



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 349 237**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07754701 .6**

(96) Fecha de presentación : **30.03.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2004188**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

(54) Título: **Benzoimidazol-2-il pirimidinas como moduladores del receptor de histamina H4.**

(30) Prioridad: **31.03.2006 US 788188 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.12.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.12.2010

(73) Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es: **Venable, Jennifer, D.;**
Edwards, James, P. y
Kindrachuk, David, E.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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).

BENZOIMIDAZOL-2-IL PIRIMIDINAS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H₄

Descripción

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertas benzoimidazol-2-il piridinas, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a métodos para usarlas para el tratamiento de patologías, trastornos y afecciones mediadas por la actividad del receptor de histamina H₄.

10 Antecedentes de la Invención

El receptor de histamina H₄ (H₄R) es el receptor más recientemente identificado para histamina (para revisiones, 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
15 ósea y 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+
20 (Gantner, F., *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303(1), 300-307), células dendríticas y células sinoviales humanas de pacientes de artritis reumatoide (Ikawa, Y., *et al.*, Biol. Pharm. Bull. 2005, 28(10), 2016-2018). No obstante, la expresión en neutrófilos y monocitos está peor definida (Ling, P., *et al.*, Br. J. Pharmacol. 2004, 142(1), 161-171). La expresión del receptor se controla al
25 menos en parte por diversos estímulos inflamatorios (Coge, F., *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001, 284(2), 301-309; Morse, *et al.*, 2001), soportando así que la activación del receptor H₄ induce las respuestas inflamatorias. Debido a su expresión preferente en células inmunocompetentes, el receptor H₄ está íntimamente relacionado con las funciones regulatorias de
30 la histamina durante la respuesta inmune.

Una actividad biológica de la histamina en el contexto de la inmunología y las enfermedades autoinmunes está íntimamente relacionada con la respuesta alérgica y sus efectos nocivos, tales como la inflamación. Los eventos que provocan la respuesta inflamatoria incluyen la estimulación física
35 (incluyendo trauma), estimulación química, infección e invasión por un cuerpo

extraño. La respuesta inflamatoria se caracteriza por dolor, aumento de la temperatura, rojez, hinchazón, función reducida o una combinación de estos.

La desgranulación de mastocitos (exocitosis) libera histamina y conduce a una respuesta inflamatoria que puede caracterizarse, inicialmente, por una
5 reacción en llamarada y un habón modulados por la histamina. Una gran diversidad de estímulos inmunológicos (por ejemplo, alérgenos o anticuerpos) y estímulos no inmunológicos (por ejemplo, químicos) pueden causar la activación, el reclutamiento y la desgranulación de los mastocitos. La activación de los mastocitos inicia las respuestas inflamatorias alérgicas, que a su vez
10 causan el reclutamiento de otras células efectoras que contribuyen adicionalmente a la respuesta inflamatoria. Se ha mostrado que la histamina induce la quimiotaxis de mastocitos de ratón (Hofstra, *et al.*, 2003). La quimiotaxis no se produce si se usan mastocitos derivados de ratones knockout para el receptor H₄. Es más, la respuesta se bloquea por un antagonista específico de H₄, pero no por los antagonistas de receptores H₁, H₂ o H₃
15 (Hofstra, *et al.*, 2003; Thurmond, R.L., *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309(1), 404-413). También se ha investigado la migración *in vivo* de los mastocitos hacia la histamina y se ha mostrado que es dependiente del receptor H₄ (Thurmond, *et al.*, 2004). La migración de los mastocitos puede desempeñar un papel en la rinitis alérgica y la alergia donde se encuentran aumentos en el número 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. 2000 161(5), 1473-
20 1478; Kassel, O., *et al.*, Clin. Exp. Allergy 2001, 31(9), 1432-1440). Además, se sabe que en respuesta a alérgenos hay una redistribución de los mastocitos en el revestimiento epitelial de la mucosa nasal (Fokkens, W.J., *et al.*, Clin. Exp. Allergy 1992, 22(7), 701-710; Slater, A., *et al.*, J. Laryngol Otol. 1996, 110, 929-933). Estos resultados muestran que la respuesta quimiotáctica de mastocitos
25 está mediada por receptores de histamina H₄.

Se ha mostrado que los eosinófilos pueden producir quimiotaxis 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). Usando ligandos selectivos de H₄, se ha mostrado que la quimiotaxis
35 inducida por histamina de los eosinófilos está mediada a través del receptor H₄

(Buckland, *et al.*, 2003; Ling *et al.*, 2004). La expresión en la superficie celular de las moléculas de adhesión CD11b/CD18 (LFA-1) y CD54 (ICAM-1) en los eosinófilos aumenta tras el tratamiento con histamina (Ling, *et al.*, 2004). Este aumento está bloqueado por antagonistas del receptor H₄ pero no por los
5 antagonistas de los receptores H₁, H₂ o H₃.

El H₄R también desempeña un papel en las células dendríticas y las células T. En células dendríticas derivadas de monocitos humanos, la estimulación de H₄R suprime la producción de IL-12p70 y dirige la quimiotaxis mediada por histamina (Gutzmer, R., *et al.*, J. Immunol. 2005, 174(9), 5224-
10 5232). También se ha descrito un papel para el receptor H₄ en células T CD8+. Gantner, *et al.*, (2002) mostraron que tanto los receptores H₄ como los H₂ controlan la liberación de IL-16 inducida por histamina de células T CD8+ humanas. La IL-16 se encuentra en el fluido broncoalveolar de asmáticos expuestos a alérgenos o a histamina (Mashikian, V.M., *et al.*, J. Allergy Clin.
15 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 importante en la migración celular de CD4+. La actividad del receptor en estos tipos celulares indica un papel importante en las respuestas inmunes adaptativas tales como aquellas activas en enfermedades autoinmunes.

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

Otro papel fisiológico de la histamina es como un mediador del picor y los antagonistas del receptor H₁ no son completamente eficaces en la clínica.
30 Recientemente, también se ha relacionado al receptor H₄ en la rascadura inducida por la histamina en ratones (Bell, J.K., *et al.*, Br. J. Pharmacol. 2004, 142(2), 374-380). Los efectos de la histamina se pueden bloquear por antagonistas de H₄. Estos resultados soportan la hipótesis de que el receptor H₄ está implicado en el picor inducido por la histamina y que los antagonistas
35 del receptor H₄ tendrán, por lo tanto, un efecto positivo en el tratamiento de

pruritos.

La modulación de receptores H₄ controla la liberación de mediadores inflamatorios e inhibe el reclutamiento de leucocitos, proporcionando así la capacidad de prevenir y/o tratar las enfermedades y afecciones mediadas por H₄, incluyendo los efectos nocivos 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 la presente invención tienen propiedades de inhibición del reclutamiento de leucocitos. Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen propiedades antiinflamatorias.

Los ejemplos de libros de texto en la materia de la inflamación incluyen: 1) Gallin, J.I.; Snyderman, R., *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3^a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, 1999; 2) Stvrtnova, V., *et al.*, *Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases* (Textbook for Medical Students); Academic Press: Nueva York, 1995; 3) Cecil; *et al.*, *Textbook Of Medicine*, 18^a ed.; W.B. Saunders Co., 1988; y 4) Stedman's Medical Dictionary.

Se pueden encontrar antecedentes y material de revisión en inflamación y afecciones relacionadas con la inflamación en artículos tales como los siguientes: Nathan, C., *Nature* 2002, 420(6917), 846-852; Tracey, K.J., *Nature* 2002, 420(6917), 853-859; 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.* 2002, 8(11), 1211-1217.

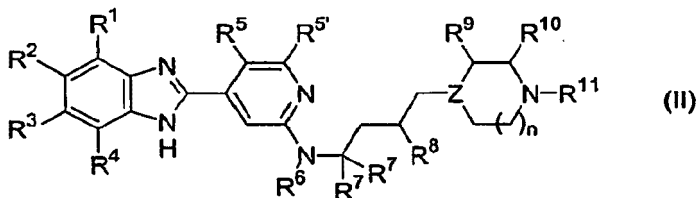
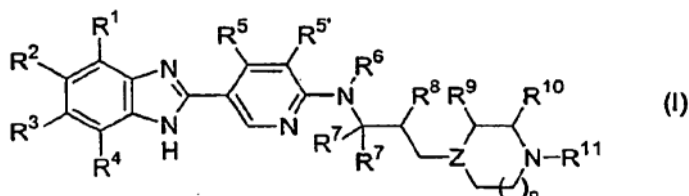
De esta manera, los moduladores de receptores de histamina H₄ de molécula pequeña de acuerdo con esta invención controlan la liberación de mediadores inflamatorios e inhiben el reclutamiento de leucocitos y pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación de diversas etiologías, incluyendo las siguientes afecciones y enfermedades: trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedades autoinmunes, trastornos linfáticos, pruritos y trastornos inmunodeficientes. Las enfermedades, los trastornos y las afecciones médicas que están mediadas por la actividad del receptor de histamina H₄ incluyen aquellos mencionados en el presente documento.

Los 2-Ariltencimidazoles se han descrito como moduladores del receptor de histamina H₄, Véase: Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos 2005/0070550A1. No obstante, todavía sigue existiendo la necesidad de moduladores potentes del receptor de histamina H₄ con las propiedades farmacéuticas deseadas.

Sumario de la invención

Se ha descubierto recientemente que ciertas benzoimidazol-2-il piridinas tienen actividad moduladora del receptor de histamina H₄.

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



en las que

- 15 cada uno de R¹⁻⁴ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, fenilo, -CF₃, -OCF₃, -CN, halo, -NO₂, -Oalquilo C₁₋₄, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₄, -C(O)fenilo, -C(O)NR^aR^b, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -C(O)NR^aR^b o -NR^aR^b; en los que cada uno de R^a y R^b es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;
- 20 n es 1 ó 2;
- Z es N, CH o C(alquilo C₁₋₄);
- al menos un R⁵ y R^{5'} es H y el otro es H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo o

ciclobutilo;

R^6 es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo monocíclico;

cada uno de R^7 es H; o ambos grupos R^7 tomados juntos forman un carbonilo;

5 R^8 es H o alquilo C_{1-4} ;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o alquilo C_{1-4} ; y

R^{11} es H o alquilo C_{1-4} , con la condición de que cuando ambos grupos R^7 tomados juntos forman un carbonilo, R^{11} no sea H.

Esta invención también se refiere a cualquiera de las siguientes: sales
10 farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II).

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) es un compuesto seleccionado entre las especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación.

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

En otro aspecto general, la invención se refiere a un agente útil en un
20 método de tratamiento de un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por la actividad del receptor de histamina H_4 , que comprende en administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un agente seleccionado entre compuestos de Fórmula (I), compuestos de Fórmula (II) y sales
25 farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. En ciertas realizaciones preferidas del método de la invención, la enfermedad, trastorno o afección médica es inflamación. En este documento, inflamación se refiere a la respuesta que se desarrolla como consecuencia de la liberación de histamina, que a su vez está provocada por al menos un estímulo. Son ejemplos de dicho
30 estímulo los estímulos inmunológicos y los estímulos no inmunológicos.

En otro aspecto general, la invención se refiere a un medicamento útil en un método para la modulación de la actividad del receptor de histamina H_4 , que comprende la exposición del receptor de histamina H_4 a una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula (II) o sales
35 de los mismos.

Se pondrán de manifiesto realizaciones adicionales, características y ventajas de la invención a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

Descripción detallada de la invención

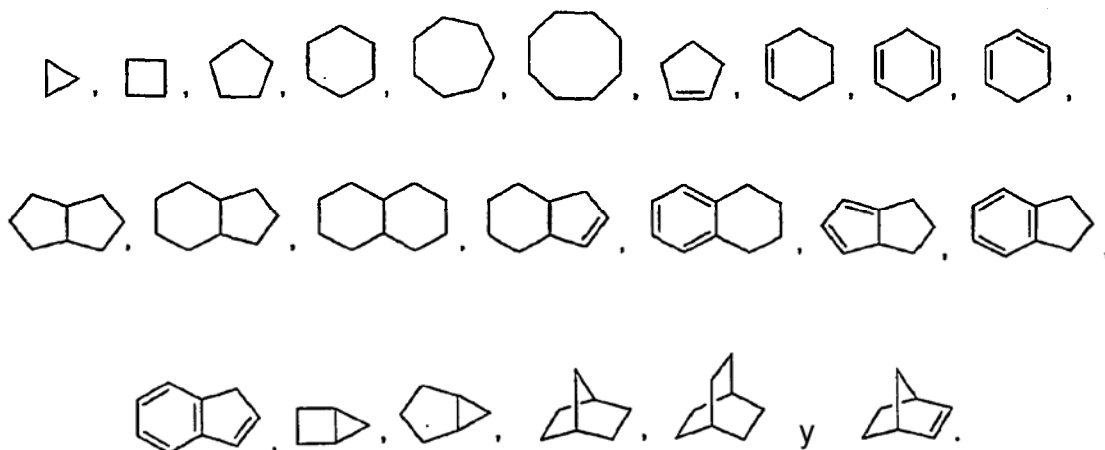
5 La invención puede apreciarse más plenamente por referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales. En aras de la brevedad, las descripciones de las publicaciones, incluyendo las patentes citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan en este documento por referencia.

