

137

Señor

SUPERINTENDENTE DELEGADO PARA LA PROTECCIÓN
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 02103450 000100001AL
Fecha (AMD): 2004-08-31 19:33:37
Trámite : 011 PCT-PATENT 332 PRESENTAC 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 2

Ref: P1.-ELI LILLY AND COMPANY.-Expediente No. 02-103.450.-

1. Me refiero al asunto de la referencia.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar que hubo un **cambio** de apoderado para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **ELI LILLY AND COMPANY**.
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocirme personería en este asunto, de conformidad con la sustitución de poder adjunta, otorgada a favor de la SUSCRITA.
4. Por lo tanto, ruego a usted notificarme de las providencias expedidas dentro de este expediente y notificadas al anterior apoderado, que actualmente se encuentran pendientes de cumplimiento o de respuesta.
5. Solicito a ese Despacho proceder de conformidad.

Atentamente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Código 231

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

138

Ref: P1.-ELI LILLY AND COMPANY.-Expediente No. 02-103.450.-

Yo, **JOSE ANTONIO LLOREDA**, mayor de edad y vecino de esta ciudad, abogado titulado e inscrito, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de Representante Legal en Bogotá para asuntos relacionados con la propiedad industrial de **ELI LILLY AND COMPANY**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América, domiciliada en Indianapolis, Estado de Indiana, Estados Unidos de América, tal y como consta en este expediente, atentamente manifiesto a usted que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido a la doctora **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, abogada titulada e inscrita, identificada con la cédula de ciudadanía No. 39.690.713 de Usaquén y Tarjeta Profesional No. 53.215, para que continúe representando a la mencionada sociedad en el expediente de la referencia.

De conformidad con el artículo 66 del C.P.C., manifiesto bajo la gravedad de juramento que los demás apoderados citados en el documento otorgado a mi favor no desean ejercer el poder a ellos conferido.

El mencionado apoderado tendrá las mismas facultades a mi conferidas, en especial, renunciar, recibir, sustituir, desistir, presentar recursos, conciliar, transigir, y en fin, para todo lo que se encamine a la correcta defensa de los intereses de la sociedad en cuyo nombre hablo.

Atentamente,

CIUDAD DE BOGOTÁ
FIRMA Y PRESENTACION PERSONAL
Domicilio: 25 AGO. 2004
Ante el PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ
Compania: Jose Antonio
Lloreda
quien (as) exhibió (ron) la (s) C.C.
17.159.681
787.10784
y declaró (n) que el (los) apoderado (a)
en el presente documento es (son) la (s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se levantó esta diligencia y se imprimió
la presente diligencia.

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10784
Código 231

JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. **02-103450**

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION -**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **532**,

DE FECHA **30 DE SEPTIEMBRE DE 2003**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL **30 DE DICIEMBRE DE 2003**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ ☐

NO ☐ **X** ☐

140

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 15 de enero de 2007

Apoderado: Alicia Lloreda Ricaurte

Oficio: 98-2805

ASUNTO

Radicación: 02-103450

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆Capítulo descriptivo, folios 26 a 74;
- ◆Capítulo reivindicatorio modificado, folios 116 a 122;
- ◆Solicitud PCT/US01/11746 en fase nacional;
- ◆ Solicitud del examen de patentabilidad, folios 131 a 133.

Objeto de la invención:

El título de la invención "DERIVADOS DE SULFONAMIDA".

-Tiene como objeto el compuesto N-[4-((1R)-1-metil-2-(((metil)sulfonil)amino)etil)(3,5-difluorofenil)carboxamida.

El campo de la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes:
C07C311/05A61K 31/41 // 31/4196

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

Lo que se afirma en el memorial del día 2003-06-11, que se modifica el capítulo reivindicatorio "quedando con 13 reivindicaciones", no es cierto, tenía 13 reivindicaciones y se aumento a 21.

-Las reivindicaciones 11 a 15, que se refieren a un producto de manufactura que no esta definido como tal, no es claro porque es una mezcla de las formas universales de comercialización de medicamentos con método terapéutico, de acuerdo con el efecto farmacológico divulgado en WO 9833496.

-Las reivindicaciones 20 y 21 reclaman un compuesto y lo caracterizan por el uso o el efecto terapéutico a conseguir, además de haber sido ya reivindicados como compuestos; cuando lo correcto caracterizar cualquier compuesto por su estructura química, máxime cuando ya es conocido en WO 9833496.

