

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 834**

51 Int. Cl.:

**A61P 27/16** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2009 PCT/EP2009/067897**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10072829**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2009 E 09798938 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2382013**

54 Título: **Antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina para el tratamiento de trastornos vestibulares**

30 Prioridad:

**24.12.2008 EP 08306013**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.01.2017**

73 Titular/es:

**INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (100.0%)  
101, rue de Tolbiac  
75013 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**DESMADRYL, GILLES y  
CHABBERT, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 597 834 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina para el tratamiento de trastornos vestibulares.

Campo de la invención:

5 La invención se refiere a antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina para el tratamiento y/o la prevención de trastornos vestibulares.

Antecedentes de la invención:

10 Los trastornos vestibulares (oído interno) pueden causar mareos, vértigo, desequilibrio, cambios en la audición, náuseas, fatiga, ansiedad, dificultad para concentrarse, y otros síntomas, con efectos potencialmente devastadores en el funcionamiento día a día de una persona, capacidad para trabajar, relaciones con la familia y amigos, y calidad de vida.

15 Los compuestos anti-histaminérgicos se utilizan ampliamente como tratamientos contra trastornos vestibulares, como vértigos. Los agonistas y antagonistas histaminérgicos actúan sobre el sistema vestibular tanto periféricamente como centralmente, y podrían interferir con el proceso de recuperación después de la lesión vestibular periférica (Lacour and Sterkers, 2001). La familia de receptores de la histamina comprende cuatro subtipos: receptores H1 y H2 descubiertos en 1966, receptor H3 descubierto en 1983 y receptor H4 identificado en 2000. El receptor H4 fue identificado sobre la base de su homología con el receptor H3 (31% a nivel de proteína y 54 % dentro de la membrana de transmembrana). Sobre los cuatro receptores de la histamina (HR1 a HR4) HR3 parece que regula las entradas vestibulares (Chavez 2005). En el campo del tratamiento histaminérgico de vértigo, la betahistina (BH) es una de la amplia gama de compuestos antivertiginosos). La acción facilitadora de BH se ha descrito en la compensación vestibular central (Lacour and Sterkers, 2001; Tighilet et al 2005.), pero sólo se ha informado sus efectos sobre los receptores vestibulares periféricos en vertebrados inferiores (Housley et al 1988; Tomoda et al. 1997; Botta et al 1998; Soto et al 2001; Chavez et al 2005). Se ha reportado que BH presenta una función compleja como un agonista de receptor histamínico H1, y como un antagonista del receptor H3 (Arrang et al. 1985). En los receptores vestibulares periféricos aislados de axolotl, BH inhibe la descarga aferente con una IC50 de 800 µM y un efecto máximo en torno a 10 mM (Chávez 2005). Estos estudios concluyeron que el receptor H3 de la histamina fue el principal objetivo de BH (Van Cauwenberge and De Moor 1997; Soto 2001; Chavez 2005). Un estudio reciente realizado en neuronas vestibulares de rata cultivadas, mantenidas 7 días in vitro, revela que la aplicación de BH indujo una despolarización reversible de la membrana de la neurona e inhibió la descarga evocada sin afectar a las propiedades intrínsecas de los potenciales de acción. La Tioperamida se ha utilizado en el tratamiento de trastornos vestibulares (Tighilet et al, 2007, vol 568, páginas 149–163 and Chavez et al, 2005, vol 1064, páginas 1–9).

Sin embargo, ninguna investigación sobre el receptor H4 de la histamina se ha hecho sobre los trastornos vestibulares.

Resumen de la invención

35 La presente invención se refiere a antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina para el tratamiento y/o la prevención de trastornos vestibulares. La presente invención también se refiere a antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina para uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos vestibulares.

Descripción detallada de la invención

Definiciones:

40 El término "receptor H4 de la histamina" tiene su significado general en la técnica. El término puede incluir receptores H4 de origen natural de la histamina y variantes y formas modificadas de los mismos. El receptor H4 de la histamina puede ser de cualquier fuente, pero por lo general es un mamífero (por ejemplo, humanos y primates no humanos) receptor H4 de la histamina, en particular un receptor H4 de la histamina humano. Las secuencias para el receptor H4 de la histamina se han publicado bajo las referencias NM\_021624 (Homo sapiens), NM\_153087 (Mus musculus) y NM\_131909 (Rattus norvegicus).

45 Un "inhibidor de la expresión génica" se refiere a un compuesto natural o sintético que tiene un efecto biológico para inhibir o reducir la expresión de un gen de manera significativa. En consecuencia, un "inhibidor de la expresión génica del receptor H4 de la histamina" se refiere a un compuesto natural o sintético que tiene un efecto biológico para inhibir o reducir de manera significativa la expresión del gen que codifica para el receptor H4 de la histamina.

50 Por "antagonista del receptor" se entiende un compuesto natural o sintético que tiene un efecto biológico opuesto al de un agonista del receptor. El término se utiliza indistintamente para referirse a un antagonista "verdadero" y un agonista inverso de un receptor. Un antagonista del receptor "verdadero" es un compuesto que se une al receptor y bloquea la activación biológica del receptor, y de ese modo la acción del agonista del receptor, por ejemplo, compitiendo con el agonista de dicho receptor. Un agonista inverso es un compuesto que se une al mismo receptor que el agonista pero

ejerce el efecto opuesto. Los agonistas inversos tienen la capacidad de disminuir el nivel constitutivo de activación del receptor en ausencia de un agonista.

5 El término "antagonista del receptor H4 de la histamina" incluye cualquier entidad química que, tras la administración a un paciente, da como resultado la inhibición o la inhibición de la expresión de una actividad biológica asociada con la activación del receptor H4 de la histamina en el paciente, incluyendo cualquiera de los efectos biológicos secundarios de otro modo como resultado de la unión al receptor H4 de la histamina de su ligando natural. Tales antagonistas del receptor H4 de la histamina incluyen cualquier agente que puede bloquear la activación del receptor H4 de la histamina o cualquiera de los efectos biológicos secundarios de la activación del receptor H4 de la histamina. Por ejemplo, tales antagonistas del receptor H4 de la histamina pueden actuar ocupando el sitio de unión de ligando o una porción del mismo del receptor H4 de la histamina, haciendo así el receptor inaccesible a su ligando natural, de modo que se impide o se reduce su actividad biológica normal.

15 En el contexto de la presente invención, los antagonistas del receptor H4 de la histamina son selectivos para el receptor H4 de la histamina en comparación con los otros receptores de la histamina, tales como receptor H1 de la histamina, receptor H2 de la histamina, y receptor H3 de la histamina. Por "selectivo" se entiende que la afinidad del antagonista por el receptor H4 de la histamina humana es al menos 10 veces, preferiblemente 25 veces, más preferiblemente 100 veces, más preferiblemente 500 veces mayor que la afinidad por el otro receptor de histamina humana (H1, H2 y H3).

20 La afinidad de un antagonista por el receptor H4 de la histamina se puede cuantificar midiendo la actividad del receptor H4 de la histamina en presencia de un intervalo de concentraciones de dicho antagonista con el fin de establecer una curva de dosis-respuesta. A partir de esa curva de respuesta a la dosis, se deduce un valor de  $IC_{50}$  que representa la concentración de antagonista necesaria para inhibir 50% de la respuesta a un agonista en la concentración definida. El valor de  $IC_{50}$  se puede determinar fácilmente por el experto en la técnica mediante el ajuste de los registros dosis-respuesta con una ecuación de dosis-respuesta como se describe por De Lean et al. (1979). Los valores de  $IC_{50}$  se pueden convertir en constante de afinidad ( $K_i$ ) utilizando los supuestos de Cheng and Prusoff (1973).

25 De acuerdo con lo anterior, un antagonista selectivo del receptor H4 de la histamina es un compuesto para el cual al menos una de las relaciones (i)  $K_iH3: K_iH4$ , y (ii)  $IC_{50} H3: IC_{50} H4$ , está por encima de 10:1, preferiblemente 25:1, más preferiblemente 100:1, más preferiblemente 1000:1.

La actividad antagonista de los compuestos hacia los receptores H4 de la histamina se pueden determinar utilizando diversos métodos, tales como los descritos en Thurmond RL et al. (2004) o Venable JD. et al. (2005).

30 El término "molécula orgánica pequeña" se refiere a una molécula de un tamaño comparable a las moléculas orgánicas generalmente utilizadas en los productos farmacéuticos. El término excluye macromoléculas biológicas (por ejemplo, proteínas, ácidos nucleicos, etc.). Las moléculas orgánicas pequeñas preferidas varían en tamaño hasta aproximadamente 5000 Da, más preferiblemente hasta 2000 Da, y más preferiblemente hasta aproximadamente 1000 Da.

35 Como se utiliza en este documento, el término "sujeto" indica un mamífero, tal como un roedor, un felino, un canino y un primate. Preferiblemente, un sujeto de acuerdo con la invención es un humano.

40 El término "trastornos vestibulares" se refiere a las condiciones caracterizadas por mareos, alteraciones visuales o de mirada fija y trastornos del equilibrio. Los trastornos vestibulares podrían ser el resultado de diversos daños o disfunción del oído interno, entre ellos los síndromes agudos y crónicos. Los ejemplos de trastornos vestibulares que están contempladas por la invención incluyen pero no se limitan a, vértigo, vértigo paroxístico benigno, neuritis vestibular, ataque de la enfermedad de Meniere, edema endolinfático, fístula perilinfática, trauma en la cabeza con trastornos vestibulares, hemorragia laberíntica, infección laberíntica crónica o aguda, laberíntica serosa, barotraumatismo, enfermedad autoinmune del oído interno, migraña con síndromes vestibulares, síndromes vestibulares después de los tratamientos quirúrgicos del oído medio, oído medio, saco endolinfático o ángulo pontocerebeloso, canalopatías del oído interno, enfermedad de Meniere crónica, schwannomas vestibulares, presbivestibulia, vértigo familiar episódico y ataxia.

45 En su sentido más amplio, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

En particular, la "prevención" de trastornos vestibulares se puede referir a la administración de los compuestos de la presente invención que evita los síntomas de trastornos vestibulares.

50 "Farmacéuticamente" o "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción inadecuada cuando se administra a un mamífero, especialmente un ser humano, según sea apropiado. Un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a una carga sólida, semisólida o líquida no tóxica, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo.

Métodos y usos terapéuticos

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina para el tratamiento de trastornos vestibulares o para uso en el tratamiento de trastornos vestibulares.

De acuerdo con la invención, un antagonista selectivo del receptor H4 es una molécula para la cual una de las relaciones (i)  $K_i$  H3:  $K_i$  H4 y (ii)  $IC_{50}$  H3:  $IC_{50}$  H4 está por encima de 10:1, preferiblemente 25:1, preferiblemente 50:1, más preferiblemente de 100:1 y aún más preferiblemente entre 500:1 a 1000:1.

La afinidad por el receptor H4 y otros receptores (H1, H2 y H3), se puede caracterizar por cualquier técnica convencional conocida en la técnica. Por ejemplo, se puede determinar mediante ensayos de unión. Dichos ensayos utilizan pellets de células a partir de células tales como SK-N-MC o HEK293 T, células transfectadas con receptor H4, H3, H2 o H1 de humano, rata o ratón (Lovenberg et al. 1999, Liu et al. 2001 a, b, Thurmond et al., 2004). Las células se pueden homogeneizar en Tris 50 mM pH 7.5 que contiene EDTA 5 mM, y se recogen sobrenadantes a partir de un centrifugado de 800 g y se vuelven a centrifugar a 30000 g durante 30 minutos. Los pellets se homogeneizaron en Tris 50 mM pH 7.5 que contiene EDTA 5 mM. Para los estudios de unión de competencia de H4, se incuban células humanas, de ratón o rata con diferentes concentraciones de histamina [ $^3$ H] (específicos para cada especie, por ejemplo 10, 40 y 50 nM, respectivamente), en presencia o ausencia de la molécula a ensayar, por aproximadamente 45 minutos a 25°C. La unión no específica se define utilizando 100  $\mu$ M de histamina no marcada o utilizando  $10^{-6}$  M de antagonista específico o selectivo del receptor H4 tal como JNJ-7777120 o JNJ-10191584. Se determinó que los valores de  $K_d$  para los receptores H4 humanos, de ratón y de rata con este método eran 5, 42 y 178 nM respectivamente, y se determinó que los valores de  $B_{max}$  eran 1.12, 1.7 y 0.68 pmol/mg de proteína, respectivamente. Del mismo modo, el ligando utilizado para los ensayos de unión del receptor H3 es por ejemplo [ $^3$ H]N-ametil histamina, y la unión no específica se define utilizando 100  $\mu$ M de histamina no marcada. Se determinó que el valor  $K_d$  para el receptor H3 humano con este método era 1 nM y el valor  $B_{max}$  2.13 pmol/mg de proteína. El ligando utilizado para la unión al receptor H1 fue [ $^3$ H] pirilamina y la actividad no específica se define utilizando 10  $\mu$ M de difenhidramina no marcada. Se determinó que el valor  $K_d$  para el receptor H1 humano con este método era 1 nM y el valor  $B_{max}$  2.68 pmol/mg de proteína. En estos ensayos, las células por lo general se incubaron con diferentes concentraciones de como  $10^{-11}$  a  $10^{-4}$  M de la molécula que se va a ensayar.

La persona experta en la técnica dispuesta para verificar o determinar la actividad antagonista de la molécula que se va a ensayar puede utilizar cualquier método conocido en la técnica y, por ejemplo, un ensayo de cAMP basado en células. Dicho ensayo utiliza las líneas celulares SK-n-MC transfectadas con el receptor H4, H3, H2 o H1 y una construcción de gen indicador tal como b-galactosidasa bajo el control de elementos que responden a AMP cíclicos. Las células se siembran en placas durante la noche antes del ensayo. La histamina se utiliza como la molécula de agonista. Para la determinación de la actividad antagonista, las moléculas que se van a ensayar se adicionan 10 minutos antes de la adición del agonista. Forskolin (concentración final 5  $\mu$ M) se adiciona 10 min después de la adición de histamina. Después las células se mantuvieron a 37°C durante 6 horas, y a continuación, después del lavado se lisaron con aproximadamente 25  $\mu$ l de 0.1x solución reguladora de ensayo (fosfato de sodio 10 mM, pH 8,  $MgSO_4$  0.2 mM y  $MnCl_2$  0.01 mM) y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 min. Las células se incubaron a continuación durante 10 min con aproximadamente 100  $\mu$ l de solución reguladora de ensayo 1x que contiene 0.5% (v/v) Triton X-100 y 40 mM  $\beta$ -mercaptoetanol. El color se puede desarrollar utilizando 25  $\mu$ l de solución de sustrato 1 mg/mL tal como rojo de clorofenol b-D-galactopiranosido, y se cuantificó midiendo la absorbancia a 570 nm. Los datos obtenidos para cada curva de concentración-respuesta se pueden ajustar a una curva sigmoideal para obtener la máxima respuesta, coeficiente de Hill y  $EC_{50}$ .

Los antagonistas selectivos del H4 de la Histamina de ejemplo son los descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 6,803,362; la Publicación de la Solicitud de las Patentes de los Estados Unidos Nos. 2004/0105856, 2004/0127395, 2004/0132715, 2004/0048878, 2004/0058934, 2005/0070527, 2005/0070550, 2005/0261309, 2007/0238771, 2008/0269239, 2008/0261946, 2008/0188452, 2009/275748, y Solicitud de Patente Internacional Nos WO2005/054239, WO2005/014556, WO2007/031529, WO2007/072163, WO2007/090852, WO2007/117399, WO2007/120690, WO2008/074445, WO2008/008359, WO2008/031556, WO2008/100565, WO2008/003702, WO2009/134726, WO2009/115496, WO2009/114575, WO2009/080721, WO2009/077608, WO2009/071625, WO2009/068512, WO2009/056551, WO2009/038673, WO2009/077608, WO2009/079001 y WO2009/047255, que se incorporan en este documento por referencia.

Otros antagonistas selectivos del H4 de la Histamina de ejemplo son los descritos en Jablonowski JA et al. (2003), Venable JD. et al. (2005), Thurmond RL. et al. (2004), Herman D. et al. (2005) Robin L. et al. (2004), Cowart MD. et al. (2008) y Liu H. et al. (2008).

Por lo general, los antagonistas selectivos del H4 de histamina de ejemplo son derivados de 2-aminopirimidina, tal como se describe en WO2005/054239 o WO2005/014556, o derivados de quinazolina tal como se describe WO2008/003702.

Otros ejemplos de antagonista selectivo de H4 se seleccionan entre los compuestos de imidazol sustituidos con heteroarilos bicíclicos, tales como los descritos en WO2009/079001 y WO2007/120690; compuestos tieno- y furo-pirimidina tales como los descritos en WO2009/038673; compuestos 2-Aminopirimidina tales como los descritos en

WO2008/100565, WO2009077608, WO2009/068512, WO2005/054239, WO2008/031556, WO2008122378 y WO2005/014556; compuestos benzofuro- y benzotienopirimidina tales como los descritos en WO2008/008359; derivados Furo[3,2-d]pirimidina tales como los descritos en WO2009/056551 y WO2009/115496; derivados 4-Amino-pirimidina tales como los descritos en WO2009/080721; compuestos amino pirimidina tales como los descritos en  
 5 WO2007/090852; enantiómeros de compuestos amino pirimidina tales como los descritos en WO2007/090853; compuestos azetidina amino pirimidina, tal como los descritos en WO2007/090854; compuestos pirimidina tales como los descritos en WO2007/039467, WO2006/050965 y WO2007/072163; mequitazina, tales como los descritos en WO2009/071625; derivados de pirimidina sustituidos, particularmente derivados de pirimidina sustituidos fusionados  
 10 macrocíclicos, tales como los descritos en WO2009/134726; compuestos espiro pirimidina macrocíclicos, particularmente compuestos espiro pirimidina tricíclicos, tales como los descritos en WO2009/114575; compuestos espiro pirimidina benzofusionados macrocíclicos, tales como los descritos en WO2008/060767; derivados de pirimidina fusionados a heteroarilo, particularmente compuestos 2,4-diaminopirimidina macrocíclicos fusionados a heteroarilo, tales como los descritos en WO2009137492; derivados 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina, tales como los descritos en WO2009123967; derivados octahidropirrolol[3,4-c]pirrolo, tales como los descritos en WO2006056848; derivados  
 15 tricíclicos y heterocíclicos, tales como los descritos en WO2008/074445; compuestos heterobíclicos tales como los descritos en WO2009047255; quinazolinas y compuestos heterocíclicos relacionados, tales como los descritos en WO2008/003702; derivados imidazol de piperidina, tales como los descritos en WO2005/014579; compuesto de pirimidina bícíclico, tales como los descritos en WO2009107767.

