

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Emilio Ferrero
Apoderado

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-031448- -00004-0000

Fecha: 2010-08-26 16:06:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	07 31448
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	010

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap.I	☒
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional		PCT/FR2005/002410	
Fecha de Presentación Internal.		23/09/2005	

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:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 112 - 241
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 242 – 256
- 1.3. Prioridad: Presentada en Francia el 01.10.04, bajo el número 0410386

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Nuevos derivados bis-azaindólicos, su preparación y su utilización farmacéutica como inhibidores de cinasas".

Según las reivindicaciones 1-40 se refiere a compuestos derivados de bis-azaindoles de fórmula (I) y formulaciones farmacéuticas que los contienen. Los compuestos son inhibidores de quinasas adecuados en el tratamiento del cáncer.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer compuestos inhibidores IGF-1R necesarios para el tratamiento del cáncer.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona los compuestos de la presente solicitud

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/437

3. Reivindicaciones de Uso (artículo 14 D 486)

- El contenido de las reivindicaciones 19-38, que trata de "Utilización de productos...", no es patentable, debido a que se la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de ser patentados.

4. Determinación del Estado de la Técnica

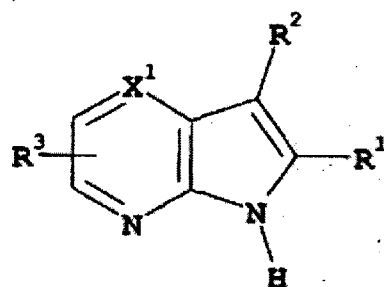
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 01.10.04, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 03000688	"Azaindoles"	03.01.03

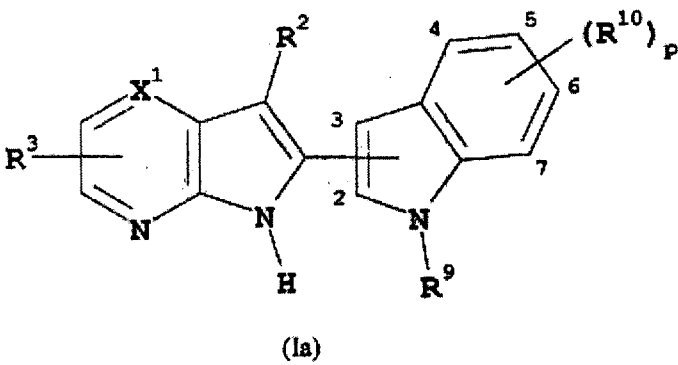
5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- La publicación WO 03000688 enseña compuestos inhibidores de quinasa IGF-1R, activos contra el cáncer de fórmula:



en donde R1 es heteroaril
opcionalmente sustituido, de manera específica se revelan los
compuestos de fórmula:



La diferencia con los compuestos de la presente solicitud radica en que Heteroaril de D1 es indol en lugar de azaindol.

Teniendo en cuenta el objeto de la presente solicitud, el cual es proveer más compuestos derivados de pirrolopiridina inhibidores IGF-1R, es una derivación evidente del estado de la técnica, debido a que un técnico medio estaría en capacidad de tomar las enseñanzas de D1 y mediante sus conocimientos usuales en síntesis, llegar a los compuestos reivindicados con la expectativa de que también fueran inhibidores IGF-1R activos contra el cáncer.

Finalmente no se revela un efecto sorprendente o mejorado de los compuestos que se reivindican en comparación con lo conocido en el estado de la técnica.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 03000688	1-18, 39-40	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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No. 2899	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202024
------------------------------	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 January 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/000688 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
487/04, A61K 31/437, 31/4985, A61P 29/00, 11/00, 9/00,
35/00 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00) (C07D 487/04,
241:00, 209:00)

(21) International Application Number: PCT/GB02/02799

(22) International Filing Date: 20 June 2002 (20.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

