

316

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-116284-00003-0000
Rec: 2006-08-06 10:48:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 65

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA".-Clase C07D 417/12.- Expediente número 05.116.284.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 10 de Febrero de 2006 y a mi memorial de plazo de 5 de Abril de 2006.
2. Atentamente me permito presentar a ese Despacho el documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillado y junto con sus Traducciones Oficiales Nos. 2006-05-15-318, 2006-05-15-319 y 2006-05-15-320 debidamente legalizadas hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 934969 de 16 de Mayo de 2006.
3. Así mismo, anexo me permito presentar a usted documento completo del Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad, expedido el 19 de Enero de 2006, correspondiente a la solicitud internacional número PCT/EP2004/005494, actualmente en trámite de Fase Nacional en ese despacho, bajo el número de la referencia.
4. En consecuencia, ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-05-15-318
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalización de un Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA", documento escrito en inglés y en español.

Christopher John Baker
B.A., LL. B (Hons)
Notario Público

Christopher John Baker
B.A., LL. B (Hons)
167 Grand Boulevard Joondalup W.A. 6027
Notario Público General
Australia Occidental

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Australia
Este documento público
2. ha sido firmado por Christopher Baker
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Christopher John Baker, Notario Público

Certificado

5. en Melbourne
 6. el 09-05-2006
 7. por Ranu Vatana
 8. No. M 43270
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Departamento de Relaciones Exteriores
y Comercio de Melbourne

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de mayo de 2006,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO.**

2006 MAY 16 A 10:52

**JEFES DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.**

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO FISCAL PARA LAS FOLIAS.

Colombia

PB60271

ASSIGNMENT	CESION
Ian Robert BALDWIN Michael David BARKER Anthony William DEAN Colin David ELDRED Brian EVANS Sharon Lisa GOUGH Stephen Barry GUNTRIP Julie Nicole HAMBLIN Stuart HOLMAN Paul JONES Mika Kristian LINDVALL Christopher James LUNNISS Tracy Jane REDFERN Alison Judith REDGRAVE John Edward ROBINSON Michael WOODROW By means of this document assign to Glaxo Group Limited A company organized under the laws of Great Britain Domiciled in Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Great Britain (hereinafter referred to as the ASSIGNEE). All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in: QUINOLINE DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS So far as the Republic of Colombia is concerned. Place and date:	Inventores relacionados a la izquierda (16 inventores) por medio de la present cedo (cedemos) a Glaxo Group Limited una <u>compañía</u> organizada baja las leyes de Inglaterra domiciliada en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Inglaterra (de ahora en adelante el CESIONARIO), todos mis (nuestros) derechos, título e interes sobre mi (nuestra) invencion tal como describe en: Derivados de quinolina como inhibidores de fosfodiesterasa En lo que concierne a la Republica de Colombia. Place and date: <u>Stuart HOLMAN</u> Place and date: <u>Paul JONES</u> Place and date: <u>Mika Kristian LINDVALL</u>

<u>Ian Robert BALDWIN</u> Place and date:	Place and date:
<u>Michael David BARKER</u> Place and date:	<u>Christopher James LUNNISS</u> Place and date:
<u>Anthony William DEAN</u> Place and date:	<u>Tracy Jane REDFERN</u> Place and date:
<u>Colin David ELDRED</u> Place and date:	<u>Allison Judith REDGRAVE</u> Place and date:
<u>Brian EVANS</u> Place and date:	<u>John Edward ROBINSON</u> Place and date:
<u>Sharon Lisa GOUGH</u> Place and date:	<u>Michael WOODROW</u> Place and Date:
<u>Stephen Barry GUNTRIP</u>	<u>Julie Nicole HAMBLIN</u>

[Signature]
Witness: *[Signature]*
PERTH, WESTERN AUSTRALIA 02/05/06

CHRISTOPHER JOHN BAKER
B.A., LL. B (Hons)
NOTARY PUBLIC



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: Australia

This public document

2. has been signed by CHRISTOPHER BAKER

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC

4. bears the seal/stamp of CHRISTOPHER JOHN
BAKER NOTARY PUBLIC

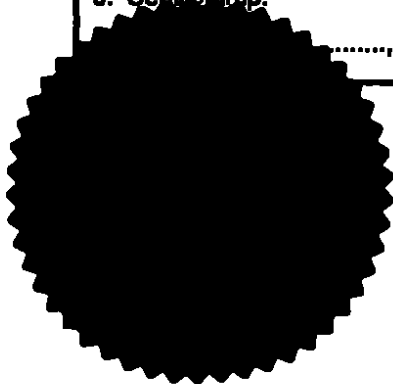
Certified

5. at MELBOURNE 6. 09.05.2006

7. by RANU VATANA

8. No. 143270

9. Seal/Stamp: 10. Signature



320

**TRADUCCION OFICIAL No. 2006-05-15-319
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

Legalización de un Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA", documento escrito en inglés y en español.

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Andrew Adikri Bapi
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Andrew Adikri Bapi, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

- | | |
|---|-------------------------------|
| 5. en Sacramento, California | 6. el 28 de diciembre de 2005 |
| 7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California | |
| 8. No. 269030 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| El Gran Sello del Estado de California | Secretario de Estado |
| | Por (firma: ilegible) |

TRADUCTORA OFICIAL
REG. 8177/88 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

Anita Escobar
934969
TUAFIRMARE EN EL
DOCUMENTO
155 F. 10. 10. 10.

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

9007 MAY 16 A 10 52

JEFE DE LEGALIZACIONES
C. Y FEF F R G O T A D. C.

321

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de Alameda)

El 17 de diciembre de 2005, ante mí, Andrew Bapi, compareció personalmente
Mika Kristian Lindvall ☐ a quien conozco personalmente

☒ quien me demostró con base en evidencia
satisfactoria que es la persona cuyo nombre está
suscrito en el instrumento adjunto y reconoció
ante mí que él ejecutó el mismo como persona
autorizada, y que por medio de su firma en el
instrumento la persona o la entidad en nombre
de quien la persona actúo, ejecutó el
instrumento.