Los antagonistas selectivos de H4 de la histamina de ejemplo adicionales se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2007/120690: (1H-Benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (1H-Benzoimidazol- 2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona; (1H-Benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona; (1H-Benzoimidazol- 2-il)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (8-metil-8-aza-biciclo[ 3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 1H-Benzoimidazol-2-carboxílico; (5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Cloro-1H-benzoimidazol- 2-il)-piperazin-1-il-metanona; (5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5,6-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5,6-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona; (5,6-Difluoro-1 H-benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5,6-Difluoro- 1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido benzoimidazol 5,6-Difluoro-1 H-benzoimidazol-2-carboxílico; (6-Cloro-5-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (6-Cloro-5-fluoro-1 H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (8-metil-8-aza- biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 6-Cloro-5-fluoro-1H-benzoimidazol-2-carboxílico; (5-Cloro-6-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Cloro-6-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona; (4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Etil-piperazin-1-il)-(4-metil- 1H-benzoimidazol-2-il)-metanona; (4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona; (8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 4-Metil-1H-benzoimidazol-2-carboxílico; (8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 5-Metil-1H-benzoimidazol-2-carboxílico; (5-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(5-trifluorometil- 1H-benzoimidazol-2-il)-metanona; Piperazin-1-il-(5-trifluorometil-1 H-benzoimidazol-2-il)-metanona; (5-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Etil-piperazin-1-il)-(5-fluoro-1H-benzoimidazol- 2-il)-metanona; (5-Fluoro-1 H-benzoimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona; (5-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona; (8-metil-8-aza-biciclo[ 3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 5-Fluoro-1 H-benzoimidazol-carboxílico; Benzooxazol-2-il-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (7-Metil-benzooxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Metil-benzooxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-benzooxazol- 2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; Benzotiazol-2-il-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Benzoil-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(4-nitro-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona; (4-Amino-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Isopropilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; C-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-C-(4-metil-piperazin-1-il)-metilenoamina; (4,6-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(5-nitro-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona; (5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4,5-Dimetil-1 H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5,6-Dimetil-1 H-benzoimidazol-2-il)-(4- metil-pipera2in-1-il)-metanona; (5-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Cloro- benzooxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Fluoro-benzooxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (6-Fluoro-benzooxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5,7-Difluoro-benzooxazol-2-il)-(4- metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(5-trifluorometoxi-benzooxazol-2-il)-metanona; (5-Cloro-benzotiazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-metanona; (Hexahidro-pirrolol[1,2- a]pirazin-2-il)-(6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)- metanona; (2-Cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2-Cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-(hexahidro-pirrolol[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona; (2-Cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-piperazin-1-il-metanona; (4H-Furo[3,2-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-metanona; Piperazin-1-il-(4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-metanona; (3-Metil-piperazin-1-il)-(4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-metanona; (2-Cloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2-Cloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(hexahidro-pirrolol[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona; (3-Bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; 4-Metil-piperazin-1-il)-(3-metil-4H-

tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-metanona; (2-Metil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2,3-Dimetil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2,3-Dimetil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2,3-Dicloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2-Metil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-il)-piperazin-1-il-metanona; (3-Bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-piperazin-1-il-metanona; (3-Bromo-4H-tieno[3,2-b]piranol-5-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona; (3-Metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-piperazin-1-il-metanona; (3-Metil-piperazin-1-il)-(3-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-metanona; (2-Cloro-3-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2-Cloro-3-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-piperazin-1-il-metanona; (2,3-Dicloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2,3-Dimetil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2-Cloro-3-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (3-Cloro-2-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2-Bromo-6H-tieno[2,3-b]piranol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (3-Bromo-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(2-fenil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-metanona; [2-(4-Cloro-fenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (3-Bromo-4H-tieno[3,2-b]piranol-5-il)-(3,4-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (3,4-Dimetil-piperazin-1-il)-(3-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-metanona; (2-Bromo-3-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (3-Bromo-2-cloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2,3-Dicloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(2-fenil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-il]-metanona; 8-Metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1 H-quinoxalin-2-ona; 8-Metil-3-piperazin-1-il-1 H-quinoxalin-2-ona; 8-Nitro-3-piperazin-1-il-1H-quinoxalin-2-ona; 7,8-Difluoro-3-piperazin-1-il-1H-quinoxalin-2-ona; 8-Metil-3-(3-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 3-(3-Metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-8-metil-1H-quinoxalin-2-ona; 6-Cloro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 7-Cloro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-trifluorometil-1H-quinoxalin-2-ona; 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-7-trifluorometil-1H-quinoxalin-2-ona; 6,7-Dicloro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 6,7-Dicloro-3-piperazin-1-il-1H-quinoxalin-2-ona; 6,7-Dicloro-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 6,7-Difluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 7-Cloro-6-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 6-Cloro-7-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 6-Fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 7,8-Difluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 8-Cloro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-6-trifluorometil-1H-quinoxalin-2-ona; 3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-1H-quinoxalin-2-ona; 3-Piperazin-1-il-7-trifluorometil-1H-quinoxalin-2-ona; 6-Cloro-7-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 7-Cloro-6-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 7-Cloro-3-piperazin-1-il-1H-quinoxalin-2-ona; 6-Cloro-3-piperazin-1-il-1H-quinoxalin-2-ona; 6-Cloro-3-(3-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 7-Cloro-3-(3-metil-piperazin-1-il)-1H-quinoxalin-2-ona; 3-(3-Metil-piperazin-1-il)-6-trifluorometil-1H-quinoxalin-2-ona; 3-(3-Metil-piperazin-1-il)-7-trifluorometil-1H-quinoxalin-2-ona; 2-[2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol; 2-[2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil]-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-[2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-[3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; (1-[3-[4-(5-tert-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-cloro-fenoxi]-propil]-pirrolidin-3-il)-dimetilamina; 2-[3-Fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-Metil-2-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-naftalen-1-il]-1H-benzoimidazol; 4-[3-(5-tert-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-butan-1-ona; 5-Cloro-2-[3-cloro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-6-fluoro-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 2-[2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil]-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol; 2-[2-Cloro-4-[2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-metil-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-2-[2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-4-etil-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[3-fluoro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 2-[2-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil]-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol; 4,6-dimetil-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-6-metil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil]-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-fluoro-1H-benzoimidazol; 5,6-Dicloro-2-[2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-fluoro-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 2-[3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-metil-1H-benzoimidazol; 5,6-Dicloro-2-[3-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-6-metil-2-[3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 2-[2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-metil-1H-benzoimidazol;

propoxi]-fenil)-1H-benzoimidazol; 2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-6-fluoro-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 5-Metil-2-{3-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{3-Metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-6-fluoro-2-{3-metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-metoxi-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-{3,5-dibromo-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{2-Metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol; 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol; 2-{3-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; (2-{3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-butoxi]-fenil}-1H benzoimidazol-5-il)-fenil-metanona; 6-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-{3-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-6-metil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 5-Metil-2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{4-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-2-{2-fluoro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 4-Cloro-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-3H-nafto[1,2-d]imidazol; 4,6-Dimetil-2-{2-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-{2-Cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-3Hnafto[1,2-d]imidazol; 6-Cloro-2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-{3-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazol; 4,6-Dimetil-2-{3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 2-{4-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; {2-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-encil}-dimetil-amina; {2-(5-Fluoro-4-metil-1 H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-encil}-dimetil-amina; 4-{3-[4-(6-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-fenoxi]-propil}-[1,4]diazepan-5-ona; 4-{3-[4-(5-tert-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-metil-fenoxi]-propil}-1-metil-[1,4]diazepan-5-ona; 5-tert-Butil-2-{2-metil-4-[3-(2-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-{2-metil-4-[3-(2-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-1H benzoimidazol; 6-Cloro-4-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-4-il-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-4-il-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-2-{4-[3-(1-etil-piperidin-4-il)-propoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-{3-Cloro-4-(4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina; 6-Cloro-4-metil-2-[2-metil-4-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-1,2,6-tetrahidro-piridin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-{2-metil-4-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 6-Fluoro-7-metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 7-Metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 6,7-Dimetil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; (5-Cloro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Fluoro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Bromo-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (1H-Indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Benciloxi-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Metil-1 H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5,6-Dimetoxi-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(7-nitro-1H-indol-2-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-il)-metanona; (4-Metil-piperazin-1-il)-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona; (6-Cloro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5,7-Difluoro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (6-Fluoro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4,6-Dicloro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (1H-Indol-2-il)-(4-octil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Etil-piperazin-1-il)-(1H-indol-2-il)-metanona; (1H-Indol-2-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona; [4-(3-Dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-1H-indol-2-il)-metanona; (4-Butil-piperazin-1-il)-(1H-indol-2-il)-metanona; (4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-2-il)-metanona; (1H-Indol-2-il)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona; (1H-Indol-2-il)-[4-(2-piperidin-1-iletil)-piperazin-1-il]-metanona; [4-(2-Etoxi-etil)-piperazin-1-il]-1H-indol-2-il)-metanona; (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(1H-indol-2-il)-metanona; [4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il]-1H-indol-2-il)-metanona; (1H-Indol-2-il)-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-metanona; (1H-Indol-2-il)-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona; [4-(2-Dipropilamino-etil)-piperazin-1-il]-1H-indol-2-il)-metanona; (1H-Indol-2-il)-[4-(3-fenil-alil)-piperazin-1-il]-metanona; (1H-Indol-2-il)-(4-pentil-piperazin-1-il)-metanona; (4-Heptil-piperazin-1-il)-(1H-indol-2-il)-metanona; [4-(2-Dietilaminoetil)-piperazin-1-il]-1H-indol-2-il)-metanona; (1H-Indol-2-il)-[4-(4-metoxibutil)-piperazin-1-il]-metanona; 5-Cloro-7-metil-2-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 5,7-Dimetil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-7-metil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 6-Fluoro-7-metil-2-{2-metil-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; 6-Fluoro-7-metil-2-{3-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol; {2-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-metanol; 6-Cloro-4-metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridin-3-il}-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-

piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-(6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H benzoimidazol; 4-Cloro-2-(6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-(4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-(4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 4,6-Dimetil-2-(4-metil-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 2-(4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-5-fluoro-4-metil-1Hbenzoimidazol; 2-(4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-(4-Cloro-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol; 2-(4-Metoxi-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-2-(4-metoxi-6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-(6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-(6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-4-metil-2-(6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-(6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 4,6-Dimetil-2-(6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-4-metil-2-(6-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-propoxi]-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-(6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol; 2-(5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-(5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-(5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-6-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-(5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4,6-dimetil-1 H-benzoimidazol; 2-(5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol; 2-(5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-(5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-5-tert-butil-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-(2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 2-(5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]- piridin-4-il)-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-(5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol; 4,6-Dimetil-2-(2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-(2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-(2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-(2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-4-metil-2-(2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-(2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 4,6-Dimetil-2-(2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-(2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-(2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 4-Cloro-2-(2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-(2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-4-metil-2-(2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-(2-(4-piperidin-4-il)-butoxi)-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 4,6-Dimetil-2-(2-(4-piperidin-4-il)-butoxi)-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 2-(2-[4-(1-Etil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol; 4,6-Dimetil-2-(3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-(3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-4-metil-2-(3-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 2-(3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-(3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol; 4-Cloro-2-(3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 2-(3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-(3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-2-(3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-(5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-6-fluoro-2-(5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-(5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-(5-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 2-(5-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-(5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol; 2-(5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-4-cloro-1H-benzoimidazol; 2-(5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-5-cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol; 2-(5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridin-4-il)-5-cloro-1H-benzoimidazol; 1-(3-[4-[4,5-Bis-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metilpiperazina; 1-(3-[3-Cloro-4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metilpiperazina; 1-(3-[4-[4,5-Bis-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-[3-Cloro-4-(4,5-di-p-tolil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-[4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-[4-[4,5-Bis-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-[1,4]diazepano; 1-(3-[4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-[1,4]diazepano; 2-(3-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil)-4,5,6,7-tetraidro-1Hbenzoimidazol; 2-(2-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzoimidazol; 1-Metil-4-(3-[3-metil-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-piperidina; 4-(3-[3-Cloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-[3-Cloro-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-[4-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-[3-Cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-[4-[4,5-Bis-(4-



fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi)-propil)-1-metilpiperidina; 4-(3-(4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi)-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-(3-Cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-p-tolil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi)-propil)-1-metil-piperidina; 2-(2-Cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol; 4-(3-[3-Cloro-4-(4-metil-5-propil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-[3-Cloro-4-(5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-1-metilpiperidina; 1-Metil-4-(2-(3-metil-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi)-etoxi)-piperidina; 5-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridina; 2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina; 2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina; 2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina; 1-Metil-4-(3-{5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propil)-piperazina; 1-Metil-4-(3-{5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propil)-piperazina; 4-(4-{3-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-butil)-1-metil-piperidina; 1-Metil-4-{4-[3-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-butil)-piperidina; 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina; 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina; 4-(3-[4-(5-Isobutil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-3-metil-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina; 4-(3-[3-Cloro-4-(5-isobutil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 1-Metil-4-(4-{3-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxil}-butil)-piperidina; 1-(3-[2-Cloro-4-(1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-[3-Cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-[3-Cloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-[2-Cloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-[1,4]diazepano; 1-Metil-4-(3-{3-metil-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-piperidina; 4-(3-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina; 4-(2-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-etoxi)-1-metil-piperidina; 1-(3-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-2-metil-propil)-4-metilpiperazina; 2-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-6-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina; 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina; 5-Bromo-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina; 2,4-Dimetil-1-[3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil]-piperazina; 1,2-Dimetil-4-(3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-piperazina; 3-Cloro-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-butoxi]-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina; 1-Metil-4-(4-{4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-butil)-[1,4]diazepano; 5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina; 4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-pirimidina; 4-(3-{4-[5-Ciclopropilmetil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-1-metilpiperidina; 1-(4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-2-ol; 4-(3-{3-Cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-piperidina; 4-(3-{3-Cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-1-etil-piperidina; 4-(3-{3-Cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-1-isopropil-piperidina; 1-Metil-4-(3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-naftalen-1-iloxi]-propil)-piperidina; 1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-{5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propan-1-ona; 6-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina; 1-Metil-4-(4-{3-metil-6-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-butil)-piperazina; 1-Metil-4-(3-[4-(5-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-piperidina; 2-(3-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; (5-Cloro-1 H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Fluoro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Bromo-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Metil-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5,7-Difluoro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (7-Cloro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5,7-Dicloro-1H-indol-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona; (3,5-Dicloro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (6-Cloro-1 H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (1H-Indol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona; (7-Bromo-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-Bromo-benzofuran-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (1H-Indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina; y [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2009/079001: 5-Fluoro-4-metil-2-(4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-(4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-benzoimidazol; 2-(4-Cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol; 2-(4-Cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; éster metílico del ácido 2-(4-Cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico; 5-Fluoro-2-(4-fluoro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-(4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il)-1H-benzoimidazol; 2-(4-Cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il)-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-(4-Cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il)-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-(4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il)-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-(1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il)-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-(1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il)-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-(1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-indol-5-il)-1H-benzoimidazol; 2-(2,3-

Dimetil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol; 2-(2,3-Dimetil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 4-Cloro-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 2-(1-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il)-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol; 6-[1-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]-imidazol; (2-[1-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil-metanona; 2-(1-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il)-1H-nafto[2,3-d]imidazol; 6-Cloro-4-metil-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 4,6-Dimetil-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-6-il]-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-6-il]-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-6-il]-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[3-cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-2-[3-cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-[3-Cloro-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol; 2-[3-Cloro-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-[3-Cloro-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-5,6-difluoro-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-[1-(3-piperazin-1-il)-propil]-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[3-cloro-1-(3-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-[1-(4-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 4-Cloro-2-[1-(4-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 4,6-Dimetil-2-[1-(4-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-6-il]-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-[1-(4-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-6-il]-1H-benzoimidazol; [5-(5-tert-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-1-(4-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-3-ilmetil]-dimetil-amina; 5-Fluoro-4-metil-1'-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Fluoro-4-metil-3'-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 4-Metil-1'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 4-Metil-3l-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Fluoro-4-metil-1'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Fluoro-4-metil-3'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Fluoro-4-metil-2-[1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-[1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-benzoimidazol; 2-[6-Cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-4,6-difluoro-1H-benzoimidazol; 2-[6-Cloro-1-(3-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-[6-Cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4,4'-dimetil-1'-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5,4'-Trimetil-1'[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 4,4'-Dimetil-1'-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Cloro-4,4'-dimetil-1'-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 6-Fluoro-4,4'-dimetil-1'-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 4,5-Dimetil-2-[1-(3-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 4,6-Dimetil-2-[4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 6-Fluoro-4-metil-2-[4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 2-Metil-7-[4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-6Himidazo[4',5':3,4]benzo[2,1-d]tiazol; 4,6-Dimetil-2-[4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 4,5-Dimetil-2-[1-(3-piperazin-1-il)-propil]-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[1-(3-piperazin-1-il)-propil]-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[1-(3-piperazin-1-il)-propil]-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-[1-(4-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 5,6-Difluoro-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 4,6-Difluoro-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 2-[1-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-nafto[1,2-d]imidazol; (2-[3-Cloro-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-3H-benzoimidazol-4-il)-fenil-metanona; 2-[3-Cloro-1-(4-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol; 2-[3-Cloro-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol; 2-[3-Cloro-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-4,5-difluoro-1H-benzoimidazol; 6-[1-(4-Piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-5H-[1.3dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]imidazol; Fenil-(2-[1-(4-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-metanona; 4,5-Dimetil-2-[1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 1-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propil]-5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-1H-indol; 5-[4-(4-Clorofenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-indol; 4-Metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-5-(4-metil-5-propil-1H-imidazol-2-il)-1H-benzoimidazol; 4-Metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-5-[4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-1H-benzoimidazol; 5-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-benzoimidazol; 4-Metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-5-(5-fenil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-1H-benzoimidazol; 5-[5-(4-Cloro-fenil)-4-p-tolil-1H-imidazol-2-il]-4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-benzoimidazol; 5-[5-(Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-3-ilmetil]dimetil-amina; 2-[3-Cloro-1-(3-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-[3-Cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 2-[2,3-Dimetil-1-(3-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-4,6-dimetil-1H-benzoimidazol; 2-[2,3-Dimetil-1-(3-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-[1-(3-piperidin-4-il)-propil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-benzoimidazol; 5-Fluoro-4-metil-2-[1-(3-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[1-(3-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol;

