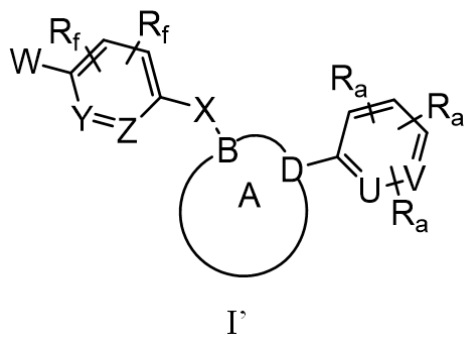


ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии палаты по патентным спорам
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 01.01.2008 Федеральным законом от 18.12.2006 № 231-ФЗ, в редакции Федерального закона от 12.03.2014 № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» (далее-Кодекс), и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности споров в административном порядке, утвержденными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2020 № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020 № 59454 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение компании РАДИУС ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК., США (далее – заявитель), поступившее 05.04.2024, на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее Роспатент) от 06.09.2023 об отказе в выдаче патента Российской Федерации на изобретение по заявке № 2020123999, при этом установлено следующее.

Заявлена группа изобретений «СОЕДИНЕНИЯ, МОДУЛИРУЮЩИЕ ЭСТРОГЕНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ», охарактеризованная в формуле, представленной в корреспонденции от 25.07.2023, в следующей редакции:

«1. Соединение формулы I'

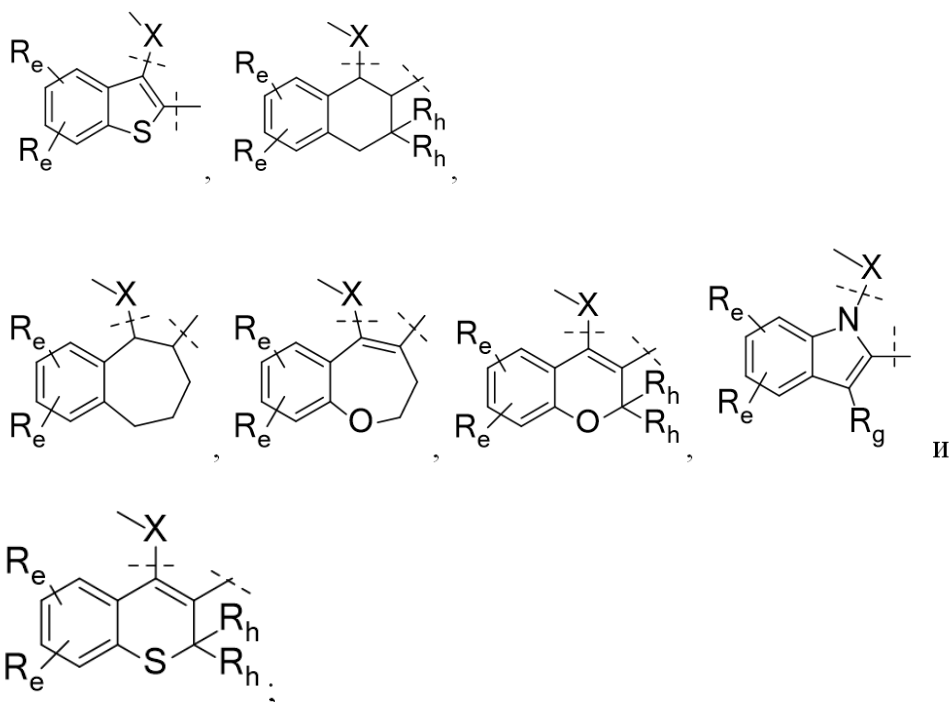


в которой:

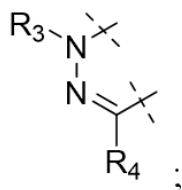
B представляет собой азот или углерод;

D представляет собой углерод;

A представляет собой конденсированную кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:



каждый R_e независимо выбран из водорода, OH или где два соседних R_e



вместе образуют:

каждый R_h представляет собой водород;

R_g представляет собой водород, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -фторалкил, фтор, хлор или бром;

каждый R_a независимо выбран из: H, C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -фторалкила, фенила (необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из фтора, хлора, C_1 - C_3 -алкила, CN, OC_1 - C_3 -алкила, OH), OC_{1-3} алкила, фтора и хлора;

X представляет собой O, CH_2 или связь, когда B представляет собой углерод, или CH_2 или связь, когда B представляет собой азот;

Y и Z каждый представляет собой CR_f ;

U и V каждый представляет собой CR_a ;

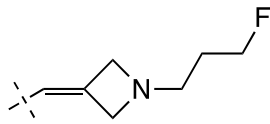
каждый R_f представляет собой H; и


W представляет собой $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -алкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -фторалкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6$ -циклоалкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -алкил- C_3-C_6 -

циклоалкил,  N- C_1-C_6 алкил или  N- C_2-C_6 фторалкил ;

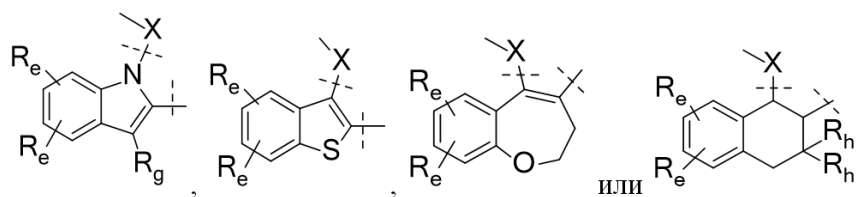
где каждый R' независимо представляет собой H или C_1 - C_3 -алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, в котором W представляет собой

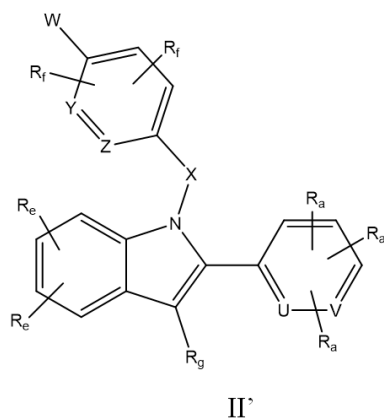
$-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3$; $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F$;  ;

или  , или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, в котором A представляет собой:



4. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы II'

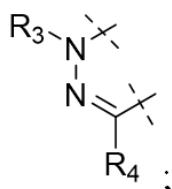


в которой

каждый R_a независимо выбран из H, C_1 - C_3 -алкила, фенила (необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из фтора, хлора, C_1 - C_3 -алкила, CN, OC_1 - C_3 -алкила, OH), OC_1 - C_3 -алкила, фтора и хлора;

R представляет собой C_1 - C_6 -алкил или арил;

каждый R_e независимо выбран из водорода, OH, или где два соседних R_e



вместе

каждый R_f представляет собой H;

R_g представляет собой водород, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -фторалкил, фтор, хлор или бром;