Andrew Adikri Bapi
Comisión # 1802385
Notario Público – California
Condado de Alameda
MI Comisión Expira el 22 de septiembre de

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma
y sello oficial.
(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

_____ OPCIONAL _____

*Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede
ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la
remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.*

Descripción del Documento Adjunto
Título o Tipo de Documento: Traspaso

Fecha del Documento: 12/17/05

Número de Páginas:

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba:

Competencia Relvindicada por el Signatario

Nombre del Signatario:

- ☐ Individuo
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de:

HUELLA PULGAR DERECHO Punta del pulgar acá
--

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de mayo de 2006,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

323

ASSIGNMENT	CESION
Ian Robert BALDWIN Michael David BARKER Anthony William DEAN Collin David ELDRED Brian EVANS Sharon Lisa GOUGH Stephen Barry GUNTRIP Julie Nicole HAMBLIN Stuart HOLMAN Paul JONES Mika Kristian LINDVALL Christopher James LUNNISS Tracy Jane REDFERN Alison Judith REDGRAVE John Edward ROBINSON Michael WOODROW By means of this document assign to Glaxo Group Limited A company organized under the laws of Great Britain Domiciled in Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Great Britain (hereinafter referred to as the ASSIGNEE). All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in: QUINOLINE DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS So far as the Republic of Colombia is concerned. Place and date: <u>Ian Robert BALDWIN</u> Place and date:	Inventores relacionados a la izquierda (16 inventores) por medio de la present cedo (cedemos) a Glaxo Group Limited una <u>compañía</u> organizada bajo las leyes de Inglaterra domiciliada en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Inglaterra (de ahora en adelante el CESIONARIO), todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en: Derivados de quinolina como inhibidores de fosfodiesterasa En lo que concierne a la Republica de Colombia. Place and date: <u>Stuart HOLMAN</u> Place and date: <u>Paul JONES</u> Place and date: <u>Mika Kristian LINDVALL</u> Place and date: BERKELEY DEC 17, 2005 <u>Christopher James LUNNISS</u>

324

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by ANDREW ADIKRI BAPI*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of ANDREW ADIKRI BAPI, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 28th day of December 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 269030*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Anna M. Ghann

Secretary of State



CALIF R NIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of CALIFORNIA

County of ALAMEDA

On DECEMBER 17th 2005 before me, ANDREW BAPI

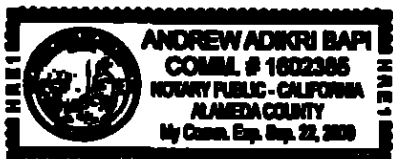
Name and Title of Officer (e.g. "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared MIKA KRISTIAN LINDVALL

Name(s) of Signer(s)

☐ personally known to me - OR - ☒

proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

[Signature]
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

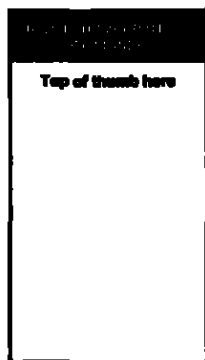
Title or Type of Document: ASSIGNMENT

Document Date: 12/17/05 Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

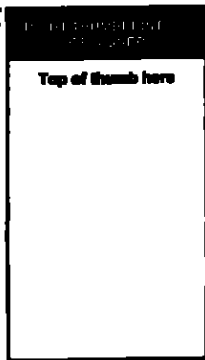
Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

- Signer's Name: _____
- ☐ Individual
 - ☐ Corporate Officer
 - ☐ Title(s) _____
 - ☐ Partner(s) - ☐ Limited ☐ General
 - ☐ Attorney-in-Fact
 - ☐ Trustee
 - ☐ Guardian/Conservator
 - ☐ Other: _____



Signer is Representing: _____

- Signer's Name: _____
- ☐ Individual
 - ☐ Corporate Officer
 - ☐ Title(s) _____
 - ☐ Partner(s) - ☐ Limited ☐ General
 - ☐ Attorney-in-Fact
 - ☐ Trustee
 - ☐ Guardian/Conservator
 - ☐ Other: _____



Signer is Representing: _____

DATE 2005

Michael David BARKER Place and date: Anthony William DEAN Place and date: Colin David ELDRED Place and date: Brian EVANS Place and date: Sharon Lisa GOUGH Place and date: Stephen Barry GUNTRIP Place and Date: Julie Nicole HAMBLIN	Place and date: Tracy Jane REDFERN Place and date: Allison Judith REDGRAVE Place and date: John Edward ROBINSON Place and date: Michael WOODROW
---	---

327

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-05-15-320
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Certificado Notarial, documento también escrito en español.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

- | | |
|---|---|
| 5. en Londres | 6. el 14 de diciembre de 2005 |
| 7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad de Naciones | |
| 8. Número: G881639 | |
| 9. Sello/estampilla:
Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth | 10. Firma: (ilegible)
J. Cooper
Por el Secretario de Estado |

Legalización de un Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA", documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de mayo de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Yo, el infrascrito, **James Kerr MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

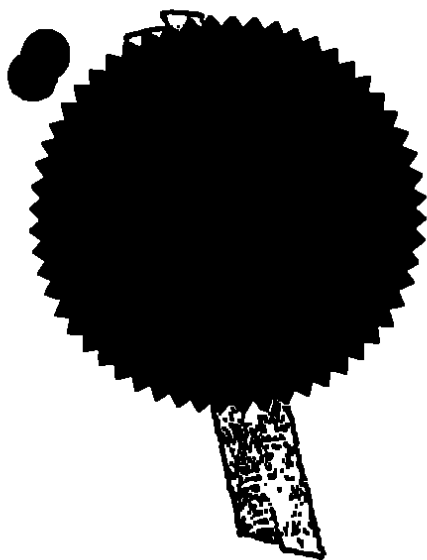
CERTIFICO:

QUE la Cesión que se adjunta fue firmada por los Señores Don Ian Robert BALDWIN, Don Stuart HOLMAN, Paul Spencer JONES, Don Christopher James LUNNISS, Don Michael David BARKER, Don Anthony William DEAN, Don Colin David ELDRED, Don Brian EVANS, Don Stephen Barry GUNTRIP, Doña Julie Nicole HAMBLIN, Doña Tracy Jane REDFERN, Doña Alison Judith REDGRAVE, Don John Edward ROBINSON y Don Michael David WOODROW, cuyas identidades me constan.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de diciembre del año dos mil cinco.



