

D.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-56308

TITULO: PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO DE RECHAZO DE
TRANSPLANTES.

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

AGK 31/519

DIRECCIÓN: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Junio 8 de 2006

S.S.-

Publicación
en 17-07-2006

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-056308-00000-0000
Fec: 2008-06-09 18:46:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 258

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO PATENTE PCT ENTRADA EN FASE N/ SOLICITUD I

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-056308-00000-0000
Fec: 2008-06-09 18:46:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 258

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: PAUL STEVEN CHANGELIAN

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/004034

Fecha Diciembre 6, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/060972

Fecha Julio 7, 2005

4

**Título (54) PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO DE RECHAZO DE
TRANSPLANTES.**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/519, A61P 37/06

Prioridad
SI ☒ **N** ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 17, 2003

(31) Número de Solicitud

60/531,180

5

Comprobante de pago No. 06-42,967

Fecha Junio 7, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver Expediente No. 06-051744. Adjunto copia simple

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

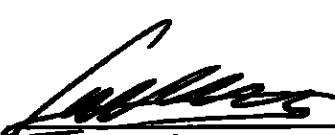
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.982.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-056308- -00000-0000
Fec: 2006-06-09 18:46:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá. 11 PATENTEIYII
Cve: 370 FASIONACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 259

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 42,967
FECHA : JUNIO 7 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52332395	06/06/2006	4,837,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 0138
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

5

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. S. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRO NACIONAL DE FIRMAS 11/2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
BOGOTÁ, COLOMBIA, 11 de noviembre de 2005
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

9

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Juan Luis Lombardo
Camilo Alvarez
Felipe Manjuna
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chabla
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA

State of New York
County of New York, } ss.:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Section 7 Killian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FILE PAID \$3.00

MAY 2 2005

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York

10

Q

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

Grover F. Fuller, Jr.

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of PFIZER PRODUCTS INC.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That PFIZER PRODUCTS INC, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Kilham



SUSAN E. KILHAM
Notary Public, State of New York
No. 0136116371
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17th day of NOV. 2005
Susan E. Kilham

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 05 de mayo de 2006
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 156176
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Patricia Elwood (Provisional).

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO DE RECHAZO DE TRANSPLANTES** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

Ann Arbor, MI 20 de febrero de 2006 (Fdo) Paul Steven CHANGELIAN.
Lugar, fecha y firma – Paul Steven CHANGELIAN

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 05/may/06

Suscrito y jurado ante mí, el 05 de mayo de 2006.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)



1213

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

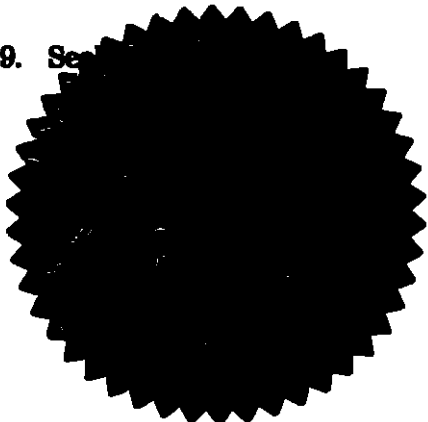
ALBERT L. THEMES

2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
3. acting in the capacity of _____

4. bears the seal/stamp of _____
ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
5th MAY 2006
6. the _____ day of _____
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 156176
9. Seal



22-70128

10. Signature

Patricia Elwood
Patricia Elwood (Interim)

B4

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in METHOD OF TREATMENT OF TRANSPLANT REJECTION so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Ann Arbor, MI 2-20-06 Paul Steven Chylin
Place, date and signature - Paul Steven CHANGELIAN

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SAMI SWANEK
5.5.05

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
5 day of MAY 2005, a Notary Public
in and for the Washington of DC
Albert L. Themes
Notary Public
My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

15

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 July 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/060972 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/519, A61P 37/06

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/004034

(22) International Filing Date: 6 December 2004 (06.12.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/531,180 17 December 2003 (17.12.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): CHANGELIAN, Paul, Steven [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, R., Jr. et al.; c/o Lawrence, Jackie, Pfizer Inc. MS8260-1615, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

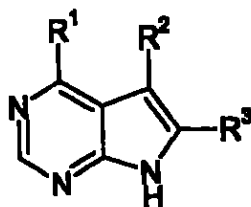
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHOD OF TREATMENT OF TRANSPLANT REJECTION



(I)

(57) Abstract: A method of treating or preventing chronic organ transplant rejection comprising administering a compound of the formula (I) wherein R¹, R² and R³ are as defined above.

WO 2005/060972 A2

1516

5

Method of Treatment of Transplant Rejection

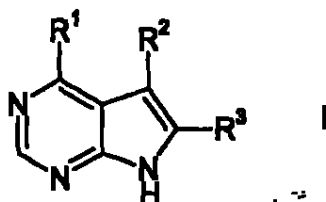
Background of the Invention

This invention relates to a method of treating or preventing chronic, acute or hyperacute organ (heart, lung, liver, kidney, pancreas, small-intestine, uterus, joints, bone marrow, limb, cornea, skin) transplant rejection using pyrido[2,3-d]pyrimidine compounds which are inhibitors of protein kinases, such as the enzyme Janus Kinase 3 (hereinafter also referred to as JAK3) in the treatment of the above indication in mammals, especially humans, and the pharmaceutical compositions useful therefor.

JAK3 is a member of the Janus family of protein kinases. Although the other members of this family are expressed by essentially all tissues, JAK3 expression is limited to hematopoietic cells. This is consistent with its essential role in signaling through the receptors for IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 and IL-15 by non-covalent association of JAK3 with the gamma chain common to these multichain receptors. XSCID patient populations have been identified with severely reduced levels of JAK3 protein or with genetic defects to the common gamma chain, suggesting that immunosuppression should result from blocking signaling through the JAK3 pathway. Animal studies have suggested that JAK3 not only plays a critical role in B and T lymphocyte maturation, but that JAK3 is constitutively required to maintain T cell function. Modulation of immune activity through this novel mechanism can prove useful in the treatment of T cell proliferative disorders such as transplant rejection and autoimmune diseases.

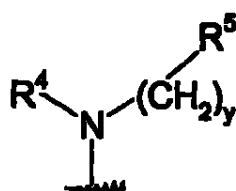
Summary of the Invention

The present invention relates to a method of treating or preventing chronic heart, lung, liver, kidney, pancreas, small-intestine, uterus, joints, bone marrow, limb, cornea and skin transplant rejection (allograft, xenograft) in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula



or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

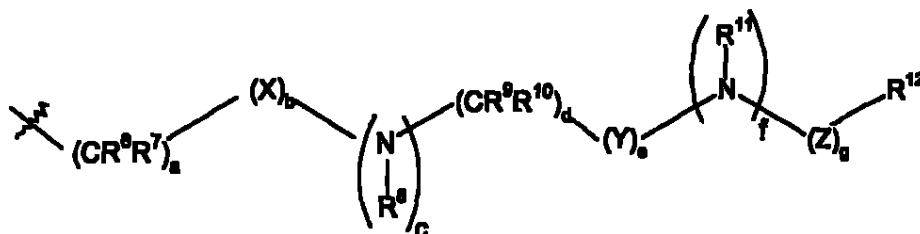
5 R¹ is a group of the formula



wherein y is 0, 1 or 2;

R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl or (C₁-C₈)acylamino; or R⁴ is (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₈)alkyl or (C₁-C₈)acylamino;

R⁵ is (C₂-C₈)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, halo, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acyloxy(C₁-C₈)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, nitro(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)acylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)acylamino, amino(C₁-C₈)acyl, amino(C₁-C₈)acyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)acyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)acyl, R¹⁶R¹⁶N-CO-O-, R¹⁶R¹⁶N-CO-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-S(O)_m, R¹⁶R¹⁶NS(O)_m, R¹⁶R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₈)alkyl, R¹⁶S(O)_mR¹⁶N, R¹⁶S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₈)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁶ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₈)alkyl; or a group of the formula



5

11

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3:

X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;

10 Y is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₈)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₈)alkyl or (C₁-C₈)acylamino;

R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH, (C_1-C_6) alkylamino-CO-, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) alkylamino, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) acyloxy (C_1-C_6) alkyl, nitro, cyano (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, nitro (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) acylamino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino, amino (C_1-C_6) acyl, amino (C_1-C_6) acyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) acyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino (C_1-C_6) acyl, $R^{16}R^{18}N$ -CO-O-, $R^{16}R^{18}N$ -CO- (C_1-C_6) alkyl, $R^{18}C(O)NH$, $R^{18}OC(O)NH$, $R^{18}NHC(O)NH$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$ - $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{18}R^{18}NS(O)_m$, $R^{16}R^{18}NS(O)_m$ $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{18}S(O)_m$ $R^{18}N$, $R^{18}S(O)_mR^{18}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{16} and R^{18} are each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$;

30 R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $(C_2-$

19
X6

5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₈)alkylthio, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₈-C₉)heteroaryl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl, (C₂-C₈)cycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)arylamino, (C₁-C₈)alkylthio, (C₈-C₁₀)arylthio, (C₁-C₈)alkylsulfinyl, (C₈-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₈-C₉)heteroaryl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₈)alkyl-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₈)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₈)alkyl, carboxy(C₁-C₈)alkoxy, benzoyloxycarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₈-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonylamino, (C₈-C₁₀)aryl(C₁-C₈)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₈)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₈-C₉)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₈-C₉)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₉)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₉)heteroaryl or (C₂-C₈)heterocycloalkyl; effective in treating such a condition.

The donor source for the methods of the present invention can be a (a) living-related, (b) living-unrelated or (c) cadaveric person.

The present invention also relates to the pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the formula I. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions; such as the hydrochloride,

20
20

5 hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)]salts.

10 The invention also relates to base addition salts of formula I. The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of formula I that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali
15 metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated
20 monovalent hydrocarbon radicals having straight or branched moieties or combinations thereof.

The term "alkoxy", as used herein, includes O-alkyl groups wherein "alkyl" is defined above.

The term "halo", as used herein, unless otherwise indicated, includes fluoro,
25 chloro, bromo or iodo.

The compounds of this invention may contain double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof.

Unless otherwise indicated, the alkyl and alkenyl groups referred to herein, as
30 well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., alkoxy), may be linear or branched, and they may also be cyclic (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl) or be linear or branched and contain cyclic moieties. Unless otherwise indicated, halogen includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

(C₂-C₆)Heterocycloalkyl when used herein refers to pyrrolidinyl,
35 tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrenyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxy, chromenyl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl,

20

-8-

5 tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromenyl, etc. One of ordinary skill in the art will understand that the connection of said (C₂-C₈)heterocycloalkyl rings is through a carbon or a sp³ hybridized nitrogen heteroatom.

(C₂-C₈)Heteroaryl when used herein refers to furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl,
10 isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl,
15 benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl; etc. One of ordinary skill in the art will understand that the connection of said (C₂-C₈)heterocycloalkyl rings is through a carbon atom or a sp³ hybridized nitrogen
20 heteroatom.

(C₆-C₁₀)aryl when used herein refers to phenyl or naphthyl.

Compounds of formula (I) may be administered in a pharmaceutically acceptable form either alone or in combination with one or more additional agents which modulate a mammalian immune system or with antiinflammatory agents. These
25 agents may include but are not limited to cyclosporin A (e.g. Sandimmune® or Neoral®, rapamycin, FK-506 (tacrolimus), leflunomide, deoxyspergualin, mycophenolate (e.g. Cellcept®), azathioprine (e.g. Imuran®), daclizumab (e.g. Zenapax®), OKT3 (e.g. Orthoclone®), AtGam, aspirin, acetaminophen, ibuprofen, naproxen, piroxicam, and antiinflammatory steroids (e.g. prednisolone or
30 dexamethasone). These agents may be administered as part of the same or separate dosage forms, via the same or different routes of administration, and on the same or different administration schedules according to standard pharmaceutical practice.

The compounds of this invention include all conformational isomers (e.g., cis and trans isomers. The compounds of the present invention have asymmetric
35 centers and therefore exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to the use of all optical isomers and stereoisomers of the compounds of the present invention, and mixtures thereof, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment that may employ or contain them. In this

22
22

5 regard, the invention includes both the E and Z configurations. The compounds of formula I may also exist as tautomers. This invention relates to the use of all such tautomers and mixtures thereof.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing prodrugs of compounds of the formula I. This invention also encompasses methods
10 of treating or preventing disorders that can be treated or prevented by the inhibition of protein kinases, such as the enzyme Janus Kinase 3 comprising administering prodrugs of compounds of the formula I. Compounds of formula I having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or
15 more (e.g., two, three or four) amino acid residues which are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or carboxylic acid groups of compounds of formula I. The amino acid residues include the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also include, 4-hydroxyproline, hydroxylysine, desmosine, isodesmosine, 3-methylhistidine, norvalin, 20 beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Prodrugs also include compounds wherein carbonates, carbamates, amides and alkyl esters which are covalently bonded to the above substituents of formula I through the carbonyl carbon prodrug sidechain.

Preferred methods of the present invention include compounds of formula I
25 wherein a is 0; b is 1; X is carbonyl; c is 0; d is 0; e is 0; f is 0; and g is 0.

Other preferred methods the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is carbonyl; c is 0; d is 1; e is 0; f is 0, and g is 0.

Other preferred methods the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is carbonyl; c is 1; d is 0; e is 0; f is 0; and g is 0.

30 Other preferred methods the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is $-C(=N=cyano)-$; c is 1; d is 0; e is 0; f is 0; and g is 0.

Other preferred methods the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 0; c is 0; d is 0; e is 0; f is 0; g is 1; and Z is $-C(O)-O-$.

Other preferred methods the present invention include compounds of formula
35 I wherein a is 0; b is 1; X is $S(O)_n$; n is 2; c is 0; d is 0; e is 0; f is 0; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is $S(O)_n$; n is 2; c is 0; d is 2; e is 0; f is 1; g is 1; and Z is carbonyl.

23
29

-8-

5 Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is S(O)_m; n is 2; c is 0; d is 2; e is 0; f is 1; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is carbonyl; c is 1; d is 0; e is 1; Y is S(O)_m; n is 2; f is 0; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is S(O)_m; n is 2; c is 1; d is 0; e is 0; f is 0; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 1; b is 1; X is carbonyl; c is 1; d is 0; e is 0; f is 0; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is S(O)_m; c is 0; d is 1; e is 1; Y is S(O)_n; n is 2; f is 0; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is S(O)_m; c is 0; d is 1; e is 1; Y is S(O)_n; n is 2; f is 1; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is oxygen; c is 0; d is 1; e is 1; Y is S(O)_m; n is 2; f is 1; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is oxygen; c is 0; d is 1; e is 1; Y is S(O)_m; n is 2; f is 0; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is carbonyl; c is 1; d is 1; e is 1; Y is S(O)_m; f is 0; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein a is 0; b is 1; X is carbonyl; c is 1; d is 1; e is 1; Y is S(O)_m; n is 2; f is 1; and g is 0.

Other preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein R¹² is cyano, trifluoromethyl, (C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₂-C₈)alkynyl, cyano(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-S(O)_m wherein m is 0, 1 or 2.

2324

-8-

5 Specific preferred methods of the present invention include compounds of formula I wherein said compound is selected from the group consisting of:

 Methyl-4-methyl-1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-3-yl)-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine;

10 4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester;

 3,3,3-Trifluoro-1-(4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl)-propan-1-one;

 4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid dimethylamide;

15 ((4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carbonyl)-amino)-acetic acid ethyl ester;

 3-[4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-3-oxo-propanitrile;

20 3,3,3-Trifluoro-1-(4-methyl-3-[methyl-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl)-propan-1-one;

 1-(4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl)-but-3-yn-1-one;

 1-[3-[(5-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-methyl-amino]-4-methyl-piperidin-1-yl]-propan-1-one;

25 1-[3-[(5-Fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-methyl-amino]-4-methyl-piperidin-1-yl]-propan-1-one;

 N-cyano-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-N'-propyl-piperidine-1-carboxamide;

30 N-cyano-4,N',N'-Trimethyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxamide;

 Methyl-[(3R,4R)-4-methyl-1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-3-yl]-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine;

 (3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester;

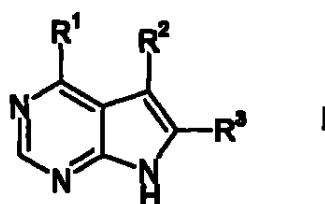
35 3,3,3-Trifluoro-1-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-propan-1-one;

 (3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid dimethylamide;

2/15

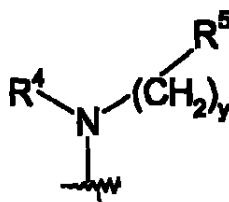
- 5 {[(3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carbonyl]-amino}-acetic acid ethyl ester;
 3-[(3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-3-oxo-propionitrile;
 3,3,3-Trifluoro-1-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-
 10 d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-propan-1-one;
 1-[(3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-but-3-yn-1-one;
 1-[(3R,4R)-3-[(5-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-methyl-amino]-4-methyl-piperidin-1-yl]-propan-1-one;
 15 1-[(3R,4R)-3-[(5-Fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-methyl-amino]-4-methyl-piperidin-1-yl]-propan-1-one;
 (3R,4R)-N-cyano-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-N'-propyl-piperidine-1-carboxamide; and
 (3R,4R)-N-cyano-4,N',N'-Trimethyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-
 20 yl)-amino]-piperidine-1-carboxamide.

 The present invention relates to a method of treating or preventing acute or hyperacute heart, lung, liver, kidney, pancreas, small-intestine, uterus, joints, bone marrow, limb, cornea and skin transplant rejection (allograft, xenograft) in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of
 25 a compound of the formula



or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R¹ is a group of the formula

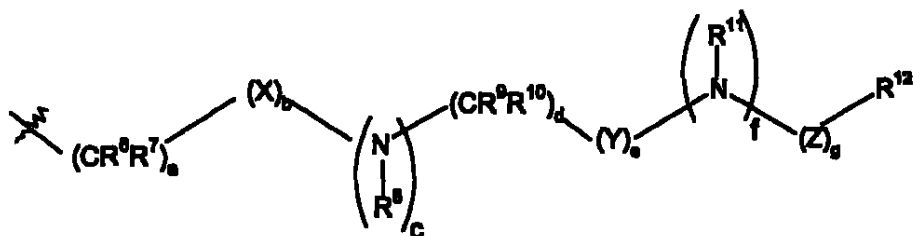


30 wherein y is 0, 1 or 2;

26
25

5 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) alkylsulfonyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_8) acyloxy, (C_1-C_8) alkylamino, $((C_1-C_8)alkyl)_2$ amino, cyano, nitro, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl or (C_1-C_8) acylamino; or R^4 is (C_3-C_{10}) cycloalkyl wherein the
10 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_8) acyloxy, (C_1-C_8) acylamino, (C_1-C_8) alkylamino, $((C_1-C_8)alkyl)_2$ amino, cyano, cyano $(C_1-C_8)alkyl$, trifluoromethyl $(C_1-C_8)alkyl$, nitro, nitro $(C_1-C_8)alkyl$ or (C_1-C_8) acylamino;

R^5 is (C_2-C_8) heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
15 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)alkoxy$, halo, $(C_1-C_8)acyl$, $(C_1-C_8)alkylamino$, amino $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)alkoxy-CO-NH$, $(C_1-C_8)alkylamino-CO-$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, $(C_1-C_8)alkylamino$, amino $(C_1-C_8)alkyl$, hydroxy $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)acyloxy(C_1-C_8)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_8)alkyl$, halo $(C_1-C_8)alkyl$, nitro $(C_1-C_8)alkyl$, trifluoromethyl,
20 trifluoromethyl $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)acylamino$, $(C_1-C_8)acylamino(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)acylamino$, amino $(C_1-C_8)acyl$, amino $(C_1-C_8)acyl(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)acyl$, $((C_1-C_8)alkyl)_2$ amino $(C_1-C_8)acyl$, $R^{16}R^{18}N-CO-O-$, $R^{16}R^{18}N-CO-(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)alkyl-S(O)_m$, $R^{16}R^{18}NS(O)_m$, $R^{16}R^{18}NS(O)_m(C_1-C_8)alkyl$, $R^{16}S(O)_mR^{18}N$, $R^{16}S(O)_mR^{18}N(C_1-C_8)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{16} and R^{18} are
25 each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_8)alkyl$; or a group of the formula



II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b , c , e , f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

30 X is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or $-C(=N-cyano)-$;

Y is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

25 Z is carbonyl, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ or $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2;

26 27

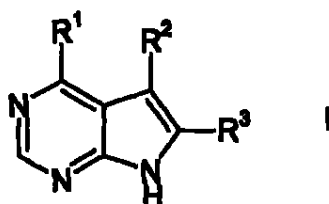
- 5 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;
- 10 R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆) alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m-
- 15 (C₁-C₆)alkyl, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ (C₁-C₆)alkyl, $R^{15}S(O)_m$, $R^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{15} and R^{16} are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;
- R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₈)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl; or R^2 and R^3 are each independently (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₆-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₆-C₈)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl,
- 25
- 30
- 35

9928

5 amino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonylamino, (C₈-C₁₀)aryl(C₁-C₈)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₈)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₈-C₁₀)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₈-C₈)heteroaryl-amino-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₈)heteroaryl-amino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₈)heteroaryl or (C₂-C₈)heterocycloalkyl;

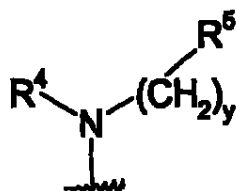
effective in treating such a condition.

20 The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing chronic heart, lung, liver, kidney, pancreas, small-intestine, uterus, joints, bone marrow, limb, cornea and skin transplant rejection in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the formula



or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

25 R¹ is a group of the formula

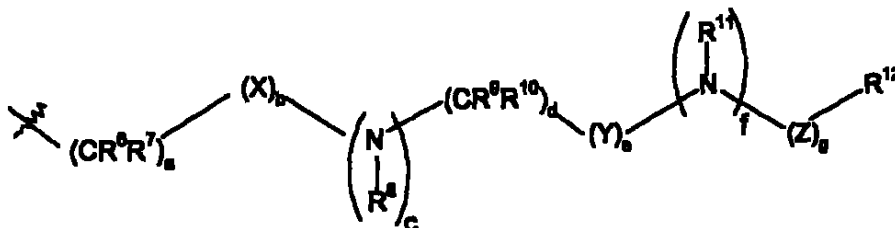


wherein y is 0, 1 or 2;

30 R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-

5 C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R⁴ is (C₅-C₁₀)cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

10 R^5 is (C_2-C_6) heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH, (C_1-C_6) alkylamino-CO-, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) alkylamino, amino (C_1-C_6) alkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) acyloxy $(C_1-$
15 $C_6)$ alkyl, nitro, cyano (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, nitro (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) acylamino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino, amino (C_1-C_6) acyl, amino (C_1-C_6) acyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) acyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino (C_1-C_6) acyl, $R^{16}R^{18}N$ -CO-O-, $R^{16}R^{18}N$ -CO- (C_1-C_6) alkyl, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $R^{16}R^{18}NS(O)_m$, $R^{16}R^{18}NS(O)_m$ $(C_1-C_6)alkyl$,
20 $R^{16}S(O)_m$ $R^{18}N$, $R^{16}S(O)_m$ $R^{18}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{16} and R^{18} are each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$; or a group of the formula



11

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

25 **d is 0, 1, 2, or 3;**

X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;

Y is S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2;

$R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ and R^{11} are each independently selected from the group
30 consisting of hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-$

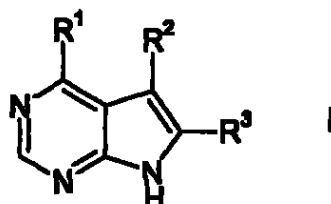
30
28

- 5 C_8 alkyl)₂amino, cyano, cyano(C_1 - C_8)alkyl, trifluoromethyl(C_1 - C_8)alkyl, nitro, nitro(C_1 - C_8)alkyl or (C_1 - C_8)acylamino;
 R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1 - C_8)alkyl, trifluoromethyl(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy, halo, (C_1 - C_8)acyl, (C_1 - C_8)alkylamino, ((C_1 - C_8)alkyl)₂ amino, amino(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy-CO-NH, (C_1 - C_8)alkylamino-CO-, (C_2 - C_8)alkenyl, (C_2 - C_8) alkynyl, (C_1 - C_8)alkylamino, hydroxy(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)acyloxy(C_1 - C_8)alkyl, nitro, cyano(C_1 - C_8)alkyl, halo(C_1 - C_8)alkyl, nitro(C_1 - C_8)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)acylamino, (C_1 - C_8)acylamino(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy(C_1 - C_8)acylamino, amino(C_1 - C_8)acyl, amino(C_1 - C_8)acyl(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkylamino(C_1 - C_8)acyl, ((C_1 - C_8)alkyl)₂amino(C_1 - C_8)acyl, $R^{16}R^{18}N$ -CO-O-, $R^{16}R^{18}N$ -CO-(C_1 - C_8)alkyl, $R^{16}C(O)NH$, $R^{16}OC(O)NH$, $R^{16}NHC(O)NH$, (C_1 - C_8)alkyl-S(O)_m, (C_1 - C_8)alkyl-S(O)_m-(C_1 - C_8)alkyl, $R^{16}R^{18}NS(O)_m$, $R^{16}R^{18}NS(O)_m$ (C_1 - C_8)alkyl, $R^{16}S(O)_m$, $R^{18}N$, $R^{16}S(O)_mR^{18}N$ (C_1 - C_8)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R^{16} and R^{18} are each independently selected from hydrogen or (C_1 - C_8)alkyl;
- 20 R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C_2 - C_8)alkenyl, (C_2 - C_8)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy, (C_8 - C_{10})cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C_1 - C_8)alkylthio, (C_1 - C_8)alkylamino, ((C_1 - C_8)alkyl)₂amino, (C_8 - C_{10})heteroaryl, (C_2 - C_8)heterocycloalkyl, (C_2 - C_8)cycloalkyl or (C_8 - C_{10})aryl; or R^2 and R^3 are each independently (C_8 - C_{10})cycloalkyl, (C_8 - C_{10})cycloalkoxy, (C_1 - C_8)alkylamino, ((C_1 - C_8)alkyl)₂amino, (C_8 - C_{10})arylamino, (C_1 - C_8)alkylthio, (C_8 - C_{10})arylthio, (C_1 - C_8)alkylsulfinyl, (C_8 - C_{10})arylsulfinyl, (C_1 - C_8)alkylsulfonyl, (C_8 - C_{10})arylsulfonyl, (C_1 - C_8)acyl, (C_1 - C_8)alkoxy-CO-NH-, (C_1 - C_8)alkylamino-CO-, (C_8 - C_{10})heteroaryl, (C_2 - C_8)heterocycloalkyl or (C_8 - C_{10})aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkyl-CO-NH-, (C_1 - C_8)alkoxy-CO-NH-, (C_1 - C_8)alkyl-CO-NH-(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy-CO-NH-(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy-CO-NH-(C_1 - C_8)alkoxy, carboxy, carboxy(C_1 - C_8)alkyl, carboxy(C_1 - C_8)alkoxy, benzoyloxycarbonyl(C_1 - C_8)alkoxy, (C_1 - C_8)alkoxycarbonyl(C_1 - C_8)alkoxy, (C_8 - C_{10})aryl, amino, amino(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxycarbonylamino, (C_8 - C_{10})aryl(C_1 - C_8)alkoxycarbonylamino, (C_1 - C_8)alkylamino, ((C_1 - C_8)alkyl)₂amino, (C_1 - C_8)alkylamino(C_1 - C_8)alkyl, ((C_1 - C_8)alkyl)₂amino(C_1 - C_8)alkyl, hydroxy, (C_1 - C_8)alkoxy,
- 35

3/30

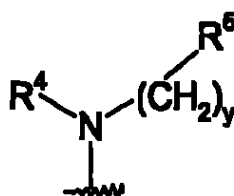
5 carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₆-C₈)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)aryl-amino-CO-NH-, (C₆-C₈)heteroaryl-amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl-amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₈)heteroaryl-amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₈)heteroaryl or (C₆-C₈)heterocycloalkyl,
10 effective in such disorders or conditions and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further relates to a method of treating or preventing acute or chronic graft versus host disease (GVHD) in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula



20 or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R¹ is a group of the formula

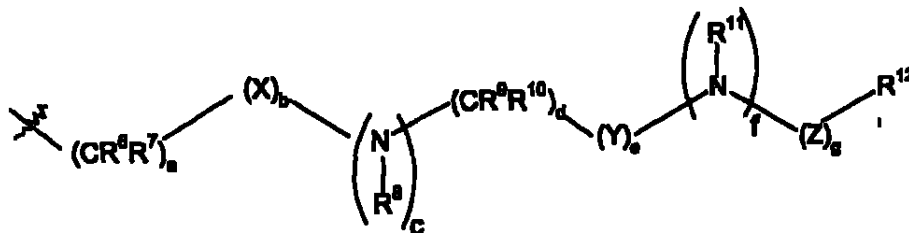


wherein y is 0, 1 or 2;

R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R⁴ is (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino,
25
30

- 5 C_6 alkyl)₂amino, cyano, cyano(C_1 - C_6)alkyl, trifluoromethyl(C_1 - C_6)alkyl, nitro, nitro(C_1 - C_6)alkyl or (C_1 - C_6)acylamino;

- R^8 is (C_2 - C_6)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkoxy, halo, (C_1 - C_6)acyl, (C_1 - C_6)alkylamino, amino(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkoxy-
- 10 CO-NH, (C_1 - C_6)alkylamino-CO-, (C_2 - C_6)alkenyl, (C_2 - C_6)alkynyl, (C_1 - C_6)alkylamino, amino(C_1 - C_6)alkyl, hydroxy(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkoxy(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)acyloxy(C_1 - C_6)alkyl, nitro, cyano(C_1 - C_6)alkyl, halo(C_1 - C_6)alkyl, nitro(C_1 - C_6)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)acylamino, (C_1 - C_6)acylamino(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkoxy(C_1 - C_6)acylamino, amino(C_1 - C_6)acyl, amino(C_1 - C_6)acyl(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkylamino(C_1 - C_6)acyl, ((C_1 - C_6)alkyl)₂amino(C_1 - C_6)acyl, $R^{16}R^{18}N$ -CO-O-, $R^{16}R^{18}N$ -
- 15 CO-(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkyl-S(O)_m, $R^{16}R^{18}NS(O)_m$, $R^{16}R^{18}NS(O)_m$ (C_1 - C_6)alkyl, $R^{16}S(O)_m R^{18}N$, $R^{16}S(O)_m R^{18}N$ (C_1 - C_6)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R^{16} and R^{18} are each independently selected from hydrogen or (C_1 - C_6)alkyl; or a group of the formula



II

- 20 wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;
b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;
d is 0, 1, 2, or 3;
X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;
Y is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and
- 25 Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;
 R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C_1 - C_6)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1 - C_6)acyloxy, (C_1 - C_6)acylamino, (C_1 - C_6)alkylamino, ((C_1 - C_6)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C_1 - C_6)alkyl, trifluoromethyl(C_1 - C_6)alkyl, nitro, nitro(C_1 - C_6)alkyl or (C_1 - C_6)acylamino;
- 30

R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1 - C_6)alkyl, trifluoromethyl(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkoxy, halo, (C_1 - C_6)acyl, (C_1 -

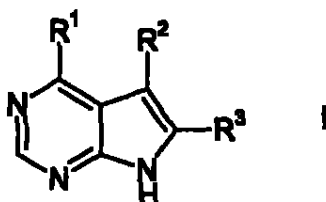
- 5 C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆) alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁶R¹⁸N-CO-O-, R¹⁶R¹⁸N-CO-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁶C(O)NH, R¹⁶OC(O)NH, R¹⁶NHC(O)NH, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁶R¹⁸NS(O)_m, R¹⁶R¹⁸NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁶S(O)_m, R¹⁸N, R¹⁶S(O)_mR¹⁸N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁶ and R¹⁸ are each
- 10 independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

- R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₂-C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted
- 20 by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₂-C₆)cycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₆-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₆-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy,
- 30 carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₆-C₁₀)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)heteroarylamino-CO-

- 5 NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₆)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₆)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;
- 10 effective in treating such a condition.

