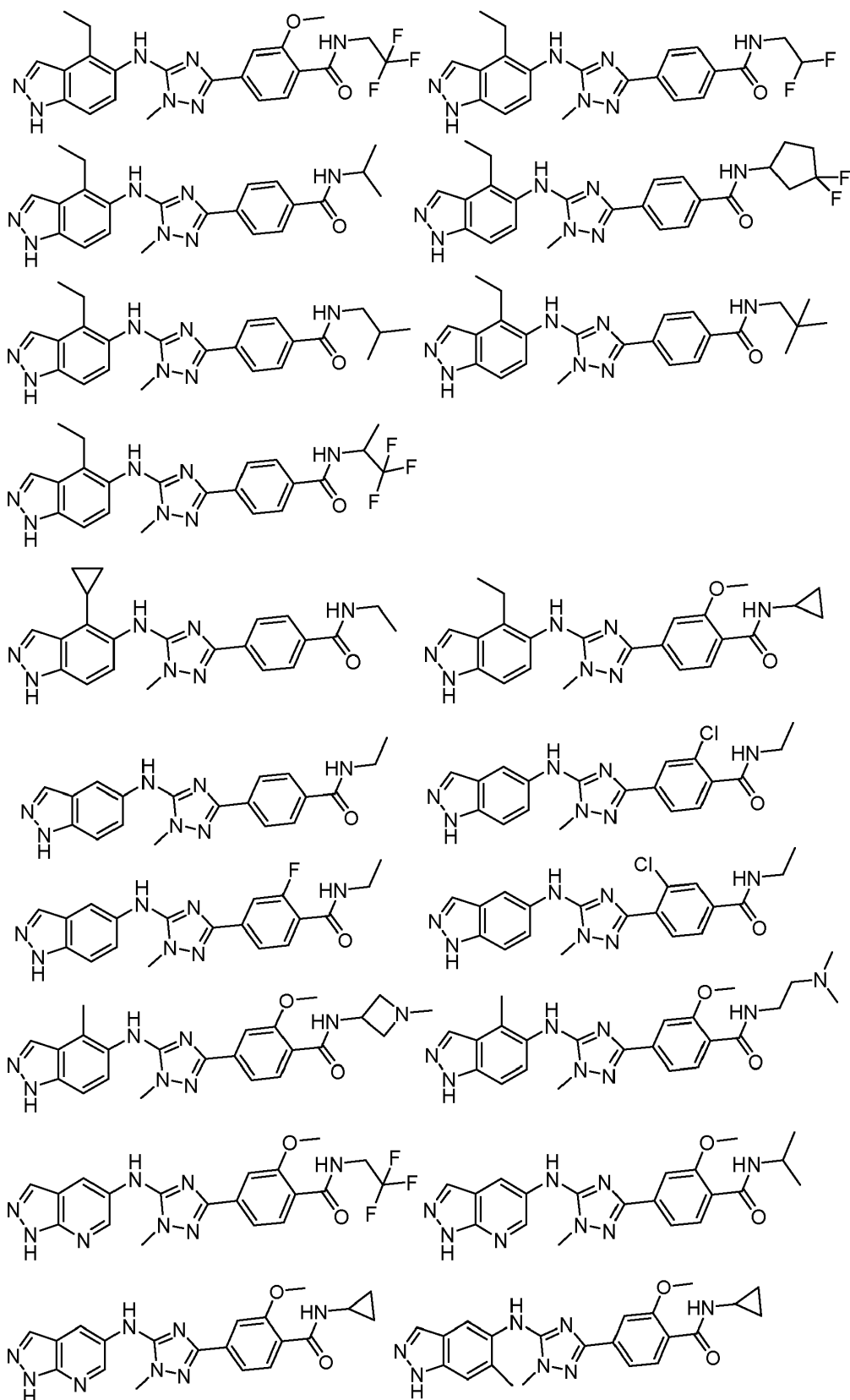


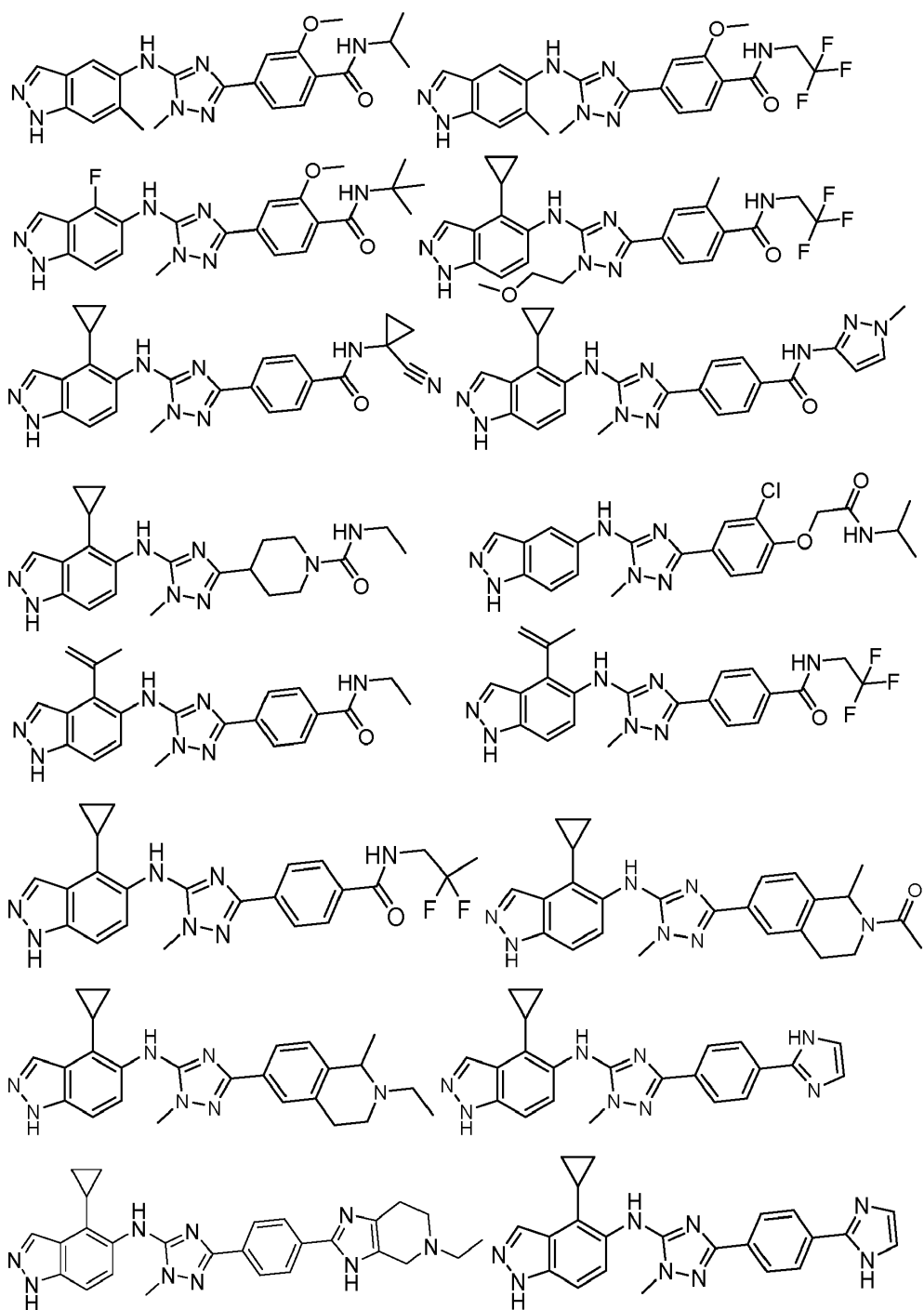


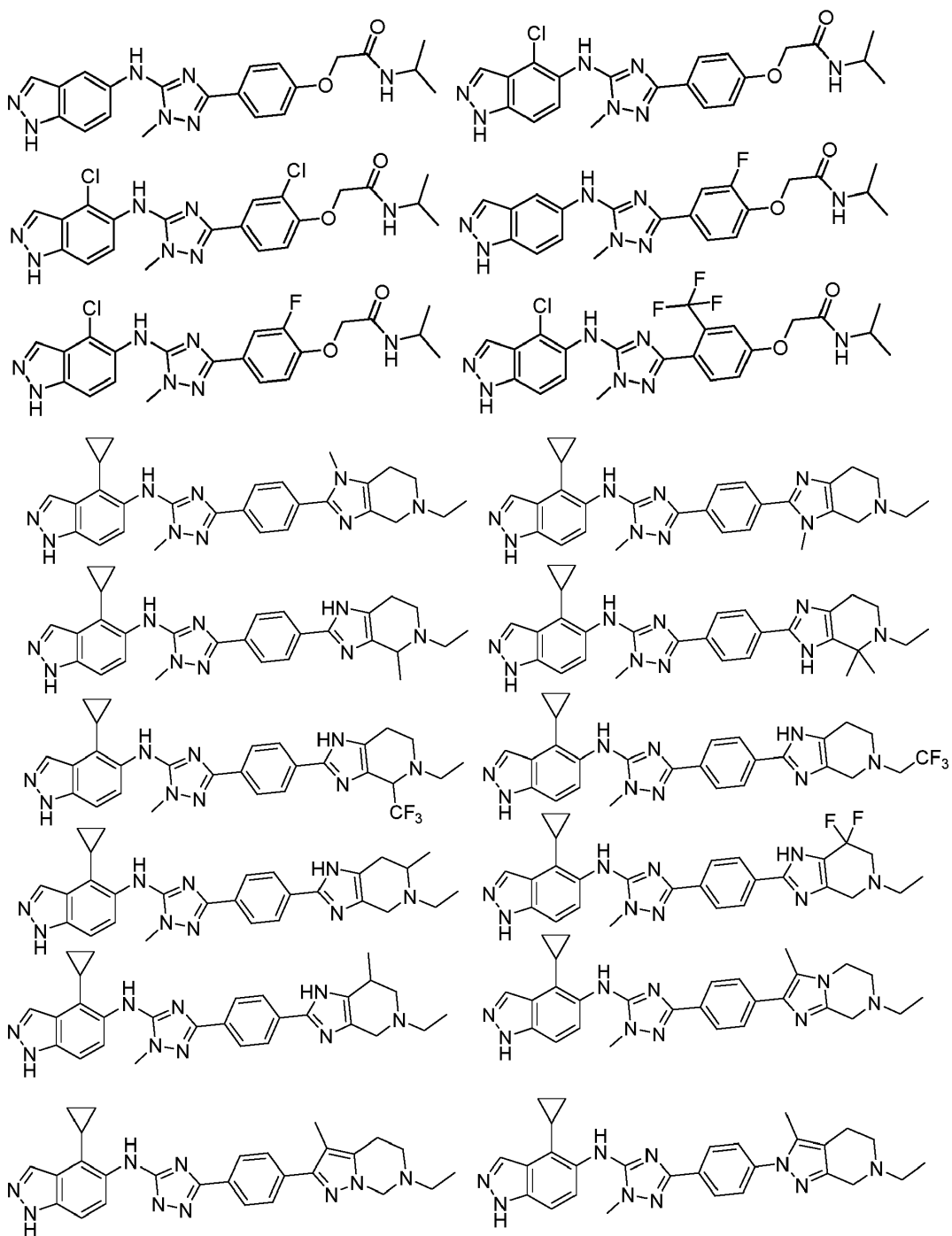


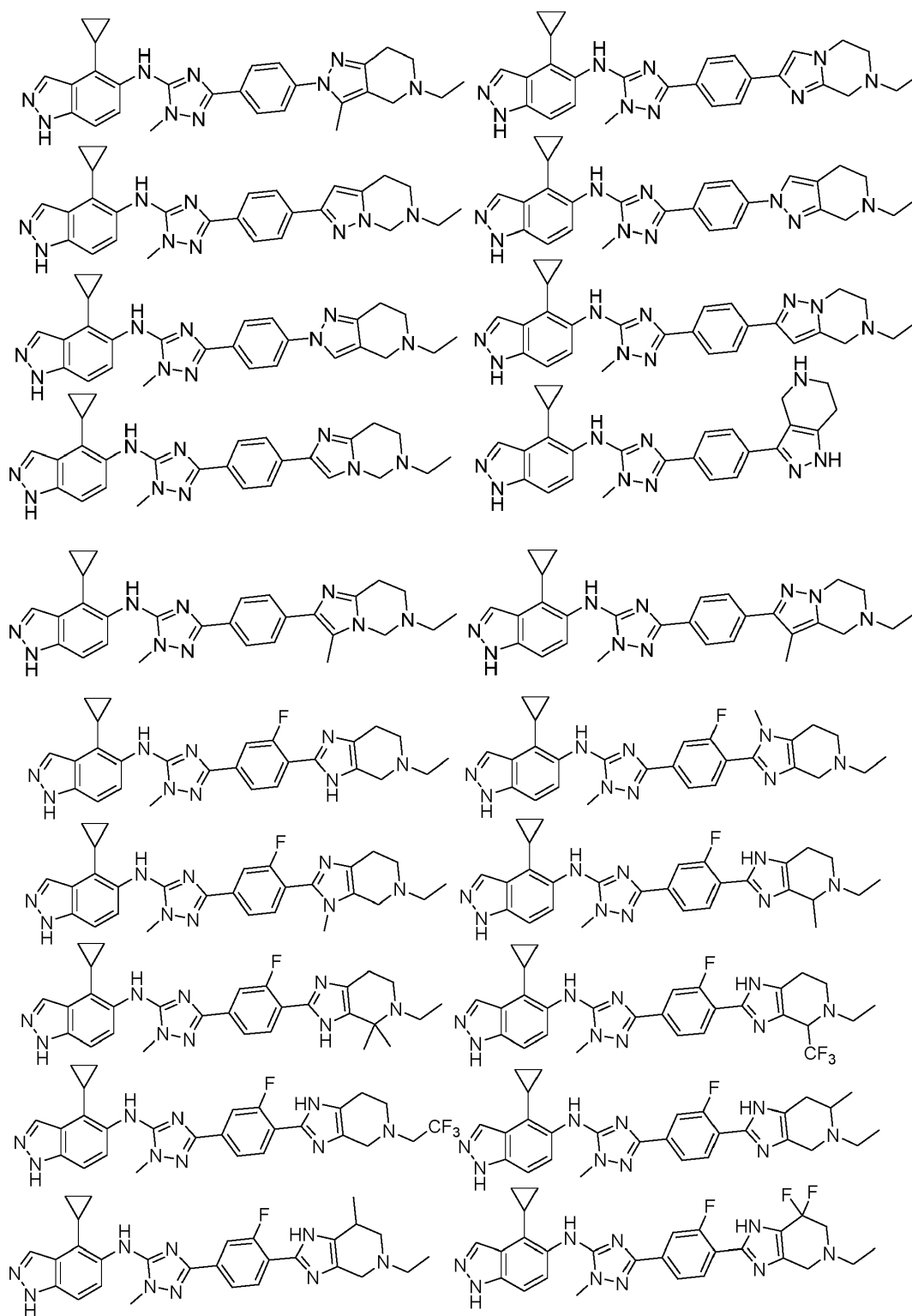


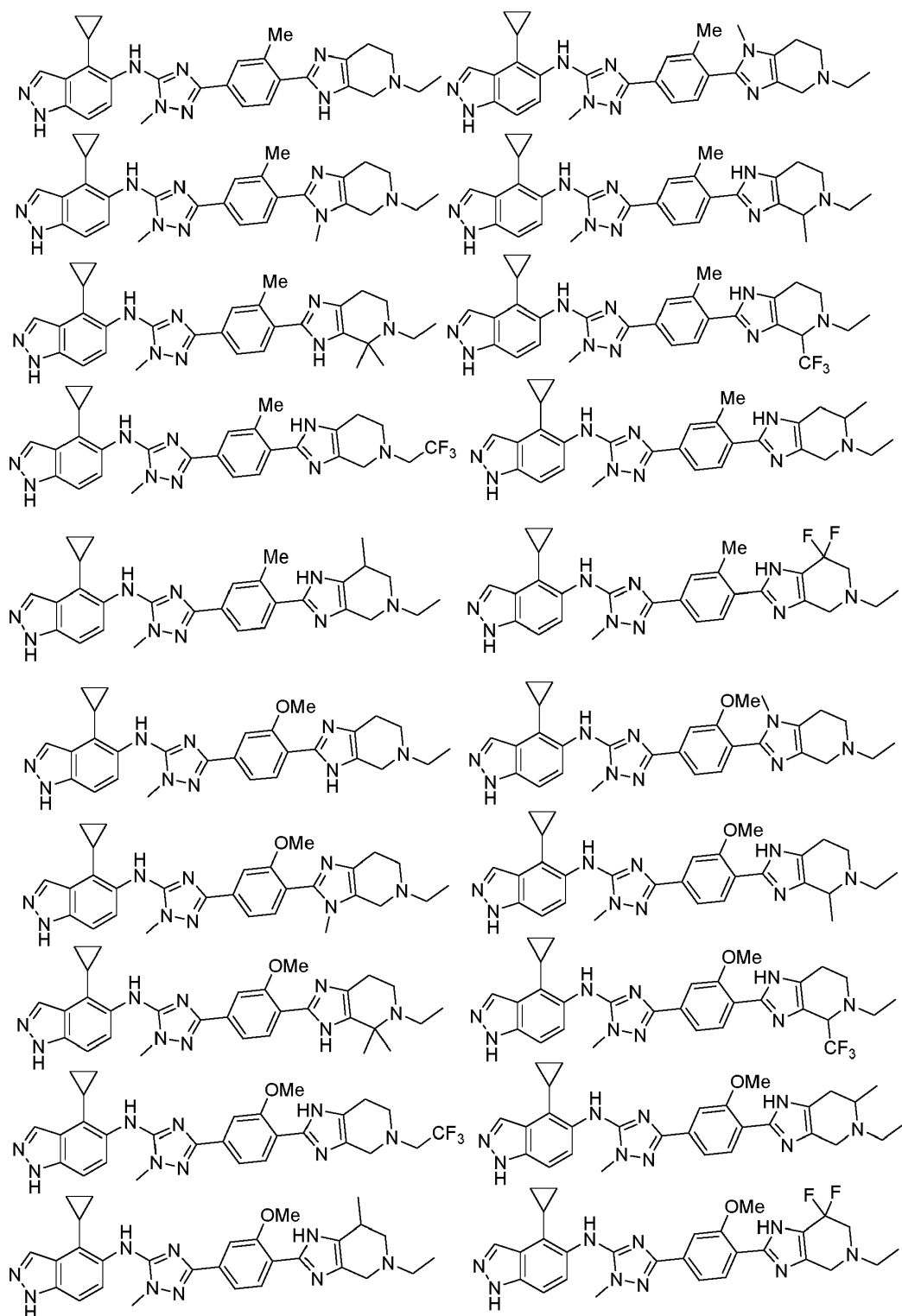


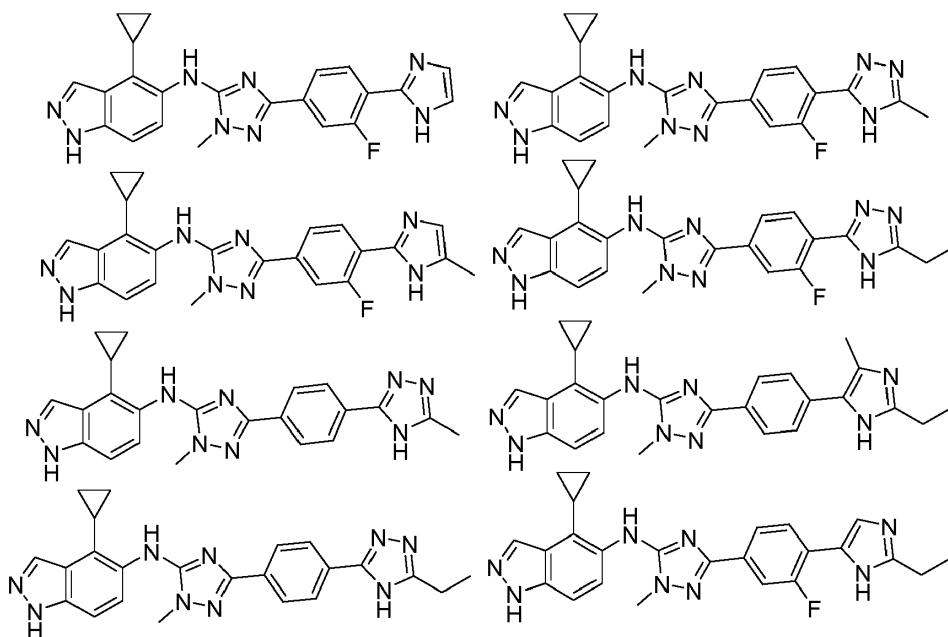