Reivindicaciones de uso:

De acuerdo con la legislación colombiana el uso que se reclama en las reivindicaciones 16 a 19 no se consideran para protección por patente, como se lee en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina "... Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología..."; AQUÍ NO se hace alusión al uso.

Continuando con la última parte del Artículo 14 "... (Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial." El hecho que se diga que el producto o el procedimiento tengan aplicación industrial no quiere decir que la aplicación industrial sea susceptible de patente.

Así mismo, citando **completamente** el artículo 19 este reza: " Se considerará que

una **invención** (léase *producto o procedimiento*) es susceptible de aplicación industrial (*una característica de la invención*) cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier clase de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios." Esta diciendo que una invención, producto o procedimiento, debe servir para algo. En ningún momento se dice que un uso pueda ser protegido como patente.

El artículo 16 dice: " Los productos o procedimientos (*o sea, los inventos, nótese que nunca se refieren a nada diferente*) ya patentados comprendidos en el estado de la técnica de conformidad con el Artículo 21 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial." Nunca se refieren a una protección para el uso, como erróneamente se podría interpretar. Se trata de no conceder nueva patente a un invento (exclusivamente productos o procedimientos) al que se le ha encontrado nueva función, pero que se trata exactamente del mismo producto o procedimiento. Es decir, si el compuesto, aparato, etc. o método ya esta dentro del estado de la técnica, el hecho que se haya descubierto una nueva aplicación para el mismo compuesto, aparato, etc. o método, implica que no es merecedor de nueva patente, o que el nuevo uso le reestablezca la novedad. En ningún caso se dice que se esta protegiendo el uso. Simplemente se dice que el producto o procedimiento ya esta dentro del estado de la técnica y una utilización diferente no esta contemplada para permitir conceder patente al producto o al procedimiento nuevamente.

Los usos o segundos usos no son patentables, de conformidad con la sentencia del TJAC 89-AI-2000, los usos en general no son patentables.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece en su inciso d) que no serán patentables: "*los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales*".

Las reivindicaciones 4 a 7, reclaman un método para tratamiento del cuerpo humano o animal, el cual incluye la administración de un compuesto de la presente solicitud en una cantidad eficaz, por lo tanto están inmersas bajo el alcance del artículo 20 de la Decisión 486.

Evaluación de la Unidad de Invención:

Esta solicitud de patente debe comprender solamente una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que se integra un único concepto inventivo conforme al "Artículo 25.- *La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.*"

Para el presente caso aparecen los siguientes grupos de invenciones:

- a- Compuesto de formula I a, proceso para la obtención;
- b- proceso para la obtención del compuesto de formula (6);
- c-Proceso de la reivindicación 10, que es una hidrogenación sobre un grupo nitro.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: "*El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*"

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Se realizó la búsqueda del estado de la técnica con fecha anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud, de la cual se reivindica prioridad, 12 de enero 1999. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró los siguientes documentos:

No.	Documento No.	Título	*Fecha de Publicación
D1	WO 9833496	N-substituted sulfonamide Derivatives	06-ago-1998

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

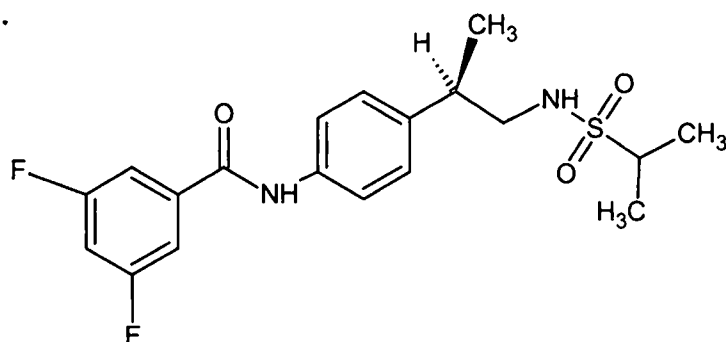
En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.” “El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

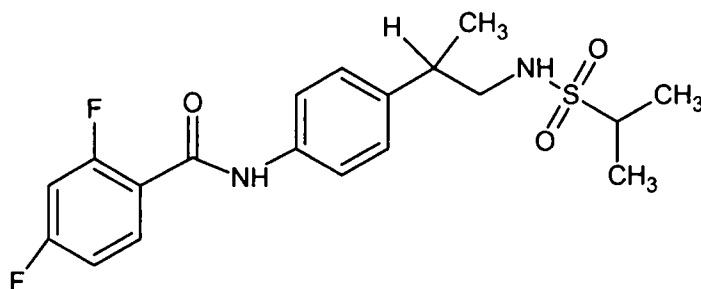
Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.”