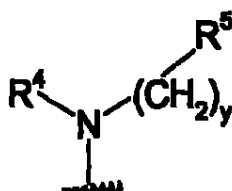
The present invention further relates to a method of treating or preventing cellular (hepatocytes, pancreatic beta-cells, stem cells, neural and cardiac myocytes) transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to

15 said mammal an amount of a compound of the formula



or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R¹ is a group of the formula

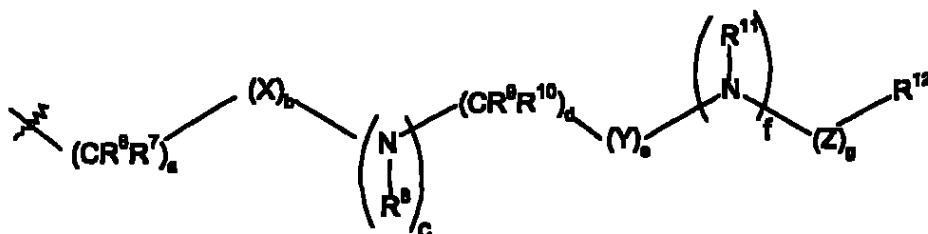


20 wherein y is 0, 1 or 2;

R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R⁴ is (C₂-C₁₀)cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

30 R⁵ is (C₂-C₆)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl,

- 5 (C₁-C₈)alkoxy, halo, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acyloxy(C₁-C₈)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, nitro(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)acylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)acylamino, amino(C₁-C₈)acyl, amino(C₁-C₈)acyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)acyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₈)alkyl, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₈)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₈)alkyl; or a group of the formula



15

II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;

20 Y is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₈)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₈)alkyl or (C₁-C₈)acylamino;

R¹² is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, halo, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₁-C₈)alkylamino, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acyloxy(C₁-C₈)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, nitro(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-

- 5 C₆alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵S(O)_m, R¹⁵N, R¹⁶S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

- R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₂-C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₈)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₂-C₆)cycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₆-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₆-C₈)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₆-C₈)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₆-C₈)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₈)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino,

37
2/10

- 5 (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroaryl or (C₂-C₈)heterocycloalkyl;
effective in treating such a condition.

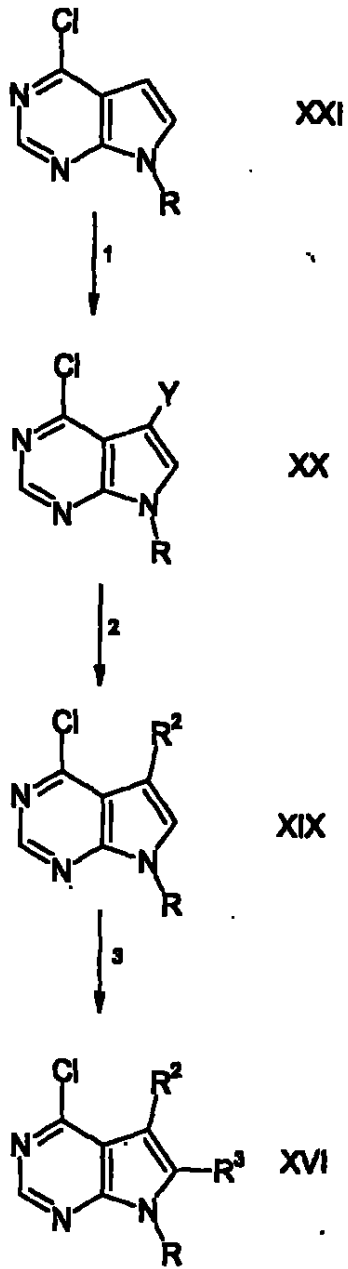
Detailed Description of the Invention

- 10 The following reaction Schemes illustrate the preparation of the compounds of the present invention. Unless otherwise indicated R², R³, R⁴ and R⁵ in the reaction Schemes and the discussion that follow are defined as above.

387

5

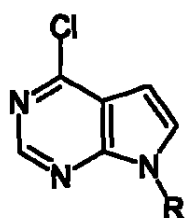
PREPARATION A



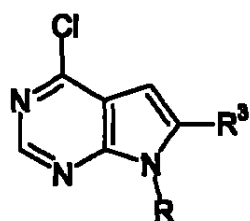
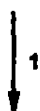
31/8/03

5

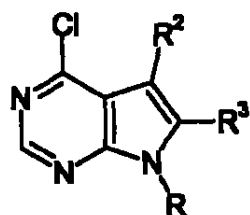
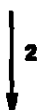
PREPARATION B



XXI



XXII

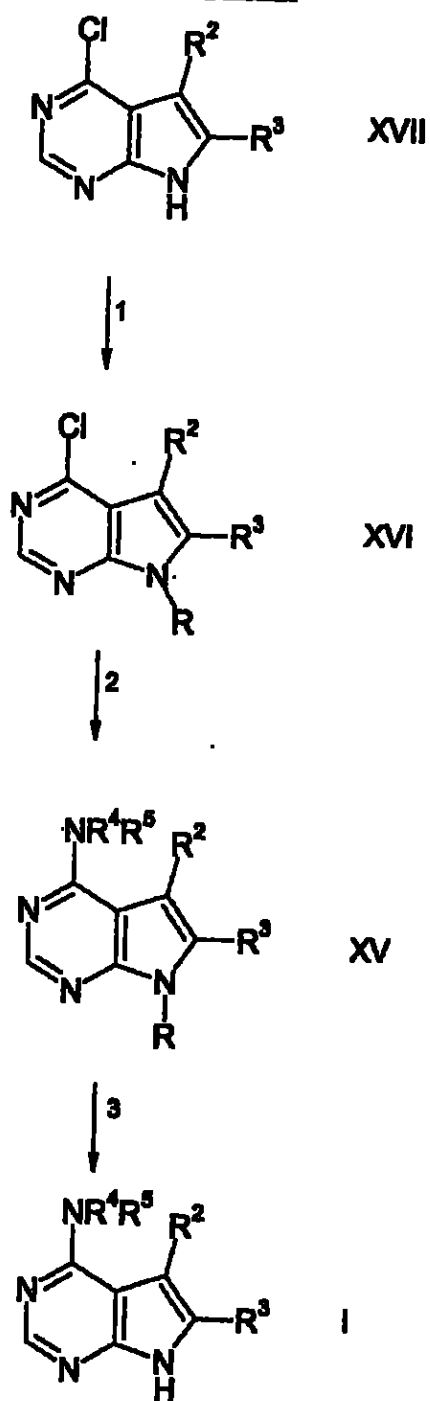


XVI

40
39

5

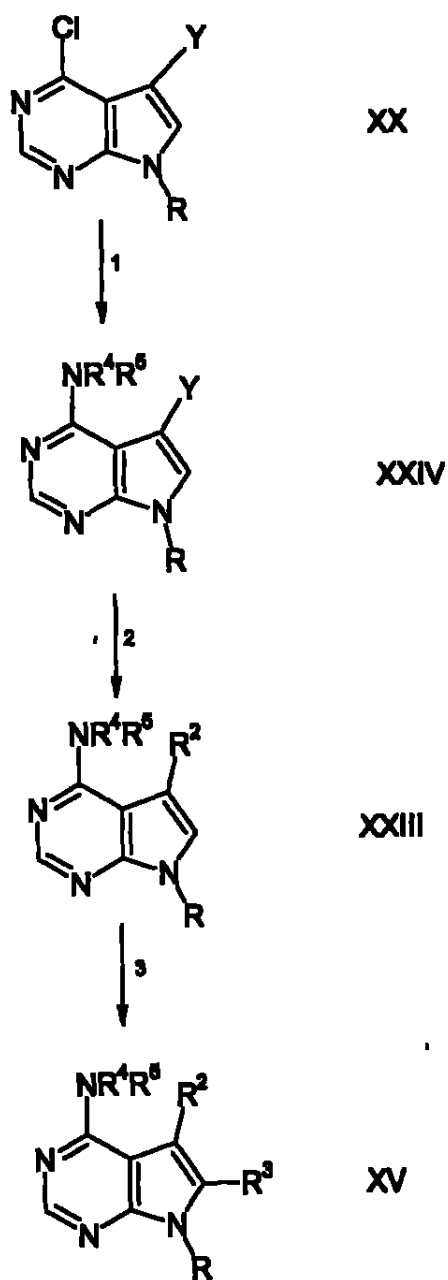
SCHEME 1



41/10

5

SCHEME 2



424

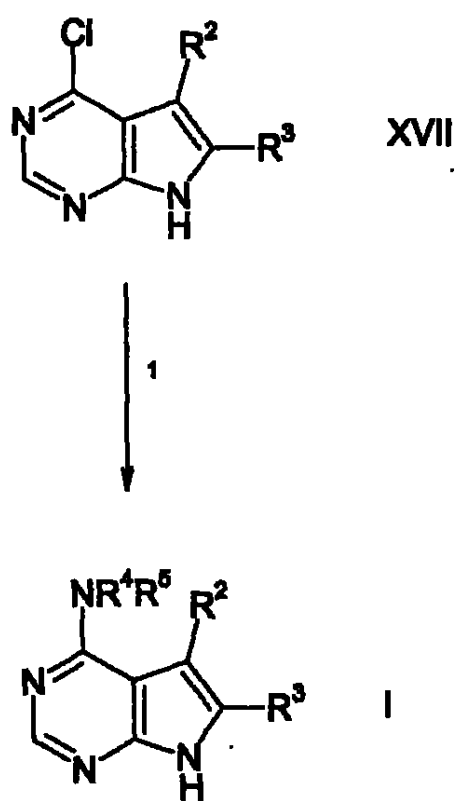
WO 2005/060972

PCT/IB2004/004034

-27-

5

SCHEME 3



10

439
H

5 In reaction 1 of Preparation A, the 4-chloropyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of formula XXI, wherein R is hydrogen or a protecting group such as benzenesulfonyl or benzyl, is converted to the 4-chloro-5-halopyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of formula XX, wherein Y is chloro, bromo or iodo, by reacting XXI with N-chlorosuccinimide, N-bromosuccinimide or N-iodosuccinimide. The reaction mixture
10 is heated to reflux, in chloroform, for a time period between about 1 hour to about 3 hours, preferably about 1 hour. Alternatively, in reaction 1 of Preparation A, the 4-chloropyrrolo[2,3-d]pyrimidine of formula XXI, wherein R is hydrogen, is converted to the corresponding 4-chloro-5-nitropyrrolo[2,3-d]pyrimidine of formula XX, wherein Y is nitro, by reacting XXI with nitric acid in sulfuric acid at a temperature between
15 about -10°C to about 10°C, preferably about 0°C, for a time period between about 5 minutes to about 15 minutes, preferably about 10 minutes. The compound of formula XXI, wherein Y is nitro, is converted to the corresponding 4-chloro-5-aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidine of the formula XX, wherein Y is amino, by reacting XXI under a variety of conditions known to one skilled in the art such as palladium
20 hydrogenolysis or tin(IV)chloride and hydrochloric acid.

In reaction 2 of Preparation A, the 4-chloro-5-halopyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of formula XX, wherein R is hydrogen, is converted to the corresponding compound of formula XIX, wherein R² is (C₁-C₃)alkyl or benzyl, by treating XX with N-butyllithium, at a temperature of about -78°C, and reacting the dianion
25 intermediate so formed with an alkylhalide or benzylhalide at a temperature between about -78°C to room temperature, preferably room temperature. Alternatively, the dianion so formed is reacted with molecular oxygen to form the corresponding 4-chloro-5-hydroxypyrrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of formula XIX, wherein R² is hydroxy. The compound of formula XX, wherein Y is bromine or iodine and R is benzenesulfonate, is converted to the compound of formula XIX, wherein R² is (C₆-C₁₂)aryl or vinyl, by treating XX with N-butyllithium, at a temperature of about -78°C,
30 followed by the addition of zinc chloride, at a temperature of about -78°C. The corresponding organo zinc intermediate so formed is then reacted with aryl iodide or vinyl iodide in the presence of a catalytic quantity of palladium. The reaction mixture
35 is stirred at a temperature between about 50°C to about 80°C, preferably about 70°C, for a time period between about 1 hour to about 3 hours, preferably about 1 hour.

44
A3

5 In reaction 3 of Preparation A, the compound of formula XIX is converted to the corresponding compound of formula XVI by treating XIX with N-butyllithium, lithium diisopropylamine or sodium hydride, at a temperature of about -78°C, in the presence of a polar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The anionic intermediate so formed is further reacted with (a) alkylhalide or benzylhalide, at a
10 temperature between about -78°C to room temperature, preferably -78 °C, when R³ is alkyl or benzyl; (b) an aldehyde or ketone, at a temperature between about -78°C to room temperature, preferably -78°C, when R³ is alkoxy; and (c) zinc chloride, at a temperature between about -78°C to room temperature, preferably -78°C, and the corresponding organozinc intermediate so formed is then reacted with aryl iodide or
15 vinyl iodide in the presence of a catalytic quantity of palladium. The resulting reaction mixture is stirred at a temperature between about 50°C to about 80°C, preferably about 70°C, for a time period between about 1 hour to about 3 hours, preferably about 1 hour. Alternatively, the anion so formed is reacted with molecular oxygen to form the corresponding 4-chloro-6-hydroxypyrrolo[2,3-d]pyrimidine
20 compound of formula XVI, wherein R³ is hydroxy.

In reaction 1 of Preparation B, the 4-chloropyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of formula XXI is converted to the corresponding compound of formula XXII, according to the procedure described above in reaction 3 of Preparation A.

25 In reaction 2 of Preparation B, the compound of formula XXII is converted to the corresponding compound of formula XVI, according to the procedures described above in reactions 1 and 2 of Preparation A.

In reaction 1 of Scheme 1, the 4-chloropyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of formula XVII is converted to the corresponding compound of formula XVI, wherein R is benzenesulfonyl or benzyl, by treating XVII with benzenesulfonyl chloride, benzylchloride or benzylbromide in the presence of a base, such as sodium hydride
30 or potassium carbonate, and a polar aprotic solvent, such as dimethylformamide or tetrahydrofuran. The reaction mixture is stirred at a temperature between about 0°C to about 70°C, preferably about 30°C, for a time period between about 1 hour to about 3 hours, preferably about 2 hours.

35 In reaction 2 of Scheme 1, the 4-chloropyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of formula XVI is converted to the corresponding 4-aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of formula XV by coupling XVI with an amine of the formula HNR⁴R⁵. The

15
TH

5 reaction is carried out in an alcohol solvent, such as tert-butanol, methanol or ethanol, or other high boiling organic solvents, such as dimethylformamide, triethylamine, 1,4-dioxane or 1,2-dichloroethane, at a temperature between about 80°C to about 120°C, preferably about 80°C. Typical reaction times are between about 2 hours to about 48 hours, preferably about 18 hours. When R⁵ is a nitrogen
10 containing heterocycloalkyl group, each nitrogen must be protected by a protecting group, such as a benzyl. Removal of the R⁵ protecting group is carried out under conditions appropriate for that particular protecting group in use which will not affect the R protecting group on the pyrrolo[2,3-d]pyrimidine ring. Removal of the R⁵ protecting group, when benzyl, is carried out in an alcohol solvent, such as ethanol,
15 in the presence of hydrogen and a catalyst, such as palladium hydroxide on carbon. The R⁵ nitrogen containing heterocycloalkyl group so formed may be further reacted with a variety of different electrophiles of formula II. For urea formation, electrophiles of formula II such as isocyanates, carbamates and carbamoyl chlorides are reacted with the R⁵ nitrogen of the heteroalkyl group in a solvent, such as acetonitrile or
20 dimethylformamide, in the presence of a base, such as sodium or potassium carbonate, at a temperature between about 20°C to about 100 °C for a time period between about 24 hours to about 72 hours. For amide and sulfonamide formation, electrophiles of formula II, such as acyl chlorides and sulfonyl chlorides, are reacted with the R⁵ nitrogen of the heteroalkyl group in a solvent such as methylene chloride
25 in the presence of a base such as pyridine at ambient temperatures for a time period between about 12 hours to about 24 hours. Amide formation may also be carried out by reacting a carboxylic acid with the heteroalkyl group in the presence of a carbodiimide such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide in a solvent such as methylene chloride at ambient temperatures for 12-24 hours. For alkyl
30 formation, electrophiles of formula II, such as α,β -unsaturated amides, acids, nitriles, esters, and α -halo amides, are reacted with the R⁵ nitrogen of the heteroalkyl group in a solvent such as methanol at ambient temperatures for a time period between about 12 hours to about 18 hours. Alkyl formation may also be carried out by reacting aldehydes with the heteroalkyl group in the presence of a reducing agent,
35 such as sodium cyanoborohydride, in a solvent, such as methanol, at ambient temperature for a time period between about 12 hours to about 18 hours.

46
fig
HS

5 In reaction 3 of Scheme 1, removal of the protecting group from the compound of formula XV, wherein R is benzenesulfonyl, to give the corresponding compound of formula I, is carried out by treating XV with an alkali base, such as sodium hydroxide or potassium hydroxide, in an alcohol solvent, such as methanol or ethanol, or mixed solvents, such as alcohol/tetrahydrofuran or alcohol/water. The
10 reaction is carried out at room temperature for a time period between about 15 minutes to about 1 hour, preferably 30 minutes. Removal of the protecting group from the compound of formula XV, wherein R is benzyl, is conducted by treating XV with sodium in ammonia at a temperature of about -78°C for a time period between about 15 minutes to about 1 hour.

15 In reaction 1 of Scheme 2, the 4-chloropyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of formula XX is converted to the corresponding 4-aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of formula XXIV, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 2, the 4-amino-5-halopyrrolo[2,3-d]pyrimidine
20 compound of formula XXIV, wherein R is benzenesulfonate and Z is bromine or iodine, is converted to the corresponding compound of formula XXIII by reacting XXIV with (a) arylboronic acid, when R² is aryl, in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran or dioxane, in the presence of a catalytic quantity of palladium (0) at a temperature between about 50°C to about 100°C, preferably about 70°C, for a time
25 period between about 2 hours to about 48 hours, preferably about 12 hours; (b) alkynes, when R² is alkynyl, in the presence of a catalytic quantity of copper (I) iodide and palladium (0), and a polar solvent, such as dimethylformamide, at room temperature, for a time period between about 1 hour to about 5 hours, preferably about 3 hours; and (c) alkenes or styrenes, when R² is vinyl or styrenyl, in the
30 presence of a catalytic quantity of palladium in dimethylformamide, dioxane or tetrahydrofuran, at a temperature between about 80°C to about 100°C, preferably about 100°C, for a time period between about 2 hours to about 48 hours, preferably about 48 hours.

In reaction 3 of Scheme 2, the compound of formula XXIII is converted to the
35 corresponding compound of formula XV, according to the procedure described above in reaction 3 of Preparation A.

47
1/16

-32-

5 In reaction 1 of Scheme 3, the compound of formula XVII is converted to the corresponding compound of formula I, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

The compounds of the present invention that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of the present invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding to the solution an appropriate mineral or organic acid.

Those compounds of the present invention that are acidic in nature, are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of the present invention. Such non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of

48
HX

5 reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

The compositions of the present invention may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Thus, the active compounds of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal,
10 parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous) or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation. The active compounds of the invention may also be formulated for sustained delivery.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with
15 pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may
20 be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending
25 agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or
30 lozenges formulated in conventional manner.

The active compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions
35 may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

49
H8

-34-

5 The active compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

10 For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

15 A proposed dose of the active compounds of the invention for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above (e.g., rheumatoid arthritis) is 0.1 to 1000 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

25 Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above (e.g., asthma) in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 µg to 1000 µg of the compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 0.1 mg to 1000 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

30 A compound of formula (I) administered in a pharmaceutically acceptable form either alone or in combination with one or more additional agents which modulate a mammalian immune system or with antiinflammatory agents, agents which may include but are not limited to cyclosporin A (e.g. Sandimmune® or Neoral®, rapamycin, FK-506 (tacrolimus), leflunomide, deoxyspergualin, mycophenolate (e.g. Cellcept®, azathioprine (e.g. Imuran®), daclizumab (e.g. Zenapax®), OKT3 (e.g. Orthoclone®), AtGam, aspirin, acetaminophen, ibuprofen, naproxen, piroxicam, and antiinflammatory steroids (e.g. prednisolone or dexamethasone); and such agents may be administered

30
Hed

-35-

5 as part of the same or separate dosage forms, via the same or different routes of administration, and on the same or different administration schedules according to standard pharmaceutical practice.

FK506 (Tacrolimus) is given orally at 0.10-0.15 mg/kg body weight, every 12 hours, within first 48 hours postoperative. Does is monitored by serum Tacrolimus
10 trough levels.

Cyclosporin A (Sandimmune oral or Intravenous formulation, or Neoral®, oral solution or capsules) is given orally at 5 mg/kg body weight, every 12 hours within 48 hours postoperative. Dose is monitored by blood Cyclosporin A trough levels.

The active agents can be formulated for sustained delivery according to
15 methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,080,598, 4,173,628, 3,119,742, and 3,492,397.

The ability of the compounds of formula I or their pharmaceutically acceptable salts to inhibit Janus Kinase 3 and, consequently, demonstrate their
20 effectiveness for treating disorders or conditions characterized by Janus Kinase 3 is shown by the following in vitro assay tests.

Biological Assay

JAK3 (JH1:GST) Enzymatic Assay

The JAK3 kinase assay utilizes a protein expressed in baculovirus-infected
25 SF9 cells (a fusion protein of GST and the catalytic domain of human JAK3) purified by affinity chromatography on glutathione-Sepharose. The substrate for the reaction is poly-Glutamic acid-Tyrosine (PGT (4:1), Sigma catalog # P0275), coated onto Nunc Maxi Sorp plates at 100 µg/ml overnight at 37°C. The morning after coating, the plates are washed three times and JAK3 is added to the wells containing
30 100 µl of kinase buffer (50 mM HEPES, pH 7.3, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl₂) + 0.2 µM ATP + 1 mM Na orthovanadate.) The reaction proceeds for 30 minutes at room temperature and the plates is washed three more times. The level of phosphorylated tyrosine in a given well is quantitated by standard ELISA assay utilizing an anti-phosphotyrosine antibody (ICN PY20, cat. #69-151-1).

Inhibition of Human IL-2 Dependent T-Cell Blast Proliferation

35 This screen measures the inhibitory effect of compounds on IL-2 dependent T-Cell blast proliferation *in vitro*. Since signaling through the IL-2 receptor requires

51
SD

- 5 JAK-3, cell active inhibitors of JAK-3 should inhibit IL-2 dependent T-Cell blast proliferation.

The cells for this assay are isolated from fresh human blood. After separation of the mononuclear cells using Accuspin System-Histopaque-1077 (Sigma # A7054), primary human T-Cells are isolated by negative selection using
10 Lympho-Kwik T (One Lambda, Inc., Cat # LK-50T). T-Cells are cultured at $1-2 \times 10^5$ /ml in Media (RPMI + 10% heat-inactivated fetal calf serum (Hyclone Cat # A-1111-L) + 1% Penicillin/Streptomycin (Gibco)) and induce to proliferate by the addition of 10ug/ml PHA (Murex Diagnostics, Cat # HA 18). After 3 days at 37°C in 5% CO₂, cells are washed 3 times in Media, resuspended to a density of $1-2 \times 10^6$
15 cells/ml in Media plus 100 Units/ml of human recombinant IL-2 (R&D Systems, Cat # 202-IL). After 1 week the cells are IL-2 dependent and can be maintained for up to 3 weeks by feeding twice weekly with equal volumes of Media + 100 Units/ml of IL-2.

To assay for a test compounds ability to inhibit IL-2 dependent T-Cell proliferation, IL-2 dependent cells are washed 3 times, resuspended in media and
20 then plated (50,000 cells/well/0.1ml) in a Flat-bottom 96-well microtiter plate (Falcon # 353075). From a 10 mM stock of test compound in DMSO, serial 2-fold dilutions of compound are added in triplicate wells starting at 10 uM. After one hour, 10 Units/ml of IL-2 is added to each test well. Plates are then incubated at 37°C, 5% CO₂ for 72 hours. Plates are then pulsed with ³H-thymidine (0.5 uCi/well) (NEN Cat # NET-
25 027A), and incubated an additional 18 hours. Culture plates are then harvested with a 96-well plate harvester and the amount of ³H-thymidine incorporated into proliferating cells is determined by counting on a Packard Top Count scintillation counter. Data is analyzed by plotting the % inhibition of proliferation verses the concentration of test compound. An IC₅₀ value (uM) is determined from this plot.

30 The following Examples illustrate the preparation of the compounds of the present invention but it is not limited to the details thereof. Melting points are uncorrected. NMR data are reported in parts per million (δ) and are referenced to the deuterium lock signal from the sample solvent (deuteriochloroform unless otherwise specified). Commercial reagents were utilized without further purification.
35 THF refers to tetrahydrofuran. DMF refers to N,N-dimethylformamide. Low Resolution Mass Spectra (LRMS) were recorded on either a Hewlett Packard 59890, utilizing chemical ionization (ammonium), or a Fisons (or Micro Mass) Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI) platform which uses a 50/50

-37-

5 mixture of acetonitrile/water with 0.1% formic acid as the ionizing agent. Room or ambient temperature refers to 20-25°C.

Example 1

1-(4-Methyl-3-(methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino)-piperidin-1-yl)-ethanone

10

Method A

(1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3-yl)-methyl-amine

To a stirred solution of 1-benzyl-4-methyl-piperidin-3-one (2.3 grams, 11.5 mmol), prepared by the methods of Iorio, M.A. and Damla, G., Tetrahedron, 26, 5519 (1970) and Grieco et al., Journal of the American Chemical Society, 107, 1768
15 (1985), (modified using 5% methanol as a co-solvent), both references are incorporated by reference in their entirety, dissolved in 23 mL of 2 M methylamine in tetrahydrofuran was added 1.4 mL (23 mmol) of acetic acid and the resulting mixture stirred in a sealed tube for 16 hours at room temperature. Triacetoxy sodium borohydride (4.9 grams, 23 mmol) was added and the new mixture stirred at room
20 temperature in a sealed tube for 24 h, at which time, the reaction was quenched upon addition of 1 N sodium hydroxide (50 mL). The reaction mixture was then extracted 3 x 80 mL with ether, the combined ether layers dried over sodium sulfate (Na₂SO₄) and concentrated to dryness in vacuo affording 1.7 grams (69%) of the title compound as a white solid. LRMS: 219.1 (M+1).

25

Method B

(1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3-yl)-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine

A solution of 4-chloropyrrolo[2,3-d]pyrimidine (2.4 grams, 15.9 mmol), prepared by the method of Davoll, J. Am. Chem. Soc., 82, 131 (1960), which is
30 incorporated by reference in its entirety, and the product from Method A (1.7 grams, 7.95 mmol) dissolved in 2 equivalents of triethylamine was heated in a sealed tube at 100 °C for 3 days. Following cooling to room temperature and concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (silica; 3% methanol in dichloromethane) affording 1.3 grams (50%) of the title compound as a
35 colorless oil. LRMS: 336.1 (M+1).

53
5

-38-

5

Method C

Methyl-(4-methyl-piperidin-3-yl)-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine

To the product from Method B (0.7 grams, 2.19 mmol) dissolved in 15 mL of ethanol was added 1.5 mL of 2 N hydrochloric acid and the reaction mixture degassed by nitrogen purge. To the reaction mixture was then added 0.5 grams of
10 20% palladium hydroxide on carbon (50% water) (Aldrich) and the resulting mixture shaken (Parr-Shaker) under a 50 psi atmosphere of hydrogen at room temperature for 2 days. The Celite filtered reaction mixture was concentrated to dryness in vacuo and the residue purified by flash chromatography (silica; 5% methanol in dichloromethane) affording 0.48 grams (90%) of the title compound. LRMS: 248.1
15 (M+1).

Method D

1-(4-Methyl-3-(methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino)-piperidin-1-yl)-ethanone

To a stirred solution of the product from Method C (0.03 grams, 0.114 mmol)
20 dissolved in 5 mL of 10:1 dichloromethane/pyridine was added (0.018 grams, 0.228 mmol) of acetylchloride and the resulting mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then partitioned between dichloromethane and saturated sodium bicarbonate (NaHCO₃). The organic layer was washed again with saturated NaHCO₃, dried over sodium sulfate and concentrated to dryness in vacuo.
25 The residue was purified by preparative thin layer chromatography (PTLC) (silica; 4% methanol in dichloromethane) affording 0.005 mg (15%) of the title compound as a colorless oil. LRMS: 288.1 (M+1).

The title compounds for examples 2-26 were prepared by a method analogous to that described in Example 1.

30

Example 2

[1-(2-Amino-ethanesulfonyl)-4-methyl-piperidin-3-yl]-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine

[1-(2-Amino-ethanesulfonyl)-4-methyl-piperidin-3-yl]-methyl-amine. LRMS:
353.

35

54
53

-39-

5

Example 3

(1-Ethanesulfonyl-4-methyl-piperidin-3-yl)-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine

(1-Ethanesulfonyl-4-methyl-piperidin-3-yl)-methyl-amine. LRMS: 338.

Example 4

10

[1-(Butane-1-sulfonyl)-4-methyl-piperidin-3-yl]-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine

[1-(Butane-1-sulfonyl)-4-methyl-piperidin-3-yl]-methyl-amine. LRMS: 366.

Example 5

15

4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid isobutyl ester

4-Methyl-3-methylamino-piperidine-1-carboxylic acid isobutyl ester. LRMS: 346.

Example 6

20

N-[2-(4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-ethyl]-propanamide

N-[2-(4-Methyl-3-methylamino-piperidine-1-sulfonyl)-ethyl]-propanamide. LRMS: 409.

Example 7

25

[2-(4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-ethyl]-carbamic acid methyl ester

[2-(4-Methyl-3-methylamino-piperidine-1-sulfonyl)-ethyl]-carbamic acid methyl ester. LRMS: 411.

Example 8

30

N-[2-(4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-ethyl]-isobutyramide

N-[2-(4-Methyl-3-methylamino-piperidine-1-sulfonyl)-ethyl]-isobutyramide. LRMS: 423.

Example 9

35

(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-yl)-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine

(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-yl)-methyl-amine. LRMS: 310.

5

Example 10

(1-Ethanesulfonyl-piperidin-3-yl)-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine

(1-Ethanesulfonyl-piperidin-3-yl)-methyl-amine. LRMS: 324.

Example 11

10 **Methyl-[1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-3-yl]-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine**

(1-Propylsulfonyl-piperidin-3-yl)-methyl-amine. LRMS: 338.

Example 12

15 **[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-3-yl]-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine**

(1-Butylsulfonyl-piperidin-3-yl)-methyl-amine. LRMS: 352.

Example 13

2,2-Dimethyl-N-[2-(4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-ethyl]-propanamide

20 2,2-Dimethyl-N-[2-(4-methyl-3-methylamino-piperidine-1-sulfonyl)-ethyl]-propanamide. LRMS: 437.

Example 14

3-[4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-piperidin-1-yl]-3-oxo-propionitrile

25 3-(4-Methyl-3-methylamino-piperidin-1-yl)-3-oxo-propionitrile. LRMS: 313.

Example 15

[3-(4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester

30 [3-(4-Methyl-3-methylamino-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester. LRMS: 417.

Example 16

Methyl-[4-methyl-1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-3-yl]-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine

Methyl-[4-methyl-1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-3-yl]-amine. LRMS: 352.

35

5

Example 17

3-Amino-1-(4-methyl-3-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-aminol-
piperidin-1-yl)-propan-1-one

3-Amino-1-(4-methyl-3-methylamino-piperidin-1-yl)-propan-1-one. LRMS:
317.

10

Example 18

2-Methoxy-1-(4-methyl-3-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-aminol-
piperidin-1-yl)-ethanone

2-Methoxy-1-(4-methyl-3-methylamino-piperidin-1-yl)-ethanone. LRMS: 318.

Example 19

15

2-Dimethylamino-1-(4-methyl-3-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-
aminol-piperidin-1-yl)-ethanone

2-Dimethylamino-1-(4-methyl-3-methylamino-piperidin-1-yl)-ethanone.
LRMS: 331.

Example 20

20

(3-(4-Methyl-3-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-aminol-
piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester

[3-(4-Methyl-3-methylamino-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-carbamic acid tert-
butyl ester. LRMS: 417.

Example 21

25

3,3,3-Trifluoro-1-(4-methyl-3-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-
aminol-piperidin-1-yl)-propan-1-one

3,3,3-Trifluoro-1-(4-methyl-3-methylamino-piperidin-1-yl)-propan-1-one.

Example 22

30

N-(2-(4-Methyl-3-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-aminol-
piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-acetamide

N-[2-(4-Methyl-3-methylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-acetamide. LRMS:
345.

Example 23

35

3-Ethoxy-1-(4-methyl-3-methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-aminol-
piperidin-1-yl)-propan-1-one

3-Ethoxy-1-(4-methyl-3-methylamino-piperidin-1-yl)-propan-1-one. LRMS:
346:

53
86

5

Example 24

4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-
carboxylic acid methylamide

4-Methyl-3-methylamino-piperidine-1-carboxylic acid methylamide. LRMS:
303.