12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst foregående krav for anvendelse som et medikament.

5

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 og en farmasøytisk akseptabel eksipiens;

eventuelt hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter et ytterligere farmasøytisk aktivt middel.

10

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i behandlingen av en tilstand som er modulert av ROCK1 og/eller ROCK2;

eventuelt hvori tilstanden som er modulert av ROCK1 og/eller ROCK2 er en tilstand valgt fra: fibrotiske sykdommer, autoimmune, inflammatoriske-fibrotiske tilstander, inflammatoriske tilstander, forstyrrelser i sentralnervesystemet eller kreft;

15

og/eller hvori tilstanden som kan behandles ved inhibering av ROCK1 og/eller ROCK2 er valgt fra: sarkoidose, sklerose, primær biliær sklerose, skleroserende kolangitt, dermatitt, atopisk dermatitt, Stills sykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, Guillain-Barre sykdom, Graves sykdom, Addisons sykdom, Raynauds fenomen eller autoimmun hepatitt, artritt, revmatoid artritt, psoriasisartritt, osteoartritt, degenerativ artritt, revmatisk polymyalgi, ankyloserende spondylitt, reaktiv artritt, gikt, pseudogikt, inflammatorisk leddsykdom, systemisk lupus erythematosus, polymyositt og fibromyalgi, ytterligere typer artritt inkluderer achilles tendinitis, akondroplasi, akromegalisk artropati, adhesiv kapsulitt, Stills sykdom med