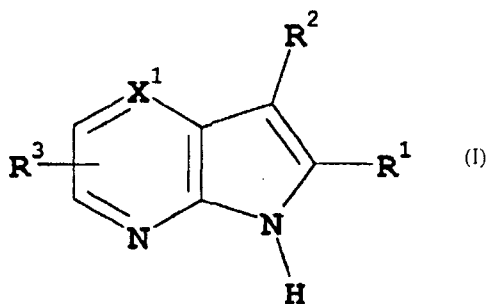
(30) Priority Data:
0115109.1 21 June 2001 (21.06.2001) GB
60/300,257 22 June 2001 (22.06.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): AVENTIS
PHARMA LIMITED [GB/GB]; Aventis House, 50 Kings
Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH
(GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COX, Paul, Joseph
[GB/GB]; Aventis Pharma Limited, Aventis House, 50
Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19
4AH (GB). MAJID, Tahir, Nadeem [GB/GB]; Aventis
Pharma Limited, Aventis House, 50 Kings Hill Avenue,
Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB). LAI,
Justine, Yeun, Quai [SG/GB]; Aventis Pharma Limited,
Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West
Malling, Kent ME19 4AH (GB). MORLEY, Andrew
[GB/GB]; Aventis Pharma Limited, Aventis House, 50
Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19
4AH (GB). AMENDOLA, Shelley [GB/GB]; Aventis
Pharma Limited, Aventis House, 50 Kings Hill Avenue,
Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB). DE-
PRETS, Stephanie, Daniele [FR/GB]; Aventis Pharma
Limited, Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings
Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB). EDLIN,Chris [GB/GB]; Aventis Pharma Limited, Aventis House,
50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent
ME19 4AH (GB). GARDNER, Charles, J. [US/GB];
Aventis Pharma Limited, Aventis House, 50 Kings Hill
Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH
(GB). KOMINOS, Dorothea [US/GB]; Aventis Pharma
Limited, Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings
Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB). PEDGRIFT,
Brian, Leslie [GB/GB]; Aventis Pharma Limited, Aventis
House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling,
Kent ME19 4AH (GB). HALLEY, Frank [FR/GB];
Aventis Pharma Limited, Aventis House, 50 Kings Hill
Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB).
GILLESPIE, Timothy, Alan [US/GB]; Aventis Pharma
Limited, Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings
Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB). EDWARDS,
Michael [US/GB]; Aventis Pharma Limited, Aventis
House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling,
Kent ME19 4AH (GB). CLERC, Francois, Frederic
[FR/GB]; Aventis Pharma Limited, Aventis House, 50
Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent
ME19 4AH (GB). NEMECEK, Conception [FR/GB];
Aventis Pharma Limited, Aventis House, 50 Kings Hill
Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH
(GB). HOUILLE, Olivier [FR/GB]; Aventis Pharma
Limited, Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings
Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB). DAMOUR,
Dominique [FR/GB]; Aventis Pharma Limited, Aventis
House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling,
Kent ME19 4AH (GB). BOUCHARD, Hervé [FR/GB];
Aventis Pharma Limited, Aventis House, 50 Kings Hill
Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH (GB).
BEZARD, Daniel [FR/GB]; Aventis Pharma Limited,
Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West
Malling, Kent ME19 4AH (GB). CARREZ, Chantal
[FR/GB]; Aventis Pharma Limited, Aventis House, 50
Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19
4AH (GB).

[Continued on next page]

(54) Title: AZAINDOLES

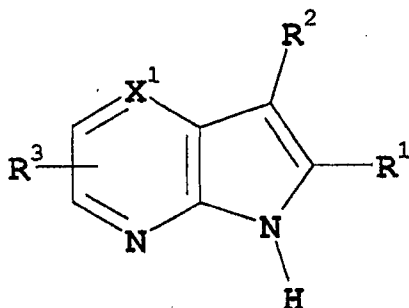
(57) Abstract: The invention is directed to physiologically active com-
pounds of general formula (I): and compositions containing such com-
pounds; and their prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts and
solvates of such compounds and their prodrugs, as well as to novel com-
pounds within the scope of formula (I). Such compounds and composi-
tions have valuable pharmaceutical properties, in particular the ability to
inhibit kinases.

278

-315-

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition comprising a selective kinase inhibitory amount of a compound of general formula (I):-



(I)

wherein:-

- 10 R^1 represents aryl or heteroaryl each optionally substituted by one or more groups selected from alkylenedioxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, aryl, cyano, halo, hydroxy, heteroaryl, heterocycloalkyl, nitro, R^4 , $-C(=O)-R$, $-C(=O)-OR^5$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-SO_2-NY^1Y^2$ and $-Z^2R$;

- 15 R^2 represents hydrogen, acyl, cyano, halo, lower alkenyl, $-Z^2R^4$, $-SO_2NY^3Y^4$, $-NY^1Y^2$ or lower alkyl optionally substituted by a substituent selected from aryl, cyano, heteroaryl, heterocycloalkyl, hydroxy, $-Z^2R^4$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-R$, $-CO_2R^8$, $-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-SO_2NY^1Y^2$ and one or more halogen atoms;