10

Example 25

4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-
carboxylic acid diethylamide

4-Methyl-3-methylamino-piperidine-1-carboxylic acid diethylamide. LRMS:
345.

15

Example 26

Methyl-[4-methyl-1-(2-methylamino-ethanesulfonyl)-piperidin-3-yl]-7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-amine

Methyl-[4-methyl-1-(2-methylamino-ethanesulfonyl)-piperidin-3-yl]-amine.
LRMS: 367.

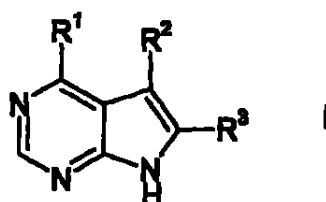
20

58
52

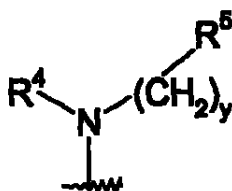
5

CLAIMS

1. A method of treating or preventing chronic heart transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula



10 or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein
R¹ is a group of the formula

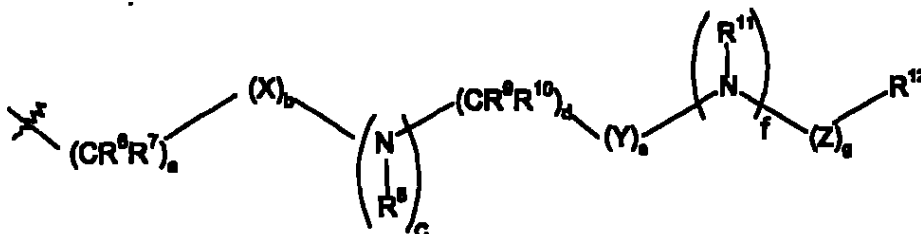


wherein y is 0, 1 or 2;

15 R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R⁴ is (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

25 R⁵ is (C₂-C₆)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-

- 5 CO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; or a group of the formula



II

- wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;
 10 b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;
 d is 0, 1, 2, or 3;
 X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;
 Y is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and
 Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;
 15 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;
 20 R¹² is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m-
 25 (C₁-C₆)alkyl, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;
 30

5960

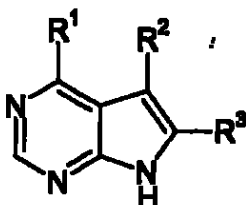
5 R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₈-C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, 10 (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₈-C₁₀)cycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl; or R^2 and R^3 are each independently (C₈-C₁₀)cycloalkyl, (C₈-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₈-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₈-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy- 15 CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, 20 benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₈-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₈-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁- 25 C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₈-C₁₀)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-(C₁- 30 C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;

effective in treating such a condition.

35 2. A method of treating or preventing chronic lung transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

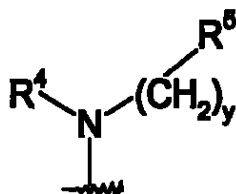
6061

-46-



5

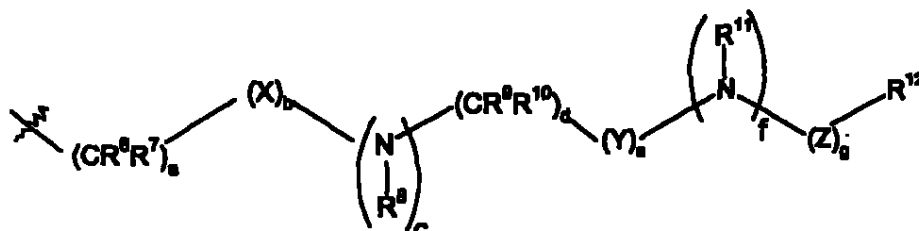
or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein
R¹ is a group of the formula



wherein y is 0, 1 or 2;

10 R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl or (C₁-C₈)acylamino; or R⁴ is (C₂-C₁₀)cycloalkyl wherein the
15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₈)alkyl or (C₁-C₈)acylamino;

R⁵ is (C₂-C₈)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
20 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, halo, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acyloxy(C₁-C₈)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, nitro(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl,
25 trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)acylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)acylamino, amino(C₁-C₈)acyl, amino(C₁-C₈)acyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)acyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)acyl, R¹⁸R¹⁶N-CO-O-, R¹⁸R¹⁶N-CO-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-S(O)_m, R¹⁸R¹⁶NS(O)_m, R¹⁸R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₈)alkyl, R¹⁸S(O)_m R¹⁶N, R¹⁸S(O)_m R¹⁶N(C₁-C₈)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁸ and R¹⁶ are
30 each independently selected from hydrogen or (C₁-C₈)alkyl; or a group of the formula



5

11

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;

10 Y is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, amino $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy-CO-NH$, $(C_1-C_6)alkylamino-CO-$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acyloxy(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acylamino$, $(C_1-C_6)acylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acylamino$, amino $(C_1-C_6)acyl$, amino $(C_1-C_6)acyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino(C_1-C_6)acyl$, $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m-$, $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{15} and R^{16} are each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$;

30 R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-

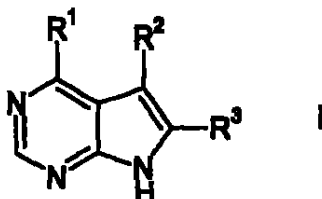
63
62

- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₈)alkylthio, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₈-C₉)heteroaryl, (C₂-C₉)heterocycloalkyl, (C₈-C₉)cycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₈-C₁₀)cycloalkyl, (C₈-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)arylamino, (C₁-C₈)alkylthio, (C₈-C₁₀)arylthio, (C₁-C₈)alkylsulfinyl, (C₈-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₈-C₉)heteroaryl, (C₂-C₉)heterocycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₈)alkyl-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₈)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₈)alkyl, carboxy(C₁-C₈)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₈-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonylamino, (C₈-C₁₀)aryl(C₁-C₈)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₈)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₈-C₉)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₈-C₉)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₉)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₉)heteroaryl or (C₂-C₉)heterocycloalkyl;
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

effective in treating such a condition.

3. A method of treating or preventing chronic liver transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

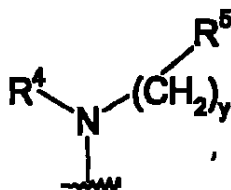
-49-



5

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

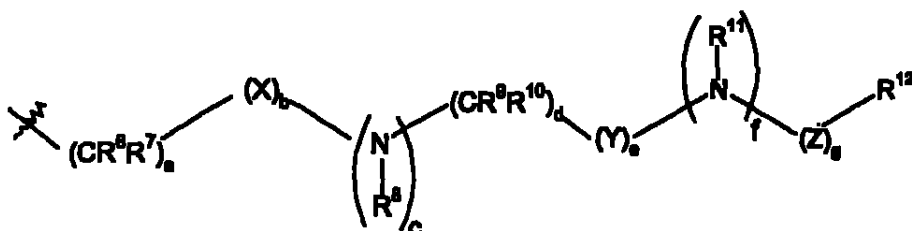
R^1 is a group of the formula



wherein y is 0, 1 or 2;

- 10 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, nitro, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl or (C_1-C_6) acylamino; or R^4 is (C_3-C_{10}) cycloalkyl wherein the
- 15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, nitro, nitro $(C_1-C_6)alkyl$ or (C_1-C_6) acylamino;

- R^5 is (C_2-C_6) heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
- 20 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, amino $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH, $(C_1-C_6)alkylamino$ -CO-, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) alkylamino, amino $(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) alkoxy $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) acyloxy $(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl,
- 25 trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) acylamino $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino, amino (C_1-C_6) acyl, amino (C_1-C_6) acyl $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$ $(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino $(C_1-C_6)acyl$, $R^{15}R^{16}N$ -CO-O-, $R^{15}R^{16}N$ -CO- $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkyl$ -S(O) $_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}S(O)_m$ $R^{16}N$, $R^{15}S(O)_m$ $R^{16}N$ $(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{15} and R^{16} are
- 30 each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$; or a group of the formula



5

II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is $\text{S}(\text{O})_n$ wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or $-\text{C}(=\text{N-cyano})-$;

10 Y is $\text{S}(\text{O})_n$ wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ or $\text{S}(\text{O})_n$ wherein n is 0, 1 or 2;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) alkylamino, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl)₂amino, cyano, cyano (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, nitro, nitro (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_6) acylamino;

R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl)₂ amino, amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH, (C_1-C_6) alkylamino-CO-, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) alkylamino, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) acyloxy (C_1-C_6) alkyl, nitro, cyano (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, nitro (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) acylamino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino, amino (C_1-C_6) acyl, amino (C_1-C_6) acyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) acyl, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl)₂amino (C_1-C_6) acyl, $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{N-CO-O-}$, $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{N-CO-(C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, $\text{R}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{R}^{15}\text{OC}(\text{O})\text{NH}$, $\text{R}^{15}\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$, (C_1-C_6) alkyl-S(O)_m, (C_1-C_6) alkyl-S(O)_m- (C_1-C_6) alkyl, $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{NS}(\text{O})_m$, $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{NS}(\text{O})_m$ (C_1-C_6) alkyl, $\text{R}^{15}\text{S}(\text{O})_m$ R^{16}N , $\text{R}^{15}\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{16}\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R^{15} and R^{16} are each independently selected from hydrogen or (C_1-C_6) alkyl;

30 R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $(\text{C}_3-$

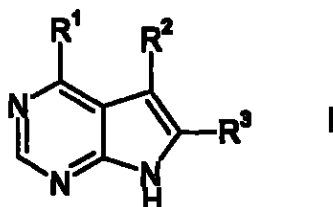
66
8/5

- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₈)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₆-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₆-C₈)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₆-C₈)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₆-C₈)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₈)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₈)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

effective in treating such a condition.

4. A method of treating or preventing chronic kidney transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

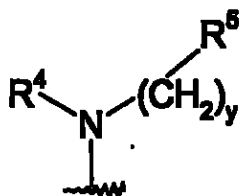
-52-



5

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

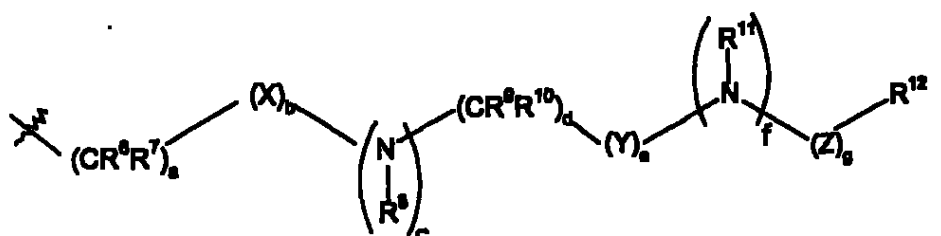
R^1 is a group of the formula



wherein y is 0, 1 or 2;

- 10 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylethynyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl or (C₁-C₈)acylamino; or R^4 is (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the
- 15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₈)alkyl or (C₁-C₈)acylamino;

- R^5 is (C₂-C₈)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
- 20 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, halo, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acyloxy(C₁-C₈)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, nitro(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl,
- 25 trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)acylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)acylamino, amino(C₁-C₈)acyl, amino(C₁-C₈)acyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)acyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)acyl, $R^{18}R^{19}N-CO-O-$, $R^{18}R^{19}N-CO-(C_1-C_8)alkyl$, (C₁-C₈)alkyl-S(O)_m, $R^{18}R^{19}NS(O)_m$, $R^{18}R^{19}NS(O)_m$ (C₁-C₈)alkyl, $R^{18}S(O)_m$, $R^{18}N$, $R^{18}S(O)_mR^{19}N$ (C₁-C₈)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R^{18} and R^{19} are
- 30 each independently selected from hydrogen or (C₁-C₈)alkyl; or a group of the formula



5

13

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;

10 Y is $S(O)_n$, wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, amino $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy-CO-NH$, $(C_1-C_6)alkylamino-CO-$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acyloxy(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acylamino$, $(C_1-C_6)acylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acylamino$, amino $(C_1-C_6)acyl$, amino $(C_1-C_6)acyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino(C_1-C_6)acyl$, $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m-(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{15} and R^{16} are each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$;

30 R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $(C_6-$

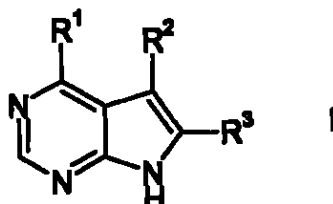
69
68

- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₈)alkylthio, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)arylamino, (C₁-C₈)alkylthio, (C₈-C₁₀)arylthio, (C₁-C₈)alkylsulfinyl, (C₈-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₈)alkyl-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₈)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₈)alkyl, carboxy(C₁-C₈)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₈-C₁₀)aryl; amino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonylamino, (C₈-C₁₀)aryl(C₁-C₈)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₈)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₈-C₁₀)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₈)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroaryl or (C₂-C₈)heterocycloalkyl;

effective in treating such a condition.

5. A method of treating or preventing chronic pancreas transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

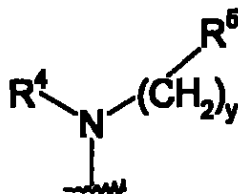
-55-



5

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R¹ is a group of the formula

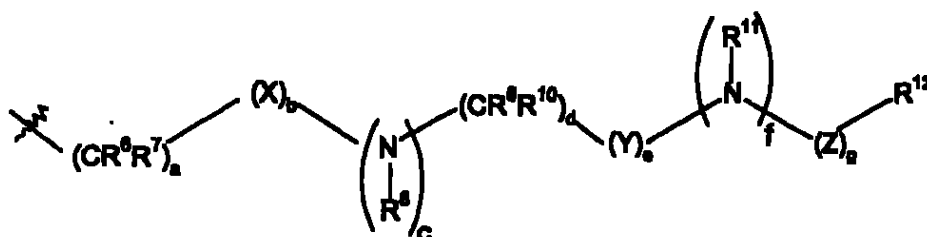


wherein y is 0, 1 or 2;

10 R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl or (C₁-C₈)acylamino; or R⁴ is (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the
15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₈)alkyl or (C₁-C₈)acylamino;

R⁵ is (C₂-C₈)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
20 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, halo, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acyloxy(C₁-C₈)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, nitro(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl,
25 trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)acylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)acylamino, amino(C₁-C₈)acyl, amino(C₁-C₈)acyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)acyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₈)alkyl, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₈)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are
30 each independently selected from hydrogen or (C₁-C₈)alkyl; or a group of the formula

-58-



5

II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or $-C(=N\text{-cyano})-$;

10 Y is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ or $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, cyano (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, nitro, nitro (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_6) acylamino;

R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH, $(C_1-C_6)alkylamino$ -CO-, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acyloxy(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acylamino$, $(C_1-C_6)acylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acylamino$, amino $(C_1-C_6)acyl$, amino $(C_1-C_6)acyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino $(C_1-C_6)acyl$, $R^{16}R^{18}N-CO-O-$, $R^{16}R^{18}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, $R^{16}C(O)NH$, $R^{16}OC(O)NH$, $R^{16}NHC(O)NH$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m-$, $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{16}R^{18}NS(O)_m$, $R^{16}R^{18}NS(O)_m$ $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{16}S(O)_m$, $R^{16}N$, $R^{16}S(O)_mR^{18}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{16} and R^{18} are each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$;

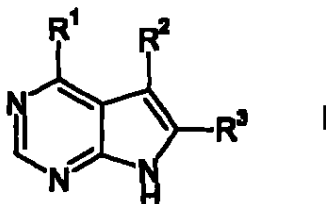
30 R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$, $(C_2-$

- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₂-C₆)cycloalkyl or (C₅-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₅-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₅-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₅-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₅-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₅-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₅-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₅-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₅-C₆)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₅-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₅-C₆)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₆)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₁₀)arylsulfonyl, (C₅-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₅-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₆)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;

effective in treating such a condition.

8. A method of treating or preventing chronic small-intestine transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

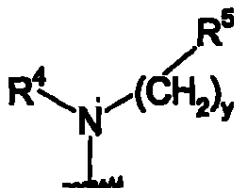
-58-



5

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R^1 is a group of the formula

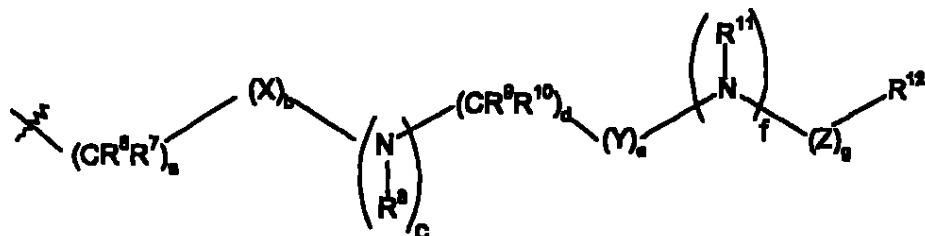


wherein y is 0, 1 or 2;

- 10 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, nitro, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl or (C_1-C_6) acylamino; or R^4 is (C_2-C_{10}) cycloalkyl wherein the
- 15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, nitro, nitro $(C_1-C_6)alkyl$ or (C_1-C_6) acylamino;

- R^5 is (C_2-C_6) heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
- 20 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$, halo, $(C_1-C_6)acyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$, amino $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy-CO-NH$, $(C_1-C_6)alkylamino-CO-$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$, amino $(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acyloxy(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl,
- 25 trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acylamino$, $(C_1-C_6)acylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acylamino$, amino $(C_1-C_6)acyl$, amino $(C_1-C_6)acyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino $(C_1-C_6)acyl$, $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{15} and R^{16} are
- 30 each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$; or a group of the formula

-58-



5

II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;

10 Y is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;

15 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₈)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₈)alkyl or (C₁-C₈)acylamino;

20 R¹² is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, halo, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₁-C₈)alkylamino, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acyloxy(C₁-C₈)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, nitro(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)acylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)acylamino, amino(C₁-C₈)acyl, amino(C₁-C₈)acyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)acyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₈)alkyl, R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, (C₁-C₈)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₈)alkyl-S(O)_m-(C₁-C₈)alkyl, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m-(C₁-C₈)alkyl, R¹⁵S(O)_m, R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₈)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₈)alkyl;

30 R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, (C₂-

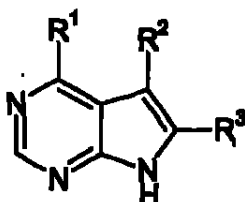
24/25

5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₈-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₈-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₈-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₈-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₈-C₁₀)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;

effective in treating such a condition.

7. A method of treating or preventing chronic uterus transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

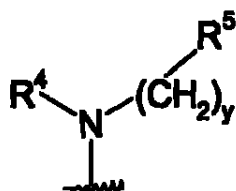
-81-



5

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R^1 is a group of the formula

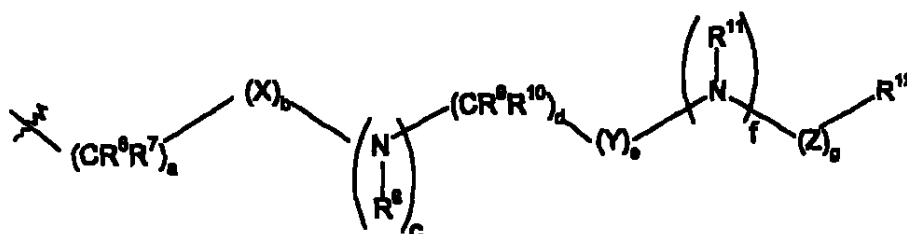


wherein y is 0, 1 or 2;

- 10 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R^4 is (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the
- 15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

- R^5 is (C₂-C₆)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
- 20 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl,
- 25 trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁶R¹⁶N-CO-O-, R¹⁶R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, R¹⁶R¹⁶NS(O)_m, R¹⁶R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁶S(O)_mR¹⁶N, R¹⁶S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁶ and R¹⁶ are
- 30 each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; or a group of the formula

-62-



6

II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;

10 Y is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;

15 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

20 R¹² is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆) alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁵S(O)_m R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

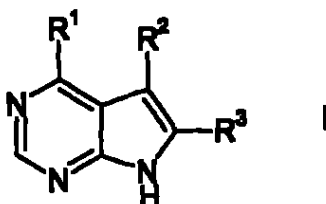
30 R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₂-

- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₅-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₅-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₅-C₁₀)arythio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₅-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₅-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₅-C₆)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₅-C₆)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₆)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₆)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;

effective in treating such a condition.

8. A method of treating or preventing chronic joints transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

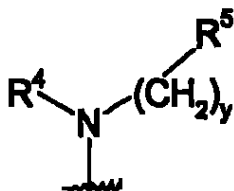
-64-



5

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

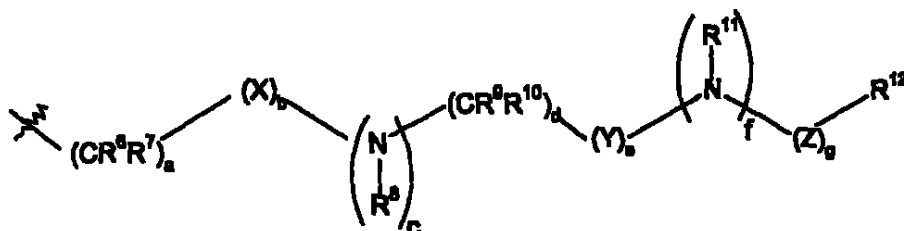
R^1 is a group of the formula



wherein y is 0, 1 or 2;

- 10 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R^4 is (C₂-C₁₀)cycloalkyl wherein the
- 15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

- 20 R^5 is (C₂-C₆)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl,
- 25 trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, $R^{16}R^{16}N-CO-O$, $R^{16}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, $R^{16}R^{16}NS(O)_m$, $R^{16}R^{16}NS(O)_m$ (C₁-C₆)alkyl, $R^{16}S(O)_m R^{16}N$, $R^{16}S(O)_m R^{16}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{16} and R^{16} are
- 30 each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; or a group of the formula



5

II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;

10 Y is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;

15 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

20 R¹² is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆) alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁵S(O)_m, R¹⁵N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

30 R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₂-

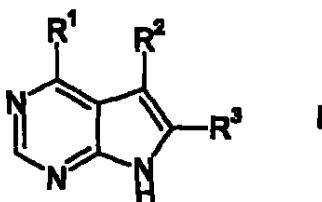
81
50

- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₂-C₆)cycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₈-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₈-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₈-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₈-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₈-C₁₀)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;

effective in treating such a condition.

9. A method of treating or preventing chronic bone marrow transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

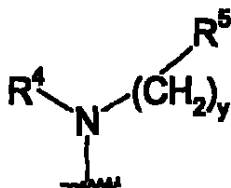
-87-



6

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R^1 is a group of the formula

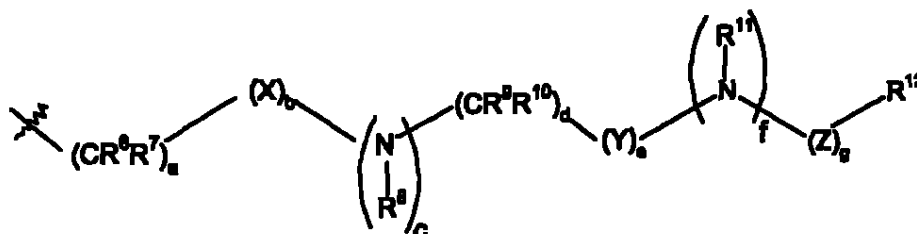


wherein y is 0, 1 or 2;

- 10 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R^4 is (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the
- 15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

- R^5 is (C₂-C₆)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
- 20 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl,
- 25 trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁸R¹⁹N-CO-O-, R¹⁸R¹⁹N-CO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, R¹⁸R¹⁹NS(O)_m, R¹⁸R¹⁹NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁸S(O)_mR¹⁹N, R¹⁸S(O)_mR¹⁹N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁸ and R¹⁹ are
- 30 each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; or a group of the formula

-68-



5

II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or $-C(=N\text{-cyano})-$;

10 Y is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ or $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, cyano (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, nitro, nitro (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_6) acylamino;

R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH, $(C_1-C_6)alkylamino$ -CO-, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acyloxy(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acylamino$, $(C_1-C_6)acylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acylamino$, amino $(C_1-C_6)acyl$, amino $(C_1-C_6)acyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino $(C_1-C_6)acyl$, $R^{18}R^{19}N$ -CO-O-, $R^{18}R^{19}N$ -CO- $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{18}C(O)NH$, $R^{18}OC(O)NH$, $R^{18}NHC(O)NH$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$ - $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{18}R^{19}NS(O)_m$, $R^{18}R^{19}NS(O)_m$ $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{18}S(O)_m$ $R^{19}N$, $R^{18}S(O)_mR^{19}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{18} and R^{19} are each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$;

30 R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$, $(C_2-$

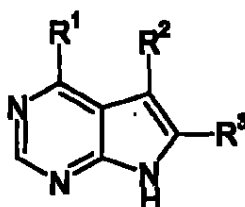
84
87

- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₅-C₆)cycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₆-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₆-C₆)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₅-C₆)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₆)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₆)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;

effective in treating such a condition.

10. A method of treating or preventing chronic limb transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

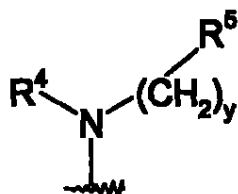
-70-



5

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R^1 is a group of the formula

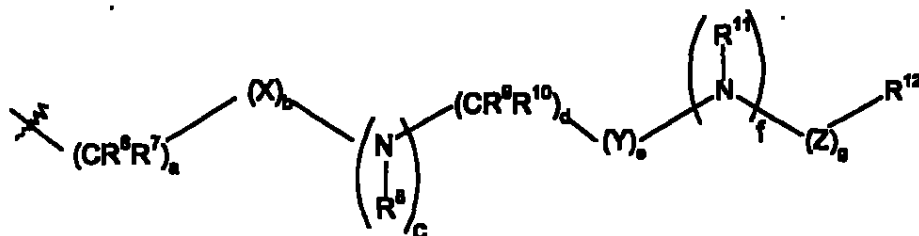


wherein y is 0, 1 or 2;

- 10 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, nitro, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl or (C_1-C_6) acylamino; or R^4 is (C_3-C_{10}) cycloalkyl wherein the
- 15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, nitro, nitro $(C_1-C_6)alkyl$ or (C_1-C_6) acylamino;

- R^5 is (C_2-C_6) heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
- 20 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, amino $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH, (C_1-C_6) alkylamino-CO-, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) alkylamino, amino $(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) alkoxy $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) acyloxy $(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl,
- 25 trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) acylamino $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino, amino $(C_1-C_6)acyl$, amino $(C_1-C_6)acyl(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) alkylamino $(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino $(C_1-C_6)acyl$, $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{15} and R^{16} are
- 30 each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$; or a group of the formula

-71-



5

II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or $-C(=N\text{-cyano})-$;

10 Y is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ or $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, cyano (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, nitro, nitro (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_6) acylamino;

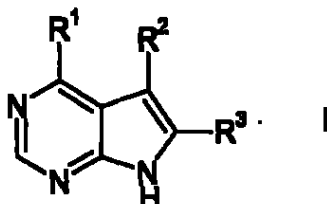
R^{12} is carboxy, cyano, amino, $\omega\omega$, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH, $(C_1-C_6)alkylamino$ -CO-, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acyloxy(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acylamino$, $(C_1-C_6)acylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acylamino$, amino $(C_1-C_6)acyl$, amino $(C_1-C_6)acyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino $(C_1-C_6)acyl$, $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m-(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}S(O)_m$, $R^{15}N$, $R^{15}S(O)_mR^{15}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{15} and R^{16} are each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$;

30 R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$, $(C_2-$

8687

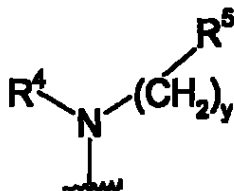
- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₈)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₆-C₁₀)arythio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₆-C₈)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₆-C₈)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₆-C₈)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₈)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₈)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl; effective in treating such a condition.
11. A method of treating or preventing chronic cornea transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

-73-



or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

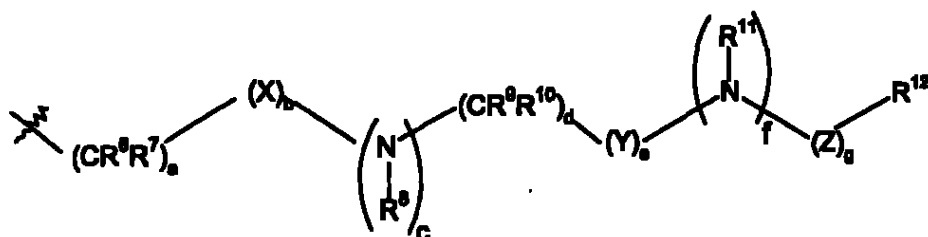
R¹ is a group of the formula



wherein y is 0, 1 or 2;

R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl or (C₁-C₈)acylamino; or R⁴ is (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₈)alkyl or (C₁-C₈)acylamino;

R⁵ is (C₂-C₈)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, halo, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acyloxy(C₁-C₈)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, nitro(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)acylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)acylamino, amino(C₁-C₈)acyl, amino(C₁-C₈)acyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)acyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)acyl, R¹⁶R¹⁶N-CO-O-, R¹⁶R¹⁶N-CO-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-S(O)_m, R¹⁶R¹⁶NS(O)_m, R¹⁶R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₈)alkyl, R¹⁶S(O)_mR¹⁶N, R¹⁶S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₈)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁶ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₈)alkyl; or a group of the formula



11

d is 0, 1, 2, or 3;

10 Y is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, amino $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy-CO-NH$, $(C_1-C_6)alkylamino-CO-$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acyloxy(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acylamino$, $(C_1-C_6)acylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acylamino$, amino $(C_1-C_6)acyl$, amino $(C_1-C_6)acyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino(C_1-C_6)acyl$, $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, $R^{16}C(O)NH$, $R^{16}OC(O)NH$, $R^{16}NHC(O)NH$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m-(C_1-C_6)alkyl$, $R^{16}R^{16}NS(O)_m$, $R^{16}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)alkyl$, $R^{16}S(O)_mR^{16}N$, $R^{16}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{15} and R^{16} are each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$;

30 R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-

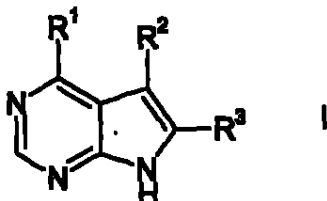
90
8/

- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₈-C₁₀)cycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₈-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₈-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₈-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₈-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₈-C₁₀)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;

effective in treating such a condition.

12. A method of treating or preventing chronic skin transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

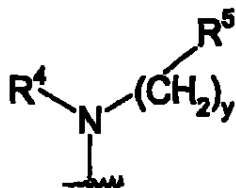
-76-



5

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R^1 is a group of the formula

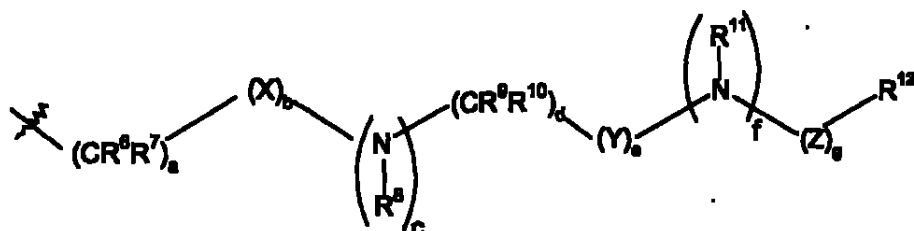


wherein y is 0, 1 or 2;

- 10 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R^4 is (C₂-C₁₀)cycloalkyl wherein the
- 15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

- R^5 is (C₂-C₆)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
- 20 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl,
- 25 trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, $R^{16}R^{16}N-CO-O-$, $R^{16}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, $R^{16}R^{16}NS(O)_m$, $R^{16}R^{16}NS(O)_m$ (C₁-C₆)alkyl, $R^{16}S(O)_mR^{16}N$, $R^{16}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{16} and R^{16} are
- 30 each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; or a group of the formula

-77-



5

II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or $-C(=N\text{-cyano})-$;

10 Y is $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ or $S(O)_n$ wherein n is 0, 1 or 2;

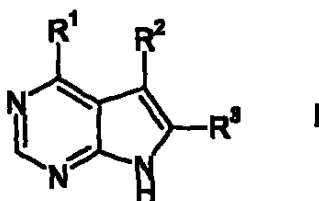
R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, cyano (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, nitro, nitro (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_6) acylamino;

R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, (C_1-C_6) acyl, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH, $(C_1-C_6)alkylamino$ -CO-, $(C_2-C_6)alkenyl$, (C_2-C_6) alkynyl, $(C_1-C_6)alkylamino$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acyloxy(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acylamino$, $(C_1-C_6)acylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acylamino$, amino $(C_1-C_6)acyl$, amino $(C_1-C_6)acyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino $(C_1-C_6)acyl$, $R^{15}R^{16}N$ -CO-O-, $R^{15}R^{16}N$ -CO- $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$ - $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{15}S(O)_m$, $R^{15}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{15} and R^{16} are each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$;

30 R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$, $(C_2-$

- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₈)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₆-C₈)cycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₆-C₁₀)cycloalkyl, (C₆-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₆-C₁₀)arythio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₆-C₈)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₆-C₈)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₆-C₈)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₈)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₈)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl; effective in treating such a condition.