10 Como se usa en este documento, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en este documento en sus sentidos abiertos, no limitantes.

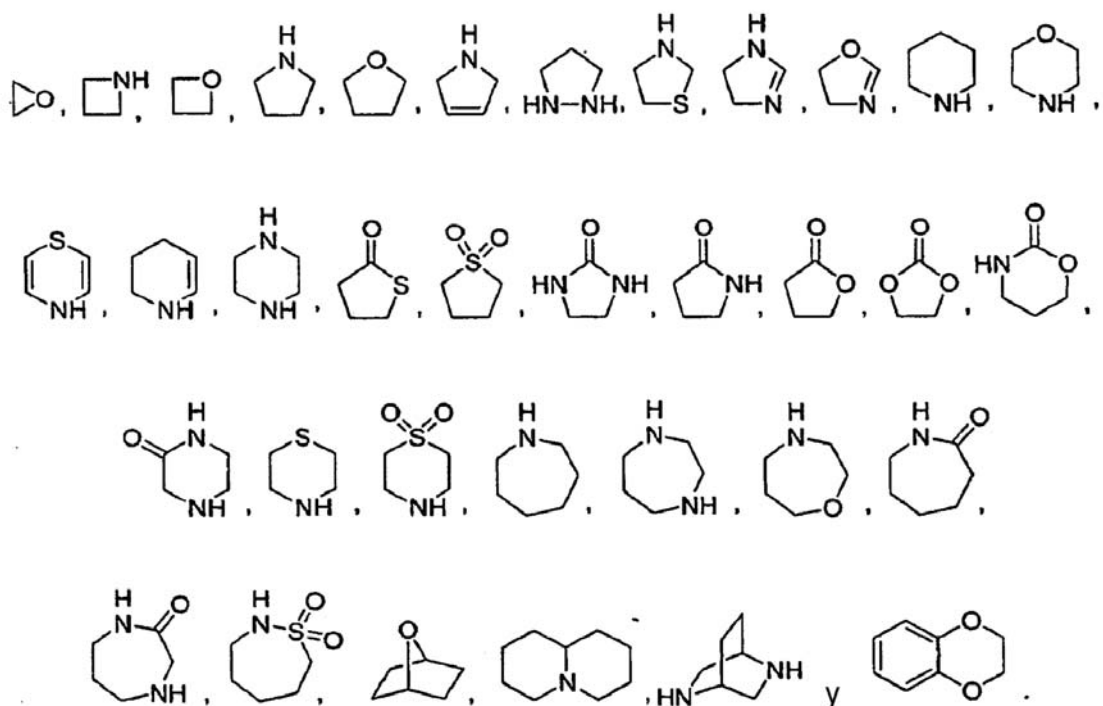
El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos
15 de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también puede denominarse estructuralmente por el símbolo "/"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que a la luz del conocimiento habitual en la materia y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes
20 a cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El doble enlace del grupo alquenilo se forma mediante dos átomos de carbono hibridados sp^2). Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-
25 enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo y grupos que a la luz del conocimiento habitual en la materia y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

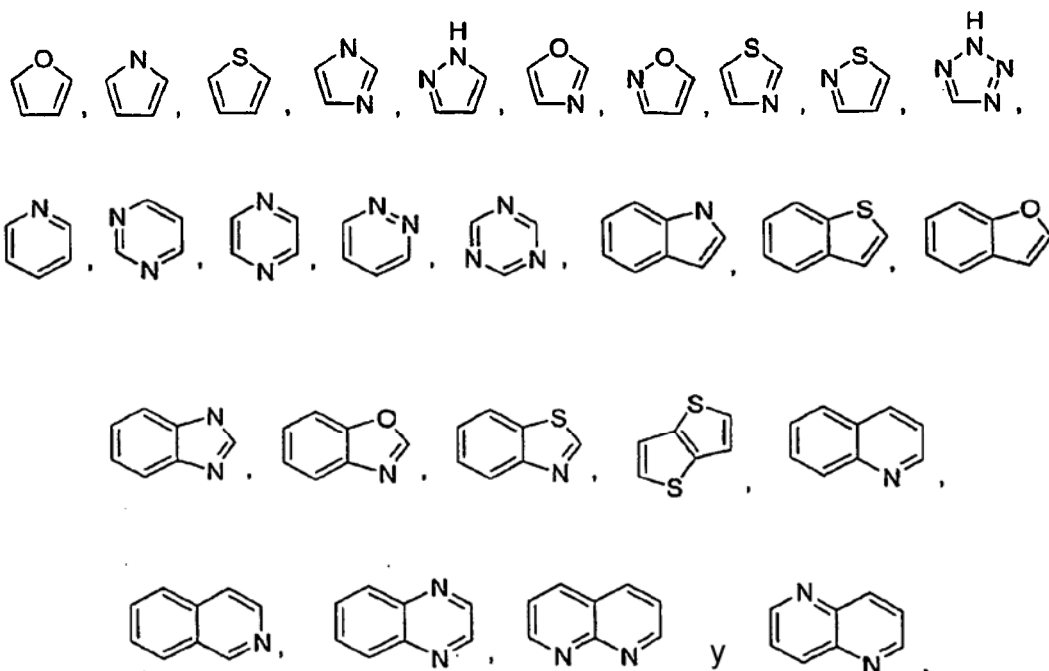
El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o
30 parcialmente saturado, monocíclico, policíclico condensado o policíclico espiro, que tiene de 3 a 12 átomos por anillo por cada carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos enlazados correctamente:



Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillos monocíclicos, o policíclicos condensados, enlazados o espiro, que está saturada o parcialmente saturada y que tiene de 3 a 12 átomos por anillo por cada estructura de anillo seleccionados entre átomos de carbono y hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura de anillos puede contener opcionalmente más de dos grupos oxo sobre los miembros carbono o azufre del anillo. Las entidades ilustrativas, en forma de restos enlazados correctamente, incluyen:



- El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático, monocíclico, bicíclico condensado o policíclico condensado (estructura de anillo que tiene los átomos del anillo seleccionados entre átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos por anillo por cada heterociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos enlazados correctamente:



- Los expertos en la materia reconocerán que las especies de los grupos heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo enumeradas o ilustradas anteriormente no están completas y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

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

- El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. El término "sin sustituir" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, se pretende que la sustitución esté presente en cualquier posición de valencia permitida en el sistema.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se cualifican por con el término "aproximadamente". Se entiende que, se use o no el término "aproximadamente" explícitamente, cada una de las cantidades dadas en este documento pretende referirse al valor real dado e intenta referirse a la aproximación de dichos valores dados que razonablemente se infieren basandose en la experiencia habitual en la materia, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o medibles para dicho valor dado. Siempre que se dé un rendimiento como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la máxima cantidad de la misma entidad que podría obtenerse en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a las relaciones de masa, a menos que se indique de modo diferente.

Cualquier fórmula dada en este documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en este documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en este documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas.

Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros. Además, cualquier fórmula dada en este documento pretende representar hidratos, solvatos y polimorfos de dichos compuestos y mezclas de los mismos.

La referencia a una entidad química en este documento representa una referencia a una cualquiera de: (a) la forma realmente presentada de dicha entidad química, y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en que el compuesto se considera cuando se designa. Por ejemplo, la referencia en este documento a un compuesto tal como R-COOH, incluye la referencia a cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol) y R-COO⁻_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto sólido, como puede ser,

por ejemplo, en un comprimido o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; $\text{R-COOH}_{(\text{sol})}$ se refiere a la forma sin disociar del compuesto en un disolvente; y $\text{R-COO}^{-}_{(\text{sol})}$ se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un medio acuoso, si dicha forma disociada deriva de R-COOH , de una sal de los mismos, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO^{-} tras la disociación en el medio que es considerado. En otro ejemplo, una expresión tal como "exposición de una entidad a un compuesto de fórmula R-COOH " se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que dicha exposición tiene lugar. En este sentido, si dichas entidades están, por ejemplo, en un medio 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 $\text{R-COOH}_{(\text{ac.})}$ y/o $\text{R-COO}^{-}_{(\text{ac.})}$, donde el subíndice "(ac.)" significa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y biología. En estos ejemplos de nomenclatura se ha elegido un grupo funcional ácido carboxílico; sin embargo, no se pretende que esta elección sea, una limitación sino meramente una ilustración. Se entiende que pueden proporcionarse ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen, pero sin limitación, hidroxilo, miembros nitrógeno básicos, tales como los que están en aminas y cualquier otro grupo que interacciona o transforma de acuerdo con maneras conocidas en el medio que contiene el compuesto. Dichas interacciones y transformaciones incluyen, pero sin limitación, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, que incluye hidrólisis, solvatación, que incluye hidratación, protonación y desprotonación. En otro ejemplo, se incluye un compuesto zwitteriónico en este documento por referencia a un compuesto que se sabe que forma zwitteriones, aunque no estén explícitamente designados en su forma zwitteriónica. Los términos tales como zwitterión, zwitteriones y su compuesto o compuestos zwitteriónicos sinónimos se denominan con nombres convencionales aprobados por la IUPAC que son bien conocidos y parte de conjuntos convencionales de nombres científicos definidos. En este sentido, al nombre de zwitterión se le asigna el nombre de identificación CHEBI:27369 por el diccionario Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) de entidades moleculares. (Véase, por ejemplo, su versión en línea en <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Como se conoce en general, un zwitterión o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro que

tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. Algunas veces estos compuestos se denominan mediante el término "sales internas". Otras fuentes hacen referencia a estos compuestos como "iones dipolares", aunque el último término se considera también por otras fuentes como un nombre equivocado.

5 Como un ejemplo específico, el aminoácidoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ y existe en alguna medida (en este caso en medio neutro) en forma del zwitterión $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Zwitteriones, compuestos zwitteriónicos, sales internas e iones dipolares con los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta invención,

10 como se apreciaría en cualquier caso por los expertos habituales en la materia. Ya que no hay necesidad de designar todas y cada una de las realizaciones que se reconocerían por los expertos habituales en la materia, no se dan explícitamente en este documento las estructuras de los compuestos zwitteriónicos que se asocian con los compuestos de esta invención. Sin

15 embargo, son parte de las realizaciones de esta invención. No se proporcionan más ejemplos al respecto en este documento porque estas interacciones y transformaciones en un medio dado se conocen por cualquier experto habitual en la materia.

Cualquier fórmula dada en este documento también pretende

20 representar formas no marcadas así como formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento con la excepción de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que

25 pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. Dichos compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con $^\circ\text{C}$), estudios de reacción cinética (con, por ejemplo, ^2H o

30 ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución de fármacos en sustratos o tejidos, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un componente marcado ^{18}F o ^{11}C puede preferirse especialmente

35 para estudios PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados

tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención pueden prepararse generalmente mediante la realización de los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación mediante la sustitución de un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible por un reactivo no marcado con isótopos.

Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada en este documento, la selección de un resto particular de una lista de especies posibles para una variable especificada no pretende definir la misma elección de las especies para las variables que aparecen en otros lugares. En otras palabras, cuando aparece una variable más de una vez, la elección de la especie de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en otros lugares en la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

A modo de un primer ejemplo en 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 , entonces estas asignaciones se refieren a las 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 equivalentes de cada una de dichas 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 usa, por lo tanto, en este documento por brevedad, pero no como limitación. El primer ejemplo anterior en terminología de sustituyentes, que se expone en términos generales, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en este documento. La anterior convención dada en este documento para los sustituyentes se extiende, en su caso, a miembros tales como R^{1-11} , X^1 , X^2 y n , y cualquier otro símbolo sustituyente genérico usado en este documento.

Además, cuando se da más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de esta invención comprenden las diversas agrupaciones que pueden hacerse de las asignaciones enumeradas, dadas independientemente y equivalentes de los mismos. A modo de un segundo ejemplo en terminología de sustituyentes, si se describe en este documento que este sustituyente S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 , esta lista se refiere 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 usa, por lo tanto, en este documento por brevedad, pero no como limitación. El segundo ejemplo precedente en terminología de sustituyentes, que se expone en términos generales, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en este documento. La convención precedente dada en este documento para los sustituyentes se extiende, en su caso, a miembros tales como R^{1-11} , X^1 , X^2 y n , y a cualquier otro símbolo sustituyente genérico usado en este documento.