James Kerr MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. **Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. **Has been signed by James Kerr Milligan**
a été signé par

3. **Acting in the capacity of Notary Public**
agissant en qualité de

4. **Bears the seal/stamp of The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. **at London/à Londres**

6. the/le 14 December 2005

7. **by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /**
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. **Number/sous No G881639**

9. **Stamp:**
timbre:

10. Signature: J. Cooper



Jc

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

224
330

ASSIGNMENT	CESION
Ian Robert BALDWIN Michael David BARKER Anthony William DEAN Colln David ELDRED Brian EVANS Sharon Lisa GOUGH Stephen Barry GUNTRIP Julie Nicole HAMBLIN Stuart HOLMAN Paul JONES Mika Kristian LINDVALL Christopher James LUNNISS Tracy Jane REDFERN Alison Judith REDGRAVE John Edward ROBINSON Michael WOODROW By means of this document assign to Glaxo Group Limited A company organized under the laws of Great Britain Domiciled in Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Great Britain (hereinafter referred to as the ASSIGNEE). All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in: QUINOLINE DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS So far as the Republic of Colombia is concerned. Place and date: ~~12~~ Ian Robert BALDWIN Place and date: STEVENAGE 29th November 2005	Inventores relacionados a la izquierda (16 inventores) por medio de la present cedo (cedemos) a Glaxo Group Limited una <u>Compañia</u> organizada baja las leyes de Inglaterra domiciliada en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Inglaterra (de ahora en adelante el CESIONARIO), todos mis (nuestros) derechos, titulo e interes sobre mi (nuestra) invencion tal como describe en: Derivados de quinolina como inhibidores de fosfodiesterasa En lo que concierne a la Republica de Colombia. Place and date: STEVENAGE 29th Nov 2005  Stuart HOLMAN Place and date: STEVENAGE 29th Nov 2005  Paul JONES Place and date: STEVENAGE 29th November 2005 Mika Kristian LINDVALL Place and date: STEVENAGE 29th Nov '05  Christopher James LUNNISS

330
331

Michael Barker

Michael David BARKER

Place and date: STEVENAGE 29-11-2005

Anthony Dean

Anthony William DEAN

Place and date: STEVENAGE 29-11-2005

Colin David Eldred

Colin David ELDRED

Place and date: STEVENAGE 29/11/2005

Brian Evans

Brian EVANS

Place and date: STEVENAGE
29-11-2005

Sharon Lisa Gough

Place and date:

Stephen Barry Guntrip

Stephen Barry GUNTRIP

Place and Date: STEVENAGE
29/11/2005

Julie Nicole Hamblin

Julie Nicole HAMBLIN

ROYSTON
8/12/05

Place and date: STEVENAGE 29/11/2005

Tracy Jane Redfern

Tracy Jane REDFERN

Place and date: Stevenage
29th November 2005

Alison Judith Redgrave

Alison Judith REDGRAVE

Place and date: Stevenage
29th November 2005

John Edward Robinson

John Edward ROBINSON

Place and date: STEVENAGE
29th November 2005

Michael Woodrow

Michael WOODROW

STEVENAGE
29/11/2005.

332

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente TXC/PB60271	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP 2004/005494	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 19.05.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21.05.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D417/12, C07D215/54, C07D413/12, C07D403/12, C07D407/12, C07D401/12, C07D409/12, C07D403/14, C07D407/14, A61K31/4706, A61K31/4709, A61P11/00																										
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED et al.																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>14</u> hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 15.11.2004	Fecha de terminación de este reporte 19.01.2005																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Usuelli, A Teléfono No. +49 89 2399-7366																									

332
333

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-222 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-24 recibida el 17.11.2004 con carta del 15.11.2004

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2©)...

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

333
 334

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐
 toda la solicitud internacional
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 18 (aplicabilidad industrial)

porque:

- ☒
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.18 (aplicabilidad industrial) se relaciona con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):

Ver hoja separada.

- ☐
 la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐
 las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐
 no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐
 el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita
 ☐
 no ha sido suministrada

☐
 no cumple con la norma

la forma legible en computador
 ☐
 no ha sido suministrada

☐
 no cumple con la norma
- ☐
 las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐
 ver Hoja Separada para detalles adicionales.

334
 335

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-24
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-24
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-17,19-24
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

ver hoja separada

325
336

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
La reivindicación 18 se relaciona con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto de la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esta reivindicación, cf. Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

**Afirmación razonada respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial;
citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

1- Se hace referencia a los siguientes documentos:

- d1: EP-A-0 480 052 (OTSUKA PHARMA CO LTD) 15 de abril de 1992 (1992-04-15)**
- d2: WO 02/092571 A (ASTRAZENECA AB; LARSSON JOAKIM (SE); SJOE PETER (SE)) 21 de noviembre de 2002 (2002-11-21)**
- d3: WO 02/20489 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO; YU GUIXUE (US); BI YINGZHI (US); MACOR JOHN) 14 de marzo de 2002 (2002-03-14)**
- d4: WO 98/57936 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 23 de diciembre de 1998 (1998-12-23)**

2- Novedad

La materia objeto de estas reivindicaciones es novedosa.

D1 se relaciona con derivados de quinolina usados en el tratamiento de la úlcera. La fórmula (I) de d1 se superpone a la presente fórmula (I) cuando R2 y R3 son hidrógeno, n es 1 o 2 y uno del grupo R1 es un alquiltio inferior unido en posición 6. D1 no revela ningún ejemplo o fórmula preferida donde la quinolina es sustituida en posición 6 por un grupo correspondiente al presente radical R34. En concordancia, los compuestos presentes pueden considerarse como novedosos por esta característica.

Los presentes compuestos difieren de los compuestos de d2 y d3 en el grupo R34 y de los compuestos de d4 al menos en el hidrógeno en posición 5.