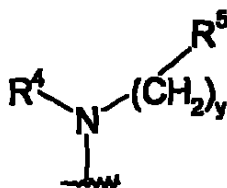
13. A method of treating or preventing cellular (hepatocytes, pancreatic beta-cells, stem cells, neural and cardiac myocytes) transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula

CH
93

5

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

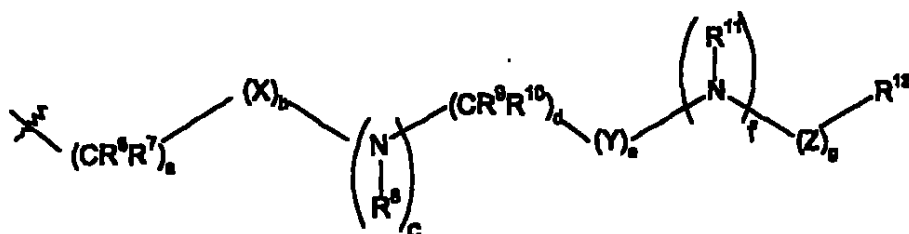
R^1 is a group of the formula



wherein y is 0, 1 or 2;

- 10 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, nitro, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl or (C_1-C_6) acylamino; or R^4 is (C_3-C_{10}) cycloalkyl wherein the
- 15 cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) acylamino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, nitro, nitro $(C_1-C_6)alkyl$ or (C_1-C_6) acylamino;

- R^5 is (C_2-C_6) heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be
- 20 substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$, halo, $(C_1-C_6)acyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$, amino $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy-CO-NH$, $(C_1-C_6)alkylamino-CO-$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_1-C_6)alkylamino$, amino $(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acyloxy(C_1-C_6)alkyl$, nitro, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, nitro $(C_1-C_6)alkyl$, trifluoromethyl,
- 25 trifluoromethyl $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acylamino$, $(C_1-C_6)acylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acylamino$, amino $(C_1-C_6)acyl$, amino $(C_1-C_6)acyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)acyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino $(C_1-C_6)acyl$, $R^{18}R^{16}N-CO-O-$, $R^{18}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkyl-S(O)_m$, $R^{18}R^{16}NS(O)_m$, $R^{18}R^{16}NS(O)_m$ $(C_1-C_6)alkyl$, $R^{18}S(O)_mR^{16}N$, $R^{18}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)alkyl$ wherein m is 0, 1 or 2 and R^{18} and R^{16} are
- 30 each independently selected from hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$; or a group of the formula

95
9/11

5

II

wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;

b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;

d is 0, 1, 2, or 3;

X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;

10 Y is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and

Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;

15 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

20 R¹² is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆) alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁸R¹⁶N-CO-O-, R¹⁸R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁸C(O)NH, R¹⁸OC(O)NH, R¹⁸NHC(O)NH, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁸R¹⁶NS(O)_m, R¹⁸R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁸S(O)_m R¹⁸N, R¹⁸S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁸ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

30 R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₂-

96
95

- 5 C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₈-C₁₀)cycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₈-C₁₀)cycloalkyl, (C₈-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₈-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₈-C₁₀)arythio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₈-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₈-C₁₀)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₈-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₈-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₈-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₈-C₁₀)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;

effective in treating such a condition.

14. A method according to claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of:

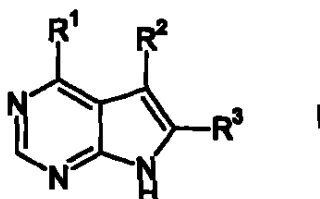
35 Methyl-[4-methyl-1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-3-yl]-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine;

4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester;

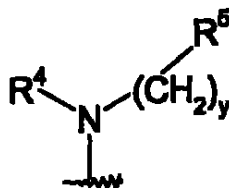
- 5 3,3,3-Trifluoro-1-{4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl}-propan-1-one;
4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid dimethylamide;
{(4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carbonyl)-amino}-acetic acid ethyl ester;
10 3-{4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl}-3-oxo-propionitrile;
3,3,3-Trifluoro-1-{4-methyl-3-[methyl-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl}-propan-1-one;
15 1-{4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl}-but-3-yn-1-one;
1-{3-[(5-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-methyl-amino]-4-methyl-piperidin-1-yl}-propan-1-one;
1-{3-[(5-Fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-methyl-amino]-4-methyl-piperidin-1-yl}-propan-1-one;
20 N-cyano-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-N'-propyl-piperidine-1-carboxamide;
N-cyano-4,N',N'-Trimethyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxamide;
25 Methyl-[(3R,4R)-4-methyl-1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-3-yl]-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine;
(3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester;
3,3,3-Trifluoro-1-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-propan-1-one;
30 [(3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid dimethylamide;
{(3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carbonyl)-amino}-acetic acid ethyl ester;
35 3-[(3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-3-oxo-propionitrile;
3,3,3-Trifluoro-1-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-propan-1-one;

98.
PK

- 5 1-((3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl)-but-3-yn-1-one;
 1-((3R,4R)-3-[(5-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-methyl-amino]-4-methyl-piperidin-1-yl)-propan-1-one;
 1-((3R,4R)-3-[(5-Fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-methyl-amino]-4-methyl-piperidin-1-yl)-propan-1-one;
 10 (3R,4R)-N-cyano-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-N'-propyl-piperidine-1-carboxamide; and
 (3R,4R)-N-cyano-4,N',N'-Trimethyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidine-1-carboxamide.
- 15 15. A method of treating or preventing acute or hyperacute heart, lung, liver, kidney, pancreas, small-intestine, uterus, joints, bone marrow, limb, cornea and skin transplant rejection in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula



- 20 or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein
 R¹ is a group of the formula



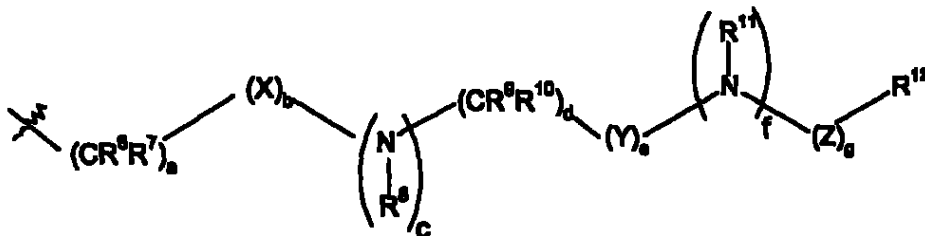
wherein y is 0, 1 or 2;

- R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R⁴ is (C₂-C₁₀)cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ...((C₁-
- 25
30

-84-

- 5 C_8 alkyl)₂amino, cyano, cyano(C_1 - C_8)alkyl, trifluoromethyl(C_1 - C_8)alkyl, nitro, nitro(C_1 - C_8)alkyl or (C_1 - C_8)acylamino;

- R^5 is (C_2 - C_8)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy, halo, (C_1 - C_8)acyl, (C_1 - C_8)alkylamino, amino(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy-
 10 CO-NH, (C_1 - C_8)alkylamino-CO-, (C_2 - C_8)alkenyl, (C_2 - C_8)alkynyl, (C_1 - C_8)alkylamino, amino(C_1 - C_8)alkyl, hydroxy(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)acyloxy(C_1 - C_8)alkyl, nitro, cyano(C_1 - C_8)alkyl, halo(C_1 - C_8)alkyl, nitro(C_1 - C_8)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)acylamino, (C_1 - C_8)acylamino(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy(C_1 - C_8)acylamino, amino(C_1 - C_8)acyl, amino(C_1 - C_8)acyl(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 -
 15 C_8)alkylamino(C_1 - C_8)acyl, ((C_1 - C_8)alkyl)₂amino(C_1 - C_8)acyl, $R^{18}R^{19}N$ -CO-O-, $R^{18}R^{19}N$ -CO-(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkyl-S(O)_m, $R^{18}R^{19}NS(O)_m$, $R^{18}R^{19}NS(O)_m$ (C_1 - C_8)alkyl, $R^{18}S(O)_mR^{19}N$, $R^{18}S(O)_mR^{19}N$ (C_1 - C_8)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R^{18} and R^{19} are each independently selected from hydrogen or (C_1 - C_8)alkyl; or a group of the formula



II

- 20 wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;
 b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;
 d is 0, 1, 2, or 3;
 X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;
 Y is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and
 25 Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;
 R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C_1 - C_8)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C_1 - C_8)acyloxy, (C_1 - C_8)acylamino, (C_1 - C_8)alkylamino, ((C_1 - C_8)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C_1 - C_8)alkyl, trifluoromethyl(C_1 - C_8)alkyl, nitro, nitro(C_1 -
 30 C_8)alkyl or (C_1 - C_8)acylamino;

R^{12} is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C_1 - C_8)alkyl, trifluoromethyl(C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)alkoxy, halo, (C_1 - C_8)acyl, (C_1 -

100
99

- 6 C₆alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁵S(O)_m, R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each
- 10
- 15 Independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted

20 by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₉)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₆-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-

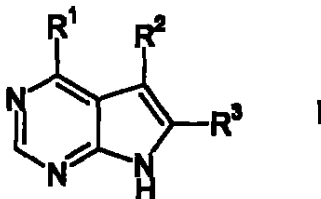
25 CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₆-C₉)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl,

30 amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy,

35 carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₆-C₉)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₆-C₉)heteroarylamino-CO-

- 5 NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₉)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonyl, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₈-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₈-C₉)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl;
- 10 effective in treating such a condition.

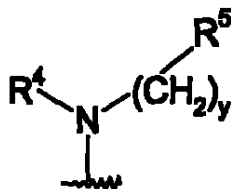
18. A method of treating or preventing acute or chronic graft versus host disease (GVHD) in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula



16

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R¹ is a group of the formula



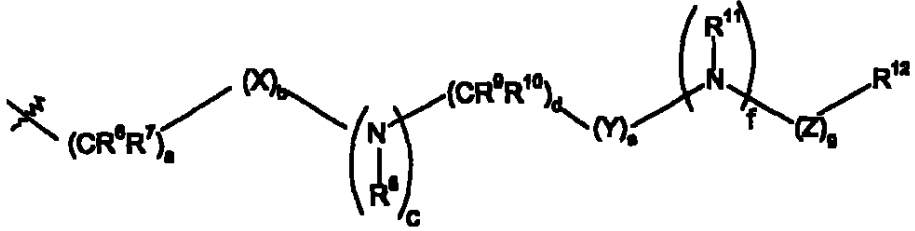
wherein y is 0, 1 or 2;

- 20 R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R⁴ is (C₈-C₁₀)cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

- 30 R⁵ is (C₂-C₆)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-

102
101

5 CO-NH, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈) alkynyl, (C₁-C₈)alkylamino, amino(C₁-C₈)alkyl, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acyloxy(C₁-C₈)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, nitro(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)acylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)acylamino, amino(C₁-C₈)acyl, amino(C₁-C₈)acyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)acyl, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino(C₁-C₈)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₈)alkyl, R¹⁵S(O)_m R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₈)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₈)alkyl; or a group of the formula



II

15 wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;
b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;
d is 0, 1, 2, or 3;
X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;
Y is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and
20 Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;
R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₈)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₈)acyloxy, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₈)alkyl or (C₁-C₈)acylamino;
25 R¹² is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, halo, (C₁-C₈)acyl, (C₁-C₈)alkylamino, ((C₁-C₈)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₈)alkylamino-CO-, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈) alkynyl, (C₁-C₈)alkylamino, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acyloxy(C₁-C₈)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, nitro(C₁-C₈)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)acylamino, (C₁-C₈)acylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-

103
182

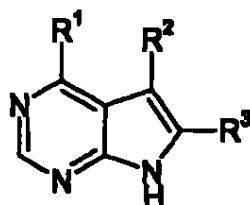
5 C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m-(C₁-C₆)alkyl, R¹⁵S(O)_m, R¹⁵N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each
10 independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₂-C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted
15 by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₅-C₆)cycloalkyl or (C₅-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₅-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₅-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₅-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₅-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₅-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₅-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₅-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy,
30 carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₅-C₆)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₅-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₅-C₆)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₆)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl,
35 (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₁₀)arylsulfonyl, (C₅-C₁₀)arylsulfonylamino,

104
103

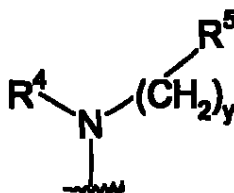
5 (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₈)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl; effective in treating such a condition.

17. A pharmaceutical composition for treating or preventing chronic heart, lung, liver, kidney, pancreas, small-intestine, uterus, joints, bone marrow, limb,
10 cornea and skin transplant rejection in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the formula



or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R¹ is a group of the formula



15

wherein y is 0, 1 or 2;

R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, nitro, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)acylamino; or R⁴ is (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;

20

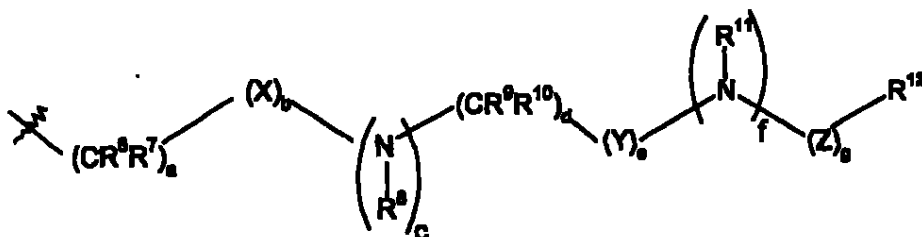
25

R⁵ is (C₂-C₆)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl groups must be substituted by one to five carboxy, cyano, amino, deuterium, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl,

30

105
10/2/04

- 5 trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁸R¹⁹N-CO-O-, R¹⁸R¹⁹N-CO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, R¹⁸R¹⁹NS(O)_m, R¹⁸R¹⁹NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁸S(O)_m R¹⁹N, R¹⁸S(O)_mR¹⁹N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁸ and R¹⁹ are
10 each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; or a group of the formula



II

- wherein a is 0, 1, 2, 3 or 4;
b, c, e, f and g are each independently 0 or 1;
d is 0, 1, 2, or 3;
15 X is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; oxygen, carbonyl or -C(=N-cyano)-;
Y is S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2; or carbonyl; and
Z is carbonyl, C(O)O-, C(O)NR- or S(O)_n wherein n is 0, 1 or 2;
R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group
consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by deuterium, hydroxy,
20 amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro, nitro(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)acylamino;
R¹² is carboxy, cyano, amino, oxo, deuterium, hydroxy, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂ amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆) alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, nitro, cyano(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, R¹⁸R¹⁹N-CO-O-, R¹⁸R¹⁹N-CO-(C₁-C₆)alkyl,
30 R¹⁸C(O)NH, R¹⁸OC(O)NH, R¹⁸NHC(O)NH, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m, (C₁-C₆)alkyl-S(O)_m-

106
105

5 (C₁-C₆)alkyl, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m (C₁-C₆)alkyl, R¹⁵S(O)_m R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)alkyl wherein m is 0, 1 or 2 and R¹⁵ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

R² and R³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, amino, halo, hydroxy, nitro, carboxy, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the alkyl, alkoxy or cycloalkyl groups are optionally substituted by one to three groups selected from halo, hydroxy, carboxy, amino (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₉)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl; or R² and R³ are each independently (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₆-C₁₀)arylamino, (C₁-C₆)alkylthio, (C₆-C₁₀)arylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₆-C₉)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl or (C₆-C₁₀)aryl wherein the heteroaryl, heterocycloalkyl and aryl groups are optionally substituted by one to three halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, cyano, (C₆-C₉)heterocycloalkyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-, (C₆-C₉)heteroarylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₉)heteroarylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino, (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₉)heteroaryl or (C₂-C₆)heterocycloalkyl, effective in such disorders or conditions and a pharmaceutically acceptable carrier.

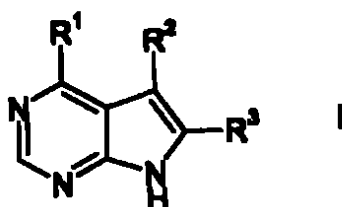
102
106**PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO DE RECHAZO DE TRANSPLANTES****Antecedentes de la Invención**

Esta invención se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo de transplante de órganos crónico, agudo o hiperagudo (de corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado, útero, articulaciones, médula ósea, extremidades, córnea y piel) usando compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina que son inhibidores de proteína quinasas, tales como enzima quinasa Janus 3 (en lo sucesivo también denominada JAK3) en el tratamiento de las indicaciones anteriores en mamíferos, especialmente en seres humanos, y a las composiciones farmacéuticas útiles para el mismo.

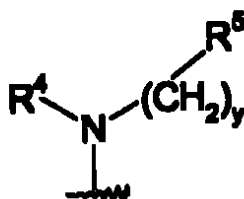
JAK3 es un miembro de la familia Janus de proteínas quinasas. Aunque los otros miembros de esta familia se expresan esencialmente por todos los tejidos, la expresión de JAK3 está limitada a las células hematopoyéticas. Esto es coherente con su papel esencial en la señalización a través de los receptores IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 mediante asociación no covalente de JAK3 con la cadena gamma común a estos receptores multicadena. Se han identificado poblaciones de pacientes XSCID con niveles gravemente reducidos de la proteína JAK3 o con defectos genéticos en la cadena gamma común, sugiriendo que la inmunosupresión podría proceder del bloqueo de la señalización a través de la ruta JAK3. Estudios en animales han sugerido que JAK3 no sólo juega un papel crítico en la maduración de los linfocitos de B y T, sino que JAK3 se requiere constitutivamente para mantener la función de las células T. La modulación de la actividad inmune a través de este nuevo mecanismo puede mostrar utilidad en el tratamiento de trastornos proliferativos de células T tales como rechazo de transplantes y enfermedades autoinmunes.

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo de transplantes crónico de corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado, útero, articulaciones, médula ósea, extremidades, 5 córnea y piel (aloinjerto, xenoinjerto) en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula:



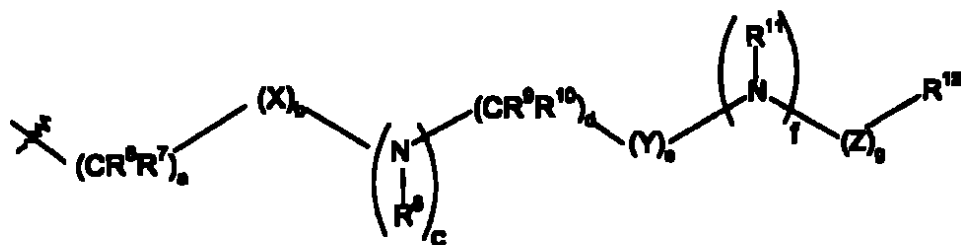
o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que
10 R^1 es un grupo de fórmula



en la que y es 0, 1 o 2;

R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), donde los grupos 15 alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_4), acloxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, clano, nitro, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino; o R^4 es cicloalquilo(C_3-C_{10}), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, acloxi(C_1-

R^5 es heterocicloalquilo(C_2-C_6) donde los grupos heterocicloalquilo
5 deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxil,
alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino,
aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-,
alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6),
hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6),
10 nitro, cloroalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo,
trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil-(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6),
alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6), aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-
 C_6), alquil(C_1-C_6)-aminoacilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6),
 $R^{15}R^{16}N$ -CO-O-, $R^{15}R^{16}N$ -CO-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S(O)_m,
15 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$
alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona
independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); o un grupo de la fórmula



II

20 cada uno de b, c, e, f , y g es independientemente 0 o 1;

110
109

d es 0, 1, 2, o 3;

X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N\text{-ciano})-$;

Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

5 Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

10 R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)amino-CO-, alquenilo(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-
15 alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6), aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N\text{-CO-O-}$, $R^{15}R^{16}N\text{-CO-alquilo}(C_1-C_6)$, $R^{15}C(O)NH$,
20 $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m$, alquilo(C_1-C_6)- $S(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ -alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo
25 compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxil,

111
110

alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo
 están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre
 halo, hidroxilo, carboxilo, aminoalquilo(C₁-C₆)-tio, alquilo(C₁-C₆)-amino, (alquilo(C₁-
 5 C₆))₂amino, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o
 arilo(C₆-C₁₀); o con uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-
 C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquilo(C₁-C₆)-amino, (alquilo(C₁-C₆))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-
 amino, alquilo(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquilo(C₁-C₆)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-
 sulfinilo, alquilo(C₁-C₆)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-
 10 CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆)
 o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están
 opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-CO-
 NH-, alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-
 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₆), carboxilo,
 15 carboxialquilo(C₁-C₆), carboxialcoxi(C₁-C₆), benciloxicarbonilalcoxi(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)-carbonil-alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, alquilo(C₁-
 C₆)-amino, (alquilo(C₁-C₆))₂amino, alquilo(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquilo(C₁-
 C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), carboxilo, carboxialquilo(C₁-C₆),
 20 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-
 NH-, alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-,
 alquilo(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquilo(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-
 CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-amino-CO-NH-
 alquilo(C₁-C₆), (alquilo(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-
 25 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-

112
X

C₆)-sulfonilo, alquilo(C₁-C₆)sulfonilamino, alquilo(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)sulfonilamino, alquilo(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

5 eficaz en el tratamiento de tal afección.

La fuente donadora para los procedimientos de la presente invención puede ser un (a) pariente vivo, (b) individuo vivo no familiar o (c) un cadáver.

La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Los ácidos que
10 se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados anteriormente de esta invención son aquellas que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato,
15 fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-tolueno-sulfonato y pamoato [es decir, 1-1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]

Esta invención también se refiere a sales de adición de bases de fórmula
20 I. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas, incluyen, pero sin limitación, las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales
25 como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio), y cationes

de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio) de amonio o sales de adición de amina solubles agua tales como *N*-metilglucamina-(meglumina), y las sales de alcanolammonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

- 5 El término "alquilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburos monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados o combinaciones de los mismos.

El término "alcoxi", como se usa en este documento, incluye grupos O-alquilo donde "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

- 10 El término "halo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces. Cuando están presentes tales enlaces, los compuestos de la invención existen como configuraciones *cis* y *trans* y como mezclas de las mismas.

- 15 A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo y alqueno mencionados en este documento, así como los restos alquilo de otros grupos mencionados en este documento (por ejemplo, alcoxi) pueden ser lineales o ramificados, y también pueden ser cíclicos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o ser lineales o ramificados y
20 contener restos cíclicos. A menos que se indique otra cosa, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- Heterocicloalquilo(C₂-C₉) cuando se usa en este documento se refiere a pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tlopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, cromenilo, isoxazolidinilo, 1,3-
25 oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-

114
X13

pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrodiadinazinilo, morfollnilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, cromanilo, etc. Un especialista habitual en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos

5 heterocicloalquilo (C_2-C_9) se realiza mediante un carbono o un heteroátomo de nitrógeno con hibridación sp^3 .

Heteroarilo (C_2-C_9) cuando se usa en este documento se refiere a furilo, tianilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,

10 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirlmidlo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo,

15 isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, benzoxazinilo; etc. Un especialista en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos heterocicloalquilo (C_2-C_9) se realiza a través de un átomo de carbono o un heteroátomo de nitrógeno con hibridación sp^3 .

20 arilo(C_8-C_{10}) cuando se usa en este documento se refiere a fenilo o naftilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en una forma farmacéuticamente aceptable bien solos o en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan un sistema inmune mamífero o con agentes

25 antiinflamatorios. Estos agentes pueden incluir, pero sin limitación, ciclosporina

115
A/H

A (por ejemplo Sandimmune® o Neoral®, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxiespergualina, micofenolato (por ejemplo, Cellcept®), azatioprina (por ejemplo, Imuran®), daclizumab (por ejemplo, Zenapax®), OKT3 (por ejemplo, Orthoclone®), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo prednisolona o dexametasona). Estos agentes pueden administrarse como parte de la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas, mediante la misma ruta de administración o mediante rutas de administración diferentes y con el mismo esquema de administración o con esquemas de administración diferentes de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y tras). Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención y en las mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos para el tratamiento que pueden emplearlos o contenerlos. Desde este punto de vista, la invención incluye, tanto las configuraciones E como Z. Los compuestos de fórmula I también pueden existir como tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos esos tautómeros y mezclas de los mismos.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de los compuestos de fórmula I. Esta invención también abarca procedimientos de tratamiento o prevención de trastornos que pueden tratarse o prevenirse por la inhibición de proteína Quinasas, tales como la

116/15

enzima quinasa Janus 3 que comprende la administración de profármacos de compuestos de la fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido o una

5 cadena polipeptídica o dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácidos que se unen covalentemente mediante enlaces peptídicos a los grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula I. Los restos aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina,

10 hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que se unen covalentemente carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos a los sustituyentes anteriores de fórmula I mediante la cadena lateral del

15 profármaco de carbono carbonilo.

Los procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es carbonilo; c es 0; d es 0; e es 0; f es 0; y g es 0.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen

20 compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es carbonilo; c es 0; d es 1; e es 0; f es 0; y g es 0.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es carbonilo; c es 1; d es 0; e es 0; f es 0; y g es 0.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es $-C(=N\text{-ciano})-$; c es 1; d es 0; e es 0; f es 0; y g es 0.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen
5 compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 0; c es 0; d es 0; e es 0; f es 0; g es 1; y Z es $-C(O)-O-$.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es $S(O)_n$; n es 2; c es 0; d es 0; e es 0; f es 0; y g es 0.

10 Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es $S(O)_n$; n es 2; c es 0; d es 2; e es 0; f es 1; g es 1; y Z es carbonilo.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es $S(O)_n$; n es 2; c es 0; d
15 es 2; e es 0; f es 1; y g es 0.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es carbonilo; c es 1; d es 0; e es 1; Y es $S(O)_n$; n es 2; f es 0; y g es 0.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen
20 compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es $S(O)_n$; n es 2; c es 1; d es 0; e es 0; f es 0; y g es 0.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 1; b es 1; X es carbonilo; c es 1; d es 0; e es 0; f es 0; y g es 0.

118
119

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es S(O)_n; c es 0; d es 1; e es 1; Y es S(O)_n; n es 2; f es 0; y g es 0.

5 Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es S(O)_n; c es 0; d es 1; e es 1; Y es S(O)_n; n es 2; f es 1; y g es 0.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es oxígeno; c es 0; d es 1; e es 1; Y es S(O)_n; n es 2; f es 1; y g es 0.

10 Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es oxígeno; c es 0; d es 1; e es 1; Y es S(O)_n; n es 2; f es 0; y g es 0.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es carbonilo; c es 1; d es 1; e es 1; Y es S(O)_n; f es 1; y g es 0.

Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que a es 0; b es 1; X es carbonilo; c es 1; d es 1; e es 1; Y es S(O)_n; n es 2; f es 1; y g es 0.

20 Otros procedimientos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que R¹² es clano, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₈), trifluorometilalquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, alquinilo(C₂-C₈), clanoalquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-S(O)_m donde m es 0, 1 o 2.

Los procedimientos preferidos específicos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en la que dicho compuesto se selecciona entre el grupo compuesto por:

25

119
78

Metil-[4-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

Éster metílico del ácido 4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico;

5 3,3,3-Trifluoro-1-{4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}propan-1-ona;

Dimetilamida del ácido 4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico;

10 Éster etílico del ácido ([4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carbonil]-amino)-acético;

3-[4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo;

3,3,3-Trifluoro-1-{4-metil-3-[metil-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}propan-1-ona;

15 1-[4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]-but-3-in-1-ona;

1-[3-[(5-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;

20 1-[3-[(5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;

N-ciano-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-N'-propil-piperidin-1-carboxamida;

N-ciano-4,N',N'-trimetil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxamida;

120
119

Metil-[(3*R*,4*R*)-4-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-(7*H*-
pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amina;

Éster metílico del ácido (3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico;

5 3,3,3-Trifluoro-1-[(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]propan-1-ona;

Dimetilamida del ácido (3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico;

10 Éster etílico del ácido [(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carbonil]-amino)-acético;

3-[(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-
piperidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo;

3,3,3-Trifluoro-1-[(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]propan-1-ona;

15 1-[(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-
piperidin-1-il]-but-3-in-1-ona;

1-[(3*R*,4*R*)-3-[(5-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-
piperidin-1-il]-propan-1-ona;

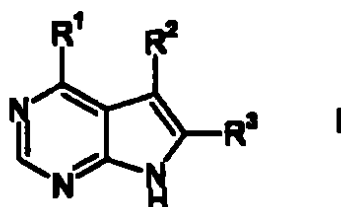
20 1-[(3*R*,4*R*)-3-[(5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-
metil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;

(3*R*,4*R*)-*N*-ciano-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-
N'-propil-piperidin-1-carboxamida; y

(3*R*,4*R*)-*N*-ciano-4,*N'*,*N'*-Trimetil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-
amino]-piperidin-1-carboxamida;

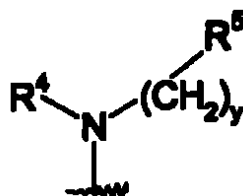
121
120

La presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo de trasplante agudo o hiperagudo de corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado, útero, articulaciones, médula ósea, extremidades, córnea y piel (aloinjerto, xenoinjerto) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula:



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R^1 es un grupo de fórmula



10

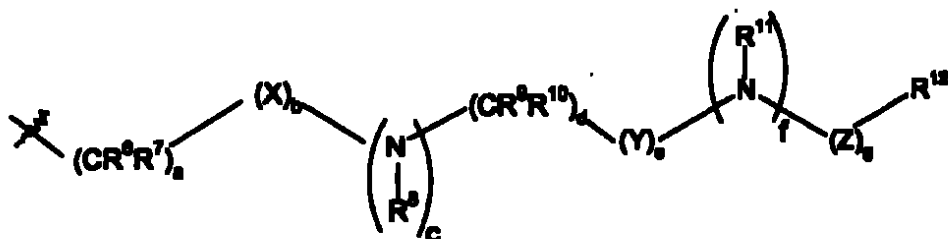
en la que y es 0, 1 o 2;

R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_4), aciloxil(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino; o R^4 es cicloalquilo(C_3-C_{10}), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxil(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano,

122
121

cianoalquilo(C₁-C₈), trifluorometil-alquilo(C₁-C₈), nitro, nitroalquilo(C₁-C₈) o acil(C₁-C₈)-amino.

R⁵ es heterocicloalquilo(C₂-C₈) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, clano, amino, deuterio, hidroxil,
 5 alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈), halo, acilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-amino, aminoalquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-, alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alquil(C₁-C₈)-amino, aminoalquilo(C₁-C₈), hidroxialquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-alquilo(C₁-C₈), aciloxi(C₁-C₈)-alquilo(C₁-C₈),
 10 nitro, cianoalquilo(C₁-C₈), haloalquilo(C₁-C₈), nitroalquilo(C₁-C₈), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₈), acil(C₁-C₈)-amino, acil-(C₁-C₈)-amino-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-acil(C₁-C₈)-amino, aminoacilo(C₁-C₈), aminoacil(C₁-C₈)-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-aminoacilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-acilo(C₁-C₈),
 R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-S(O)_m,
 R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₈), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N
 15 alquilo(C₁-C₈) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₈); o un grupo de la fórmula



II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

20 d es 0, 1, 2, o 3;

X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N\text{-ciano})-$;

Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente
 5 entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente
 sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-
 C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-
 C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

R^{12} es carboxilo, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo,
 10 alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6),
 alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-
 $CO-NH$, alquil(C_1-C_6)amino- $CO-$, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-
 C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-
 alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6),
 15 trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-
 alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6),
 aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-
 C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-alquilo(C_1-C_6)$,
 $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m$, alquil(C_1-C_6)-
 20 $S(O)_m-alquilo(C_1-C_6)$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m-alquilo(C_1-C_6)$, $R^{15}S(O)_m$
 $R^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N-alquilo(C_1-C_6)$ donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16}
 se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo
 compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxilo,
 25 alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C_1-C_6),

124
X23

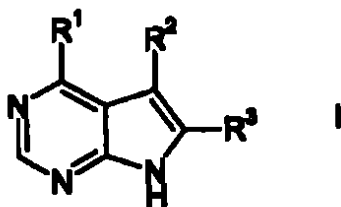
alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo
 están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre
 halo, hidroxilo, carboxilo, aminoalquilo(C₁-C₆)-tio, alquilo(C₁-C₆)-amino, (alquilo(C₁-
 C₆))₂amino, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₉), cicloalquilo(C₃-C₉) o
 5 arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-
 C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquilo(C₁-C₆)-amino, (alquilo(C₁-C₆))₂amino, arilo(C₆-C₁₀)-
 amino, alquilo(C₁-C₆)-tio, arilo(C₆-C₁₀)-tio, alquilo(C₁-C₆)-sulfinilo, arilo(C₆-C₁₀)-
 sulfinilo, alquilo(C₁-C₆)-sulfonilo, arilo(C₆-C₁₀)-sulfonilo, alilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-
 CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₉)
 10 o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están
 opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-CO-
 NH-, alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-
 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₆), carboxilo,
 carboxialquilo(C₁-C₆), carboxialcoxi(C₁-C₆), benciloxycarbonilalcoxi(C₁-C₆),
 15 alcoxi(C₁-C₆)-carbonil-alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, arilo(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, alquilo(C₁-
 C₆)-amino, (alquilo(C₁-C₆))₂amino, alquilo(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquilo(C₁-
 C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), carboxilo, carboxialquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-
 20 NH-, alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-,
 alquilo(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquilo(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, arilo(C₆-C₁₀)-amino-
 CO-NH-, heteroarilo(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-amino-CO-NH-
 alquilo(C₁-C₆), (alquilo(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀)-amino-
 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-
 25 C₆)-sulfonilo, alquilo(C₁-C₆)-sulfonilamino, alquilo(C₁-C₆)-sulfonilamino-alquilo(C₁-

10
24

C₆), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

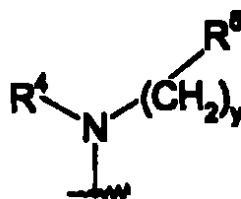
eficaz en el tratamiento del tal afección.