La nomenclatura " C_{i-j} " con $j > i$, cuando se aplica en este documento para una clase de sustituyentes, pretende referirse a las realizaciones de esta invención para las que todos y cada uno de los números de miembros carbono, del i al j incluyendo i y j , se realiza independientemente. A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros carbono (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros carbono (C_3).

El término alquilo C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, lineal o ramificada, con un número total N de miembros carbono en la cadena que satisface $n < N < m$, con $m > n$.

Cualquier disustituyente referenciado en este documento pretende incluir las diversas uniones posibles cuando se permite más de una de dichas posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente-A-B-, donde $A \neq B$, se refiere en este documento a dicho disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido y también se refiere a dicho disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

De acuerdo con las consideraciones interpretativas precedentes en asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en este documento a un conjunto implica, cuando son químicamente válidos y a menos que se indique otra cosa, referencia independiente a las realizaciones de dicho conjunto, y hace referencia a todas y cada uno de las posibles realizaciones de subconjuntos de los conjuntos referenciados de forma explícita.

En algunas realizaciones de Fórmula (I) o Fórmula (II), cada uno de R^{1-4}

es independientemente H, metilo, *terc*-butilo, metoxi, flúor, cloro, metoxycarbonilo o benzoílo.

En algunas realizaciones, n es 1.

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

- 5 En algunas realizaciones, al menos uno de R^5 y $R^{5'}$ es H y el otro es H, metilo, etilo, CF_3 o ciclobutilo. En otras realizaciones, al menos uno de R^5 y $R^{5'}$ es H y el otro es H o metilo.

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

- 10 En algunas realizaciones, cada uno de los R^7 es H.

En algunas realizaciones, R^8 es H.

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

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

- 15 La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I) o la Fórmula (II), preferiblemente de los que se han descrito anteriormente y de los compuestos especificados en este documento.

- Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende referirse a una sal de
 20 un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) o la Fórmula (II) que es no tóxica, biológicamente tolerable, o de otro modo biológicamente adecuada 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,
 25 Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables las que son farmacéuticamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin indicar una toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesiva. Un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo
 30 suficientemente básico o ambos tipos de grupos funcionales y en consecuencia reaccionar con varias bases inorgánicas o orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos,
 35 metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos,

decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, 5 hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) contiene un nitrógeno 10 básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, por 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, 15 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, tal como ácido glucurónico o ácido 20 galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, 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, ácido cinámico o un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, 25 cualquier mezcla compatible de ácidos tales como los dados como ejemplos en este documento y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideran como equivalentes o sustituyentes aceptables a la luz del nivel de experiencia habitual en esta tecnología.

Si el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) es un ácido, tal como un 30 ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, el 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 35 como las dadas como ejemplos en este documento y cualquier otra base y

mezcla de las mismas que se consideran como equivalentes o sustituyentes aceptables a la luz del nivel de experiencia habitual en esta tecnología. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas a partir de de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina y sales inorgánicas obtenidas a partir de de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

El término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* mediante un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco que se lleva a un pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es no tóxico, biológicamente intolerable o de otra manera biológicamente inadecuado para la administración al sujeto. Se describen procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que tienen un resto de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos, unidos covalentemente a través de una enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II). Los ejemplos de restos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos naturales, normalmente designados por símbolos de tres letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalin, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, homocisteína citrulina, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Pueden producirse tipos adicionales de profármacos, por ejemplo, mediante la derivatización de grupos carboxilo libres de estructuras de Fórmula (I) o Fórmula (II) como amidas o alquil ésteres. Los ejemplos de amidas incluyen los derivados de amoniaco, alquil C₁₋₆ aminas primarias y di(alquil C₁₋₆) aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillos heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen las que se obtienen a partir de amoniaco, alquil C₁₋₃ aminas primarias

y di(alquil C₁₋₂) aminas. Los ejemplos de ésteres de la invención incluyen alquil C₁₋₇, cicloalquil C₅₋₇, fenil y (alquil C₁₋₆) ésteres fenilo. Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos pueden prepararse también mediante la derivatización de grupos hidroxilares usando grupos que incluyen

5 hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetil-oxicarbonilos, seguido de procedimientos tales como los mostrados en *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115. Los derivados carbamato de hidroxilares y los grupos amino también pueden producir profármacos. Los derivados carbamato, ésteres sulfonato y ésteres sulfato de grupos hidroxilares también pueden

10 proporcionar profármacos. La derivatización de grupos hidroxilares como (aciloxi)metil y etil (aciloxi) éteres, en los que el grupo acilo puede ser un alquil éster opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades éter, amina o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente, también son útiles para producir profármacos. Los

15 profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármacos pueden incorporar grupos que incluyan funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

20 Un "metabolito farmacéuticamente activo" se refiere a un producto farmacéuticamente activo de metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) o una sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini, *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan, *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7),

25 765-767; 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 and Application of Prodrugs*, *Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen, *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

30 Los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables, (colectivamente, "agentes") de la presente invención son útiles como moduladores del receptor de histamina H₄ en los métodos de la invención. Los agentes pueden usarse en los métodos de la invención para el tratamiento o prevención de afecciones médicas,

35 enfermedades o trastornos médicos mediados por la modulación del receptor

de histamina H₄, tales como los que se describen en este documento. Los agentes de acuerdo con la invención, por lo tanto, pueden usarse como agentes anti-inflamatorios. Se pretenden incluir los síntomas o patologías dentro del alcance de "afecciones, trastornos o enfermedades médicas.

5 Consecuentemente, la invención se refiere a agentes farmacéuticos descritos en el presente documento para tratar sujetos diagnosticados con o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada a través de la actividad del receptor de histamina H₄, tales como la inflamación.

10 En una realización preferida, se administra un agente de la presente invención para tratar la inflamación. La inflamación se puede asociar con diversas enfermedades, trastornos o afecciones, tales como trastornos Inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos y trastornos inmunodeficientes, incluyendo afecciones y enfermedades más específicas indicadas posteriormente.

15 Respecto al principio y la evolución de la inflamación, las enfermedades inflamatorias o las enfermedades o afecciones mediadas por inflamación incluyen, pero no limitan, la inflamación aguda, la inflamación alérgica y la inflamación crónica.

20 Los tipos ilustrativos de la inflamación tratables con un agente modulador del receptor de histamina H₄ de acuerdo con la invención, incluyen la inflamación debida a cualquiera de una pluralidad de afecciones tales como alergia, asma, sequedad ocular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias intestinales (que incluye colitis, enfermedad de Crohn y colitis

25 ulcerativa), psoriasis, prurito, picazón de la piel, dermatitis atópica, urticaria (habones), inflamación ocular, conjuntivitis, pólipos nasales, rinitis alérgica, picor nasal, esclerodermia, enfermedades autoinmunes tiroideas, lupus y diabetes mellitus mediada de forma inmune (también conocida como tipo 1), que se caracterizan por una inflamación excesiva o prolongada en alguna

30 etapa de la enfermedad. Otras enfermedades autoinmunes que provocan inflamación incluyen Miastenia gravis, neuropatías autoinmunes, tales como Guillain-Barré, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, tales como granulomatosis de Wegener, enfermedad

35 de Behcet, dermatitis hepertiformis, penfigo vulgar, vitíligo, cirrosis biliar

primaria, hepatitis autoinmune, ovaritis y orquitis autoinmune, enfermedad autoinmune de la glándula adrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, tales como espondilitis anquilosante y síndrome de Sjogren.

5 El prurito con un agente modulador del receptor de histamina H₄, de acuerdo con la invención, incluye aquel que sea un síntoma de enfermedades cutáneas alérgicas (tales como dermatitis atópica y habones) y otros trastornos metabólicos (tales como fallo renal crónico, colestasis hepática y diabetes mellitus).

10 En otra realización preferida, es útil un agente de la presente invención es útil para tratar alergia, asma, enfermedades autoinmunes o prurito.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento pretende referirse a la administración de un agente o una composición de la invención a un sujeto con el propósito de producir un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad del receptor de histamina H₄. El tratamiento incluye la reversión, la mejora, el alivio y la inhibición del proceso de, la reducción de la gravedad de o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección mediados a través de la modulación de la actividad del receptor de histamina H₄. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, tal como un ser humano. Los "moduladores" incluyen ambos inhibidores y activadores, donde los "inhibidores" se refieren a los compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la expresión o actividad del receptor de histamina H₄, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan o regulan positivamente la expresión o actividad del receptor de histamina H₄.

En métodos de tratamiento, se administra una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico de acuerdo con la invención a un sujeto que padece o al que se le diagnostica que padece dicha enfermedad, trastorno o afección. Un "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para producir, generalmente, el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designados. Las cantidades o dosis eficaces de los agentes de la presente invención pueden determinarse por métodos habituales tales como el modelado, los estudios de escalada de dosis o ensayos clínicos y teniendo en

consideración factores habituales, por ejemplo, el modo o vía de administración o el suministro del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o actual del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a fármacos y la opinión del
5 médico correspondiente. Una dosis ilustrativa está en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg del agente por kg del peso corporal del sujeto por día, preferiblemente aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg/día o aproximadamente de 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (por ejemplo, dos veces al día, tres veces
10 al día, cuatro veces al día). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

Una vez que se ha producido una mejora en la enfermedad, trastorno o
15 afección del paciente, la dosis se puede ajustar para el tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse como una función de los síntomas, a un nivel al cual el efecto terapéutico o profiláctico deseado se mantiene. Por supuesto, si se han aliviado los síntomas a un nivel apropiado, el tratamiento
20 puede cesar. Los pacientes pueden, no obstante, necesitar tratamiento intermitente a largo plazo basándose en cualquier recurrencia de los síntomas.

Además, los agentes de la invención se pueden usar en combinación con compuestos activos adicionales en el tratamiento de las afecciones anteriores. Los compuestos adicionales se pueden coadministrar de manera
25 separada con un agente de Fórmula (I) o Fórmula (II) o se pueden incluir con dicho agente como un principio activo adicional en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización ilustrativa, los compuestos activos adicionales son aquellos que se conocen o se descubre que son eficaces en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades
30 mediadas por la actividad del receptor de histamina H_4 , tal como otro modulador del receptor de histamina H_4 o un compuesto activo frente a otra diana asociada con la afección, el trastorno o la enfermedad particular. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o eficacia de un
35 agente de acuerdo con la invención), disminuyendo uno o más efectos

secundarios o disminuyendo la dosis necesaria del agente de acuerdo con la invención.

Cuando se refiere a modular el receptor diana, una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para afectar a la actividad de dicho receptor.

5 La medida de la actividad del receptor diana se puede realizar por métodos analíticos habituales. La modulación del receptor diana es útil en una diversidad de entornos, incluyendo los ensayos.

Los agentes de la invención se usan solos o en combinación con uno o más de otros principios activos, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a)
10 una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable " se refiere a una sustancia que no es tóxica, intolerable biológicamente o por el contrario no adecuada biológicamente para la administración a un sujeto, tal como una sustancia
15 inerte, añadida a una composición farmacológica o por el contrario usado como un transportador, vehículo o diluyente para facilitar la administración de un agente farmacéutico y que es compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, azúcares diversos y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y glicoles
20 de polietileno.

Las formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes farmacéuticos pueden prepararse usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de
25 formulación conocidas o que estén disponibles para aquellos expertos en la materia. Las composiciones pueden administrarse en los métodos de la invención por una vía adecuada de suministro, por ejemplo, oral, parenteral, rectal, tópica o vías oculares o por inhalación.

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

Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en la forma de comprimidos o cápsulas o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes
35

pueden formularse para producir una dosificación de, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg diarios o desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg diarios o desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg diarios.

5 Los comprimidos orales pueden incluir el agente y cualesquiera otros principios activos mezclados con excipientes compatibles farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, agentes disgregantes, agentes de unión, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes. Los agentes de relleno adecuados incluyen
10 carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinil pirrolidona (PVP), el glicolato sódico de almidón, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son ejemplos de agentes
15 disgregantes. Los agentes de unión pueden incluir almidón y gelatina. Los agentes lubricantes, si están presentes, pueden ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal o pueden recubrirse con una
20 cubierta entérica.

Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina duras y blandas. Para preparar cápsulas de gelatina duras, el principio activo puede mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blandas se pueden preparar mezclando el principio activo con agua, un
25 aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de ácidos grasos mono y diglicéridos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden estar liofilizados o
30 presentarse como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado usando anteriormente. Dichas composiciones líquidas pueden contener, opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato sódico, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de
35 aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo,

aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, etil alcohol o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes saporíferos o colorantes.