3- Paso inventivo

3.1- El solicitante parece que se ha impuesto la tarea de proporcionar

235
337

inhibidores de fosfodiesterasa novedosos que son preferiblemente inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV. Los compuestos se usan *inter alia* para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

D4 se relaciona con derivados de quinolina que son inhibidores TNF y PDE IV. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de varias condiciones incluyendo enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

D3 revela inhibidores PDE que son selectivos para el PDE tipo V. Los compuestos pueden usarse en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y del uso terapéutico de los compuestos de d3 y d4, se considera que d4 representa el estado de la técnica más cercano. Comenzando con este documento, el problema técnico implícito en la invención puede ser visto como la disposición de inhibidores PDE IV adicionales.

Parece que los compuestos de la invención solucionan este problema teniendo en cuenta los resultados experimentales revelados en las páginas 54 a 58 de la solicitud.

3.2.- Las quinolinas de d4 se sustituyen por un radical que contenga una mitad cíclica (el grupo Q-R5) en una posición en la cual los presentes compuestos tienen un hidrógeno. Además, d4 no ejemplifica cualquier compuesto que contenga los grupos CONH2 y NR1R2.

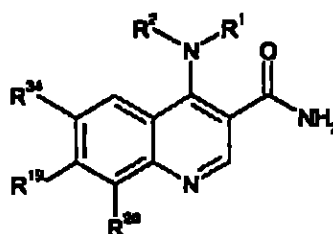
La persona versada que enfrenta el problema de proporcionar compuestos que son específicos del tipo PDE IV no combinaría la enseñanza de d4 con d3 que se relaciona con los compuestos que tienen una selectividad mayor para el PDE tipo V.

En concordancia, se considera que los compuestos de fórmula (I) no pueden derivarse de manera obvia del estado de la técnica.

En concordancia, se cumplen con los requerimientos de Art. 33.3 PCT.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que

R¹ es

alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇(alquilo C₁₋₄)- donde el cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y OH;

cicloalquilo C₄₋₇ condensado a un anillo arilo;

arilo o aril(alquilo C₁₋₆)- donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-CONR⁸-, alquil C₁₋₆-CO-, halógeno, -CF₃, -(CH₂)_mOH, -

OCF₃, alcoxi C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆(alquilo C₁₋₄)-, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆-, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, -CN, R⁴R⁶NCO, R⁷R⁸N-, R⁸R¹⁰NCONR¹¹-, HO(CH₂)₂₋₆O-, R¹²R¹³NSO₂(CH₂)_m-, (4-morfolinil)-alcoxi C₂₋₆-, -NR¹⁴SO₂-alquilo C₁₋₆, ariloxi, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆), CO₂H, R²¹R²²N-(alquilo C₁₋₄)-, alcoxi C₁₋₆-CONR²³(CH₂)_m-, arilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆);

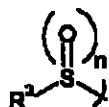
arilo condensado con un anillo cicloalquilo C₄₋₇, donde el anillo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más =O;

338
339

arilo condensado con un anillo heterociclilo, donde el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -COC-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; heteroarilo o heteroaril-(alquilo C₁₋₆)-, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: alquilo C₁₋₆, aril-(alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆-CO; o heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo arilo o heteroarilo.

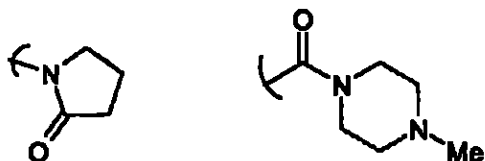
R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³⁴ es un grupo de fórmula:



en la que R³ es

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OH, -NR¹⁶COR¹⁵, -NR¹⁷R¹⁸, -CO₂R²⁴, alcoxi C₁₋₆-CONR²⁶-, -CONR²⁸R²⁷, alcoxi C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-SO₂NR³³-, o un grupo que tiene una de la siguientes fórmulas;



cicloalquilo C₃₋₇;

arilo o aril-(alquilo C₁₋₆)-, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆-, halógeno-, alcoxi C₁₋₆-, -CO₂R²⁸, -CH₂CO₂H, -OH, arilo (opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆), heteroarilo, -CONR²⁹R³⁰, cicloalcoxi C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-(alcoxi C₁₋₆)-, -CF₃;

234
340

heteroarilo o heteroaril-(alquilo C₁₋₆)- donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ o -CONR²⁸R³⁰; o

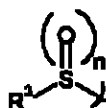
heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₇-CO-, heteroaril-CO- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄-), alcoxi C₁₋₆-CO-, aril-CO-, R³¹R³²NCO-, alquil C₁₋₆-SO₂-, aril-SO₂-, heteroaril-SO₂ (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-CONH-).

El heterociclilo se une al resto S(=O)_n a través de un átomo de carbono.

m es 0-6;

n es 0, 1 ó 2;

R¹⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o un grupo de fórmula:



R²⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno o alcoxi C₁₋₆;

R⁴⁻¹⁸, R²¹⁻²⁶, R²⁸ y R³¹⁻³³ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆;

R²⁸ y R²⁷ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo;

R²⁸ y R³⁰ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con OH;

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

340
341

R^{17} y R^{18} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{26} y R^{27} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{29} y R^{30} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

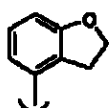
R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

con la condición de que R^{34} y R^{19} no pueden representar ambos $R^3S(=O)_n$.

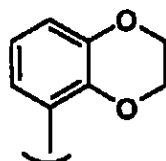
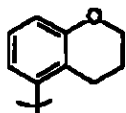
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^1 se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , halógeno, alcoxi C_{1-6} , $-CN$, $-(CH_2)_m(OH)$, alquil $C_{1-6}CO-$; arilo condensado con un anillo heterociclilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: alquilo C_{1-6} , halógeno, o grupos alcoxi C_{1-6} .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde R^1 se selecciona entre benzotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, piridilo y pirazolilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^1 se selecciona entre



341
342



5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^1 se selecciona entre

arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: metilo, flúor, cloro, -CN, -OMe, -OH, -COMe

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo, etilo, flúor, cloro o metoxi.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^1 se selecciona entre 3-(metiloxi)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluoro-3-(metiloxi)fenilo, 3-acetilfenilo, 4-hidroxi-3-(metiloxi)fenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 1-metil-1*H*-bencimidazolil-6-ilo, 1-metil-1*H*-indazol-6-ilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 3-piridinilo, 1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo, 5-metil-3-piridinilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 5-fluoro-3-piridinilo, 5-cloro-3-piridinilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^2 es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 se selecciona entre:

