



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 829**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07754700 .8**
96 Fecha de presentación : **30.03.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2007752**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **Benzimidazol-2-il-pirimidinas y pirazinas moduladoras del receptor H4 de histamina.**

30 Prioridad: **31.03.2006 US 788190 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.12.2010

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Venable, Jennifer, D.;**
Edwards, James, P.;
Mapes, Christopher, M.;
Kindrachuk, David, E. y
Pippel, Daniel, J.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 348 829 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a ciertas benzimidazol-2-il- pirimidinas y pirazinas, las composiciones farmacéuticas que las contienen, y los métodos para su utilización para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones mediadas por la actividad del receptor H₄ de histamina.

Antecedentes de la Invención

El receptor H₄ de histamina (H₄R) es el receptor de histamina identificado más recientemente (para una revisión, véanse: Fung-Leung, W.-P., et al., Curr. Opin. Invest. Drugs 2004, 5(11), 1174-1183; de Esch, I.J.P., et al., Trends Pharmacol. Sci. 2005, 26(9), 462-469). El receptor se encuentra en la médula ósea y el bazo y se expresa en eosinófilos, basófilos, mastocitos (Liu, C., et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59(3), 420-426; Morse, K.L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296(3), 1058-1066; Hofstra, C.L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305(3), 1212-1221; Lippert, U., et al., J. Invest. Dermatol. 2004, 123(1), 116-123; Voehringer, D., et al., Immunity 2004, 20(3), 267-277), células T CD8⁺ (Gantner, F., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303(1), 300-307), células dendríticas, y células sinoviales humanas de pacientes con artritis reumatoide (Ikawa, Y., et al., Biol. Pharm. Bull. 2005, 28(10), 2016-2018). No obstante, la expresión en neutrófilos y monocitos está menos bien definida (Ling, P., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142(1), 161-171). La expresión del receptor está controlada al menos en parte por varios estímulos inflamatorios (Coge, F., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001, 284(2), 301-309; Morse, et

al., 2001), apoyando así que la activación del receptor H_4 influye en las respuestas inflamatorias. Debido a su expresión preferente en células inmunocompetentes, el receptor H_4 está íntimamente relacionado con las funciones reguladoras de la histamina durante la respuesta inmunitaria.

La actividad biológica de la histamina en el contexto de las enfermedades inmunológicas y autoinmunitarias está íntimamente relacionada con la respuesta alérgica y sus efectos perjudiciales, tales como inflamación. Los eventos que provocan la respuesta inflamatoria incluyen estimulación física (incluyendo trauma), estimulación química, infección, e invasión por un cuerpo extraño. La respuesta inflamatoria está caracterizada por dolor, aumento de temperatura, enrojecimiento, hinchazón, reducción de la función, o una combinación de estos.

La desgranulación de los mastocitos (exocitosis) libera histamina y conduce a una respuesta inflamatoria que puede estar caracterizada inicialmente por una reacción de pápula y eritema modulada por histamina. Una gran variedad de estímulos inmunológicos (p. ej., alérgenos o anticuerpos) y no inmunológicos (p. ej., químicos) puede ocasionar la activación, el reclutamiento, y la desgranulación de los mastocitos. La activación de los mastocitos inicia las respuestas inflamatorias alérgicas, que a su vez ocasionan el reclutamiento de otras células efectoras que contribuyen adicionalmente a la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que la histamina induce la quimiotaxis de los mastocitos de ratón (Hofstra, et al., 2003). La quimiotaxis no se produce utilizando mastocitos derivados de ratones con el receptor H_4 no funcional. Además, la

respuesta es bloqueada por un antagonista específico de H_4 , pero no por antagonistas de los receptores H_1 , H_2 o H_3 (Hofstra, et al., 2003; Thurmond, R.L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309(1),404-413). También se
5 ha investigado la migración in vivo de los mastocitos hacia la histamina y se ha demostrado que depende del receptor H_4 (Thurmond, et al., 2004). La migración de los mastocitos puede jugar un papel en la rinitis alérgica y la alergia donde se ha encontrado que aumenta el número
10 de mastocitos (Kirby, J.G., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136(2), 379-383; Crimi, E., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 144(6), 1282-1286; Amin, K., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162(6), 2295-2301; Gauvreau, G.M., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med.
15 2000, 161(5), 1473-1478; Kassel, O., et al., Clin. Exp. Allergy 2001, 31(9), 1432-1440). Además, se sabe que en respuesta a los alérgenos se produce una redistribución de mastocitos en el revestimiento epitelial de la mucosa nasal (Fokkens, W.J., et al., Clin. Exp. Allergy 1992,
20 22(7), 701-710; Slater, A., et al., J. Laryngol. Otol. 1996, 110, 929-933). Estos resultados muestran que la respuesta quimiotáctica de los mastocitos está mediada por el receptor H_4 de histamina.

25 Se ha demostrado que los eosinófilos pueden experimentar quimiotaxia hacia la histamina (O'Reilly, M., et al., J. Recept. Signal Transduction 2002, 22(1-4), 431-448; Buckland, K.F., et al., Br. J. Pharmacol. 2003, 140(6), 1117-1127; Ling et al., 2004). Utilizando
30 ligandos selectivos de H_4 , se ha demostrado que la quimiotaxis inducida por histamina de los eosinófilos está mediada por el receptor H_4 (Buckland, et al., 2003; Ling et al., 2004). La expresión sobre la superficie celular de moléculas de adherencia CD11b/CD18 (LFA-1) y
35 CD54 (ICAM-1) en eosinófilos aumenta después del

tratamiento con histamina (Ling, et al., 2004). Este aumento es bloqueado por antagonistas del receptor H₄ pero no por antagonistas del receptor H₁, H₂, o H₃.

5 El H₄R también juega un papel en las células dendríticas y en las células T. En células dendríticas derivadas de monocitos humanos, la estimulación de H₄R suprime la producción de IL-12p70 y conduce la quimiotaxis mediada por histamina (Gutzmer, R., et al.,
10 J. Immunol. 2005, 174(9), 5224-5232). También se ha informado de un papel para el receptor H₄ en células T CD8⁺. Gantner, et al., (2002) demostraron que los receptores H₄ y H₂ controlan la liberación de IL-16 inducida por histamina desde las células T CD8⁺ humanas.
15 Se ha encontrado IL-16 en el fluido broncoalveolar de asmáticos sensibilizados a alergeno o histamina (Mashikian, V.M., et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 101 (6, Parte 1), 786-792; Krug, N., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162(1), 105-111) y se considera
20 importante en la migración de las células CD4⁺. La actividad del receptor en estos tipos celulares indica un papel importante en respuestas inmunitarias adaptativas tales como las activas en las enfermedades autoinmunitarias.

25

Los antagonistas del receptor H₄ in vivo fueron capaces de bloquear la neutrofilia en modelos de peritonitis o pleuresía inducidas por zimosán (Takeshita, K., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 307(3), 1072-
30 1078; Thurmond, et al., 2004). Además, los antagonistas del receptor H₄ tienen actividad en un modelo de colitis ampliamente utilizado y bien caracterizado (Varga, C., et al., Eur. J. Pharmacol. 2005, 522(1-3), 130-138). Estos resultados apoyan la conclusión de que los antagonistas
35 del receptor H₄ tienen la capacidad de ser anti-

inflamatorios in vivo.

Otro papel fisiológico de la histamina es como
mediador del prurito y los antagonistas del receptor H₁
5 no son completamente eficaces en el campo clínico.
Recientemente, el receptor H₄ también ha sido implicado
en el rascado inducido por histamina en ratones (Bell,
J.K., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142(2), 374-380).
Los efectos de la histamina podrían ser bloqueados por
10 los antagonistas de H₄. Estos resultados apoyan la
hipótesis de que el receptor H₄ está implicado en el
prurito inducido por histamina y que los antagonistas del
receptor H₄ tendrán por lo tanto efectos positivos en el
tratamiento de la pruritis.

15 La modulación de los receptores H₄ controla la
liberación de mediadores inflamatorios e inhibe el
reclutamiento de leucocitos, proporcionando de este modo
la capacidad de prevenir y/o tratar las enfermedades y
20 afecciones mediadas por H₄, incluyendo efectos
perjudiciales de las respuestas alérgicas tales como la
inflamación. Los compuestos de acuerdo con la presente
invención tienen propiedades moduladoras del receptor H₄.
Los compuestos de acuerdo con presente invención tienen
25 propiedades de inhibición del reclutamiento de
leucocitos. Los compuestos de acuerdo con la presente
invención tienen propiedades anti-inflamatorias.

Los ejemplos de los libros de texto sobre el sujeto
30 de la inflamación incluyen: 1) Gallin, J.I.; Snyderman,
R., Inflammation: Basic Principles and Clinical
Correlates, 3^a ed.; Lippincott Williams & Wilkins:
Philadelphia, 1999; 2) Stvrtnova, V., et al.,
Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of
35 Diseases (Textbook for Medical Students); Academic Press:

New York, 1995; 3) Cecil; et al. Textbook Of Medicine, 18^a ed.; W.B. Saunders Co., 1988; y 4) Stedman's Medical Dictionary.

5 Los antecedentes y la información de revisión sobre
la inflamación y las afecciones relacionadas con la
inflamación se pueden encontrar en artículos tales como
los siguientes: Nathan, C., Nature 2002, 420(6917), 846-
852; Tracey, K.J., Nature 2002, 420(6917), 853-859;
10 Coussens, L.M., et al., Nature 2002, 420(6917), 860-867;
Libby, P., Nature 2002, 420, 868-874; Benoist, C., et
al., Nature 2002, 420(6917), 875-878; Weiner, H.L., et
al., Nature 2002, 420(6917), 879-884; Cohen, J., Nature
2002, 420(6917), 885-891; Steinberg, D., Nature Med.
15 2002, 8(11), 1211-1217.

 De este modo, los moduladores de receptores H₄ de
histamina de molécula pequeña de acuerdo con esta
invención controlan la liberación de mediadores
20 inflamatorios e inhiben el reclutamiento leucocitario, y
pueden ser útiles para tratar la inflamación de
diferentes etiologías, incluyendo las siguientes
afecciones y enfermedades: trastornos inflamatorios,
trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos,
25 enfermedades autoinmunitarias, trastornos linfáticos,
pruritis, y trastornos por inmunodeficiencia. Las
enfermedades, afecciones y trastornos médicos que están
mediados por la actividad del receptor H₄ de histamina
incluyen los referidos en la presente memoria.

30 Los 2-arilbenzimidazoles han sido descritos como
moduladores del receptor H₄ de histamina, véase, por
ejemplo, la Publicación de la Solicitud de Patente de los
Estados Unidos Núm. 2005/0070550A1. No obstante, persiste
35 aún la necesidad de moduladores potentes del receptor H₄

de histamina con propiedades farmacéuticas deseables.

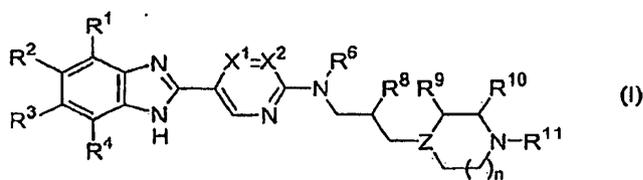
Compendio de la Invención

5

Se ha encontrado ahora que ciertas benzimidazol-2-il-pirimidinas y pirazinas tienen actividad moduladora del receptor H₄ de histamina.

10

En un aspecto general, la invención se refiere a compuestos de la siguiente Fórmula (I):



donde

- 15 cada uno de R¹⁻⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, fenilo, -CF₃, -OCF₃, -CN, halo, -NO₂, -O-alquilo C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)fenilo, -C(O)NR^aR^b, -CO₂alquilo C₁-C₄, -CO₂H, -C(O)NR^aR^b, o -NR^aR^b;
- 20 donde R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₇; uno de X¹ y X² es N y el otro es C-R^c;
- donde R^c es H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, etilo, propilo, isopropilo,
- 25 -CF₃, ciclopropilo, o ciclobutilo;
- n es 1 o 2;
- Z es N, CH, o C(alquilo C₁-C₄);
- R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo monocíclico;
- R⁸ es H o alquilo C₁-C₄,
- 30 R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₄, y

R¹¹ es H o alquilo C₁-C₄.

Esta invención también se refiere a cualquiera de los siguientes: sales farmacéuticamente aceptables de
5 compuestos de Fórmula (I), o hidratos de compuestos de Fórmula (I).

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto seleccionado entre las especies descritas
10 o ilustradas en la descripción detallada de más abajo.