benzoimidazol; 4-Metil-2-[1-(3-piperidin-4-il-propil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 5- Fluoro-4-metil-2-{1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-{1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-{1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-benzoimidazol; 2-[6-Cloro-1-(3-piperidin-4-il-propil)-1H-indol-5-il]-4,6-difluoro-1H-benzoimidazol; 2-[6-Cloro-1-(3-piperidin-4-il-propil)-1H-indol-5-il]-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-[6-cloro-1-(3-piperidin-4-il-propil)-1H-indol-5-il]-1H-benzoimidazol; 5-Cloro-2-{6-cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il}-1H-benzoimidazol; 2-[6-Cloro-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il]-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-4-metil-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 6,7-Dimetil-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 4-Metil-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-6-il]-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-4-metil-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-6-il]-1H-benzoimidazol; 5-tert-Butil-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-6-il]-1H-benzoimidazol; 4,5-Difluoro-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 4,4'-Dimetil-1'-(3-piperidin-4-il-propil)-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 6-Fluoro-4,4'-dimetil-1'-(3-piperidin-4-il-propil)-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Cloro-4,4'-dimetil-1'-(3-piperidin-4-il-propil)-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Fluoro-4,4'-dimetil-1'-(3-piperidin-4-il-propil)-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Fluoro-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 4,6-Difluoro-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 4-Metil-1'-(4-piperidin-4-il-butil)-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 4,5-Dimetil-1'-(4-piperidin-4-il-butil)-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Fluoro-1'-(4-piperidin-4-il-butil)-1H,1'H-[2,4']bibenzoimidazolil; 5-Fluoro-1'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H,1'H-[2,4']bibenzoimidazolil; 4,5-Dimetil-1'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H,1'H-[2,5']bibenzoimidazolil; 4-Metil-3'-(4-piperidin-4-il-butil)-1H,3H-[2,5']bibenzoimidazolil; 4,5-Dimetil-3'-(4-piperidin-4-il-butil)-1H,3H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Fluoro-3'-(4-piperidin-4-il-butil)-1H,3H-[2,5']bibenzoimidazolil; 5-Fluoro-3'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H,3H-[2,5']bibenzoimidazolil; 2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-nafto[2,3-d]imidazol; 2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-nafto[1,2-d]imidazol; {2-[3-Cloro-1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-fenil-metanona; 2-[3-Cloro-1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-5,6-difluoro-1H-benzoimidazol; 2-[3-Cloro-1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-4,5-difluoro-1H-benzoimidazol; 2-[3-Cloro-1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-5-fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol; éster metílico del ácido 7-[3-Cloro-1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-2-metil-8H-2-[3-Cloro-1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico; éster metílico del ácido 2-{3-Cloro-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butil]-1H-indol-4-il}-3H-benzoimidazol-5-carboxílico; 4,5,4'-Trimetil-1'-(3-piperidin-4-il-propil)-1H,1H-[2,5']bibenzoimidazolil; 4,6-Dimetil-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 6-Cloro-2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-1H-benzoimidazol; 2-[1-(4-piperidin-4-il-butil)-1H-indol-4-il]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol; 4-Metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-5-[4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-1H-benzoimidazol; 5-[5-(4-Metoxi-fenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-4-metil-1-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-1H-benzoimidazol; y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, y metabolitos activos de los mismos.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2009/038673: 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(3aR,6aR)-Hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(3aR,6aR)-Hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 4-Piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina; 4-Piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina; 7-Metil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Bromo-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-tert-Butil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-tert-Butil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-tert-Butil-4-piperazin-1-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-6-tert-butiltieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-tert-Butil-4-(octahidro-6Hpirrol[3,4-b]piridin-6-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(4aR,7aR)-Octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(1,4-Diazepan-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro [3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Aminoazetidín-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Aminoetil)-6,7,8,9-tetrahidro[1] benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 4-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; N-(6,7,8,9-Tetrahidro[1]benzofuro[3,2d]pirimidin-4-il)etano-1,2-diamina; (3R)-N-Metil-1-(6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)etano-1,2-diamina; N-(6,7,8,9-Tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)etano-1,2-diamina; (3R)-N-Metil-1-(6,7,8,9-tetrahidrotilbenzotieno[3,2d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)etano-1,2-diamina; 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(4aR,7aR)-Octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1] benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(1R,4R)-2,5-Diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il]-6,7,8,9-

tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(1,4-Diazepan-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1] benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; (3S,4S)-1-(2-Amino-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-4-(metilamino)pirrolidin-3-ol; 4-[(3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-(Etilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-(Aminometil)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(3-Aminoazetid-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metil-4-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(4aR,7aR)-Octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[4-(2-Aminoetil)piperazin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro [1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[4-(1-Metiletil)piperazin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(4-Etilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(Hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(Octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(5,6-Dihidro[1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3S)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno [3,2-d]pirimidin-2-amina; 8,8-Difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8,8-Difluoro-4-piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8,8-Difluoro-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-8-metoxi-6,7,8,9-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-tert-Butil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[1,4]Diazepan-1-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3(S)-Amino-pirrolidin-1-il)-8-tert-butil-6,7,8,9-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3,8-Diazabicyclo [3.2.1] oct-3-il)-8-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-tert-Butil-4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1] benzotieno [3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[3-(Aminometil)azetid-1-il]-8-tert-butil-6,7,8,9-tetrahidro [1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(3,4-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-8-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-Piperazin-1-il-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-tert-Butil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metil-4-piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 6,6-Dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(1,4-Diazepan-1-il)-8-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-tert-Butil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro [1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro [1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metoxi-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-6,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-6,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 6,6-Dimetil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro [1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[3-(Aminometil)azetid-1-il]-6,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 6,6-Dimetil-4-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1] benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-tert-Butil-4-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1] benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3aR,6aS)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1 H)-il]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; tetrahidro[1] benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metoxi-4-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3aR,6aS)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-8-(trifluorometil) -6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metil-4-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(1,4-Diazepan-1-il)-6,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 6,6-Dimetil-4-piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 6,6-Dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; N4-(2-Aminoetil)-N4,6,6-trimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Aminoetil)-N4,6,6-trimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Aminoetil)-8-metoxi-N4-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1] benzotieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Aminoetil)-8-tert-butil-N4-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Aminoetil)-8-tert-butil-N4-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Aminoetil)-N4-metil-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Aminoetil)-N4-metil-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro

[1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Aminoetil)-N4,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Aminoetil)-N4,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 8,8-Difluoro-4-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(1,4-Diazepan-1-il)-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro [1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; N4-(2-Aminoetil)-8,8-difluoro-N4-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 8,8-Difluoro-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8,8-Difluoro-4-piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(1,4-Diazepan-1-il)-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8,8-Difluoro-4-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8,8-Difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-((R,R)-octahidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; N4-(2-Aminoetil)-8,8-difluoro-N4-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 4-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(3-Aminoazetidín-1-il)-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; N4-(2-Aminoetil)-8,8-difluoro 6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 8,8-Difluoro-4-[(3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(1,4-Diazepan-1-il)-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8,8-Dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(1,4-Diazepan-1-il)-8,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; N4-(2-Aminoetil)-N4,8,8-trimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 8,8-Dimetil-4-[(3R)-3-(metilamino) pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8,8-Dimetil-4-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro [1] benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8,8-Dimetil-4-[(3R)-3-(metilamino) pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8-tert-butil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-tert-Butil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[3-(Aminometil)azetidín-1-il]-8-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1] benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-8-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metil-4-piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-Piperazin-1-il-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno [3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(1,4-Diazepan-1-il)-8-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metoxi-4-piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzotieno[3,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, y metabolitos activos de los mismos.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2008/100565: 4-Ciclopentil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopentil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-6-ciclopentil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Ciclopentil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; trans-1-(2-Amino-6-ciclopentil-pirimidin-4-il)-4-metilamino-pirrolidin-3-ol; 4-Ciclopentil-6-(cis-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopentil-6-(cis-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Isopropil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Isopropil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; trans-1-(2-Amino-6-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metilamino-pirrolidin-3-ol.; (S,S)-4-(2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; (R;R)-4-(2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; 4-(cis-Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-(Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; 4-Isopropil-6-(cis-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Isopropil-6-(cis-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-Isopropil-6-(cis-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Metil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Metil-6-(cis-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4,5-Dimetil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4,5-Dimetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-5,6-dimetil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4,5-Dimetil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(cis-Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-5,6-dimetil-pirimidin-2-ilamina; 4,5-Dimetil-6-(cis-5-metil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; 4,5-Dimetil-6-(cis-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; (S,S)-4-(2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-5,6-dimetil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-etil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Etil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-(4-Etil-6-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Etil-6-(c/s-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-(4-Etil-6-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopropil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Ciclopropil-6-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopropil-6-(cis-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclobutil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclobutil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-6-ciclobutil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-

Ciclobutil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclobutil-6-(cis-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-  
 pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclobutil-6-(cis-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclobutil-6-(cis-5-  
 metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclobutil-6-(cis-octahidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)-  
 pirimidin-2-ilamina; (R,R)-(4-Ciclobutil-6-cis-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclohexil-6-  
 5 (4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-(4-Ciclohexil-6-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-  
 Ciclohexil-6-(cis-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-Ciclohexil-6-(octahidro-pirrol[3,4-  
 b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-  
 piperazin-1-il)-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2-  
 ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-  
 10 6-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-6-(tetrahidro-piran-4-il)-  
 pirimidin-2-ilamina; 4-Bencil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-Bencil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-  
 ilamina; (R)-Bencil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-Bencil-6-(octahidro-pirrol[3,4-  
 b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-ilamina; 4-(4-Piperazin-  
 1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-ilamina;  
 15 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-ilamina; (R,R)-4-(Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-  
 5-il)-5A7,8-tetrahidro-quinazolin-2-ilamina; 4-(cis-Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-  
 2-ilamina; (R,R)-4-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-ilamina; (S,S)-4-(2,5-Diaza-  
 biciclo[2.2.1]hept-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-  
 20 ciclopentapirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-(4-Metilamino-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina; 4-  
 tert-Butil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-tert-Butil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-tert-  
 Butil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-tert-Butil-6-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-  
 pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-ciclopentil-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-Ciclopentil-6-  
 (octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopentil-6-(cis-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-  
 25 il)-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-Ciclopentil-6-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopentil-  
 6-(cis-1,7-diaza-spiro[4.4]non-7-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Aminoazetidín-1-il)-6-ciclopentil-pirimidin-2-ilamina;  
 4-Ciclopentil-6-(trans-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopentil-6-(hexahidro-  
 pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopentil-6-(cis-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6-il)-pirimidin-  
 2-ilamina; (2-Amino-etil)-6-isopropil-pirimidina-2,4-diamina; 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-6-isopropil-pirimidin-2-  
 30 ilamina; 4-(1,7-Diaza-spiro[4.4]non-7-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-isopropil-N4-metil-  
 pirimidina-2,4-diamina; 4-(cis-Hexahidro-pirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; 4-(trans-  
 Hexahidro-pirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; 4-Isopropil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-  
 pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-(Octahidro-  
 pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-7,8-  
 35 dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-  
 d]pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-ilamina; 4-Butil-5-metoxi-6-  
 piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-Butil-6-[1,4]diazepan-1-il-5-metoxi-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidín-  
 1-il)-6-butil-5-metoxi-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-butil-5-metoxipirimidin-2-ilamina; (S)-  
 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-butil-5-metoxi-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Butil-5-metoxi-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-  
 40 il)-pirimidin-2-ilamina; (S)-4-Butil-5-metoxi-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Butil-5-metoxi-  
 6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-butil-5-metoxi-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina;  
 N4-(2-Amino-etil)-6-butil-5-metoxi-pirimidina-2,4-diamina; 4-(3-Aminoazetidín-1-il)-6-ciclopentil-5-metoxi-  
 45 pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopentil-6-[1,4]diazepan-1-il-5-metoxi-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-  
 il)-6-ciclopentil-5-metoxi-pirimidin-2-ilamina; (S)-4-Ciclopentil-5-metoxi-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-  
 2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-ciclopentil-5-metoxi-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Amino-etil)-6-  
 ciclopentil-5-metoxi-pirimidina-2,4-diamina; 4-[1,4]Diazepan-1-il)-6-metoximetil-pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-  
 50 Amino-pirrolidin-1-il)-6-metoximetil-pirimidin-2-ilamina; (S)-4-Metoximetil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-  
 pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopropil-6-(cis-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-  
 Ciclopropil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-6-ciclopropil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-  
 (3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-ciclopropil-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopropil-6-(cis-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-  
 55 pirimidin-2-ilamina; (S)-4-Isopropil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Amino-pirrolidin-  
 1-il)-6-isopropil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-tertbutil-pirimidin-2-ilamina; 4-tert-Butil-6-  
 (cis-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-tert-butil-  
 pirimidin-2-ilamina; (S)-4-tert-Butil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-tert-  
 60 butil-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina; 4-tert-Butil-6-(cis-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-  
 (3-Amino-azetidín-1-il)-6-tert-butil-pirimidin-2-ilamina; 4-tert-Butil-6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidin-2-  
 ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-butil-pirimidin-2-ilamina; 4-Butil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-  
 ilamina; (R)-4-Butil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-butil-N4-metil-  
 65 pirimidina-2,4-diamina; 4-Butil-6-(cis-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; Butil-6-(cis-  
 hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Butil-6-(cis-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-  
 ilamina; 4-Butil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-Butil-6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidin-2-ilamina;  
 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-propil-pirimidin-2-ilamina; 4-(cis-5-Metilhexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-6-propil-  
 pirimidin-2-ilamina; 4-Isobutil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Isobutil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-  
 ilamina; (R)-4-Isobutil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-  
 isobutil-pirimidin-2-ilamina; (S)-4-Etil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Adamantan-1-il-6-  
 (3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Adamantan-1-il-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina;

4-(4-Metil-tetrahidropiran-4-il)-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-(4-metil-tetrahidropiran-4-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-(4-metil-tetrahidropiran-4-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(trans-2-Fenil-ciclopropil)-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(trans-2-fenilciclopropil)-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-(trans-2-fenil-ciclopropil)-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-(trans-2-fenil-ciclopropil)-pirimidina-2,4-diamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-(trans-2-fenil-ciclopropil)-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-6-indan-2-il-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-indan-2-il-pirimidin-2-ilamina; 4-Indan-2-il-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Indan-2-il-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Indan-2-il-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-6-bencil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-bencil-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-indan-2-il-pirimidina-2,4-diamina; (R)-4-(2,3-Dihidro-benzofuran-2-il)-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(cis-Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-6-(4-metil-tetrahidropiran-4-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(2,3-Dihidro-benzofuran-2-il)-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-6-(2,3-dihidro-benzofuran-2-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(cis-Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-6-indan-2-il-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(4-metil-tetrahidropiran-4-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(tetrahidropiran-4-il)-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-(tetrahidropiran-4-il)-pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Amino-etil)-N4-metil-6-(tetrahidropiran-4-il)-pirimidina-2,4-diamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-fenetil-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-fenetil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-fenetil-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-(3,3,3-trifluoro-propil)-pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6-(3,3,3-trifluoro-propil)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-(3,3,3-trifluoro-propil)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopentil-5-metoxi-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopentil-5-metoxi-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Ciclopentil-5-metoxi-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-Ciclopentil-5-metoxi-6-(octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-N4-metil-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidina-2,4-diamina; 4-(cis-Octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-[1,4]Diazepan-1-il-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidin-2-ilamina; (-)-4-Piperazin-1-il-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidin-2-ilamina; (+)-4-Piperazin-1-il-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidina-2,4-diamina; N4-(3-Amino-propil)-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidina-2,4-diamina; N4-Metil-N4-(2-metilamino-etil)-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Metilamino-etil)-6-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidina-2,4-diamina; 5-Fluoro-4-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 5-Fluoro-4-metil-6-(octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 5-Fluoro-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; (R)-5-Fluoro-4-metil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-5-fluoro-6,N4-dimetil-pirimidina-2,4-diamina; 4-Piperazin-1-il-6-piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-piridin-4-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-tiofen-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-tiofen-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-tiofen-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; 4-(cis-Octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-tiofen-3-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-tiofen-3-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-tiofen-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-tiofen-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6-tiofen-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-tiofen-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; 4-(cis-Octahidropirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-tiofen-2-ilmetil-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-tiofen-2-ilmetil-pirimidina-2,4-diamina; 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-6-metoximetil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Metoximetil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-metoximetil-pirimidin-2-ilamina; 4-Metoximetil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-6-metoximetil-pirimidin-2-ilamina; (R,R)-4-Metoximetil-6-(octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-2-ilamina; 4-(cis-5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-2-ilamina; 4-(cis-Octahidropirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Cloro-bencil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Cloro-bencil)-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(4-Cloro-bencil)-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(4-cloro-bencil)-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Clorobencil)-6-(cis-5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Cloro-bencil)-6-(cis-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-(4-cloro-bencil)-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina; 4-Ethoximetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Etoximetil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; (R)-Etoximetil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-Etoximetil-6-(3-amino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; Isopropoximetil-6-(R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Isopropoximetil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; (R)-Isopropoximetil-6-(3-amino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Isopropoximetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Fenetil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-6-fenetil-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(tetrahidropiran-4-il)-pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-6-bencil-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina; 4-Indan-2-il-6-(octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-7,8-dihidro-5Hpirano[4,3-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-ilamina; 4-(cis-5-Metilhexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-fenil-ciclopropil)-pirimidin-2-ilamina (diastereómero 1); (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2-fenilciclopropil)-pirimidin-2-ilamina (diastereómero 2); 4-Ciclopentil-6-(cis-

1,7-diaza-spiro[4.4]non-7-il)-pirimidin-2-ilamina (enantiómero 1); 4-Ciclopentil-6-(cis-1,7-diaza-spiro[4.4]non-7-il)-pirimidin-2-ilamina (enantiómero 2); (R)-4-Isopropoximetil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-isopropoximetil-pirimidin-2-ilamina; 4-Isopropoximetil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-Isopropoximetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-6-isopropoximetil-pirimidin-2-ilamina; 4-Isopropoximetil-6-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-Ciclopropoximetil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-(4-Amino-pirrolidin-1-il)-6-ciclopropoximetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopropoximetil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-6-ciclopropoximetil-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopropoximetil-6\*(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-tert-Butoximetil-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-tert-butoximetil-pirimidin-2-ilamina; 4-tert-Butoximetil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina; 4-tert-Butoximetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-6-tert-butoximetil-pirimidin-2-ilamina; 4-tert-Butoximetil-6-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Etil-6-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-(8-Metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-6-propil-pirimidin-2-ilamina; 4-Isopropil-6-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidin-2-ilamina; 4-Ciclopentil-6-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidin-2-ilamina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2008/008359: 8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6,8-Dicloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6,8-dicloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-6,8-Dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-[1,4]diazepan-1-il-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-8-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-piperazin-1-il-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Bromo-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Dimetilaminopirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6,8-Dicloro-4-piperazin-1-il-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6,8-Dicloro-4-[1,4]diazepan-1-il-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6,8-Dicloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(Octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6,8-Dicloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-6,8-Dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Fluoro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Fluoro-N4-metil-N4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina; 8-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-8-Bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Bromo-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-7-trifluorometil-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Bromo-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-7-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-7-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-7-trifluorometil-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-7-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-7-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-7-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;