X представляет собой CH_2 или связь;

Y и Z каждый представляет собой CR_f ;

U и V каждый представляет собой CR_a ; и

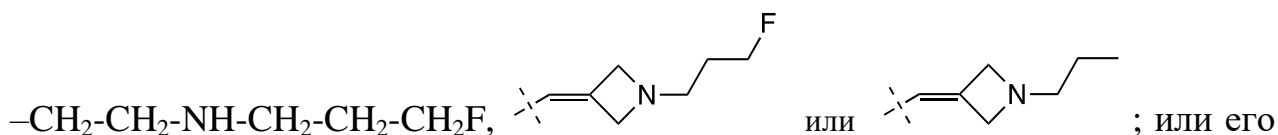
W представляет собой $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -алкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -фторалкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6$ -циклоалкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -алкил- C_3-C_6 -

циклоалкил,  алкил или  фторалкил ;

где каждый R' независимо представляет собой H или C_1 - C_3 -алкил;

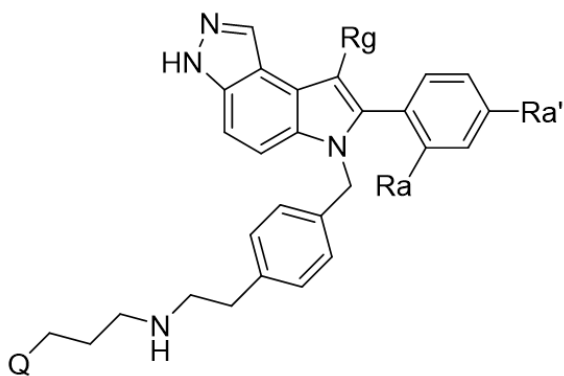
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 4, в котором X представляет собой CH_2 ; каждый из Y и Z представляет собой CR_f и каждый из U и V представляет собой CR_a ; R_g представляет собой F, Cl или CH_3 ; каждый R_a независимо выбран из H, OH, CH_3 и Cl; каждый R_f представляет собой H; и W представляет собой $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3$,



фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, имеющее структуру согласно формуле III':



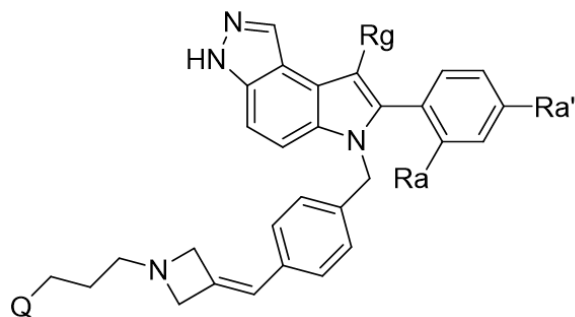
III'

где Q представляет собой H или F; Rg представляет собой F, Cl или CH₃; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.6, в котором Rg представляет собой F.

8. Соединение по п. 7, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

9. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы IV':



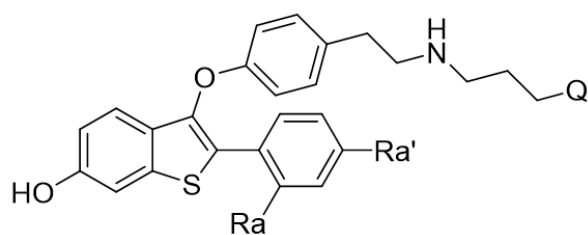
IV'

где Q представляет собой H или F; Rg представляет собой F, Cl или CH₃; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 9, в котором Rg представляет собой F.

11. Соединение по п. 10, в котором Ra представляет CH₃ и Ra' представляет собой H.

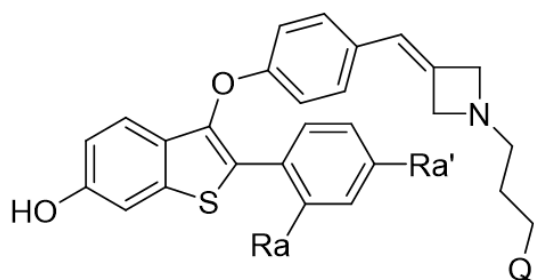
12. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы V':



VII'

19. Соединение по п. 18, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

20. Соединение по п. 1, имеющее структуру согласно формуле VIII':

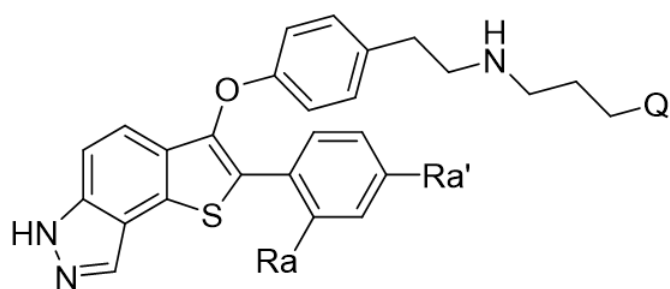


VIII'

где Q представляет собой H или F; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п. 20, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

22. Соединение по п. 1, имеющее структуру согласно формуле IX':

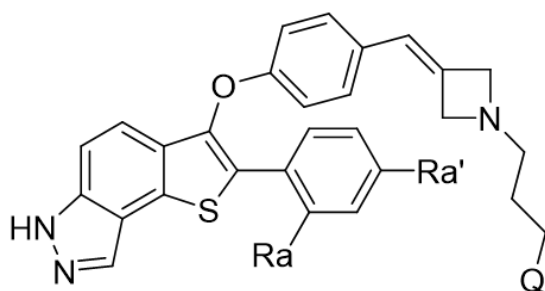


IX'

где Q представляет собой H или F; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п. 22, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

24. Соединение по п. 1, имеющее структуру согласно формуле X':



X'

где Q представляет собой H или F; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п. 24, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

26. Соединение, выбранное из:

- 1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-индол-5-ола;
- 1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-индол-5-ола;
- 1-(4-(2-(изопропиламино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-индол-5-ола;
- 1-(4-(2-(циклогексиламино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-индол-5-ола;
- 2-(4-метоксифенил)-3-метил-1-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензил)-1*H*-индол-5-ола;
- 1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-5-ола;
- 1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-5-ола;
- 3-хлор-1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-5-ола;
- 1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(*o*-толил)-1*H*-индол-5-ола;
- 3-фтор-2-(2-метоксифенил)-1-(4-(2-(пропиламино)этил)бензил)-1*H*-индол-5-ола;
- 1-(4-(2-(циклобутиламино)этил)бензил)-2-(2,6-диметилфенил)-3-фтор-1*H*-индол-5-ола;
- 2-(2,6-диметилфенил)-1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-3-фтор-1*H*-индол-5-ола;
- 1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(4-гидрокси-2-метилфенил)-1*H*-индол-5-ола;

3-фтор-1-(4-(2-((2-фторэтил)амино)этил)бензил)-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1H-индол-5-ола;