En un aspecto general adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cada una: (a) una cantidad eficaz de al menos un agente
15 seleccionado entre los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto general, la invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I) para preparar un
20 medicamento para tratar a un sujeto que sufre o está diagnosticado de una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por la actividad del receptor H₄ de histamina. En algunas realizaciones del uso de la invención, la enfermedad, el trastorno, o la afección
25 médica es la inflamación. La inflamación en la presente invención hace referencia a la respuesta que se desarrolla como consecuencia de la liberación de histamina, que a su vez está ocasionada por al menos un estímulo. Los ejemplos de tales estímulos son estímulos
30 inmunológicos y estímulos no inmunológicos.

En otro aspecto general, la invención se dirige a un método para modular la actividad del receptor H₄ de
35 histamina, que comprende exponer el receptor H₄ de

histamina a una cantidad eficaz de al menos uno de un compuesto de Fórmula (I) y una de sus sales.

5 Las realizaciones, características, y ventajas adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

Descripción Detallada de la Invención

10

La invención se puede apreciar más completamente mediante la referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes. Para abreviar, las descripciones de las publicaciones, incluyendo las patentes, citadas en esta memoria se incorporan en la presente invención como referencia.

15

Según se utiliza en la presente memoria, los términos "incluyendo", "que contiene" y "que comprende" se utilizan en la presente memoria en su sentido más amplio, no limitante.

20

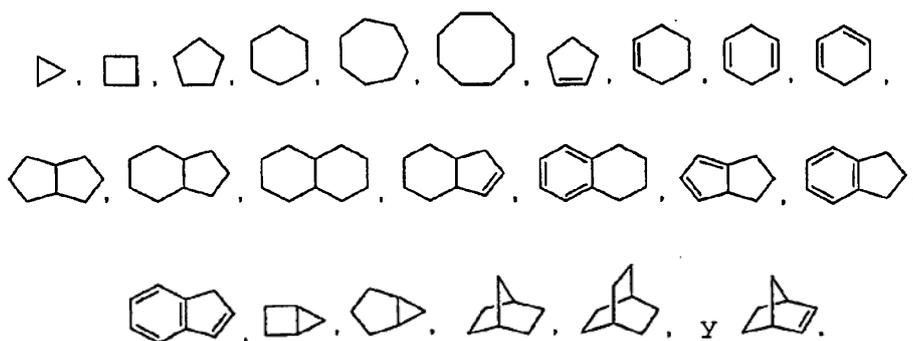
El término "alquilo" hace referencia a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también se puede representar estructuralmente mediante el símbolo "/"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz del conocimiento práctico normal de la técnica y las enseñanzas proporcionadas en la presente invención se podrían considerar equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores.

30

35

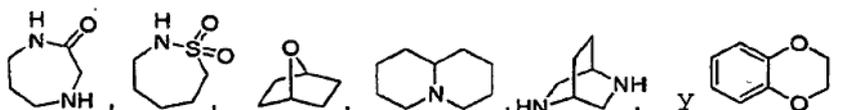
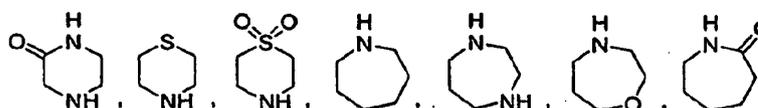
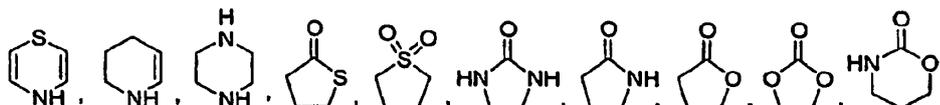
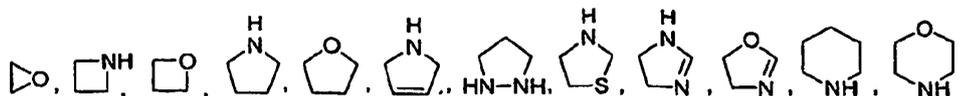
El término "alqueno" hace referencia a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El enlace doble del grupo alqueno está formado por dos átomos de carbono hibridados sp^2 .) Los grupos alqueno ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y grupos que a la luz del conocimiento práctico normal de la técnica y las enseñanzas proporcionadas en la presente invención se podrían considerar equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término "cicloalquilo" hace referencia a un grupo carbocíclico monocíclico, policíclico fusionado, o espiro policíclico saturado o parcialmente saturado, que tiene de 3 a 12 átomos anulares por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de los grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de radicales apropiadamente unidos:



Un "heterocicloalquilo" hace referencia a una estructura anular monocíclica, o fusionada, puenteada, o espiro policíclica que es saturada o parcialmente saturada y tiene de 3 a 12 átomos anulares por estructura anular seleccionados entre átomos de carbono y hasta tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. La estructura anular puede contener opcionalmente hasta

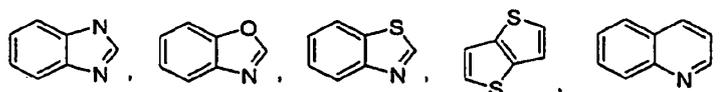
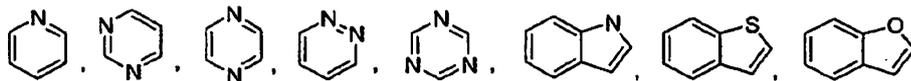
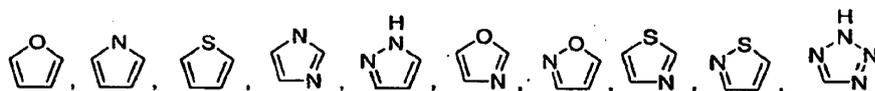
dos grupos oxo sobre los miembros anulares carbonados o azufrados. Las entidades ilustrativas, en forma de radicales apropiadamente unidos, incluyen:

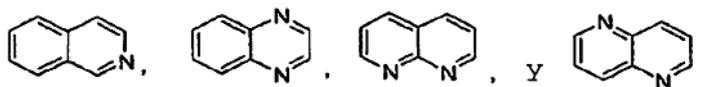


El término "heteroarilo" hace referencia a un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico fusionado, o policíclico fusionado (estructura anular que tiene átomos anulares seleccionados entre átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos anulares por heterociclo. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de radicales unidos apropiadamente:

15

20





Los expertos en la técnica advertirán que las especies de los grupos heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo enumerados o ilustrados antes no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo, o yodo. El término "halo" representa cloro, fluoro, bromo, o yodo.

El término "sustituido" significa que el grupo o radical especificado porta uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no porta sustituyentes. El término "sustituido opcionalmente" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se utiliza para describir un sistema estructural, se pretende que la sustitución se produzca en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema.

Se pretende que cualquier fórmula dada en la presente invención represente compuestos que tienen las estructuras representadas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dados en la presente invención pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula general, y sus mezclas, están considerados dentro del alcance de la fórmula. De este modo, se pretende que

cualquier fórmula dada en la presente invención represente un racemato, una o más enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y sus mezclas.

5

Además, algunas estructuras pueden existir en forma de isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), en forma de tautómeros, o en forma de atropisómeros. Adicionalmente, se pretende que cualquier fórmula dada en la presente invención represente hidratos, solvatos, y formas polimorfas de tales compuestos, y sus mezclas.

10

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente invención no son calificada con el término "aproximadamente". Se entiende que, se utilice o no explícitamente el término "aproximadamente", se pretende que cada cantidad dada en la presente invención haga referencia al valor real dado, y también se pretende que haga referencia a la aproximación a tal valor dado que podría ser inferido razonablemente basándose en el conocimiento práctico de la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Siempre que se de un rendimiento en forma de porcentaje, tal rendimiento hace referencia a la masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que se podría obtener en condiciones estequiométricas concretas. Las concentraciones que se dan en forma de porcentajes hacen referencia a las razones de masa, a no ser que se indique lo contrario.

15

20

25

30

35

La referencia a una entidad química en la presente invención representa una referencia a una cualquiera de:

(a) la forma enumerada actualmente de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que el compuesto está siendo considerado cuando se nombran. Por ejemplo, la referencia en la presente invención a un compuesto tal como R-COOH, abarca la referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol), y R-COO⁻_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) hace referencia al compuesto sólido, como podría ser por ejemplo en un comprimido o cualquier otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH_(sol) hace referencia a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO⁻_(sol) hace referencia a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, derive dicha forma disociada de R-COOH, de una de sus sales, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO⁻ después de la disociación en el medio que se esté considerando. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad al compuesto de fórmula R-COOH" hace referencia a la exposición de tal entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar tal exposición. A este respecto, si tal entidad está por ejemplo en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en dicho mismo medio, y por lo tanto la entidad está siendo expuesta a especies tales como R-COOH_(ac) y/o R-COO⁻_(ac), donde el subíndice "(ac)" representa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; no obstante, no se pretende que esta elección sea una limitación sino meramente una ilustración. Se entiende que se pueden proporcionar ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, incluyendo pero no limitándose a hidroxilo, miembros nitrogenados alcalinos, tales como

los de las aminas, y cualquier otro grupo que interactúe o se transforme de acuerdo con métodos conocidos en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no están limitadas a, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, 5 incluyendo hidrólisis, solvatación, incluyendo hidratación, protonación, y desprotonación. En otro ejemplo, está abarcado un compuesto zwitteriónico en la presente invención mediante la referencia a un compuesto que es conocido por formar zwitteriones, incluso si no es 10 nombrado explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos tales como zwitterión, zwitteriones, y sus compuestos zwitteriónicos sinónimos son nombres convencionales adjudicados por la IUPAC que son bien 15 conocidos y parte de los conjuntos convencionales de los nombres científicos definidos. A este respecto, al nombre zwitterión se le asigna la identificación nominativa CHEBI:27369 por el diccionario de entidades moleculares Chemical Entities of Biological Interest (CHEBI). (Véase, 20 por ejemplo su versión en línea en <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Como es bien conocido generalmente, un zwitterión o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces estos 25 compuestos son referidos con el término "sales internas". Otras fuentes hacen referencia a estos compuestos como "iones dipolares", aunque el último término es considerado todavía por otras fuentes como un término equivocado. Como ejemplo específico, el ácido 30 aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma del zwitterión $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Los zwitteriones, los compuestos zwitteriónicos, las sales internas y los iones dipolares en los significados 35 conocidos y bien establecidos de estos términos se

encuentran dentro del alcance de esta invención, como apreciarían en cualquier caso los expertos normales en la técnica. Puesto que no se necesitan nombrar todas y cada una de las realizaciones que serían reconocidas por los expertos normales en la técnica, no se proporcionan explícitamente en la presente memoria las estructuras de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de esta invención. Son, no obstante, parte de las realizaciones de esta invención. No se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto en la presente invención puesto que estas interacciones y transformaciones en un medio dado son conocidas por un experto normal en la técnica.

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente invención represente las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente invención excepto que uno o más átomos son remplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico seleccionado. Los ejemplos de los isótopos que pueden ser incorporados a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como H^2 , H^3 , C_1^1 , C_1^3 , C_1^4 , N^{15} , O^{18} , O^{17} , P^{31} , P^{32} , S^{35} , F^{18} , Cl^{36} , I^{125} , respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con C^{14}), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo H^2 o H^3), técnicas de detección o formación de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT)] incluyendo análisis de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular,

puede ser particularmente preferido un compuesto marcado con F^{18} o C^{11} para los estudios de PET o SPECT. Adicionalmente, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, H^2) pueden proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y sus profármacos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente asequible por un reactivo marcado no isotópicamente.

Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada en la presente memoria, no se pretende que la selección de un radical concreto de una lista de posibles especies para una variable especificada defina la misma elección de las especies para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en otra parte de la fórmula, a no ser que se establezca lo contrario.

A modo de primer ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, si el sustituyente $S^1_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 , y el sustituyente $S^2_{ejemplo}$ es uno de S_3 y S_4 , estas asignaciones hacen referencia a realizaciones de esta invención dadas de acuerdo con las elecciones $S^1_{ejemplo}$ es S_1 y $S^2_{ejemplo}$ es S_3 ; $S^1_{ejemplo}$ es S_1 y $S^2_{ejemplo}$ es S_4 ; $S^1_{ejemplo}$ es S_2 y $S^2_{ejemplo}$ es S_3 ; $S^1_{ejemplo}$ es S_2 y $S^2_{ejemplo}$ es S_4 ; y los equivalentes de cada una de tales elecciones. La terminología abreviada " $S^1_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 , y

S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 " se utiliza por lo tanto en la presente memoria para abreviar, pero no como limitación. Se pretende que el primer ejemplo anterior sobre la terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, ilustre las diferentes asignaciones de sustituyentes descritas en la presente memoria. La convención anterior proporcionada en la presente invención para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^{1-11} , X^1 , X^2 , y n , y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en la presente memoria.