- 7-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-8-Cloro-4-(3-metilaminopirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Fluoro-4-(hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-8-Cloro-4-(3-etilamino-piperidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Cloro-4-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-piperidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-7-Bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(6-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(2-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R,R)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R,R)-8-Cloro-4-(octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Metoxi-4-piperazin-1-il-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-9-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-dicloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (cis)-8-Cloro-4-(hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; N4-(2-Amino-etil)-8-cloro-N4-metil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 8-Cloro-4-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-8,9-Dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8,9-Dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-9-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8,9-Dicloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Aminometil-azetidina-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8,9-Dicloro-4-piperazin-1-il-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (cis)-8-Metoxi-4-(octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-8-Cloro-4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-3-Cloro-8-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluorene-6-ilamina; N4-Azetidin-3-ilmetil-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-Azetidin-3-il-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(2-Amino-etil)-8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (cis)-4-(Hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-il)-8-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 2-[8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol; 2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol; (cis)-2-[8-Cloro-4-octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol; 2-[8-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol; [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-ciclopropilamina; [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-isobutil-amina; Alil-[8-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-amina; N1-[8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-propane-1,3-diamina; [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-metilsulfanil-etil)-amina; [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metil-amina; (S,S)-2-[8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol; 2-[8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol; 2-[8-Cloro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol; 8-Cloro-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidina-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (2S,5R)-8-Cloro-4-(2,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-8-Cloro-4-(2-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Cloro-4-(2-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-8-Cloro-4-(5-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8-Cloro-4-(5-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-9-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Aminoazetidina-1-il)-9-fluoro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-8-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S,S)-4,2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidina-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8,9-Difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8,9-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; (R)-8,9-Difluoro-4-(3-metilamino-



d]pirimidin-2-amina; 4-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidín-1-il]-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(3-Aminoazetidín-1-il)-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[(4aR,7aR)-Octahidro-6H-pirroló[3,4-b]pirimidín-6-il]-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[3-Metil-3-(Metilamino)azetidín-1-il]-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-Piperazín-1-il-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(1,4-Diazepán-1-il)-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidína; 4-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidína; 4-(1,4-Diazepán-1-il)-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidína; 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidín-1-il]-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[3-Metil-3-(metilamino)azetidín-1-il]-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; N4-[(3R)-1-(Metilpirrolidín-3-il)amino-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidína-2,4-diamina; 4-(4-Metilpiperazín-1-il)-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; (S)-4-(3-Metilpiperazín-1-il)-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; y 4-(4-Metilpiperazín-1-il)-6,7,8,9-tetrahidrobenzofuro[3,2-d]pirimidín y las sales de los mismos.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de la Patente Internacional WO2009/068512: 4-(Ciclopropilmetil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopropilmetil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopropilmetil-6-((3R)-3-aminopirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopropilmetil-6-(piperazín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopropilmetil-6-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(3-Aminoazetidín-1-il)-6-ciclopropilmetil-pirimidín-2-amina; 4-Ciclopropilmetil-6-(1,4-diazepán-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(4-Aminopiperidín-1-il)-6-ciclopropilmetil-pirimidín-2-amina; 4-Ciclopropilmetil-6-((4aR,7aR)-octahidropirroló[3,4-b]piridína-6-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopropilmetil-6-((3S)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; (R)-4-Ciclopropilmetil-6-[(N-metilpirrolidín-3-il)amina]pirimidín-2-amina; (S)-4-Ciclopropilmetil-6-(3-metilpiperazín-1-il)pirimidín-2-amina; (R)-4-Ciclopropilmetil-6-(3-metilpiperazín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopropilmetil-6-[3-(pirrolidín-1-il)azetidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-(Ciclopropilmetil)-6-(hexahidropirroló[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)pirimidín-2-amina; (S)-4-(Ciclopropilmetil)-6-(hexahidropirroló[1,2-a]-2(1H)-il)pirimidín-2-amina; 4-Isopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Isopropil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-tert-Butil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-tert-Butil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-6-propilpirimidín-2-amina; 4-((3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il)-6-propilpirimidín-2-amina; 4-Ciclopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopropil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Etil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Etil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Butil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Butil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopentilmetil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopentilmetil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Isobutil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Isobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(2,2-Dimetilpropil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(2,2-Dimetilpropil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; trans-4-(2-Fenilciclopropil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; (R)-4-tert-Butil-6-[(N-metilpirrolidín-3-il)amina]pirimidín-2-amina; 4-(2-Ciclopentiletil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(2-Ciclopentiletil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(2-Ciclopropiletil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-((3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il)-6-(4-metilpentil)pirimidín-2-amina; 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-6-(4-metilpentil)pirimidín-2-amina; 4-(3-Ciclopentilpropil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(4-Ciclohexilbutil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(4-Ciclohexilbutil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; (S)-4-(2-Ciclopropiletil)-6-(3-metilpiperazín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(3-Aminoazetidín-1-il)-6-(ciclopentilmetil)pirimidín-2-amina; 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-6-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)pirimidín-2-amina; 4-Ciclobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopentil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-((3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il)-6-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)pirimidín-2-amina; 4-isobutil-6-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(3-Metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)-6-neopentilpirimidín-2-amina; (S)-4-(3-Metilpiperazín-1-il)-6-neopentilpirimidín-2-amina; 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-6-(1-metilciclopropil)pirimidín-2-amina; (R)-4-(Ciclopropilmetil)-6-(hexahidropirroló[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclopentil-6-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-Ciclobutil-6-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(3-Metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)-6-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)pirimidín-2-amina; (S)-4-(3-Metilpiperazín-1-il)-6-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)pirimidín-2-amina; 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-6-(pentán-3-il)pirimidín-2-amina; 4-((3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il)-6-(pentán-3-il)pirimidín-2-amina; 4-((1S,2S,4S)-Biciclo[2.2.1]heptán-2-il)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina; y 4-((1S,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]heptán-2-il)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-2-amina y sales de los mismos.

En una realización, antagonistas selectivos del H4 de la Histamina se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2009/080721: 2-Isobutil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Ciclohexilmetil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-(4-Fluorobencil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Isobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Ciclopropil-6-(3-(metilamino)

azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-tert-Butil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Isopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-(Ciclopropilmetil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 6-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-2-(fenoximetil)pirimidín-4-amina; 2-Ciclopropil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-tert-Butil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Isopropil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; 6-((3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il)-2-(fenoximetil)pirimidín-4-amina; 6-(3-Aminoazetidín-1-il)-2-isobutilpirimidín-4-amina; 2-Isobutil-6-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 6-((3R)-3-aminopirrolidín-1-il)-2-isobutilpirimidín-4-amina; 2-Ciclobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Ciclobutil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Ciclopentil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Ciclopentil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-(2,2-Dimetilpropil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-(2,2-Dimetilpropil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-(2-Ciclopentiletil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Ciclohexilmetil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Ciclopropilmetil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Ciclohexil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; 2-Ciclohexil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; y 2-(4-Fluorobencil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina, o una sal de los mismos.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2009/115496: 7-Ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclopropil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Etil-4-[4-metilpiperazin-1-il]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[4-metilpiperazin-1-il]-7-propilfuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclopropil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclopropil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidín-1-il]-7-ciclopropilfuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(3-Aminoazetidín-1-il)-7-ciclopropilfuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclopropil-4-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclopropil-4-(piperazin-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclopropil-4-(1,4-diazepan-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Etil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Etil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-Aminopirrolidín-1-il]-7-etilfuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Etil-4-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Etil-4-(piperazin-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-7-propilfuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-7-propilfuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-(Aminopirrolidín-1-il)-7-propilfuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(3-Metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)-7-propilfuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(Piperazin-1-il)-7-propilfuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Isopropil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Isopropil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Bencil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Bencil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclobutil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclobutil-4-[(3R)-3-metilamino]pirrolidín-1-il)furo[3,2d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclopentil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclopentil-4-[(3R)-3-metilamino]pirrolidín-1-il)furo[3,2d]pirimidín-2-amina; 7-Isobutil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2d]pirimidín-2-amina; 7-Isobutil-4-[(3R)-3-metilamino]pirrolidín-1-il)furo[3,2d]pirimidín-2-amina; 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-7-fenilfuro[3,2d]pirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-7-fenilfuro[3,2d]pirimidín-2-amina; 7-tertbutil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2d]pirimidín-2-amina; 7-tert-butil-4-[(3R)-3-metilamino]pirrolidín-1-il)furo[3,2d]pirimidín-2-amina; 7-Ciclopropil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2d]pirimidín-2-amina; 6-Cloro-7-ciclobutil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 6-Cloro-7-ciclopropil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 6-Cloro-7-ciclopropil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 6-Cloro-7-isopropil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 6-Cloro-7-isopropil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 6-Cloro-7-ciclopentil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 2-Amino-7-isopropil-4-((3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-6-carbonitrilo; 2-Amino-7-ciclopropil-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-6-carbonitrilo; 7-(1-(Metoximetil)ciclopropil)-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)furo[3,2-d]pirimidín-2-amina y sales de los mismos.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2007/090852: [(R)-1-(2-Amino-8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-4-il)pirrolidín-3-il]N-metilamina; [(S)-1-(2-Amino-8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-4-il)pirrolidín-3-il]N-metilamina; [1-(2-Etilamino-8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-4-il)azetidín-3-il]N-etilamina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 8-Metil-4-((R)-3-metilamino-pirrolidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 8-Fluoro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 8-Bromo-4-((R)-3-metilamino-pirrolidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 7-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; N-[1-(2-Amino-8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-4-il)azetidín-3-il]N-metilamina; 4-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 8-Bromo-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 8-Metil-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 8-Fluoro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 8-Metoxi-4-((R)-3-metilamino-pirrolidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidín-1-il)-8-trifluorometoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 9-Fluoro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 9-Metil-4-((R)-3-metilamino-pirrolidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 7-Metil-4-((R)-3-

metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Metoxi-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Metil-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Metoxi-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Metoxi-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-8-trifluorometoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Fluoro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Metil-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Metoxi-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Metil-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Metoxi-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Metil-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Metoxi-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-[3-(ciclopropilmetil-amino)-pirrolidin-1-il]-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((R)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-(4-metilamino-piperidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(4-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; [8-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metil-amina; [8-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-dimetil-amina; N-[8-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-acetamida; N-[8-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metanosulfonamida; [8-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-ciclopropil-amina; [8-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metil-amina; [8-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-dimetil-amina; N-[8-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-acetamida; N-[8-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metanosulfonamida; [8-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-ciclopropilamina y sales de los mismos.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2007/090853: [(R)-1-(2-Amino-8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il] N-metil amina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Metil-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Fluoro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Bromo-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Metoxi-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-8-trifluorometoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Fluoro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Metil-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Metoxi-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Metil-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Metoxi-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Metil-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Metoxi-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-[3-(ciclopropilmetil-amino)-pirrolidin-1-il]-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Cloro-4-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((R)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; [8-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metil-amina; [8-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-dimetil-amina; N-[8-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-acetamida; N-[8-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metanosulfonamida; [8-Cloro-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-ciclopropil-amina. Algunos de dichos compuestos y/o sales o ésteres de los mismos, existirán en diferentes formas estereoisoméricas.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2007/090854: [1-(2-Etilamino-8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il]N-etilamina; N-[1-(2-Amino-8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il]N-metil amina; 4-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Bromo-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Metil-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Fluoro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 8-Metoxi-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-8-trifluorometoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Fluoro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Metil-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 9-Metoxi-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Metil-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 7-Metoxi-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Metil-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Metoxi-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina; [8-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metil-amina; [8-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-dimetilamina; N-[8-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-acetamida; N-[8-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metanosulfonamida; [8-Cloro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-ciclopropil-amina. Algunos de dichos compuestos y/o sales o ésteres de los mismos, existirán en diferentes formas estereoisoméricas

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2007/039467: N-[(R,S)-1-(8-Cloro-2-metilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-il]-N-metil amina; N-[(R,S)-1-(8-Clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-il]-N-metil amina; [(R,S)-1-(8-Cloro-2-metilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il] dimetil amina; N-[(R)-1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il] N-metil amina; N-[(S)-1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il] N-metil amina; N-[1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il] amina; N-[1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il]N-metil amina; N-1-(8-Clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il]N,N-dimetilamina; [(R,S)-1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]amina; [(R,S)-1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]dimetil amina; [(R,S)-1-(8-metilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-Nmetilamina; [(R)-1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il] amina; [(S)-1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]; N-[(R)-1-(8-trifluorometilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]N-metil amina; N-[(S)-1-(8-trifluorometilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]N-metil amina; N-[(R)-1-(8-metilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]N-metil amina; N-[(S)-1-(8-metilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]N-metil amina; N-[(R)-1-(8-cloro-2-trifluorometilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]N-metil amina; N-[(S)-1-(8-cloro-2-trifluorometilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]N-metil amina; N-[(S)-1-(8-cloro-2-trifluorometilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]N-metil amina; N-[(R)-1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il]N-metil amina; [(R,S)-1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)-3-metilpirrolidin-3-il]-N-metil amina; N-[1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il]N-ciclopropil amina; y [(3RS,4RS)-1-(8-clorobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-4-il)-4-fluoropirrolidin-3-il]N-metil amina. Algunos de dichos compuestos y/o sales o ésteres de los mismos, existirán en diferentes formas estereoisoméricas.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2009/071625: 10-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilmetil]-10H-fenotiazina (enantiómero dextrorrotatorio); 10-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilmetil]-10H-fenotiazina (enantiómero levógiro); la mezcla racémica de los dos enantiómeros 10-[(3R,3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilmetil]-10H-fenotiazina.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2009/134726: 4-piperazin-1-il-5,6,7a,8,9,10,11,11a-octahidro[1]benzofuro[2,3-h]quinazolin-2- amina; 4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6,7a,8,9,10,11,11a-octahidro[1]benzofuro[2,3-h]quinazolin-2-amina; (7aS,11aS)-4-piperazin-1-il-5,6,7a,8,9,10,11,11a-octahidro[1]benzofuro[2,3-h]quinazolin-2-amina; (7aR, 11aR)-4-piperazin-1-il-5,6,7a,8,9,10,11,11a-octahidro[1]benzofuro[2,3-h]quinazolin-2-amina; 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-octahidro[1]benzofuro[2,3-h]quinazolin-2-amina; 4-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-octahidro[1]benzofuro[2,3-h]quinazolin-2-amina; 4-[(1R,5S)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-6-il]-7a,8,9,10,11,11a-4-(1,4-diazepan-1-il)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-4-(4-isopropil-1,4-diazepan-1-il)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-4-(4-ciclobutil-1,4-diazepan-1-il)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-trans-4-piperazin-1-il-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; cis-4-piperazin-1-il-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; trans-4-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; trans-4-[3-(etilamino)azetidín-1-il]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; trans-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; trans-4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; trans-4-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; cis-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; cis-4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; cis-4-[cis-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; cis-4-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; cis-4-[3-(etilamino)azetidín-1-il]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolin-2-amina; 4-cis-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il-6,7,7a,8,11,11a-hexahidro-5H-8,11-etanobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,7a,8,11,11a-hexahidro-5H-8,11-etanobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-piperazin-1-il-6,7,7a,8,11,11a-hexahidro-5H-8,11-etanobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-cis-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il-6,7,7a,8,9,10,11,11a-octahidro-5H-8,11-etanobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina; o 4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6,7,7a,8,9,10,11,11a-octahidro-5H-8,11-etanobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2009/114575: (R)-4'-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-6',7'-dihidro-5H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; 4'-(piperazin-1-il)-6',7'-dihidro-5H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; 4'-(3-

(metilamino) azetidín-1-il)-6',7'-dihidro-5H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; (R)-4'-((3-aminopirrolidin-1-il)-6'7'-dihidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; (S)-4'-((3-aminopirrolidin-1-il)-6'7'-dihidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; 4'-((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-6,7,8-tetrahidro-5H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; 4'-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-6'7'-dihidro-5H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; 4'-((1,4-diazepan-1-il)-6',7'-dihidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; 4'-((4aR,7aR)-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)-6',7'-dihidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; N4'-((1-metilpiperidin-4-il)-6',7'-dihidro-5H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2',4'-diamina; metil 4-amino-1-(2'-amino-6',7'-dihidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-4'-il)piperidina-4-carboxilato; ácido 4-amino-1-(2'-amino-6',7'-dihidro-5H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-4'-il)piperidina-4-carboxílico; 4'-(3-aminoazetidín-1-il)-6',7'-dihidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; 4'-(2-(dimetilamino)etoxi)-6',7'-dihidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; (R)-4'-((1-metilpirrolidin-3-iloxi)-6'7'-dihidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,8'-quinazolin]-2'-amina; 4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidrospiro[ciclohepta[d]pirimidina-9,1'-ciclohexan]-2-amina; (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidrospiro[ciclohepta[d]pirimidina-9,1'-ciclohexan]-2-amina; 4-((4aR,7aR)-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)-5,6,7,8-tetrahidrospiro[ciclohepta[d]pirimidina-9,1'-ciclohexan]-2-amina; 4-(piperazin-1-il)-1',3',5,6,7,8-hexahidrospiro[ciclohepta[d]pirimidina-9,2'-inden]-2-amina; y (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-1',3',5,6,7,8-hexahidrospiro[ciclohepta[d]pirimidina-9,2'-inden]-2-amina.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2008/060767: 6-Metil-4-[(3R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il]-5,6-dihidro-benzo[h]quinazolin-2-ilamina; 6-Metil-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-5,6-dihidro-benzo[h]quinazolin-2-ilamina; 4-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 6-Metil-4-piperazin-1-il-5,6-dihidro-benzo[h]quinazolin-2-ilamina; 4-(3-(R)-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 1-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-10H-9-oxa-2,4-diaza-fenantren-3-ilamina; 1-(3-(R)-Metilamino-pirrolidin-1-il)-10H-9-oxa-2,4-diazafenantren-3-ilamina; 1-Piperazin-1-il-10H-9-oxa-2,4-diaza-fenantren-3-ilamina; 10-Fluoro-4-(3-(R)-metilamino-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 10-Fluoro-4-(3-metilamino-azetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 10-Fluoro-4-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-[(3S)-3-Metilamino-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((3aR,6aR)-1-Metil-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((3R)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((1S,4S)-2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Piperidin-1-il-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((3aR,6aR)-Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,3-diaza-dibenzo[a,c]cicloocten-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclononen-2-ilamina; 4-(Hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-(R)-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-diazadibenzo[a,c]ciclononen-2-ilamina; 4-((R)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclononen-2-ilamina; 4-((S)-3'Amino-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclononen-2-ilamina; 4-((1S,4S)-2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclononen-2-ilamina; 4-((3aS,6aS)-Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclononen-2-ilamina; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diazadibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-(3-(R)-Metilamino-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-7-tia-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-(3-(R)-Aminopirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-7-tia-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-5,6-dihidro-7-tia-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-7,7-dioxo-6,7-dihidro-5H-7λ6-tia-1,3-diazadibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-(3-(R)-Metilamino-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-benzo[h]quinazolin-2-ilamina; 4-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-5t6-dihidro-benzo[h]quinazolin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-5,6-dihidro-benzo[h]quinazolin-2-ilamina; 10-cloro-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6-dihidro[1]benzoxepino[5,4-d]pirimidin-2-amina; 10-metil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6-dihidro[1]benzoxepino[5,4-d]pirimidin-2-amina; 10-metoxi-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6-dihidro[1]benzoxepino[5,4-d]pirimidin-2-amina; 9-cloro-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6-dihidro[1]benzoxepino[5,4-d]pirimidin-2-amina; 9-nπetil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6-dihidro[1]benzoxepino[5,4-d]pirimidin-2-amina; 9-metoxi-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6-dihidro[1]benzoxepino[5,4-d]pirimidin-2-amina; 8-cloro-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6-dihidro[1]benzoxepino[5,4-d]pirimidin-2-amina; 8-Metil-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 8-metoxi-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6-dihidro[1]benzoxepino[5,4-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(3-aminoazetidín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[7,8]

cicloocta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(1,5-diazocan-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(4-aminopiperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina; N4-(2-azetidín-2-iletíl)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-[(2R)-azetidín-2-ilmetil]-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(1-metilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-[(1 R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 4-(5-metil-1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((R)-1-Metil-pirrolidin-3-iloxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((S)-1-Metil-pirrolidin-3-iloxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(Piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((S)-Pirrolidin-3-iloxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((S)-Pirrolidin-3-iloxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((S)-Pirrolidin-3-iloxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-((R)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(2,6-Diaza-spiro[3.5]non-2-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(2,5-Diaza-spiro[3.5]non-2-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(Octahidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(Octahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3,6-Diaza-bicyclo[3.2.1]oct-6-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(2,6-Diaza-bicyclo[3.2.1]oct-2-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; N-(4-Piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-acetamida; N-(4-Piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-benzamida; 4-(5-Metil-octahidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-(3-Metil-3,6-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-6-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 2-Dimetilamino-N-(4-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-acetamida; 2-Metilamino-N-(4-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-acetamida; 2-Amino-N-(4-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-acetamida; 1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-urea; 4-Amino-N-(4-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-butiramida; 6-(2-piridin-3-ilmetilamino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina; 3-Amino-N-(4-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-propionamida; 4-[1,4,7]Triazonan-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; N,N-Dimetil-N'-(4-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-etano-1,2-diamina; 4-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-5,6-dihidro-7-tia-1,3-diazabenzof[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6,7,9,10,11,12-hexahidro-5H-1,3-diazabenzof[a,c]ciclohepta[1,2-b]naftalen-2-ilamina; 4'(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-6,7,9,10,11,12-hexahidro-5H-1,3-diaza-benzo[3,4]ciclohepta[1,2-b]naftalen-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6,7,9,10,11,12-hexahidro-5H-1,3-diaza-benzo[3,4]ciclohepta[1,2-b]naftalen-2-ilamina; 9-Iodo-4-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 9-Iodo-4-piperazin-1-il-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 9-Iodo-4-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 2,4-Di-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina; 2-Amino-4-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]cicloheptano-9-carbonitrilo; 4-Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il-9-fenil-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il-9-piridin-3-il-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5-tia-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; éster metílico del ácido 2-Amino-4-octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il-5,6-dihidro-7-oxa-1,3-diaza-dibenzo[a,c]cicloheptano-9-carboxílico; 4-Piperazin-1-il-6,7-dihidro-5-tia-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-6,7-dihidro-5-tia-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-5,5-dioxo-6,7-dihidro-5H-5l6-tia-1,3-diaza-dibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; 4-((R)-3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5-tia-1,3-diazadibenzo[a,c]ciclohepten-2-ilamina; N4-(3-Piperidin-1-il-propil)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 10-fluoro-4-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-amina; 4-[1,4]Diazepan-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; (1R,5S)-4-(3,6-Diaza-bicyclo[3.2.0]hept-6-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; 4-Piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina; (3aS,6aS)-4-(Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; {1S,5S}-4-(3,6-Diaza-bicyclo[3.2.0]hept-3-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina; N4-Piperidin-3-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-2,4-diamina; N4-(Octahidro-isoindol-4-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina-2,4-diamina; Metil-{4-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-amina; 4-{3-(R)-Metilamino-pirrolidin-1-il}-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidina; [1-(6,7-Dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)-azetidín-3-il]-amina; 8,10-Dimetil-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ylamina; 6-(2-(1H-imidazol-4-il)etilamino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)octahidro-1 H pirrol[3,4-b]piridina; éster metílico del ácido (2-Amino-4-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-10-il)-metilcarbámico; 10-N-Metil-4-piperazin-