La solicitud en estudio reclama el compuesto de formula:



Y además sus sales aceptables.

D1 describe el compuesto N-2-(4-N-(2,4-difluorobenzamido)fenil)fenil)propil-2-propansulfonamida, sus sales aceptables:



Igualmente esta descrito que los esteroismeros, los enantiomeros en forma individual hacen parte de esta anterioridad.

Además en esta anterioridad se estudian los efectos farmacológicos de esta clase de derivados sulfonamida, por lo tanto no es la primera vez que se sabe que este compuesto posee centros quirales, o sea, necesariamente posee enantiomeros, también se describe que tienen el efecto potenciador sobre el receptor de función glutamato, por lo tanto carece de novedad, y el hecho de que los enantiomeros están mezclados y luego se separen no quiere decir eso que se inventaron los enantiomeros.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Se

considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

Observando los documento D1 vemos que el compuesto no es nuevo, que se le pretende restaurar la novedad al compuesto argumentando que es un enantiomero sin demostrar cual es el aporte tecnológico real, cual es el salto cualitativo a la regla establecida por la anterioridad, porque también son conocidos en el estado de la técnica los método estándar para obtener o parar los isomeros puros, como cromatografía líquida quiral o cualquier técnica de síntesis quiral, para la resolución de cualquier racemato. Pero la molécula ya es conocida en el estado de la técnica, D1 ejemplo 156, además, vemos que el efecto farmacológico es el conocido en la anterioridad, solamente ahora por la obtención de un isomero, eso no le restablece la novedad a la molécula, y además no se modifica el efecto farmacológico, y para una persona solamente iniciada en la materia sabe que cualquier compuesto que tenga un carbono quiral tiene enantiomeros y que existen las técnicas para obtener los enantiomeros que se encuentran en una mezcla racemica, que por el simple hecho de separarlos o de obtener uno de los enantiomeros, no quiere decir que se invento dicho enantiomero. Por otro lado se conocen múltiples métodos de resolución de enantiomeros, también se sabe por la naturaleza misma que por ejemplo en el caso de los aminoácidos que siempre hay un enantiomero de mayor actividad, por demás el hombre no inventa que determinado enantiomero tenga mayor actividad, porque si fuese así, el hombre simplemente los separaría y les conferiría el mismo efecto por separado, no tendría que descubrirlo, entonces esta oficina considera que se deriva evidentemente del estado de la técnica, porque para una persona del nivel medio del arte, puede separar una mezcla racémica y esperar que una de los enantiomeros tenga una mayor actividad pero conservando su efecto farmacológico como la anterioridad D1 y dicho descubrimiento no seria una solución original, porque no se aparta del camino previsto por lo conocido para los enantiomeros puros, por lo tanto se considera que, la presente solicitud no posee nivel inventivo, no se observa el efecto inesperado del compuesto reclamado frente a la solicitud en estudio.

En conclusión los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud **están** afectados así:

No.	Documento	Reivindicaciones	Requisito que afecta
D1.		1 a 3,	Novedad y Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

5

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
02 MAR. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 136	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202012
--------------------------	--------------------------------------