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-NR^{18}COR^{15}$; $-CONR^{28}R^{27}$,

342
343

cicloalquilo C₃₋₇;

arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, CONR²⁰R³⁰;

heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquil C₁₋₃-CO-, cicloalquil C₃₋₇-CO-, heteroaril-CO-.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R³ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, *terc*-butilo, isopropilo, MeCONH(CH₂)₂-, Me₂NCO(CH₂)₂-, ciclopentilo;

arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metoxi, metilo, -CONMe₂;

heterociclilo que está opcionalmente sustituido con o uno más sustituyentes seleccionados entre MeCO-, ciclopropil-CO, 2-furil-CO-.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R³ es 4-(metiloxi)fenilo, fenilo, 3-[(dimetilamino)carbonil]fenilo, 4-metilfenilo, 3,4-*bis*(metiloxi)fenilo, 3,4,5-*tris*(metiloxi)fenilo, 3-(etiloxi)fenilo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R³ es un grupo piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre MeCO-, ciclopropil-CO, 2-furil-CO-.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R³ es 1-acetil-4-piperidinilo, 1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinilo o 1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinilo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R²⁰ es hidrógeno, metilo, etilo, flúor o cloro.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde *n* es 2.

343
344

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es
- 4-[(3-metilfenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-[(3-clorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-[(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-[(3-cianofenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 6-(ciclopentilsulfonil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-3-quinolincaboxamida,
- 4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincaboxamida,
- 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida,
- 6-[[2-(acetilamino)etil]sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida,
- 6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida,
- 6-[[2-(acetilamino)etil]tio]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida,
- 4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-[[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-[(3-acetilfenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,
- 7-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida,

345

8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida,
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida,
4-[(3-acetilfenil)amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilamino)-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
4-[(3-clorofenil)amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[[4-metilfenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-[[4-metilfenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-[[4-metilfenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
8-metil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida
8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

245
346

8-metil-4-[[5-(metiloxi)-3-piridinil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida
8-metil-4-[[5-metil-3-piridinil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida
8-cloro-4-[[3-metilfenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida
8-cloro-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida
8-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida
8-cloro-4-[[3-cianofenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida
8-cloro-4-[[3-fluorofenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida
8-cloro-4-[[1-metil-1*H*-indazol-6-il]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincaboxamida
3-[[3-(aminocarbonil)-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-quinolinil]sulfonil]benzoato de metilo
6-[[3,4-*bis*(metiloxi)fenil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida
8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-[[3,4,5-*tris*(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincaboxamida
6-[[3,4-*bis*(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida
6-[[3-(etiloxi)fenil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida
6-[[2-(acetilamino)etil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida,
6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida,
6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida,
4-[[3-cianofenil]amino]-6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-8-metil-3-quinolincaboxamida,
6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-8-metil-4-[[1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il]amino]-3-quinolincaboxamida,
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-8-metil-3-quinolincaboxamida,
6-[[1-acetil-4-piperidinil]sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincaboxamida,

946
347

6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,

4-[[3-cianofenil]amino]-6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida

6-[[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida

6-[[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolincarboxamida

6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[(2-[(metilsulfonil)amino]etil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-4-[(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)amino]-3-quinolincarboxamida

6-[[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil]-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-[(2,3-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[[3-cloro-2-fluorofenil]amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[[3,5-difluorofenil]amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[[5-fluoro-3-piridinil]amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[[5-cloro-3-piridinil]amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

clorhidrato de 6-[(5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil)sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,

8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

347
318

4-(3,4-dihidro-2H-cromen-5-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
8-etil-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
8-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
4-[(3-cianofenil)amino]-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
8-etil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
8-etil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-fluoro-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(propilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
6-(etilsulfonil)-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida
6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida
8-cloro-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolincarboxamida
4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida
4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(propilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

348
349

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida
8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolincarboxamida
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-[[4-(metiloxil)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida,
clorhidrato de 6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-
quinolincarboxamida,

344
350

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-({3-(metiloxi)fenil}amino)-3-quinolincarboxamida,
4-[(3-cianofenil)amino]-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-3-
quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-({2-[(metilsulfonil)amino]etil}sulfonil)-3-
quinolincarboxamida
clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-({3-(metiloxi)fenil}amino)-3-
quinolincarboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un procedimiento para la profilaxis o tratamiento de una afección médica en un mamífero, tal como un ser humano, para el que se recomienda un inhibidor selectivo de PDE4, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

21. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos distintos.

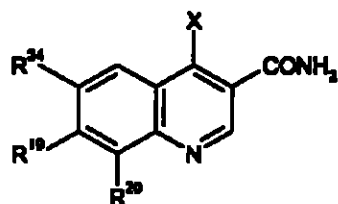
250
351

22. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes terapéuticos distintos.

23. El uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una afección clínica para la que se recomienda un inhibidor selectivo de PDE4.

24. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, el cual comprende:

(i) tratar un compuesto de fórmula II:



(II)

en la que R³⁴, R¹⁹ y R²⁰ son como se han definido en la reivindicación 1, y X representa un átomo de halógeno, con una amina de fórmula R¹R²NH, donde R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1;

(ii) desprotección de derivados protegidos de compuestos de fórmula (I);

y después de lo cual, y si se desea, convertir un primer compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

y/o, después de lo cual y si se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

REC'D 20 JAN 2005

WIPO PCT

Applicant's or agent's file reference TXC/PB80271		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAA18
International application No. PCT/EP2004/005494		International filing date (day/month/year) 19.05.2004		Priority date (day/month/year) 21.05.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D417/12, C07D215/54, C07D413/12, C07D403/12, C07D407/12, C07D401/12, C07D409/12, C07D403/14, C07D407/14, A61K31/4708, A61K31/4709, A61P11/00				
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 14 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 15.11.2004		Date of completion of this report 18.01.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4485		Authorized Officer Uauelli, A Telephone No. +49 89 2369-7388 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/005494

852
353

Box No. I Base of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*.