5 Los agentes activos de esta invención también se pueden administrar por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para el uso parenteral, incluyendo
10 vías intravenosas, intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, los agentes de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH y una isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Dichas formas pueden presentarse en forma de dosificación unitaria tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples tales como viales, de
15 los cuales se pueda retirar la dosis apropiada, o en una forma sólida o preconcentrada que pueda usarse para preparar una formulación inyectable. Las dosis ilustrativas de infusión varían desde aproximadamente 1 a 1000 $\mu\text{g/kg/minuto}$ de agente, dosificado con un vehículo farmacéutico durante un periodo que varía de varios minutos a varios días.

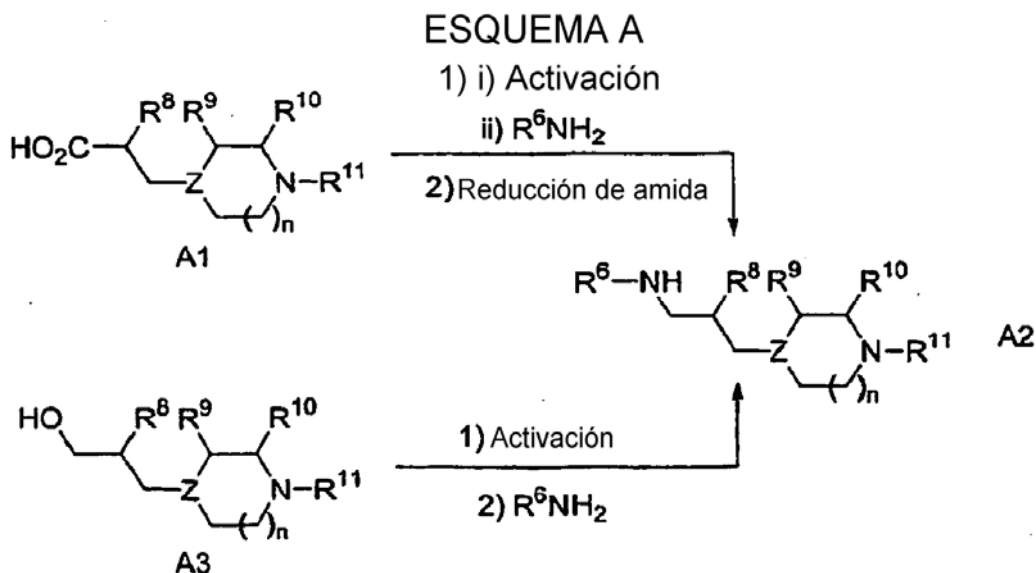
20 Para la administración tópica, los agentes se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% del fármaco al vehículo. Otro modo de administración de los agentes de la invención puede utilizar una formulación de parche para influir en el suministro transdermal.

25 Los agentes pueden administrarse en métodos de esta invención por inhalación, a través de vías nasales u orales, por ejemplo, en una formulación de pulverización que contiene también un vehículo adecuado.

Los ejemplos de los agentes útiles en los métodos de la invención se describirán ahora en referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su
30 preparación general a continuación y los siguientes ejemplos específicos. Los expertos en la materia reconocerán que para obtener los diversos compuestos del presente documento, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de tal forma que los sustituyentes deseados en última instancia producirán en el esquema de la reacción con o sin la protección como
35 sea adecuada para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser

necesario o deseable emplear, en el lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que pueda producirse en el esquema de la reacción y reemplazarse de forma apropiada con el sustituyente deseado. A no ser que se especifique lo contrario, las variables son tal y como se definen
5 anteriormente en referencia a Fórmula (I) o la Fórmula (II).

En los esquemas que se representan a continuación, un experto en la materia reconocerá que R^{11} puede reemplazarse por un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y que el grupo protector se reemplaza en una etapa posterior en la síntesis.



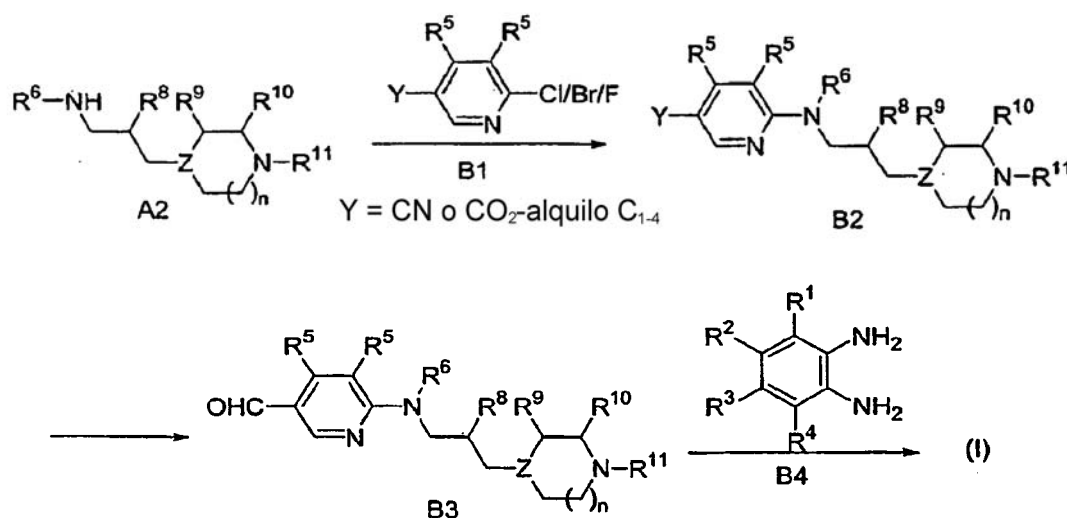
10

Con respecto al Esquema A, las aminas A2 están disponibles en el mercado o se preparan a partir de ácidos A1 o alcoholes A3. Los acoplamientos de ácidos A1 con aminas R^6NH_2 , en presencia de agentes de activación tales como diciclohexilcarbodiimida, EDC/HOBt o carbonildiimidazol, en un disolvente tal como DMF o THF, proporcionan las amidas
15 correspondientes (no mostradas). Como alternativa, los ácidos A1 se activan para dar sus cloruros de ácidos correspondientes y se hacen reaccionar con 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
20 resultantes se reducen para dar aminas A2 mediante un agente reductor adecuado tal como $LiAlH_4$, en un disolvente tal como THF. Los alcoholes A3 se activan usando métodos generales para formar, por ejemplo, haluros de alquilo o tosilatos de alquilo. Los desplazamientos con R^6NH_2 en presencia de una

base adecuada tal como NaH, NaOH, trietilamina o diisopropiltilamina, en un disolvente tal como DCM o THF, proporcionan aminas A2. Como alternativa, las aminas A2 se preparan a partir de alcoholes A3 por reacción con ftalimida o un sustituto de amino adecuado en condiciones de Mitsunobu. Cuando se usa

5 ftalimida, se revela la amina libre a través del tratamiento con hidrazina.

ESQUEMA B



Con respecto al Esquema B, se permite que reaccionen aminas A2 con piridinas B1, que están disponibles en el mercado o que se producen usando métodos generales, en un disolvente tal como piridina, DMF, MeOH o EtOH o una mezcla de los mismos a temperaturas comprendidas entre

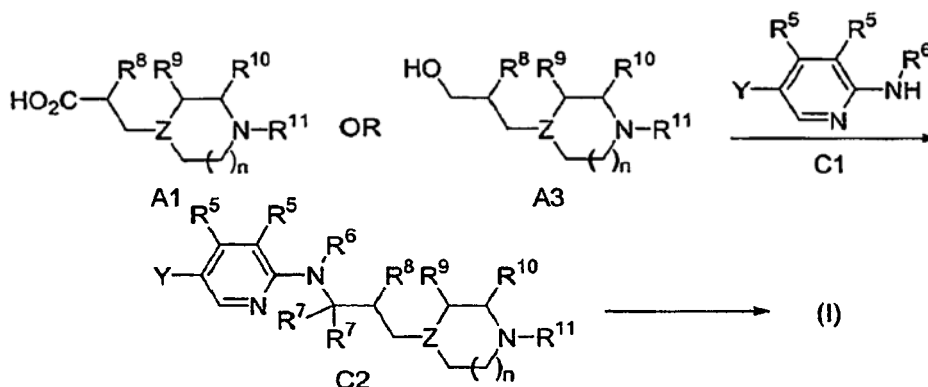
10 aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o en un tubo cerrado herméticamente a temperaturas de hasta aproximadamente 120°C. Las 2-aminopiridinas B2 se convierten en aldehídos B3 mediante reducción del sustituyente Y con un agente reductor adecuado tal

15 como hidruro de diisobutilaluminio. Cuando Y es un grupo éster, la reducción produce aldehídos B3 o los alcoholes correspondientes (no mostrados). Cuando se produce un alcohol, la oxidación usando un agente de oxidación adecuado tal como MnO_2 , peryodinano de Dess-Martin o condiciones de Swern, proporciona aldehídos B3. La condensación de aldehídos B3 con

20 diaminas B4 adecuadamente sustituidas, en presencia de un agente deshidratante tal como $NaH_2S_2O_5$, en un disolvente tal como DMF, MeOH o EtOH, o una mezcla de los mismos, a temperaturas de entre aproximadamente

la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, produce los compuestos de Fórmula (I) en la que cada uno de R^7 es H.

ESQUEMA C



Con respecto al Esquema C, pueden acoplarse ácidos A1 o alcoholes
 5 A3 con 2-aminopiridinas C1 usando los métodos que se han descrito en el Esquema A para formar amidas y aminas C2. Los compuestos C2 se procesan como se ha descrito en el Esquema B para proporcionar compuestos de Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmula (II) se preparan usando métodos análogos
 10 a los representados para los compuestos de Fórmula (I), con la excepción de que se reemplazan las piridinas B1 por el análogo N-oxo, 2-cloro-1-oxi-isonicotinonitrilo.

Se describen métodos sintéticos adicionales en la publicación de
 solicitud de patente de Estados Unidos de 2005/0070550A1, que se incorpora
 15 en este documento por referencia.

Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas que se han
 descrito anteriormente pueden obtenerse como enantiómeros individuales,
 diastereómeros o regiosómeros o como mezclas racémicas o mezclas de
 enantiómeros, diastereómeros o regiosómeros. Cuando se obtienen mezclas
 20 regiosoméricas o diastereoméricas, los isómeros pueden separarse usando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización. Cuando se obtienen mezclas racémicas (1:1) y no racémicas (no 1:1) de enantiómeros, los enantiómeros individuales pueden aislarse usando métodos de separación convencionales conocidos por un experto en la materia. Los métodos de
 25 separación particularmente útiles pueden incluir cromatografía quiral, recrystalización, formación de sal diastereomérica, o derivatización en aductos

diastereoméricos seguido de separación.

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

EJEMPLOS

5 Química:

Para obtener de los compuestos descritos en los siguientes ejemplos y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indicara otra cosa.

10 A menos que se indicara otra cosa, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a la temperatura ambiente (t_a). Cuando las soluciones "se secaron", se secaron generalmente sobre un agente de secado tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando las mezclas, soluciones y extractos "se concentraron", se concentraron habitualmente en un evaporador rotativo a presión reducida.

15 La cromatografía de capa fina se realizó usando placas de gel de sílice recubiertas previamente con gel de sílice Merck 60 F_{254} de 2,5 cm x 7,5 cm 250 μm o de 5,0 cm x 10,0 cm 250 μm . La cromatografía de capa fina preparativa se realizó usando placas de gel de sílice recubiertas previamente con gel de sílice EM Science 60 F_{254} de 20 cm x 20 cm 0,5 mm con una zona de
20 concentración de 20 cm x 4 cm.

La cromatografía de fase normal en columna ultrarrápida (FCC) sobre gel de sílice (SiO_2) se realizó eluyendo con NH_3 2 M en MeOH/DCM, a menos que se indique otra cosa. Se cargaron mezclas de reacción en la columna SiO_2 sin tratamiento.

25 La HPLC de fase inversa se realizó en un Hewlett Packard HPLC Series 1100, con una columna Phenomenex Luria C18 (5 μm , 4,6 x 150 mm). La detección se realizó a $\lambda = 230$, 254 y 280 nm. El gradiente fue acetonitrilo del 10 al 99 % /agua (ácido trifluoroacético al 0,05 %) durante 5,0 min con un caudal de 1 ml/min. Como alternativa, la HPLC se realizó en un LC/MS Dionex
30 APS2000 con una columna Phenomenex Gemini C18 (5 μm , 30 x 100 mm) y un gradiente de acetonitrilo/agua del 5 al 100% (NH_4OH 20 mM) durante 16,3 min y un caudal de 30 ml/min.