- 20 R^3 represents hydrogen, aryl, cyano, halo, heteroaryl, lower alkyl, $-Z^2R^4$, $-C(=O)-OR^5$ or $-C(=O)-NY^3Y^4$;

- R^4 represents alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl or heterocycloalkylalkyl each optionally substituted by a substituent selected from aryl, cycloalkyl, cyano, halo, heteroaryl, heterocycloalkyl, $-CHO$ (or a 5-, 6- or 7-membered cyclic acetal derivative thereof), $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-Z^3R^7$ and one or more groups selected from hydroxy, alkoxy and carboxy;

R^5 represents hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

R^6 represents hydrogen or lower alkyl;

299

-316-

R⁷ represents alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl or heterocycloalkylalkyl;

R⁸ represents hydrogen or lower alkyl;

R represents aryl or heteroaryl; alkenyl; or alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl or

- 5 heterocycloalkylalkyl each optionally substituted by a substituent selected from aryl, cycloalkyl, cyano, halo, heteroaryl, heterocycloalkyl, -CHO (or a 5-, 6- or 7-membered cyclic acetal derivative thereof), -C(=O)-NY¹Y², -C(=O)-OR⁵, -NY¹Y², -N(R⁶)-C(=O)-R⁷, -N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁷, -N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴, -Z³R⁷ and one or more groups selected from hydroxy, alkoxy and carboxy;

- 10 X¹ represents N, CH, C-aryl, C-heteroaryl, C-heterocycloalkyl, C-heterocycloalkenyl, C-halo, C-CN, C-R⁴, C-NY¹Y², C-OH, C-Z²R, C-C(=O)-R, C-C(=O)-OR⁵, C-C(=O)-NY¹Y², C-N(R⁸)-C(=O)-R, C-N(R⁶)-C(=O)-OR⁷, C-N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, C-N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴, C-N(R⁶)-SO₂-R, C-SO₂-NY³Y⁴, C-NO₂, or C-alkenyl or C-alkynyl optionally substituted by one or more groups selected from aryl, cyano, halo, hydroxy, heteroaryl, heterocycloalkyl, nitro, -C(=O)-NY¹Y², -C(=O)-OR⁵, -NY¹Y², -N(R⁶)-C(=O)-R⁷, -N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁷,
15 -N(R⁶)-SO₂-R⁷, -N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴, -SO₂-NY¹Y² and -Z²R⁴;

Y¹ and Y² are independently hydrogen, alkenyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl or alkyl optionally substituted by one or more groups selected from aryl, halo, heteroaryl, heterocycloalkyl, hydroxy, -C(=O)-NY³Y⁴, -C(=O)-OR⁵, -NY³Y⁴, -N(R⁶)-C(=O)-R⁷, -N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁷, -N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴ and -OR⁷; or the group -NY¹Y² may form a cyclic amine;

- 20 Y³ and Y⁴ are independently hydrogen, alkenyl, alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; or the group -NY³Y⁴ may form a cyclic amine;

Z¹ represents O or S;

Z² represents O or S(O)_n;

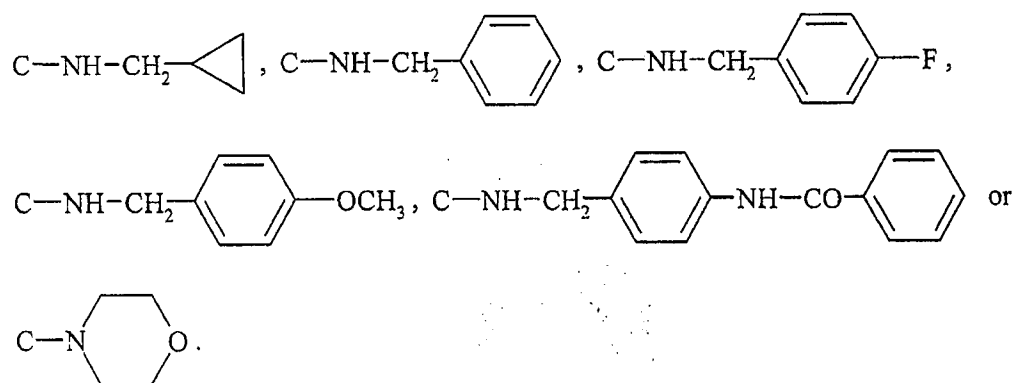
Z³ represents O, S(O)_n, NR⁶;

