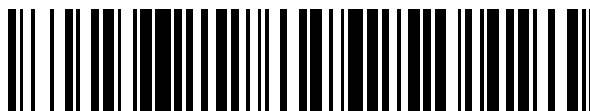


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 214**

51 Int. Cl.:

C07D 311/24 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2010 PCT/US2010/022495**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.08.2010 WO10088455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2010 E 10736439 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2391618**

54 Título: **Derivados de cromolina y métodos relacionados de formación de imágenes y tratamiento**

30 Prioridad:

29.01.2009 US 148245 P

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

28.11.2019

73 Titular/es:

**THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
(100.0%)**

**55 Fruit Street
Boston, MA 02114, US**

72 Inventor/es:

**ELMALEH, DAVID, R. y
SHOUP, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

Observaciones:

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

ES 2 733 214 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

Derivados de cromolina y métodos relacionados de formación de imágenes y tratamiento

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/148.245, presentada el jueves 29 de enero de 2009.

10 DECLARACIÓN CON RESPECTO A LA INVESTIGACIÓN O DESARROLLO CON FONDOS FEDERALES

No aplicable.

15 Campo de la invención

La invención se refiere, en general, a compuestos para su uso en la formación de imágenes médicas y el tratamiento de enfermedades. En particular, la invención se dirige a los derivados de cromolina para su uso en la formación de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y métodos relacionados de diagnóstico y tratamiento terapéutico.

20 Antecedentes de la invención

La enfermedad de las arterias coronarias es la principal causa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos y en la mayoría de los países desarrollados. La aterosclerosis y sus complicaciones, tales como el infarto de miocardio y la apoplejía, son los principales responsables de la enfermedad de las arterias coronarias. En conjunto, la aterosclerosis representa al menos el cuarenta y tres por ciento de todas las muertes en Estados Unidos que afectan a más de 60 millones de personas (1).

Los avances en la ciencia básica indican que la enfermedad de las arterias coronarias es un proceso inflamatorio, caracterizado por una ciclo largo de irritación, lesión, cicatrización y nueva lesión de las células endoteliales de las arterias. Cada vez hay más evidencias de que los mastocitos se encuentran en las diversas etapas de la aterosclerosis, la inflamación coronaria y la isquemia cardíaca (2-7). Los mastocitos, ubicados en el tejido conjuntivo, desempeñan un papel importante para ayudar al sistema inmunitario a defender a los tejidos de la enfermedad activando la liberación de mediadores intracelulares (desgranulación), así como la atracción de otros jugadores clave del sistema de defensa inmunológico a zonas del cuerpo donde se necesitan. En respuesta a la lesión vascular, los mastocitos cardíacos interactúan con las lipoproteínas para administrar los lípidos a los macrófagos y para liberar una gran variedad de citocinas que afectan a las células musculares lisas y a los linfocitos T. Este proceso puede convertirse en las lesiones oclusivas más avanzadas y complejas, denominadas placas fibrosas. Otros mediadores proinflamatorios liberados por los mastocitos son la histamina, que puede constreñir las coronarias y las citocinas IL-6 e IFN-gamma, que inducen la degradación de la matriz extracelular y la muerte de células musculares lisas en la pared de la aorta, debilitando las paredes y permitiendo que se dilaten. Por consiguiente, la respuesta inflamatoria estimula la disfunción endotelial que causa la migración y la proliferación de células musculares lisas que se mezclan en la zona de la inflamación para formar placas fibrosas y lesiones complicadas.

El cromoglicato disódico, denominado "cromolina", es la sal disódica del ácido cromoglicico. Se usa como medicación antiinflamatoria. La cromolina se describe en la bibliografía como un estabilizador de mastocitos, ya que funciona al prevenir la liberación de mediadores tales como la histamina química vasoactiva y proarritmogénica y las citocinas de los mastocitos, estabilizando así las células inflamatorias. Se cree que la prevención de la liberación del mediador es el resultado del bloqueo indirecto de la entrada de iones de calcio en la membrana de los mastocitos sensibilizados. También se ha demostrado que la cromolina inhibe el movimiento de otras células inflamatorias tales como los neutrófilos, eosinófilos y monocitos (8).