- 5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir el rechazo de trasplantes crónico de corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado, útero, articulaciones, médula ósea, extremidades, córnea y piel en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende una cantidad de un compuesto de
- 10 fórmula:



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R¹ es un grupo de fórmula



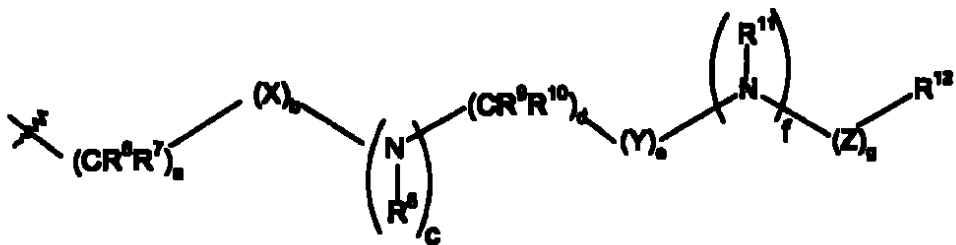
- 15 en la que y es 0, 1 o 2;

R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), aciloxil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino,

126
X28

(alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometil-alquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino.

R⁵ es heterocicloalquilo(C₂-C₆) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxil, ciano, amino, deuterio, hidroxil, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), aciloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil-(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁶R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁶R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula



II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

5 X es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;

Y es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)_n donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente
 10 sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino;

R¹² es carboxil, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆),
 15 alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, hidroxilalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), aciloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-amino-
 20 alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆),

128
X 19/9

aminoacil(C₁-C₈)-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-amino-acilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-acilo(C₁-C₈), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁶NHC(O)NH, alquil(C₁-C₈)-S(O)_m, alquil(C₁-C₈)-S(O)_m-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵S(O)_m
 5 R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo(C₁-C₈) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₈);

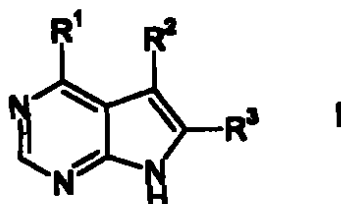
Cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxil, alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₈),
 10 alcoxi(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxil, carboxil, aminoalquil(C₁-C₈)-tio, alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-
 15 C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-amino, alquil(C₁-C₈)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₈) o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están
 20 opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-CO-NH-, alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₈), carboxil, carboxialquilo(C₁-C₈), carboxialcoxi(C₁-C₈), benciloxycarbonilalcoxi(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)carbonil-alcoxi(C₁-C₈), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₈),
 25 alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, alquil(C₁-

129
128

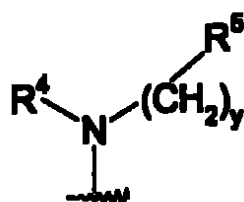
C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-alquilo(C_1-C_6), hidroxil, alcoxi(C_1-C_6), carboxi, carboxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonil-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-CO-NH-, clano, heterocicloalquilo(C_5-C_9), amino-CO-NH-,
 5 alquil(C_1-C_6)-amino-CO-NH-, (alquil(C_1-C_6))₂amino-CO-NH-, aril(C_6-C_{10})-amino-CO-NH-, heteroaril(C_5-C_9)-amino-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-amino-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)-amino-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino-alquilo(C_1-C_6),
 10 aril(C_6-C_{10})sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilamino, aril(C_6-C_{10})sulfonilamino-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino-alquilo(C_1-C_6), heteroarilo(C_5-C_9) o heterocicloalquilo(C_2-C_9);

eficaz en tales trastornos o afecciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La presente invención además se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir enfermedad de huésped frente a injerto agudo o crónico (GVHD) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula



20 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que
 R^1 es un grupo de fórmula

130
129

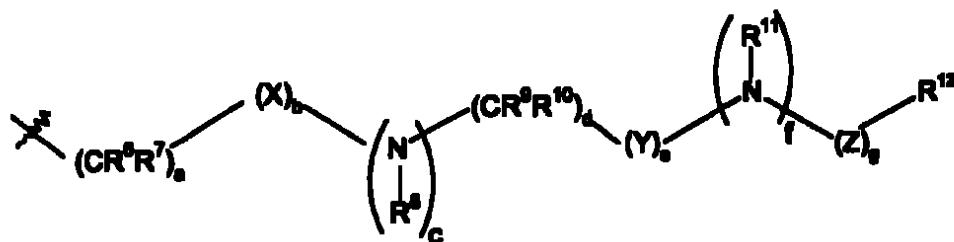
en la que y es 0, 1 o 2;

R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-sulfonilo, alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_6$), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino, (alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$))₂amino, ciano, nitro, alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_6$) o acil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino; o R^4 es cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), acil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino (alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$))₂amino, ciano, cianoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), trifluorometil-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), nitro, nitroalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) o acil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino.

R^5 es heterocicloalquilo($\text{C}_2\text{-C}_6$) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), halo, acilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino, aminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)-CO-NH, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino-CO-, alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino, aminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), nitro, cianoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), nitroalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), trifluorometilo, trifluorometilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), acil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino, acil-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)-acil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino, aminoacilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), aminoacil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-aminoacilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), (alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$))₂amino-acilo($\text{C}_1\text{-C}_6$),

131
130

$R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-$ alquilo(C_1-C_6), $alquilo(C_1-C_6)-S(O)_m$,
 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ $alquilo(C_1-C_6)$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$
 $alquilo(C_1-C_6)$ donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona
independientemente entre hidrógeno o $alquilo(C_1-C_6)$; o un grupo de la fórmula



5

II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b , c , e , f , y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N-ciano)-$;

10 Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente
entre el grupo consistente en hidrógeno o $alquilo(C_1-C_6)$ opcionalmente
sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-
15 C_6)-amino, $alquilo(C_1-C_6)$ -amino, ($alquilo(C_1-C_6)$)₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-
 C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo,
 $alquilo(C_1-C_6)$, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6),
 $alquilo(C_1-C_6)$ -amino, ($alquilo(C_1-C_6)$)₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-
20 $CO-NH$, $alquilo(C_1-C_6)$ amino- $CO-$, alquénilo(C_2-C_6), alquínilo(C_2-C_6), $alquilo(C_1-$
 C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)- $alquilo(C_1-C_6)$, aciloxi(C_1-C_6)-

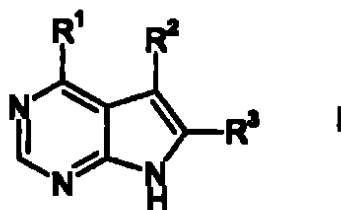
132
131

- alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacilo(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino-acilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_m R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);
- 10 Cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxil, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxil, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre
- 15 halo, hidroxil, carboxil, aminoalquil(C₁-C₆)-tio, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-amino, alquil(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₆)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfinilo,
- 20 alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆) o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆),
- 25 alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₆), carboxil,

carboxialquilo(C₁-C₈), carboxialcoxi(C₁-C₈), bencloxicarbonilalcoxi(C₁-C₈),
 alcoxi(C₁-C₈)carbonil-alcoxi(C₁-C₈), arilo(C₈-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₈),
 alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, aril(C₈-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, alquil(C₁-
 5 C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, alquil(C₁-C₈)-amino-alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-
 C₈))₂amino-alquilo(C₁-C₈), hidroxil, alcoxi(C₁-C₈), carboxil, carboxialquilo(C₁-C₈),
 alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₈)carbonil-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-
 NH-, alquil(C₁-C₈)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₈), amino-CO-NH-,
 alquil(C₁-C₈)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH-, aril(C₈-C₁₀)-amino-
 CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-NH-
 10 alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), aril(C₈-C₁₀)-amino-
 CO-NH-alquilo(C₁-C₈), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-
 C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-
 C₈), aril(C₈-C₁₀)sulfonilo, aril(C₈-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₈-C₁₀)sulfonilamino-
 alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-
 15 C₈), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₈);

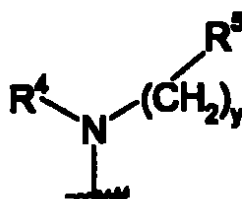
eficaz para el tratamiento de tal afección.

La presente invención también se refiere también a un procedimiento
 para tratar o prevenir el rechazo de trasplante celular (hepatocitos, células
 beta-pancreáticas, células troncales, miocitos neurales y cardíacos) en un
 20 mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho
 mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R^1 es un grupo de fórmula

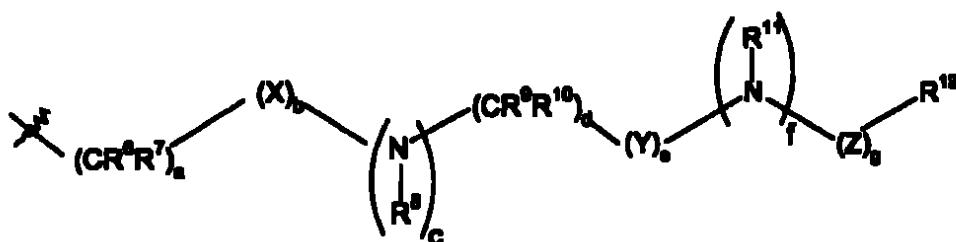


en la que y es 0, 1 o 2;

- 5 R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_4), acloxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) o acil(C_1-
- 10 C_6)-amino; o R^4 es cicloalquilo(C_3-C_{10}), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, acloxi(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometil-alquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino.
- 15 R^5 es heterocicloalquilo(C_2-C_6) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxil, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, aclo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6),
- 20 hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), acloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil-(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoaclo(C_1-C_6), aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-

35

- C_6 , alquilo(C_1-C_6)-aminoacilo(C_1-C_6), (alquilo(C_1-C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6),
 $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO$ -alquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)- $S(O)_m$,
 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$
 alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona
 5 Independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); o un grupo de la fórmula



II

- en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;
 cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;
 d es 0, 1, 2, o 3;
 10 X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N$ -ciano)-;
 Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y
 Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;
 Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente
 entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente
 15 sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-
 C_6)-amino, alquilo(C_1-C_6)-amino, (alquilo(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-
 C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;
 R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo,
 alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6),
 20 alquilo(C_1-C_6)-amino, (alquilo(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-
 $CO-NH$, alquilo(C_1-C_6)amino- $CO-$, alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), alquilo(C_1-

30
135

C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-
alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6),
trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-
alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6),
5 aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-
 C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO$ -alquilo(C_1-C_6),
 $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m$, alquil(C_1-C_6)-
 $S(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_m$
 $R^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ -alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16}
10 se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo
compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi,
alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C_1-C_6),
alcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo
15 están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre
halo, hidroxilo, carboxi, aminoalquil(C_1-C_6)-tio, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-
 C_6))₂amino, heteroarilo(C_5-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6) o
arilo(C_6-C_{10}); o cada uno de R^2 y R^3 son independientemente cicloalquilo(C_3-
 C_{10}), cicloalcoxi(C_3-C_{10}), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aril(C_6-C_{10})-
20 amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})-tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-
sulfinilo, alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, aril(C_6-C_{10})-sulfonilo, acilo(C_1-C_6), alcoxil(C_1-C_6)-
 $CO-NH$, alquil(C_1-C_6)-amino- $CO-$, heteroarilo(C_5-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_6)
o arilo(C_6-C_{10}), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están
opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)- $CO-$
25 NH , alcoxil(C_1-C_6)- $CO-NH$, alquil(C_1-C_6)- $CO-NH$ -alquilo(C_1-C_6), alcoxil(C_1-C_6)-

137
136

CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxí(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxí(C₁-C₆), carboxi,
 carboxialquilo(C₁-C₆), carboxialcoxí(C₁-C₆), benciloxycarbonilalcoxí(C₁-C₆),
 alcoxí(C₁-C₆)carbonil-alcoxí(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₆),
 alcoxí(C₁-C₆)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxí(C₁-C₆)-carbonilamino, alquil(C₁-
 5 C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-
 C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxí, alcoxí(C₁-C₆), carboxí, carboxialquilo(C₁-C₆),
 alcoxí(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxí(C₁-C₆)carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxí(C₁-C₆)-CO-
 NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, clano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-,
 alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-
 10 CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-
 alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-
 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-
 C₆)-sulfonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-
 C₆), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-
 15 alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-
 C₆), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

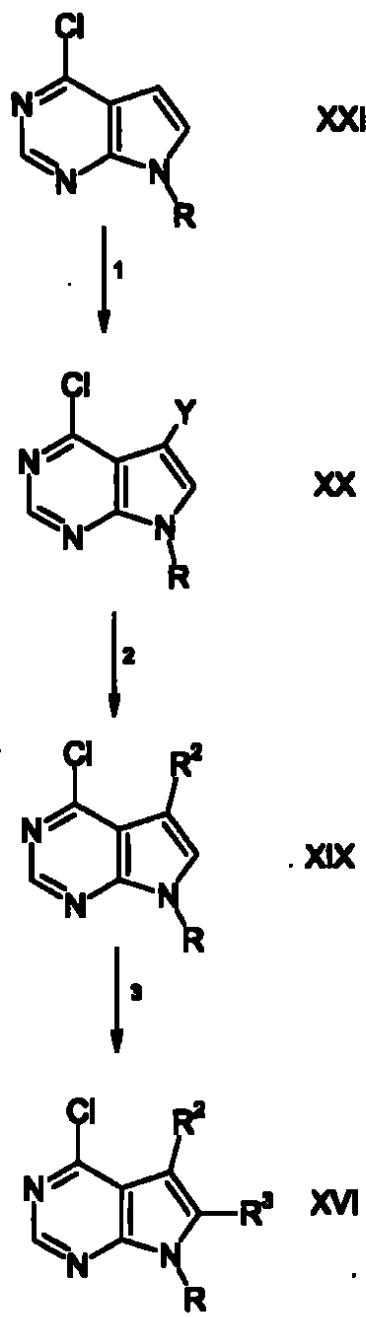
eficaz para el tratamiento de tal afección.

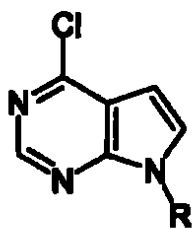
Descripción detallada de la invención

Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de los
 20 compuestos de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, R²,
 R³, R⁴ y R⁵ en los esquemas de reacción y en la descripción que los sigue se
 definen como se ha descrito anteriormente.

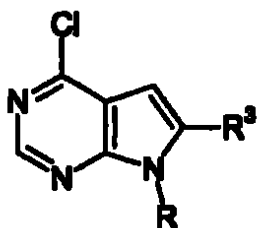
138
X31

PREPARACIÓN A

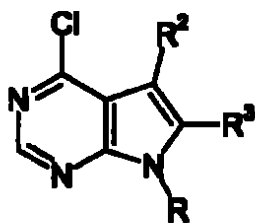
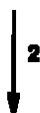


PREPARACIÓN B

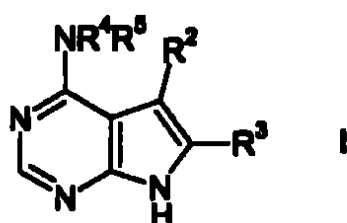
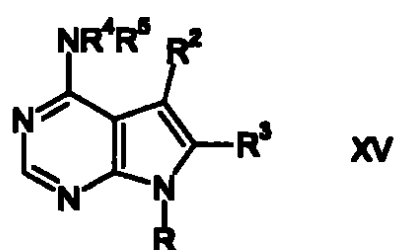
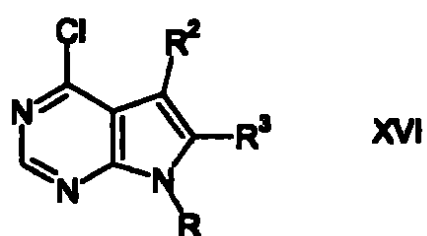
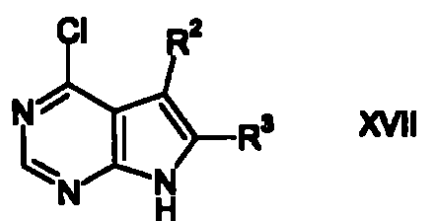
XXI

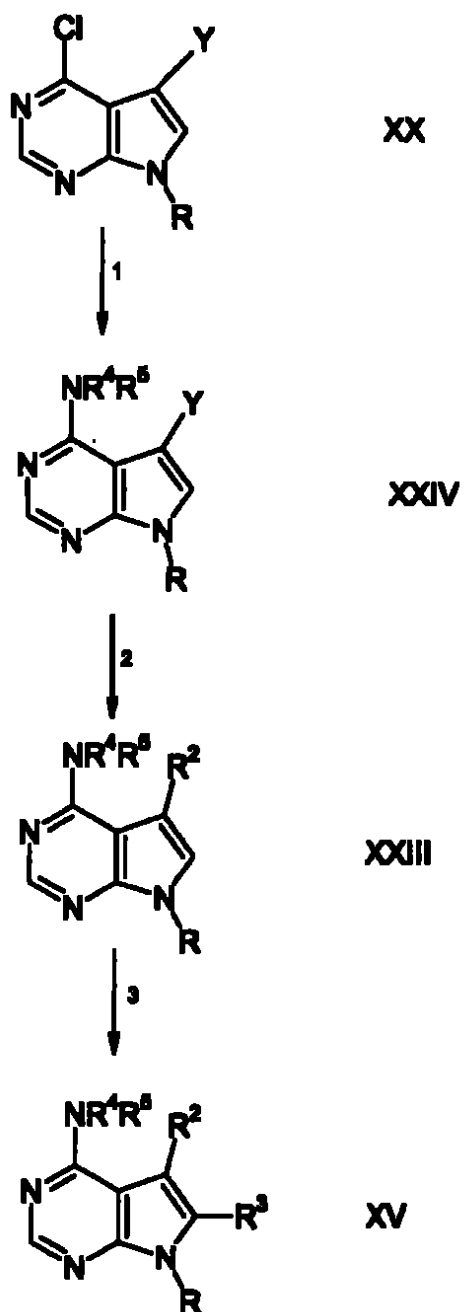


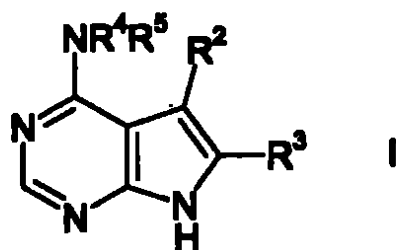
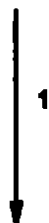
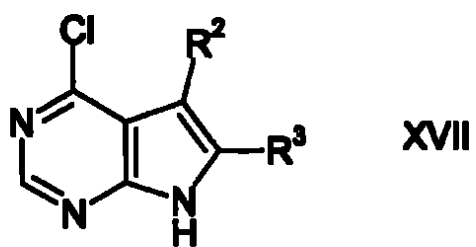
XXII



XVI

ESQUEMA 1

~~41/40~~**ESQUEMA 2**

V2
H1ESQUEMA 3

A3
1/12

En la reacción 1 de la Preparación A, el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI, en la que R es hidrógeno o un grupo protector tal como bencenosulfonilo o bencilo, se convierte en el compuesto de 4-cloro-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX, en la que Y es cloro, bromo o yodo, haciendo reaccionar XXI con *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, en cloroformo, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 1 hora. Como alternativa, en la reacción 1 de la preparación A, la 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI, en la que R es hidrógeno, se convierte en la correspondiente 4-cloro-5-nitropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX, en la que Y es nitro, haciendo reaccionar XXI con ácido nítrico en ácido sulfúrico, a una temperatura entre aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente a aproximadamente 0°C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, preferiblemente de aproximadamente 10 minutos. El compuesto de fórmula XXI, en la que Y es nitro, se convierte en la correspondiente 4-cloro-5-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX, en la que Y es amino, haciendo reaccionar XXI en diversas condiciones conocidas por los especialistas en la técnica, tales como hidrogenólisis con paladio o cloruro de estaño (IV) y ácido clorhídrico.

En la reacción 2 de la preparación A, el compuesto de 4-cloro-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX, en la que R es hidrógeno, se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XIX, en la que R² es alquilo(C₁-C₆) o bencilo, tratando XX con *N*-butillitio, a una temperatura de aproximadamente -78°C, y haciendo reaccionar el dianión intermedio formado

14A
113

de esta manera con un haluro de alquilo o haluro de bencilo a una temperatura entre aproximadamente -78°C y temperatura ambiente, preferiblemente temperatura ambiente. Como alternativa, el dianión formado de esta manera se hace reaccionar con oxígeno molecular para formar el compuesto de 4-cloro-5-
5 hidroxipirrol[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula XIX, en la que R^2 es hidroxil. El compuesto de fórmula XX, en la que Y es bromo o yodo y R es bencenosulfonato, se convierte en el compuesto de fórmula XIX, en la que R^2 es arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$) o vinilo, tratando XX con *N*-butillitio, a una temperatura de aproximadamente -78°C , seguido de la adición de cloruro de zinc a una
10 temperatura de aproximadamente -78°C . El intermedio de organozinc correspondiente forma de esta manera se hace reaccionar después con yoduro de arilo o yoduro de vinilo, en presencia de una cantidad catalítica de paladio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 80°C , preferiblemente a aproximadamente 70°C ,
15 durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 1 hora.

En la reacción 3 de la preparación A, el compuesto de fórmula XIX se convierte al compuesto correspondiente de fórmula XVI tratando XIX con *N*-butillitio, diisopropilamina de litio o hidruro sódico, a una temperatura de
20 aproximadamente -78°C , en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano. El intermedio aniónico formado de esta manera se hace reaccionar adicionalmente con (a) haluro de alquilo o haluro de bencilo, a una temperatura entre aproximadamente -78°C y temperatura ambiente, preferiblemente a -78°C , cuando R^3 es alquilo o bencilo; (b) un aldehído o
25 cetona, a una temperatura entre aproximadamente -78°C y temperatura

145
HJH

ambiente, preferiblemente a -78°C cuando R^3 es alcoxi; y (c) cloruro de zinc, a una temperatura entre aproximadamente -78°C y temperatura ambiente, preferiblemente a -78°C y el intermedio de organozinc correspondiente formado de esta manera se hace reaccionar después con un yoduro de arilo o yoduro de vinilo en presencia de una cantidad catalítica de paladio. La mezcla de reacción resultante se agita a una temperatura de entre aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C , preferiblemente a aproximadamente 70°C , durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 1 hora. Como alternativa, el anión formado de esta manera se hace reaccionar con oxígeno molecular para formar el compuesto de 4-cloro-6-hidroxipirrol[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula XVI, en la que R^3 es hidroxil.

En la reacción 1 de la preparación B, el compuesto de 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XXII, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 3 de la preparación A.

En la reacción 2 de la preparación B, el compuesto de fórmula XXII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XVI de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente en las reacciones 1 y 2 de la preparación A.

En la reacción 1 del esquema 1, el compuesto de 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina de fórmula XVII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XVI en la que R es bencenosulfonilo o bencilo, tratando XVII con cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de bencilo o bromuro de bencilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico o carbonato potásico, y un

146
H5

disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, preferiblemente a aproximadamente 30°C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 horas.

En la reacción 2 del esquema 1, el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XVI se convierte en el correspondiente compuesto de 4-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XV por acoplamiento de XVI con una amina de fórmula NHR^4R^5 . La reacción se realiza en un disolvente alcohólico tal como *tert*-butanol, metanol o etanol, u otros disolventes orgánicos de alto punto de ebullición, tales como dimetilformamida, trietilamina, 1,4-dioxano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 120°C, preferiblemente de aproximadamente 80°C. Los tiempos de reacción típicos están entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 16 horas. Cuando R^5 es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, cada nitrógeno debe protegerse mediante un grupo protector, tal como bencilo. La retirada del grupo protector de R^5 se realiza en las condiciones apropiadas para dicho grupo protector particular usado que no afectará al grupo protector R en el anillo de pirrolo[2,3-d]pirimidina. La retirada del grupo protector de R^5 cuando es bencilo se realiza en un disolvente alcohólico tal como etanol, en presencia de hidrógeno y un catalizador tal como hidróxido de paladio sobre carbono. El grupo heterocicloalquilo R^5 que contiene nitrógeno formado de esta manera, puede hacerse reaccionar adicionalmente con diversos electrófilos diferentes de fórmula II. Para la formación de urea, los electrófilos de fórmula II tales

KJ
Hb

como isocianatos, carbamatos y cloruros de carbamilo se hacen reaccionar con el nitrógeno de R^5 del grupo heteroalquilo en un disolvente, tal como acetonitrilo o dimetilformamida, en presencia de una base, tal como carbonato sódico o potásico a una temperatura entre aproximadamente 20°C a

5 aproximadamente 100°C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 72 horas. Para la formación de amida y sulfonamida, los electrófilos de fórmula II, tales como cloruros de acilo y cloruros de sulfonilo, se hacen reaccionar con el nitrógeno de R^5 del grupo heteroalquilo en un disolvente tal como cloruro de metileno en presencia de

10 una base tal como piridina a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas. La formación de amida puede realizarse también haciendo reaccionar un ácido carboxílico con el grupo heteroalquilo en presencia de una carbodiimida tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en un disolvente tal como

15 cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 12-24 horas. Para la formación de alquilo, los electrófilos de fórmula II tales como amidas, ácidos, nitrilos, ésteres α,β -insaturados y α -halo amidas, se hacen reaccionar con el nitrógeno R^5 del grupo heteroalquilo en un disolvente tal como metanol a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 12

20 horas y aproximadamente 18 horas. La formación de alquilo puede realizarse también haciendo reaccionar aldehídos con el grupo heteroalquilo en presencia de un agente reductor, tal como clonoborohidruro sódico, en un disolvente, tal como metanol, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 18 horas.

148
11/11

En la reacción 3 del esquema 1, la retirada del grupo protector del compuesto de fórmula XV, en la que R es bencenosulfonilo, para dar el compuesto correspondiente de fórmula I, se realiza tratando XV con una base alcalina tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente
5 alcohólico tal como metanol o etanol o disolventes mixtos tales como alcohol/tetrahidrofurano o alcohol/agua. La reacción se realiza a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora, preferiblemente de 30 minutos. La retirada del grupo protector del compuesto de fórmula XV en la que R es bencilo se realiza
10 tratando XV con sodio en amoniaco a una temperatura de aproximadamente -78°C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora.

En la reacción 1 del esquema 2, el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX se convierte en el correspondiente compuesto 4-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXIV, de acuerdo con el procedimiento
15 descrito anteriormente en la reacción 2 del esquema 1.

En la reacción 2 del esquema 2, el compuesto de 4-amino-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXIV, en la que R es bencenosulfonato y Z es bromo o yodo, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula
20 XXIII haciendo reaccionar XXIV con (a) ácido aril bórico, cuando R² es arilo, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano o dioxano, en presencia de una cantidad catalítica de paladio (0) a una temperatura entre aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 70°C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 2 horas a
25 aproximadamente 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas; (b)

149
48

alquinos, cuando R^2 es alquínilo, en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) y paladio (0), y un disolvente polar tal como dimetilformamida, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, preferiblemente de

5 aproximadamente 3 horas; (c) alquenos o estirenos, cuando R^2 es vinilo o estirenilo, en presencia de una cantidad catalítica de paladio en dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura entre aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente de aproximadamente 100°C, durante un periodo de tiempo entre

10 aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 48 horas.

En la reacción 3 del esquema 2, el compuesto de fórmula XXIII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XV, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 3 de la preparación A.

15 En la reacción 1 del esquema 3, el compuesto de fórmula XVII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula I, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del esquema 1.

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos

20 orgánicos e inorgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir la última de nuevo al compuesto de base libre

25 por tratamiento con un reactivo alcalino y convertir posteriormente la última

150
Hed

- base libre a una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido orgánico o mineral elegido en un medio
- 5 disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, la sal sólida deseada se obtiene fácilmente. La sal de ácido deseada puede precipitarse también en una solución de base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido orgánico o mineral apropiado.
- 10 Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza ácida pueden formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y particularmente las sales sódicas y potásicas. Estas sales se preparan todas por técnicas convencionales. Las bases
- 15 químicas que se usan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de la presente invención. Tales sales básicas no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio,
- 20 etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y después evaporando la solución resultante hasta sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, pueden prepararse también mezclando soluciones alcohólicas
- 25 inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado

151
150

conjuntamente, y después evaporando la solución resultante hasta sequedad de la misma manera comentada anteriormente. En cualquiera caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos para asegurar que la reacción se completa y que se obtienen los máximos
5 rendimientos del producto final deseado.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse de cualquier manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Por tanto, los compuestos activos de la presente invención pueden formularse para administración oral, bucal,
10 intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. Los compuestos activos de la invención pueden formularse también para administración sostenida.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar
15 la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato
20 de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o
25 pueden presentarse como un producto seco para constituirlo con agua u otro

vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una manera convencional.

10 Los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración parenteral por inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización convencionales o de infusión. Las formulaciones para inyección pueden estar presentes en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las
15 composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirlo con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de
20 pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse también en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases convencionales de supositorio tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

153
152

- Para administración Intranasal o administración por Inhalación, los compuestos activos de la invención se administran de manera conveniente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización con bomba que el paciente aprieta o bombea o como una presentación de
- 5 pulverización de aerosol a partir de un recipiente presurizado o un nebulizador, usando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad
- 10 medida. El envase o nebulizador presurizado puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (preparados, por ejemplo, con gelatina) para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- 15 Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para administración oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones a las que se ha hecho referencia anteriormente (por ejemplo, artritis reumatoide) es de 0,1 a 1000 mg de ingrediente activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día.
- 20 Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones a las que se ha hecho referencia anteriormente (por ejemplo, asma) en un ser humano adulto medio se disponen preferiblemente de manera que cada dosis medida o "descarga" de aerosol contenga de 20 μg a 1000 μg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo de

134

0,1 mg a 1000 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 o 8 veces, dando por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Un compuesto de fórmula (I) administrado en una forma farmacéuticamente aceptable en solitario o en una combinación con uno o más
5 agentes adicionales que modula un sistema inmune de mamífero o con agentes antiinflamatorios, agentes que pueden incluir aunque no se limitan a ciclosporina A (por ejemplo Sandimmune® o Neoral®, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxiespergualina, micofenolato (por ejemplo Cellcept®), azatioprina (por ejemplo Imuran®), daclizumab (por ejemplo
10 Zenapax®), OKT3 (por ejemplo Orthoclone®), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo prednisolona o dexametasona); y dichos agentes pueden administrarse como parte de la misma forma de dosificación o formas de dosificación diferentes, por la misma vía de administración o por vías
15 diferentes, y siguiendo el mismo programa de administración o programas diferentes de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

FK506 (Tacrolimus) se da por vía oral a 0,10-0,15 mg/kg de peso corporal, cada 12 horas, durante las primeras 48 horas tras la operación. La dosis se controla mediante los niveles de Tacrolimus en suero.