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/18		A1	(11) International Publication Number: WO 98/33496
			(43) International Publication Date: 6 August 1998 (06.08.98)
(21) International Application Number: PCT/US98/01881 (22) International Filing Date: 30 January 1998 (30.01.98) (30) Priority Data: 9702194.3 4 February 1997 (04.02.97) GB (71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): ARNOLD, Macklin, B. [US/US]; 6667 North Lawson Road, Morgantown, IN 46160 (US). BAKER, Stephen, R. [GB/GB]; 16 Whitley Road, Yateley, Hampshire GU46 6DQ (GB). BLEAKMAN, David [GB/US]; 720 Eagle Creek Court, Zionsville, IN 46077 (US). BLEISCH, Thomas, J. [US/US]; 318 Scarborough Way, Noblesville, IN 46060 (US). CANTRELL, Buddy, E. [US/US]; 1206 West 600 South, Fountaintown, IN 46130 (US). ESCRIBANO, Ana M. [ES/ES]; Villaamil, 43, 2 ^a B, E-28039 Madrid (ES). MATSUMOTO, Ken [US/US]; 4240 Briarwood Drive, Indianapolis, IN 46250 (US). MCKENNON, Tracey, E. [GB/US]; 4449 Woodhaven Drive, Zionsville, IN 46077 (US). ORNSTEIN, Paul, L. [US/US]; 10441 Bosahan Court, Carmel, IN 46032 (US).		(74) Agents: HAY, Martin, A. et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: SULPHONAMIDE DERIVATIVES			
(57) Abstract Glutamate receptor function in a mammal may be potentiated using an effective amount of a compound of formula (I): R ¹ -L-NHSO ₂ R ² , in which R ¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic or heteroaromatic group; R ² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or a group, of formula R ³ R ⁴ N in which R ³ and R ⁴ each independently represents (1-4C)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, hexahydroazepinyl or octahydroazocinyl group; and L represents a (2-4C)alkylene chain which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected independently from (1-6C)alkyl, aryl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, aryl(2-6C)alkenyl and aryl, or by two substituents which, together with the carbon atom or carbon atoms to which they are attached form a (3-8C)carbocyclic ring; and pharmaceutically acceptable salts thereof. Also disclosed are novel compounds of formula (I), processes for preparing them and pharmaceutical compositions containing them.			

Sulphonamide Derivatives

The present invention relates to the potentiation of glutamate receptor function using certain sulphonamide derivatives. It also relates to novel sulphonamide derivatives, to processes for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

In the mammalian central nervous system (CNS), the transmission of nerve impulses is controlled by the interaction between a neurotransmitter, that is released by a sending neuron, and a surface receptor on a receiving neuron, which causes excitation of this receiving neuron. L-Glutamate, which is the most abundant neurotransmitter in the CNS, mediates the major excitatory pathway in mammals, and is referred to as an excitatory amino acid (EAA). The receptors that respond to glutamate are called excitatory amino acid receptors (EAA receptors). See Watkins & Evans, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges, and Cotman, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen, and Honore, *Trans. Pharm. Sci.*, 11, 25 (1990). The excitatory amino acids are of great physiological importance, playing a role in a variety of physiological processes, such as long-term potentiation (learning and memory), the development of synaptic plasticity, motor control, respiration, cardiovascular regulation, and sensory perception.

Excitatory amino acid receptors are classified into two general types. Receptors that are directly coupled to the opening of cation channels in the cell membrane of the neurons are termed "ionotropic". This type of receptor has been subdivided into at least three subtypes, which are defined by the depolarizing actions of the selective agonists *N*-methyl-D-aspartate (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA), and kainic acid (KA). The second general type of receptor is the G-protein or second messenger-linked "metabotropic" excitatory amino acid receptor. This second type is coupled to multiple

150

second messenger systems that lead to enhanced phosphoinositide hydrolysis, activation of phospholipase D, increases or decreases in c-AMP formation, and changes in ion channel function. Schoepp and Conn, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 14, 13 (1993). Both types of receptors appear not only to mediate normal synaptic transmission along excitatory pathways, but also participate in the modification of synaptic connections during development and throughout life. Schoepp, Bockaert, and Sladeczek, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 11, 508 (1990); McDonald and Johnson, *Brain Research Reviews*, 15, 41 (1990).

AMPA receptors are assembled from four protein sub-units known as GluR1 to GluR4, while kainic acid receptors are assembled from the sub-units GluR5 to GluR7, and KA-1 and KA-2. Wong and Mayer, *Molecular Pharmacology* 44: 505-510, 1993. It is not yet known how these sub-units are combined in the natural state. However, the structures of certain human variants of each sub-unit have been elucidated, and cell lines expressing individual sub-unit variants have been cloned and incorporated into test systems designed to identify compounds which bind to or interact with them, and hence which may modulate their function. Thus, European patent application, publication number EP-A2-0574257 discloses the human sub-unit variants GluR1B, GluR2B, GluR3A and GluR3B. European patent application, publication number EP-A1-0583917 discloses the human sub-unit variant GluR4B.

One distinctive property of AMPA and kainic acid receptors is their rapid deactivation and desensitization to glutamate. Yamada and Tang, *The Journal of Neuroscience*, September 1993, 13(9): 3904-3915 and Kathryn M. Partin, *J. Neuroscience*, November 1, 1996, 16(21): 6634-6647. The physiological implications of rapid desensitization, and deactivation if any, are unknown.