Estudios recientes en ratones han demostrado que la activación sistémica de los mastocitos durante la aterogénesis conduce a la formación de placa (9). Además, el tratamiento de los animales con el estabilizador de los mastocitos cromolina evitó la expansión de la placa inducida por dinitrofenil-albúmina. En otro estudio, se estudió la activación de los mastocitos cardíacos en ratones después de la inflamación coronaria relacionada con el estrés (10). Los mastocitos activados se encontraron adyacentes a los vasos ateroscleróticos. En ratones tratados con cromolina, la liberación de la citocina proinflamatoria interleucina-6 (IL-6) presente en los mastocitos, se inhibió parcialmente.

Hay cada vez más evidencias de que los mastocitos cardíacos activados se aumentan en asociación con la inflamación coronaria, infarto de miocardio, así como miocardiopatía isquémica. Por otra parte, los mastocitos pueden favorecer la formación de lesiones ateroscleróticas humanas que causan disfunción endotelial de las arterias del corazón que conduce a la acumulación de placa. Dado que las dianas de cromolina sensibilizan a los mastocitos, un análogo de cromolina marcado podría servir como una sonda de diagnóstico para la detección precoz de la enfermedad de las arterias coronarias.

Como puede apreciarse, sería deseable obtener nuevos agentes de formación de imágenes útiles para detectar enfermedades degenerativas en sujetos humanos. En particular, las sondas novedosas de formación de imágenes que se asocian con marcadores de inflamación tales como los mastocitos facilitarían la detección precoz de enfermedades inflamatorias tales como la aterosclerosis mediante la utilización de enfoques no invasivos, tales como la formación de imágenes por PET o MRI. Dichos nuevos compuestos también pueden proporcionar beneficios terapéuticos inesperados para el tratamiento de afecciones que incluyen, pero sin limitación, inflamación, infección, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

En el documento WO 2008/013799 A2, se proporcionan un método de tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares mediante la administración de compuestos que estabilizan los mastocitos y una composición terapéutica que tiene tanto un estabilizador de mastocitos como instrucciones para administrar este estabilizador a un paciente.

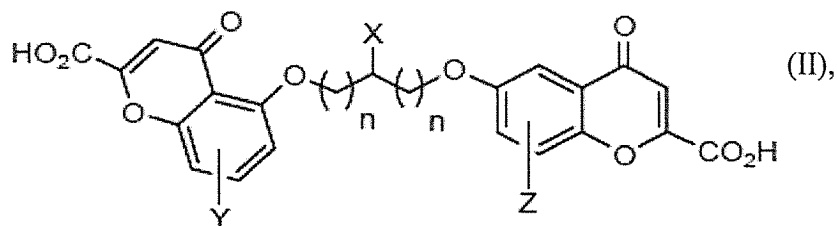
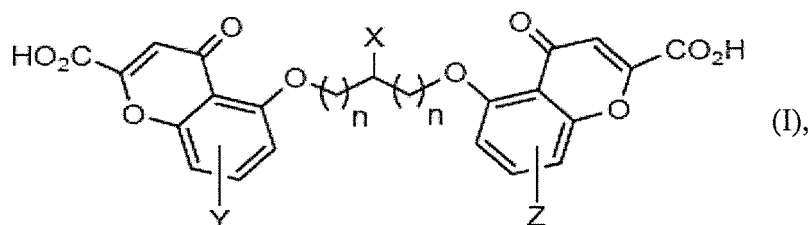
En el documento WO 90/09789, se proporciona un método para la selección de terapias con utilidad en impedir la formación de amiloide y en el tratamiento de la amiloidosis cerebral, que se caracteriza por la presencia de cantidades anormales de proteína β amiloide.

Sumario de la invención

El ámbito de la presente invención está definido por las reivindicaciones anexas, y cualquier información que no se encuentre en las reivindicaciones se proporciona solo a efectos informativos. Otros aspectos son los que se exponen a continuación.

Los inventores demuestran en el presente documento la síntesis y el uso de nuevos derivados de cromolina. Por consiguiente, la invención proporciona agentes de formación de imágenes adecuados para los sitios de formación de imágenes de actividad inflamatoria, incluyendo placas ateroscleróticas en el corazón, en el cerebro y en la arteria carótida, y placas de β -amiloides en el cerebro. Además, la invención proporciona compuestos que proporcionan efectos terapéuticos en el tratamiento de diversas afecciones, incluyendo, pero sin limitación, inflamación, infección, placa aterosclerótica y enfermedad de Alzheimer.