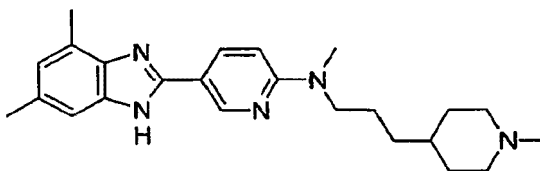
La Espectrometría de masas (MS) se obtuvo en un Agilent series 1100 MSD usando ionización por electronebulización (ESI) en modo positivo a
35 menos que se indique otra cosa. La masa calculada (calc.) corresponde a la

masa exacta.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos RMN ^1H siguientes es: desplazamiento químico en ppm campo debajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

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

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



Etapa A; Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-metilcarbamoil-etil)-piperidin-1-carboxílico. A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-carboxi-etil)-piperidin-1-carboxílico (3,0 g, 11,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF; 70 ml) se le añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilpropil)-3-etilcarbodiimida (EDC; 3,35 g, 17,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt; 2,36 g, 17,4 mmol) y MeNH_2 (2 M en tetrahidrofurano (THF); 8,74 ml, 17,4 mmol). Después de 18 h, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CHCl_3 (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el residuo en bruto, que se purificó por FCC (EtOAc/hexanos), para dar 3,02 g (96%) de un aceite de color amarillo. MS: masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$, 270,19; m/z encontrada , 271,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B; Metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina. A una solución a 0°C de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-metilcarbamoil-etil)-piperidin-1-carboxílico (3,00 g, 11,1 mmol) en THF (100 ml) se le añadió en gránulos LiAlH_4 (1,69 g, 4,47 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y después se calentó a 70°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó secuencialmente (lentamente) con agua (1,7 ml), NaOH al 10% (1,7 ml) y agua (1,7 ml). La suspensión resultante se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró para producir 1,6 g (85 %) del producto en forma de un aceite de color amarillo. MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 170,18; m/z

encontrada, 171,3 [M+H]⁺.

Etapa C; 6-{Metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amino}-nicotinonitrilo. Una solución de 6-cloro-nicotinonitrilo (322 mg, 2,33 mmol) y metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina (0,400 g, 2,56 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. La mezcla se enfrió a la ta y se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por FCC para dar 260 mg (41%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃): 8,40 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,93-2,73 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,97-1,77 (m, 4H), 1,33-1,16 (m, 8H), 0,93-0,77 (m, 1H).

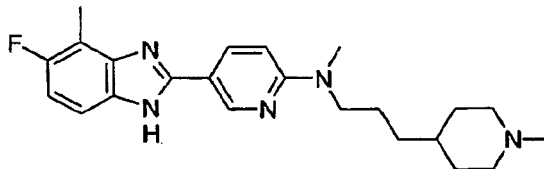
Etapa D: 6-{Metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amino}-piridin-3-carbaldehído. A una solución agitada de 6-{metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amino}-nicotinonitrilo (115 mg, 0,42 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexanos; 0,85 ml, 0,85 mmol). La mezcla se calentó a la ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con H₂SO₄ 1 M (2 ml), se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. y se diluyó con MeOH (2 ml), CHCl₃ (10 ml) y tartrato de sodio-potasio (sat. ac.) (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto en bruto (117 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: masa calculada para C₁₆H₂₅N₃O, 275,20; m/z encontrada, 276,8 [M+H]⁺.

Etapa E: [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina. Una mezcla de 6-{metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amino}-piridin-3-carbaldehído (117 mg, 0,43 mmol), 3,5-dimetil-benceno-1,2-diamina (64 mg, 0,47 mmol) y Na₂H₂S₂O₅ (106 mg, 0,55 mmol) en DMF (0,25 M) se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó por FCC, proporcionando 72 mg (43%) del compuesto del título. MS: masa calculada para C₂₄H₃₃N₅, 391,27; m/z encontrada, 392,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,61 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 4H), 1,32-1,12 (m, 5H).

Los siguientes compuestos los Ejemplos 2-10 se prepararon usando métodos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 1.

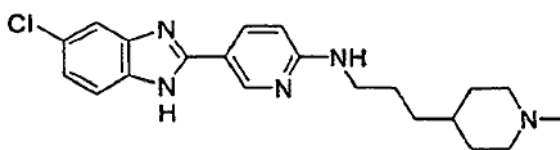
Ejemplo 2. [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-

metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{23}H_{30}FN_5$, 395,25; m/z encontrada, 396,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,77 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 10,3, 8,8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,89-2,73 (m, 2H), 2,49 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,77-1,55 (m, 4H), 1,34-1,11 (m, 5H).

Ejemplo 3. [5-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

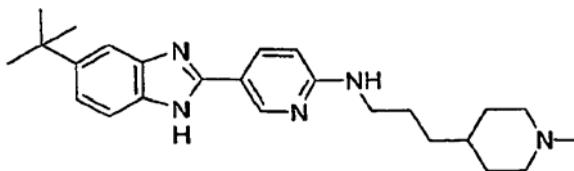


10

MS: masa calculada para $C_{21}H_{26}ClN_5$, 383,19; m/z encontrada, 384,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,66 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,42-1,19 (m, 5H).

15

Ejemplo 4. [5-(5-*terc*-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

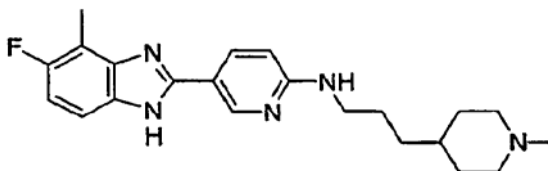


20

MS: masa calculada para $C_{25}H_{35}N_5$, 405,29; m/z encontrada, 406,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,93 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,64 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,27-

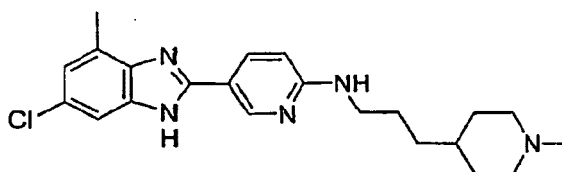
1,07 (m, 5H).

Ejemplo 5. [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



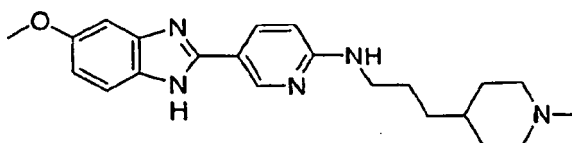
5 MS: masa calculada para $C_{22}H_{28}FN_5$, 381,23; m/z encontrada, 382,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,9$, 2,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,3$, 4,1 Hz, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,40-1,18 (m, 5H).

10 Ejemplo 6. [5-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina,



MS: masa calculada para $C_{22}H_{28}ClN_5$, 397,21; m/z encontrada, 398,4 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,96-8,58 (m, 1H), 8,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,61-7,38 (m, 1H), 7,13-7,00 (m, 0,5H), 7,00-6,74 (m, 0,5H), 6,39-6,16 (m, 1H), 3,19-2,94 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 3H), 2,70-2,44 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,61-1,35 (m, 4H), 1,27-0,94 (m, 5H).

Ejemplo 7. [5-(5-Metoxi-1H-benzol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

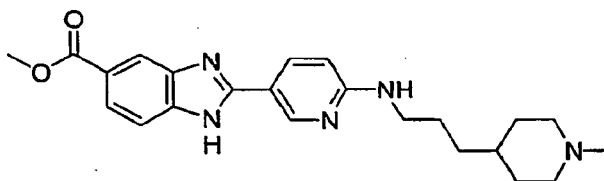


20

MS: masa calculada para $C_{22}H_{29}N_5O$, 379,24; m/z encontrada, 380,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,9$, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,65

(d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,82-1,61 (m, 4H), 1,44-1,22 (m, 5H).

Ejemplo 8. Éster metílico del ácido 2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

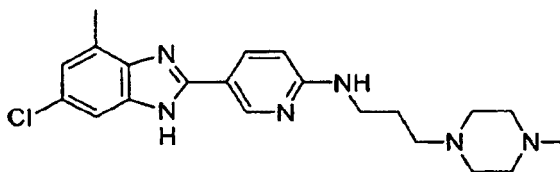


5

MS: masa calculada para $C_{23}H_{29}N_5O_2$, 407,23; m/z encontrada, 408,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,71 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,82-1,56 (m, 4H), 1,41-1,23 (m, 5H).

10

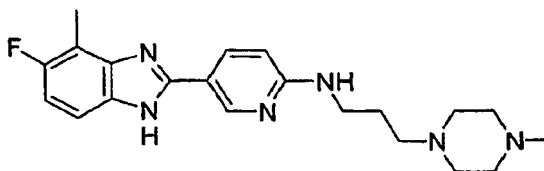
Ejemplo 9. [5-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina.



15

MS: masa calculada para $C_{21}H_{27}ClN_6$, 398,20; m/z encontrada, 399,4 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,68 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,45-6,24 (m, 1H), 6,11-6,03 (m, 1H), 3,08-2,87 (m, 2H), 2,80-1,62 (m, 17H), 1,56-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 10, [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina,

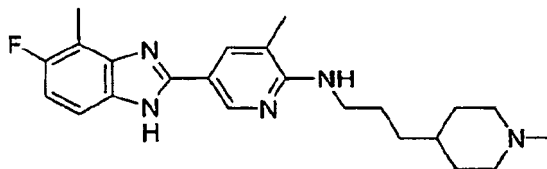


20

MS: masa calculada para $C_{21}H_{27}FN_6$, 382,23; m/z encontrada, 383,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,70 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,43-7,22 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 10,3, 8,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,41 (t, J

= 6,8 Hz, 2H), 2,68-2,38 (m, 13H), 2,29 (s, 3H), 1,85 (m, 2H).

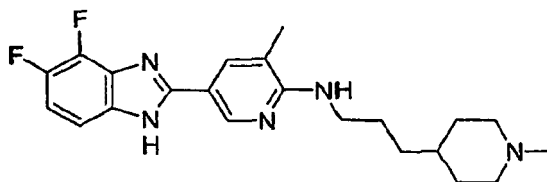
Ejemplo 11, [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



5 Etapa A: 6-Bromo-5-metil-nicotinonitrilo. A una solución a -78°C de 2,5-dibromo-3-metil-piridina (1,48 g, 5,89 mmol) en éter dietílico (65 ml) se le añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexanos; 2,59 ml, 6,48 mmol). Después de 40 min, se añadió cianuro de p-toluenosulfonilo (1,17 g, 6,49 mmol) y la mezcla se calentó a 0°C . La reacción se interrumpió con NaHCO_3 sat. ac. (50 ml) y se extrajo con CHCl_3 (100 ml). La capa orgánica se secó ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) y se concentró para obtener el residuo en bruto que se purificó por FCC (EtOAc/hexanos) para dar 310 mg (27%) de un sólido de color blanco.

Etapa B: [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina. El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-5-metil-nicotinonitrilo usando métodos similares a los que se han descrito en el Ejemplo 1, etapas C-E. MS: masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FN}_5$, 395,25; m/z encontrada, 396,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. NMR ^1H (CD_3OD): 8,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 1H), 6,94 (dd, $J = 10,3, 8,8$ Hz, 1H), 3,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,43-1,19 (m, 5H).

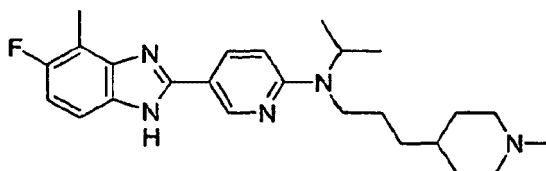
Ejemplo 12, [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 11, MS: masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5$, 399,22; m/z encontrada, 400,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (CD_3OD): 8,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J = 8,7, 3,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,14-

7,05 (m, 1H), 3,46 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 4H), 1,40-1,16 (m, 5H).