Además, cuando se proporciona más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de esta invención comprenden las diferentes agrupaciones que se pueden realizar a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y sus equivalentes. A modo de segundo ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, si en la presente invención se describe que el sustituyente S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 , y S_3 , esta lista hace referencia a realizaciones de esta invención para las que S_{ejemplo} es S_1 ; S_{ejemplo} es S_2 ; S_{ejemplo} es S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_2 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y S_{ejemplo} es cualquier equivalente de cada una de estas elecciones. La terminología abreviada " S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 , y S_3 " se utiliza por lo tanto en la presente memoria para abreviar, pero no como limitación. Se pretende que el segundo ejemplo anterior sobre la terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, ilustre las diferentes asignaciones de sustituyentes descritas en la presente memoria. La convención anterior proporcionada en la presente invención para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^{1-11} , X^1 , X^2 ,

y n, y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en la presente memoria.

5 Se pretende que la nomenclatura " C_H " con $j > i$, cuando se aplique en la presente invención a una clase de sustituyentes, haga referencia a realizaciones de esta invención para las que todos y cada uno de los números de los miembros carbonados, de i a j incluyendo i y j , se cumpla independientemente. A modo de ejemplo, el término
10 C_1-C_3 hace referencia independientemente a realizaciones que tienen un miembro carbonado (C_1), realizaciones que tienen dos miembros carbonados (C_2), y realizaciones que tiene tres miembros carbonados (C_3).

15 El término alquilo C_n-C_m hace referencia a una cadena alifática, lineal o ramificada, con un número total N de miembros carbonados en la cadena que satisface $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

20 Se pretende que cualquier disustituyente referido en la presente invención abarque las diferentes posibilidades de anclaje cuando se permita más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente $-A-B-$, donde $A \neq B$, hace referencia en la
25 presente invención a tal disustituyente con A anclado a un primer miembro sustituido y B anclado a un segundo miembro sustituido, y también hace referencia a tal disustituyente con A anclado al segundo miembro sustituido y B anclado al primer miembro sustituido.

30 De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en la presente invención a un conjunto implica, cuando sea químicamente significativa y
35 a no ser que se indique lo contrario, la referencia

independiente a realizaciones de tal conjunto, y la referencia a todas y cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos de los conjuntos referidos explícitamente.

5

En algunas realizaciones de Fórmula (I), cada uno de R^1 - R^4 es independientemente H, metilo, terc-butilo, metoxi, $-CF_3$, $-CN$, flúor, cloro, metoxicarbonilo, o benzoilo.

10

En algunas realizaciones, X^2 es N. En otras realizaciones, X^1 es N.

15

En algunas realizaciones, R^c es H, metilo, etilo, CF_3 , ciclopropilo, o ciclobutilo. En realizaciones adicionales, R^c es H o metilo.

En algunas realizaciones, n es 1,

20

En algunas realizaciones, Z es N o CH. En realizaciones adicionales, Z es CH.

25

En algunas realizaciones, R^6 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En realizaciones adicionales, R^6 es H o metilo.

En algunas realizaciones, R^8 es H.

30

En algunas realizaciones, R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o metilo. En realizaciones adicionales, R^9 y R^{10} son ambos H.

35

En algunas realizaciones, R^{11} es H o metilo. En realizaciones adicionales, R^{11} es metilo.

La invención incluye también las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I), preferiblemente de los descritos antes y de los compuestos específicos
5 ilustrados en la presente memoria.

Se pretende que una "sal farmacéuticamente aceptable" signifique una sal de un ácido o base libres de un compuesto representado por la Fórmula (I) que es no
10 tóxico, biológicamente tolerable, o biológicamente adecuado de otro modo para la administración al sujeto. Véase, generalmente, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use,
15 Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002, Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación, o respuesta alérgica
20 indebidas. Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente alcalino, o ambos tipos de grupos funcionales, y por lo tanto reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar
25 una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos,
30 propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos,
35 dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos,

ftalatos, sulfonatos, xilenesulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, 5 naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto de Fórmula (I) contiene un nitrógeno alcalino, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tales como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico, o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico, o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como las proporcionadas como ejemplos en la presente memoria, y cualquier otro ácido y sus mezclas que sean considerados equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel normal de conocimiento práctico en esta tecnología.

Si el compuesto de Fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o un ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, 5 tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases tales como las proporcionadas como en la presente 10 memoria, y cualquier otra base y una de sus mezclas que se consideran como sustitutos equivalentes o aceptables a la luz del nivel normal de conocimiento práctico en esta tecnología. Los ejemplos ilustrativos de las sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de 15 aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias, y terciarias y aminas cíclica, tales como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina, y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, 20 magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio, y litio.

El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a 25 un sujeto, produce el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (p. ej., un profármaco al llevarlo a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I)). Un "profármaco 30 farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, biológicamente intolerable, o biológicamente inadecuado de otro modo para su administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados son 35 descritos, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H.

Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los ejemplos de los profármacos que incluyen los compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una
5 cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo, o ácido carboxílico libre de un compuesto de Fórmula (I). Los ejemplos de los residuos de aminoácido
10 incluyen los veinte aminoácidos de origen natural, designados comúnmente por símbolos de tres letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína,
15 homoserina, ornitina y metioninsulfona.

Se pueden producir tipos adicionales de profármacos, por ejemplo, mediante derivatización de grupos carboxilo libres de Fórmula (I) en forma de amidas o ésteres
20 alquílicos. Los ejemplos de las amidas incluyen las derivadas de amoníaco, (alquil C₁-C₆)aminas primarias y di(alquil C₁-C₆)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen radicales anulares heterocicloalquílicos o heteroarílicos de 5 o 6 miembros.
25 Los ejemplos de las amidas incluyen aquellas que están derivadas de amoníaco, (alquil C₁-C₃)aminas primarias, y di(alquil C₁-C₂)aminas. Los ejemplos de los ésteres de la invención incluyen ésteres alquílicos C₁-C₇, cicloalquílicos C₅-C₇, fenílicos, y fenilalquílicos C₁-6.
30 Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también se pueden preparar derivatizando grupos hidroxilo utilizando grupos incluyendo hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos
35 tales como los esbozados en Adv. Drug Delivery Rev. 1996,

19, 115. Los derivados carbamato de grupos hidroxilo y amino pueden producir también profármacos. Los derivados carbonato, los ésteres sulfonato, y los ésteres sulfato de grupos hidroxilo pueden proporcionar también profármacos. La derivatización de los grupos hidroxilo en forma de ésteres (aciloxi)metílicos y (aciloxi)etílicos, donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico, sustituido opcionalmente con una o más funcionalidades éter, amina, o ácido carboxílico, o cuando el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito antes, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo se pueden preparar como se ha descrito en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres se pueden derivatizar también en forma de amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos radicales profármaco pueden incorporar grupos incluyendo funcionalidades éter, amina, y ácido carboxílico.

Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el organismo de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar utilizando mecanismos rutinarios conocidos o disponibles en la técnica. Véase, p. ej., Bertolini, et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design y Application de Prodrugs, Drug Design y Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, (colectivamente, "agentes")

de la presente invención son útiles como moduladores del receptor H₄ de histamina en los métodos de la invención. Los agentes se pueden utilizar para preparar medicamentos para el tratamiento o la prevención de afecciones, enfermedades, o trastornos médicos mediados a través de la modulación del receptor H₄ de histamina, tales como los descritos en la presente memoria. Los agentes de acuerdo con la invención se pueden utilizar por lo tanto como agentes anti-inflamatorios. Se pretende que los síntomas o las enfermedades estén incluidos dentro del alcance de "afecciones, enfermedades, o trastornos médicos".

Por lo tanto, la invención se refiere a agentes farmacéuticos descritos en la presente invención útiles para tratar sujetos diagnosticados de o que padecen una enfermedad, trastorno, o afección mediados a través de la actividad del receptor H₄ de histamina, tales como la inflamación.

En una realización preferida, un agente de la presente invención se administra para tratar la inflamación. La inflamación se puede asociar con diversas enfermedades, trastornos, o afecciones, tales como trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedades autoinmunitarias, trastornos linfáticos, y trastornos por inmunodeficiencia, incluyendo las afecciones y enfermedades más específicas proporcionadas más abajo. Considerando el comienzo y la evolución de la inflamación, las enfermedades inflamatorias o las enfermedades o afecciones mediadas por la inflamación incluyen, pero no están limitadas a, inflamación aguda, inflamación alérgica, e inflamación crónica.

5

10

15

20

25

30

35

Los tipos de inflamación ilustrativos tratables con un agente modulador del receptor H₄ de histamina de acuerdo con la invención incluyen inflamación debida a o asociada con una cualquiera de una pluralidad de afecciones tales como alergia, asma, ojo seco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo colitis, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerativa), psoriasis, pruritis, hipersensibilidad de la piel, dermatitis atópica, urticaria (sarpullido), inflamación ocular, conjuntivitis, pólipos nasales, rinitis alérgica, prurito nasal, esclerodermia, enfermedades tiroideas autoinmunitarias, diabetes mellitus inmunomediada (también conocida como tipo 1) y lupus, que están caracterizadas por inflamación excesiva o prolongada en alguna fase de la enfermedad. Otras enfermedades autoinmunitarias que conducen a inflamación incluyen Miastenia grave, neuropatías autoinmunitarias, tales como Guillain-Barré, uveítis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmunitaria, arteritis temporal, síndrome anti-fosfolipídico, vasculitis, tales como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitíligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria y orquitis, enfermedad autoinmunitaria de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, tales como espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren.

La pruritis con un agente modulador del receptor H₄ de histamina de acuerdo con la invención incluye la que es un síntoma de enfermedades cutáneas alérgicas (tales como dermatitis atópica y sarpullido) y otros trastornos

metabólicos (tales como insuficiencia renal crónica, colestasis hepática, y diabetes melitus).

5 En otra realización preferida, un agente de la presente invención se administra para tratar la alergia, el asma, las enfermedades autoinmunitarias, o la pruritis.

10 Se pretende que el término "tratar" o "tratando" según se utiliza en la presente memoria haga referencia a la administración de un agente o composición de la invención a un sujeto con el fin de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad del receptor H₄ de histamina. El tratamiento
15 incluye invertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, reducir la gravedad de, o prevenir una enfermedad, trastorno, o afección, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección mediados por la a través de la modulación de la actividad del receptor H₄ de
20 histamina. El término "sujeto" hace referencia un paciente mamífero que necesite tal tratamiento, tal como un ser humano. Los "moduladores" incluyen tanto inhibidores como activadores, donde los "inhibidores" hacen referencia a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan a la baja la
25 expresión o la actividad del receptor H₄ de histamina, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan, o regulan al alza la expresión o la actividad del receptor H₄ de histamina. Una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para
30 producir generalmente aproximadamente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesiten tal tratamiento para la enfermedad, el trastorno, o la afección designados. Las cantidades o
35 dosis eficaces de los agentes de la presente invención se

pueden discernir mediante métodos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento a escala de la dosis o pruebas clínicas, y tomando en consideración factores rutinarios, p. ej., el modo o ruta de administración o liberación del fármaco, las farmacocinéticas del agente, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno, o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud y la respuesta a los fármacos del sujeto, y el criterio del médico a cargo. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de agente por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación sencillas o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad, el trastorno, o la afección del paciente, la dosis se puede ajustar para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir en función de los síntomas, a un nivel al que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas han sido aliviados a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, no obstante, requerir tratamiento intermitente a largo plazo después de cualquier recurrencia de los síntomas.

Además, los agentes de la invención se pueden utilizar combinados con compuestos activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los

compuestos adicionales se pueden administrar simultáneamente separadamente con un agente de Fórmula (I) o incluir con tal agente como ingrediente activo adicional en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización ilustrativa, los compuestos activos adicionales son aquellos que son conocidos o se ha descubierto que son eficaces en el tratamiento de afecciones, trastornos, o enfermedades mediados por la actividad del receptor H₄ de histamina, tales como otro modulador del receptor H₄ de histamina o un compuesto activo contra otra diana asociada a la afección, el trastorno, o la enfermedad particulares. la combinación puede servir para aumentar la eficacia (p. ej., incluyendo en la combinación un compuesto que refuerce la potencia o la eficacia de un de acuerdo con la invención), disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida del agente de acuerdo con la invención.

Cuando se hace referencia a modular el receptor diana, una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para afectar a la actividad de tal receptor. La medición de la actividad del receptor diana se puede realizar mediante métodos analíticos rutinarios. La modulación del receptor diana es útil en una variedad de entornos, incluyendo análisis.

Los agentes de la invención se utilizan, solos o combinados con uno o más de otros ingredientes activos, para formular las composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico de acuerdo con la invención. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es parte de algunas realizaciones de las composiciones farmacéuticas de

acuerdo con esta invención.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sustancia que no es tóxica, biológicamente intolerable, o inadecuada biológicamente de otro modo para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, portador, o diluyente para facilitar la administración de un agente farmacéutico y que sea compatible con ello. Los ejemplos de los excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares y tipos de almidones, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, y polietilenglicoles.