1-*il*-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidina-2,10-diamina; éster metílico del ácido (2-Amino-4-octahidro-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-10-*il*)-metil-carbámico; 10-N-metil-4-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidina-2,10-diamina; N-{2-Amino-4-piperazin-1-*il*-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-11-*il*)-acetamida; 5 éster metílico del ácido 4-(Octahidro-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidina-2-carboxílico; ácido 4-(Octahidro-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidina-2-carboxílico.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de la Patente Internacional WO2009137492: 4-octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*-6,7-dihidro-5H-tieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-*il*]-6,7-dihidro-5H-tieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-*il*]-6,7-dihidro-5H-tieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*-6,7-dihidro-5H-furo[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 9-metil-4-octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*-6,7-dihidro-5H-furo[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-*il*]-9-metil-6,7-dihidro-5H-furo[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*-6,7-dihidro-5H-furo[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-*il*]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3',4':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 8-*tert*-butil-4-octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3',4':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-*il*]-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3',4':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 9-bromo-4-octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*-6,7-dihidro-5H-tieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*-9-fenil-6,7-dihidro-5H-tieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-*il*]-6,7-dihidro-5H-pirido [3',2':6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-*il*]-10-metil-6,7-dihidro-5H-isoxazolo[5',4':6,7] ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; 4-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-6,7-dihidro-5H-tieno[2',3':6,7] ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-amina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2009123967: (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-9,9-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; 9,9-dimetil-4-(piperazin-1-*il*)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-9,9-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-9,9-dibencil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; 8-fenil-4-(piperazin-1-*il*)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*] pirimidin-2-amina; 8-fenil-4-(tetrahidro-1 H-pirrolo[3,4-*b*]piridina-6,9,7H,7aH-*il*)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*] pirimidin-2-amina; 4-((R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-*il*)-8-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; 4-(3-aminoazetidín-1-*il*)-8-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; 8-fenil-4-(piperazina-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 8-fenil-4-((4aR,7aR)-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2H,7H,7aH)-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin -2-amina; 4-((R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-*il*)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 8,8-dimetoxi-4-(piperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(piperazin-1-*il*)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; 9-(2-metilpiridin-4-*il*)-4-(piperazin-1-*il*)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; metil 5-(2-amino-4-(piperazin-1-*il*)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-9-*il*)nicotinato; ácido 5-(2-amino-4-(piperazin-1-*il*)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-9-*il*)nicotínico; 4-((R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-*il*)-9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; 4-(3-(metilamino)azetidín-1-*il*)-9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; 9-fenil-4-(piperazin-1-*il*)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; 9-fenil-4-tetrahidro-1 H-pirrolo[3,4-*b*]piridina-6(2H,7H,7aH)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina; o 5,9-fenil-4-((4aR,7aR)-tetrahidro-1 H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2H,7H,7aH)-*il*)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[*d*]pirimidin-2-amina.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de la Patente Internacional WO2005/054239: 4-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-6-fenilpirimidin-2-amina; 4-(3-metoxifenil)-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina; 3-(2-amino-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-4-*il*)benzonitrilo; 4-(1-naftil)-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina; 4-(3-metilfenil)-6-[octahidro-6H-pirrolo [3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina; 4-(3-clorofenil)-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*] piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina ; 4-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-6-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina ; 1-(3-(2-amino-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*] piridin-6-*il*]pirimidin-4-*il*)fenil)etanona; 4-(3-nitrofenil)-6-[octahidro-6H-pirrolo [3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina; (3-(2-amino-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-4-*il*)fenil)metanol; 4-(3,4-diclorofenil)-6-[octahidro-6H-pirrolo [3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina; 4-(4-nitrofenil)-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina; 4-(3-fluorofenil)-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina; 5-metil-4-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-6-fenilpirimidin-2-amina; 4-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-6-(3-tienil)pirimidin-2-amina; 4-(3-clorofenil)-5-metil-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina ; 5-metil-4-(3-metilfenil)-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina; 4-(3-fluorofenil)-5-metil-6-[octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-*il*]pirimidin-2-amina; 4-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-6-fenilpirimidin-2-amina; 4-[3-(metilamino)azetidín-1-*il*]-6-fenilpirimidin-2-amina ; 4-[3-(dimetilamino)azetidín-1-*il*]-6-fenilpirimidin-2-amina; 4-(3-clorofenil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-*il*]pirimidin-2-amina ; 4-[3-(metilamino)azetidín-1-*il*]-6-(3-metilfenil) pirimidin-2-amina ; 4-(3-fluorofenil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-*il*] pirimidin-2-amina ; 4-(3-metoxifenil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-*il*]pirimidin-2-amina; 3-(2-amino-6-[3-(metilamino)azetidín-1-*il*]pirimidin-4-

il}benzonitrilo; 1-(3-{2-amino-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-il}fenil)etanona; 4-[3-(metilamino) azetidín-1-il]-6-(3-nitrofenil)pirimidín-2-amina; 3-{2-amino-6-[3-(metilamino) azetidín-1-il]pirimidín-4-il}fenol; 4-(3-aminofenil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2-amina; 5-fluoro-4-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-6-fenilpirimidín-2-amina; 5-metil-4-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-6-fenilpirimidín-2-amina; 4-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-6-[3-(trifluorometil)fenil] pirimidín-2-amina; 4-[3-(dimetilamino)fenil]-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il] pirimidín-2-amina; 4-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-6-(1-naftil)pirimidín-2-amina; 4-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-6-(4-metilfenil)pirimidín-2-amina; 4-(4-clorofenil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-(4-fluorofenil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-(4-metoxifenil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-{2-amino-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-ill}benzonitrilo; 4-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-6-(4-nitrofenil)pirimidín-2-amina; y 4-{2-amino-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-il}fenol; 4-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]-6-fenilpirimidín-2-amina triclórhidrato ; 4-(3-metoxifenil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina triclórhidrato; 3-{2-amino-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-4-il}benzonitrilotriclorhidrato; 4-(1-naftil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina triclórhidrato; 4-(3-metilfenil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina triclórhidrato ; 4-(3-clorofenil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina triclórhidrato; 4-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]-6-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidín-2-amina triclórhidrato; 1-(3-{2-amino-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-4-il}fenil)etanona triclórhidrato; 4-(3-nitrofenil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina triclórhidrato; (3-{2-amirio-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-4-il}fenil)metanol triclórhidrato; 4-(3,4-diclorofenil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina diclorhidrato; 4-(4-nitrofenil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina diclorhidrato; 4-(3-fluorofenil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina diclorhidrato; 5-metil-4-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]-6-fenilpirimidín-2-amina diclorhidrato; 4-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]-6-(3-tienil)pirimidín-2-amina diclorhidrato; 4-(3-clorofenil)-5-metil-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina diclorhidrato; 5-metil-4-(3-metilfenil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina diclorhidrato; y 4-(3-fluorofenil)-5-metil-6-[(4aR,7aR)-6ctahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2-amina diclorhidrato.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2005/014556: 4-(3-aminopirrolidín-1-il)-6-fenilpirimidín-2-amina triclórhidrato ; 4-[3-(dimetilamino) pirrolidín-1-il]-6-fenilpirimidín-2-amina triclórhidrato ; 4-[3-(metilamino) pirrolidín-1-il]-6-fenilpirimidín-2-amina triclórhidrato; 4-[3-(metilamino) pirrolidín-1-il]-6-(3-nitrofenil)pirimidín-2-amina triclórhidrato; 4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]-6-(3-nitrofenil)pirimidín-2-amina triclórhidrato; 4-[(3S)-3-(metilamino) pirrolidín-1-il]-6-(3-nitrofenil)pirimidín-2-amina triclórhidrato; 4-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]-6-fenilpirimidín-2-amina triclórhidrato; 4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]-6-fenilpirimidín-2-amina triclórhidrato ; 4-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]-6-(3-metilfenil)pirimidín-2-amina triclórhidrato; 1-(3-{2-amino-6-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-4-il}fenil)etanona triclórhidrato; 3-{2-amino-6-[3-(metilamino) pirrolidín-1-il]pirimidín-4-il}fenol triclórhidrato; (3-{2-amino-6-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-4-il}fenil)metanol triclórhidrato; y 3-{2-amino-6-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-4-il}benzonitrilo triclórhidrato; 3-{2-amino-6-(4-metilpiperazín-1-il)pirimidín-4-il}fenol; 1-{3-[2-amino-6-(4-metilpiperazín-1-il)pirimidín-4-il]fenil}etanona ; {3-[2-amino-6-(4-metilpiperazín-1-il)pirimidín-4-il]fenil}metanol ; 4-(4-metilpiperazín-1-il)-6-[3-(trifluorometil)fenil] pirimidín-2-amina; 4-bifenil-3-il-6-(4-metilpiperazín-1-il)pirimidín-2-aminatriclorhidrato ; 4-[3-(dimetilamino)fenil]-6-(4-metilpiperazín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(4-metilpiperazín-1-il)-6-(1-naftil)pirimidín-2-amina; y 3-[2-amino-6-(4-metilpiperazín-1-il) pirimidín-4-il] benzonitrilo.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de la Patente Internacional WO2006/056848: (5-cloro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazín-1-il)-metanona; en WO02/072548: 6-bromo-4-metil-2-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]carbonil]-1H-bencimidazol y 6-fluoro-4-metil-2-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]carbonil]-1H-bencimidazol.

En otra realización, antagonistas selectivos del H4 de la Histamina se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2007/072163: N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina tartrato, N<sup>4</sup>-Isobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina-N-Isobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-4-amina, N-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-4-amina, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Ciclopropil-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Ciclobutil-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, 6-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-N<sup>4</sup>-(3,3,3-trifluoro-propil)-pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Ciclopropilmetil-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(3,3-Dimetil-butil)-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(3-Fluoro-bencil)-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Ciclopentilmetil-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Isobutil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, 6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-Propilpirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2-Metoxibencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3R)-3-metilpiperazín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Etil-6-(4-metilpiperazín-1-il)pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-

(Ciclopropilmetil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina, 6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilbutil)pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,5-Difluorobencil)-6-[3-(metilamino) azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,3-Difluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Butil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilciclopropil)pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Isobutil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-(3-pirrolidín-1-ilazetidín-1-il)pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Biciclo[1.1.1]pent-1-il-6-[(3R)-3-(metilamino) pirrolidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, 6-[3-Metil-3-(metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-(3-pirrolidín-1-ilazetidín-1-il)pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(isopropilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(tert-Butil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-(1-metilciclopropil)pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(tert-Butil)-6-[(4aS\*,7aS\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-piperazin-1-ilpirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina clorhidrato, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3aR\*,7aS\*)-octahidro-5H-pirrol[3,2-c]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina, 6-Piperazin-1-il-N<sup>4</sup>-propilpirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[4aR,7aR]-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Isopropil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina, 4-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-6-(4-metilpiperidín-1-il) pirimidín-2-amina, N<sup>4</sup>-(Ciclopentilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina, N<sup>4</sup>-Ciclobutil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina, 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidina-2,4-diamina, y, N<sup>4</sup>-Etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidina-2,4-diamina.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2008/074445: 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-ilamina; 4-(4-Metilpiperazin-1-il)pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Metoxi-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina, bis sal acetato; N<sup>4</sup>-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-8-cloro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 4-(3-Aminopirrolidín-1-il)-8-metoxi[1] benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(3-Aminopirrolidín-1-il)-7-cloro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Cloro-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2- $\alpha$ ]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina, diclorhidrato; 8-(2-Metoxietoxi)-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Etoxi-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-(3-etilpiperazin-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-[(3S)-3-isopropilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-(1,4-diazepan-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-[(3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-[(3S)-3-metil-1,4-diazepan-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; (8-Cloro-N<sup>4</sup>-[2-(metilamino)etil][1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina ; 8-Cloro-N<sup>4</sup>-pirrolidín-3-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; (7-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina, formiato sal; 2-Amino-4-(3-aminopirrolidín-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-8-ol; 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-5H-indeno[1,2-d]pirimidín-2-ilamina; 8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-5H-indeno[1,2-d]pirimidín-2-ilamina; 8-Bromo-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Bromo-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Bromo-4-(1,4-diazepan-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; Metil-2-amino-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-8-carboxilato; Metil-2-amino-4-(1,4-diazepan-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-8-carboxilato; ácido 2-Amino-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-8-carboxílico; 4-(4-Metilpiperazin-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-5H-indeno[1,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(3-Aminopirrolidín-1-il)-7-cloro[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Cloro-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 7-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina, sal del ácido fórmico; 4-(4-Metilpiperazin-1-il)pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-[(3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-indeno[1,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-[(3S)-3-metil-1,4-diazepan-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(3-Aminopirrolidín-1-il)-8-metoxi[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 2-Amino-4-(3-aminopirrolidín-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-8-ol; 8-Cloro-N<sup>4</sup>-[2-(metilamino)etil][1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 8-Cloro-4-(1,4-diazepan-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Metoxi-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina, diacetato; 8-Cloro-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina, diclorhidrato; 8-Bromo-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Bromo-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Bromo-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; Metil-2-amino-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-8-carboxilato; Metil-2-amino-4-(1,4-diazepan-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-8-carboxilato; ácido 2-Amino-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-8-carboxílico; 8-Etoxi-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-[(3S)-3-metil-1,4-diazepan-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 4-(3-Aminopirrolidín-1-il)-8-metoxi[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 8-Cloro-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-2-amina; 2-Amino-4-(3-aminopirrolidín-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidín-8-ol; 8-Cloro-N<sup>4</sup>-[2-(metilamino)etil][1]benzofuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina; 8-Cloro-4-(1,4-diazepan-1-

il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Metoxi-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina, diacetato; 8-Cloro-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Cloro-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-cy]pirimidin-2-amina, diclorhidrato; 8-Bromo-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il][1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Bromo-4-piperazin-1-il[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina; 8-Bromo-4-(1,4-diazepan-1-il)[1]benzofuro[3,2-d]pirimidin-2-amina.

5

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2008/031556: 4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-piperidin-1-ilpirimidin-2-amina; 4-(1,3-dihidro-2Hisoindol-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)pirimidin-2-amina; 4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(2-etilpiperidin-1-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-[3-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6-piperazin-1-ilpirimidin-2-amina; 4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]pirimidin-2-amina; 4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]pirimidin-2-amina; 4-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-azepan-1-il-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 1-[2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol; 4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(3-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-2-amina; N<sup>4</sup>-ciclohexil-6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidina-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-adamantan-1-il-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina; 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N<sup>4</sup>-(1,3,3-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il)pirimidina-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-adamantan-2-il-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina; 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N<sup>4</sup>(1R;4R)(1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il)pirimidina-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-ciclohexil-N<sup>4</sup>-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina; 4-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(5-fluoro-1,3-dihidro-2Hisoindol-2-il)pirimidin-2-amina; 4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-6-(2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina; N<sup>4</sup>-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)pirimidina-2,4-diamina; 4-(3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; N<sup>4</sup>-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-6-(2-metilpirrolidin-1-il)pirimidina-2,4-diamina; 6-(2-metilpirrolidin-1-il)-N<sup>4</sup>-pirrolidin-3-ilpirimidina-2,4-diamina; 4-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-6-(2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2-amina; 4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2-amina; 6-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-ciclohexilpirimidina-2,4-diamina sal triacetato; 4(R)-(3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4(S)-(3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; N<sup>4</sup>-ciclohexil-N<sup>6</sup>-[2-(dimetilamino)etil]pirimidina-2,4,6-triamina; N<sup>4</sup>-ciclohexil-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina; 6-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-ciclohexilpirimidina-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-ciclopentil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-ciclopentil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-cicloheptil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina; 4-[(1R\*,5S\*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-bicyclo[2.2.1]hept-2-il-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il]-N<sup>6</sup>-dimetilaminoJetilpirimidina-2,4-triamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[(3aR\*,6aS\*)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina; 4-ciclohexil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-adamantan-2-il-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-Isopropil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(1-metilpentil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-ciclopentil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(1-etilpropil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-ciclohexil-6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-2-amina; 4-ciclohexil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2-amina; 4-ciclohexil-6-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-ciclohexil-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2-amina; 6-ciclohexil-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(1-metilpirrolidin-3-il)pirimidina-2,4-diamina; 6-ciclohexil-N<sup>4</sup>-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidina-2,4-diamina; 4(R)-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(1-feniletil)pirimidin-2-amina; 4(S)-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(1-feniletil)pirimidin-2-amina; 4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-ciclopilpirimidin-2-amina; 4-ciclopil-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2-amina; sal del ácido 4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(4-metilciclohex-1-en-1-il)pirimidin-2-amina di-trifluoroacético; 6-ciclohex-1-en-1-il-N<sup>4</sup>-[2-(dimetilamino)etil]pirimidina-2,4-diamina; 4-tert-butil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina sal acetato; 4-tert-butil-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2-amina sal acetato; 4-[adamantan-2-il]-6-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]pirimidin-2-amina; 4-[adamantan-2-il]-6-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2-amina; 4-ciclohept-1-en-1-il-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-ciclopentil-6-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(3-aminoazetid-1-il)-6-ciclohex-1-en-1-ilpirimidin-2-amina; 4-ciclohexil-6-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(3-aminoazetid-1-il)-6-ciclohexilpirimidin-2-amina; 4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirimidin-2-amina; 4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirimidin-2-amina; 4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirimidin-2-amina; 4-ciclopentil-6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-amina; 4-ciclopentil-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-amina; 4-ciclohexil-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-amina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-[(1E)-3,3-dimetilbut-1-en-1-il]pirimidin-2-amina; 4-[3-(aminometil)azetid-1-il]-6-ciclohexilpirimidin-2-amina; 4-(3-aminoazetid-1-il)-6-ciclopentilpirimidin-2-amina; 4-ciclopentil-6-(3-etilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-ciclopentil-6-[(3S)-3-isopropilpiperazin-1-il]pirimidin-2-amina; 4-ciclopentil-6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)pirimidin-2-amina; N<sup>4</sup>-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[3-metilamino]pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina; 4-ciclopentil-6-[(3S)-3-isobutilpiperazin-1-il]pirimidin-2-