Ejemplo 13. [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



5

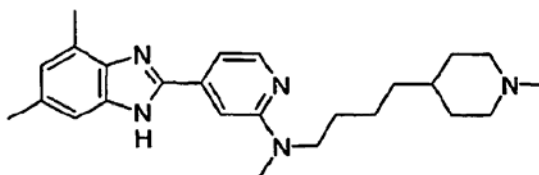
Etapa A; Éster *terc*-butílico del ácido 4-{3-[(5-ciano-piridin-2-il)-isopropil-amino]-propil}-piperidin-1-carboxílico. A una solución de 6-isopropilaminonitrilo (0,50 g, 3,11 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral; 0,19 mg, 4,66 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-metanosulfonilo-propil)-piperidin-1-carboxílico (1,00 g, 3,11 mmol) en DMF (5 ml). Después de 18 h, la mezcla se diluyó con CHCl_3 y se lavó con agua (1 x). La capa orgánica se secó ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) y se concentró para obtener el residuo en bruto que se purificó por FCC (EtOAc/hexanos) para dar 160 mg (27%).

Etapa B; 6-{[Isopropil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amino]-piridin-3-carbaldehído. A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-{3-[(5-ciano-piridin-2-il)-isopropil-amino]-propil}-piperidin-1-carboxílico (0,16 mg, 0,41 mmol) en ácido fórmico (3 ml) se le añadió HCl 4 M (1 ml). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CHCl_3 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener un residuo en bruto que se disolvió inmediatamente en dicloroetano (5 ml). A esta solución se le añadieron formaldehído (1 ml) y $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,43 mg, 2,05 mmol). Después de 30 min, la mezcla se inactivó con NaHCO_3 sat. ac. (5 ml) y se extrajo con CHCl_3 (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) y se concentró. El residuo en bruto se purificó por FCC (EtOAc/hexanos) para dar 160 mg de un producto que se disolvió en THF (5 ml), se enfrió a 0°C y se trató con hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexanos; 1,03 ml, 1,03 mmol). La mezcla se calentó a la *ta* durante 1 h y se inactivó con H_2SO_4 1 M (2 ml). La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 sat. ac. y se diluyó con MeOH (2 ml), CHCl_3 (10 ml) y tartrato de sodio-potasio (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el

producto en bruto (65 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (CDCl_3): 9,62 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,34-3,24 (m, 3H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 4H), 1,35-1,19 (m, 11H).

5 Etapa C; [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina. El compuesto del título (12 mg, 40%) se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 1, Etapa E, Parte 2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,62 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,34-3,24 (m, 3H),
10 2,89-2,77 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 4H), 1,35-1,19 (m, 11H).

Ejemplo 14. Sal clorhidrato de [4-(4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina.



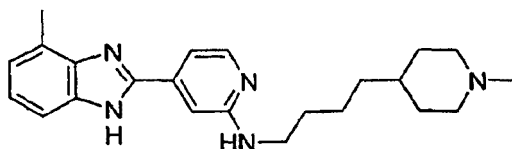
15 Etapa A; 2-{Metil-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amino}-1-oxi-isonicotinonitrilo. El compuesto del título (0,06 g, 21%) se preparó a partir de 2-cloro-1-oxi-isonicotinonitrilo y metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina usando métodos similares a los del Ejemplo 1, Etapa C. RMN ^1H (CDCl_3): 8,14 (dd, $J = 6,2, 1,1$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 3,49-3,43
20 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 3H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 1,70-1,52 (m, 4H), 1,35-1,13 (m, 7H).

Etapa B; 2-{Metil-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amino}-isonicotinonitrilo. A una solución agitada de 2-{metil-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amino}-1-oxi-isonicotinonitrilo (0,17 g, 0,56 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió paladio al
25 10% sobre carbono (10% mol). La mezcla se evacuó y se sometió a 1 atm de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, se concentró y el residuo en bruto se purificó por FCC (EtOAc/hexanos) para dar 0,15 g (94%). MS: masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4$, 286,22; m/z encontrada, 287,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Etapa C. El compuesto del título (0,03 g, 32%) se preparó a partir de 2-{metil-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amino}-isonicotinonitrilo de forma análoga

al Ejemplo 1, Etapas D-E. La base libre obtenida se diluyó en DCM y se trató con HCl (1 M en éter dietílico; 1 equiv.). La mezcla resultante se concentró para proporcionar la sal clorhidrato. MS: masa calculada para $C_{17}H_{26}N_4$, 405,29; m/z encontrada, 406,4[M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 8,16 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27-7,17 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,46-1,20 (m, 7H).

Ejemplo 15. [4-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina.



Etapas A; 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butil]-isoindolo-1,3-diona. A una solución a 0°C de 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butan-1-ol (3,96 g, 23,1 mmol), ftalimida (3,40 g, 23,1 mmol) y trifenilfosfina (10,0 g, 34,7 mmol) en THF (300 ml) se le añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butil (6,95 g, 34,7 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por FCC para dar 2,67 g (38%). MS: masa calculada para $C_{18}H_{24}N_2O_2$, 300,18; m/z encontrada, 301,5 [M+H]⁺.

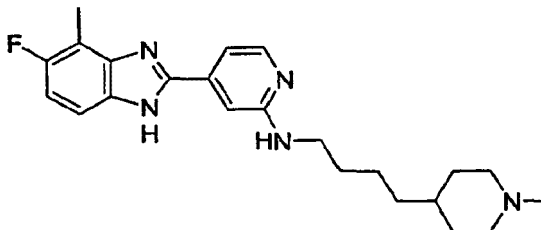
Etapas B; 4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butilamina. A una solución agitada de 2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-iso-indolo-1,3-diona (2,67 g, 8,89 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió más cantidad de hidrato de hidracina (15 ml). Después de 18 h, la mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar 1,36 g (90%) de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas C; [4-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina. El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 1, Etapas C-E, intercambiando etanol por piridina como disolvente en la Etapa C. MS: masa calculada para $C_{23}H_{31}N_5$, 377,26; m/z encontrada, 378,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 8,07 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 4H), 1,53-1,39

(m, 2H), 1,38-1,14 (m, 5H).

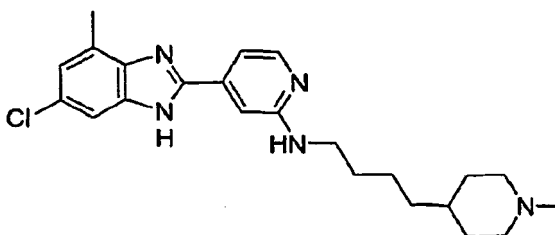
Los compuestos en los Ejemplos 16-18 se prepararon usando métodos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 15.

Ejemplo 16. [4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina.



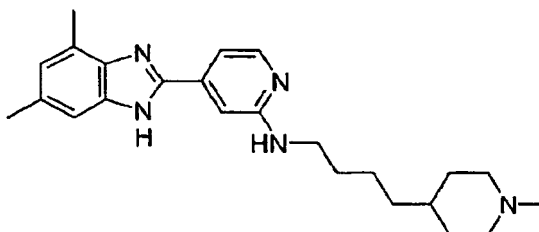
MS: masa calculada para $C_{23}H_{30}FN_5$, 395,25; m/z encontrada, 396,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17 [4-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{23}H_{30}ClN_5$, 411,22; m/z encontrada, 412,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 1H), 3,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 5H).

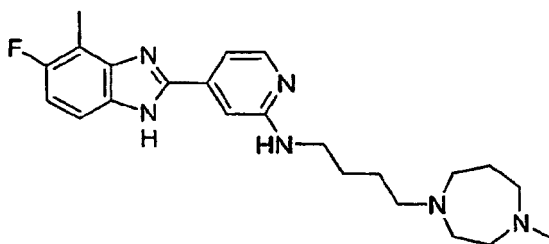
Ejemplo 18. [4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{24}H_{33}N_5$, 391,27; m/z encontrada, 392,4

[M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 8,06 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,27-7,11 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 3,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,79-1,58 (m, 4H), 1,54-1,38 (m, 2H), 1,37-1,17 (m, 5H).

- 5 Ejemplo 19. [4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butil]-amina.



Etapa A: 2-[4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-butil]-isoindolo-1,3-diona. A una solución agitada de 1-metil-[1,4]diazepano (9,0 g, 78,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (18,3 ml, 49 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se le añadió 2-(4-bromo-butil)-isoindolo-1,3-diona (14 g, 49,0 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con CHCl₃ (200 ml) y se lavó con agua (1 x) seguido de NaCl sat. ac. (1 x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el residuo en bruto, que se purificó por FCC para dar 6,0 g (24%). MS: masa calculada para C₁₈H₂₅N₃O₂, 315,19; m/z encontrada, 316,4 [M+H]⁺.

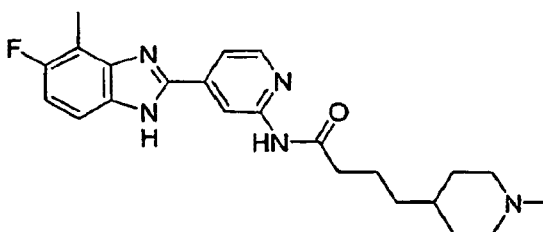
Etapa B: 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-butilamina. A una solución agitada de 2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butil]-isoindolo-1,3-diona (3,14 ml, 0,01 mol) en EtOH (25 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (3,14 ml, 0,10 mmol). Después de 3 h, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CHCl₃ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el residuo en bruto, que se purificó por FCC para dar 1,15 g (62%). MS: masa calculada para C₁₀H₂₃N₃, 185,19; m/z encontrada, 186,4 [M+H]⁺.

Etapa C; 2[4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-butilaminol-isonicotinonitrilo. Una mezcla de 6-cloro-nicotinonitrilo (0,16 g, 1,13 mmol) y 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butilamina (0,21 g, 1,13 mmol) en piridina (6 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 18 h. La mezcla se concentró para obtener el residuo en bruto, que se purificó por FCC para dar 100 mg (31%).

Etapa D. El compuesto del título (0,05 mg, 23%) se preparó a partir de 2-

[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butilamino]-isonicotinonitrilo de forma similar al Ejemplo 1, Etapas C-D. MS: masa calculada para $C_{23}H_{31}FN_6$, 410,26; m/z encontrada, 411,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (CD_3OD): 8,09 (dd, $J = 5,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,7, 4,4$ Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,05 (dd, $J = 10,2, 8,8$ Hz, 1H), 3,38 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,87-2,74 (m, 8H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,53 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 4H).

Ejemplo 20. N-[4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida.



Etapa A: Éster etílico del ácido 2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butirilamino]-isonicotínico. A una solución agitada de éster etílico del ácido 2-amino-isonicotínico (1,66 g, 10,0 mmol) y piridina (0,25 ml, 3,00 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió gota a gota éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-clorocarbonil-propil)-piperidin-1-carboxílico (2,89 g, 10,0 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1 h, la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. diluida (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener un residuo en bruto, que se purificó por FCC (EtOAc/hexanos) para dar 1,34 g (32%). RMN 1H ($CDCl_3$): 8,73 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 4,41 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,18-3,97 (m, 2H), 2,77-2,56 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,38 (m, 4H), 1,37-1,28 (m, 2H), 1,16-1,02 (m, 2H).

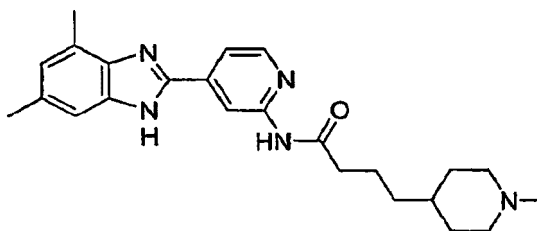
Etapa B: 4-[3-(4-Hidroximetil-piridin-2-ilcarbamoil)-propil]-piperidin-1-carboxílico. A una solución a $0^\circ C$ de éster etílico del ácido 2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butirilamino]-isonicotínico (5,42 g, 12,9 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió $NaBH_4$ (1,47 g, 38,8 mmol). La mezcla se calentó a $55^\circ C$ durante 18 h, se enfrió a la ta y se inactivó lentamente con $NaHCO_3$ sat. ac. (30 ml). La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentrado para dar 2,80 g (57 %) del producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN 1H (CD_3OD): 8,21 (d, $J = 5,2$

Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 2,83-2,60 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,37-1,28 (m, 2H), 1,11-0,99 (m, 2H).

Etapa C: Éster *terc*-butílico del ácido 4-{3-[4-(5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-ilcarbamoil]-propil}-piperidin-1-carboxílico. A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(4-hidroximetil-piridin-2-ilcarbamoil)-propil]-piperidin-1-carboxílico (2,0 g, 5,29 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió en porciones MnO_2 (4,60 g, 53,0 mmol) durante 8 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y se disolvió inmediatamente en DMF (10 ml). Después, una porción de esta solución (que corresponde a 193 mg, 0,51 mmol de éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(4-formil-piridin-2-ilcarbamoil)-propil]-piperidin-1-carboxílico) se trató en condiciones análogas a las que se han descrito en el Ejemplo 1, Etapa E, Parte 2, para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa. RMN ^1H (CD_3OD): 8,75 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 5,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 5,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,55-7,32 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 10,1, 9,0$ Hz, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 2,81-2,64 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,51-2,44 (m, 2H), 1,83-1,64 (m, 4H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,14-0,97 (m, 2H).