3-фтор-1-(4-(2-((3-фторпропил)амино)этил)бензил)-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)-1H-индол-5-ола

3-фтор-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1-(4-(2-(пропиламино)этил)бензил)-1H-индол-5-ола

2-([1,1'-бифенил]-2-ил)-3-фтор-1-(4-(2-(пропиламино)этил)бензил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклобутиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

3-фтор-1-(4-(2-(пропиламино)этил)бензил)-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(бутиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

3-фтор-1-(4-(2-((3-фторпропил)амино)этил)бензил)-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

3-фтор-1-(4-(2-((2-фторэтил)амино)этил)бензил)-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклопропиламино) пропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)бензил)-3-фтор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-индол-5-ола;

2-(2-хлорфенил)-1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-1H-индол-5-ола;

N-этил-2-(4-((8-фтор-7-(о-толил)пирроло[3,2-*e*]индазол-6-(3H)-ил)метил)фенил)этан-1-амина;

N-(циклопропилметил)-2-(4-((8-фтор-7-(о-толил)пирроло[3,2-*e*]индазол-6-(3H)-ил)метил)фенил)этан-1-амина;

N-(4-((8-фтор-7-(о-толил)пирроло[3,2-*e*]индазол-6-(3H)-ил)метил)фенетил)циклобутанамина;

N-(4-((8-фтор-7-(о-толил)пирроло[3,2-*e*]индазол-6-(3H)-ил)метил)фенетил)циклопропанамина;

N-(4-((8-фтор-7-(*o*-толил)пирроло[3,2-*e*]индазол-6-(3*H*)-ил)метил)фенетил)пропан-1-амина;

3-фтор-*N*-(4-((8-фтор-7-(*o*-толил)пирроло[3,2-*e*]индазол-6-(3*H*)-ил)метил)фенетил)пропан-1-амина;

(5*R*,6*S*)-5-(4-(2-(этиламино)этил)фенил)-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

(5*R*,6*S*)-5-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)фенил)-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

(5*R*,6*S*)-5-(4-(2-(этиламино)этил)фенил)-6-(*o*-толил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

(5*R*,6*S*)-5-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)фенил)-6-(*o*-толил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

5-(4-(2-(этиламино)этил)фенил)-6-(4-изопропилфенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

6-(4-изопропилфенил)-5-(4-(2-(пропиламино)этил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

5-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)фенил)-6-(4-изопропилфенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

3-(4-(2-(циклопропиламино)этил)фенокси)-2-(*o*-толил)бензо[*b*]тиофен-6-ола;

3-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)фенокси)-2-(*o*-толил)бензо[*b*]тиофен-6-ола;

3-(4-((1-пропилазетидин-3-илиден)метил)фенокси)-2-(*o*-толил)бензо[*b*]тиофен-6-ола;

1-(4-(2-((Циклопропилметил)амино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-индол-5-ол;

1-(4-(2-((Циклопропилметил)амино)этил)бензил)-3-фтор-2-(*o*-толил)-1*H*-индол-5-ол;

2-Фтор-*N*-(4-((8-фтор-7-(*o*-толил)пирроло[3,2-*e*]индазол-6-(3*H*)-ил)метил)фенетил)этан-1 амин;

5-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-4-(*o*-толил)-2,3-дигидробензо[*b*]оксепин-8-ола; и

5-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-4-(*o*-толил)-2,3-дигидробензо[*b*]оксепин-8-ола.

27. Фармацевтическая композиция, которая ингибирует пролиферацию рака молочной железы, содержащая соединение по любому из п.п. 1-26 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

28. Способ лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака простаты, рака молочной железы, рака эндометрия, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы, множественной эндокринной неоплазии, рака влагалища, рака почки, рака щитовидной железы, рака яичка, лейкоза и рака яичника у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-26 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак является положительным по экспрессии ESR1.

29. Применение соединения по любому из п.п. 1-26 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака простаты, рака молочной железы, рака эндометрия, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы, множественной эндокринной неоплазии, рака влагалища, рака почки, рака щитовидной железы, рака яичка, лейкоза и рака яичника у млекопитающего, нуждающегося в этом, где рак является положительным по экспрессии ESR1.

30. Применение соединения по любому из п.п. 1-26 или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака простаты, рака молочной железы, рака эндометрия, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы, множественной эндокринной неоплазии, рака влагалища, рака почки, рака щитовидной железы, рака яичка, лейкоза и рака яичника у млекопитающего, нуждающегося в этом, где рак является положительным по экспрессии ESR1.

По результатам проведения экспертизы по существу Роспатентом было принято решение об отказе в выдаче патента ввиду несоответствия изобретений по пунктам 1-30 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В подтверждение данного мнения в решении указаны следующие источники информации:

- патентный документ EP 1226823 A2, дата публикации, 31.07.2002 (далее - [1]);

- патентный документ EP 835867 A1, дата публикации 15.04.1998 (далее - [2]);

- статья PEARCE S.T. et al, «Modulation of estrogen receptor alpha function and stability by tamoxifen and a critical amino acid (Asp-538) in helix 12», J Biol Chem, 2003, vol.278, no.9, p.7630-7638 (далее – [3]).

Данное решение мотивировано тем, что изобретение, охарактеризованное в независимом пункте 1 формулы, представленной в корреспонденции от 25.07.2023, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», в части альтернативы, где структура радикала А представлена тетрагидронафталиндиилом и бензоциклогептандиилом.

Аналогичный вывод о несоответствии изобретения по независимому пункту 26 условию патентоспособности «изобретательский уровень» был сделан в отношении конкретных соединений с ядром тетрагидронафталиндиола и бензоциклогептандиола.

Выводы основаны на том, что упомянутые соединения по пунктам 1 и 26 формулы подпадают под общую структурную формулу (I) соединений, известных из патентного документа [1], которые также являются модуляторами эстрогенового рецептора и могут быть использованы для лечения рака.

При этом отмечено, что в патентном документе [1] отсутствуют количественные данные, относящиеся к активности раскрытых в нем соединений, поэтому невозможно провести сравнение активности заявленных соединений и соединений, раскрытых в патентном документе [1]. Однако в решении Роспатента отмечено, что если сравнить данные по активности по отношению к эстрогеновому рецептору из процитированного в патентном документе [1] патента США № 5,998,402 и данные по активности в тесте на пролиферацию MCF-7 настоящей заявки, можно сделать вывод, что и в том, и в другом документе наблюдается широкий разброс в значениях IC50.

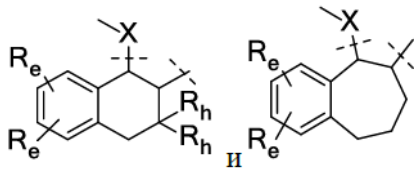
Таким образом, в решении Роспатента сделан вывод о том, что соединения, заявленные в настоящей формуле, не проявляют новых неизвестных для этой группы свойств ни в качественном, ни в количественном отношении.