20 La Ciclosporina A (formulación oral o intravenosa de Sandimmune o Neoral®, solución oral o cápsulas) se da por vía oral a 5 mg/kg de peso corporal cada 12 horas, durante las 48 horas después de la operación. La dosis se controla mediante los niveles en sangre de Ciclosporina A.

Los agentes activos pueden formularse para administración sostenida de
25 acuerdo con procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

155
154

En las patentes de Estados Unidos números 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742, y 3.492.397 pueden encontrarse ejemplos de dichas formulaciones.

La capacidad de los compuestos de fórmula I o de sus sales farmacéuticamente aceptables para inhibir la Quinasa Janus 3 y, en consecuencia, demostrar su eficacia para tratar trastornos o afecciones caracterizadas por Quinasa Janus 3 se muestra mediante los siguientes ensayos in vitro.

Ensayos biológicos

Ensayo enzimático JAK3 (JH1:GST)

- 10 El ensayo de Quinasa JAK3 utiliza una proteína expresada en células SF9 infectadas con baculovirus (una proteína de fusión de GST y el dominio catalítico de JAK3 humana) purificada por cromatografía de afinidad sobre glutatión-seferosa. El sustrato para la reacción es poli-ácido Glutámico-Tiroxina (PGT (4:1), Sigma, catálogo N° P0275), recubierto sobre placas Nunc Maxi
- 15 Sorp a 100 µg/ml durante una noche a 37°C. La mañana después del recubrimiento, las placas se lavan tres veces y se añade JAK3 a los pocillos que contenían 100 µl de tampón Quinasa (HEPES 50 mM, pH 7,3, NaCl 125 mM, MgCl₂ 24 mM)+ 0,2 µM de ATP + ortovanadato de sodio 1 mM. La reacción transcurre durante 30 minutos a temperatura ambiente y después las
- 20 placas se lavan tres veces más. Se cuantifica el nivel de tirosina fosforilada en un pocillo dado por ensayo ELISA estándar utilizando un anticuerpo anti-fosfotirosina (ICN PY20, cat. N° 69-151-1).

Inhibición de la proliferación de blastocitos T dependientes de IL-2 humana

- Este análisis mide el efecto inhibitor de compuestos sobre la
- 25 proliferación de blastocitos T dependientes de IL-2 *in vitro*. Como la

15b
15b

señalización mediante el receptor IL-2 requiere JAK-3, los inhibidores celulares activos de JAK-3 deberían inhibir la proliferación de blastocitos T dependientes de IL-2.

Las células para este ensayo se aíslan de sangre humana fresca.

- 5 Después de la separación de las células mononucleares usando un sistema Accuspin System-Histopaque-1077 (Sigma número A7054), se aislaron células T humanas primarias por selección negativa usando Lympho-Kwik T (One Lambda, Inc., Cat Nº LK-50T). Las células T se cultivan a $1-2 \times 10^6$ ml en Medio (RPMI + suero de ternera fetal inactivado con calor al 10% (Hyclone Cat Nº A-10 1111-L) + 1% de penicilina/estreptomicina (Gibco)) y se induce la proliferación añadiendo 10 µg/ml de PHA (Murex Diagnostics, Cat Nº HA 16). Después de 3 días a 37°C en CO₂ al 5%, las células se lavan 3 veces con el Medio, se resuspenden hasta una densidad de $1-2 \times 10^6$ células/ml en el Medio + 100 unidades/ml de IL-2 recombinante humana (R&D Systems, Cat Nº 202-IL).
- 15 Después de 1 semana las células son dependientes de IL-2 y pueden mantenerse hasta 3 semanas alimentando dos veces a la semana con volúmenes iguales de Medio + 100 unidades/ml de IL-2.

Para ensayar la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la proliferación de células T dependientes de IL-2, las células dependientes de IL-

- 20 2 se lavan 3 veces, se resuspenden en el Medio y después se introducen en las placas (50000 células/pocillo/0,1 ml), en placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano (Falcon número 353075). A partir de una disolución madre de concentración 10 mM de compuesto de ensayo en DMSO, se realizan dos diluciones en serie del compuesto y se añaden por triplicado a los
- 25 pocillos empezando a 10 µM. Después de una hora, se añaden 10 Unidades/ml

152

- de IL-2 a cada pocillo de ensayo. Las placas se incuban después a 37°C, 5% CO₂ durante 72 horas. Las placas después se pulsan con ³H-timidina (0,5-μCi/pocillo) (NEN Cat Nº NET-027A), y se incuban durante 18 horas más. Las placas de cultivo después se recogen con un recolector de placas de 96 pocillos y la cantidad de ³H-timidina incorporada a las células que proliferan se determina contando en un contador de escintilación Packard Top Count. Los datos se analizan representando el porcentaje de inhibición de proliferación frente a la concentración del compuesto de ensayo. Se determina un valor de CI₅₀ (μM) a partir de este gráfico.
- Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención aunque esta no se limita a los detalles de los mismos. Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de RMN se presentan en partes por millón (δ) y se referencian a la señal de bloqueo de deuterio del disolvente de muestra (deuterio cloroformo a menos que se especifique otra cosa). Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida. Los espectros de masas de baja resolución (EMBR) se registraron en un equipo Hewlett Packard 59890, utilizando ionización química (amónio) o una plataforma de ionización química a presión atmosférica (APCI) de Fisons (o micromasa) que usa una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico como agente de ionización. La temperatura ambiente se refiere a 20-25°C.

Ejemplo 1

1-[4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]-
etanona

Procedimiento A

158

(1-Bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-amina

A una solución agitada de 1-bencil-4-metil-piperidin-3-ona (2,3 gramos, 11,5 mmol), preparada mediante los procedimientos de Iorio, M.A. y Damia, G., Tetrahedron, **26**, 5519 (1970) y Grieco *et al.*, Journal of the American Chemical Society, **107**, 1788 (1985), (modificado usando un 5% de metanol como codisolvente), incorporándose ambas referencias como referencia en su totalidad, disuelta en 23 ml de metilamina 2 M en tetrahidrofurano, se le añadieron 1,4 ml (23 mmol) de ácido acético y la mezcla resultante se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 16 horas a temperatura ambiente. Se

añadió borohidruro triacetoxisódico (4,9 gramos, 23 mmol) y la nueva mezcla se agitó a temperatura ambiente en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas, para dicho tiempo, la reacción se inactivó tras la adición de hidróxido sódico 1 N (50 ml). Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 80 ml de éter, las fases de éter combinadas se secaron en sulfato sódico (Na₂SO₄) y se concentraron hasta sequedad a vacío dando 1,7 gramos (69%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco EMBR: 219,1 (M+1).

Procedimiento B

(1-Bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amina

Una solución de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (2,4 gramos, 15,9 mmol), preparada por el procedimiento de Davoll, J. Am. Chem. Soc., **82**, 131 (1960), que se incorpora como referencia en su totalidad, y el producto del procedimiento A (1,7 gramos, 7,95 mmol), disuelto en 2 equivalentes de trietilamina se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente y concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; 3%

158

metanol en diclorometano) dando 1,3 gramos (50%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EMBR: 336,1 (M+1).

Procedimiento C

Metil-(4-metil-piperidin-3-il)-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

5 Al producto del procedimiento B (0,7 gramos, 2,19 mmol) disuelto en 15 ml de etanol se le añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla de reacción se desgasificó mediante purga con nitrógeno. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron 0,5 gramos de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (50% agua) (Aldrich) y la mezcla resultante se agitó (Parr-Shaker) a 50
10 psi (344,6 kPa) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción filtrada a través de celite se concentró hasta sequedad en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; 5% de metanol en diclorometano) dando 0,48 gramos (90%) del compuesto del título. EMBR: 246,1 (M+1).

15

Procedimiento D

1-(4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-etanona

A una solución agitada del producto del Procedimiento C (0,03 gramos, 0,114 mmol) disuelto en 5 ml de 10:1 diclorometano/piridina se le añadió (0,018
20 gramos, 0,228 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió después entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado (NaHCO₃). La fase orgánica se lavó de nuevo con NaHCO₃ saturado, se secó en sulfato sódico y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante
25 cromatografía en capa fina preparativa (PTLC) (sílice; 4% metanol en

160
X 59

diclorometano) dando 0,005 mg (15%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EMBR: 288,1 (M+1).

Los compuestos de los títulos para los ejemplos 2-26 se prepararon mediante un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1.

5

Ejemplo 2

[1-(2-Amino-etanosulfonil)-4-metil-piperidin-3-il]-metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

[1-(2-Amino-etanosulfonil)-4-metil-piperidin-3-il]-metil-amina. EMBR: 353

Ejemplo 3

10 (1-Etanosulfonil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

(1-Etanosulfonil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-amina. EMBR: 338

Ejemplo 4

15 [1-(Butano-1-sulfonil)-4-metil-piperidin-3-il]-metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

[1-(butano-1-sulfonil)-4-metil-piperidin-3-il]-metil-amina. EMBR: 366.

Ejemplo 5

Éster isobutílico del ácido 4-metil-3-[metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico

20 Éster isobutílico del ácido 4-metil-3-metilamino-piperidin-1-carboxílico
EMBR: 346.

Ejemplo 6

N-(2-[4-metil-3-[metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-sulfonil]-etil)-propionamida

161
160

N[2-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-sulfonil)-etil]-propionamida. EMBR:
409

Ejemplo 7

Éster metílico del ácido [2-(4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-
5 amino]-piperidin-1-sulfonil)-etil]-carbámico

Ester metílico del ácido [2-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-sulfonil)-etil]-
carbámico EMBR: 411

Ejemplo 8

N-(2-(4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-
10 sulfonil)-etil)-isobutiramida

N[2-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-sulfonil)-etil]-isobutiramida. EMBR:
423.

Ejemplo 9

(1-Metanosulfonil-piperidin-3-il)-metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-
15 amina

(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-metil-amina. EMBR: 310.

Ejemplo 10

(1-Etanosulfonil-piperidin-3-il)-metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amina
20 (1-etanosulfonil-piperidin-3-il)-metil-amina. EMBR: 324.

Ejemplo 11

Metil-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]- (7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-
amina

(1-Propilsulfonil-piperidin-3-il)-metil-amina. EMBR: 338.

Ejemplo 12

[1-(Butano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

(1-Butilsulfonil-piperidin-3-il)-metil-amina. EMBR: 352.

Ejemplo 13

5 **2,2-Dimetil-N-[2-(4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-sulfonil)etil]-propionamida**

2,2-Dimetil-N-[2-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-sulfonil)etil]-propionamida. EMBR: 437.

Ejemplo 14

10 **3-(4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo**

3-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo. EMBR: 313.

Ejemplo 15

15 **Éster *terc*-butílico del ácido [3-(4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-carbámico**

Éster *terc*-butílico del ácido [3-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-carbámico. EMBR: 417

Ejemplo 16

20 **Metil-[4-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina**

Metil-[4-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-amina. EMBR: 352.

Ejemplo 17

3-Amino-1-[4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]-propan-1-ona

3-Amino-1-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-propan-1-ona. EMBR:
317.

Ejemplo 18

5 2-Metoxi-1-(4-metil-3-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-
piperidin-1-il)-etanona

2-Metoxi-1-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-etanona. EMBR: 318.

Ejemplo 19

10 2-Dimetilamino-1-(4-metil-3-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-
piperidin-1-il)-etanona

2-Dimetilamino-1-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-etanona. EMBR:
331.

Ejemplo 20

15 Éster *terc*-butilico del ácido [3-(4-metil-3-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-
4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-carbámico

Éster *terc*-butilico del ácido [3-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-3-oxo-
propil]-carbámico. EMBR: 417.

Ejemplo 21

20 3,3,3-Trifluoro-1-(4-metil-3-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-
piperidin-1-il)-propan-1-ona

3,3,3-Trifluoro-1-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-propan-1-ona

Ejemplo 22

N-(2-(4-metil-3-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-
2-oxo-etil)-acetamida

164.
163.

N-[2-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida. EMBR:
345.

Ejemplo 23

3-Etoxi-1-(4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-propan-1-ona

3-Etoxi-1-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-propan-1-ona. EMBR: 346.

Ejemplo 24

Metilamida del ácido 4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico

10 Metilamida del ácido 4-metil-3-metilamino-piperidin-1-carboxílico. EMBR:
303

Ejemplo 25

Dietilamida del ácido 4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico

15 Dietilamida del ácido 4-metil-3-metilamino-piperidin-1-carboxílico. EMBR:
345

Ejemplo 26

Metil-[4-metil-1-(2-metilamino-etanosulfonil)-piperidin-3-il]- (7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amina

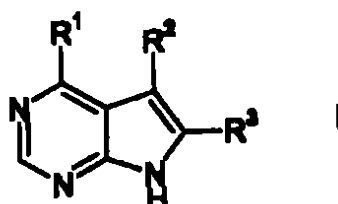
20 Metil-[4-metil-1-(2-metilamino-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-amina. EMBR:
367.

155
X/11

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

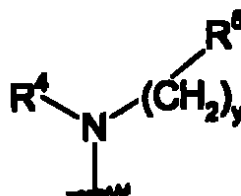
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante de corazón en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

- 10 R¹ es un grupo de fórmula



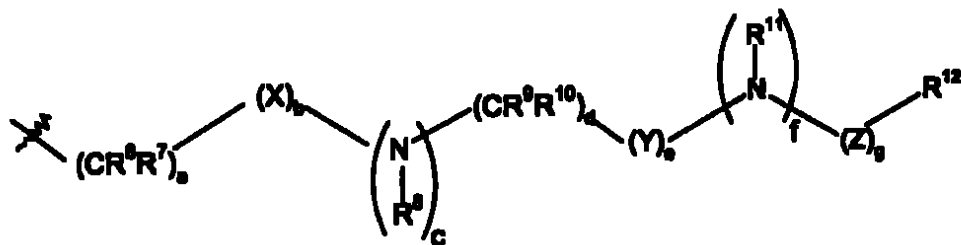
en la que y es 0, 1 o 2;

- R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), donde los grupos
15 alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), aciloxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, cloro, nitro, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-

166
105

C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometil-alquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino.

- R⁵ es heterocicloalquilo(C₂-C₆) donde los grupos heterocicloalquilo
 5 deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxil, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alcoxil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆),
 10 nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m,
 15 R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula



II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

- 20 cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

167
1166

d es 0, 1, 2, o 3;

X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N\text{-ciano})-$;

Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

5 Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, acloxi(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, clano, clanoalquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

10 R^{12} es carboxi, clano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)amino-CO-, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), acloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitro, clanoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoaclo(C_1-C_6), aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-aclo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-aclo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N\text{-CO-O-}$, $R^{15}R^{16}N\text{-CO-alquilo}(C_1-C_6)$,
15 $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquilo(C_1-C_6)- $S(O)_m$, alquilo(C_1-C_6)- $S(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ -alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo
25 compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxil,

168
112
10

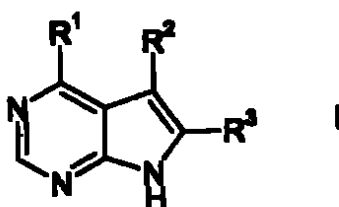
alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo
 están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre
 halo, hidroxil, carboxil, aminoalquil(C₁-C₆)-tio, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-
 5 C₆))₂amino, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o
 arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-
 C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-
 amino, alquil(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₆)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-
 sulfinilo, alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-
 10 CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆)
 o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están
 opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-CO-
 NH-, alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-
 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₆), carboxil,
 15 carboxialquilo(C₁-C₆), carboxialcoxi(C₁-C₆), benciloxycarbonilalcoxi(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)carbonilalcoxi(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, alquil(C₁-
 C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-
 C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxil, alcoxi(C₁-C₆), carboxil, carboxialquilo(C₁-C₆),
 20 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-
 NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-,
 alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-
 CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-
 alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-
 25 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-

169

C₆)-sulfonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

5 eficaz en el tratamiento de tal afección.

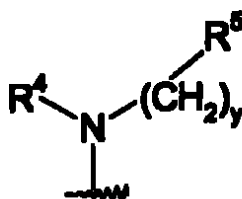
2. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante de pulmón en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



10

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R¹ es un grupo de fórmula



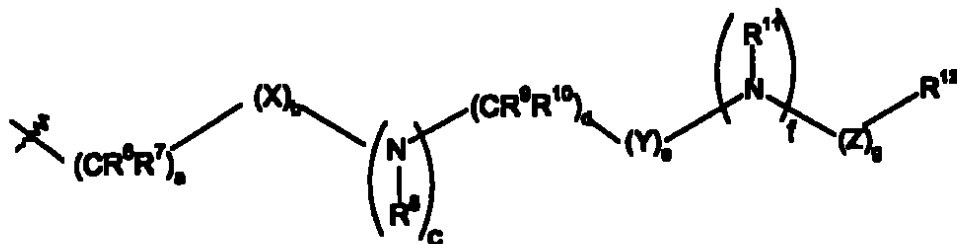
en la que y es 0, 1 o 2;

15 R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidróxido, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), aciloxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) o acil(C₁-

11/20

C₆)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometil-alquilo(C₁-C₆), nitró, nitróalquilo(C₁-C₆) o
 5 acil(C₁-C₆)-amino.

R⁵ es heterocicloalquilo(C₂-C₉) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-,
 10 alqueno(C₂-C₆), alquino(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), aciloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitró, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitróalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-
 15 C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_{mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_{mR¹⁶N alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula}}



171
A70

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N\text{-clano})-$;

5 Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquilo(C_1-C_6)-amino, (alquilo(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-amino, (alquilo(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquilo(C_1-C_6)-amino-CO-, alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), alquilo(C_1-C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6), aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquilo(C_1-C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N\text{-CO-O-}$, $R^{15}R^{16}N\text{-CO-alquilo}(C_1-C_6)$, $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{16}NHC(O)NH$, alquilo(C_1-C_6)- $S(O)_m$, alquilo(C_1-C_6)- $S(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ -alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

137

Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona Independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxil, alquenoil(C_2-C_6), alquínilo(C_2-C_6), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo

5 están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxil, carboxil, aminoalquil(C_1-C_6)-tio, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, heteroarilo(C_5-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_9), cicloalquilo(C_3-C_9) o arilo(C_6-C_{10}); o cada uno de R^2 y R^3 son Independientemente cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalcoxi(C_3-C_{10}), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aril(C_6-C_{10})-

10 amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})-tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, aril(C_6-C_{10})-sulfonilo, acilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-, heteroarilo(C_5-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_9) o arilo(C_6-C_{10}), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-CO-

15 NH-, alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-alcoxi(C_1-C_6), carboxil, carboxialquilo(C_1-C_6), carboxialcoxi(C_1-C_6), bencloxicarbonilalcoxi(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilo-alcoxi(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-carbonilamino, aril(C_6-C_{10})-alcoxi(C_1-C_6)-carbonilamino, alquil(C_1-

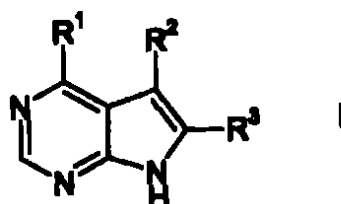
20 C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-alquilo(C_1-C_6), hidroxil, alcoxi(C_1-C_6), carboxil, carboxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonil-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C_5-C_9), amino-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-NH-, (alquil(C_1-C_6))₂amino-CO-NH-, aril(C_6-C_{10})-amino-

25 CO-NH-, heteroaril(C_5-C_9)-amino-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-NH-

alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino-
 5 alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

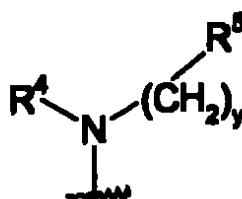
eficaz en el tratamiento de tal afección.

3. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante
 10 de hígado en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R¹ es un grupo de fórmula



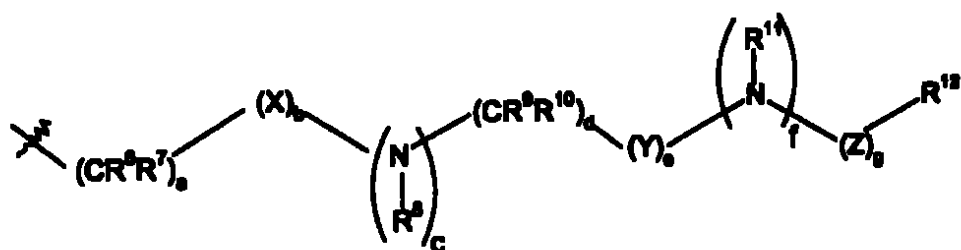
15

en la que y es 0, 1 o 2;

R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio,

hidroxi, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), aciloxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxi, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometil-alquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino.

R⁵ es heterocicloalquilo(C₂-C₆) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxi, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), aciloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil-(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula



II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

5 X es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;

Y es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)_n donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente
 10 sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, acloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino;

R¹² es carboxil, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆),
 15 alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, hidroxilalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), acloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-amino-
 20 alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆).

aminoacil(C₁-C₈)-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-amino-acilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-acilo(C₁-C₈), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁶NHC(O)NH, alquil(C₁-C₈)-S(O)_m, alquil(C₁-C₈)-S(O)_m-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵S(O)_m R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo(C₁-C₈) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₈);

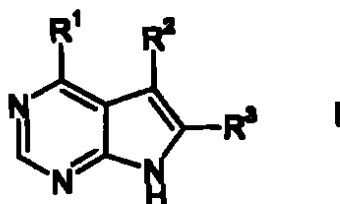
Cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi, alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxil o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, carboxi, aminoalquil(C₁-C₈)-tio, alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, heteroarilo(C₆-C₈), heterocicloalquilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalcoxil(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-amino, alquil(C₁-C₈)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-, heteroarilo(C₆-C₈), heterocicloalquilo(C₂-C₈) o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-CO-NH-, alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-alcoxil(C₁-C₈), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₈), carboxialcoxil(C₁-C₈), benciloxicarbonilalcoxil(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)carbonil-alcoxil(C₁-C₈), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxil(C₁-C₈)-carbonilamino, alquil(C₁-

133
126

- C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxí, alcoxi(C₁-C₆), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-,
- 5 alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆),
- 10 C₆), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

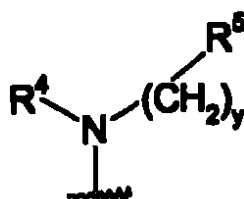
eficaz en el tratamiento de tal afección.

- 15 4. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante de riñón en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

- 20 R¹ es un grupo de fórmula

178
199

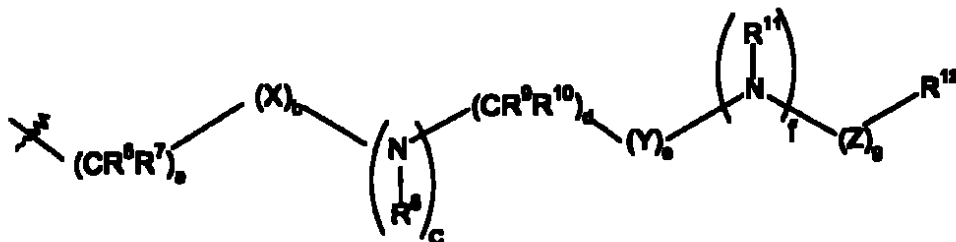
en la que y es 0, 1 o 2;

R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-sulfonilo, alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), donde los grupos
5 alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, (alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$))₂amino, ciano, nitro, alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$) o acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino; o R^4 es cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), donde el grupo cicloalquilo está
10 opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_8$), acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino (alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$))₂amino, ciano, cianoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), trifluorometil-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), nitro, nitroalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) o acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino.

R^5 es heterocicloalquilo($\text{C}_2\text{-C}_8$) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo,
15 alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_8$), halo, acilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, aminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_8$)-CO-NH, alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino-CO-, alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, aminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), hidroxilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_8$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_8$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), nitro, cianoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), nitroalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), trifluorometilo,
20 trifluorometilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, acil-($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_8$)-acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, aminoacilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), aminoacil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-aminoacilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), (alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$))₂amino-acilo($\text{C}_1\text{-C}_8$),

179
128

$R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-$ alquilo(C_1-C_6), $alquil(C_1-C_6)-S(O)_m$,
 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ $alquilo(C_1-C_6)$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$
 $alquilo(C_1-C_6)$ donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona
independientemente entre hidrógeno o $alquilo(C_1-C_6)$; o un grupo de la fórmula



5

II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b , c , e , f , y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N-ciano)-$;

10 Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente
entre el grupo consistente en hidrógeno o $alquilo(C_1-C_6)$ opcionalmente
sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-
15 C_6)-amino, $alquil(C_1-C_6)$ -amino, $(alquil(C_1-C_6))_2$ amino, ciano, cianoalquilo(C_1-
 C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo,
 $alquilo(C_1-C_6)$, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6),
 $alquil(C_1-C_6)$ -amino, $(alquil(C_1-C_6))_2$ amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-

20 $CO-NH$, $alquil(C_1-C_6)$ amino- $CO-$, alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), $alquil(C_1-$

180
/ 74

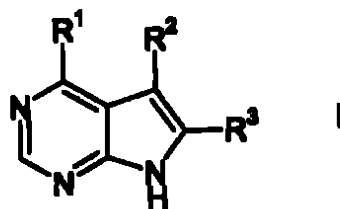
C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), acloxi(C_1-C_6)-
 alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6),
 trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-
 alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6),
 5 aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-
 C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO$ -alquilo(C_1-C_6),
 $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m$, alquil(C_1-C_6)-
 $S(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_m$
 $R^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ -alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16}
 10 se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo
 compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxi,
 alquenoilo(C_2-C_6), alquinoilo(C_2-C_6), trifluorometilo, trifluorometoxil, alquilo(C_1-C_6),
 alcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo
 15 están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre
 halo, hidroxil, carboxi, aminoalquil(C_1-C_6)-tio, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-
 C_6))₂amino, heteroarilo(C_5-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6) o
 arilo(C_6-C_{10}); o cada uno de R^2 y R^3 son independientemente cicloalquilo(C_3-
 C_{10}), cicloalcoxi(C_3-C_{10}), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aril(C_6-C_{10})-
 20 amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})-tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-
 sulfinilo, alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, aril(C_6-C_{10})-sulfonilo, acilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-
 $CO-NH-$, alquil(C_1-C_6)-amino- $CO-$, heteroarilo(C_5-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_6)
 o arilo(C_6-C_{10}), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están
 opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)- $CO-$
 25 $NH-$, alcoxi(C_1-C_6)- $CO-NH-$, alquil(C_1-C_6)- $CO-NH$ -alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-

CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₈), carboxi,
 carboxialquilo(C₁-C₈), carboxialcoxi(C₁-C₈), benciloxycarbonilalcoxi(C₁-C₈),
 alcoxi(C₁-C₈)carbonil-alcoxi(C₁-C₈), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₈),
 alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, alquil(C₁-
 5 C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, alquil(C₁-C₈)-amino-alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-
 C₈))₂amino-alquilo(C₁-C₈), hidroxil, alcoxi(C₁-C₈), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₈),
 alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₈)carbonil-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-
 NH-, alquil(C₁-C₈)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-,
 alquil(C₁-C₈)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-
 10 CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-NH-
 alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), aril(C₆-C₁₀)-amino-
 CO-NH-alquilo(C₁-C₈), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-
 C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-
 C₈), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-
 15 alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-
 C₈), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

eficaz en el tratamiento de tal afección.

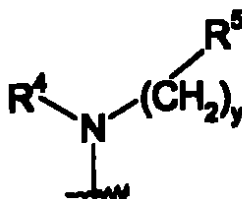
5. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante
 20 de páncreas en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende
 administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



182
181

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R^1 es un grupo de fórmula

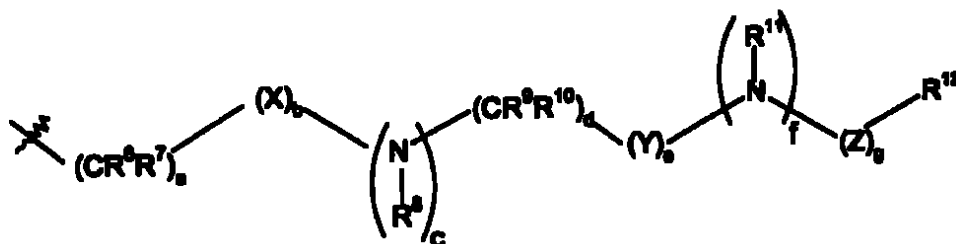


en la que y es 0, 1 o 2;

- 5 R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_4), acloxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) o acil(C_1-
- 10 C_6)-amino; o R^4 es cicloalquilo(C_3-C_{10}), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometil-alquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino.
- 15 R^5 es heterocicloalquilo(C_2-C_6) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxil, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6),
- 20 hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil-(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6),

183
182

- alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆),
 C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆),
 R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m,
 R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁶R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N
 5 alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona
 independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula



II

- en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;
 cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;
 10 d es 0, 1, 2, o 3;
 X es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;
 Y es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y
 Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)_n donde n es 0, 1, o 2;
 Cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente
 15 entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente
 sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-
 C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-
 C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino;
 R¹² es carboxil, clano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo,
 20 alquilo(C₁-C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆),

184
183

alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), aciloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆),

5 trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino-acilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, alquil(C₁-C₆)-

10 S(O)_m-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_m R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

Cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxi,

15 alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxil, carboxi, aminoalquil(C₁-C₆)-tio, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o

20 arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-amino, alquil(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₆)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfinilo, alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆)

25 o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están

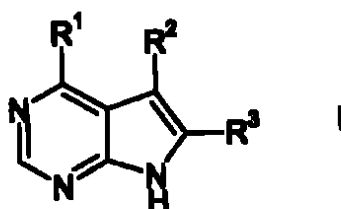
185
184

- opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-CO-NH-, alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-alcoxil(C₁-C₈), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₈), carboxialcoxil(C₁-C₈), benciloxicarbonilalcoxil(C₁-C₈),
- 5 alcoxil(C₁-C₈)-carbonil-alcoxil(C₁-C₈), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxil(C₁-C₈)-carbonilamino, alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, alquil(C₁-C₈)-amino-alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-alquilo(C₁-C₈), hidroxil, alcoxil(C₁-C₈), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-carbonilo, alcoxil(C₁-C₈)-carbonil-alquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-CO-
- 10 NH-, alquil(C₁-C₈)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-
- 15 C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

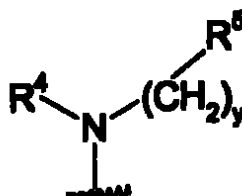
eficaz en el tratamiento de tal afección.

20

6. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante de intestino delgado en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula

186
105

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que
 R^1 es un grupo de fórmula



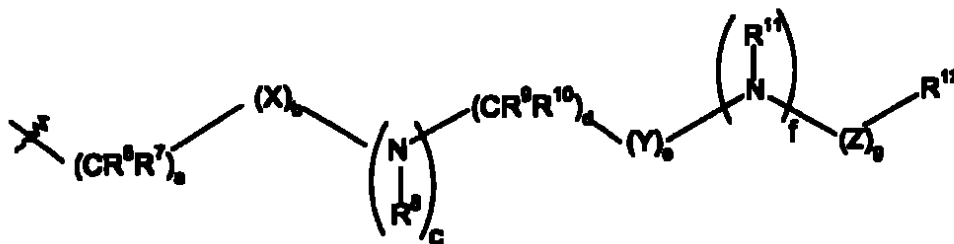
5 en la que y es 0, 1 o 2;

R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6),
 alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), donde los grupos
 alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio,
 hidroxil, amino, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_4), acloxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino,
 10 (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) o acil(C_1-
 C_6)-amino; o R^4 es cicloalquilo(C_3-C_{10}), donde el grupo cicloalquilo está
 opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-
 C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano,
 cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometil-alquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o
 15 acil(C_1-C_6)-amino.