20

voksendebut, anserine bursitis, avaskulær nekrose, Behcets syndrom, bicipital senebetennelse, Blounts sykdom, brucellar spondylitis, bursitt, calcaneal bursitis, kalsiumpyrofosfatdihydratavsetningssykdom (CPPD), krystallavsetningssykdom, Caplans syndrom, karpaltunnelsyndrom, kondrokalsinose, chondromalacia patellae, kronisk synovitt, kronisk residiverende multifokal osteomyelitt, Churg-Strauss syndrom, Cogans syndrom, kortikosteroid-indusert osteoporose, kostosternalt syndrom, CREST-syndrom, kryoglobulinemi, degenerativ leddsykdom, dermatomyositt, diabetisk fingersklerose, diffus idiopatisk skjeletthyperostose (DISH), diskitt, diskoid lupus erythematosus, legemiddelindusert lupus, Duchennes muskeldystrofi, Dupuytrens kontraktur, Ehlers-Danlos syndrom, enteropatisk artritt, epikondylitt, eroderende inflammatorisk osteoartritt, anstrengelsesutløst kompartmentsyndrom, Fabrys sykdom, familiær middelhavsfeber, Farbers lipogranulomatose, Feltys syndrom, Fifths sykdom, flate føtter, fremmedlegemesynovitt, Freibergs sykdom, soppartritt, Gauchers sykdom, kjempecellearteritt, gonokokkartritt, Goodpastures syndrom, granulomatøs arteritt, hemartrose, hemokromatose, Henoch-Schonlein purpura, hepatitt B-overflateantigensykdom, hoftedysplasi, Hurlers syndrom, hypermobilitetssyndrom, hypersensitivitetsvaskulitt, hypertrofisk osteoartropati, immunkomplekssykdom, impingementsyndrom, Jaccouds artropati, juvenil ankyloserende spondylitt, juvenil dermatomyositt, juvenil revmatoid artritt, Kawasaki sykdom, Kienbocks sykdom, Legg-Calve-Perthes sykdom, Lesch-Nyhan syndrom, lineær skleroderma, lipoid dermatoartritt, Løfgrens syndrom, Lyme sykdom, malignant synoviom, Marfans syndrom, mediant plica-syndrom, metastatisk karsinomatøs artritt, blandet bindevevssykdom (MCTD), blandet kryoglobulinemi, mukopolysakkaridose, multisentrisk retikulohistiocytose, multippel epifyseal dysplasi, mykoplasmaartritt, myofascial smertesyndrom, neonatal lupus, nevropatisk artropati, nodular panniculitis, okronose, olecranon bursitis, Osgood-Schlatters sykdom, osteoartritt, osteokondromatose, osteogenesis imperfecta, osteomalacia, osteomyelitt, osteonekrose, osteoporose, overlappingssyndrom, pachydermoperiostosis Pagets bensykdom, palindromisk revmatisme, patellofemoralt smertesyndrom, Pellegrini-Stieda syndrom, pigmentert villonodulær synovitt, piriformis syndrom, plantar fasciitis, polyarteritis nodos, revmatisk polymyalgi, polymyositt, popliteale cyster, betennelse i bakre skinneben, Potts sykdom, prepatellær bursitt, proteseleddinfeksjon, pseudoxanthoma elasticum, psoriasisartritt, Raynauds fenomen, reaktiv artritt/Reiters syndrom, sympatisk refleksdystrofisyndrom, residiverende polykondritt, retrocalcaneal bursitt, revmatisk feber, revmatoid vaskulitt, rotatormansjett-tendinit, sakroiliitt, salmonella osteomyelitis, sarkoidose, saturningikt, Scheuermanns osteokondritt, skleroderma, septisk artritt, seronegativ artritt, shigella artritt, skulder-hånd syndrom, sigdcelleartropati, Sjögrens syndrom, gled kapital femoral epifyse, spinal