Las formas de liberación de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes farmacéuticos se pueden preparar utilizando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de composición conocidas o que se han vuelto asequibles para los expertos en la técnica. Las composiciones se pueden administrar en los métodos de la invención mediante una ruta de liberación adecuada, p. ej., las rutas oral, parenteral, rectal, tópica, u ocular, o mediante inhalación.

La preparación puede ser en forma de comprimidos, cápsulas, saquitos, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para su reconstitución, preparaciones líquidas, o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para su infusión intravenosa, administración tópica, o administración oral.

Para su administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de comprimidos

o cápsulas, o en forma de una solución, emulsión, o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes se pueden formular para producir una dosificación, p. ej., de aproximadamente 0,05 a 5 aproximadamente 50 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día.

Los comprimidos orales pueden incluir el agente e 10 ingredientes activos cualesquiera mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles tales como diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, 15 agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, y similares. Los ejemplos de los excipientes orales líquidos incluyen 20 etanol, glicerol, agua, y similares. El almidón, la polivinil-pirrolidona (PVP), la sal de sodio de glicolato de almidón, la celulosa microcristalina, y el ácido algínico son ejemplos de agentes disgregantes. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. 25 El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto 30 gastrointestinal, o se pueden revestir con un revestimiento entérico.

Las cápsulas para la administración oral incluyen 35 cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, el ingrediente activo se

pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido, o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, 5 parafina líquida, una mezcla de mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400, o propilenglicol.

Los líquidos para la administración oral pueden 10 estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o se pueden liofilizar o presentar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado después de su uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes 15 farmacéuticamente aceptables tales como agentes suspensores (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato sódico, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, p. ej., aceite (por 20 ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico, o agua, conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o 25 colorantes.

Los agentes activos de esta invención se pueden administrar también mediante rutas no orales. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular para su 30 administración rectal en forma de supositorio. Para uso parenteral, incluyendo las rutas intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea, los agentes de la invención se pueden proporcionar en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH y una 35 isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente

aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Tales formas se pueden presentar en formas de dosificación unitarias tales como ampollas o dispositivos inyectables desechables, en formas multidosis tales como viales de los que se puede retirar la dosis apropiada, o en una forma o pre-concentrado sólidos o que se pueden utilizar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas oscilan de aproximadamente 1 a 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ de agente, mezclado con un portador farmacéutico a lo largo de un período que oscila de varios minutos a varios días.

Para la administración tópica, los agentes se pueden mezclar con un portador farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de fármaco con respecto al vehículo. Otro modo de administrar los agentes de la invención puede utilizar una formulación en parche para efectuar la liberación transdérmica.

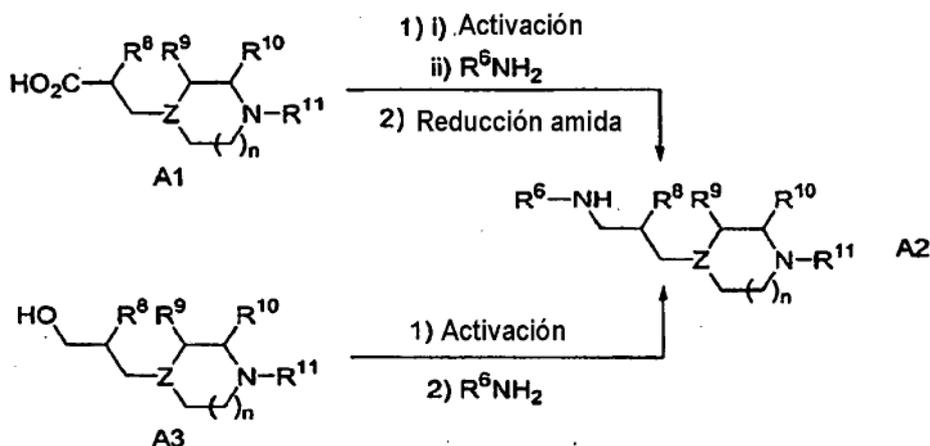
Los agentes se pueden administrar alternativamente en los métodos de esta invención mediante inhalación, a través de las rutas nasal u oral, p. ej., en una formulación para pulverización que también contiene un portador adecuado.

Los ejemplos de los agentes útiles en los métodos de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general más abajo y los ejemplos específicos siguientes. Los expertos en la técnica reconocerán que, para obtener los diferentes compuestos en la presente memoria, las sustancias de partida se pueden seleccionar adecuadamente de manera que los sustituyentes deseados en última instancia superen el esquema de reacción con o sin

protección como resulte apropiado para rendir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que pueda ser llevado a término en el esquema de reacción y remplazado según sea apropiado por el sustituyente deseado. A no ser que se especifique lo contrario, las variables se definen como antes en referencia a la fórmula (I).

En los Esquemas representados más abajo, un experto en la técnica reconocerá que R^{11} puede ser remplazado por un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc), y ese grupo protector remplazado en una última etapa de la síntesis.

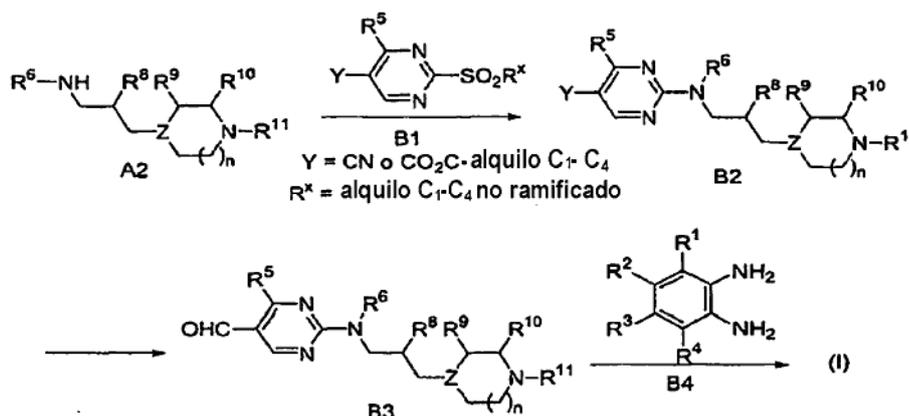
ESQUEMA A



Remitiéndose al Esquema A, las aminas A2 son asequibles comercialmente o se preparan a partir de los ácidos A1 o alcoholes A3. El acoplamiento de los ácidos A1 con las aminas R^6NH_2 , en presencia de agentes activadores tales como diciclohexil-carbodiimida, EDC/HOBt, o carbonildiimidazol, en un disolvente tal como DMF o THF, proporciona las amidas correspondientes (no mostradas). Alternativamente, los ácidos A1 son activados

a sus correspondientes cloruros de ácido y se hacen reaccionar con las aminas R^6NH_2 en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como DCM o THF. Las amidas resultantes se reducen a las aminas A2 con un agente reductor adecuado tal como $LiAlH_4$, en un disolvente tal como THF. Los alcoholes A3 son activados utilizando métodos generales para formar, por ejemplo, haluros de alquilo o tosilatos de alquilo. El desplazamiento con R^6NH_2 en presencia de una base adecuada tal como NaH, NaOH, trietilamina, o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como DCM o THF, proporciona las aminas A2. Alternativamente, las aminas A2 se preparan a partir de los alcoholes A3 mediante reacción con ftalimida o un sustituto amínico adecuado en condiciones de Mitsunobu. Cuando se utiliza ftalimida, se desvela la amina libre a través de tratamiento con hidrazina.

ESQUEMA B



20

Remitiéndose al Esquema B, las aminas A2 se hacen reaccionar con las pirimidinas B1, que son asequibles comercialmente o se preparan mediante oxidación de alquilsulfanilpirimidinas asequibles comercialmente, o mediante otros métodos generales, en un disolvente tal

25

como piridina, DMF, MeOH, o EtOH, o una mezcla de los mismos, a temperaturas entre aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o en un tubo sellado a temperaturas de hasta

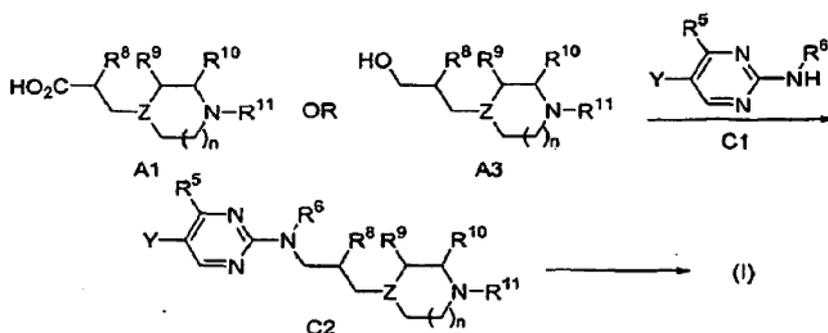
5 aproximadamente 120°C. Las 2-aminopirimidinas B2 se convierten en los aldehídos B3 mediante reducción del sustituyente Y con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio. Cuando Y es un grupo

10 éster, su reducción produce los aldehídos B3 o los alcoholes correspondientes (no mostrados). Cuando se produce un alcohol, la oxidación utilizando un agente oxidante adecuado tal como MnO₂, peryodinano de Dess-Martin, o condiciones de Swern, proporciona los aldehídos B3. La condensación de los aldehídos B3 con las diaminas

15 adecuadamente sustituidas B4, en presencia de un agente deshidratante tal como NaH₂S₂O₅, en un disolvente tal como DMF, MeOH, o EtOH, o una mezcla de los mismos, a temperaturas entre aproximadamente temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, produce los

20 compuestos de Fórmula (I).

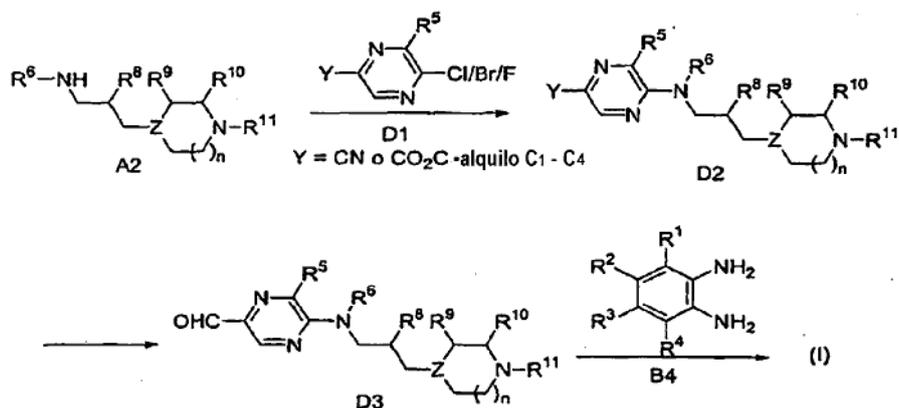
ESQUEMA C



25 Remitiéndose al Esquema C, los ácidos A1 o los alcoholes A3 se pueden acoplar a las 2-aminopirimidinas C₁ utilizando los métodos descritos en el Esquema A para formar las amidas y aminas C₂. Los compuestos C₂ se tratan como se ha descrito en el Esquema B para

proporcionar los compuestos de Fórmula (I).

ESQUEMA D



5

Remitiéndose al Esquema D, las aminas A2 se hacen reaccionar con las pirazinas D1, que son asequibles comercialmente o se preparan mediante métodos generales, en un disolvente tal como piridina, MeOH, o EtOH, o una mezcla de los mismos, a temperaturas entre aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o en un tubo sellado a temperaturas de hasta aproximadamente 120°C. Las 2-aminopirazinas D2 se transforman en los compuestos de Fórmula (I) como se muestra en el Esquema D utilizando métodos análogos a los descritos en el Esquema B.

10

15

En la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Publicada Núm. 2005/0070550A1, que se incorpora a la presenta como referencia se describen métodos sintéticos adicionales.

20

Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos antes se pueden obtener en forma de enantiómeros individuales, diastereómeros, o regioisómeros, o en forma de mezclas racémicas o mezclas de enantiómeros, diastereómeros, o regioisómeros. Cuando

25

se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, los isómeros se pueden separar utilizando métodos convencionales tales como la cromatografía o la cristalización. Cuando se obtienen mezclas de enantiómeros racémicas (1:1) y no racémicas (no 1:1), los enantiómeros individuales se pueden aislar utilizando métodos de separación convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos de separación particularmente útiles pueden incluir cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diastereoméricas, o derivatización a aductos diastereoméricos seguido de separación.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente aspectos de la invención y algunas realizaciones preferidas.