Description, Pages

1-222 as originally filed

Claims, Numbers

1-24 received on 17.11.2004 with letter of 16.11.2004

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/005494

354

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 16 (industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 16 (industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

354
355

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/005494

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-24
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-24
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17,18-24
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

355
356

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/005494

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 18 relates to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of this claim, cf. Article 34(4)(a)(i) PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1- Reference is made to the following documents:

- d1: EP-A-0 480 052 (OTSUKA PHARMA CO LTD) 15 April 1992 (1992-04-15)
- d2: WO 02/092571 A (ASTRAZENECA AB ; LARSSON JOAKIM (SE); SJOE PETER (SE)) 21 November 2002 (2002-11-21)
- d3: WO 02/20489 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; YU GUIXUE (US); BI YINGZHI (US); MACOR JOHN) 14 March 2002 (2002-03-14)
- d4: WO 98/57936 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 23 December 1998 (1998-12-23)

2- Novelty

The subject matter of present claims is novel.

D1 relates to quinoline derivatives used in the treatment of the ulcer. Formula (I) of d1 overlaps with present formula (I) when R2 and R3 are hydrogen, n is 1 or 2 and one of the R1 group is a lower alkylthio attached in position 6. D1 does not disclose any example or preferred formula wherein the quinoline is substituted in position 6 by a group corresponding to present radical R34. Accordingly, present compounds can be regarded as novel on account of this feature.

Present compounds differ from the compounds of d2 and d3 on account of the group R34 and from the compounds of d4 at least on account of the hydrogen in position 5.

3- Inventive step

3.1- The applicant seems to have set himself the task of providing novel

356
357

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/005494

phosphodiesterase inhibitors which are preferentially inhibitors of phosphodiesterase type IV. The compounds are used *inter alia* for the treatment of inflammatory and/or allergic diseases

D4 relates to quinoline derivatives which are TNF or PDE IV inhibitors. These compounds can be used for the treatment of various conditions including inflammatory and allergic diseases.

D3 discloses PDE inhibitors which are selective for the PDE type V. The compounds may be employed in treating erectile dysfunction.

Taking into accounts of the mechanism of action and of the therapeutic use of the compounds of d3 and d4, it is considered that d4 represents the closest state of the art. Starting from this document, the technical problem underlying the invention can be seen in the provision of further PDE IV inhibitors.

The compounds of the invention appear to solve this problem taking into account of the experimental results disclosed from pages 54 to 58 of the application.

3.2- The quinolines of d4 are substituted by a radical containing a cyclic moiety (the group Q-R5) in a position in which the present compounds have a hydrogen. In addition, d4 does not exemplify any compound containing present groups CONH2 and NR1R2.

The skilled person faced with the problem of providing compounds which are specific of the PDE type IV would not combine the teaching of d4 with d3 which relates to compounds having a greater selectivity for the PDE type V.

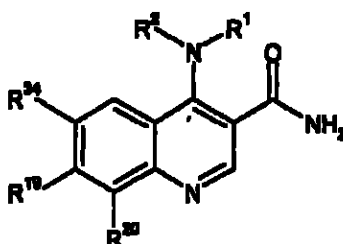
Accordingly, it is considered that the compounds of formula (I) cannot be derived in an obvious manner from the state of the art.

Accordingly, the requirements of Art. 33.3 PCT are met.

358

CLAIMS

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



(I)

wherein:

R¹ is

C₁₋₆ alkyl;

C₂₋₇cycloalkyl or C₂₋₇cycloalkyl(C₁₋₄alkyl)- wherein the C₂₋₇cycloalkyl is optionally substituted by one or more substituents selected from =O and OH;

C₄₋₇cycloalkyl fused to an aryl ring;

Aryl or aryl(C₁₋₄alkyl)- wherein the aryl is optionally substituted by one or more substituents selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl(CONR⁸)-, C₁₋₆alkyl(CO)-, halogen, -CF₃, -(CH₂)_mOH, -OCF₃, C₁₋₆alkoxy-, C₁₋₆alkoxy(C₁₋₄alkyl)-, C₁₋₆alkoxyC₂₋₆alkoxy-, C₁₋₆alkoxycarbonyl, -CN, R⁴R⁵NCO, R⁷R⁸N-, R⁹R¹⁰NCONR¹¹-, HO(CH₂)₂₋₅O-, R¹²R¹³NSO₂(CH₂)_m-, (4-morpholinyl)C₂₋₆alkoxy-, -NR¹⁴SO₂C₁₋₆alkyl, aryloxy, heteroaryl (optionally substituted by C₁₋₆alkyl), CO₂H, R²¹R²²N(C₁₋₄alkyl)-, C₁₋₆alkoxyCONR²³(CH₂)_m-, aryl(optionally substituted by C₁₋₄alkyl);

Aryl fused to a C₄₋₇cycloalkyl ring, wherein the cycloalkyl ring is optionally substituted by one or more =O;

359

Aryl fused to a heterocyclyl ring, wherein the heterocyclyl ring is optionally substituted by one or more substituents selected from =O, -COC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl;

Heteroaryl or heteroaryl(C₁₋₄alkyl)- wherein the heteroaryl is optionally substituted by one or more substituents selected from: C₁₋₄alkyl, aryl(C₁₋₄alkyl), C₁₋₄alkoxy, halogen, C₁₋₄alkoxyCO; or

Heterocyclyl optionally fused to an aryl or heteroaryl ring.