Фармацевтическая композиция по независимому пункту 27 формулы, а также изобретения, охарактеризованные в независимых пунктах 28, 29, 30 относящиеся к способу лечения рака, применению для лечения рака, применению для изготовления лекарственного средства для лечения рака основаны на соединениях по пунктам 1 и 26 формулы признаны в решении Роспатента не соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку упомянутые изобретения явным образом следуют из патентного документа [1].

В поддержку данного вывода в решении Роспатента отмечено, что из статьи [3] известно, что эстрогеновый рецептор альфа является активируемым лигандом транскрипционным фактором, участвующим в росте рака, а из патентного документа [2] известен способ лечения состояний, которые являются зависимыми от эстрогеновых рецепторов, в частности, рака молочной железы, с применением соединений, относящихся к классу селективных модуляторов эстрогенных рецепторов и приводятся данные, демонстрирующие активность соединений, являющихся селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, в отношении клеток рака молочной железы MCF-7.

На решение об отказе в выдаче патента на группу изобретений в соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса поступило возражение, к которому приложена ходатайство об изменении испрашиваемого объема правовой охраны и уточненная формула группы изобретений.

Формула группы изобретений уточнена путем исключения из независимого пункта 1 признаков, характеризующих структуры



в отношении кольца А, а из независимого

пункта 26 исключены конкретные соединения, а именно:

(5R,6S)-5-(4-(2-(этиламино)этил)фенил)-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

(5R,6S)-5-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)фенил)-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

(5R,6S)-5-(4-(2-(этиламино)этил)фенил)-6-(о-толил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

(5R,6S)-5-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)фенил)-6-(о-толил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

5-(4-(2-(этиламино)этил)фенил)-6-(4-изопропилфенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

6-(4-изопропилфенил)-5-(4-(2-(пропиламино)этил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

5-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)фенил)-6-(4-изопропилфенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола.

Таким образом, предложенные в независимых пунктах 1 и 26 уточненной формулы соединения, по мнению заявителя, не подпадают под общую структурную формулу группы известных из патентного документа [1] соединений, поскольку отличаются структурой радикала А.

При этом в возражении приведены доводы в поддержку патентоспособности группы изобретений по уточненной формуле.

Изучив материалы дела и заслушав участников рассмотрения возражения, коллегия установила следующее.

С учетом даты подачи заявки (22.01.2019) правовая база для оценки патентоспособности включает Кодекс, действовавший на дату подачи заявки, Правила составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по

государственной регистрации изобретений, и их формы (далее – Правила ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800, с изменениями, внесенными на 01.10.2018, Требования к документам заявки на выдачу патента на изобретение (далее – Требования ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800, с изменениями, внесенными на 01.10.2018.

Согласно пункту 1 статьи 1350 Кодекса изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно пункту 2 статьи 1350 Кодекса изобретение имеет изобретательский уровень, если для специалиста оно явным образом не следует из уровня техники.

Уровень техники включает любые сведения, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

Согласно пункту 70 Правил ИЗ химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, или композиция на его основе признаются соответствующими условию новизны, если химическое соединение как таковое неизвестно из уровня техники и отсутствуют сведения относительно исходных соединений, способа его получения и его свойств, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

Согласно пункту 75 Правил ИЗ при проверке изобретательского уровня изобретение признается имеющим изобретательский уровень, если установлено, что оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники.

Изобретение явным образом следует из уровня техники, если оно может быть признано созданным путем объединения, изменения или совместного использования сведений, содержащихся в уровне техники, и (или) общих

знаний специалиста.

Согласно пункту 76 Правил ИЗ проверка изобретательского уровня изобретения может быть выполнена по следующей схеме:

- определение наиболее близкого аналога изобретения;
- выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков);
- выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками заявленного изобретения;
- анализ уровня техники в целях подтверждения известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, если в ходе проверки не выявлены решения, имеющие признаки, совпадающие с его отличительными признаками, или такие решения выявлены, но не подтверждена известность влияния этих отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

При проверке изобретательского уровня изобретения, относящегося к композиции, признаки, указанные в подпункте 3 пункта 39 Требований к документам заявки, не учитываются.

Согласно пункту 77 Правил ИЗ не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности:

- на выборе оптимальных или рабочих значений параметров, если подтверждена известность влияния этих параметров на технический результат, а выбор может быть осуществлен обычным методом проб и ошибок или применением обычных технологических методов или методов конструирования.

Согласно пункту 78 Правил ИЗ условию изобретательского уровня соответствуют, в частности, химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, но не описанное

как специально полученное и исследованное и при этом проявляющее новые неизвестные для этой группы свойства в качественном или количественном отношении (селективное изобретение).

Согласно подпункту 3 пункта 39 Требований ИЗ не допускается для характеристики композиции в качестве ее признаков использовать сведения, непосредственно к композиции не относящиеся (например, условия и режимы использования этой композиции в каком-либо процессе, способе), количественный (измеряемый или рассчитываемый) параметр, характеризующий одно или более свойств композиции, в случаях, когда этот параметр является отличительным признаком в характеристике композиции в независимом пункте формулы (например, параметры прочности ламинирования, сопротивления растрескиванию при напряжении, фармакокинетического профиля и тому подобное), технический результат, проявляющийся при изготовлении или использовании композиции. При характеристике фармацевтической композиции не допускается использование признаков, относящихся к способу лечения или профилактики заболевания (например, указание доз, условий или режимов применения композиции или лекарственных средств, полученных на ее основе).

Согласно пункту 52 Требований ИЗ формула изобретения предназначается для определения объема правовой охраны изобретения, предоставляемой на основании патента.

Согласно подпункту 2 пункта 53 Требований ИЗ формула изобретения должна быть полностью основана на описании изобретения, то есть определяемый формулой изобретения объем правовой охраны изобретения должен быть подтвержден описанием изобретения.

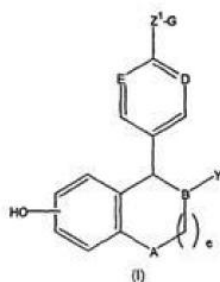
Согласно пункту 39 Правил ППС в рамках рассмотрения возражения лицо, подавшее возражение, вправе ходатайствовать об изменении испрашиваемого объема правовой охраны изобретения, при условии, если испрашиваемые изменения могут устранить причины, препятствующие предоставлению правовой охраны заявленному объекту, либо в случае, если

без внесения соответствующих изменений в предоставлении правовой охраны должно быть отказано в полном объеме, а при их внесении – частично.

Существо заявленной группы изобретений выражено в приведенной выше формуле.

Анализ доводов, содержащихся в возражении и решении Роспатента, с учетом материалов заявки, касающихся оценки соответствия заявленной группы изобретений условию патентоспособности «изобретательский уровень», показал следующее.