R^5 es heterocicloalquilo(C_2-C_6) donde los grupos heterocicloalquilo
 deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxil,
 alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino,
 aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-,

187
A66

- alquenilo(C₂-C₆), alqunilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), acloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil-(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆),
- 5 alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona
- 10 independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula



II

- en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;
cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;
d es 0, 1, 2, o 3;
- 15 X es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-clano)-;
Y es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y
Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)_n donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente

20 sustituido con deuterio, hidroxi, amino, trifluorometilo, acloxi(C₁-C₆), acil(C₁-

188
162

C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

- R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6),
- 5 alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)amino-CO-, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-
- 10 alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6), aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-alquilo(C_1-C_6)$, $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquil(C_1-C_6)-S(O)_m, alquil(C_1-C_6)-S(O)_m-alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m-alquilo(C_1-C_6)$, $R^{15}S(O)_m$
- 15 $R^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N-alquilo(C_1-C_6)$ donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

- Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxil, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), trifluorometilo, trifluorometoxil, alquilo(C_1-C_6),
- 20 alcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxil, carboxil, aminoalquil(C_1-C_6)-tio, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, heteroarilo(C_5-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6) o arilo(C_6-C_{10}); o cada uno de R^2 y R^3 son independientemente cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalcoxi(C_3-C_{10}), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aril(C_6-C_{10})-
- 25

amino, alquil(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₆)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfinilo, alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆) o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están

5 opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₆), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₆), carboxialcoxi(C₁-C₆), benciloxicarbonilalcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)carbonil-alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₆),

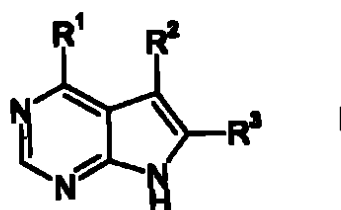
10 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxil, alcoxi(C₁-C₆), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-,

15 alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-

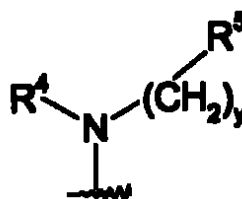
20 C₆), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₆);

eficaz en el tratamiento de tal afección.

7. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante de útero en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



5 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que
R¹ es un grupo de fórmula

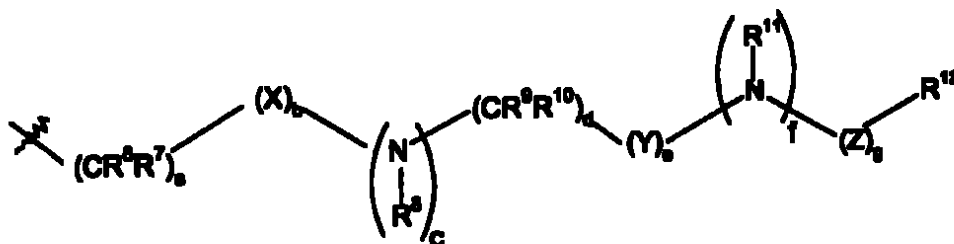


en la que y es 0, 1 o 2;

R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₈),
10 alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), donde los grupos
alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio,
hidroxi, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), aciloxi(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-amino,
(alquil(C₁-C₈))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) o acil(C₁-
C₈)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está
15 opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxi, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-
C₈), acil(C₁-C₈)-amino, alquil(C₁-C₈)-amino (alquil(C₁-C₈))₂amino, ciano,
cianoalquilo(C₁-C₈), trifluorometil-alquilo(C₁-C₈), nitro, nitroalquilo(C₁-C₈) o
acil(C₁-C₈)-amino.

191
A40

R^5 es heterocicloalquilo(C_2-C_8) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo(C_1-C_8), alcoxi(C_1-C_8), halo, acilo(C_1-C_8), alquil(C_1-C_8)-amino, aminoalquilo(C_1-C_8), alcoxi(C_1-C_8)-CO-NH, alquil(C_1-C_8)-amino-CO-,
 5 alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), alquil(C_1-C_8)-amino, aminoalquilo(C_1-C_8), hidroxialquilo(C_1-C_8), alcoxi(C_1-C_8)-alquilo(C_1-C_8), aciloxi(C_1-C_8)-alquilo(C_1-C_8), nitro, cianoalquilo(C_1-C_8), haloalquilo(C_1-C_8), nitroalquilo(C_1-C_8), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_8), acil(C_1-C_8)-amino, acil(C_1-C_8)-amino-alquilo(C_1-C_8),
 10 alcoxi(C_1-C_8)-acil(C_1-C_8)-amino, aminoacilo(C_1-C_8), aminoacil(C_1-C_8)-alquilo(C_1-C_8), alquil(C_1-C_8)-aminoacilo(C_1-C_8), (alquil(C_1-C_8))₂amino-acilo(C_1-C_8), $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-alquilo(C_1-C_8)$, alquil(C_1-C_8)-S(O)_m, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m alquilo(C_1-C_8)$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N alquilo(C_1-C_8)$ donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_8); o un grupo de la fórmula



15

II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

X es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;

20 Y es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

192
AH

Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)_n donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino;

R¹² es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), aciloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino-acilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

Cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre

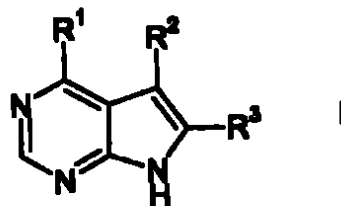
halo, hidroxil, carboxil, aminoalquil(C₁-C₆)-tio, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₉), cicloalquilo(C₃-C₉) o arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalcoxil(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-amino, alquil(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₆)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfinilo, alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₆), alcoxil(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₉) o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, alcoxil(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxil(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxil(C₁-C₆), carboxil, carboxialquilo(C₁-C₆), carboxialcoxil(C₁-C₆), bencilloxycarbonilalcoxil(C₁-C₆), alcoxil(C₁-C₆)carbonil-alcoxil(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxil(C₁-C₆)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxil(C₁-C₆)-carbonilamino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxil, alcoxil(C₁-C₆), carboxil, carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxil(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxil(C₁-C₆)carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxil(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-

194
193

alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₆) o heterocicloalquilo(C₂-C₆);

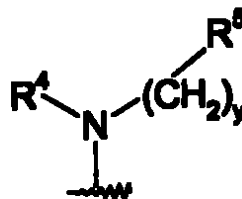
eficaz en el tratamiento de tal afección.

- 5 8. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante de articulaciones en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

- 10 R¹ es un grupo de fórmula



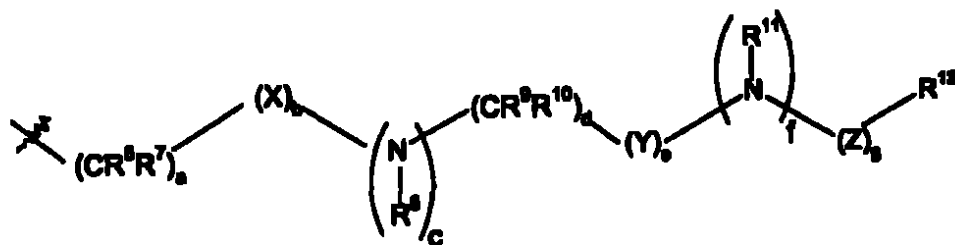
en la que y es 0, 1 o 2;

- R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), donde los grupos
 15 alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), aciloxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-

195
164

C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometil-alquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino.

- R^5 es heterocicloalquilo(C_2-C_6) donde los grupos heterocicloalquilo
- 5 deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxil, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6),
- 10 nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil-(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6), aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-aminoacilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO$ -alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-S(O)_m,
- 15 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6); o un grupo de la fórmula



II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

- 20 cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

196
195

d es 0, 1, 2, o 3;

X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N\text{-ciano})-$;

Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

- 5 Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitró, nitróalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

- 10 R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)amino-CO-, alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, hidroxilalquilo(C_1-C_6), alcoxil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitró, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitróalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6), aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N\text{-CO-O-}$, $R^{15}R^{16}N\text{-CO-alquilo}(C_1-C_6)$,
 15 $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ -alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

- Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo
 25 compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitró, carboxi,

197.
196

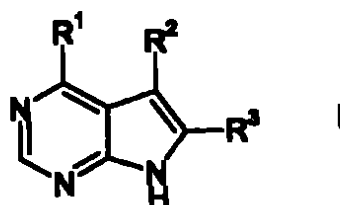
alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo
 están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre
 halo, hidroxilo, carboxi, aminoalquil(C₁-C₆)-tio, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-
 5 C₆))₂amino, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o
 arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-
 C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-
 amino, alquil(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₆)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-
 sulfinilo, alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-
 10 CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆)
 o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están
 opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-CO-
 NH-, alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-
 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₆), carboxi,
 15 carboxialquilo(C₁-C₆), carboxialcoxi(C₁-C₆), benciloxicarbonilalcoxi(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo-alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, alquil(C₁-
 C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-
 C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₆),
 20 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxil(C₁-C₆)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-
 NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, clavo, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-,
 alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-
 CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-
 alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-
 25 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-

198
197

C₆)-sulfonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

5 eficaz en el tratamiento de tal afección.

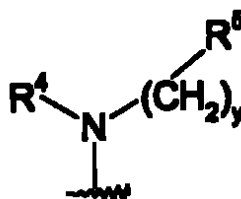
9. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante de médula ósea en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



10

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R¹ es un grupo de fórmula



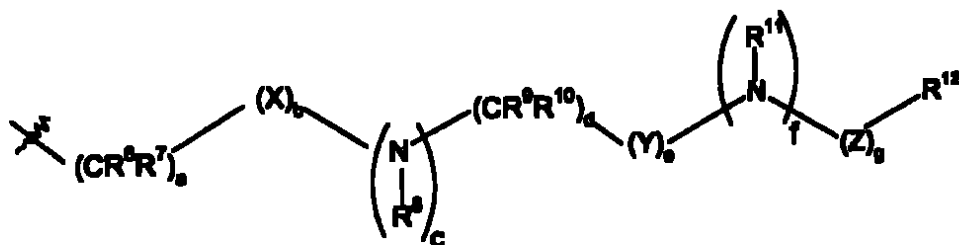
en la que y es 0, 1 o 2;

15 R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), alcloxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, cloro, nitró, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) o acil(C₁-

199
198

C₆)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, clanoalquilo(C₁-C₆), trifluorometil-alquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o
5 acil(C₁-C₆)-amino.

R⁵ es heterocicloalquilo(C₂-C₆) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-,
10 alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), aciloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, clanoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil-(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-
15 C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁶S(O)_mR¹⁵N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula



200
199

- en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;
 cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;
 d es 0, 1, 2, o 3;
 X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N\text{-ciano})-$;
 5 Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y
 Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;
 Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente
 entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente
 sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-
 10 C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-
 C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;
 R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo,
 alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6),
 alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-
 15 $CO-NH$, alquil(C_1-C_6)-amino- $CO-$, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-
 C_6)-amino, hidroxilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-
 alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6),
 trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-
 alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6),
 20 aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-
 C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO$ -alquilo(C_1-C_6),
 $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m$, alquil(C_1-C_6)-
 $S(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_m$
 $R^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ -alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16}
 25 se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

201
200

Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxil, alquenoil(C_2-C_6), alquínico(C_2-C_6), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo

5 están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxil, carboxil, aminoalquil(C_1-C_6)-tio, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, heteroarilo(C_6-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6) o arilo(C_6-C_{10}); o cada uno de R^2 y R^3 son independientemente cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalcoxi(C_3-C_{10}), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aril(C_6-C_{10})-

10 amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})-tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, aril(C_6-C_{10})-sulfonilo, acilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-, heteroarilo(C_6-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_6) o arilo(C_6-C_{10}), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están

opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-CO-

15 NH-, alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-alcoxi(C_1-C_6), carboxil, carboxialquilo(C_1-C_6), carboxialcoxi(C_1-C_6), benciloxycarbonilalcoxi(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonil-alcoxi(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-carbonilamino, aril(C_6-C_{10})-alcoxi(C_1-C_6)-carbonilamino, alquil(C_1-

20 C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-alquilo(C_1-C_6), hidroxil, alcoxi(C_1-C_6), carboxil, carboxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonil-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C_5-C_9), amino-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-NH-, (alquil(C_1-C_6))₂amino-CO-NH-, aril(C_6-C_{10})-amino-

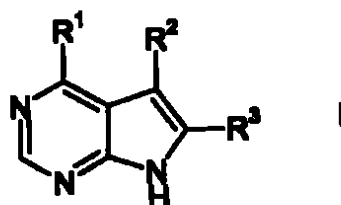
25 CO-NH-, heteroaril(C_6-C_9)-amino-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-NH-

202
901

alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-
 5 alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

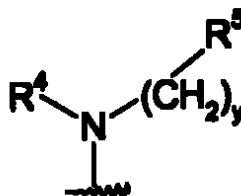
eficaz en el tratamiento de tal afección.

10. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante
 10 de extremidades en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R¹ es un grupo de fórmula



15

en la que y es 0, 1 o 2;

R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio,

203
902

hidroxi, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), acloxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está

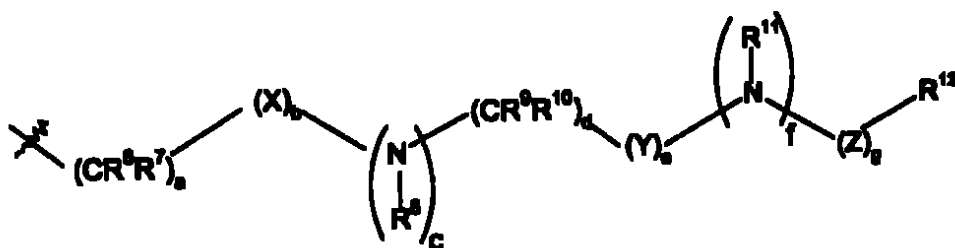
5 C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometil-alquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino.

R⁵ es heterocicloalquilo(C₂-C₆) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxi,

10 alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, aclo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), acloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo,

15 trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil-(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N

20 alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula

204.
203

II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

5 X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N\text{-ciano})-$;

Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente
10 sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

R^{12} es carboxil, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6),
15 alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)amino-CO-, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-
20 alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6),

205
261

aminoacil(C₁-C₈)-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-amino-acilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-acilo(C₁-C₈), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, alquil(C₁-C₈)-S(O)_m, alquil(C₁-C₈)-S(O)_m-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵S(O)_m
 5 R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo(C₁-C₈) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₈);

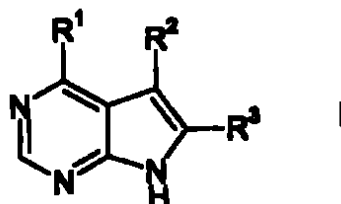
Cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxil, alquenoil(C₂-C₈), alquinoil(C₂-C₈), trifluorometilo, trifluorometoxil, alquilo(C₁-C₈),
 10 alcoxi(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxil, carboxil, aminoalquil(C₁-C₈)-tio, alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, heteroarilo(C₆-C₈), heterocicloalquilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-C₁₀),
 15 C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-amino, alquil(C₁-C₈)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-, heteroarilo(C₆-C₈), heterocicloalquilo(C₂-C₈) o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están
 20 opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-CO-NH-, alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₈), carboxil, carboxialquilo(C₁-C₈), carboxialcoxi(C₁-C₈), benciloxicarbonilalcoxi(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonil-alcoxi(C₁-C₈), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₈),
 25 alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, alquil(C₁-

206
205

C₆-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxil, alcoxi(C₁-C₆), carboxil, carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, clano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-,
 5 alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆),
 10 aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

eficaz en el tratamiento de tal afección.

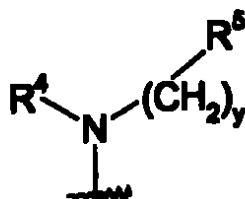
15 11. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante de córnea en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

20 R¹ es un grupo de fórmula

07
206



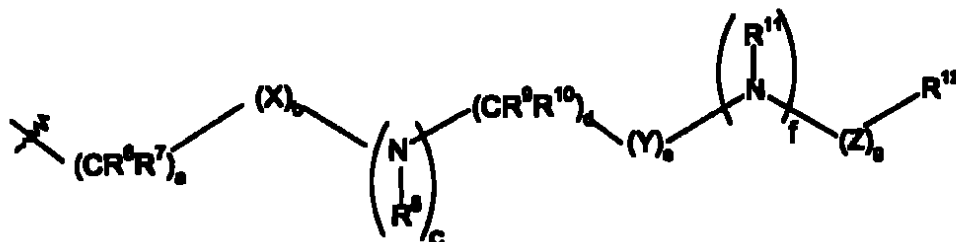
en la que y es 0, 1 o 2;

R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-sulfonilo, alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), donde los grupos
5 alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, (alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$))₂amino, ciano, nitro, alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$) o acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino; o R^4 es cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), donde el grupo cicloalquilo está
10 opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_8$), acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino (alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$))₂amino, ciano, cianoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), trifluorometil-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), nitro, nitroalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) o acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino.

R^5 es heterocicloalquilo($\text{C}_2\text{-C}_8$) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxil, ciano, amino, deuterio, hidroxil,
15 alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_8$), halo, acilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, aminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-CO-NH, alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino-CO-, alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, aminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), hidroxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_8$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_8$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), nitro, cianoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), nitroalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), trifluorometilo,
20 trifluorometilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_8$)-acil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, aminoacilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), aminoacil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$)-aminoacilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), (alquil($\text{C}_1\text{-C}_8$))₂amino-acilo($\text{C}_1\text{-C}_8$),



$R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-$ alquilo(C_1-C_6), $alquil(C_1-C_6)-S(O)_m$,
 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ $alquilo(C_1-C_6)$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{16}S(O)_mR^{16}N$
 $alquilo(C_1-C_6)$ donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona
 independientemente entre hidrógeno o $alquilo(C_1-C_6)$; o un grupo de la fórmula



5

II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b , c , e , f , y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N-ciano)-$;

10 Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente
 entre el grupo consistente en hidrógeno o $alquilo(C_1-C_6)$ opcionalmente
 sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxilo(C_1-C_6), acil(C_1-
 15 C_6)-amino, $alquil(C_1-C_6)$ -amino, $(alquil(C_1-C_6))_2$ amino, ciano, cianoalquilo(C_1-
 C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo,
 $alquilo(C_1-C_6)$, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6),
 $alquil(C_1-C_6)$ -amino, $(alquil(C_1-C_6))_2$ amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-

20 $CO-NH$, $alquil(C_1-C_6)$ amino- $CO-$, alquénilo(C_2-C_6), alquínilo(C_2-C_6), $alquil(C_1-$

709
208

C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-
 alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6),
 trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-
 alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6),
 5 aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-
 C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-alquilo(C_1-C_6)$,
 $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquil(C_1-C_6)-S(O)_m, alquil(C_1-C_6)-
 S(O)_m-alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m-alquilo(C_1-C_6)$, $R^{15}S(O)_m$
 $R^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N-alquilo(C_1-C_6)$ donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16}
 10 se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

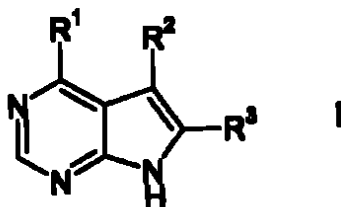
Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo
 compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi,
 alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C_1-C_6),
 alcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo
 15 están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre
 halo, hidroxilo, carboxi, aminoalquil(C_1-C_6)-tio, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-
 C_6))₂amino, heteroarilo(C_5-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6) o
 arilo(C_6-C_{10}); o cada uno de R^2 y R^3 son independientemente cicloalquilo(C_3-
 C_{10}), cicloalcoxi(C_3-C_{10}), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aril(C_6-C_{10})-
 20 amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})-tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-
 sulfinilo, alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, aril(C_6-C_{10})-sulfonilo, acilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-
 CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-, heteroarilo(C_5-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_6)
 o arilo(C_6-C_{10}), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están
 opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-CO-
 25 NH-, alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-

20
9/04

- CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₈), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₈), carboxialcoxi(C₁-C₈), benciloxycarbonilalcoxi(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)carbonil-alcoxi(C₁-C₈), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, alquil(C₁-C₈)-amino-alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-alquilo(C₁-C₈), hidroxil, alcoxi(C₁-C₈), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₈)carbonil-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH, alquil(C₁-C₈)-CO-NH, clano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-NH, (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH, aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

eficaz en el tratamiento de tal afección.

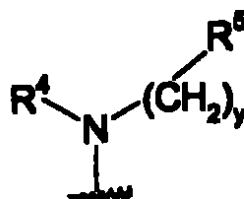
12. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplante de piel en un mamífero, incluyendo un ser humano que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula



211
210

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R^1 es un grupo de fórmula

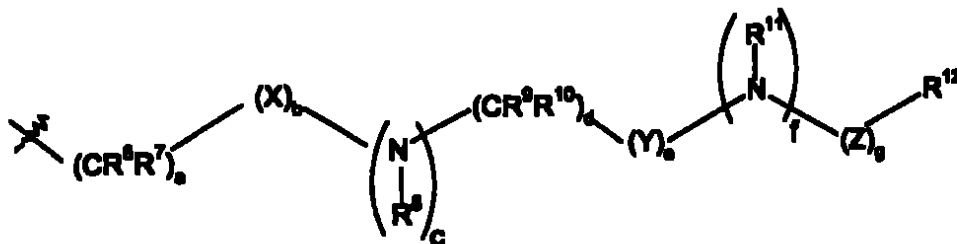


en la que y es 0, 1 o 2;

- 5 R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_4), aciloxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) o acil(C_1-
- 10 C_6)-amino; o R^4 es cicloalquilo(C_3-C_{10}), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometil-alquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino.
- 15 R^5 es heterocicloalquilo(C_2-C_6) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxilo, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6),
- 20 hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil-(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6),

224

- alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆),
 C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆),
 R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m,
 R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N
 5 alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona
 independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula



II

- en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;
 cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;
 10 d es 0, 1, 2, o 3;
 X es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;
 Y es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y
 Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)_n donde n es 0, 1, o 2;
 Cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente
 15 entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente
 sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, acloxi(C₁-C₆), acil(C₁-
 C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, clano, clanoalquilo(C₁-
 C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino;
 R¹² es carboxil, clano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo,
 20 alquilo(C₁-C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆),

213
242

alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), acloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆),

5 trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino-acilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, alquil(C₁-C₆)-

10 S(O)_m-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_m R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

Cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi,

15 alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, carboxi, aminoalquil(C₁-C₆)-tio, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, heteroarilo(C₅-C₆), heterocicloalquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o

20 arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-amino, alquil(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₆)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfinilo, alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₆), heterocicloalquilo(C₂-C₆)

25 o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están

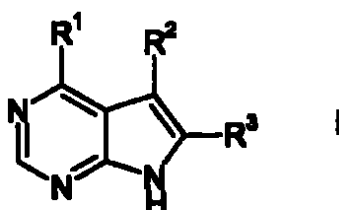
214
213

opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₆), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₆), carboxialcoxi(C₁-C₆), benciloxycarbonilalcoxi(C₁-C₆),
 5 alcoxi(C₁-C₆)-carbonil-alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxil, alcoxi(C₁-C₆), carboxil, carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-,
 10 ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆),
 15 aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

eficaz en el tratamiento de tal afección.

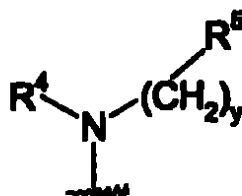
20

13. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo de trasplante celular (hepatocitos, células beta-pancreáticas, células troncales, miocitos neurales y cardiacos) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula

25
9/11

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R^1 es un grupo de fórmula



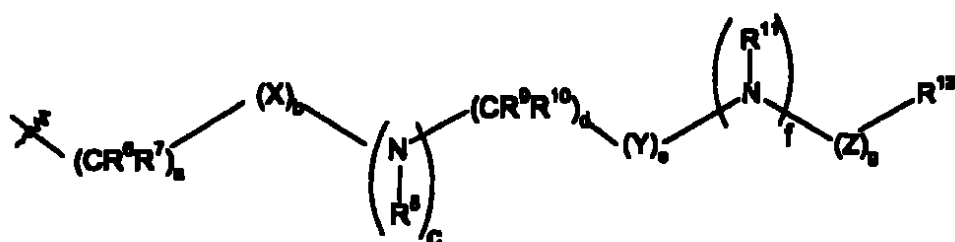
5 en la que y es 0, 1 o 2;

R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, alcoxi(C_1-C_4), acloxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, 10 (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, nitró, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino; o R^4 es cicloalquilo(C_3-C_{10}), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, acloxi(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometil-alquilo(C_1-C_6), nitró, nitróalquilo(C_1-C_6) o 15 acil(C_1-C_6)-amino.

R^5 es heterocicloalquilo(C_2-C_6) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxil, ciano, amino, deuterio, hidroxil, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-, 20 alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, aminoalquilo(C_1-C_6),

26/2/15

hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), acloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆),
 nitro, clanoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo,
 trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil-(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-
 5 C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆),
 R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m,
 R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N
 alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona
 independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula



10

II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

X es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;

15 Y es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)_n donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente
 entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente
 sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, acloxi(C₁-C₆), acil(C₁-
 20 C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, clanoalquilo(C₁-
 C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino;

217
2/16

R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)amino-CO-, alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), acloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6), aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-alquilo(C_1-C_6)$, $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquil(C_1-C_6)-S(O)_m, alquil(C_1-C_6)-S(O)_m-alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m-alquilo(C_1-C_6)$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N-alquilo(C_1-C_6)$ donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxi, alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxil, carboxi, aminoalquil(C_1-C_6)-tio, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, heteroarilo(C_5-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_9) o arilo(C_6-C_{10}); o cada uno de R^2 y R^3 son independientemente cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalcoxi(C_3-C_{10}), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aril(C_6-C_{10})-amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})-tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, aril(C_6-C_{10})-sulfonilo, acilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-

- CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₉) o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-CO-NH-, alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈),
- 5 alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₈), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₈), carboxialcoxi(C₁-C₈), benciloxycarbonilalcoxi(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonil-alcoxi(C₁-C₈), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilamino, alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, alquil(C₁-C₈)-amino-alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-alquilo(C₁-C₈),
- 10 hidroxi, alcoxi(C₁-C₈), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₈)-carbonil-alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-NH-
- 15 alquilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)-sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);
- 20 C₈), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

eficaz para el tratamiento de tal afección.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo compuesto por:

219
8/18

Metil-[4-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

Éster metílico del ácido 4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico;

5 **3,3,3-Trifluoro-1-{4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}propan-1-ona;**

Dimetilamida del ácido 4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico;

10 **Éster etílico del ácido ((4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carbonil)-amino)-acético;**

3-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrilo;

3,3,3-Trifluoro-1-{4-metil-3-[metil-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}propan-1-ona;

15 **1-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-but-3-in-1-ona;**

1-{3-[(5-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

20 **1-{3-[(5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-piperidin-1-il}-propan-1-ona;**

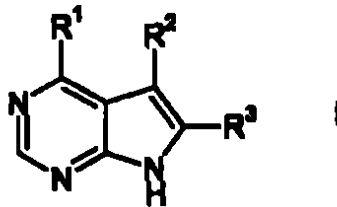
N-ciano-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-N'-propil-piperidin-1-carboxamida;

N-ciano-4,N',N'-trimetil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxamida;

20
21

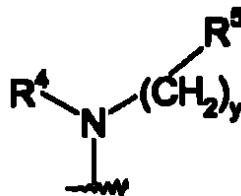
- Metil-[(3*R*,4*R*)-4-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-(7*H*-
 pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amina;
- Éster metílico del ácido (3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico;
- 5 3,3,3-Trifluoro-1-[(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-
 amino]-piperidin-1-il]propan-1-ona;
- Dimetilamida del ácido (3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico;
- Éster etílico del ácido [(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-
 10 *d*]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carbonil]-amino)-acético;
- 3-[(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amino]-
 piperidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo;
- 3,3,3-Trifluoro-1-[(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]propan-1-ona;
- 15 1-[(3*R*,4*R*)-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amino]-
 piperidin-1-il]-but-3-in-1-ona;
- 1-[(3*R*,4*R*)-3-[(5-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-
 piperidin-1-il]-propan-1-ona;
- 1-[(3*R*,4*R*)-3-[(5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-
 20 metil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;
- (3*R*,4*R*)-*N*-ciano-4-metil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amino]-
N'-propil-piperidin-1-carboxamida; y
- (3*R*,4*R*)-*N*-ciano-4-*N'*,*N'*-Trimetil-3-[metil-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-
 amino]-piperidin-1-carboxamida.

15. Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo de trasplante agudo o hiperagudo de corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado, útero, articulaciones, médula ósea, extremidades, córnea y piel en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho
- 5 mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula:



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R¹ es un grupo de fórmula



- 10 en la que y es 0, 1 o 2;

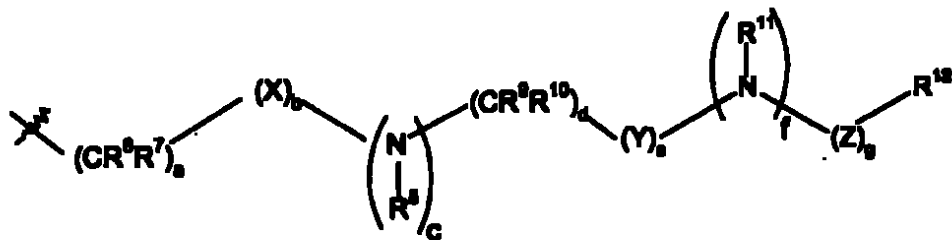
R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), aciloxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometil-alquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o

15

20 acil(C₁-C₆)-amino.

22
22

R^5 es heterocicloalquilo(C_2-C_9) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo(C_1-C_8), alcoxi(C_1-C_8), halo, acilo(C_1-C_8), alquil(C_1-C_8)-amino, aminoalquilo(C_1-C_8), alcoxi(C_1-C_8)-CO-NH, alquil(C_1-C_8)-amino-CO-,
 5 alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), alquil(C_1-C_8)-amino, aminoalquilo(C_1-C_8), hidroxialquilo(C_1-C_8), alcoxi(C_1-C_8)-alquilo(C_1-C_8), aciloxi(C_1-C_8)-alquilo(C_1-C_8), nitro, cianoalquilo(C_1-C_8), haloalquilo(C_1-C_8), nitroalquilo(C_1-C_8), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_8), acil(C_1-C_8)-amino, acil-(C_1-C_8)-amino-alquilo(C_1-C_8),
 10 alcoxil(C_1-C_8)-acil(C_1-C_8)-amino, aminoacilo(C_1-C_8), aminoacil(C_1-C_8)-alquilo(C_1-C_8), alquil(C_1-C_8)-aminoacilo(C_1-C_8), (alquil(C_1-C_8))₂amino-acilo(C_1-C_8), $R^{15}R^{16}N$ -CO-O-, $R^{15}R^{16}N$ -CO-alquilo(C_1-C_8), alquil(C_1-C_8)-S(O)_m, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ alquilo(C_1-C_8), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ alquilo(C_1-C_8) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_8); o un grupo de la fórmula



15

II

en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

X es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;

20 Y es S(O)_n donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)_n donde n es 0, 1, o 2;

Cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino;

R¹² es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₆), trifluorometilalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), aciloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino-acilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m-alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

Cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxi, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre

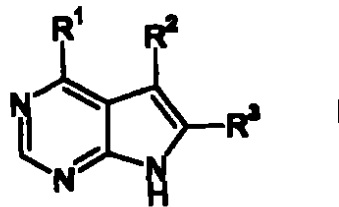
halo, hidroxí, carboxi, aminoalquilo(C₁-C₆)-tio, alquilo(C₁-C₆)-amino, (alquilo(C₁-C₆))₂amino, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₉), cicloalquilo(C₃-C₉) o arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquilo(C₁-C₆)-amino, (alquilo(C₁-C₆))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-amino, alquilo(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquilo(C₁-C₆)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfinilo, alquilo(C₁-C₆)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₉) o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-, alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₆), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₆), carboxialcoxi(C₁-C₆), benciloxycarbonilalcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)carbonil-alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, alquilo(C₁-C₆)-amino, (alquilo(C₁-C₆))₂amino, alquilo(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquilo(C₁-C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxí, alcoxi(C₁-C₆), carboxi, carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquilo(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquilo(C₁-C₆)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), (alquilo(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-sulfonilo, alquilo(C₁-C₆)sulfonilamino, alquilo(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-

273/921

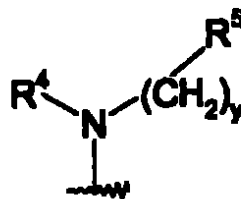
alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), heteroarilo(C₅-C₈) o heterocicloalquilo(C₂-C₈);

eficaz en el tratamiento del tal afección.

- 5 16. Un procedimiento para tratar o prevenir enfermedad de huésped frente a injerto aguda o crónica (GVHD) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula



- 10 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que
R¹ es un grupo de fórmula

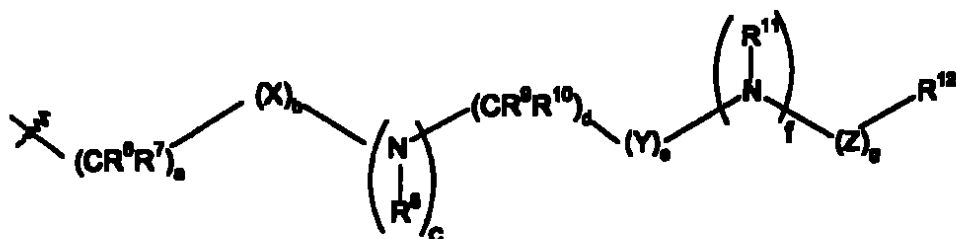


en la que y es 0, 1 o 2;

- R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₈),
15 alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), aciloxi(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, cloro, nitro, alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) o acil(C₁-C₈)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está

opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo(C₁-C₆), trifluorometil-alquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino.