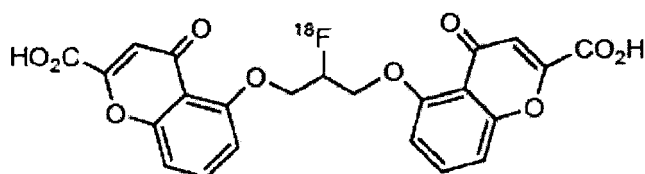
En un primer aspecto, la presente divulgación describe un compuesto que tiene la fórmula:



o un éster o una sal de (I) o (II);

en la que: X es OH, alcoxilo C_1-C_6 , ^{18}F o ^{19}F ; Y y Z se seleccionan independientemente entre un alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halógeno, una amina C_1-C_6 sustituida o no sustituida, ^{18}F , ^{19}F o H; y n es 1, 2 o 3; y en la que, para la estructura (I), si las n son ambas 1 e Y y Z son ambos H, X no es OH.

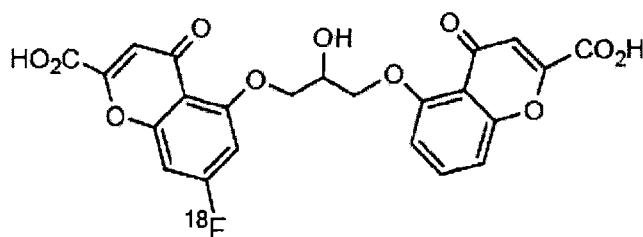
En determinadas realizaciones, X es ^{18}F o ^{19}F y, más preferentemente, Y y Z son hidrógeno. Un compuesto particularmente preferido tiene la estructura:



(Compuesto A);

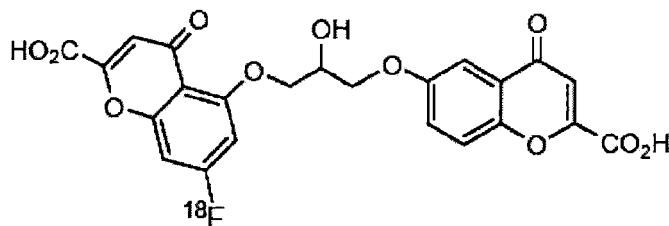
o es una sal o un éster del mismo.

- 5 En otra realización, al menos uno de Y y Z es ^{18}F o ^{19}F y, más preferentemente, X es OH. Los compuestos particularmente preferidos tienen las estructuras:



;

- 10 o



;

o son sales o ésteres correspondientes de los mismos.

- 15 En una realización alternativa, el compuesto carece de un radiomarcador y, preferentemente, X es OH e Y y Z son hidrógeno, excepto que, en dicha realización que comprende la estructura (I), en la que X es OH e Y y Z son hidrógeno, ambos n no pueden ser 1.

- 20 Algunos compuestos preferidos de la invención, en particular con fines de formación de imágenes, se localizan en las placas ateroscleróticas del corazón, del cerebro y/o de la arteria carótida de un sujeto, o en las placas de β -amiloide del cerebro de un sujeto.

- 25 En otro aspecto, los compuestos de la invención se proporcionan en forma de una dosis farmacéuticamente apropiada de uno o más de los compuestos descritos y reivindicados en el presente documento formulados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 Como puede apreciarse, los compuestos de la invención son útiles para la formación de imágenes en otras modalidades, además de en la formación de imágenes de PET. Los compuestos ilustrativos pueden estar opcionalmente marcados isotópicamente con isótopos tales como el isótopo ^{19}F o el isótopo ^{13}C para facilitar la formación de imágenes mediante resonancia magnética nuclear (MRI).

- 35 En otro aspecto más de la invención, se proporciona un método para proporcionar una exploración mediante tomografía de emisión de positrones (PET) de un sujeto. Dicho método incluye las etapas de: (a) administrar a un sujeto un compuesto que contiene un marcador de ^{18}F como se describe y se reivindica en el presente documento; y (b) formar imágenes de rayos gamma emitidos debido al compuesto dentro del sujeto para proporcionar una exploración de PET del compuesto contenido en el sujeto.