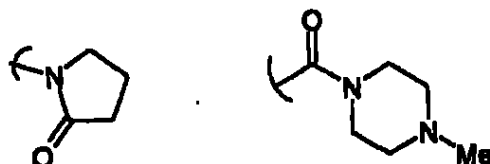
R² is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

- R³⁴ is a group of formula:



wherein R³ is

C₁₋₄alkyl optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, -NR¹⁶COR¹⁶, -NR¹⁷R¹⁶, -CO₂R³⁴, C₁₋₄alkoxyCONR³⁴, -CONR³⁴R³⁷, C₁₋₄alkoxy-, C₁₋₄alkylSO₂NR³⁴, or a group having one of the following formulae:



C₂₋₇cycloalkyl;

Aryl or aryl(C₁₋₄alkyl)- wherein the aryl is optionally substituted by one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl-, halogen-, C₁₋₄alkoxy-, -CO₂R³⁸, -CH₂CO₂H, -OH, aryl(optionally substituted by a C₁₋₄alkoxy group), heteroaryl, -CONR³⁸R³⁸, C₂₋₇cycloalkoxy, C₂₋₇cycloalkyl(C₁₋₄alkoxy)-, -CF₃;

269
360

Heteroaryl or heteroaryl(C₁₋₄alkyl)- wherein the heteroaryl is optionally substituted by one or more C₁₋₈alkyl or -CONR²⁹R³⁰ groups; or

Heterocyclyl which is optionally substituted by one of more substituents selected from

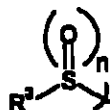
C₁₋₈alkyl-, C₁₋₈alkylCO-, C₂₋₇cycloalkylCO-, heteroarylCO- (optionally substituted by one or more C₁₋₄alkyl- groups), C₁₋₈alkoxyCO-, arylCO-, R³¹R³²NCO-, C₁₋₈alkylSO₂-, arylSO₂-, -heteroarylSO₂ (optionally substituted by one or more C₁₋₄alkyl or C₁₋₄alkylCONH- groups)

The heterocyclyl is linked to the S(=O)_n moiety through a carbon atom.

m is 0-6

n is 0, 1 or 2;

R¹⁰ is hydrogen, C₁₋₈alkyl or a group of formula:



R²⁰ is hydrogen, C₁₋₈alkyl, halogen or C₁₋₈alkoxy;

R²¹⁻²⁵, R²⁶ and R²⁷⁻³³ all independently represent H, C₁₋₈alkyl;

R²⁶ and R²⁷ independently represent H, C₁₋₈alkyl, C₂₋₇cycloalkyl or heterocyclyl;

R²⁸ and R²⁹ independently represent H, C₁₋₈alkyl optionally substituted by OH;

R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring;

R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring;

360
36

R^{17} and R^{18} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring such as morpholine;

R^{21} and R^{22} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring;

R^{26} and R^{27} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring;

R^{28} and R^{29} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring such as morpholine;

R^{31} and R^{32} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring;

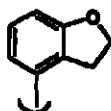
with the proviso that R^{34} and R^{18} cannot both represent $R^2S(=O)_n$.

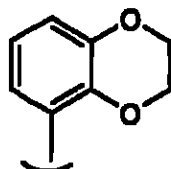
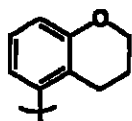
2. A compound according to claim 1 wherein R^1 is selected from
Aryl optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-6} alkyl, halogen, C_{1-6} alkoxy-, -CN, $-(CH_2)_m(OH)$, C_{1-6} alkyl(CO-;

Aryl fused to a heterocyclyl ring,

Heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from: C_{1-6} alkyl, halogen, or C_{1-6} alkoxy groups.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R^1 is selected from benzothiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, pyridyl and pyrazolyl.
4. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 is selected from



361
362

5. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 is selected from

Aryl optionally substituted by one or more substituents selected from: methyl, fluorine, chlorine, -CN, -OMe, -OH, COMe

Heteroaryl optionally substituted by one or more methyl, ethyl, fluorine, chlorine or methoxy groups.

6. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 is selected from 3-(methyloxy)phenyl, 3-methylphenyl, 3-cyanophenyl, 3-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl, 3-acetylphenyl, 4-hydroxy-3-(methyloxy)phenyl, 2-fluoro-3-chlorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl, 1-methyl-1H-indazol-6-yl, 6-(methyloxy)-3-pyridinyl, 3-pyridinyl, 1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl, 5-methyl-3-pyridinyl, 1,3-benzothiazol-6-yl, 6-fluoro-3-pyridinyl, 6-chloro-3-pyridinyl.

7. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^2 is hydrogen.

8. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is selected from:

C_{1-6} alkyl which is optionally substituted by one or more substituents selected from

$-NR^{16}COR^{18}$, $-CONR^{26}R^{27}$.

362
363

C_{1-7} cycloalkyl;

Aryl optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-8} alkyl-, C_{1-8} alkoxy-, $CONR^2R^3$;

Heterocyclyl which is optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-8} alkylCO-, C_{2-7} cycloalkylCO-, heteroarylCO-;

9. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is selected from methyl, ethyl, n-propyl, *tert*-butyl, isopropyl, $MeCONH(CH_2)_x$, $Me_2NCO(CH_2)_x$;

Cyclopentyl;

Aryl optionally substituted by one or more methoxy, methyl, $-CONMe_2$ groups;

Heterocyclyl which is optionally substituted by one or more substituents selected from $MeCO$ -, cyclopropylCO-, 2-furylCO-.

10. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is 4-(methyloxy)phenyl, phenyl, 3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl, 4-methylphenyl, 3,4-bis(methyloxy)phenyl, 3,4,5-tris(methyloxy)phenyl, 3-(ethyloxy)phenyl.

11. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is a piperidinyl group substituted by one or more substituents selected from $MeCO$ -, cyclopropylCO-, 2-furylCO-.

12. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is 1-acetyl-4-piperidinyl, 1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl, or 1-(cyclopropylcarbonyl)-4-piperidinyl.

13. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^{20} is hydrogen, methyl, ethyl, fluorine or chlorine.

14. A compound according to any one of the preceding claims wherein n is 2.

2/3
364

15. A compound according to claim 1 which is

- ~4-[(3-methylphenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-(1,3-benzothiazol-6-ylamino)-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~6-(cyclopentylsulfonyl)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-[(4-(methyloxy)phenyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide,
- ~6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide,
- ~6-[2-(acetylamino)ethyl]thio]-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide,
- ~6-[(1,1-dimethylethyl)thio]-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide,
- ~6-[2-(acetylamino)ethyl]thio]-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(4-hydroxy-3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(3-acetylphenyl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~6-methyl-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~4-[(4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-methyl-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
- ~7-methyl-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,