Действительно, как отмечено в решении Роспатента, из уровня техники, в частности, из патентного документа [1] (п.1 формулы) известно соединение формулы I



где:

A представляет собой CH₂;

B, D и E представляет собой CH;

Y представляет собой (a) фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из R₄;

Z¹ представляет собой (a) -(CH₂)_pW(CH₂)_q -;

G представляет собой (a) -NR₇R₈;

W представляет собой (a) -CH₂-;

R₄ представляет собой

(a) водород;

(c) C₁ -C₆ алкил;

(t) -арил;

R₇ и R₈ независимо представляют собой

(b) C₃ -C₁₀ циклоалкил;

(d) H;

(e) C1 -C6 алкил;

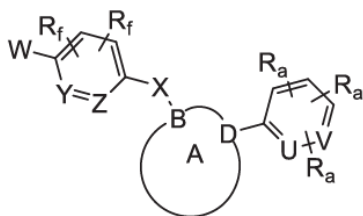
R7 и R8 в любой линейной форме может быть необязательно замещен тремя заместителями, выбранными из галогена;

e равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

q равен 0 или 1,

которое соответствует соединению формулы (I'), по независимому пункту 1 формулы заявки:



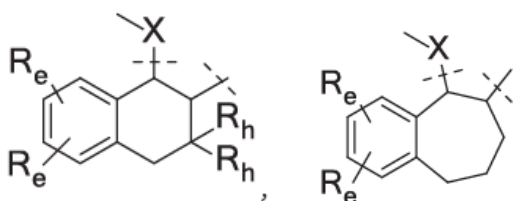
I'

в котором

B представляет собой углерод;

D представляет собой углерод;

A представляет собой конденсированную кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:



каждый R_e выбран из водорода, OH;

каждый R_h представляет собой водород;

каждый R_a независимо выбран из H, C1-C3-алкила, фенила;

X представляет собой связь;

Y и Z каждый независимо CR_f;

U и V каждый независимо CR_a;

каждый R_f независимо представляет собой H; и

W представляет собой –CHR'-CHR'-NH-C1-C4-алкил, -CHR'-CHR'-NH-C1-C4-фторалкил, -CHR'-CHR'-NH-C3-C6-циклоалкил;

где каждый R' независимо представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Также, следует огласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что соединения по пункту 26 формулы заявки, такие как:

(5R,6S)-5-(4-(2-(этиламино)этил)фенил)-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

(5R,6S)-5-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)фенил)-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

(5R,6S)-5-(4-(2-(этиламино)этил)фенил)-6-(о-толил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

(5R,6S)-5-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)фенил)-6-(о-толил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола;

5-(4-(2-(этиламино)этил)фенил)-6-(4-изопропилфенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола; и

6-(4-изопропилфенил)-5-(4-(2-(пропиламино)этил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола,

подпадают под общую структурную формулу (I) соединения, известного из патентного документа [1].

Вместе с тем, соединения, известные из патентного документа [1] являются модуляторами эстрогенового рецептора и применяются для лечения рака.

Соединения, предложенные в рассматриваемой заявке (абзацы [0002], [00018], [00019] описания) также применяются для лечения заболевания, синдрома, болезни или симптома, связанного с недостаточными или избыточными уровнями эстрогенов у млекопитающего, то есть используются в качестве модуляторов эстрогенового рецептора и могут применяться для лечения рака.

Таким образом, соединения, известные из патентного документа [1] и

соединения, предложенные в независимых пунктах 1 и 26 формулы заявки, являются модуляторами эстрогенового рецептора и используются для лечения рака.

В патентном документе [1] отсутствуют количественные данные, относящиеся к активности раскрытых в нем соединений.

Однако следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что если сравнивать данные по активности по отношению к эстрогеновому рецептору из процитированного в патентном документе [1] патента США № 5,998,402 и данные по активности в тесте на пролиферацию MCF-7 настоящей заявки, можно сделать вывод, что и в том, и в другом документе наблюдается широкий разброс в значениях IC50.

Следует констатировать, что соединения, в указанной выше части, предложенные в заявке, не проявляют новых и неизвестных для этой группы свойств ни в качественном, ни в количественном отношении.

Таким образом, в решении Роспатента правомерно сделан вывод о том, что соединения по независимым пунктам 1 и 26 формулы заявки (в части) не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса, пункт 78 Правил ИЗ).

В отношении композиции по независимому пункту 27 формулы заявки, которая направлена на ингибирование пролиферации рака молочной железы, необходимо отметить следующее.

Фармацевтическая композиция по пункту 27 формулы заявки основанная на соединениях по независимым пунктам 1 и 26 формулы, также не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» в соответствии с положениями пункта 76 Правил ИЗ с учетом условий изложенных в подпункта 3 пункта 39 Требований ИЗ (см. правовую базу выше).

В отношении способа лечения рака, применения для лечения рака, применения для изготовления лекарственного средства для лечения рака по независимым пунктам 28, 29, 30 формулы заявки, следует также согласиться

с выводом, сделанным в решении Роспатента об их несоответствии условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Так, согласно описанию (параграф [0002]), техническим результатом, на достижение которого направлены изобретения по независимым пунктам 28, 29, 30 формулы является лечение, предотвращение или диагностика заболеваний или состояний, которые являются эстроген-чувствительными, зависимыми от эстрогеновых рецепторов или опосредованными эстрогеновыми рецепторами.

При этом изобретения по независимым пунктам 28, 29, 30 формулы (в случае, когда рак выбран из рака яичника), отличаются от технического решения известного из патентного документа [1] тем, что в нем используются соединения по пунктам 1-26 формулы.

Следовательно, поскольку соединения по независимым пунктам 1 и 26 формулы заявки признаны несоответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень» (селективное изобретение), то и изобретения по независимым пунктам 28, 29, 30 формулы в части, когда рак выбран из рака яичника, признаются явным образом следующими из патентного документа [1] (пункт 75 Правил ИЗ).

В случае, когда изобретения по независимым пунктам 28, 29, 30 формулы заявки характеризуются тем, что рак выбран из рака простаты, рака молочной железы, рака эндометрия, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы, множественной эндокринной неоплазии, рака влагалища, рака почки, рака щитовидной железы, рака яичка и лейкоза, необходимо отметить следующее.

Как верно отмечено в решении Роспатента, из статьи [3] (с. 7630, раздел Abstract) известно, что эстрогеновый рецептор альфа является активируемым лигандом транскрипционным фактором, участвующим в росте рака, а из патентного документа [2] (с. 2 строка 44, с. 3 строки 35-36, с. 7 строки 29-34) известен способ лечения состояний, которые являются зависимыми от эстрогеновых рецепторов, в частности, рака молочной железы, с применением

соединений, относящихся к классу селективных модуляторов эстрогенных рецепторов. При этом в патентном документе [2] (с. 9 строки 1-20) приводятся данные, демонстрирующие активность соединений, являющихся селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, в отношении клеток рака молочной железы MCF-7. Следовательно, модуляция эстрогеновых рецепторов напрямую связана с лечением рака, в частности, лечением рака молочной железы.