- 40 En los procedimientos preferidos, la presencia, la ausencia o el nivel del compuesto dentro del sujeto es indicativo de una estado patológico que incluye, pero sin limitación, placa aterosclerótica presente alternativamente en el corazón, el cerebro o la arteria carótida del sujeto.

El sujeto es preferentemente un animal vivo, lo más preferentemente un ser humano.

El compuesto se administra normalmente al sujeto a través de inyección intravenosa (IV).

En determinados métodos alternativos, una etapa adicional de formación de imágenes de contraste del sujeto mediante resonancia magnética (MRI) o tomografía computarizada de rayos X (TC).

5 En otra realización más, la invención proporciona un método para proporcionar una imagen de resonancia magnética de un sujeto. Dicho método incluye las etapas de: (a) administrar a un sujeto un compuesto que contenga un marcador de ^{18}F de acuerdo con a la presente invención; y (b) formar imágenes del sujeto para obtener una imagen de resonancia magnética del compuesto contenido dentro del sujeto.

10 La presencia, la ausencia o el nivel del compuesto dentro del sujeto es indicativo de un estado patológico, preferentemente, de placa aterosclerótica presente en el corazón, el cerebro o la arteria carótida del sujeto.

15 La invención abarca además compuestos para su uso en métodos de tratamiento, incluyendo el tratamiento de placa aterosclerótica en un sujeto. Dicho método incluye etapas de administrar a un sujeto una dosis eficaz de un compuesto de la invención, por lo que la placa aterosclerótica se trata en el sujeto.

20 En un método alternativo, la invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que incluye las etapas de administrar a un sujeto una dosis eficaz de un compuesto de la invención, mediante el que se trata la enfermedad de Alzheimer en el sujeto.

25 La invención también proporciona nuevos métodos para preparar de manera eficaz compuestos fluorados. Dichos métodos proporcionan una síntesis y una purificación más rápidas de lo que se ve en los métodos convencionales. Por consiguiente, los métodos son particularmente adecuados para compuestos fluorados con flúor radiomarcado para su uso en aplicaciones de formación de imágenes.

30 En algunas realizaciones de un método de preparación, se pone en contacto una fracción de fluoruro con un compuesto orgánico que tiene una fracción de triflato o tosilato en un átomo de carbono alifático en condiciones anhidras o apróticas. En dichas condiciones, la fracción de fluoruro actúa como un nucleófilo y el triflato o tosilato actúa como un grupo saliente en una reacción de sustitución nucleófila, dando lugar a la fluoración del compuesto orgánico. Preferentemente, la fracción de fluoruro usada en el método es F-18.

35 En ciertas de estas realizaciones, el compuesto orgánico en contacto con la fracción de fluoruro es 1,3-bis[(tolilsulfonil)oxi]-2-[(trifluorometil)sulfonil]oxi-propano, y el producto resultante se hace reaccionar después con otros compuestos para proporcionar un derivado de cromolina fluorada. En una realización, se proporcionan derivados de cromolina en los que X de su estructura (I) o estructura (II) anterior es un átomo de flúor. Preferentemente, el átomo de flúor es F-18 radiomarcado.

40 En otras realizaciones más de un método de preparación, se pone en contacto una fracción de fluoruro en condiciones anhidras o apróticas con un compuesto orgánico que tiene un anillo aromático activado en el que el anillo aromático está enlazado a un grupo nitro, un ion amonio sustituido, un ion sulfonio sustituido, un ion fosfonio sustituido o un halógeno. En dichas condiciones, la fracción fluoruro se intercambia por el grupo nitro, ión amonio sustituido, ion sulfonio sustituido, ion fosfonio sustituido o halógeno, dando lugar a la fluoración del compuesto orgánico en el anillo aromático. Preferentemente, la fracción de fluoruro usada en el método es F-18.

45 En ciertas de estas realizaciones, el compuesto orgánico en contacto con la fracción de fluoruro es una sal de amonio sustituida a base de derivado de cromolina, en la que el átomo de nitrógeno del ion amonio sustituido está unido a un anillo aromático del derivado de cromolina. En algunas de dichas realizaciones, se proporcionan derivados de cromolina en los que Y o Z de su estructura (I) o estructura (II) anterior es un átomo de flúor. Preferentemente, el átomo de flúor es F-18 radiomarcado.