EJEMPLOS

Química:

Al obtener los compuestos descritos en los ejemplos de más abajo y los correspondientes datos analíticos, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a no ser que se indique lo contrario.

A no ser que se establezca lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (rt). Cuando las soluciones se "secaron", se secaron generalmente sobre un agente secante tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando las mezclas, las soluciones, y los extractos se "concentraron", se concentraron típicamente en un evaporador rotatorio a presión reducida.

La cromatografía en capa fina se realizó utilizando

placas de gel de sílice pre-revestidas Merck 60 F₂₅₄ 2,5 cm x 7,5 cm 250 µm o 5,0 cm x 10,0 cm 250 µm. La cromatografía en capa fina preparativa se realizó utilizando placas pre-revestidas de gel de sílice EM
5 Science 60 F₂₅₄ 20 cm x 20 cm 0,5 mm con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm.

La cromatografía en columna instantánea en fase normal (FCC) se realizó sobre gel de sílice (SiO₂)
10 eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH/DCM, a no ser que se indique lo contrario. Las mezclas de reacción se cargaron sobre la columna de SiO₂ sin elaboración.

La HPLC en fase reversa se realizó en una HPLC
15 Hewlett Packard Serie 1100, con una columna Fenomenex Luna C18 (5 µm, 4,6x150 mm). La detección se realizó a λ = 230, 254 y 280 nm. El gradiente fue de acetonitrilo de 10 a 99%/agua (ácido trifluoroacético al 0,05%) a lo largo de 5,0 min con una velocidad de flujo de 1 mL/min.
20 Alternativamente, la HPLC se realizó en un LC/MS Dionex APS2000 con una columna Fenomenex Gemini C₁₈ (5 µm, 30 x 100 mm), y un gradiente de acetonitrilo de 5 a 100%/agua (NH₄OH 20 mM) a lo largo de 16,3 min, y una velocidad de flujo de 30 mL/min.

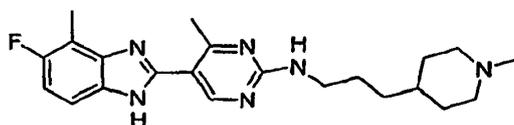
25 Los espectros de masa (EM) se obtuvieron en un MSD Agilent de la serie 1100 utilizando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo a no ser que se indique lo contrario. La masa calculada (calcd.)
30 corresponde a la masa exacta.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN)
se obtuvieron en espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos de RMN H¹ de más abajo es:
35 desplazamiento químico en ppm campo bajo la referencia de

tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

Los nombres químicos se generaron utilizando ChemDraw Versión 6.0.2 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

Ejemplo 1. [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-4-il)-propil]-amina.



10

Etapa A: Éster etílico de ácido 4-metil-2-etilsulfanil-pirimidino-5-carboxílico. Una mezcla de acetoacetato de etilo (6,37 mL, 50,0 moles), dimetilacetal de dimetilformamida (8,94 g, 75,0 mmoles), y ácido *p*-toluenosulfónico catalítico se calentó a 100°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con *N,N*-dimetilformamida (DMF; 50 mL) y se añadió hidrobromuro de 2-etilisotiourea (9,10 g, 50,0 mmoles). Después de calentar a 100°C durante 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un residuo bruto, que se purificó mediante FCC (EtOAc/hexanos) para dar 7,1 g (61%) de un sólido. RMN H^1 (CDCl₃): 8,97-8,91 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 6H).

25

Etapa B: Éster etílico de ácido 2-etanosulfonil-4-metil-pirimidino-5-carboxílico. A una solución a 0°C de éster etílico de ácido 4-metil-2-etilsulfanil-pirimidino-5-carboxílico (3 g, 13,3 mmoles) en diclorometano (DCM; 50 mL) se le añadió peróxido de hidrógeno de urea (5,20 g, 55,7 mmoles) seguido de anhídrido trifluoroacético (7,39 mL, 53,1 mmoles) gota a gota. La solución se templó a temperatura ambiente durante 2 h antes de sofocar con

30

Na₂S₂O₃ ac. satd. (20 mL) y extraer con DCM (100 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 1,50 g de un sólido de color naranja que se utilizó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación.

5 RMN H¹ (CDCl₃): 9,28 (s, 1H), 4,47 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 6H).

10 Etapa C: Éster etílico de ácido 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidino-5-carboxílico. Una mezcla de éster etílico de ácido 2-etanosulfonil-4-metil-pirimidino-5-carboxílico (0,30 g, 1,18 mmoles) y 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamina (0,18 mg, 1,10 mmoles) en EtOH (3 mL) se calentó en un

15 tubo sellado a 100°C durante 6 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante FCC para dar 200 mg (53%). RMN H¹ (CDCl₃): 8,88-8,72 (m, 1H), 5,60-5,44 (m, 1H), 4,31 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,72-1,57 (m,

20 4H), 1,41-1,20 (m, 8H).

Etapa D; {4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidino-5-il}-metanol. A una solución a 0°C de éster etílico de ácido 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidino-5-carboxílico

25 (0,20 g, 0,63 mmoles) en THF (6 mL) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexanos; 1,25 mL, 1,25 mmoles) gota a gota. La mezcla se templó a temperatura ambiente a lo largo de 1 h. La reacción se sofocó con

30 H₂SO₄ 1 M (2 mL). La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ ac. satd., y se diluyó con MeOH (2 mL), CHCl₃ (10 mL), y tartrato de sodio y potasio ac. satd. (10 mL). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que se separaron las capas. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar

35 el producto bruto (138 mg), que se utilizó en la etapa

siguiente sin purificación adicional. RMN H^1 ($CDCl_3$): 8,07 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,72-1,53 (m, 4H), 1,35-1,16 (m, 5H).

5

Etapa E: [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

A una mezcla de 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidin-5-il}-metanol (0,14 g, 0,49 mmoles) en tolueno (3 mL) se le añadió MnO_2 (0,22 g, 2,48 mmoles). Al cabo de 30 min a $70^\circ C$, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El producto filtrado se concentró y se disolvió inmediatamente en DMF. Una porción de esta solución (correspondiente a 0,05 mg, 0,17 mmol de 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidino-5-carbaldehído) se trató después con 4-fluoro-3-metil-benceno-1,2-diamina (1,1 equiv.) y $Na_2H_2S_2O_5$ (1,25 equiv.) a $90^\circ C$ durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título. MS: masa calculada para $C_{22}H_{29}FN_6$, 396,24; m/z encontrada, 397,2 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,62 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,0, 3,9$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 10,3, 8,8$ Hz, 1H), 3,60 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,66 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,55-1,36 (m, 5H).

10

15

20

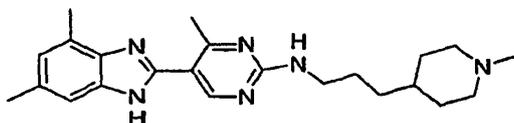
25

30

Los siguientes compuestos se los Ejemplos 2-14 se sintetizaron de una manera análoga a los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2. [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

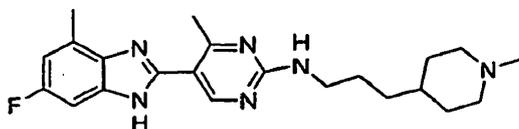
35



MS: masa calculada para $C_{23}H_{32}N_6$, 392,27; m/z
 5 encontrada, 393,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,43 (s, 1H),
 7,20 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H),
 2,89-2,82 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s,
 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H),
 1,69-1,59 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 5H).

10

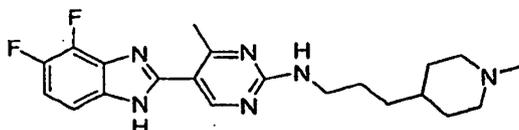
Ejemplo 3. [5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-
metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina.



15

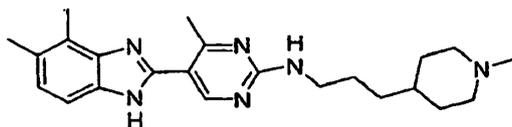
MS: masa calculada para $C_{22}H_{29}FN_6$, 396,24; m/z
 encontrada, 397,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,45 (s, 1H),
 7,10 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 10,5, 1,5$
 20 Hz, 1H), 3,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H),
 2,58 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,93 (m,
 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,39-1,18 (m,
 5H).

25 **Ejemplo 4. [5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-**
metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina.



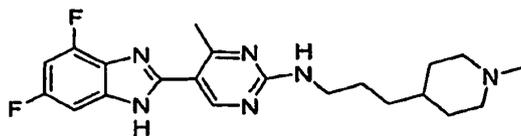
MS: masa calculada para $C_{21}H_{26}F_2N_6$, 400,22; m/z encontrada, 401,2 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,49 (s, 1H), 7,32 (ddd, $J = 8,8, 3,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,17 (ddd, $J = 11,4, 8,8, 7,2$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,40-1,16 (m, 5H).

Ejemplo 5. [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{23}H_{32}N_6$, 392,27; m/z encontrada, 393,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,44 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,41-1,16 (m, 5H).

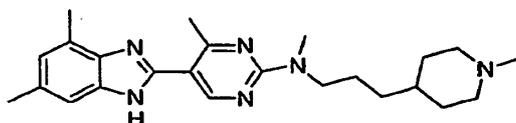
Ejemplo 6. [5-(4,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{21}H_{26}F_2N_6$, 400,22; m/z encontrada, 401,2 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,48 (s, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,88 (dt, $J = 10,4, 10,4, 2,2$ Hz, 1H), 3,42 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H),

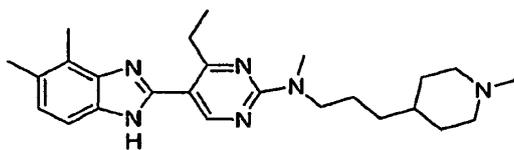
2,57 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,40-1,17 (m, 5H).

Ejemplo 7. [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



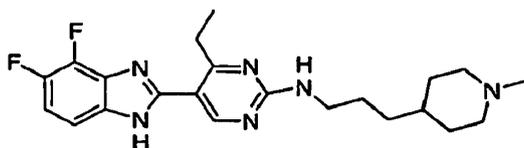
10 MS: masa calculada para $C_{24}H_{34}N_6$, 406,28; m/z encontrada, 407,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,31 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,55 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 4H),
15 1,17-1,01 (m, 5H).

Ejemplo 8. [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



20 MS: masa calculada para $C_{24}H_{34}N_6$, 406,28; m/z encontrada, 407,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,37 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,94-2,81 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,40-1,10 (m, 8H).

Ejemplo 9. [5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



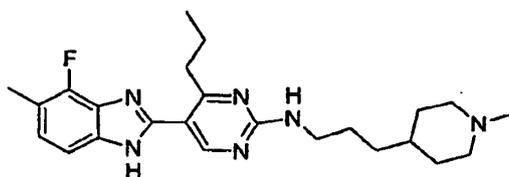
5

MS: masa calculada para $C_{22}H_{28}F_2N_6$, 414,23; m/z encontrada, 415,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,42 (s, 1H), 7,32 (ddd, $J = 8,8, 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,17 (ddd, $J = 11,4, 8,8, 7,2$ Hz, 1H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,79-1,60 (m, 4H), 1,38-1,11 (m, 8H).

10

Ejemplo 10. [5-(4-Fluoro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

15



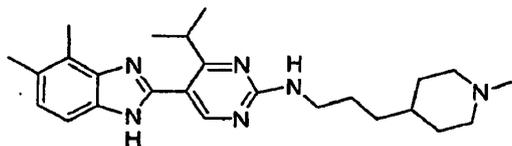
20

MS: masa calculada para $C_{24}H_{33}FN_6$, 424,28; m/z encontrada, 425,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,39 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 10,3, 8,9$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,91-2,82 (m, 4H), 2,49 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,81-1,57 (m, 6H), 1,40-1,16 (m, 5H), 0,90-0,83 (m, 3H).