364
365

- ~ 8-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-8-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide,
- ~ 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide,
- ~ 4-[(3-acetylphenyl)amino]-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~ 8-methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-ylamino)-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-[(3-chlorophenyl)amino]-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-[(3-cyanophenyl)amino]-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-(1,3-benzothiazol-6-ylamino)-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-[(3-fluorophenyl)amino]-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~ 8-methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~ 8-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~ 8-methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~ 8-methyl-6-(methylsulfonyl)-4-(3-pyridinylamino)-3-quinolinecarboxamide
- ~ 8-methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-[(3-fluorophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-[(3-cyanophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-[(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide



- ~8-methyl-4-[(5-(methyloxy)-3-pyridinyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
 ~8-methyl-4-[(5-methyl-3-pyridinyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
 ~8-chloro-4-[(3-methylphenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
 ~8-chloro-4-[(4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
 ~8-chloro-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
 ~8-chloro-4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
 ~8-chloro-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
 ~8-chloro-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
 ~methyl 3-[(3-(aminocarbonyl)-8-methyl-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-quinolinyl)sulfonyl]benzoate
 ~6-[(3,4-bis(methyloxy)phenyl)sulfonyl]-8-methyl-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide
 ~8-methyl-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-6-[(3,4,5-tris(methyloxy)phenyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide hydrochloride
 ~6-[(3,4-bis(methyloxy)phenyl)sulfonyl]-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide
 ~6-[(3-(ethyloxy)phenyl)sulfonyl]-8-methyl-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide
 ~6-[(2-(acetylamino)ethyl)sulfonyl]-8-methyl-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide,
 ~6-[(3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]-8-methyl-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide,
 ~6-[(3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide,
 ~4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-[(3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide,
 ~6-[(3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]-8-methyl-4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)amino]-3-quinolinecarboxamide
 ~4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-[(3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide
 ~6-[(1-acetyl-4-piperidinyl)sulfonyl]-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide

367

- ~8-[[1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl]-8-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-quinolinecarboxamide
- ~4-[(3-cyanophenyl)amino]-8-[[1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide
- ~8-[[1-(cyclopropylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl]-8-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-quinolinecarboxamide
- ~4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-[[1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide
- ~6-[[1-(cyclopropylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl]-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-3-quinolinecarboxamide
- ~6-[[1-(acetyl-4-piperidinyl)sulfonyl]-4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide
- ~4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-[(2-[(methylsulfonyl)amino]ethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~8-[[1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl]-8-methyl-4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)amino]-3-quinolinecarboxamide
- ~6-[[3-(dimethylamino)-3-oxopropyl]sulfonyl]-4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide
- ~4-[(2,3-difluorophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~6-[(5-[(dimethylamino)carbonyl]-3-pyridinyl)sulfonyl]-8-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-quinolinecarboxamide hydrochloride
- ~8-methyl-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-4-(3-pyridinylamino)-3-quinolinecarboxamide
- ~6-[[1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-8-methyl-4-(3-pyridinylamino)-3-quinolinecarboxamide
- ~4-[(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-8-methyl-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- ~6-[[1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

308

- 4-(3,4-dihydro-2H-chromen-5-ylamino)-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- 4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- 8-ethyl-4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- 8-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- 4-[(3-cyanophenyl)amino]-8-ethyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- 8-ethyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-ethyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- 8-ethyl-6-(methylsulfonyl)-4-(3-pyridinylamino)-3-quinolinecarboxamide
- 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-fluoro-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- 8-chloro-4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-(ethylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- 8-chloro-4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-(propylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- 8-chloro-4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- 8-chloro-4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- 4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- 6-(ethylsulfonyl)-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide
- 6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide
- 8-chloro-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
- 8-chloro-6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-3-quinolinecarboxamide
- 4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-8-(ethylsulfonyl)-6-methyl-3-quinolinecarboxamide
- 4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-6-(propylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

288
309

~4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A compound according to Claim 1 which is

~4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

~8-methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,

~4-[(3-cyanophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,

~8-methyl-4-[(5-methyl-3-pyridinyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

~4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

~4-[(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-8-methyl-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

~6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

~8-chloro-6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-3-quinolinecarboxamide

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound according to Claim 1 which is

~8-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide,

369
370

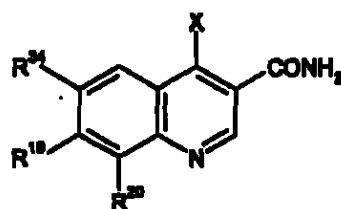
- ~ 6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl)sulfonyl)-8-methyl-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide hydrochloride
- ~ 6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl)sulfonyl)-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide,
- ~ 4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl)sulfonyl)-8-methyl-3-quinolinecarboxamide,
- ~ 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-([1-(2-furanylcabonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl)-8-methyl-3-quinolinecarboxamide
- ~ 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-({2-[(methanesulfonyl)amino]ethyl)sulfonyl)-3-quinolinecarboxamide
- ~ 6-({5-[(dimethylamino)carbonyl]-3-pyridinyl)sulfonyl)-8-methyl-4-[(3-(methyloxy)phenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide hydrochloride

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A method for the prophylaxis or treatment of a clinical condition in a mammal, such as a human, for which a selective PDE4 inhibitor is indicated, which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 17 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
19. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 17 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in medical therapy.
20. A compound according to claim 19 for use in the treatment of inflammatory and/or allergic diseases.
21. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) according to any of claims 1 to 17 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or more other therapeutic ingredients.

320
391

22. A combination comprising a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 17 or a pharmaceutically acceptable salt and one or more other therapeutic ingredients.
23. The use of a compound of Formula (I) according to any one of Claims 1 to 17 or a pharmaceutically acceptable salt or physiologically functional derivative thereof in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a clinical condition for which a selective PDE4 inhibitor is indicated.
24. A process for preparing a compound of formula (I) as claimed in claim 1 which process comprises:
- (i) treating a compound of formula II:



(II)

wherein R³⁴, R¹⁸, and R²⁰ are as defined in claim 1, and X represents a halogen atom, with an amine of formula R¹R²NH, wherein R¹ and R² are as defined in claim 1;

(ii) deprotection of protected derivatives of compounds of formula (I);

and thereafter and if so desired, converting a first compound of formula (I) into a further compound of formula (I);

and / or thereafter and if so desired converting a compound of formula (I) into a salt thereof.