50 Como es evidente, la invención también contempla el uso de un compuesto como se describe y se reivindica en el presente documento para la fabricación de una dosis inyectable para la formación de imágenes *in vivo* de un sujeto, así como un medicamento para el tratamiento de enfermedades tales como la placa aterosclerótica y la enfermedad de Alzheimer. Además, la invención abarca el uso de los presentes compuestos en la formación de imágenes *in vivo* de un sujeto y el tratamiento de afecciones patológicas.

60 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes después de la revisión de la memoria descriptiva, de las reivindicaciones y de los dibujos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra la biodistribución del Compuesto A de cromolina tras la inyección intravenosa en ratones.

Descripción detallada de la invención**I. EN GENERAL**

5 Antes de describir los presentes materiales y métodos, se entiende que la presente invención no se limita a una determinada metodología, protocolos, materiales y reactivos descritos, pues estos pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene el fin de describir realizaciones particulares únicamente, y no pretende limitar el alcance de la descripción y en las reivindicaciones. Por consiguiente, por las solicitudes no provisionales presentadas posteriormente.

10 Cabe destacar que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural, salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Del mismo modo, los términos "un" (o "una"), "uno/a o más" y "al menos uno/a" se pueden usar indistintamente en el presente documento. La expresión "que comprende/n" y las variaciones de la misma no tienen un significado limitante cuando estas expresiones aparecen en la presente memoria descriptiva deben tomarse como indicativas de la nivel de experiencia en la técnica. No debe interpretarse que nada en el presente documento sea un reconocimiento de que las expresiones "que comprende/n", "que incluye/n" y "que tiene/n" se pueden usar indistintamente.

15 Salvo que se defina de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que el experto en la materia a la que pertenece la presente invención entiende comúnmente. Aunque pueden utilizarse en la práctica o el ensayo de la presente invención cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, ahora se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las referencias citadas en la presente memoria descriptiva deben tomarse como indicativas de la nivel de experiencia en la técnica. No debe interpretarse que nada en el presente documento sea un reconocimiento de que la invención no tenga derecho a antedatar tal divulgación en virtud de una invención anterior.

20 La terminología como se expone en el presente documento es para la descripción únicamente de las realizaciones, y no se debe interpretar como una limitación de la invención en su conjunto. A menos que se especifique de otro modo, "un", "uno", "uno", "una", "el", "la", y "al menos un/a" se usan indistintamente, y significa uno/a o más de uno/a.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo orgánico" se usa para el fin de la presente invención para indicar un grupo hidrocarburo que se clasifica como un grupo alifático, un grupo cíclico o una combinación de grupos alifáticos y cíclicos (por ejemplo, grupos alquilo y alqueno). En el contexto de la presente invención, los grupos orgánicos adecuados para los derivados de cromolina de la presente invención son aquellos que no interfieren en la actividad de formación de imágenes de derivados de cromolina. En el contexto de la presente invención, la expresión "grupo alifático" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado saturado o insaturado. Esta expresión se usa para abarcar grupos alquilo, alqueno y alqueno, por ejemplo.

30 Como se usa en el presente documento, los términos "alquilo", "alqueno" y el prefijo "alq" incluyen grupos de cadena lineal y grupos de cadena ramificada. A menos que se especifique de otro modo, estos grupos contienen de 1 a 20 átomos de carbono, con grupos alqueno que contienen de 2 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, estos grupos tienen un total de, como máximo, 10 átomos de carbono, como máximo, 8 átomos de carbono, como máximo, 6 átomos de carbono, o como máximo, 4 átomos de carbono.

35 El término "heterocíclico" incluye anillos o sistemas anulares de cicloalquilo o cicloalqueno no aromático anillos que contienen al menos un heteroátomo por anillo (por ejemplo, O, S, N).

40 A menos que se especifique de otro modo, "alqueno" y "alqueno" son las formas divalentes de los grupos "alquilo" y "alqueno" definidos anteriormente. Los términos, "alqueno" y "alqueno" se usan cuando "alqueno" y "alqueno", respectivamente, están sustituidos. Por ejemplo, un grupo arilalqueno comprende una fracción alqueno a la que está unida un grupo arilo.