It is known that the rapid desensitization and deactivation of AMPA and/or kainic acid receptors to glutamate may be inhibited using certain compounds. This

action of these compounds is often referred to in the alternative as "potentiation" of the receptors. One such compound, which selectively potentiates AMPA receptor function, is cyclothiazide. Partin et al., *Neuron*. Vol. 11, 1069-1082, 1993. Compounds which potentiate AMPA receptors, like cyclothiazide, are often referred to as ampakines.

International Patent Application Publication Number WO 9625926 discloses a group of phenylthioalkylsulphonamides, S-oxides and homologs which are said to potentiate membrane currents induced by kainic acid and AMPA.

United States Patent Specification Number 3,143,549 discloses certain phenylalkylsulfamides, including 1-methyl-2-phenylethyl dimethylsulfamide. The compounds are said to have central nervous system activity, in particular anti-anxiety and tranquilizing properties.

United States Patent Specification Number 3,267,139 discloses certain N'-trimethylacetyl-N-phenylalkylsulfamides and -phenylcyclopropylsulfamides having central nervous system activity and anticonvulsant activity. The compounds are also said to produce Parkinson-like symptoms in experimental animals.

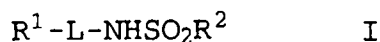
United States Patent Specification Number 3,860,723 discloses a method of increasing feed intake of healthy animals using certain phenylalkylsulfamides.

Foye et al., *J. Pharm. Sci.* (1971), 60(7), 1095-6 discloses certain phenylalkyl methylsulfonamides including N-1-methyl-2-phenylethyl methanesulfonamide, having hypotensive activity.

British Patent Specification Number 1,059,360 discloses certain phenylalkylsulfamides having activity as sedatives, narcotics and anti-convulsants, including 1-(1-methyl-2-phenylethylaminosulphonyl)piperidine.

United States Patent Specification Number 4,210,749 discloses N-1-methyl-2-phenyl-3-methoxy ethyl butane-sulphonamide.

Accordingly, the present invention provides a method of potentiating glutamate receptor function in a mammal requiring such treatment, which comprises administering an effective amount of a compound of formula



in which

R^1 represents an unsubstituted or substituted aromatic or heteroaromatic group;

R^2 represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or a group of formula R^3R^4N in which R^3 and R^4 each independently represents (1-4C)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, hexahydroazepinyl or octahydroazocinyl group; and

L represents a (2-4C)alkylene chain which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected independently from (1-6C)alkyl, aryl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, aryl(2-6C)alkenyl and aryl, or by two substituents which, together with the carbon atom or carbon atoms to which they are attached form a (3-8C)carbocyclic ring;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

According to another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinabove for the manufacture of a medicament for potentiating glutamate receptor function.

According to yet another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinabove for potentiating glutamate receptor function.

In this specification, the term "potentiating glutamate receptor function" refers to any increased responsiveness of

glutamate receptors⁷, for example AMPA receptors, to glutamate or an agonist, and includes but is not limited to inhibition of rapid desensitisation or deactivation of AMPA receptors to glutamate.

A wide variety of conditions may be treated or prevented by the compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts through their action as potentiators of glutamate receptor function. Such conditions include those associated with glutamate hypofunction, such as psychiatric and neurological disorders, for example cognitive disorders; neuro-degenerative disorders such as Alzheimer's disease; age-related dementias; age-induced memory impairment; movement disorders such as tardive dyskinesia, Huntington's chorea, myoclonus and Parkinson's disease; reversal of drug-induced states (such as cocaine, amphetamines, alcohol-induced states); depression; attention deficit disorder; attention deficit hyperactivity disorder; psychosis; cognitive deficits associated with psychosis; and drug-induced psychosis. The compounds of formula I may also be useful for improving memory (both short term and long term) and learning ability. The present invention provides the use of compounds of formula I for the treatment of each of these conditions.

It will be appreciated that the compounds of formula I⁷ may contain one or more asymmetric carbon atoms, and may therefore exist in and be used in the form of individual enantiomers.⁹ The present invention includes the individual enantiomers of the compounds of formula I⁷.

As used herein, the term "aromatic group" means the same as aryl, and includes phenyl and a polycyclic aromatic carbocyclic ring such as naphthyl.