- 25 n is zero or an integer 1 or 2;
or an N-oxide, prodrug, acid bioisostere, pharmaceutically acceptable salt or solvate of such compound; or an N-oxide, prodrug, or acid bioisostere of such salt or solvate; together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

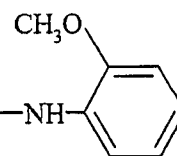
- 30 2. A compound of formula (I):

270

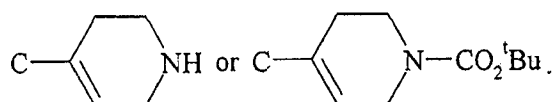
-323-



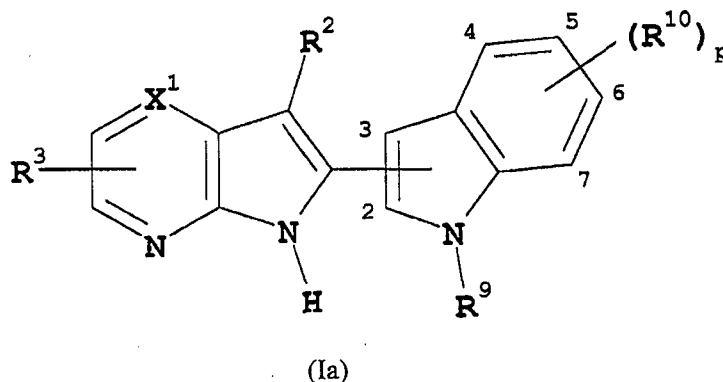
5 47.

A compound according to any one of claims 2 to 23 wherein X^1 is $\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ 48. A compound according to any one of claims 2 to 23 wherein X^1 is C-heterocycloalkenyl.49. A compound according to any one of claims 2 to 23 wherein X^1 is

10



50. A compound according to claim 2 of formula (Ia):



15

wherein:

R^2 represents hydrogen, acyl, cyano, halo, lower alkenyl, $-\text{Z}^2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ or lower alkyl optionally substituted by a substituent selected from aryl, cyano, heteroaryl, heterocycloalkyl, hydroxy,

281

-324-

$-Z^2R^4$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-R$, $-CO_2R^8$, $-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-SO_2NY^1Y^2$ and one or more halogen atoms;

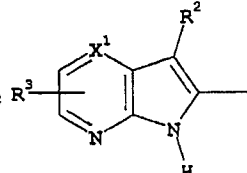
R^3 represents hydrogen, aryl, cyano, halo, heteroaryl, lower alkyl, $-Z^2R^4$, $-C(=O)-OR^5$ or

5 $-C(=O)-NY^3Y^4$;

X^1 represents N, CH, C-aryl, C-heteroaryl, C-heterocycloalkyl, C-heterocycloalkenyl, C-halo, C-CN, C- R^4 , C- NY^1Y^2 , C-OH, C- Z^2R , C-C(=O)-R, C-C(=O)- OR^5 , C-C(=O)- NY^1Y^2 , C-N(R^8)-C(=O)-R, C-N(R^6)-C(=O)- OR^7 , C-N(R^6)-C(=O)- NY^3Y^4 , C-N(R^6)- $SO_2-NY^3Y^4$, C-N(R^6)- SO_2-R , C- $SO_2-NY^3Y^4$, C- NO_2 , or C-alkenyl or C-alkynyl optionally substituted by one or more groups

10 selected from aryl, cyano, halo, hydroxy, heteroaryl, heterocycloalkyl, nitro, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-SO_2-NY^1Y^2$ and $-Z^2R^4$;

R^9 is hydrogen, alkenyl or R^4 ; R^{10} is alkenyloxy, carboxy (or an acid bioisostere), cyano, halo, hydroxy, heteroaryl, R^4 , $-C(=O)-R$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-OR^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$ or

15 $-NY^1Y^2$; p is zero, or an integer 1 or 2; and the residue R^3  is attached to position 2

or 3 of the indole ring; or

an N-oxide, prodrug, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of such compound; or an N-oxide or prodrug of such salt or solvate.

20 51. A compound according to claim 50 wherein R^2 is hydrogen.

52. A compound according to claim 50 or 51 wherein R^3 is hydrogen.

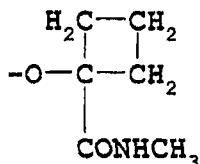
53. A compound according to any one of claims 50 to 52 wherein X^1 is N; CH; C-aryl;

25 C-heteroaryl; C-halo; C-CN; C- Z^2R ; C-C(=O)- OR^5 ; C-C(=O)- NY^1Y^2 ; or C- NY^1Y^2 .

54. A compound according to any one of claims 50 to 52 wherein X^1 is phenyl.

30 55. A compound according to any one of claims 50 to 52 wherein X^1 is C-azaheteroaryl.