60

amina; 4-ciclopentil-6-[3-(etilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2-amina; 6-(4-metilpiperazín-1-il)-N<sup>4</sup>-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidína-2,4-diamina; 6-(4-metilpiperazín-1-il)-N<sup>4</sup>-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidína-2,4-diamina acetato; N<sup>4</sup>-ciclohexil-6-(4-metilpiperazín-1-il)pirimidína-2,4-diamina; 4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-6-piperazín-1-ilpirimidín-2-amina; 4-(3-aminopirrolidín-1-il)-6-(2-metilpirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]-6-(2-metilpirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 6-(3-aminopirrolidín-1-il)-N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidína-2,4-diamina; 6-[(3S)-3-aminopirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidína-2,4-diamina; 6-[(3R)-3-aminopirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidína-2,4-diamina; 6-[(3S)-3-aminopirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidína-2,4-diamina; 6-[(3R)-3-aminopirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[3R]-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[3S]-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[3R]-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-(3-metilpiperazín-1-il)pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-((4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridín-6-il)pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-piperazín-1-il-pirimidína-2,4-diamina; 4-(3-aminopirrolidín-1-il)-6-ciclopentilpirimidín-2-amina; 4-adamantan-2-il-6-(3-aminopirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-ciclopentil-6-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-[(3S)-3-aminopirrolidín-1-il]-6-ciclohexilpirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidín-1-il]-6-ciclohexilpirimidín-2-amina; 4-(3-aminopirrolidín-1-il)-6-(ciclohexilmetil)pirimidín-2-amina; 4-ciclopentil-6-piperazín-1-il-pirimidín-2-amina; 4-[adamantan-2-il]-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-[adamantan-2-il]-6-[(3R)-3-aminopirrolidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-(ciclopentilmetil)-6-(3-metilpiperazín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(3-aminopirrolidín-1-il)-6-(ciclopentilmetil)pirimidín-2-amina; 4-ciclohexil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-ciclopentil-6-((4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridín-6-il)pirimidín-2-amina; 4-ciclohexil-6-(1,4-diazepan-1-il)pirimidín-2-amina; 4-ciclopentil-6-(1,4-diazepan-1-il)pirimidín-2-amina; 6-ciclopentil-N<sup>4</sup>-[2-(metilamino)etil]pirimidína-2,4-diamina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidín-1-il]-6-ciclohex-1-en-1-il-pirimidín-2-amina; N<sup>4</sup>-ciclohexil-6-(4-metilpiperazín-1-il)pirimidína-2,4-diamina; 4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-6-piperazín-1-il-pirimidín-2-amina; 4-(3-aminopirrolidín-1-il)-6-(2-metilpirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]-6-(2-metilpirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 6-(3-aminopirrolidín-1-il)-N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidína-2,4-diamina; 6-[(3S)-3-aminopirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidína-2,4-diamina; 6-[(3R)-3-aminopirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[exo-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2S\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-(3-metilpiperazín-1-il)pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-((4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridín-6-il)pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)pirimidína-2,4-diamina; N<sup>4</sup>-[(1R\*,2R\*,4S\*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-6-piperazín-1-il-pirimidína-2,4-diamina; 4-(3-aminopirrolidín-1-il)-6-ciclopentilpirimidín-2-amina; 4-adamantan-2-il-6-(3-aminopirrolidín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-ciclopentil-6-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-[(3S)-3-aminopirrolidín-1-il]-6-ciclohexilpirimidín-2-amina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidín-1-il]-6-ciclohexilpirimidín-2-amina; 4-(3-aminopirrolidín-1-il)-6-(ciclohexilmetil)pirimidín-2-amina; 4-ciclopentil-6-piperazín-1-il-pirimidín-2-amina; 4-[adamantan-2-il]-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-[adamantan-2-il]-6-[(3R)-3-aminopirrolidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-(ciclopentilmetil)-6-(3-metilpiperazín-1-il)pirimidín-2-amina; 4-(3-aminopirrolidín-1-il)-6-(ciclopentilmetil)pirimidín-2-amina; 4-ciclohexil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2-amina; 4-ciclopentil-6-((4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridín-6-il)pirimidín-2-amina; 4-ciclohexil-6-(1,4-diazepan-1-il)pirimidín-2-amina; 4-ciclopentil-6-(1,4-diazepan-1-il)pirimidín-2-amina; 6-ciclopentil-N<sup>4</sup>-(metilamino)etil]pirimidína-2,4-diamina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidín-1-il]-6-ciclohex-1-en-1-il-pirimidín-2-amina.

Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2008122378: 6-ciclohex-1-en-1-il-4-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]piridín-2-amina; 6-(4-clorofenil)-4-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-amina; 6-(4-metilciclohex-1-en-1-il)-4-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-amina; 6-adamantan-2-il-4-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-amina; 4-(3-aminopirrolidín-1-il)-6-ciclohex-1-en-1-il-piridín-2-amina; 6-(3-metilfenil)-4-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-amina; 4-[(3R)-3-aminopirrolidín-1-il]-6-(4-clorofenil)piridín-2-amina; 4-(4-metilpiperazín-1-il)-6-(4-metilpiperidín-1-il)piridín-2-amina; N-cicloheptil-4-(4-metilpiperazín-1-il)piridína-2,6-diamina; 4-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]-6-(2-metilpirrolidín-1-il)piridín-2-amina; 4-(4-metilpiperazín-1-il)-6-(2-metilpirrolidín-1-il)piridín-2-amina; 4-[3-(metilamino)pirrolidín-1-il]-6-(4-metilpiperidín-1-il)piridín-2-amina; 4-[(3-metilamino)pirrolidín-1-il]-6-(4-trifluorometilfenil)piridín-2-amina; 4-[(3-metilamino)pirrolidín-1-il]-6-(4-trifluorometoxifenil)piridín-2-amina; 6-(4-clorofenil)-4-[(3-metilamino)pirrolidín-1-il]piridín-2-amina; 4-[(3-metilamino)pirrolidín-1-il]-6-(3-metilfenil)piridín-2-amina; N-cicloheptil-4-(4-metilpiperazín-

1-*il*)piridina-2,6-diamina; 4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-*il*]-6-(2-metilpirrolidin-1-*il*)piridin-2-amina; 4-[(3-metilamino)pirrolidin-1-*il*]-6-(3-metilfenil)piridin-2-amina; 6-ciclohex-1-en-1-*il*-4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-*il*]piridin-2-amina; 6-(4-clorofenil)-4-[(3-metilamino)pirrolidin-1-*il*]piridin-2-amina.

5 Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de la Patente Internacional WO2009047255: 4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-7-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(3-aminoazetidín-1-*il*)-7-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-7-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-7-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(3-metilpiperazin-1-*il*)-7-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(3-clorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(3-clorofenil)-4-(1,4-diazepan-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(3-clorofenil)-4-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7,7-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(1,4-diazepan-1-*il*)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7,7-dimetil-4-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-7-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7,7-dimetil-4-(3-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7,7-dimetil-4-piperazin-1-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(2-clorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(2-clorofenil)-4-(1,4-diazepan-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-7-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(1,4-diazepan-1-*il*)-7-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-piperazin-1-*il*-7-piridin-2-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-7-piridin-2-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(1,4-diazepan-1-*il*)-7-piridin-2-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(5-cloro-2-tienil)-4-piperazin-1-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 5-(5-cloro-2-tienil)-4-piperazin-1-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(5-cloro-2-tienil)-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 5-(5-cloro-2-tienil)-4-(1,4-diazepan-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(5-cloro-2-tienil)-4-(1,4-diazepan-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; sal del ácido 7-(4-fluorofenil)-4-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina trifluoroacético; 7-(4-fluorofenil)-N-4-[2-(metilamino)etil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina; 7,7-dimetil-N-4-[2-(metilamino)etil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina; 4-(hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-*il*)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7,7-dimetil-4-[(3S)-3-metil-1,4-diazepan-1-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 8,8-dimetil-4-(3-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(3-aminoazetidín-1-*il*)-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 8,8-dimetil-N-4-piperidin-4-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina; 8,8-dimetil-N-4-pirrolidin-3-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina; 8,8-dimetil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 6,6-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina; 4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-7-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-*il*]-5,6,7,8-tetrahidropiridol[3,4-*d*]pirimidin-2-amina; 7,7-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(1,4-diazepan-1-*il*)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7,7-dimetil-4-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7,7-dimetil-4-(3-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7,7-dimetil-4-piperazin-1-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(5-cloro-2-tienil)-4-piperazin-1-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-(5-cloro-2-tienil)-4-(1,4-diazepan-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(3-aminoazetidín-1-*il*)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-isobutil-4-piperazin-1-*il*-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 8,8-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; sal del ácido 4-(1,4-diazepan-1-*il*)-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina bis acético; 7,7-dimetil-4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; sal del ácido 7,7-dimetil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4-(1,4-diazepan-1-*il*)-7-isobutil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina acético; sal del ácido 7-isobutil-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina acético; 7,7-dimetil-4-[3-(metilamino)azetidín-1-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 8,8-dimetil-4-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 4'-(4-metilpiperazin-1-*il*)-5',8'-dihidro-6'H-spiro[ciclohexano-1,7'-quinazolin]-2'-amina; 4'-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-5',8'-dihidro-6'H-spiro[ciclohexano-1,7'-quinazolin]-2'-amina; sal del ácido 4'-[(3S)-3-metilpiperazin-1-*il*]-5',8'-dihidro-6'H-spiro[ciclohexano-1,7'-quinazolin]-2'-amina bis acético; sal del ácido 4'-[(3S)-3-metilpiperazin-1-*il*]-5',8'-dihidro-6'H-spiro[ciclohexano-1,7'-quinazolin]-2'-amina bis acético; sal del ácido 4'-piperazin-1-*il*-5',8'-dihidro-6'H-spiro[ciclohexano-1,7'-quinazolin]-2'-amina bis acético; 4'-[3-(metilamino)azetidín-1-*il*]-5',8'-dihidro-6'H-spiro[ciclohexano-1,7'-quinazolin]-2'-amina bis sal acetato; 4-(3-aminopirrolidin-1-*il*)-7-isobutil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina bis sal acetato; 7-isopropil-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; sal del ácido 7-isopropil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina bis acético; 7-isopropil-4-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-*b*]piridin-6-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; 7-isopropil-4-[3-(metilamino)azetidín-1-*il*]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina; tert-butil-4-(2-amino-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-*il*)-1,4-diazepano-1-carboxilato.

60 Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2008/003702: 4-amino-6-cloro-2-(4-metilpiperazinil)-quinazolina, 2-(4-metilpiperazinil)-4-fenoxiquinazolina, 4-(benciloxi)-2-(4-metilpiperazinil)-quinazolina, 2-(4-metilpiperazinil)-quinolina, 2-(4-metilpiperazinil)-quinoxalina, 6-cloro-2-(4-metilpiperazinil)-quinolina, 6-cloro-2-(4-metilpiperazinil)-quinoxalina, 2-

(4-metilpiperazinil)-quinazolina, 3-(4-metilpiperazinil)-isoquinolina, 1-(4-metilpiperazinil)-isoquinolina, 3-bencil-2-(4-metilpiperazinil)-quinoxalina, 6,7-dicloro-2-metoxi-3-(4-metilpiperazinil)-quinoxalina y 7-cloro-2-metoxi-3-(4-metilpiperazinil)-quinoxalina.

5 Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2006/050965: 8-cloro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 6-cloro-1-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-2,4,9-triazaflorene; 4-(Piperazin-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 4-(piperazin-1-il)benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-(1,4-diazepan-1-il)benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-2-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometilbenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-(1-metilpiperidin-3-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; 8-Cloro-4-[5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il]benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina; y 8-Cloro-4-[5-metil-2,5-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina.

20 Antagonistas selectivos del H4 de la Histamina adicionales de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2005/014579: 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-(1-oxo-3-fenilbutil)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-piperidina; 1-[2-(4-Hidroxifenil)-1-oxopropil]-4-[[5-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi]-piperidina; 1-[(4-fluorofenil)acetil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2-clorofenil)acetil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(4-clorofenil)acetil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-(fenilacetil)-piperidina; 1-(4-ciclohexilbenzoil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(3,4-diclorofenil) acetil]-4-(H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(4-metilfenil)acetil]-piperidina; 1-[(3,4-difluorofenil)acetil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2,4-difluorofenil)acetil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(4'-propil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-piperidina; 1-[2-(4-hidroxifenil)-1-oxopropil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)-1-oxo-2-propenil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[3-(2,4-diclorofenil)-1-oxopropil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2,4-diclorofenil)acetil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2-Bromofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(3-Bromo-2-tienil)metil]-4-[[5-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi]-piperidina; 1-[(3-bromo-2-tienil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(4-etilfenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[3-(4-metilfenoxi)fenil] metil]-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[4-(2-propeniloxi)fenil]metil]-piperidina; 4-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]-fenol; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(2-metoxifenil)metil]-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[3-(4-metoxifenoxi)fenil]metil]-piperidina; 1-[(2,3-diclorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-(2-dibenzofuranilmetil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[2-(metiltio) fenil]metil]-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-(tieno[2,3-b] [I] benzotien-2-ilmetil)-piperidina; 1-[(2-cloro-5-nitrofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1H-pirrol-2-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-; 2-etoxi-6-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]-fenol; 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-piperidina; 1-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil] metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(4-bromofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(4-metilfenil)metil]-piperidina; 4-(H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-(2-tienilmetil)-piperidina; 1-[(4-clorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(3-metil-2-tienil)metil]-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-(2-naftalenilmetil)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-(1-naftalenilmetil)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(2-nitrofenil) metil]-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-(3-tienilmetil)-piperidina; 1-[(1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)fenil]metil]-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(3-metilfenil)metil]-piperidina; 1-(2-furanilmetil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2,6-diclorofenil) metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(4-fluorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(3-fluorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-(3-furanilmetil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(4-etilfenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(2-metilfenil)metil]-piperidina; 1-[(3-clorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[5-metil-2-tienil)metil]-piperidina; 1-[(4-bromo-2-tienil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2,2'-bitiofen]-5-ilmetil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 3,5-dicloro-2-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]-fenol; 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(3,5-difluorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[[6-cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[[4-(1,1-dimetiletil)-2-tiazolil]fenil]metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-piperidina; 1H-indol-3-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]-1-(fenilmetil)-; 1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 2-tiofenocarbonitrilo, 3-[[4-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]fenoxi]metil]-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[5-(feniletinil)-2-tienil]metil]-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]metil]-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[5-(5-(3-

nitrofenil)-2-furanil]metil]-piperidina; 1-[(4-cloro-1H-pirazol-3-il) metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(4-bromo-1H-pirazol-3-il)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 2-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]-benzonitrilo; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(4-iodofenil)metil]-piperidina; 1-[(5-etil-2-tienil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[5-(metiltio)-2-tienil]metil]-piperidina; 1-[[1-(3,5-diclorofenil)-1H-pirrol-2-il]metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[[1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[4-(feniletinil)-2-tienil]metil]-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[3-fenoxi-2-tienil]metil]-piperidina; 1-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(4-propoxifenil)metil]-piperidina; 2-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]-fenol; 1-[(2,4-difluorofenil) metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 3-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]-2-tiofenocarbonitrilo; 1-(benzolb] tien-3-ilmetil)-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 2-cloro-3-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]-piridina; 3-[[4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-piperidinil]metil]-2-(2-propenil)-fenol; 1-[(4-cloro-3-fluorofenil) metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-piperidina; 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(4-bromo-2-fluorofenil) metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 1-[(4-butoxifenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[(2,3,5-triclorofenil) metil]-piperidina; 1-[(2,5-diclorofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina; 4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-piperidina, o 1-[(4-cloro-2-nitrofenil)metil]-4-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-piperidina o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Otros antagonistas selectivos del H4 de histamina de ejemplo se seleccionan de los descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO2009107767.

En una realización particular, el antagonista del receptor H4 de la histamina es 1-[(5-cloro-1 H-bencimidazol-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina (también llamado JNJ 10191584 o VUF 6002) descrito por Herman D. et al. (2005). Este antagonista selectivo se une con alta afinidad al receptor H4 de la histamina humano ( $K_i = 26$  nM). Esta afinidad es 540 veces más selectivo sobre el receptor H3 ( $K_i = 14.1$   $\mu$ M) (Zhang M. et al. 2007).

En una realización particular, el antagonista selectivo del receptor H4 de la histamina es 1-[(5-cloro-1 H-indol-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina (también llamado JNJ 7777120) descrito por Robin L. et al. (2004).

En una realización particular, el antagonista selectivo del receptor H4 de la histamina es 4-((3R)-3-Aminopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina (también llamado A-943931) descrito por Cowart MD. et al. (2008).

En una realización particular, el antagonista selectivo del receptor H4 de la histamina es cis-4-(Piperazin-1-il)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-octahidrobenzofuro[2,3-h]quinazolin-2-amina (también llamado A-987306) descrito por Liu H et al. (2008).

35 Los antagonistas del receptor H4 de la histamina selectivo se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica, tal como se define a continuación.

Preferiblemente, dichos antagonistas o inhibidores se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad suficiente del antagonista selectivo del receptor H4 de la histamina o inhibidores de la expresión génica del receptor H4 de la histamina para tratar y/o prevenir trastornos vestibulares en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

40 Se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se va a tratar y la gravedad del trastorno; actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el polipéptido específico empleado; y como factores bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está bien dentro de la experiencia de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado. Sin embargo, la dosis diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 0.01 a 1,000 mg por adulto por día. Preferiblemente, las composiciones contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 y 500 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Un medicamento por lo general contiene de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, preferiblemente de 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de 0.0002 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día, en especial de aproximadamente 0.001 mg/kg a 7 mg/kg de peso corporal por día.

Métodos de selección:



Los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina se pueden identificar además por los métodos de selección descritos en el estado de la técnica. Los métodos de selección de la invención pueden llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos.

5 El método de selección puede medir la unión de un compuesto candidato al receptor, o a células o membranas que llevan el receptor, o una proteína de fusión del mismo por medio de una etiqueta directa o indirectamente asociada con el compuesto candidato. Alternativamente, un método de selección puede implicar la medición o, cualitativa o cuantitativamente, la detección de la competencia de la unión de un compuesto candidato al receptor con un competidor marcado (por ejemplo, antagonista o agonista). Además, los métodos de selección pueden probar si el compuesto candidato da como resultado una señal generada por un antagonista del receptor, utilizando sistemas de detección apropiados a las células que llevan el receptor. Los antagonistas se pueden ensayar en presencia de un agonista conocido (por ejemplo, Histamina) y se observa un efecto sobre la activación por el agonista por la presencia del compuesto candidato. También es apropiada la unión competitiva utilizando un agonista conocido como la histamina.

15 La actividad antagonista de los compuestos candidatos en la vía del receptor H4 de la histamina por ejemplo, se puede determinar utilizando varios modelos. Por ejemplo, se pueden utilizar los métodos que se describen en Thurmond RL et al. (2004) o Venable JD. et al. (2005).

Composiciones farmacéuticas:

Los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina pueden combinarse con excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente matrices de liberación sostenida, tales como polímeros biodegradables, para formar composiciones terapéuticas.

20 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el principio activo, solo o en combinación con otro principio activo, se pueden administrar en una forma unitaria de administración, como una mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a los animales y los seres humanos. Las formas de administración unitarias apropiadas comprenden formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas de gel, polvos, gránulos y suspensiones orales o soluciones, formas de administración sublingual y bucal, aerosoles, implantes, subcutánea, transdérmica, tópica, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, subdérmica, transdérmica, formas de administración intratecal e intranasal y formas de administración rectal.