- 5 R⁵ es heterocicloalquilo(C₂-C₆) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxil, ciano, amino, deuterio, hidroxil, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆),
 10 hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), aciloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, cianoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil-(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆),
 15 R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula



II

- 20 en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;
 cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2, o 3;

X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N\text{-ciano})-$;

Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

- 5 Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;
- 10 R^{12} es carboxilo, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)amino-CO-, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), aciloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6), aminoacil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-acilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-acilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N\text{-CO-O-}$, $R^{15}R^{16}N\text{-CO-alquilo}(C_1-C_6)$,
- 15 $R^{15}C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m$, alquil(C_1-C_6)- $S(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ -alquilo(C_1-C_6), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ -alquilo(C_1-C_6) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

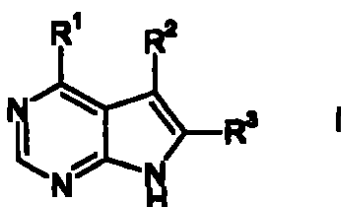
- 25 Cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxilo,

alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo
 están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre
 halo, hidroxilo, carboxilo, aminoalquil(C₁-C₆)-tio, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-
 5 C₆))₂amino, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o
 arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-
 C₁₀), cicloalcoxi(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-
 amino, alquil(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₆)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-
 sulfinilo, alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-
 10 CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₉), heterocicloalquilo(C₂-C₆)
 o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están
 opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-CO-
 NH-, alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-
 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi(C₁-C₆), carboxilo,
 15 carboxialquilo(C₁-C₆), carboxialcoxi(C₁-C₆), benciloxycarbonilalcoxi(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)carbonil-alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₆),
 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, alquil(C₁-
 C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-
 C₆))₂amino-alquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), carboxilo, carboxialquilo(C₁-C₆),
 20 alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonil-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-
 NH-, alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C₅-C₉), amino-CO-NH-,
 alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-
 CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-
 alquilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-
 25 CO-NH-alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-

C₈)-sulfonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₈), heteroarilo(C₅-C₉) o heterocicloalquilo(C₂-C₉);

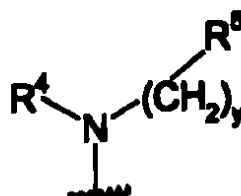
5 eficaz para el tratamiento de tal afección.

17. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir el rechazo de transplantes crónicos de corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, Intestino delgado, útero, articulaciones, médula ósea, extremidades, córnea y piel en un
10 mamífero, incluyendo un ser humano que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula:



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R¹ es un grupo de fórmula



15

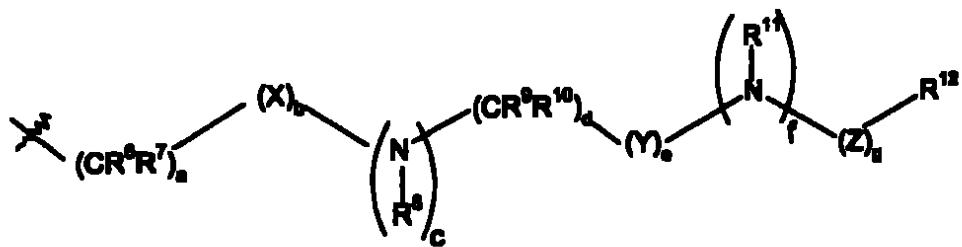
en la que y es 0, 1 o 2;

R⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio,

hidroxi, amino, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₄), aciloxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, nitro, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino; o R⁴ es cicloalquilo(C₃-C₁₀), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxi, amino, trifluorometilo, aciloxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, clanoalquilo(C₁-C₆), trifluorometil-alquilo(C₁-C₆), nitro, nitroalquilo(C₁-C₆) o acil(C₁-C₆)-amino.

R⁵ es heterocicloalquilo(C₂-C₆) donde los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxi, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halo, acilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, aminoalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), aciloxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), nitro, clanoalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), nitroalquilo(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil-(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, aminoacilo(C₁-C₆), aminoacil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-aminoacilo(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acilo(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m alquilo(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N alquilo(C₁-C₆) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); o un grupo de la fórmula

23bD



II

- en la que a es 0, 1, 2, 3, o 4;
 cada uno de b, c, e, f, y g es independientemente 0 o 1;
 d es 0, 1, 2, o 3;
 5 X es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; oxígeno, carbonilo o $-C(=N\text{-ciano})-$;
 Y es $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2; o carbonilo; y
 Z es carbonilo, $C(O)O-$, $C(O)NR-$ o $S(O)_n$ donde n es 0, 1, o 2;

- Cada uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo consistente en hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente
 10 sustituido con deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxil(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroalquilo(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)-amino;

- R^{12} es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxil, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_6), trifluorometilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, acilo(C_1-C_6),
 15 alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)amino-CO-, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), acloxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), nitro, cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), nitroalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-
 20 alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-acil(C_1-C_6)-amino, aminoacilo(C_1-C_6),

aminoacil(C₁-C₈)-alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-amino-acilo(C₁-C₈), (alquil(C₁-C₈))₂amino-acilo(C₁-C₈), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, alquil(C₁-C₈)-S(O)_m, alquil(C₁-C₈)-S(O)_m-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵ R¹⁶NS(O)_m-alquilo(C₁-C₈), R¹⁵S(O)_m R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo(C₁-C₈) donde m es 0, 1 o 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona Independientemente entre hidrógeno o alquilo(C₁-C₈);

Cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxil, nitro, carboxil, alquenoil(C₂-C₈), alquinoil(C₂-C₈), trifluorometil, trifluorometoxi, alquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₁₀) donde los grupos alquilo, alcoxil o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxil, carboxil, aminoalquil(C₁-C₈)-tio, alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, heteroarilo(C₅-C₈), heterocicloalquilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o arilo(C₆-C₁₀); o cada uno de R² y R³ son independientemente cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalcoxil(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₈)-amino, (alquil(C₁-C₈))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-amino, alquil(C₁-C₈)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₈)-sulfinilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfinilo, alquil(C₁-C₈)-sulfonilo, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilo, acilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-amino-CO-, heteroarilo(C₅-C₈), heterocicloalquilo(C₂-C₈) o arilo(C₆-C₁₀), donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo(C₁-C₈), alquil(C₁-C₈)-CO-NH-, alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-, alquil(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-CO-NH-alcoxil(C₁-C₈), carboxil, carboxialquilo(C₁-C₈), carboxialcoxil(C₁-C₈), bencloxicarbonilalcoxil(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)carbonil-alcoxil(C₁-C₈), arilo(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₈), alcoxil(C₁-C₈)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcoxil(C₁-C₈)-carbonilamino, alquil(C₁-

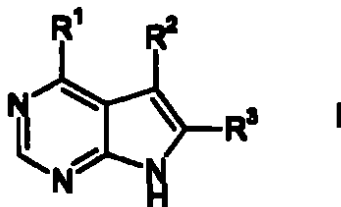
- C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-alquilo(C_1-C_6), hidroxí, alcoxi(C_1-C_6), carboxi, carboxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonil-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C_5-C_9), amino-CO-NH-,
 5 alquil(C_1-C_6)-amino-CO-NH-, (alquil(C_1-C_6))₂amino-CO-NH-, aril(C_6-C_{10})-amino-CO-NH-, heteroaril(C_5-C_9)-amino-CO-NH-, alquil(C_1-C_6)-amino-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))₂amino-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-amino-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)-amino-CO-NH-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilamino, aril(C_6-C_{10})sulfonilamino-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino-alquilo(C_1-C_6), heteroarilo(C_5-C_9) o heterocicloalquilo(C_2-C_9);

eficaz en tales trastornos o afecciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

234
235

Resumen

Un procedimiento para tratar o prevenir el rechazo crónico de trasplantes de órganos que comprende administrar un compuesto de fórmula:



5 en la que R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

231
235

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
c/o Lawrence Jackie
PFIZER, Inc. MS 8260-1615
Eastern Point Road,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 5 de diciembre de 2005, Pfizer Inc. Departamento de Patentes Groton

Fecha de expedición: 22.11.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32063A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/004034
Fecha de presentación internacional: 06.12.2004
Fecha de prioridad: 17.12.2003
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

- 1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.**
- 2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.**
- 3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.**

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

236

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Janzing, M.
Tel: + 31 70 340-4140

926
237

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32063A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/004034
Fecha de presentación internacional: 06.12.2004
Fecha de prioridad: 17.12.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61K 31/00.
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 12 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

23/11/05

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☒ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 17.01.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 22.11.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas

Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Bazzanini, R.

Tel: + 31 70 340-

239

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 42 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 17 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

740
269

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 1, 14, 17 (parcialmente, hasta donde se relaciona la invención 1); 2-13, 15-17 (ningún examen relacionado hasta la invención 2-26)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 1, 14 con respecto a la aplicación industrial (Regla 67.1 (iv) del PCT) en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1, 17 (hasta donde se relaciona la invención 1)
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel ☐ no se presentó

241
2/10

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☒ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. IV Falta de unidad de Invención

1. ☒ En respuesta al requerimiento para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales, el solicitante:

- ☐ ha limitado las reivindicaciones
- ☐ ha pagado tasas adicionales
- ☐ ha pagado tasas adicionales bajo protesta
- ☒ no ha limitado las reivindicaciones ni pagado las tasas adicionales.

2. ☐ Esta Administración considera que no se cumple la exigencia de unidad de la invención por los motivos indicados a continuación, y con forme a la Regla 68.1, decide no requerir al solicitante para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales.

3. Esta Administración considera que el requerimiento de unidad de invención según las reglas 13.1, 13.2 y 13.3:

- ☐ se cumple
- ☒ no se cumple por las siguientes razones:

Ver hoja adjunta

4. En consecuencia, el presente informe se ha establecido con relación a las partes siguientes de la solicitud internacional:

☐ todas las partes de la solicitud

242
9/11

- ☒ las partes relativas a la reivindicaciones Nos. 1, 14 (completamente), 17 (parcialmente).

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones -
	No: Reivindicaciones 1, 14, 17
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones -
	No: Reivindicaciones 1, 14, 17
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 17
	No: Reivindicaciones -

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

Ítem III

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

III- 1. Las presentes reivindicaciones 1 y 17 han sido objeto de una búsqueda incompleta.

Las presentes reivindicaciones 1 y 17 se relacionan con un número extremadamente grande de posibles compuestos.

Sin embargo, una sustentación dentro del marco del Artículo 6 del PCT y una divulgación dentro del marco del Artículo 5 del PCT están por encontrarse para solo una pequeña porción de los compuestos reivindicados. En el presente caso, las reivindicaciones carecen tanto de sustentación y la solicitud carece tanto de divulgación que es imposible una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado. De manera consecuente, la búsqueda para el primer invento ha sido realizada para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen estar sustentadas y divulgadas, principalmente aquellas partes que se relacionan a las pirrolo[2,3- d]pirimidinas específicas divulgadas en la reivindicación 14.

III- 2. Se llama la atención del Solicitante al hecho que el presente concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial se refiere solamente a la materia de la cual se llevó a cabo un Reporte de Búsqueda Internacional. No se emitirá ningún concepto de aquella materia no cubierta por el Reporte de Búsqueda (Regla 66.1(e) del PCT).

III- 3. La materia de las reivindicaciones 1 y 14 se relaciona con un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, lo cual esta Autoridad considera cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: CHANGELIAN, PAUL S. ET AL: "Prevention of Organ Allograft Rejection by a Specific Janus Kinase 3 Inhibitor", SCIENCE (WASHINGTON, DC, UNITED STATES), 302, 875- 878 CODEN: SCIEAS; ISSN: 0036- 8075, 5646, XP008044166

D2: BORIE, DOMINIC C. ET AL: "JAK3 inhibition as a new concept for immune suppression" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (THOMSON CURRENT DRUGS), 4(11), 1297- 1303 CODEN: COIDAZ; ISSN: 1472- 4472, 2003, XP008044170

D3: US 2001/053782 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 20 de diciembre de 2001

Ítem IV

Carencia de Unidad de Invención

IV- 1. Esta Autoridad considera que existen 26 inventos abarcadas en las reivindicaciones tal como sigue:

Invento 1. Reivindicaciones 1 y 14 (completamente), 17 (parcialmente)

2A4
##B

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante de corazón en un mamífero.

Invento 2. Reivindicaciones 2 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante pulmonar en un mamífero.

Invento 3. Reivindicaciones 3 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante hepático en un mamífero.

Invento 4. Reivindicaciones 4 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante renal en un mamífero.

Invento 5. Reivindicaciones 5 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante pancreático en un mamífero.

Invento 6. Reivindicaciones 6 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante de intestino delgado en un mamífero.

Invento 7. Reivindicaciones 7 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante uterino en un mamífero.

Invento 8. Reivindicaciones 8 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante articular en un mamífero.

Invento 9. Reivindicaciones 9 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante de médula ósea en un mamífero.

Invento 10. Reivindicaciones 10 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante de extremidad en un mamífero.

Invento 11. Reivindicaciones 11 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante de cornea en un mamífero.

Invento 12. Reivindicaciones 12 (completamente), 17 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante de piel en un mamífero.

Invento 13. Reivindicaciones 13 (completamente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo crónico de trasplante celular en un mamífero.

Invento 14. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo de trasplante de corazón en un mamífero.

Invento 15. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo de trasplante pulmonar en un mamífero.

Invento 16. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo de trasplante hepático en un mamífero.

Invento 17. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo de trasplante renal en un mamífero.

245
2/14

Invento 18. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo de trasplante pancreático en un mamífero.

Invento 19. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo de trasplante de intestino delgado en un mamífero.

Invento 20. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo de trasplante uterino en un mamífero.

Invento 21. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo de trasplante articular en un mamífero.

Invento 22. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo por trasplante de médula ósea en un mamífero.

Invento 23. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo por trasplante de extremidad en un mamífero.

Invento 24. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo por trasplante de córnea en un mamífero.

Invento 25. Reivindicaciones 15 (parcialmente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o hiperagudo por trasplante de piel en un mamífero.

Invento 26. Reivindicaciones 16 (completamente)

El uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de la enfermedad injerto versus huésped (GVHD) aguda o crónica en un mamífero.

IV- 2. No se encuentran vinculados entre si para formar un concepto inventivo general único (Regla 13.1 del PCT) por las siguientes razones:

El problema a resolverse por la presente solicitud es proporcionar un enfoque para el tratamiento o la prevención de rechazo crónico, agudo o hiperagudo por trasplante de órganos (corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado, útero, articulaciones, médula ósea, extremidades, córnea, piel) o trasplante celular, o enfermedad injerto versus huésped aguda/crónica (EIVH). La solución propuesta es el uso de pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la fórmula Markush (I) los cuales son inhibidores de la proteinquinasa JAK3, basado en asumir que el bloqueo de señales por la vía JAK3 puede resultar en una inmunosupresión. El uso de un inhibidor JAK3 por sus propiedades inmunosupresoras en el tratamiento de rechazo por trasplantes, representa la característica técnica que podría, a priori, unificar los diferentes inventos 1- 26 enumerados anteriormente.

IV- 3. Sin embargo, varios inhibidores JAK3 ya han sido divulgados para el tratamiento de rechazos a trasplantes (corazón, médula ósea, riñón, islote pancreático) y EIVH: D1 divulga CP- 690,550 (una pirrolopirimidina que entra bajo la definición de la fórmula Markush (I) y que se menciona en la reivindicación 14 de la presente solicitud), como un inhibidor oralmente activo de la tirosinquinasa JAK3, el cual ha

demostrado prolongar significativamente la supervivencia en un modelo murino de trasplante de corazón y en simios cynomolgus receptores de trasplantes renales. D2 divulga la crítica relevancia de enfocarse en JAK3 con el fin de lograr una inmunosupresión donde se necesite, es decir en células que estén activamente participando en rechazo, sin resultar con efectos por fuera de estas poblaciones celulares. Un ejemplo de un potente y selectivo inhibidor de JAK3 es el CP- 690550 desarrollado por Pfizer, Inc., el cual significativamente mejoró la supervivencia en un modelo murino luego de un trasplante de corazón y en un modelo preclínico de trasplante renal en simios, con un buen perfil de seguridad. Otros ejemplos incluyen el AG- 490, el cual produjo una prolongación modesta relacionada con la dosis en la supervivencia de ratas con aloinjerto cardíaco heterotópico; el PNU- 156804, el cual mejoró la supervivencia de un injerto en un modelo de alotrasplante de corazón en rata; el WHI- P131 el cual previno una EIVH aguda y mortal en una incompatibilidad del complejo mayor de histocompatibilidad en ratones, por lo tanto sugiriendo que este compuesto podría mejorar la supervivencia luego de un trasplante de médula ósea; anticuerpos monoclonales, los cuales prolongaron la supervivencia de recipientes de aloinjertos de islotes al compararlos con controles.

La US 2001/053782 A1 divulga el uso de inhibidores JAK3 que tienen la misma fórmula Markush, incluyendo los primeros 12 compuestos de la reivindicación 14 de la presente solicitud (ver los compuestos de la reivindicación 20), para el tratamiento de rechazo a trasplantes de órganos y xenotrasplantes.

IV- 4. De manera consecuente, la idea de utilizar inhibidores JAK3 en el tratamiento de rechazo por trasplantes o EIVH no puede servir más como característica técnica especial que proporciona un concepto inventivo general único que enlaza las diferentes invenciones 1- 26 entre sí.

En la presente solicitud, no se pueden distinguir características técnicas adicionales que puedan considerarse como "característica técnica especial" involucradas en la relación técnica entre las diferentes invenciones. De manera consecuente, la presente solicitud carece de unidad de invención y las diferentes soluciones que no hacen parte de un concepto inventivo común se identifican como las diferentes materias expuestas anteriormente. Cada una de las invenciones enumeradas es una invención distinta, caracterizada por su propia característica técnica especial, definiendo así la contribución que cada una de las invenciones reivindicadas, consideradas como un todo, hace sobre el estado de la técnica anterior.

IV- 3. El Solicitante no ha cancelado sumas adicionales y por lo tanto, el presente concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial se relaciona únicamente con la materia de la primera invención objeto de la búsqueda definida anteriormente.

Ítem V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

V- 1. NOVEDAD (Artículo 33(1) y 33(2) del PCT)

La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, puesto que la materia de las reivindicaciones 1, 14, y 17 no es novedosa dentro del marco del Artículo 33(2) del PCT.

V- 1.1. La presente reivindicación 17 se relaciona con un uso médico de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I). Se llama la

247
2/10

atención del Solicitante al hecho de que sustancias o composiciones conocidas solo pueden ser patentadas para un uso en tratamiento médico o para uso como medicamento si la sustancia o composición conocida no hubiera sido divulgada para uso en terapia ("primer uso médico"). Las mismas sustancias o composiciones no pueden subsecuentemente ser patentadas para ningún otro uso de ese tipo (ver GL C- IV, 4.2) y el indicio de una aplicación posterior no puede establecer novedad. Por lo tanto, cualquier documento que describa el uso de los compuestos reivindicados en terapia desvirtuarían la novedad de dichas reivindicaciones.

V- 1.2. Con base en la divulgación de D1- D3 según lo expuesto en el punto IV- 3 anteriormente, se encuentra que D1 y D2 desvirtúan la novedad de las reivindicaciones 1, 14 y 17 y D3 desvirtúa la novedad de la reivindicación 17.

V- 2. NIVEL INVENTIVO (Artículo 33(1) y 33(3) del PCT)

La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, puesto que la materia de las reivindicaciones 1, 14 y 17 no posee nivel inventivo dentro del marco del Artículo 33(3) del PCT.

V- 2.1. El uso de un inhibidor JAK3 por sus propiedades inmunosupresoras en el tratamiento de rechazos por trasplantes ya es bastante conocido a partir de D1- D3 tal como se reporta arriba (ver el punto IV- 3). En particular, los antecedentes D1 y D2 divulgan la prolongación significativa de la supervivencia en un modelo murino sujeto a trasplante de corazón y en simios cynomolgus receptores de trasplantes renales, al ser tratados con el derivado de pirrolo[2,3- d]pirimidina, el CP- 690550. Dicho compuesto ha sido desarrollado por Pfizer y se reporta en ser un inhibidor de la tirosinquinasa citoplásmica JAK3.

El antecedente D3 se relaciona con pirrolo[2,3- d]pirimidinas de la misma fórmula Markush (I) divulgada en la presente solicitud de patente. Dichos compuestos aparentemente son inhibidores de JAK3 y como tal son útiles como agentes inmunosupresores, por ejemplo, para trasplantes de órganos y xenotrasplantes. Entre los compuestos específicos divulgados en la reivindicación 20 de D3, un compuesto que corresponde a CP- 690550 también se menciona (ver la reivindicación 20, sexto compuesto, es decir, el derivado de propionitrilo).

Por lo tanto, al enfrentarse con el problema de encontrar alternativas para el tratamiento de rechazos por trasplantes de corazón, aquella persona capacitada podría, conociendo el efecto del inhibidor de JAK3 de pirrolo[2,3- d]pirimidina (CP- 690550) reportado en los antecedentes D1 y D2, intentar usar otros inhibidores de JAK3 de pirrolo[2,3- d]pirimidina, como aquellos de la fórmula (I) divulgados en D3, sin ningún esfuerzo inventivo, y por consiguiente llegar a la solución propuesta por la presente solicitud. Por lo tanto, no puede reconocerse ningún nivel inventivo para las reivindicaciones 1, 14 y 17.

V- 3. APLICACIÓN INDUSTRIAL (Artículo 33(4) del PCT)

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1 y 14 de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede estar sujeta a la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia de las reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en tratamiento médico, pero si permite, sin embargo, reivindicaciones sobre un compuesto conocido en su primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

COPY

PATENT COOPERATION TREATY

2486 E 211
5
JHFrom the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o Lawrence, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1815
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

DEC 5 2005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

22.11.2005

Applicant's or agent's file reference
PC32083A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/004034International filing date (day/month/year)
06.12.2004Priority date (day/month/year)
17.12.2003Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

249
H8

Applicant's or agent's file reference PC32063A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAA16
International application No. PCT/B2004/004034		International filing date (day/month/year) 06.12.2004		Priority date (day/month/year) 17.12.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/00				
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. 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 36. 2. This REPORT consists of a total of 12 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 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 70.16 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 17.01.2005		Date of completion of this report 22.11.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl Fax +31 70 340 - 3016		Authorized Officer Bazzanini, R Telephone No. +31 70 340- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/004034

50
2/14

Box No. 1 Basis 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

1-42 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 as originally filed

- ☐ 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/IB2004/004034

251
950

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. 1,14,17 (partially, as far as relating to invention 1); 2-13, 15-17 (not examined as far as relating to inventions 2-26)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1,14 with respect to industrial application (Rule 67.1(iv) PCT) 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. 1,17 (as far as relating to invention 1)
- ☐ 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

52
295

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/004034

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:
- ☐ restricted the claims.
 - ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☒ neither restricted nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1, 14 (completely), 17 (partially) .

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	-
	No: Claims	1,14,17
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1,14,17
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	17
	No: Claims	-

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

25/8/04

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2004/004034

Box No. VI Certain documents cited

- 1. Certain published documents (Rule 70.10)
and / or
- 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)
see separate sheet

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

International application No.

PCT/IB2004/004034

Re Item III

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

III-1. Present claims 1,17 have been the object of an incomplete search.

Present claims 1,17 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search for the first invention has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the specific pyrrolo[2,3-d]pyrimidines disclosed in claim 14.

III-2. The Applicant's attention is drawn to the fact that the present opinion expressed as to the novelty, inventive step and industrial applicability refers only to the matter for which an International Search Report has been drawn up. No opinion will be carried out in respect of subject-matter which was not covered by the Search Report (Rule 66.1(e) PCT).

III-3. The subject matter of claims 1 and 14 relates to a method of treatment of human/animal body, which is 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 these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Reference is made to the following documents:

- D1: CHANGELIAN, PAUL S. ET AL: "Prevention of Organ Allograft Rejection by a Specific Janus Kinase 3 Inhibitor" SCIENCE (WASHINGTON, DC, UNITED STATES) , 302, 875-878 CODEN: SCIEAS; ISSN: 0036-8075, 5646, XP008044166
- D2: BORIE, DOMINIC C. ET AL: "JAK3 inhibition as a new concept for immune suppression" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (THOMSON CURRENT DRUGS) , 4(11), 1297-1303 CODEN: COIDAZ; ISSN: 1472-4472, 2003, XP008044170
- D3: US 2001/053782 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 20 December 2001 (2001-12-20)

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

International application No.

PCT/IB2004/004034

Re Item IV

Lack of unity of invention

IV-1. This Authority considers that there are 26 inventions covered by the claims indicated as follows:

Invention 1. Claims 1, 14 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic heart transplant rejection in a mammal.

Invention 2. Claims 2 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic lung transplant rejection in a mammal.

Invention 3. Claims 3 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic liver transplant rejection in a mammal.

Invention 4. Claims 4 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic kidney transplant rejection in a mammal.

Invention 5. Claims 5 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic pancreas transplant rejection in a mammal.

Invention 6. Claims 6 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic small-intestine transplant rejection in a mammal.

Invention 7. Claims 7 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic uterus transplant rejection in a mammal.

Invention 8. Claims 8 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic joints transplant rejection in a mammal.

Invention 9. Claims 9 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic bone marrow transplant rejection in a mammal.

Invention 10. Claims 10 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic limb transplant rejection in a mammal.

2508
2/3

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

International application No.

PCT/IB2004/004034

Invention 11. Claims 11 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic cornea transplant rejection in a mammal.

Invention 12. Claims 12 (completely), 17 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic skin transplant rejection in a mammal.

Invention 13. Claims 13 (completely)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of chronic cellular transplant rejection in a mammal.

Invention 14. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute heart transplant rejection in a mammal.

Invention 15. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute lung transplant rejection in a mammal.

Invention 16. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute liver transplant rejection in a mammal.

Invention 17. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute kidney transplant rejection in a mammal.

Invention 18. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute pancreas transplant rejection in a mammal.

Invention 19. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute small-intestine transplant rejection in a mammal.

Invention 20. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute uterus transplant rejection in a mammal.

Invention 21. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute joints transplant rejection in a mammal.

Invention 22. Claims 15 (partially)

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

International application No.

PCT/IB2004/004034

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute bone marrow transplant rejection in a mammal.

Invention 23. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute limb transplant rejection in a mammal.

Invention 24. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute cornea transplant rejection in a mammal.

Invention 25. Claims 15 (partially)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or hyperacute skin transplant rejection in a mammal.

Invention 26. Claims 16 (completely)

Use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of formula (I) for the treatment or prevention of acute or chronic graft versus host disease (GVHD) in a mammal.

IV-2. They are not so linked as to form a single general inventive concept (Rule 13.1 PCT) for the following reasons:

The problem to be solved by the present application is to provide an approach for the treatment or the prevention of chronic, acute or hyperacute organ (heart, lung, liver, kidney, pancreas, small-intestine, uterus, joints, bone marrow, limb, cornea, skin) or cellular transplant rejection or acute/chronic graft versus host disease (GVHD).

The proposed solution is the use of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of Markush formula (I) which are inhibitors of the protein kinase JAK3, based on the assumption that a block of signalling through the JAK3 pathway may result in an immunosuppression.

The use of a JAK3 inhibitor for its immunosuppressant properties in the treatment of transplant rejection, represents the technical feature which may, a priori, unify the different inventions 1-26 listed above.

IV-3. However, a number of JAK3 inhibitors have been already disclosed in the treatment of transplant rejection (heart, bone marrow, kidney, islet) and GVHD: D1 discloses CP-690,550 (a pyrrolopyrimidine falling within the meaning of Markush formula (I) and mentioned in claim 14 of the present application), as an orally active inhibitor of the tyrosine kinase JAK3, which has been found to significantly prolong survival in a murine model of heart transplantation and in cynomolgus monkeys receiving kidney transplants.

D2 discloses the extreme relevance of targeting JAK3 in order to achieve

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

International application No.

PCT/IB2004/004034

immunosuppression where it is needed, ie on cells actively participating in rejection, without resulting in any effects outside of these cell populations. An example of potent and selective inhibitor of JAK3 is given by CP-690550 developed by Pfizer Inc., which significantly improved survival in a murine model of heart transplantation and in a preclinical model of kidney transplantation in monkeys, with good safety profile. Other examples are given by AG-490, which produced a dose-related modest prolongation of heterotopic heart allograft survival in rats; by PNU-156804, which improved graft survival in a rat heart allotransplantation model; by WHI-P131, which prevented fatal acute GVHD across a major histocompatibility complex mismatch in mice, thereby suggesting that this compound may improve survival after bone-marrow transplantation; by monoclonal antibodies, which prolonged the survival of recipients of islet allografts when compared to controls.

US 2001/053782 A1 discloses the use of JAK3 inhibitors having the same Markush formula, including the first 12 compounds of claim 14 of the present application (see compounds of claim 20), for the treatment of organ transplant rejection and xeno-transplantation.

- IV-4. Consequently, the idea to use JAK3 inhibitors in the treatment of transplant rejection or GVHD cannot serve any longer as a special technical feature providing a single general inventive concept linking the different inventions 1-26 together.

In the present application no further technical features can be distinguished that can be regarded as a "special technical feature" involved in the technical relationship among the different invention. Consequently, the present application lacks unity of invention and the different solutions not belonging to a common inventive concept are identified as the different subjects listed above. Each of the inventions listed is a distinct invention, characterized by its own special technical feature, defining the contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

- IV-3. The Applicant has not paid any additional fees and therefore, the present opinion as to novelty, inventive step and industrial application relates only to the subject-matter of the searched first invention defined above.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;

25/298

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

International application No.

PCT/IB2004/004034

citations and explanations supporting such statement

V-1. NOVELTY (Article 33(1) and 33(2) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1,14,17 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

V-1.1 Present claim 17 relates to a medical use of a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I). The attention of the Applicant is drawn to the fact that known substances or compositions may only be patented for use in medical treatment or for use as a medicament if the known substance or composition were not previously disclosed for use in therapy ("first medical use"). The same substances or compositions cannot subsequently be patented for any other use of that kind (see GL C-IV,4.2) and the indication of a further application cannot establish novelty. Therefore, any document describing the use in therapy of the claimed compounds will destroy the novelty of said claims.

V-1.2. Based on the disclosure of D1-D3 as reported in point IV-3 above, D1 and D2 are found to be prejudicial to the novelty of claims 1,14,17 and D3 to the novelty of claim 17.

V-2. INVENTIVE STEP (Article 33(1) and 33(3) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1,14,17 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

V-2.1. The use of a JAK3 inhibitor for its immunosuppressant properties in the treatment of transplant rejection is already well known from D1-D3 as reported above (see point IV-3). In particular D1 and D2 disclose the significant prolongation of survival in a murine model of heart transplantation and in cynomolgus monkeys receiving kidney transplants, when treated with the pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivative CP-690550. Said compound is has been developed by Pfizer and is reported to be an inhibitor of the cytoplasmic tyrosine kinase JAK3.

D3 relates to pyrrolo[2,3-d]pyrimidines of the same Markush formula (I) disclosed in the present patent application. Said compounds are said to be inhibitors of JAK3 and as such are useful as immunosuppressive agents, e.g. for organ transplants and xeno transplantation. Among the specific compounds disclosed in claim 20 of D3, a compound corresponding to CP-690550 is also mentioned (see claim 20, sixth compound, i.e. the

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

International application No.

PCT/IB2004/004034

propionitrile derivative).

Therefore, when faced to the problem of finding alternatives to the treatment of heart transplant rejection, the skilled person would, knowing about the effect of the pyrrolo[2,3-d]pyrimidine JAK3 inhibitor CP-690550 reported in D1 and D2, attempt to use other pyrrolo[2,3-d]pyrimidine JAK3 inhibitors, such as those of formula (I) disclosed in D3, without any inventive effort, and thus arriving to the solution provided by the present application.

Therefore, no inventive step can be acknowledged for claims 1,14,17.

V-3. INDUSTRIAL APPLICATION (33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 1 and 14 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

11/11/11

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

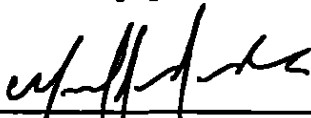
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 9 de Junio

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@rin.gov.co

262

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 261

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 56308
	Solicitud internacional	PCT/IB2004/004034
	Fecha inicio fase nacional	17/07/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1425
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

29 SET. 2006

ALIX CARMENEA CRISPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11