The term "heteroaromatic group" includes an aromatic 5-6 membered ring containing from one to four heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and a bicyclic group consisting of a 5-6 membered ring containing from one to four heteroatoms selected from oxygen, sulfur and

EXAMPLE 195

N-2-(4-N-(4-*t*-butylbenzamido)phenyl)propyl
2-propanesulfonamide

The title compound was prepared as a solid following the method of Example 187, starting from the product of Preparation 58 and using 4-*t*-butylbenzoyl chloride. NMR was consistent with the proposed title structure. Field Desorption Mass Spectrum :M⁺ = 416.2.

EXAMPLE 196

N-2-(4-N-(2,4-difluorobenzamido)phenyl)propyl 2-
propanesulfonamide

The title compound was prepared as a solid following the method of Example 187, starting from the product of Preparation 58 and using 2,4-difluorobenzoyl chloride. ✓ NMR was consistent with the proposed title structure. Field Desorption Mass Spectrum :M⁺ = 396.2.

EXAMPLE 197

N-2-(4-N-(4-methoxybenzamido)phenyl)propyl 2-
propanesulfonamide

The title compound was prepared as a solid following the method of Example 187, starting from the product of Preparation 58 and using 4-methoxybenzoyl chloride. NMR was consistent with the proposed title structure. Field Desorption Mass Spectrum :M⁺ = 390.2.

Preparation 58

N-2-(4-aminophenyl)propyl 2-propanesulfonamide (7)

A solution of the product from Preparation 57 (2.5 g, 5.72 mmol) in EtOH (30 ml) was treated with ammonium formate (0.4 g, 6.3 mmol) and palladium on carbon (0.25 g, 10 mole %). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. The mixture was filtered through a celite cake and the filtrate was concentrated in vacuo to give 1.36 g of the pure product (93%). NMR was consistent with the proposed title structure. Field Desorption Mass Spectrum :M⁺ = 257.

Preparation 59

N-*t*-butyloxycarbonyl-N-2-(4-(N',N'-dibenzylamino)phenyl)propyl 2-propanesulfonamide

A solution of the material from Preparation 57 (2.5 g, 5.72 mmol) in dry dichloromethane (25 ml) was treated with di-*t*-butyl dicarbonate (1.47 g, 6.3 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.37 g, 2.8 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was stopped by the addition of water (20 ml). Organic was extracted with ether (3X30 ml). The combined organic fraction was washed with a 20% solution of sodium hydrogensulfate (2X30 ml), water (3X100 ml), brine (30 ml), dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo to give the crude material which was further purified by flash chromatography (SiO₂, 30% EtOAc: Hexane) to give 3.07 g (100%) of the title compound. NMR was consistent with the proposed title structure. Field Desorption Mass Spectrum :M⁺ = XXX.

baseline responses to this agonist challenge were obtained, the potentiator was introduced in the extracellular solution bathing the cells at the lowest concentration, and the response to 100 μ M glutamate in the presence of this concentration of potentiator was determined.

The concentration of the potentiator, both in the bathing solution and co-applied with the agonist, was increased in half log units until the maximum potentiation was seen. Data collected in this manner was fit to the Hill equation, yielding an EC₅₀ value, indicative of the potency of the potentiator. The potentiator was then washed out of both the control solution and the agonist-containing solution in order to investigate its reversal. Once the control responses to the agonist challenge were re-established, the potentiation of these responses by 100 μ M cyclothiazide was determined by its inclusion in both the bathing solution and the agonist-containing solution. In this manner, the efficacy of the potentiator relative to that of cyclothiazide could be determined.

The compounds exemplified herein were found to give an EC₅₀ in this test of at least 30 μ M. For instance, the compound of Example 28 gave an EC₅₀ of 230 $\pm$ 59nM.

According to another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, which comprises a compound of formula Ia or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinabove and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

The pharmaceutical compositions are prepared by known procedures using well-known and readily available ingredients. In making the compositions of the present invention, the active ingredient will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier, and may be in the form of a capsule, sachet, paper, or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, excipient, or medium for the active ingredient. The compositions can be in the form of tablets,

pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols, ointments containing, for example, up to 10% by weight of active compound, soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions, and sterile packaged powders.

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum, acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, micro-crystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propyl hydroxybenzoates, talc, magnesium stearate, and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents, or flavoring agents. Compositions of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained, or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures well known in the art.

The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 1 mg to about 500 mg, more preferably about 5 mg to about 300 mg (for example 25 mg) of the active ingredient. The term "unit dosage form" refers to a physically discrete unit suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical carrier, diluent, or excipient. The following formulation examples are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention in any way.