25

Ejemplo 11. [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina

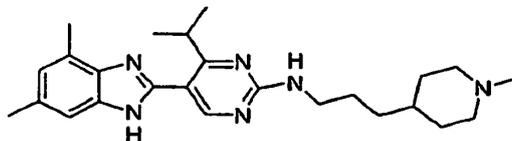
30



MS: masa calculada para $C_{25}H_{36}N_6$, 420,30; m/z
 5 encontrada, 421,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,30 (s, 1H),
 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,47-
 3,38 (m, 3H), 2,94-2,73 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,39 (s,
 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 4H),
 1,40-1,21 (m, 5H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

10

Ejemplo 12. [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

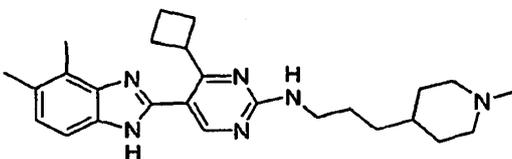


15

MS: masa calculada para $C_{25}H_{36}N_6$, 420,30; m/z
 encontrada, 421,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,29 (s, 1H),
 7,19 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,50-3,37 (m, 3H), 3,07-2,97
 20 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30-
 2,20 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,42-
 1,26 (m, 5H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

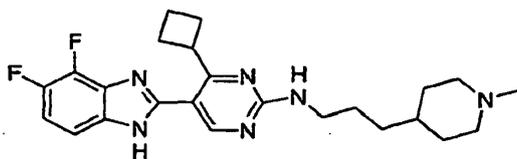
Ejemplo 13. [4-Ciclobutil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina

25



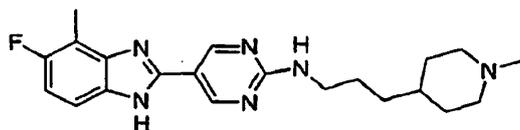
MS: masa calculada para $C_{26}H_{36}N_6$, 432,30; m/z encontrada, 433,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,31 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,02 (p, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,57-3,38 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,14-1,86 (m, 5H), 1,87-1,61 (m, 5H), 1,43-1,18 (m, 5H).

Ejemplo 14. [4-Ciclobutil-5-(4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{24}H_{30}F_2N_6$, 440,25; m/z encontrada, 441,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 8,36 (s, 1H), 7,32 (ddd, $J = 8,8, 3,6, 1,1$ Hz, 1H), 7,17 (ddd, $J = 11,4, 8,8, 7,2$ Hz, 1H), 4,10 (p, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,57-3,39 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 6H), 1,40-1,14 (m, 5H).

Ejemplo 15. [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

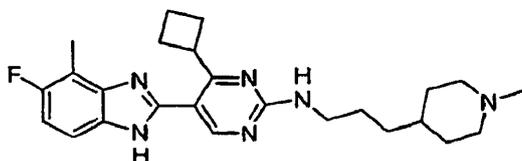


El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico de ácido 2-metilsulfanil-pirimidino-5-carboxílico (Zhichkin, P. et al., Synthesis 2002, 6, 720-

722) utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. MS: masa calculada para $C_{21}H_{27}FN_6$, 382,23; m/z encontrada, 383,4 $[M+H]^+$. RMN H^1 (CD_3OD): 9,02-8,85 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 1H), 6,98 (dd, $J = 10,1, 8,9$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,41-1,18 (m, 5H).

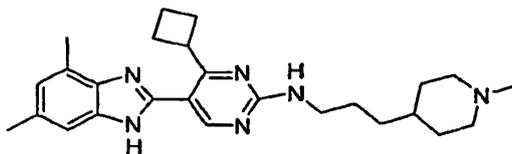
Los compuestos en Ejemplos 16-32 se prepararon utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 16. [4-Ciclobutil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{25}H_{33}FN_6$, 436,28; m/z encontrada, 437,3 $[M+H]^+$.

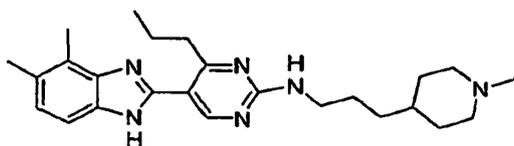
Ejemplo 17. [4-Ciclobutil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{26}H_{36}N_6$, 432,30; m/z encontrada, 433,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18. [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

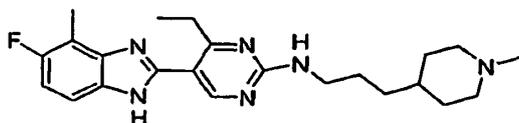
5



MS: masa calculada para $C_{25}H_{36}N_6$, 420,30; m/z encontrada, 421,3 $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 19. [4-Etil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

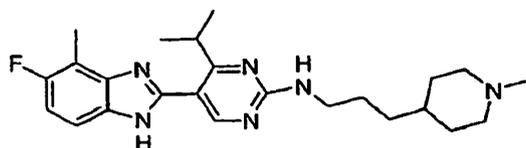


15

MS: masa calculada para $C_{23}H_{31}FN_6$, 410,26; m/z encontrada, 411,3 $[M+H]^+$.

20

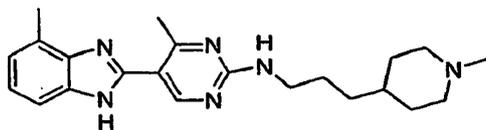
Ejemplo 20. [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



25

MS: masa calculada para $C_{24}H_{33}FN_6$, 424,28; m/z encontrada, 425,3 $[M+H]^+$.

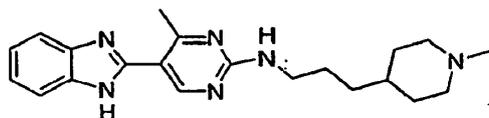
Ejemplo 21. [4-Metil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



5

MS: masa calculada para $C_{22}H_{30}N_6$, 378,25; m/z encontrada, 379,3 $[M+H]^+$.

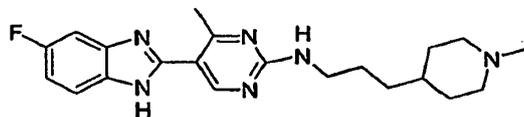
Ejemplo 22. [5-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



10

MS: masa calculada para $C_{21}H_{28}N_6$, 364,24; m/z encontrada, 365,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23. [5-(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



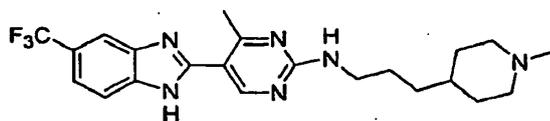
20

MS: masa calculada para $C_{21}H_{27}FN_6$, 382,23; m/z encontrada, 383,2 $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 24. [3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propil]-[4-metil-5-(5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-amina.

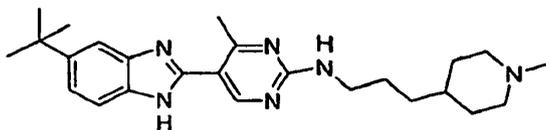
30



MS: masa calculada para $C_{22}H_{27}F_3N_6$, 432,22; m/z encontrada, 433,2 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 25. [5-(5-terc-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

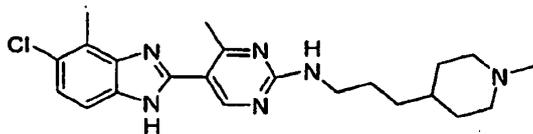


10

MS: masa calculada para $C_{25}H_{36}N_6$, 420,30; m/z encontrada, 421,3 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 26. [5-(5-Cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

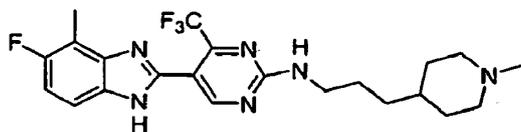


20

MS: masa calculada para $C_{22}H_{29}ClN_6$, 412,21; m/z encontrada, 413,2 $[M+H]^+$.

25

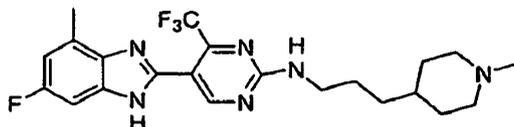
Ejemplo 27, [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{22}H_{26}F_4N_6$, 450,22; m/z encontrada, 451,2 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 28. [5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

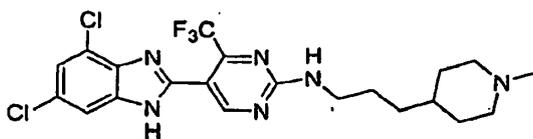


10

MS: masa calculada para $C_{22}H_{26}F_4N_6$, 450,22; m/z encontrada, 451,2 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 29. [5-(4,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

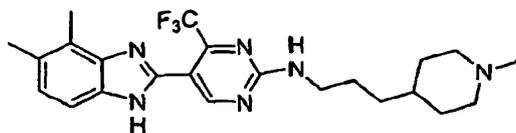


20

MS: masa calculada para $C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_6$, 486,13; m/z encontrada, 487,1 $[M+H]^+$.

25

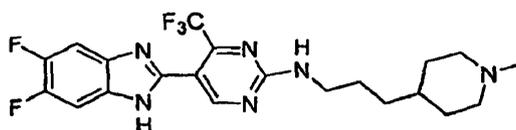
Ejemplo 30. [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS: masa calculada para C₂₃H₂₉F₃N₆, 446,24; m/z encontrada, 447,3 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 31. [5-(5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

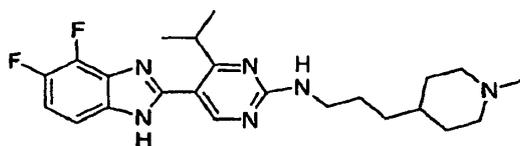


10

MS: masa calculada para C₂₁H₂₃F₅N₆, 454,19; m/z encontrada, 455,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 32. [5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

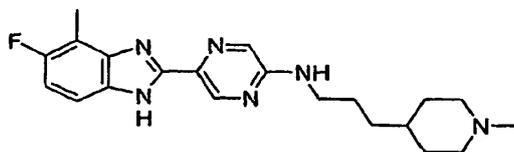


20

MS: masa calculada para C₂₃H₃₀F₂N₆, 428,25; m/z encontrada, 429,3 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 33. [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



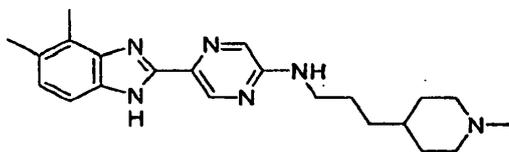
Etapa A; Éster metílico de ácido 5-[3-(1-metil-
piperidin-4-il)-propilamino]-pirazino-2-carboxílico. Una
 5 solución de éster metílico de ácido 5-cloro-pirazino-2-
 carboxílico (1 equiv.) y 3-(1-metil-piperidin-4-il)-
 propilamina (1,1 equiv.) en MeOH (0,25 M) se calentó a
 100°C en un tubo sellado durante 4 h. La mezcla se enfrió
 a temperatura ambiente y se concentró para dar un
 10 producto bruto que se purificó mediante FCC.

Etapa B; 5-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propilamino]-
pirazino-2-carbaldehído. Una solución a -78°C de éster
 metílico de ácido 5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
 15 propilamino]-pirazino-2-carboxílico en DCM (0,1 M) se
 trató con hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexanos;
 1 equiv.) gota a gota. La reacción se sofocó con H₂SO₄ 1
 M, se neutralizó con NaHCO₃ ac. satd., y se diluyó con
 MeOH, CHCl₃, y tartrato de sodio potasio ac. satd.. La
 20 mezcla se agitó vigorosamente hasta que se separaron las
 capas. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró
 para dar el producto bruto, que se utilizó en la etapa
 siguiente sin purificación adicional.

25 Etapa C. El compuesto del título se preparó
 utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo
 1, Etapa E, Parte 2, para proporcionar el compuesto del
 título. MS: masa calculada para C₂₁H₂₇FN₆, 382,23; m/z
 encontrada, 383,2 [M+H]⁺.

30

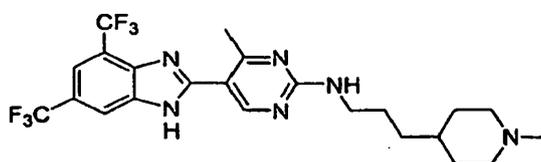
Ejemplo 34. [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 33, MS: masa calculada para $C_{22}H_{30}N_6$, 378,25; m/z encontrada, 379,3 $[M+H]^+$.

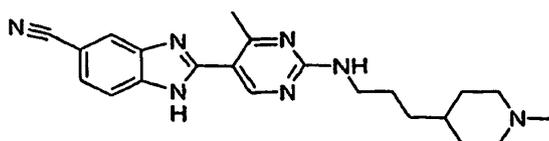
Los compuestos en Ejemplos 35-50 se prepararon utilizando métodos análogos a los descritos en los ejemplos precedentes.

Ejemplo 35. [5-(4,6-Bis-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_6N_6$, 500,49; m/z encontrada, 501,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36. 2-{4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidin-5-il}-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo.

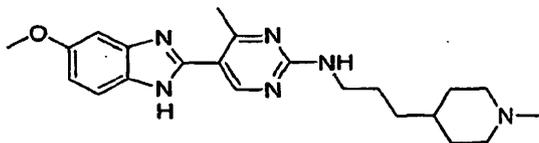


MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}N_7$, 389,51; m/z encontrada, 390,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,55 (s, 1H), 7,99 (dd, $J = 1,3, 0,5$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,3, 0,5$

Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,89 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,66 (td, $J = 14,7, 7,5$ Hz, 2H), 1,30 (m, 5H).