- stenose, spondylolyse, stafylokokkartritt, Sticklers syndrom, subakutt kutan lupus, Sweets syndrom, Sydenhams korea, syfilitisk artritt, systemisk lupus erythematosus (SLE), Takayasu arteritt, tarsal tunnelsyndrom, tennisalbue, Tietzes syndrom, forbigående osteoporose, traumatisk artritt, trokanterisk bursitt, tuberkuloseartritt, artritt av ulcerøs kolitt, uddifferensiert
- 5 bindevevssyndrom (UCTS), urtikariell vaskulitt, viral artritt, Wegeners granulomatose, Whipples sykdom, Wilsons sykdom, yersinial artritt og tilstander som involverer vaskulering og/eller betennelse, som inkluderer aterosklerose, revmatoid artritt (RA), hemangiomer, angiofibromer og psoriasis, andre ikke-begrensede eksempler på angiogen sykdom er
- 10 prematuritetsretinopati (retrolental fibroplastisk), hornhinnetransplantatavstøtning, hornhinneneovaskularisering relatert til komplikasjoner av refraktiv kirurgi, hornhinneneovaskularisering relatert til kontaktlinsekomplikasjoner, hornhinneneovaskularisering relatert til pterygium og tilbakevendende pterygium, hornhinnesårsykdom, og ikke-spesifikk øyeoverflatesykdom, insulinavhengig diabetes mellitus,
- 15 cirrhose, akutt pankreatitt, allograftavstøtning, allergisk betennelse, kontaktdermatitt og forsinkede overfølsomhetsreaksjoner, inflammatorisk tarmsykdom, septisk sjokk, osteoporose, osteoartritt, kognisjonsdefekter induert av nevronal betennelse, Osier-Weber syndrom, restinose og sopp-, parasitt- og virusinfeksjoner, inkludert cytomegalovirusinfeksjoner.
- 20 15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i behandlingen av: fibrotiske sykdommer, autoimmune, inflammatoriske-fibrotiske tilstander, inflammatoriske tilstander, forstyrrelser i sentralnervesystemet eller kreft; eventuelt hvori
- forbindelsen av er for anvendelse i behandlingen av en tilstand valgt fra: idiopatisk lungefibrose (IPF); systemisk sklerose (SSC); interstitiell lungesykdom (ILD); diabetes type 1
- 25 og type 2; diabetisk nefropati; ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH); ikke-alkoholisk fettlever sykdom (NAFLD); hypertensjon, aterosklerose, restenose, slag, hjertesvikt, koronar vasospasme, cerebral vasospasme, perifer sirkulasjonsforstyrrelse, perifer arterieokklusiv sykdom, iskemi-/reperfusjonsskade, pulmonal hypertensjon og angina, erektil dysfunksjon, fibroid lunge, fibroid lever og fibroid nyre, glaukom, okulær hypertensjon, retinopati, revmatoid
- 30 artritt, psoriasis, psoriasisartritt, Sjögrens syndrom, astma, akutt lungesviktsyndrom, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), SLE, cGVHD, inflammatorisk tarmsykdom, stenose i tarmen, lidelser som involverer nevronal degenerasjon eller fysisk skade på nervevev, Huntingtons sykdom, Parkinsons sykdom, Alzheimers, amyotrofisk lateral sklerose (ALS), multippel sklerose, leverkreft, blærekreft, hepatom, plateepitelkarsinom i lungene, ikke-småcellet

lungekreft, adenokarsinom i lungene, småcellet lungekreft, ulike typer hode- og halskreft, brystkreft, tykktarmskreft, kolorektal kreft, kreft i bukhinnen, hepatocellulær kreft, gastrointestinal kreft, spiserørskreft, endometrie- eller livmorkarsinom, spyttkjertelkarsinom, plateepitelkreft, hypofysekreft, astrocytom, bløtvevssarkom, kreft i bukspyttkjertelen, 5 glioblastom, livmorhalskreft, eggstokkreft, nyrekreft, leverkreft, prostatakreft, vulvakreft, skjoldbruskkjertelkreft, leverkarsinom, hjernekreft, endometriekreft, testikkelkreft, kolangiokarsinom, galleblærekarsinom, magekreft og melanom.