Соответственно, специалисту в данной области техники, очевидно, каким образом следует перейти к осуществлению лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака простаты, рака молочной железы, рака эндометрия, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы, множественной эндокринной неоплазии, рака влагалища, рака почки, рака щитовидной железы, рака яичка, лейкоза и рака яичника у млекопитающего, где рак является положительным по экспрессии ESR1, с использованием соединений формулы (I), известных из патентного документа [1], которые являются модуляторами эстрогеновых рецепторов и применяются для лечения рака, учитывая при этом связь между модуляцией эстрогеновых рецепторов и раковых заболеваний (статья [3]), в частности, рака молочной железы (патентный документ [2]).

Таким образом, группа изобретений по независимым пунктам 1, 26, 27, 28, 29 и 30 формулы, рассмотренной в решении Роспатента, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

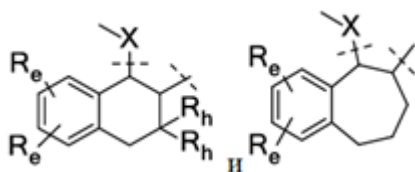
В соответствии с изложенным необходимо констатировать, что решение Роспатента от 06.09.2023 принято правомерно.

Вместе с тем в соответствии с пунктом 39 Правил ППС, заявителем с возражением представлено ходатайство об изменении испрашиваемого объема правовой охраны группы изобретений.

Скорректированная формула, представленная заявителем с возражением, уточнена путем исключения из независимых пунктов 1 и 26

формулы признаков, в части которых, в решении Роспатента был сделан вывод о несоответствии всей группы изобретений требованиям, предъявляемым к селективным изобретениям (см. пункт 78 Правил ИЗ).

В результате сделанных заявителем исключений, соединения по уточненным независимым пунктам 1 и 26 формулы не подпадают под известную из патентного документа [1] группу соединений, поскольку не охватывают соединения, в которых кольцо А охарактеризовано структурами



В отношении оставшихся соединений, на которых основана вся предложенная группа изобретений, необходимо отметить следующее.

Изобретения по независимым пунктам 1, 26, 27, 28, 29, 30 в решении Роспатента были признаны соответствующим условиям патентоспособности «промышленная применимость» и «новизна» согласно пункту 1 статьи 1350 Кодекса, в полном объеме.

При этом из формулы исключены признаки, в части которых, в решении Роспатента был сделан вывод о несоответствии группы изобретений условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Таким образом, соединения по уточненным независимым пунктам 1 и 26 формулы не подпадают под соединения, известные из патентного документа [1], а оставшиеся в уточненной формуле соединения имеют иную химическую природу и их получение и применение с достижением, указанного в описании заявки технического результата с учетом сведений, раскрытых в источниках информации [2] и [3], не является очевидным для специалиста в данной области техники.

Таким образом, изобретения по независимым пунктам 1, 26, 27, 28, 29, 30 уточненной формулы соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» согласно пункту 2 статьи 1350 Кодекса.

Необходимо констатировать, что не выявлено препятствий для выдачи

патента Российской Федерации на изобретения, охарактеризованные в представленной заявителем 05.04.2024, уточненной формуле группы изобретений.

Учитывая вышеизложенное, коллегия пришла к выводу о наличии оснований для принятия Роспатентом следующего решения:

удовлетворить возражение, поступившее 05.04.2024, отменить решение Роспатента от 06.09.2023 и выдать патент Российской Федерации на изобретение с формулой, представленной с возражением.

(21) 2020123999

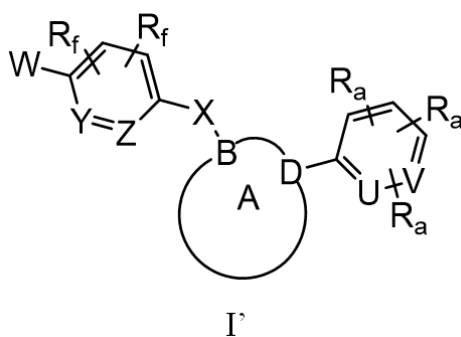
(51) МПК

C07D 313/08 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01) *C07D 209/30* (2006.01)

C07D 333/64 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)

C07C 215/48 (2006.01) *C07D 209/12* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(57) «1. Соединение формулы I'

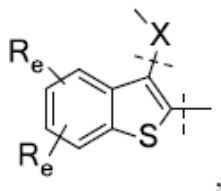


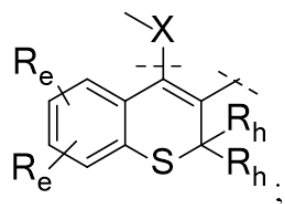
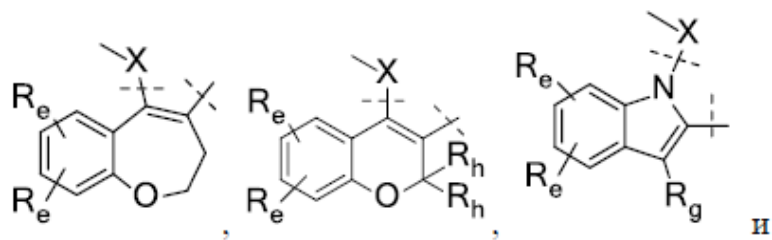
в которой:

В представляет собой азот или углерод;

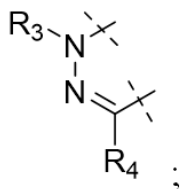
Д представляет собой углерод;

А представляет собой конденсированную кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:





каждый R_e независимо выбран из водорода, OH или где два соседних



R_e вместе образуют:

каждый R_h представляет собой водород;

R_g представляет собой водород, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -фторалкил, фтор, хлор или бром;

каждый R_a независимо выбран из: H, C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -фторалкила, фенила (необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из фтора, хлора, C_1 - C_3 -алкила, CN, OC_1 - C_3 -алкила, OH), OC_1 -алкила, фтора и хлора;

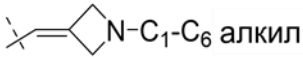
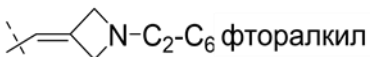
X представляет собой O, CH_2 или связь, когда В представляет собой углерод, или CH_2 или связь, когда В представляет собой азот;

Y и Z каждый представляет собой CR_f ;

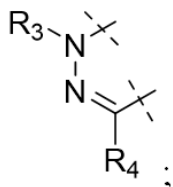
U и V каждый представляет собой CR_a ;

каждый R_f представляет собой H; и

W представляет собой $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -алкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -фторалкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6$ -циклоалкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -

алкил- C_3-C_6 -циклоалкил,  $N-C_1-C_6$ алкил или  $N-C_2-C_6$ фторалкил

каждый R_e независимо выбран из водорода, OH, или где два соседних



R_e вместе образуют

каждый R_f представляет собой H;

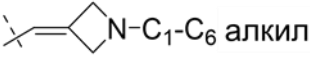
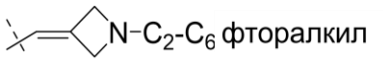
R_g представляет собой водород, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -фторалкил, фтор, хлор или бром;

X представляет собой CH_2 или связь;

Y и Z каждый представляет собой CR_f ;

U и V каждый представляет собой CR_a ; и

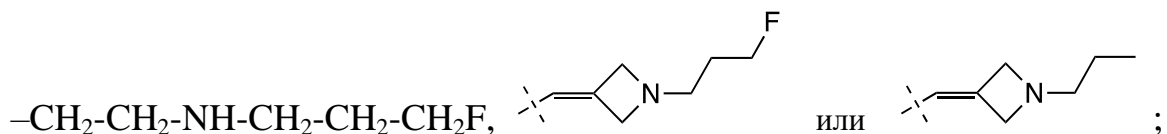
W представляет собой $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -алкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -фторалкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6$ -циклоалкил, $-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4$ -

алкил- C_3-C_6 -циклоалкил,  алкил или  фторалкил ;

где каждый R' независимо представляет собой H или C_1 - C_3 -алкил;

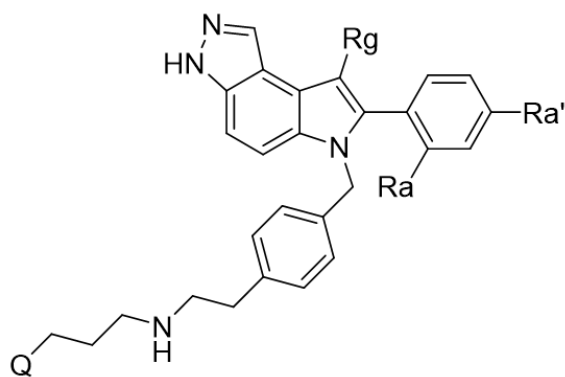
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 4, в котором X представляет собой CH_2 ; каждый из Y и Z представляет собой CR_f и каждый из U и V представляет собой CR_a ; R_g представляет собой F, Cl или CH_3 ; каждый R_a независимо выбран из H, OH, CH_3 и Cl; каждый R_f представляет собой H; и W представляет собой $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3$,



или его фармацевтически приемлемая соль.

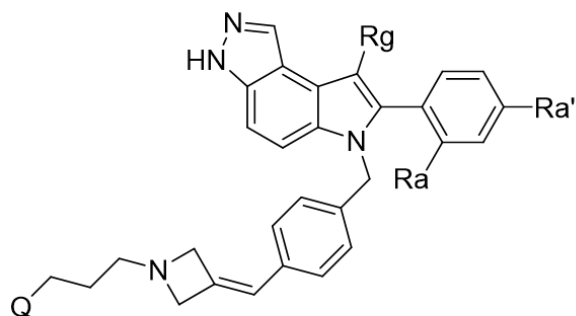
6. Соединение по п. 1, имеющее структуру согласно формуле III':



III'

где Q представляет собой H или F; Rg представляет собой F, Cl или CH₃; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.6, в котором Rg представляет собой F.
8. Соединение по п. 7, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.
9. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы IV':

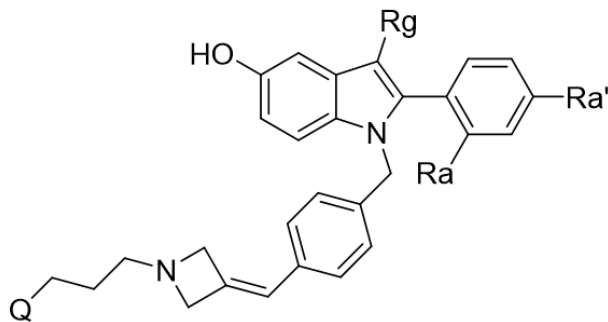


IV'

где Q представляет собой H или F; Rg представляет собой F, Cl или CH₃; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 9, в котором Rg представляет собой F.
11. Соединение по п. 10, в котором Ra представляет CH₃ и Ra' представляет собой H.

12. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы V':



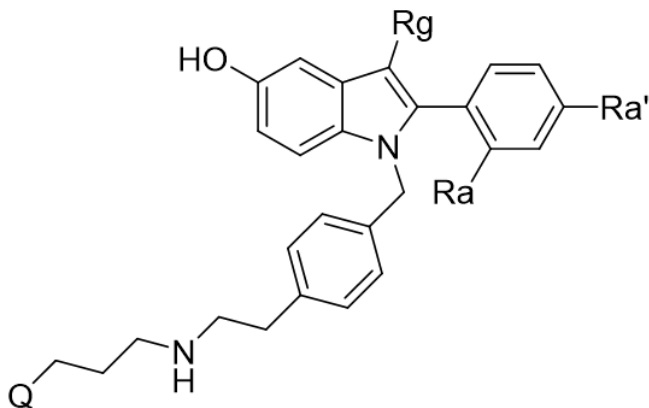
V'

где Q представляет собой H или F; Rg представляет собой F, Cl или CH₃; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 12, в котором Rg представляет собой F.

14. Соединение по п. 13, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

15. Соединение по п. 1, имеющее структуру согласно формуле VI':



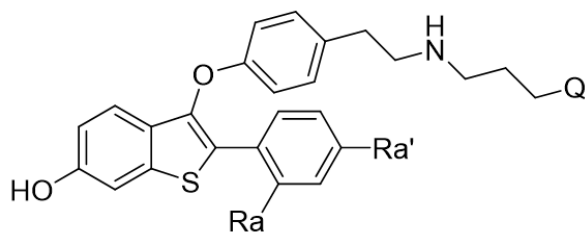
VI'

где Q представляет собой H или F; Rg представляет собой F, Cl или CH₃; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 15, в котором Rg представляет собой F.