Etapa D: N-[4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida. A una solución agitada del éster *terc*-butílico del ácido 4-{3-[4-(5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-ilcarbamoil]-propil}-piperidin-1-carboxílico (0,51 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1 ml). Después de 30 min, la mezcla se inactivó con NaHCO_3 sat. ac. y se extrajo con CHCl_3 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el residuo en bruto, que se disolvió inmediatamente en dicloroetano (5 ml). A esta solución se le añadieron formaldehído (0,20 ml, 2,50 mmol) y $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,50 g, 2,50 mmol). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con NaHCO_3 sat. ac. (5 ml) y se extrajo con CHCl_3 (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el residuo en bruto, que se purificó por FCC para dar 29 mg del compuesto del título. MS: masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}$, 409,23; m/z encontrada, 410,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (CD_3OD): 8,75 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 5,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 10,2, 8,8$ Hz, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,54 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,87-1,71 (m, 4H), 1,45-1,19 (m, 5H).

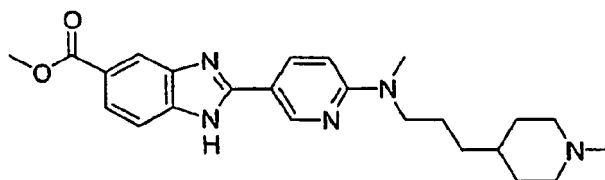
Ejemplo 21. N-[4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida.



El compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 20, MS: masa calculada para $C_{24}H_{31}N_5O$, 405,25; m/z encontrada, 406,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,72 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,06-2,91 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,47 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,87-1,69 (m, 4H), 1,46-1,23 (m, 5H).

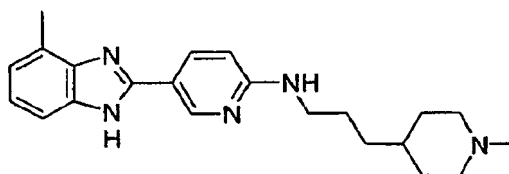
Los compuestos en el Ejemplo 22-38 se prepararon usando métodos análogos a los que se han descrito en los ejemplos precedentes.

Ejemplo 22. Éster metílico del ácido 2-(6-{metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amino}-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



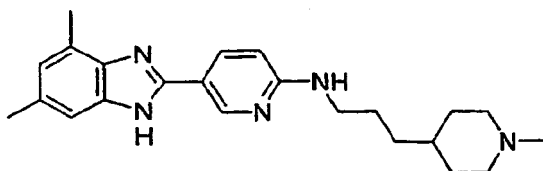
RMN 1H (CD_3OD): 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, 4H), 1,31-1,17 (m, 5H).

Ejemplo 23. [5-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{22}H_{29}N_5$, 363,24; m/z encontrada, 364,3 $[M+H]^+$.

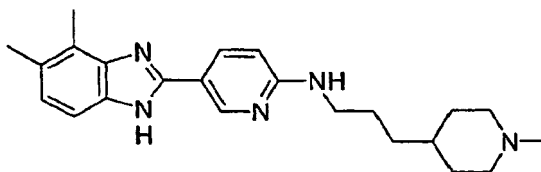
Ejemplo 24. [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



5

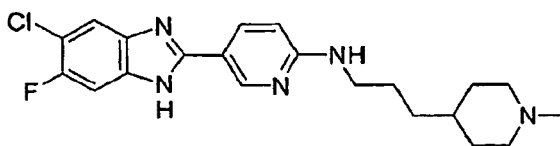
RMN 1H ($CDCl_3$): 8,90 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,25-6,98 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,06-2,87 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 2H), 1,17-0,85 (m, 5H).

10 Ejemplo 25. [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)propil]-amina.



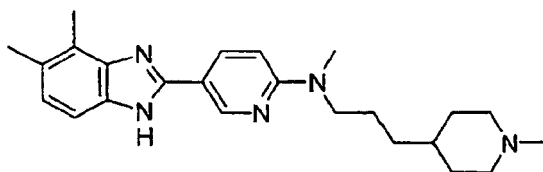
15 RMN 1H (CD_3OD): 8,70 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 0,93-0,84 (m, 2H), 0,46-0,39 (m, 2H), 0,32-0,23 (m, 2H), 0,04-0,14 (m, 5H).

Ejemplo 26. [5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



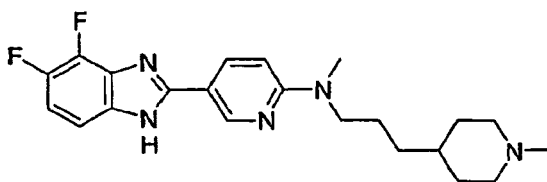
20 MS: masa calculada para $C_{21}H_{25}ClFN_5$, 401,18; m/z encontrada, 402,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27. [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



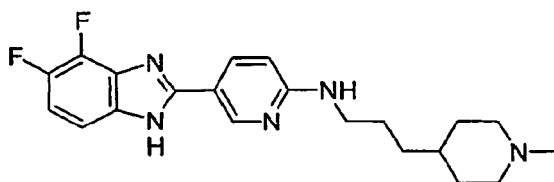
MS: masa calculada para $C_{24}H_{33}N_5$, 391,27; m/z encontrada, 392,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28. [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



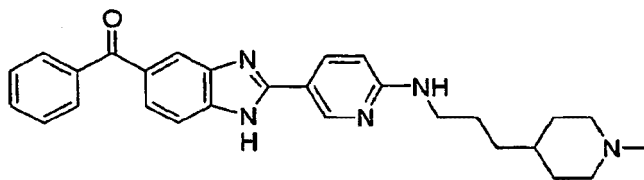
MS: masa calculada para $C_{22}H_{27}F_2N_5$, 399,22; m/z encontrada, 400,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29. [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



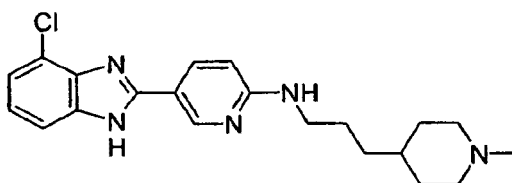
MS: masa calculada para $C_{21}H_{25}F_2N_5$, 385,21; m/z encontrada, 386,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30. (2-{6-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propilaminol-piridin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil-metanona.



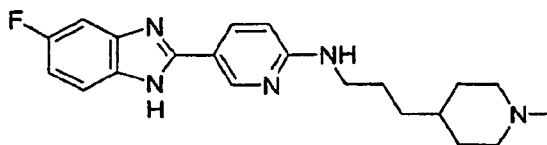
MS: masa calculada para $C_{28}H_{31}N_5O$, 453,25; m/z encontrada, 454,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31. [5-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



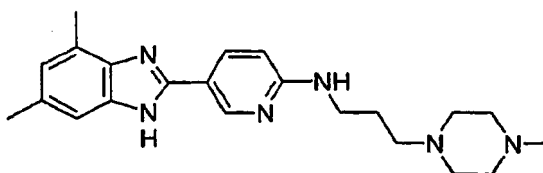
MS: masa calculada para $C_{21}H_{26}ClN_5$, 383,19; m/z encontrada, 384,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32. [5-(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



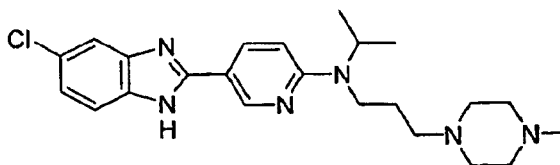
MS: masa calculada para $C_{21}H_{26}FN_5$, 367,22; m/z encontrada, 368,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33. [5-(4,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina.



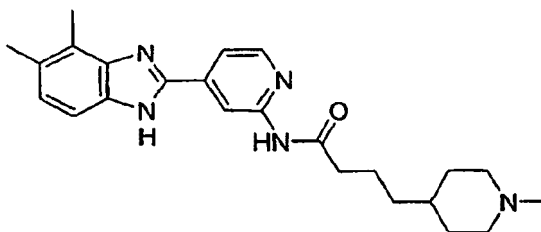
MS: masa calculada para $C_{22}H_{30}N_6$, 378,25; m/z encontrada, 379,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34. [5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina.



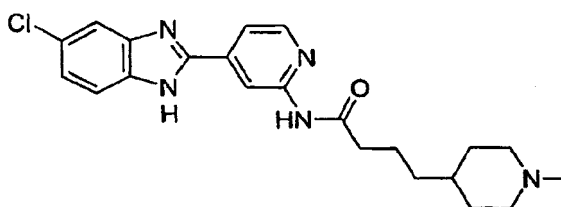
MS: masa calculada para $C_{22}H_{30}N_6$, 378,25; m/z encontrada, 379,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35. N-[4-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida.



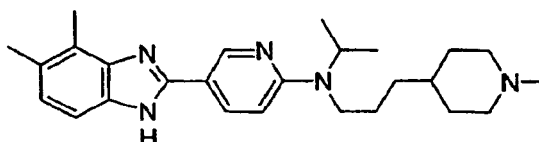
MS: masa calculada para $C_{24}H_{31}N_5O$, 405,25; m/z encontrada, 406,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36. N-[4-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-
5 piperidin-4-il)-butiramida.



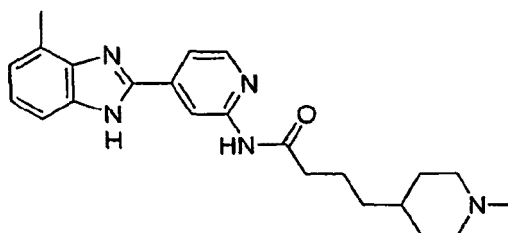
MS: masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_5O$, 411,18; m/z encontrada, 412,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37. [5-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(1-
10 metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.



MS: masa calculada para $C_{26}H_{37}N_5$, 419,30; m/z encontrada, 420,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38. N-[4-(4-Metil-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-
15 4-il)-butiramida.



Ensayos Biológicos:

Ensayo de Unión en el Receptor de Histamina H₄ Humano Recombinante

Las células SK-N-MC o las células COS7 se transfectaron temporalmente con pH4R y se crecieron en platos de cultivo de tejido de 150 cm². Las células se lavaron con una solución salina, se rasparon con un raspador de células y se recogieron por centrifugación (1000 rpm, 5 min.). Las membranas celulares se prepararon por homogenización del sedimento celular en 20 mM de Tris-HCl con un homogenizador de tejidos politrón durante 20 seg a alta velocidad. El homogeneizado se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min. a 4°C. El sobrenadante se recolectó 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 ³H (5-70 nM) en la presencia o ausencia del exceso de histamina (10.000 nM). La incubación se produjo a temperatura ambiente durante 45 min. Las membranas se recuperaron por filtración rápida sobre filtros Whatman GF/C y se lavaron 4 veces con Tris HCl 50 mM helado. Los filtros, después, se secaron, se mezclaron con centelleo y se contaron para radioactividad. Las células SK-N-MC o COS7 que expresan el receptor de histamina H₄ humano se usaron para medir la afinidad de unión de otros compuestos y su capacidad para desplazar la unión a ligando ³H mediante la incubación de la reacción previamente descrita en presencia de diversas concentraciones de inhibidor o compuestos a ensayar. Para estudios de competición de unión usando histamina ³H, se calcularon los valores de K_i, basándose en un valor de K_D, determinado experimentalmente, de 5 nM y una concentración de ligando de 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 ensayados en este ensayo se presentaron en la Tabla 1 como una media de los resultados obtenidos y redondeando 10 nM al más cercano.

Tabla 1

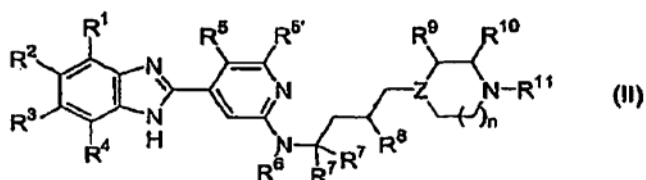
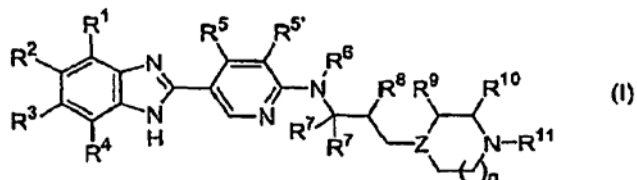
EX	K _i (nM)	EX	K _i (nM)
1	12	20	250
2	15	21	290
3	6	22	420
4	9	23	240
5	33	24	23
6	16	25	58
7	500	26	13
8	1590	27	72
9	350	28	37
10	930	29	89
11	22	30	520
12	78	31	2670
13	730	32	41
14	40	33	680
15	1	34	570
16	2	35	470
17	8	36	660
18	2	37	3470
19	5	38	3330

Mientras que la invención se ha ilustrado por referencia a los ejemplos, se entiende que la invención no pretende limitarse a la descripción detallada

5 precedente.