25 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas contienen vehículos que son farmacéuticamente aceptables para una formulación capaz de ser inyectada. Estos pueden ser, en particular soluciones salinas, isotónicas, estériles (fosfato monosódico o disodio, sodio, potasio, calcio o cloruro de magnesio y similares, o mezclas de tales sales), o composiciones secas, especialmente liofilizadas que tras la adición, dependiendo del caso, de agua esterilizada o solución salina fisiológica, permiten la constitución de soluciones inyectables.

30 Las formas farmacéuticas apropiadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

35 Soluciones que comprenden compuestos de la invención como base libre o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua mezclada de forma apropiada con un surfactante, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

40 Los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina se pueden formular en una composición en una forma neutra o de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico, y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también se pueden derivar de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, amonio, calcio, o hidróxidos férricos, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares.

45 El portador también puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas apropiadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción

prolongada de las composiciones inyectables puede ser provocada por el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

5 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los polipéptidos activos en la cantidad requerida en el solvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

10 Tras la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación de dosificación y en tal cantidad que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tales como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero también se pueden emplear las cápsulas de liberación de fármaco y similares.

15 Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe estar adecuadamente estandarizada si es necesario y el diluyente líquido en primer lugar es isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Estas soluciones acuosas particulares son en especial apropiadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles que se pueden emplear serán conocidos por los expertos en la técnica a la luz de la presente divulgación. Por ejemplo, una dosificación puede disolverse en 1 mL de solución isotónica de NaCl y añadirse a 1000 mL de fluido de hipodermoclasia o inyectarse en el sitio propuesto de infusión. Alguna variación en la dosificación ocurrirá necesariamente dependiendo de la condición del sujeto que está siendo tratado. La persona responsable de la administración, en cualquier caso, determinará la dosis apropiada para el sujeto individual.

20 Los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina se pueden formular dentro de una mezcla terapéutica para comprender aproximadamente 0.0001 a 1.0 miligramos, o aproximadamente 0.001 a 0.1 miligramos, o aproximadamente 0.1 a 1.0 o incluso aproximadamente 10 miligramos por dosis más o menos. También se pueden administrar dosis múltiples.

25 Además de los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina formulados para administración parenteral, tales como inyección intravenosa o intramuscular, otras formas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, comprimidos u otros sólidos para administración oral; formulaciones liposómicas; cápsulas de liberación prolongada; y cualquier otra forma utilizada actualmente.

30 En una realización particular, los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina se administran directamente en el oído interno a través de la membrana timpánica. Este modo de administración puede ser preferible para la introducción de un efecto directo y largo plazo en el vestíbulo. De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida, los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina se administran en una formulación de gel para permitir una liberación a largo plazo de dichos antagonistas o inhibidores en el oído interno.

35 La invención además se ilustra en la vista de las siguientes figuras y ejemplos.

Figuras:

40 Figura 1. Efecto de VUF 6002 en la volemia de descarga inducida por la despolarización. (A) las trazas representativas obtenidas en una neurona individual después de una aplicación de VUF 6002 100  $\mu$ M (A), 10  $\mu$ M (B) y 1  $\mu$ M (C). Las respuestas inhibitorias se invirtieron durante el enjuague con medio de control. Los insertos muestran volemia individual antes de (a), durante (b) y después (c) de la aplicación de VUF 6002.

45 Figura 2. Efecto dependiente de la dosis de VUF 6002 en la volemia de descarga inducida por la despolarización estándar. El ajuste de la curva con una ecuación de Hill con un plazo (línea de color negro) da una IC<sub>50</sub> de 5.8  $\mu$ M. Los datos son el porcentaje de inhibición medio de las respuestas de control. El número de experimentos se indican por encima de las barras de error.

50 Figura 3. Efecto de la betahistina en la volemia de descarga inducida por la despolarización. Las trazas representativas obtenidas en una neurona individual después de una aplicación de betahistina 5 mM. Los insertos muestran volemia individual antes de (a), durante (b) y después (c) de la aplicación de la betahistina. Tener en cuenta la fuerte despolarización de aproximadamente 15 mV inducida por la betahistina. Estas respuestas se revirtieron rápidamente durante el enjuague con medio de control.

Figura 4. Efecto de VUF 6002, betahistina y tioperamida en la variación de los potenciales de membrana. Aunque VUF 6002 no indujo variaciones de membrana, los otros dos compuestos generaron fuertes despolarizaciones en altas concentraciones. Las estrellas indican las concentraciones que inducen inhibición del 90% de la descarga.

Ejemplo:

Métodos:

Fármacos/Productos químicos: El 1-[(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il) carbonil] -4-metil piperazina maleato (JNJ 10191584 maleato o VUF 6002) se compró de Tocris Bioscience (Bristol, Reino Unido), y la 1-[(5-cloro-1H-indol-2-il) carbonil]-4-metil piperazina maleato (JNJ 7777120) se obtuvo de Sigma (Sigma-Aldrich, St Quentin Fallavier-, Francia). Las soluciones madre se prepararon a 50 mM en 100% de dimetilsulfóxido como recomendado por los proveedores. Las soluciones madre de betahistina diclorhidrato (adquirido de Sigma-Aldrich, St-Quentin Fallavier, Francia) y N-ciclohexil-4-(1H-imidazol-4-il)-1-piperidinacarbotoamida maleato (tioperamida, Sigma-Aldrich) se prepararon en medio de registro en respectivamente 1 M y 0.01 M. Los fármacos luego se diluyeron en solución de trabajo antes de su uso.

Cultivo de células: Las neuronas del ganglio vestibular fueron explantadas asépticamente a partir de ratas Wistar de 2 a 6 días (Centre d'Elevage Janvier, Le Genest-Saint-Isle, Francia). Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con French/European Communities Council Directive 86/609/EEC. El tronco cerebral fue hemiseccionado y el octavo nervio fue seguido hasta el nivel de la otocyst y se corta justo rostral a la misma.

Los ganglios vestibulares fueron extirpados, colocados en medio Leibovitz (L15, Invitrogen, Cergy Pontoise, Francia), y se disociaron enzimáticamente (colagenasa 0.75 mg/mL, dispasa 1 mg/mL y ADNasa 0.75 mg/mL, 15 min a 25°C). Las enzimas se lavaron con solución de Tyrode sin  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$ , y las neuronas de los ganglios se disociaron suavemente en medio de cultivo con una pipeta. Las neuronas se sembraron en placas de cultivo previamente recubiertas con 5  $\mu$ g/mL de poli-L-ornitina, 10  $\mu$ g/mL de laminina y posteriormente se llenan con 0.5 mL de una mezcla 1:1 de medio Eagle modificado de Dulbecco y medio F-12 de Ham (Invitrogen) suplementado con 2% de glucosa de nutrientes  $N_2$  (5 g/l), glutamina (1.5 mM), bicarbonato sódico (1.1 g/l), solución reguladora HEPES (15 mM, pH 7.4), AraC 2  $\mu$ M, factor neurotrófico derivado del cerebro 10  $\mu$ g/mL y 1% de penicilina/estreptomicina. Los cultivos de baja densidad se mantienen a continuación a 37°C en 5% de  $CO_2$  durante 7 a 8 días para los experimentos anteriores patch clamp.

Registros Patch clamp: El registro de las células completas (configuración actual-clamp) de las respuestas se obtuvieron utilizando un amplificador Axopatch 200B (Axon instruments; Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA, Estados Unidos). La solución extracelular contenía (en mM): NaCl 135, HEPES 10, glucosa 10,  $MgCl_2$  1, KCl 5, y  $CaCl_2$  4, pH 7.35 (con NaOH). Las pipetas de registro (2-3 M $\Omega$ ) se extrajeron de tubos de microhematocrito (Modulohm I/S, Herlev, Dinamarca) y se llenan con la siguiente solución (en mM): KCl 135, HEPES 10, glucosa 10, NaCl 5, EGTA 5, Mg-ATP 3, GTP-Na 1, pH 7.35 (con KOH). La osmolaridad de todas las soluciones se ajustó a 300 mOsm/l<sup>-1</sup>. Los parámetros experimentales y de adquisición de datos fueron controlados con un ordenador PC y una interfaz analógica Tecmar Labmaster (Axon instrumentos, CA). Los transitorios de tensión se registraron a partir de neuronas que presentan potenciales de reposo que se encuentran entre -45 y -65 mV. Los trenes de potenciales de acción (AP) se indujeron utilizando 1 s, 200 Pa pulsos despolarizantes aplicados cada 6.5 s. Las señales de corriente se filtraron a 10 KHz, se digitalizaron y almacenaron utilizando el software pCLAMP (v 10.2, Axon instruments).

Aplicación del fármaco: Las soluciones de control y de ensayo se aplicaron utilizando un sistema de perfusión capilar múltiple (velocidad de flujo de 500  $\mu$ L/min). Después de cada aplicación del fármaco probado, las células se lavaron con solución reguladora de control.

Análisis de datos y métodos estadísticos: Los resultados se expresan como medias  $\pm$  S.E.M. El número de tamaño de la muestra (n) dado es el número de neuronas a prueba. Las variaciones del potencial de la membrana y el número de APs se analizaron utilizando el software pCLAMP (v10.2, Axon instruments). Las relaciones concentración-efecto del fármaco fueron ajustados con una ecuación de Hill de la forma  $I(x) = A \cdot x^n / (IC_{50}^n + x^n)$ .

Resultados:

Los estudios inmunoquímicos llevadas a cabo por Western-blot e inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos de unión del receptor H4 de la histamina, revelaron respectivamente la presencia de la proteína del receptor H4 de la histamina en el ganglio vestibular primario e identificaron su localización celular en la membrana de las neuronas (los datos no se muestran).

En la microscopía de contraste de fase, neuronas del ganglio vestibular cultivadas tuvieron soma refringente con diámetros que oscilan entre 10 y 25  $\mu$ m. Todas las neuronas registradas tenían procesos neuríticos largos.

Las neuronas registradas muestran un potencial de reposo de  $-50.3 \pm 3.6$  mV (n = 116, intervalo -45 a -65 mV). Tras la aplicación de pulsos despolarizantes (1s, 200 pA) se registraron dos tipos de vola de descarga de APs. Las descargas fásicas constituyeron de 1 a 4 AP, mientras que las descargas tónicas presentaron 10 a 80 APs (media  $29.3 \pm 14.3$ , n = 92), (fig 1A-Ca). Excepto con la aplicación de inhibidores, estos patrones de descarga podrían ser estables hasta 30 minutos.

- 5 Cuando el patrón de descarga era fásico, la aplicación del VUF 6002 1 mM abolió por completo la descarga (n = 6). En las neuronas que exhiben respuestas tónicas, la aplicación de VUF 6002 redujo el número de APs elicítadas de manera dependiente de la dosis. La Figura 1 ilustra las inhibiciones de la descarga. A 100 mM la inhibición fue del 91% (Fig. 1A), mientras que el compuesto indujo sólo una ligera hiperpolarización de la membrana (aproximadamente -3 mV) (Fig. 4).
- 10 La aplicación de 10  $\mu$ M, 1  $\mu$ M y 100 nM de VUF 6002 inhibieron la descarga por 55% (n = 6), 37% (n = 11) y 20% (n = 10), respectivamente. Estos efectos inhibitorios fueron totalmente revertidos por la posterior perfusión del medio de control que demuestra la reversibilidad de la respuesta (Fig. 1B-C). Las propiedades intrínsecas de potenciales de acción, tales como la amplitud pico, tiempo hasta el pico, subida y constantes de tiempo de decaimiento, parecían estar no afectadas por VUF 6002.
- También se estudió el efecto de otro antagonista del receptor H4, el JNJ 7777120. JNJ 7777120 fue menos eficiente a baja concentración (inhibición del 3% a 100  $\mu$ M, n = 7) que VUF 6002, mientras que a concentraciones más altas las diferencias no fueron significativas (p>0.05) (29% a 1  $\mu$ M, n = 7; 41% en 10  $\mu$ M, n = 9). Por otra parte, el 7777120 no indujo la despolarización de la membrana, incluso para la aplicación de alta concentración (1 mM).
- 15 La relación de inhibición de la dosis-respuesta de VUF 6002 se construyó con concentraciones entre 1 nM y 1 mM (Fig. 2). En nuestras condiciones de grabación, la inhibición máxima se produjo alrededor de 100  $\mu$ M (inhibición del 90%) y la relación dosis-respuesta tuvo una IC<sub>50</sub> de 5.8  $\mu$ M.
- La relación de inhibición de la dosis-respuesta calculada para JNJ 7777120 entre 0.1  $\mu$ M y 1000  $\mu$ M dio una IC<sub>50</sub> de 10  $\mu$ M.
- 20 Los dos antagonistas selectivos del receptor H4 VUF 6002 y JNJ 7777120 presentaron efectos bastante similares tanto en la descarga como en la variación en los potenciales de membrana.
- En comparación, se establecieron las respuestas para aplicaciones de BH, un antagonista del receptor H3 de la histamina (Arrang et al, 1985). BH inhibió la volea de descarga de la misma manera. La inhibición máxima de la volea de descarga, elicítada durante la estimulación despolarización estándar, por BH fue de alrededor de 10 mM. Durante la aplicación de 2 mM el potencial de membrana no se vio afectado, pero el tratamiento por BH en 5 mM indujo una fuerte despolarización de las neuronas (14.3  $\pm$  4.7 mV, n = 16) (Fig. 3, Fig. 4). La inhibición de disparo y la despolarización se suprimieron rápidamente por la posterior perfusión de medio de control indicando la reversibilidad de la respuesta (Fig.3). La relación dosis-respuesta presenta una IC<sub>50</sub> de 2.2 mM.
- 25 La tioperamida, un antagonista de la histamina de ambos receptores H4 y H3 (Gbahou et al., 2006) se probó en las neuronas vestibulares cultivadas. A baja concentración (0.01 a 10  $\mu$ M), la tioperamida inhibió la volea de descarga sin despolarizar de las neuronas (10% a 0.1  $\mu$ M y 24% a 10  $\mu$ M, n = 9 y 13 respectivamente). Por el contrario, concentraciones más altas bloquean la actividad (87% a 500  $\mu$ M, n = 10), seguido de fuertes despolarizaciones de membrana de las neuronas (Fig.4). La inhibición de descarga por aplicaciones de tioperamida fue sólo un poco reversible durante el enjuague, en especial para altas concentraciones. La relación dosis-respuesta presenta una IC<sub>50</sub> de 100  $\mu$ M.
- 30 La tioperamida presenta efectos que caen entre los de VUF 6002 y BH.
- Los presentes resultados son la primera demostración de que antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina son inhibidores potentes de la descarga de neuronas primarias de mamíferos vestibulares.
- 40 - Los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina inhiben de forma reversible y en una forma dependiente de la dosis la descarga de las neuronas vestibulares sin inducir despolarizaciones de membrana.
- La betahistina (antagonista H3) y tioperamida (antagonistas H3 y H4, es decir, antagonista no selectivos del receptor H4 de la histamina) inhiben la activación de las neuronas vestibulares, pero su demanda el uso de una alta concentración para obtener respuestas comparables a las de los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina. A estas concentraciones altas, la betahistina y tioperamida inducen la despolarización de las neuronas pronunciada. Por otra parte, la aplicación de tioperamida es sólo ligeramente reversible.
- 45 - Los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina son más eficientes que los fármacos prescritos antivertiginosos clásicos.
- Las propiedades farmacológicas de los antagonistas selectivos del receptor H4 de la histamina los proponen como un fármaco vestibuloplégico potente, que podría traer una ganancia terapéutica en el tratamiento de trastornos vestibulares.
- 50 De acuerdo con lo anterior, los inhibidores selectivos de la expresión y/o actividad del gen del receptor H4 de la histamina pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos vestibulares.

Referencias

- Arrang JM, et al. (1985) Actions of betahistine at histamine receptors in the brain *Eur J Pharmacol.* 111:73–84.
- Botta L, et al (1998) Effects of betahistine on vestibular receptors of the frog. *Acta Otolaryngology* 118: 519–523.
- 5 Brummelkamp TR, et al. A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells. *Science.* 2002 Apr 19;296(5567):550–3.
- Carter P, et al. Improved oligonucleotide site-directed mutagenesis using M13 vectors. *Nucleic Acids Res.* 1985 Jun 25;13(12):4431–43.
- Chávez H, et al. (2005) Histamine (H3) receptors modulate the excitatory amino acid receptor response of the vestibular afferents. *Brain Res.* 1064:1–9
- 10 Cheng Y, et al. Relationship between the inhibition constant (K<sub>i</sub>) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I<sub>50</sub>) of an enzymatic reaction, *Biochem Pharmacol.* 1973 Dec 1;22(23):3099–108.
- Colas P, et al. (1996) Genetic selection of peptide aptamers that recognize and inhibit cyclin-dependent kinase 2. *Nature*, 380, 548–50.
- Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., 1985, pp. 77–96).
- 15 Cote RJ, et al. Generation of human monoclonal antibodies reactive with cellular antigens. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983 Apr;80(7):2026–30.
- Cowart MD, et al. Rotationally constrained 2,4-diamino-5,6-disubstituted pyrimidines: a new class of Histamine H4 receptor antagonists with improved druglikeness and in vivo efficacy in pain and inflammation models. *J Med Chem.* 2008 Oct 23;51(20):6547–57. Epub 2008 Sep 26.
- 20 Elbashir SM, et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature.* 2001 May 24;411(6836):494–8.
- Gbahou F, et al. (2006) Compared pharmacology of human histamine H3 and H4 receptors: structure-activity relationships of histamine derivatives. *Br J Pharmacol.* 147:744–54.
- Hannon GJ. RNA interference. *Nature.* 2002 Jul 11;418(6894):244–51.
- 25 Herman D. et al. Leurs Evaluation of Histamine H1-, H2-, and H3-Receptor Ligands at the Human Histamine H4 Receptor: Identification of 4-Methylhistamine as the First Potent and Selective H4 Receptor Agonist *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*
- Housley GD, et al. (1988) Histamine and related substances influence neurotransmission in the semicircular canal. *Hear Res.* 35:87–97.
- 30 Jablonowski JA, et al. The first potent and selective non-imidazole human Histamine H4 receptor antagonists. *J Med Chem.* 2003 Sep 11;46(19):3957–60.
- Jayasena S.D. (1999) Aptamers: an emerging class of molecules that rival antibodies in diagnostics. *Clin Chem.* 45(9):1628–50.
- 35 Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975 Aug 7;256(5517):495–7.
- Kriegler, *A Laboratory Manual*, W.H. Freeman C.O., New York, 1990.
- Lacour M, Sterkers O. (2001) Histamine and betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*;15:853–70
- 40 Liu C et al. (2001 a) Cloning and pharmacological characterisation of a four histamine receptor (H4) expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol.* 59:420–426.
- Liu C et al (2001b) Comparison of human, mouse, rat and guinea pig histamine H4 receptors reveals substantial pharmacological species variation *J Pharmacol Exp Ther* 299:121–130

- Liu H, et al. cis-4-(Piperazin-1-yl)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-octahydrobenzofuro[2,3-h]quinazolin-2-amine (A-987306), A New Histamine H4 antagonist that Blocks Pain Responses against Carrageenan-Induced Hyperalgesia. *J Med Chem.* 2008 Nov 5.
- 5 Lovenberg TW et al. (1999) Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor. *Mol Pharmacol* 55:1101-1107.
- McManus MT, Sharp PA. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. *Nat Rev Genet.* 2002 Oct;3(10):737-47.
- Murry, "Methods in Molecular Biology," vol.7, Humana Press, Inc., Clifton, N.J., 1991.
- 10 Robin L. Thurmond, et al. A Potent and Selective Histamine H4 Receptor Antagonist with Anti-Inflammatory Properties *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, JPET 309:404-413, 2004
- Sambrook et al., "Molecular Cloning: A Laboratory Manual," Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
- Soto E, et al. (2001) Betahistine produces post-synaptic inhibition of the excitability of the primary afferent neurons in the vestibular ndorgans. *Acta Otolaryngology* 545: 19-24.
- 15 Thurmond RL, et al. A potent and selective Histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Apr;309(1):404-13. Epub 2004 Jan 13.
- Tighilet B, et al. (2005) Dose- and duration-dependent effects of betahistine dihydrochloride treatment on histamine turnover in the cat. *Eur J Pharmacol.* 523: 54-63.
- Tomoda K, et al. (1997) Effetc of betahistine on intracellular Ca concentration in guinea pig isolated vestibular hair cells. *Acta Otolaryngology* 528: 37-40.
- 20 Tuerk C. and Gold L. (1990) Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science.* 3;249(4968):505-10.
- Tuschl T, et al. Targeted mRNA degradation by double-stranded RNA in vitro. *Genes Dev.* 1999 Dec 15;13(24):3191-7.
- Van Cauwenberge PB, De Moor SE. (1997) Physiopathology of H3-receptors and pharmacology of betahistine. *Acta Otolaryngol Suppl.* 526:43-6.
- 25 Venable JD, et al. Preparation and biological evaluation of indole, benzimidazole, and thienopyrrole piperazine carboxamides: potent human histamine h(4) antagonists. *Med Chem.* 2005 Dec 29;48(26):8289-98.
- Wells JA, et al. Cassette mutagenesis: an efficient method for generation of multiple mutations at defined sites. *Gene.* 1985;34(2-3):315-23.
- 30 Zhang M, et al. (2007) The histamine H(4) receptor: a novel modulator of inflammatory and immune disorders. *Pharmacol Ther.* 113:594-606.
- Zoller MJ, Smith M. Oligonucleotide-directed mutagenesis using M13-derived vectors: an efficient and general procedure for the production of point mutations in any fragment of DNA. *Nucleic Acids Res.* 1982 Oct 25;10(20):6487-500.