17. Соединение по п. 16, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

18. Соединение по п. 1, имеющее структуру согласно формуле VII':

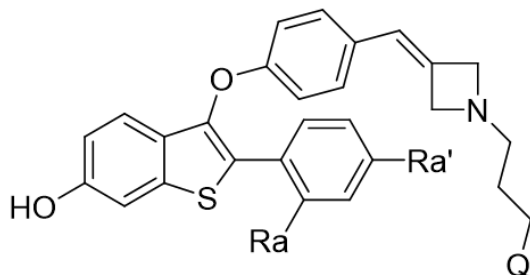


VII'

где Q представляет собой H или F; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 18, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

20. Соединение по п. 1, имеющее структуру согласно формуле VIII':

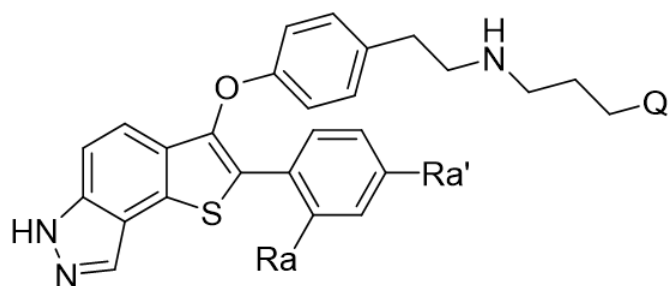


VIII'

где Q представляет собой H или F; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п. 20, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

22. Соединение по п. 1, имеющее структуру согласно формуле IX':

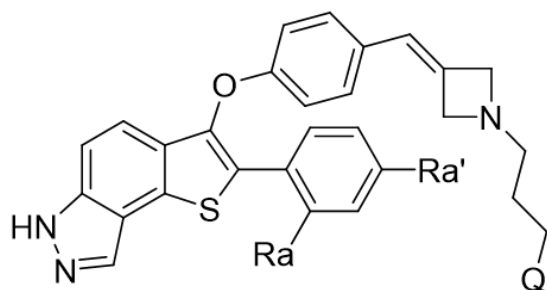


IX'

где Q представляет собой H или F; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п. 22, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

24. Соединение по п. 1, имеющее структуру согласно формуле X':



X'

где Q представляет собой H или F; Ra представляет собой CH₃, Cl или OMe; и Ra' представляет собой H, F или OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п. 24, в котором Ra представляет собой CH₃ и Ra' представляет собой H.

26. Соединение, выбранное из:

1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(изопропиламино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклогексиламино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-индол-5-ола;

2-(4-метоксифенил)-3-метил-1-(4-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензил)-1*H*-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-5-ола;

1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-5-ола;

3-хлор-1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-1*H*-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(*o*-толил)-1*H*-индол-5-ола;

3-фтор-2-(2-метоксифенил)-1-(4-(2-(пропиламино)этил)бензил)-1*H*-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклобутиламино)этил)бензил)-2-(2,6-диметилфенил)-3-фтор-1*H*-индол-5-ола;

2-(2,6-диметилфенил)-1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-3-фтор-1*H*-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(4-гидрокси-2-метилфенил)-1*H*-индол-5-ола;

3-фтор-1-(4-(2-((2-фторэтил)амино)этил)бензил)-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1*H*-индол-5-ола;

3-фтор-1-(4-(2-((3-фторпропил)амино)этил)бензил)-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1*H*-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)-1*H*-индол-5-ола;

3-фтор-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1-(4-(2-(пропиламино)этил)бензил)-1*H*-индол-5-ола;

2-([1,1'-бифенил]-2-ил)-3-фтор-1-(4-(2-(пропиламино)этил)бензил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклобутиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

3-фтор-1-(4-(2-(пропиламино)этил)бензил)-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(бутиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

3-фтор-1-(4-(2-((3-фторпропил)амино)этил)бензил)-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

3-фтор-1-(4-(2-((2-фторэтил)амино)этил)бензил)-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклопропиламино)пропил)бензил)-3-фтор-2-(о-толил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)бензил)-3-фтор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-индол-5-ола;

1-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-3-фтор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-индол-5-ола;

2-(2-хлорфенил)-1-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-3-фтор-1H-индол-5-ола;

N-этил-2-(4-((8-фтор-7-(о-толил)пирроло[3,2-е]индазол-6-(3H)-ил)метил)фенил)этан-1-амина;

N-(циклопропилметил)-2-(4-((8-фтор-7-(о-толил)пирроло[3,2-е]индазол-6-(3H)-ил)метил)фенил)этан-1-амина;

N-(4-((8-фтор-7-(о-толил)пирроло[3,2-е]индазол-6-(3H)-ил)метил)фенетил)циклобутанамина;

N-(4-((8-фтор-7-(о-толил)пирроло[3,2-е]индазол-6-(3H)-ил)метил)фенетил)циклопропанамина;

N-(4-((8-фтор-7-(*o*-толил)пирроло[3,2-*e*]индазол-6-(3*H*)-ил)метил)фенетил)пропан-1-амина;
3-фтор-*N*-(4-((8-фтор-7-(*o*-толил)пирроло[3,2-*e*]индазол-6-(3*H*)-ил)метил)фенетил)пропан-1-амина;
3-(4-(2-(циклопропиламино)этил)фенокси)-2-(*o*-толил)бензо[*b*]тиофен-6-ола;
3-(4-(2-((циклопропилметил)амино)этил)фенокси)-2-(*o*-толил)бензо[*b*]тиофен-6-ола;
3-(4-((1-пропилазетидин-3-илиден)метил)фенокси)-2-(*o*-толил)бензо[*b*]тиофен-6-ола;
1-(4-(2-((Циклопропилметил)амино)этил)бензил)-2-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-индол-5-ол;
1-(4-(2-((Циклопропилметил)амино)этил)бензил)-3-фтор-2-(*o*-толил)-1*H*-индол-5-ол;
2-Фтор-*N*-(4-((8-фтор-7-(*o*-толил)пирроло[3,2-*e*]индазол-6-(3*H*)-ил)метил)фенетил)этан-1 амин;
5-(4-(2-(циклопропиламино)этил)бензил)-4-(*o*-толил)-2,3-дигидробензо[*b*]оксепин-8-ола; и
5-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-4-(*o*-толил)-2,3-дигидробензо[*b*]оксепин-8-ола.

27. Фармацевтическая композиция, которая ингибирует пролиферацию рака молочной железы, содержащая соединение по любому из п.п. 1-26 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

28. Способ лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака простаты, рака молочной железы, рака эндометрия, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы, множественной эндокринной неоплазии, рака влагалища, рака почки, рака щитовидной железы, рака яичка, лейкоза и рака яичника у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему эффективного

количества соединения по любому из п.п. 1-26 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак является положительным по экспрессии ESR1.

29. Применение соединения по любому из п.п. 1-26 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака простаты, рака молочной железы, рака эндометрия, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы, множественной эндокринной неоплазии, рака влагалища, рака почки, рака щитовидной железы, рака яичка, лейкоза и рака яичника у млекопитающего, нуждающегося в этом, где рак является положительным по экспрессии ESR1.

30. Применение соединения по любому из п.п. 1-26 или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака простаты, рака молочной железы, рака эндометрия, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы, множественной эндокринной неоплазии, рака влагалища, рака почки, рака щитовидной железы, рака яичка, лейкоза и рака яичника у млекопитающего, нуждающегося в этом, где рак является положительным по экспрессии ESR1.

(56) EP 1226823 A2, 31.07.2002

EP 835867 A1, 15.04.1998

WO 2013090829 A1, 20.06.2013

WO 2003091239 A1, 06.11.2003

EA 201591537 A1, 30.12.2015