REIVINDICACIONES

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



5 en las que

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

10

en los que cada uno de R^a y R^b es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;

n es 1 ó 2;

Z es N, CH o C(alquilo C₁₋₄);

al menos uno de R⁵ y R^{5'} es H y el otro es H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo o ciclobutilo;

15

R⁶ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo monocíclico;

cada uno de R⁷ es H; o ambos grupos R⁷ tomados juntos forman un carbonilo;

20

R⁸ es H o alquilo C₁₋₄;

cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H o alquilo C₁₋₄; y

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄,

con la condición de que donde ambos grupos R⁷ tomados juntos forman un carbonilo, R¹¹ no sea H;

25

una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II).

2. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que cada uno de R^{1-4} es independientemente H, metilo, *terc*-butilo, metoxi, flúor, cloro, metoxycarbonilo o benzoílo.
- 5 3. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que n es 1.
4. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que Z es N o CH.
- 10 5. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que Z es CH.
6. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que al menos uno de R^5 y $R^{5'}$ es H y el otro es H, metilo, etilo, $-CF_3$ o ciclobutilo.
- 15 7. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que al menos uno de R^6 y $R^{6'}$ es H y el otro es H o metilo.
- 20 8. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que R^6 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo.
9. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que R^6 es H o metilo.
- 25 10. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que cada R^7 es H.
- 30 11. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que R^8 es H.
12. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o metilo.
- 35 13. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la

que R⁹ y R¹⁰ son ambos H.

14. Una entidad química como se ha definido en la reivindicación 1, en la que R¹¹ es metilo.

5

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

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

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

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

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

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

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

20 [5-(5-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

Éster metílico del ácido 2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

25 [5-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;

[5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;

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

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

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

35 [4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;

- [4-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- 5 [4-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- 10 [4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butil]-amina;
- N-[4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;
- N-[4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;
- 15 Éster metílico del ácido 2-(6-{metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amino}-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- [5-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 20 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 25 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 30 (2-{6-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propilamino]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil-metanona;
- [5-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 35 [5-(5-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-

propil]-amina;

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;

5 [5-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;

N-[4-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;

N-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;

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

N-[4-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida; y

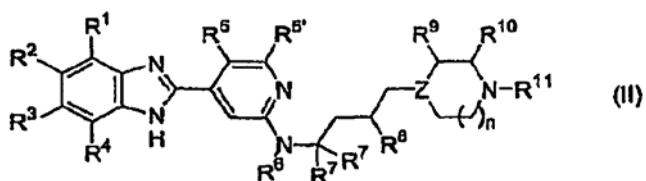
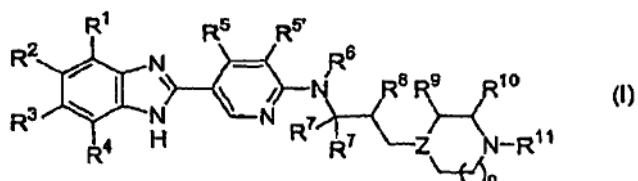
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

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

20

17. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor de histamina H₄, que comprende: una cantidad eficaz de al menos un agente seleccionado entre los compuestos de Fórmula (I), compuestos de Fórmula (II), sales
25 farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (II),



en las que

5 cada uno de R^{1-4} es independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , fenilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, halo, $-NO_2$, $-O$ alquilo C_{1-4} , $-S$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)$ alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ fenilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-CO_2$ alquilo C_{1-4} , $-CO_2H$, $-C(O)NR^aR^b$ o $-NR^aR^b$; en los que cada uno de R^a y R^b es independientemente H, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} ;

n es 1 ó 2;

10 Z es N, CH o C(alquilo C_{1-4});

al menos uno de R^5 y $R^{5'}$ es H y el otro es H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo o ciclobutilo;

R^6 es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo monocíclico;

15 cada uno de R^7 es H; o ambos grupos R^7 tomados juntos forman un carbonilo;

R^8 es H o alquilo C_{1-4} ;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o alquilo C_{1-4} ; y

R^{11} es H o alquilo C_{1-4} ,

20 con la condición de que cuando ambos grupos R^7 tomados juntos forman un carbonilo, R^{11} no sea H.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 en la que dicho al menos un agente se selecciona entre:

- [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 5 [5-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(5-*terc*-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin,2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 10 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(5-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 15 Éster metílico del ácido 2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- [5-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;
- [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;
- 20 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 25 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- 30 [4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- 35 [4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-

- il)-butil]-amina;
 [4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)piridin-2-il]-[4-(4-metil-
 [1,4]diazepan-1-il)-butil]-amina;
 N-[4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-
 5 piperidin-4-il)-butiramida;
 N-[4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-
 4-il)-butiramida;
 Éster metílico del ácido 2-(6-{metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)propil]-
 amino}-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
 10 [5-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
 propil]-amina;
 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-
 il)-propil]-amina;
 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-
 15 il)-propil]-amina;
 [5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-
 piperidin-4-il)-propil]-amina;
 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-
 piperidin-4-il)-propil]-amina;
 20 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-
 piperidin-4-il)propil]-amina;
 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-
 il)-propil]-amina;
 (2-{6-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propilamino]-piridin-3-il}-1H-
 25 benzoimidazol-5-il)-fenil-metanona;
 [5-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
 propil]-amina;
 [5-(5-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-
 propil]-amina;
 30 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-
 il)-propil]-amina;
 [5-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(4-metil-
 piperazin-1-il)-propil]-amina;
 N-[4-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-
 35 4-il)-butiramida;

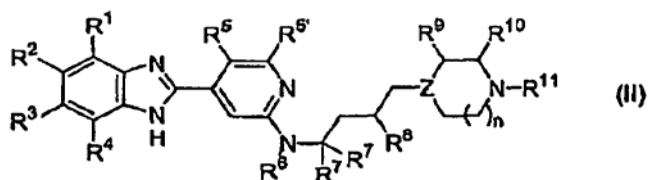
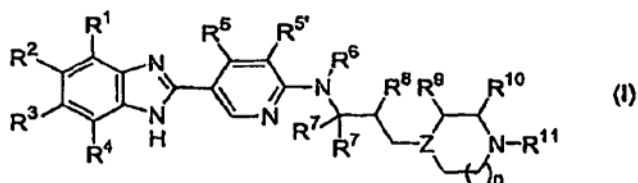
N-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;

[5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina:

5 N-[4-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Un agente seleccionado entre compuestos de Fórmula (I), compuestos
10 de Fórmula (II),
sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (II),



en las que

15 cada uno de R¹⁻⁴ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, fenilo, -CF₃, -OCF₃, -CN, halo, -NO₂, -Oalquilo C₁₋₄, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C_{1,4}, -C(O)alquilo C₁₋₄, -C(O)fenilo, -C(O)NR^aR^b, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -C(O)NR^aR^b o -NR^aR^b; en los que cada uno de R^a y R^b es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o
20 cicloalquilo C₃₋₇;
n es 1 ó 2;
Z es N, CH o C(alquilo C₁₋₄);
al menos uno de R⁵ y R^{5'} es H y el otro es H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo o

ciclobutilo;

R⁶ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo monocíclico;

cada uno de R⁷ es H; o ambos grupos R⁷ tomados juntos forman un carbonilo;

5 R⁶ es H o alquilo C₁₋₄;

cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H o alquilo C₁₋₄; y

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄,

con la condición de que cuando ambos grupos R⁷ tomados juntos formando un carbonilo, R¹¹ no sea H.

10 para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor de histamina H₄.

20. El agente de la reivindicación 19, en la que el agente se selecciona
15 entre:

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

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

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

[5-(5-*terc*-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

25 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

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

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

30 Éster metílico del ácido 2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

[5-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;

35 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;

- [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 5 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[4-(1-metil-piperidin-4-il)butil]-amina;
- [4-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- 10 [4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- 15 [4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butil]-amina;
- N-[4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;
- 20 N-[4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;
- Éster metílico del ácido 2-(6-{metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amino}-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 25 [5-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 30 [5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidinil)-propil]-amina;
- [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 35 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-

piperidin-4-il)-propil]-amina;
 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
 (2-{6-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propilamino]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil-metanona;
 5 [5-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
 [5-(5-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
 10 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;
 [5-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;
 N-[4-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;
 15 N-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;
 [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
 20 N-[4-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida; y
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. El agente de la reivindicación 19, en el que la enfermedad, trastorno o
 25 afección médica es inflamación.

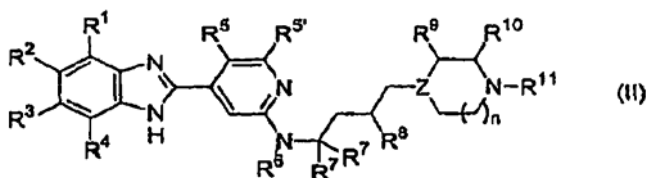
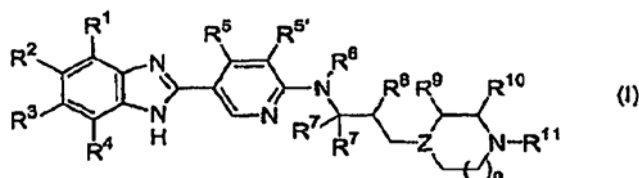
22. El agente de la reivindicación 19, en la que la enfermedad, trastorno o
 afección médica se selecciona entre: trastornos inflamatorios, trastornos
 alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos
 30 linfáticos y trastornos de inmunodeficiencia.

23. El agente de la reivindicación 19, en el que la enfermedad, trastorno o
 afección médica se selecciona entre: alergia, asma, sequedad ocular,
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis
 35 reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias intestinales, colitis,

enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, prurito, picazón de la piel, dermatitis atópica, urticaria, abones, inflamación ocular, conjuntivitis, pólipos nasales, rinitis alérgica, picor nasal, esclerodermia, enfermedades autoinmunes tiroideas, diabetes mellitus mediada de forma inmune, lupus, miastenia gravis, neuropatías autoinmunes, Guillain-Barre, uveitis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, penfigo vulgar, vitíligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ovaritis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad autoinmune de la glándula adrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante y síndrome de Sjogren.

24. El agente de la reivindicación 19, en la que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona entre el grupo que consiste en: alergia, asma, enfermedades autoinmunes y prurito.

25. Un agente seleccionado entre un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula (II), una sal de un compuesto de Fórmula (I) y una sal de un compuesto de Fórmula (II)



en la que

cada uno de R^{1-4} es independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , fenilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, halo, $-NO_2$, $-O$ alquilo C_{1-4} , $-S$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)$ alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-$

C(O)fenilo, -C(O)NR^aR^b, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -C(O)NR^aR^b o -NR^aR^b; en las que cada uno de R^a y R^b es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;

n es 1 ó 2;

5 Z es N, CH o C (alquilo C₁₋₄);

al menos uno de R⁶ y R^{6'} es H y el otro es H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo o ciclobutilo;

R⁶ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo monocíclico;

10 cada uno de dichos R⁷ es H; o ambos grupos R⁷ tomados juntos forman un carbonilo;

R⁸ es H o alquilo C₁₋₄;

cada uno de R⁹ y R¹⁰ es independientemente H o alquil C₁₋₄; y

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄,

15 con la condición de que cuando ambos grupos R⁷ tomados juntos forman un carbonilo, R¹¹ no sea H.

para su uso en un método para la modulación de la actividad del receptor de histamina H₄.

26. El agente de la reivindicación 25, en el que el agente se selecciona
20 entre:

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

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

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

[5-(5-*terc*-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

30 [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

[5-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-13-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

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

35 Éster metílico del ácido 2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-

- piridin-3-il}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- [5-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;
- [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;
- [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-amina;
- [4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butil]-amina;
- N-[4-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;
- N-[4-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;
- Éster metílico del ácido 2-(6-{metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amino}-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- [5-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;

- [5-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 5 [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- (2-{6-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propilamino]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil-metanona;
- 10 [5-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- [5-(5-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 15 [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;
- [5-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;
- N-[4-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;
- 20 N-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida;
- [5-(4,5-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-isopropil-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina;
- 25 N-[4-(4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-butiramida; y
- sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.