## Reivindicaciones

1. Un antagonista selectivo del receptor H4 de histamina para uso en el tratamiento y/o la prevención de al menos un síntoma de trastornos vestibulares, en donde el antagonista selectivo del receptor H4 de histamina:

– tiene una relación  $K_{iH3}:K_{iH4}$  por encima de 10:1, y

5 – se selecciona del grupo que consiste en:

- 1-[(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina,
- 1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina,
- 4-((3R)-3-Aminopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilamina,
- cis-4-(Piperazin-1-il)-5,6,7a,8,9,10,11,11a-octahidrobenzofuro[2,3-h]quinazolin-2-amina,

- 10
- 2-Isobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-Isobutil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-Ciclohexilmetil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-(4-Fluorobencil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-Ciclopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,

- 15
- 2-tert-Butil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-Isopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-(Ciclopropilmetil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 6-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-2-(fenoximetil)pirimidin-4-amina,
  - 2-Ciclopropil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,

- 20
- 2-tert-Butil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-Isopropil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 6-((3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il)-2-(fenoximetil)pirimidin-4-amina,
  - 6-(3-Aminoazetidín-1-il)-2-isobutilpirimidin-4-amina,
  - 2-Isobutil-6-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,

- 25
- 6-((3R)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-isobutilpirimidin-4-amina,
  - 2-Ciclobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-Ciclobutil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-Ciclopentil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-Ciclopentil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,

- 30
- 2-(2,2-Dimetilpropil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-(2,2-Dimetilpropil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-(2-Ciclopentiletil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-Ciclohexilmetil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina,
  - 2-Ciclopropilmetil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,

- 2-Ciclohexil-6-(3-(metilamino)azetidina-1-il)pirimidina-2,4-diamina,
- 2-Ciclohexil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-il)pirimidina-2,4-diamina,
- 2-(4-Fluorobencil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-il)pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- 5 • N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina tartrato,
- N<sup>4</sup>-Isobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina
- N-Isobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-il]pirimidina-4-amina,
- N-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-il]pirimidina-4-amina,
- 10 • N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-Ciclopropil-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-Ciclobutil-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- 6-(3-Metilamino-azetidina-1-il)-N<sup>4</sup>-(3,3,3-trifluoro-propil)-pirimidina-2,4-diamina,
- 15 • N<sup>4</sup>-Ciclopropilmetil-6-(3-metilamino-azetidina-1-il)-pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(3,3-Dimetil-butil)-6-(3-metilamino-azetidina-1-il)-pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(3-Fluoro-bencil)-6-(3-metilamino-azetidina-1-il)-pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-Ciclopentilmetil-6-(3-metilamino-azetidina-1-il)-pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-Isobutil-6-[3-(metilamino)azetidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- 20 • 6-[3-(Metilamino)azetidina-1-il]-N<sup>4</sup>-propil-pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(2-Metoxibencil)-6-[3-(metilamino)azetidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3R)-3-metilpiperazina-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-Etil-6-(4-metilpiperazina-1-il)pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-(4-metilpiperazina-1-il)pirimidina-2,4-diamina,
- 25 • 6-[3-(Metilamino)azetidina-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilbutil)pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(2,5-Difluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(2,3-Difluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-Butil-6-[3-(metilamino)azetidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidina-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilciclopropil)pirimidina-2,4-diamina,
- 30 • N<sup>4</sup>-Isobutil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-(3-pirrolidina-1-il-azetidina-1-il)pirimidina-2,4-diamina,
- N<sup>4</sup>-Biciclo[1.1.1]pent-1-il-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- 6-[3-Metil-3-(metilamino)azetidina-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidina-2,4-diamina,



- N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-(3-pirrolidin-1-il-azetidín-1-il)pirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(isopropilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-(tert-Butil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pyrrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
- 5
- 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(1-metilciclopropil)pirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-(tert-Butil)-6-[(4aS\*,7aS\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-piperazin-1-ilpirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina clorhidrato,
  - N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3aR\*,7aS\*)-octahidro-5H-pirrol[3,2-c]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina,
- 10
- 6-Piperazin-1-il-N<sup>4</sup>-propilpirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[4aR,7aR]-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-isopropil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,
- 15
- 4-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-6-(4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-amina,
  - N<sup>4</sup>-(Ciclopentilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina,
  - N<sup>4</sup>-Ciclobutil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,
  - 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidina-2,4-diamina, y
  - N<sup>4</sup>-Etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidina-2,4-diamina.
- 20
2. El antagonista selectivo del receptor H4 de histamina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho al menos un síntoma de trastornos vestibulares se selecciona del grupo que consiste en vértigo, mareos, desequilibrio, y náuseas.
3. El antagonista selectivo del receptor H4 de histamina para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el vértigo es un vértigo paroxístico benigno o vértigo episódico familiar.
- 25
4. El antagonista selectivo del receptor H4 de histamina para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho trastorno vestibular se selecciona de neuritis vestibular, ataque de la enfermedad de Meniere, edema endolinfático, fistula perilinfática, trauma en la cabeza con trastornos vestibulares, hemorragia laberíntica, infección laberíntica crónica o aguda, laberíntica serosa, barotraumatismo con trastornos vestibulares, síndromes vestibulares después de la enfermedad autoinmune del oído interno, migraña vestibular, síndromes vestibulares después de los
- 30
- tratamientos quirúrgicos del oído medio, saco endolinfático o tumores del ángulo pontocerebelosos, canalopatías del oído interno, enfermedad crónica de Meniere, schwannomas vestibulares, presbivestibulia, y ataxia vestibular.
5. El antagonista selectivo del receptor H4 de histamina para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la administración a través de la membrana timpánica o para la administración sistémica.
- 35
6. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista selectivo del receptor H4 de histamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento y/o la prevención de al menos un síntoma de trastornos vestibulares.

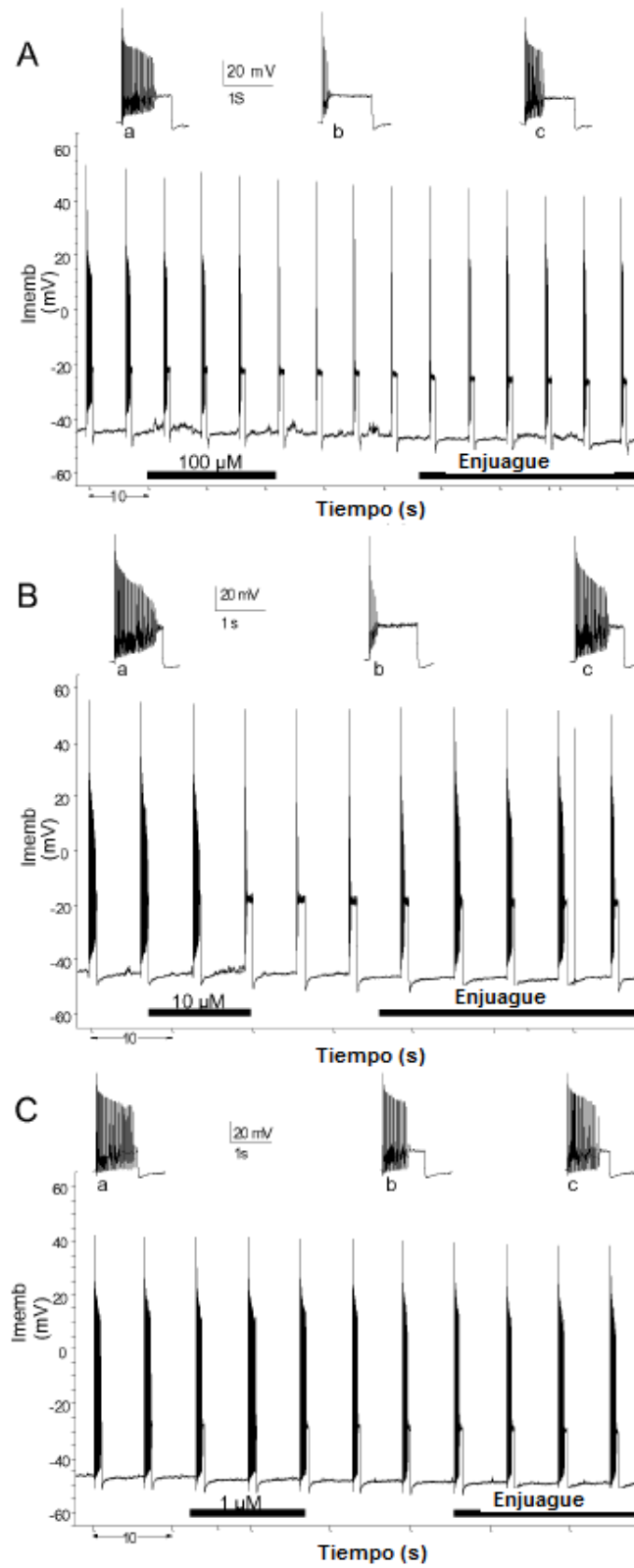


Figura 1

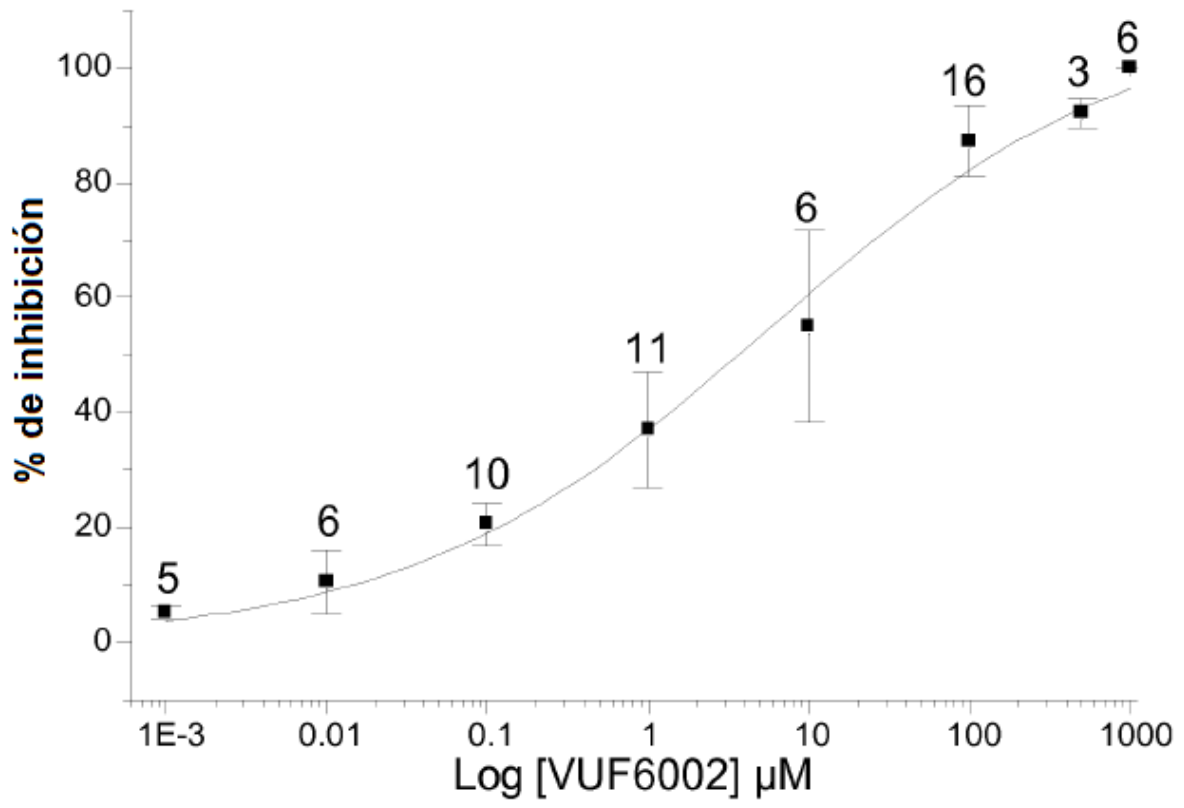
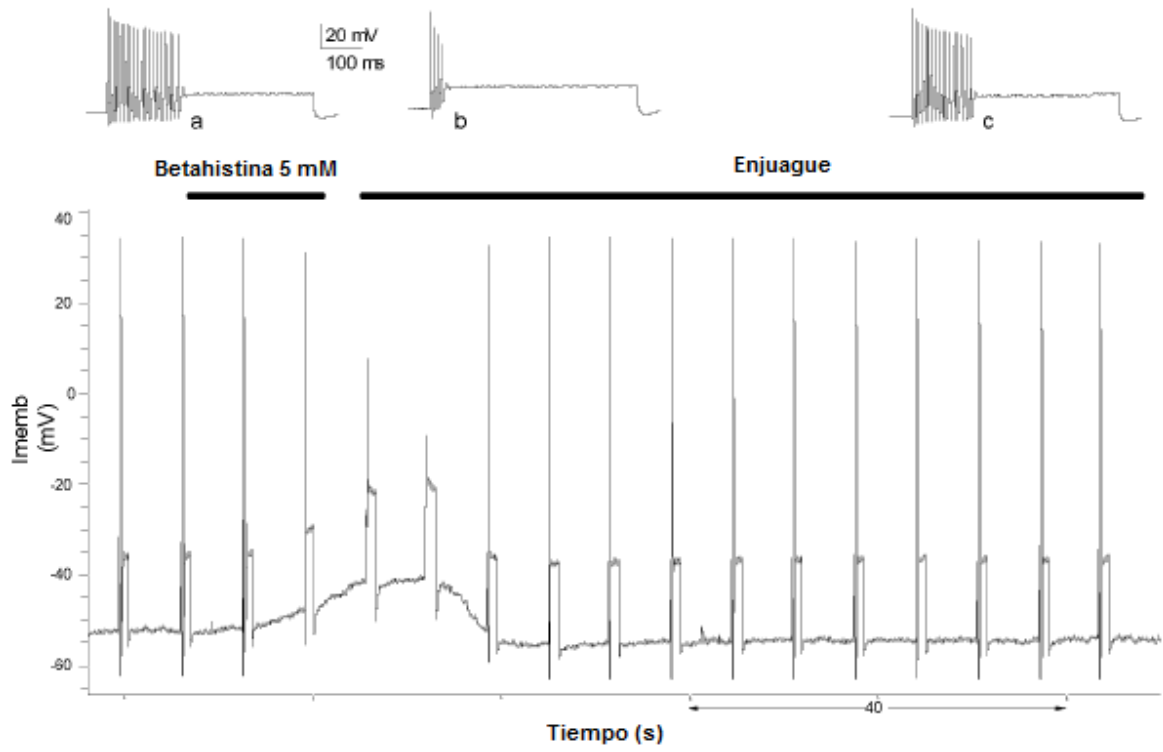


Figura 2



**Figura 3**

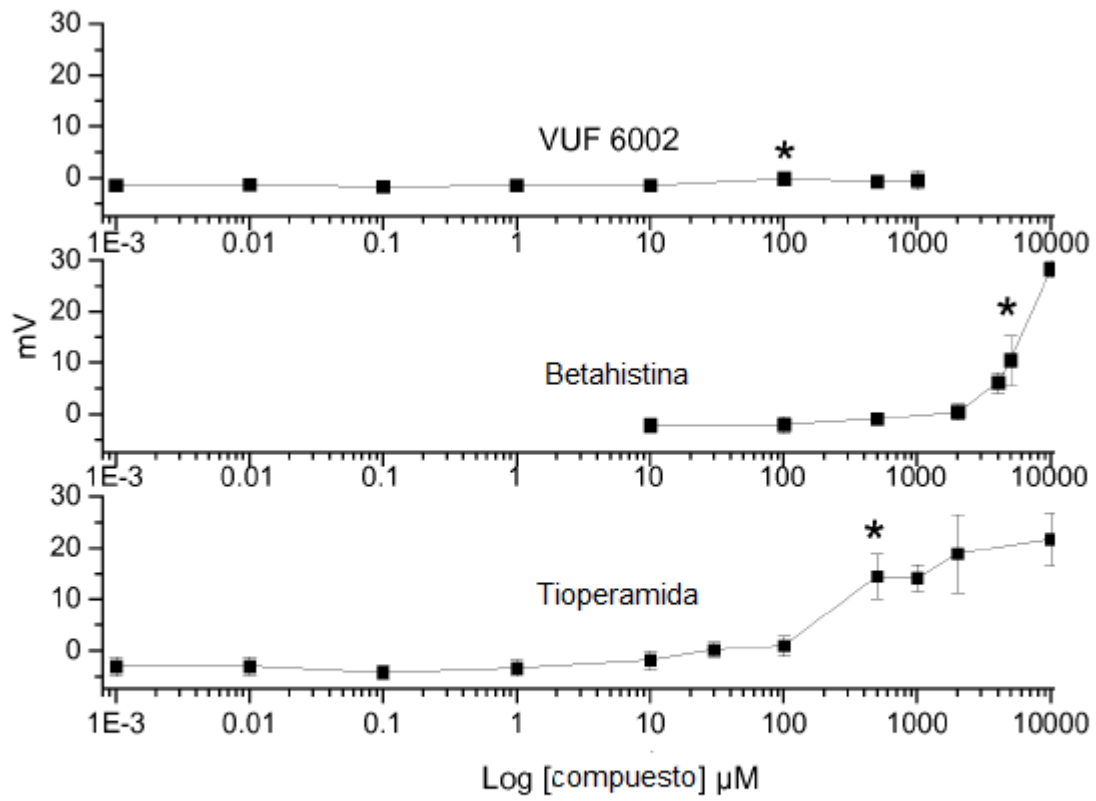


Figura 4