5

Ejemplo 37. [5-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



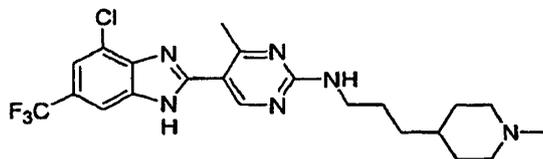
10

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{30}N_6O$, 394,52; m/z encontrada, 395,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,45 (s, 1H), 7,46 (s, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,66 (td, $J = 15,0, 7,6$ Hz, 2H), 1,38-1,20 (m, 5H).

15

20

Ejemplo 38. [5-(4-Cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



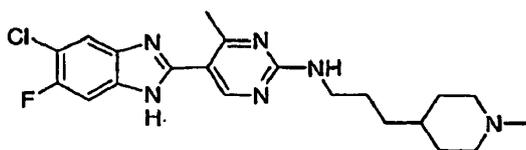
25

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClF_3N_6$, 466,94; m/z encontrada, 467,2 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,55 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 3,43 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J = 12,0$ Hz,

30

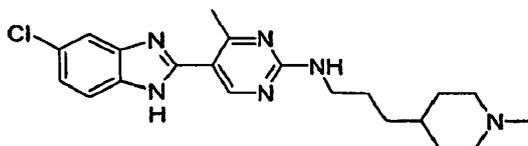
2H), 1,66 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 5H).

Ejemplo 39. [5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



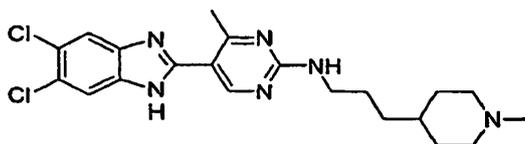
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}ClFN_6$, 416,93; m/z encontrada, 417,2 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,49 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,87 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (t, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,65 (dd, $J = 14,8, 7,2$ Hz, 2H), 1,41-1,16 (m, 5H).

Ejemplo 40. [5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{27}ClN_6$, 398,94; m/z encontrada, 399,2 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,49 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 3,42 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,87 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,65 (td, $J = 14,8, 7,4$ Hz, 2H), 1,38-1,19 (m, 5H).

Ejemplo 41. [5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



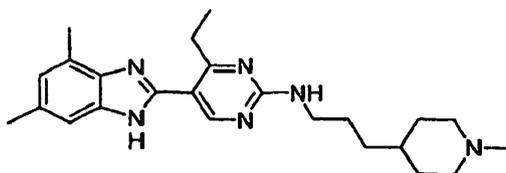
5

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}Cl_2N_6$, 433,39; m/z encontrada, 433,2 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,50 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,93 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,78 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,33 (m, 6H).

10

Ejemplo 42. [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

15

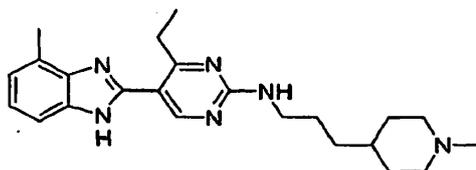


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{34}N_6$, 406,58; m/z encontrada, 407,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,88 (dd, $J = 15,1, 7,8$ Hz, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (t, $J = 10,9$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,66 (dd, $J = 14,4, 7,2$ Hz, 2H), 1,26 (m, 8H).

20

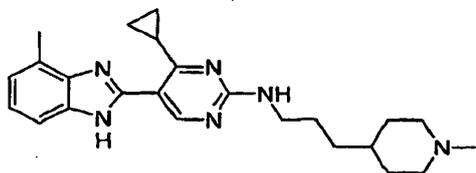
25

Ejemplo 43. [4-Etil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



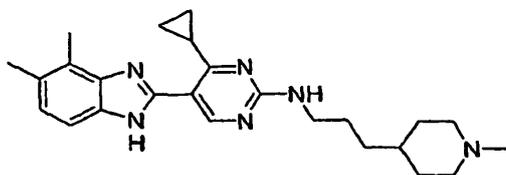
MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{32}N_6$, 392,55; m/z encontrada, 393,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,39 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,44 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,89 (s, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,67 (td, $J = 14,9, 7,3$ Hz, 2H), 1,41-1,12 (m, 8H).

Ejemplo 44. [4-Ciclopropil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{32}N_6$, 404,56; m/z encontrada, 405,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,32 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,89 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,47 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,38-1,17 (m, 7H), 1,02 (dd, $J = 7,3, 3,0$ Hz, 2H).

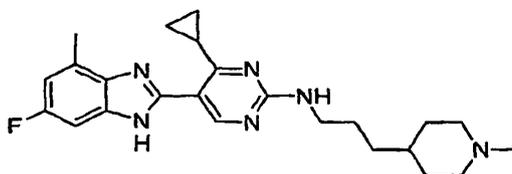
Ejemplo 45. [4-Ciclopropil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{34}N_6$, 418,59; m/z encontrada, 419,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,31 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,56-2,42 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,62 (td, $J = 14,7, 7,5$ Hz, 2H), 1,38-1,16 (m, 7H), 1,01 (dd, $J = 7,5, 3,1$ Hz, 2H).

10

Ejemplo 46. [4-Ciclopropil-5-(6-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



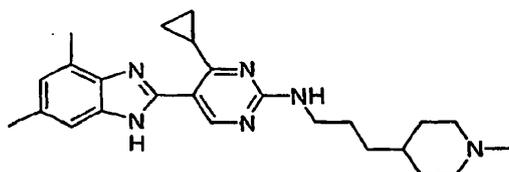
15

MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{31}FN_6$, 422,55; m/z encontrada, 423,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,32 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 10,5, 1,5$ Hz, 1H), 3,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,91 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,48 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,62 (dd, $J = 14,3, 7,4$ Hz, 2H), 1,40-1,17 (m, 7H), 1,05-0,98 (m, 2H).

20

25

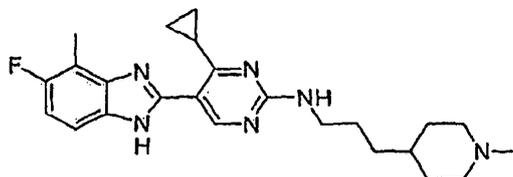
Ejemplo 47. [4-Ciclopropil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{34}N_6$, 418,59; m/z encontrada, 419,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,30 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,38-1,16 (m, 7H), 1,04-0,98 (m, 2H).

10

Ejemplo 48. [4-Ciclopropil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



15

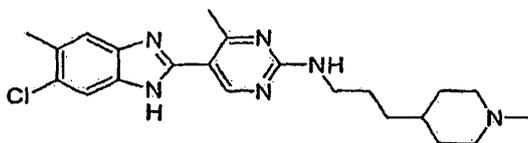
MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{31}FN_6$, 422,55; m/z encontrada, 423,3 $[M+H]^+$. RMN H^1 (MeOD): 8,33 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 10,3, 8,8$ Hz, 1H), 3,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,91 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 2,54-2,43 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,08 (t, $J = 10,9$ Hz, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,76 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,42-1,17 (m, 7H), 1,06-1,00 (m, 2H).

20

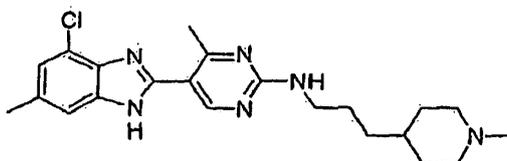
25

Los compuestos en Ejemplos 49-50 se preparan utilizando métodos análogos a los descritos en los ejemplos precedentes.

Ejemplo 49. [5-(6-Cloro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-metil-piperidin-4-il]-propil]-amina.



Ejemplo 50. [5-(4-Cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



Se proporcionan ejemplos adicionales de las realizaciones de esta invención mediante sales hemitartrato de los compuestos de Fórmula (I) y mediante hidratos, tales como monohidratos y dihidratos de los compuestos de Fórmula (I). Por ejemplo, las realizaciones de esta invención incluyen monohidratos de, dihidratos de, y/o sales hemitartrato de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-

5

10

15

20

25

30

2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
[5-(4,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-
2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-
5 2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-2-
il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-
2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
10 [5-(4-Fluoro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;
[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
15 amina;
[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;
[4-Ciclobutil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
20 pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;
[4-Ciclobutil-5-(4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;
25 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-
il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
[4-Ciclobutil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;
30 [4-Ciclobutil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;
[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-pirimidin-
2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
35 [4-Etil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-

pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

5

[4-Metil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-
il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-
metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

10

[5-(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-
il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propil]-[4-metil-5-(5-
trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-
amina;

15

[5-(5-terc-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-
2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

20

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-
trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-
il)-propil]-amina;

[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-
trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3 (1-metil-piperidin-4-
il)-propil]-amina;

25

[5-(4,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

30

[5-(5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

35

[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-

pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(1H-Benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina; [5-(4,5-Dimetil-1H-

5 benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Bis-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

10 2-{4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidin-5-il}-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

[5-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

15 [5-(4-Cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

20 [5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

25 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Etil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30 [4-Ciclopropil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Ciclopropil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

35 [4-Ciclopropil-5-(6-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-

amina;

[4-Ciclopropil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

5 [4-Ciclopropil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(6-Cloro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
10 amina; y

[5-(4-Cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina.

15 **Ensayo Biológico:**

**Análisis de Unión al Receptor H₄ de Histamina
Recombinante**

20 Se transfectaron transitoriamente células SK-N-MC o
células COS7 con pH4R y se desarrollaron en placas de
cultivo de tejido de 150 cm². Las células se lavaron con
solución salina, se rasparon con un raspador celular y se
recogieron mediante centrifugación (1000 rpm, 5 min). Las
25 membranas celulares se prepararon mediante homogenización
del sedimento celular en Tris-HCl 20 mM con un
homogeneizador de tejidos Politrón durante 10 seg a alta
velocidad. El producto homogeneizado se centrifugó a 1000
rpm durante 5 min a 4°C. El sobrenadante se recogió
30 después y se centrifugó a 20.000 x g durante 25 min a
4°C. El sedimento final se resuspendió en Tris-HCl 50 mM.
Las membranas celulares se incubaron con histamina-H³ (5-
70 nM) en presencia o ausencia de histamina (10.000 nM)
en exceso. La incubación ocurrió a temperatura ambiente
35 durante 45 min. Las membranas se cosecharon mediante

filtración rápida sobre filtros Whatman GF/C y se lavaron 4 veces con Tris HCl 50 mM enfriado con hielo. Los filtros se secaron después, se mezclaron con líquido de centelleo y se contó su radiactividad. Las células SK-N-MC o COS7 que expresan el receptor H₄ de histamina humano se utilizaron para medir la afinidad de unión de otros compuestos y su capacidad para desplazar la unión del ligando-H³ incubando la reacción anteriormente descrita en presencia de varias concentraciones de inhibidor o compuesto a someter a ensayo. Para los estudios de unión competitiva utilizando histamina-H³, se calcularon los valores de K_i, basándose en un valor K_D determinado experimentalmente de 5 nM y una concentración de ligando 5 nM, de acuerdo con Y. C. Cheng y W. H. Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23):3099-3108): $K_i = (CI_{50}) / (1 + ([L] / (K_D)))$. Los resultados para los compuestos sometidos a ensayo en este análisis se presentan en la Tabla 1 como un promedio de los resultados obtenidos, y se redondearon a los 10 nM más próximos.

20

Tabla 1.

EJ	K_i (nM)	EJ	K_i (nM)
1	21	18	2410
2	11	19	NT
3	4	20	230
4	11	21	27
5	4	22	110
6	17	23	59
7	83	24	12
8	29	25	13
9	210	26	13

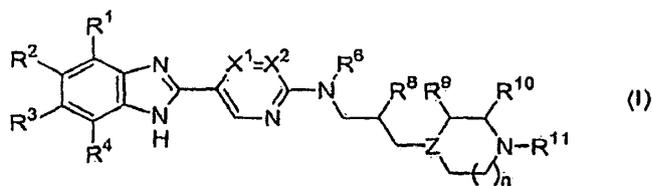
EJ	K_i (nM)	EJ	K_i (nM)
10	470	27	92
11	360	28	62
12	200	29	35
13	430	30	230
14	1010	31	230
15	290	32	6110
16	1470	33	250
17	1320	34	680
35	11	42	22
36	170	43	110
37	81	44	560
38	2	45	390
39	15	46	230
40	7	47	99
41	6	48	140

Si bien la invención se ha ilustrado con referencia a los ejemplos, se entiende que se pretende que la invención no se limite a la descripción detallada anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una entidad química que es un compuesto de
Fórmula (I):

5



donde

cada uno de R^{1-4} es independientemente H, alquilo C_1-C_4 ,
alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , fenilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$,
halo, $-NO_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 ,
 $-S(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 ,
 $-C(O)$ fenilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-CO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-CO_2H$,
 $-C(O)NR^aR^b$, o $-NR^aR^b$;

10

donde R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo
 C_1-C_4 , o cicloalquilo C_3-C_7 ;

15

uno de X^1 y X^2 es N y el otro es $C-R^c$;

donde R^c es H, metilo, hidroxietilo, dimetilaminometilo,
etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, o
ciclobutilo;

20

n es 1 o 2;

Z es N, CH, o C(alquilo C_1-C_4);

R^6 es H, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo monocíclico;

R^8 es H o alquilo C_1-C_4 ,

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-
 C_4 , y

25

R^{11} es H o alquilo C_1-C_4 ,

una sal farmacéuticamente aceptable de compuesto de
Fórmula (I), o un hidrato de un compuesto de Fórmula (I).