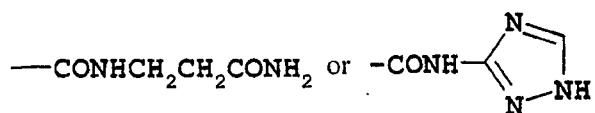
125. A compound according to any one of claims 110 to 115 wherein R^{10} is $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CONH}_2 \end{array}$ or



126. A compound according to any one of claims 110 to 115 wherein R^{10} is $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$

5

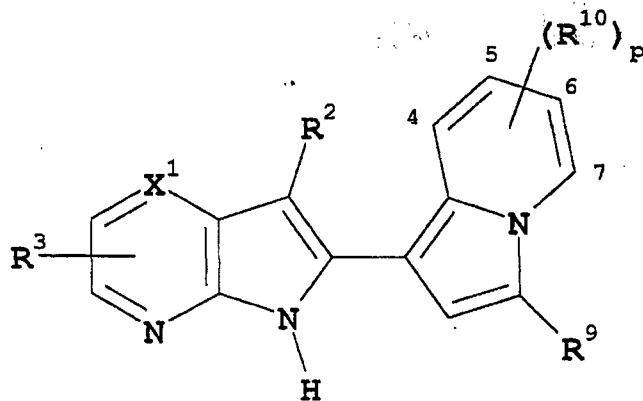
127. A compound according to any one of claims 110 to 115 wherein R^{10} is $-\text{CONH}_2$,
 $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,



10

128. A compound according to any one of claims 110 to 115 wherein R^{10} is $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$

129. A compound according to claim 2 of formula (Ib)



(Ib)

15

wherein

R^2 represents hydrogen, acyl, cyano, halo, lower alkenyl, $-\text{Z}^2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ or lower alkyl optionally substituted by a substituent selected from aryl, cyano, heteroaryl, heterocycloalkyl, hydroxy,

$-Z^2R^4$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-R$, $-CO_2R^8$, $-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-SO_2NY^1Y^2$ and one or more halogen atoms;

R^3 represents hydrogen, aryl, cyano, halo, heteroaryl, lower alkyl, $-Z^2R^4$, $-C(=O)-OR^5$ or

5 $-C(=O)-NY^3Y^4$;

X^1 represents N, CH, C-aryl, C-heteroaryl, C-heterocycloalkyl, C-heterocycloalkenyl, C-halo, C-CN, C- R^4 , C- NY^1Y^2 , C-OH, C- Z^2R , C-C(=O)-R, C-C(=O)- OR^5 , C-C(=O)- NY^1Y^2 , C-N(R^8)-C(=O)-R, C-N(R^6)-C(=O)- OR^7 , C-N(R^6)-C(=O)- NY^3Y^4 , C-N(R^6)- $SO_2-NY^3Y^4$, C-N(R^6)- SO_2-R , C- $SO_2-NY^3Y^4$, C- NO_2 , or C-alkenyl or C-alkynyl optionally substituted by one or more groups

10 selected from aryl, cyano, halo, hydroxy, heteroaryl, heterocycloalkyl, nitro, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-SO_2-NY^1Y^2$ and $-Z^2R^4$;

R^9 is hydrogen, alkenyl or R^4 ; R^{10} is alkenyloxy, carboxy (or an acid bioisostere), cyano, halo, hydroxy, heteroaryl, R^4 , $-C(=O)-R$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-OR^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$ or

15 $-NY^1Y^2$; p is zero, or an integer 1 or 2; or

an N-oxide, prodrug, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of such compound; or an N-oxide or prodrug of such salt or solvate.

130. A compound according to claim 129 wherein R^2 is hydrogen.

20

131. A compound according to claim 129 or 130 wherein R^3 is hydrogen.

132. A compound according to any one of claims 129 to 131 wherein X^1 is N, CH, C-aryl, C-heteroaryl, C-halo, C-CN, C- Z^2R , C-C(=O)- OR^5 , C-C(=O)- NY^1Y^2 or C- NY^1Y^2 .

25

133. A compound according to any one of claims 129 to 131 wherein X^1 is C-phenyl.

134. A compound according to any one of claims 129 to 131 wherein X^1 is C-azaheteroaryl.