30

2. Una entidad química como se ha definido en la
reivindicación 1, donde cada uno de R^{1-4} es
independientemente H, metilo, terc-butilo, metoxi, $-CF_3$,

-CN, fluoro, cloro, metoxicarbonilo, o benzoilo.

3. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde X^2 es N.

5

4. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde X^1 es N.

5. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde R^c es H, metilo, etilo, CF_3 , ciclopropilo, o ciclobutilo.

10

6. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde R^c es H o metilo.

15

7. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde n es 1.

8. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde Z es N o CH.

20

9. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde Z es CH.

10. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde R^6 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclobutilo.

25

11. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde R^6 es H o metilo.

30

12. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde R^8 es H.

35

13. Una entidad química como se ha definido en la

reivindicación 1, donde R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o metilo.

14. Una entidad química como se ha definido en la
5 reivindicación 1, donde R^9 y R^{10} son ambos H.

15. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde R^{11} es H o metilo.

16. Una entidad química como se ha definido en la
10 reivindicación 1, donde R^{11} es metilo.

17. Una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionada entre:

15 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
20 amina;

[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
25 amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

30 [5-(4,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
35 propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

5 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4-Fluoro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

10 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

15 [4-Ciclobutil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

20 [4-Ciclobutil-5-(4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

25 [4-Ciclobutil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-pirimidin-2-il)-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Ciclobutil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

35 [4-Etil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-

amina;

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

5 [4-Metil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

10 [5-(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propil]-[4-metil-5-(5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-amina;

15 [5-(5-terc-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

20 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

25 [5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-tifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

35

[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

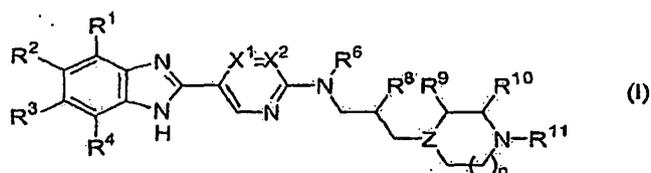
5 [5-(1H-Benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 18. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, donde dicha entidad química es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de Fórmula (I).

15 19. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno, o afección médica mediados por la actividad del receptor H₄ de histamina, que comprende una cantidad eficaz de al menos un agente seleccionado entre los compuestos de Fórmula (I):

20



donde

25 cada uno de R¹⁻⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, fenilo, -CF₃, -OCF₃, -CN, halo, -NO₂, -O-alquilo C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)fenilo, -C(O)NR^aR^b, -CO₂alquilo C₁-C₄, -CO₂H, -C(O)NR^aR^b, o -NR^aR^b;

30 donde R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₇;

uno de X¹ y X² es N y el otro es C-R^c;

donde R^c es H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo,

etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, o
ciclobutilo;

n es 1 o 2;

Z es N, CH, o C(alquilo C_1-C_4);

5 R^6 es H, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo monocíclico;

R^8 es H o alquilo C_1-C_4 ,

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4 , y

R^{11} es H o alquilo C_1-C_4 ,

10 sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de
Fórmula (I), o un hidrato de un compuesto de Fórmula (I).

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 19, donde dicho al menos un agente se
15 selecciona entre:

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

20 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

25 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

30 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

35 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-

propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-
pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

5 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4-Fluoro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

10

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

15

[4-Ciclobutil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

20

[4-Ciclobutil-5-(4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

25

[4-Ciclobutil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-
il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

[4-Ciclobutil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

30

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

35

[4-Etil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-

pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

5

[4-Metil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

10

[5-(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propil]-[4-metil-5-(5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-amina;

15

[5-(5-terc-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

20

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

25

[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-

35

piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)propil]-amina;

5 [5-(1H-Benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina; [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

21. Un agente seleccionado entre los compuestos de Fórmula (I):

donde

15 cada uno de R^{1-4} es independientemente H, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , fenilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, halo, $-NO_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-S(Q)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ fenilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-CO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-CO_2H$, $-C(O)NR^aR^b$, o $-NR^aR^b$;

20 donde R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4 , o cicloalquilo C_3-C_7 ;

uno de X^1 y X^2 es N y el otro es $C-R^c$;

25 donde R^c es H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, o ciclobutilo;

n es 1 o 2;

Z es N, CH, o C(alquilo C_1-C_4);

R^6 es H, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo monocíclico;

R^8 es H o alquilo C_1-C_4 ,

30 R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4 , y

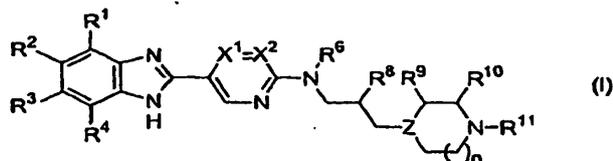
R^{11} es H o alquilo C_1-C_4 ,

sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado de una enfermedad,

35

trastorno, o afección médica mediados por la actividad del receptor H₄ de histamina, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos uno de dichos agentes.

5



22. Un agente para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicho al menos un agente se selecciona entre:

10

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

15

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

20

[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

25

[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30

[5-(4,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-

propil]-amina;

[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

5 [5-(4-Fluoro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

10 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[4-Ciclobutil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

15 [4-Ciclobutil-5-(4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

20 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[4-Ciclobutil-5-[5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-
y)pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

25 [4-Ciclobutil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

30 [4-Etil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

35 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-

isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Metil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

5 [5-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)propil]-amina;

10 [3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propil]-[4-metil-5-(5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-amina;

[5-(5-terc-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

15 [5-(5-Cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]amina;

20 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

25 [5-(4,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30 [5-(5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

35 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-

amina;

[5-(1H-Benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

5 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-
[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 23. Un agente como se ha reivindicado en la
reivindicación 21, donde la enfermedad, trastorno, o
afección médica es la inflamación.

15 24. Un agente como se ha reivindicado en la
reivindicación 21, donde la enfermedad, trastorno, o
afección médica se selecciona del grupo que consiste en:
trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos,
trastornos dermatológicos, enfermedades autoinmunitarias,
trastornos linfáticos, y trastornos por
inmunodeficiencia.

20 25. Un agente como se ha reivindicado en la
reivindicación 21, donde la enfermedad, trastorno, o
afección médica se selecciona entre: alergia, asma, ojo
seco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD),
aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple,
25 enfermedades inflamatorias del intestino, colitis,
enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis,
pruritis, hipersensibilidad de la piel, dermatitis
atópica, urticaria, sarpullido, inflamación ocular,
conjuntivitis, pólipos nasales, rinitis alérgica, prurito
30 nasal, esclerodermia, enfermedades tiroideas
autoinmunitarias, diabetes mellitus inmunomediada, lupus,
Miastenia grave, neuropatías autoinmunitarias, Guillain-
Barré, uveítis autoinmunitaria, anemia hemolítica
autoinmunitaria, anemia perniciosa, trombocitopenia
35 autoinmunitaria, arteritis temporal, síndrome anti-

fosfolipídico, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitíligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren.

26. Un agente como se ha reivindicado en la reivindicación 21, donde la enfermedad, trastorno, o afección médica se selecciona entre: alergia, asma, enfermedades autoinmunitarias, y pruritis.

27. Un agente seleccionado entre un compuesto de Fórmula (I):

donde

cada uno de R^{1-4} es independientemente H, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , fenilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, halo, $-NO_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-S(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ fenilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-CO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-CO_2H$, $-C(O)NR^aR^b$, o $-NR^aR^b$;

donde R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4 , o cicloalquilo C_3-C_7 ; uno de X^1 y X^2 es N y el otro es $C-R^c$;

donde R^c es H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, o ciclobutilo;

n es 1 o 2;

Z es N, CH, o C(alquilo C_1-C_4);

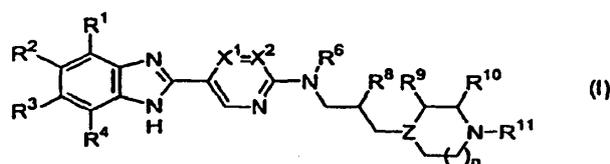
R^6 es H, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo monocíclico;

R^8 es H o alquilo C_1-C_4 ,

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4 , y

R^{11} es H o alquilo C_1-C_4 ,

y una sal de un compuesto de Fórmula (I), para su uso en un método para modular actividad del receptor H_4 de histamina, comprendiendo dicho método exponer el receptor H_4 de histamina a una cantidad eficaz de al menos uno de dichos agentes.



28. Un agente para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 27, donde dicho al menos un agente es uno de:

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-

propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-
pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

5 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4-Fluoro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

10

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

15

[4-Ciclobutil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

20

[4-Ciclobutil-5-(4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

25

[4-Ciclobutil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-
il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

[4-Ciclobutil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

30

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

35

[4-Etil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-

pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

5

[4-Metil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

10

[5-(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propil]-[4-metil-5-(5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-amina;

15

[5-(5-terc-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

20

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

25

[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-

35

piperidin-4-il)-propil]-amina;
[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

5 [5-(1H-Benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-
piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-
[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina; y

sus sales.

10

29. Una entidad química de acuerdo con la
reivindicación 1 seleccionada entre:

[5-(4,6-Bis-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-4-
metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

15

2-{4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propilamino]-pirimidin-5-il}-1H-benzimidazol-5-
carbonitrilo;

[5-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

20

[5-(4-Cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-
4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-
il)propil]-amina;

25

[5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-
2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30

[5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-etil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

35

[4-Etil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Ciclopropil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Ciclopropil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Ciclopropil-5-(6-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Ciclopropil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Ciclopropil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(6-Cloro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4-Cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, donde dicho al menos un agente se selecciona entre:

[5-(4,6-Bis-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

2-(4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidin-5-il)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

[5-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-

pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4-Cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-
4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

5

[5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-
2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

10

[5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

15

[4-Etil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-
2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Ciclopropil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

20

[4-Ciclopropil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1 metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[4-Ciclopropil-5-(6-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-
2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

25

[4-Ciclopropil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

30

[4-Ciclopropil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-
2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

[5-(6-Cloro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-

35

amina;

[5-(4-Cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

31. Un agente para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicho al menos un agente se selecciona entre:

10 [5-(4,6-Bis-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

2-{4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidin-5-il}-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

15 [5-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

20 [5-(4-Cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

25 [5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Etil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

35 [4-Ciclopropil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-

pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[4-Ciclopropil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[4-Ciclopropil-5-(6-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-
2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

[4-Ciclopropil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[4-Ciclopropil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-
2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

[5-(6-Cloro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4-Cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

32. Una sal hemitartrato de un compuesto de Fórmula
(I) de acuerdo con la reivindicación 1,

33. Una entidad química de acuerdo con la
reivindicación 1 seleccionada entre:

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-

amina;

[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

5 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

10 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-
pirimidin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
propil]-amina;

15 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

20 [5-(4-Fluoro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

25 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[4-Ciclobutil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

30 [4-Ciclobutil-5-(4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

35 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-

pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[4-Ciclobutil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-
il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
5 propil]-amina;

[4-Ciclobutil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-propil-
10 pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[4-Etil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

15 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-
isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metilpiperidin-4-
il)propil]-amina;

[4-Metil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-
2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

20 [5-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-
[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

25 [3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propil]-[4-metil-5-(5-
trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-
il]-amina;

[5-(5-terc-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
30 amina;

[5-(5-Cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-
pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina;

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-
35 trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-

piperidin-4-il)-propil]-amina;
[5-(6-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
5 [5-(4,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
10 [5-(5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-trifluorometil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
[5-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-isopropil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
15 amina;
[5-(1H-Benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
[5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirazin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
20 [5-(4,6-Bis-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
2-{4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidin-5-il}-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;
25 [5-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
30 [5-(4-Cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
[5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
35 amina;

[5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

5

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-etil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Etil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

10

[4-Ciclopropil-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Ciclopropil-5-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

15

[4-Ciclopropil-5-(6-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[4-Ciclopropil-5-(4,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

20

[4-Ciclopropil-5-(5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina,

25

[5-(6-Cloro-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(4-Cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30

y sus sales monohidrato, dihidrato y hemitartrato.