45 El término "haloalquilo" incluye grupos que están sustituidos por uno o más átomos de halógeno, incluyendo grupos perfluorados. Esto también es válido para otros grupos que incluyen el prefijo "halo-". Son ejemplos de grupos haloalquilo adecuados difluorometilo, trifluorometilo y similares. Los "halógenos" son elementos que incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

50 El término "arilo" como se usa en el presente documento incluye hidrocarburos aromáticos o sistemas anulares monocíclicos o policíclicos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fluorenilo e indenilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos arilo incluyen anulenos aromáticos, grupos arilo condensados y grupos heteroarilo. Los grupos arilo también se denominan en el presente documento anillos arilo.

A menos que se indique otra cosa, el término "heteroátomo" se refiere a los átomos O, S o N.

55 El término "heteroarilo" incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo por anillo (por ejemplo, O, S, N). En algunas realizaciones, el término "heteroarilo" incluye un anillo o sistema anular que

contiene de 2 a 12 átomos de carbono, de 1 a 3 anillos, de 1 a 4 heteroátomos y O, S y/o N como heteroátomos. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, tienilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, benzoxazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, purinilo, quinazolinilo, pirazinilo, 1-oxidopiridilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, etc.

Los términos "arileno" y "heteroarileno" son las formas divalentes de los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos anteriormente. Los términos "arilenilo" y "heteroarilenilo" se usan cuando "arileno" y "heteroarileno", respectivamente, están sustituidos. Por ejemplo, un grupo alquilarileno comprende una fracción arileno a la que está unido un grupo alquilo.

La expresión "anillo arilo condensado" incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos condensados. Los ejemplos de anillos de arilo condensados incluyen benzo, nafto, fluoreno e indeno.

El término "anuleno" se refiere a grupos arilo que son hidrocarburos monocíclicos completamente conjugados. Los ejemplos de los anulenos incluyen ciclobutadieno, benceno y ciclooctatetraeno. Los anulenos presentes en un grupo arilo normalmente tendrán uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con otros átomos tales como carbono.

Cuando un grupo está presente más de una vez en cualquier fórmula o esquema descrito en el presente documento, cada grupo (o sustituyente) se selecciona de forma independiente, ya sea explícitamente o no. Por ejemplo, para la fórmula $-C(O)NR_2$, cada uno de los dos grupos R se selecciona independientemente.

Como medio para simplificar la descripción y mención de cierta terminología usada a lo largo de la presente solicitud, los términos "grupo" y "fracción" se usan para diferenciar entre especies químicas que permiten la sustitución o que pueden ser sustituidas y aquellas que, en una realización particular de la invención, no permiten la sustitución o que pueden no estar sustituidas. Por consiguiente, cuando se utiliza el término "grupo" para describir un sustituyente químico, el material químico descrito incluye el grupo no sustituido y ese grupo con átomos de O, N, S, Si o F no peroxidicos, por ejemplo, por ejemplo, tanto en la cadena como en los grupos carbonilo u otros sustituyentes convencionales. Cuando se utiliza el término "fracción" para describir un sustituyente o compuesto químico, solo se pretende incluir un material químico no sustituido. Por ejemplo, se pretende que la expresión "grupo alquilo" incluya no solo sustituyentes alquilo de hidrocarburo saturado de cadena abierta, tales como metilo, etilo, propilo, *Terc-butilo*, *-butilo*, y similares, sino también sustituyentes alquilo portadores de otros sustituyentes conocidos en la técnica, tales como hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, átomos de halógeno, ciano, nitro, amino, carboxilo etc. Por lo tanto, "grupo alquilo" incluye grupos éter, haloalquilos, nitroalquilos, carboxialquilos, hidroxialquilos, sulfoalquilos, etc. Por otro lado, La expresión "fracción alquilo" se limita a la inclusión de solo sustituyentes alquilo de hidrocarburos saturados de cadena abierta puros, tales como metilo, etilo, propilo, *terc-butilo*, y similares.

La invención es inclusiva de los compuestos descritos en el presente documento en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluyendo isómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros), tautómeros, sales, solvatos, polimorfos, y similares. En particular, si un compuesto es ópticamente activo, la invención incluye específicamente cada uno de los enantiómeros del compuesto así como mezclas racémicas de los enantiómeros. Debe entenderse que el término "compuesto" incluye todas y cada una de dichas formas, ya sea explícitamente o no (aunque a veces, las "sales" se expresan explícitamente).

"Farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento significa que el compuesto o la composición o el vehículo es adecuado para la administración a un sujeto para lograr los tratamientos descritos en el presente documento, sin efectos secundarios excesivamente perjudiciales a la luz de la necesidad del tratamiento.

II. LA INVENCION

En determinados aspectos, la invención se refiere a análogos de cromolina radiomarcados para la formación de imágenes médicas de sitios inflamatorios tales como las placas ateroscleróticas en el corazón, el cerebro o la arteria carótida de un sujeto. En otros aspectos, los presentes compuestos, en forma radiomarcada o no marcada, son agentes de tratamiento para diversas enfermedades que incluyen, por ejemplo, placas ateroscleróticas y enfermedad de Alzheimer.

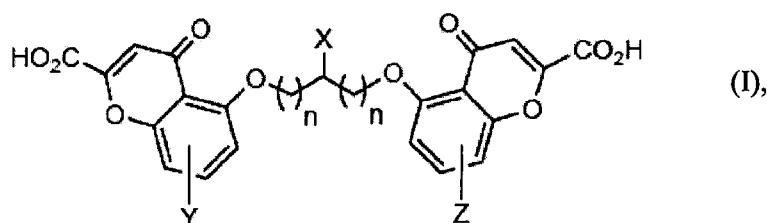
El cromoglicato disódico o, lo que a veces se denominó cromolina, es un medicamento anti-inflamatorio. La cromolina se conoce como un estabilizador de mastocitos y aparentemente funciona evitando la liberación de mediadores tales como la histamina química vasoactiva y proarritogénica, y citocinas de los mastocitos estabilizando así las células inflamatorias. Se cree que la prevención de la liberación del mediador es el resultado del bloqueo indirecto de la entrada de iones de calcio en la membrana de los mastocitos sensibilizados. También se ha demostrado que la cromolina inhibe el movimiento de otras células inflamatorias tales como los neutrófilos, eosinófilos y monocitos. Los presentes inventores describen en el presente documento la fabricación y el uso de nuevos análogos y nuevos análogos radiomarcados de cromolina para su uso como posibles agentes para el tratamiento, la formación de imágenes y biomarcadores para el seguimiento de la progresión, la eficacia del tratamiento y la prevención de la aterosclerosis, y la formación de placa β -amiloide. En determinadas realizaciones,

los análogos de cromolina son radiomarcadores con nucleidos que permiten la formación de imágenes de PET y MRI. La invención proporciona además métodos para la preparación y el uso de los compuestos para dirigirse y tratar la infección activa y otros procesos inflamatorios, tales como la aterosclerosis o, como alternativa, la enfermedad de Alzheimer.

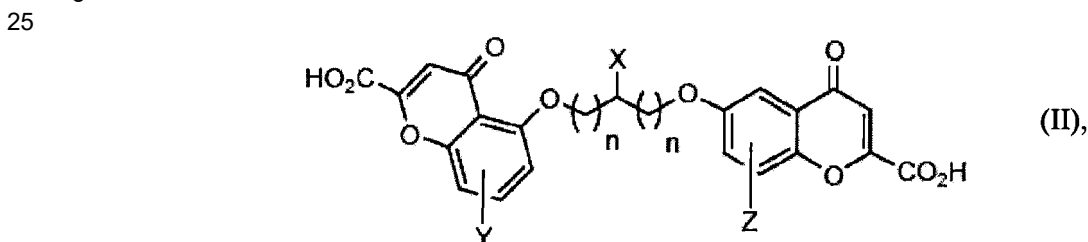
5 Como puede apreciarse, los compuestos de la presente invención pueden usarse para varios fines. Por ejemplo, los compuestos descritos son una posible herramienta de investigación para estudios en animales; un agente de diagnóstico para los profesionales del campo clínico; un biomarcador para estudios de biología; una posible clase de fármacos para tratar la aterosclerosis o la enfermedad de Alzheimer; una sonda de formación de imágenes de MRI para la aterosclerosis o el Alzheimer (por ejemplo, un compuesto que contiene al menos un átomo de flúor que es un isótopo ^{19}F); y una sonda de PET para el diagnóstico de la aterosclerosis o del Alzheimer (por ejemplo, un compuesto que contiene al menos un átomo de flúor que es un isótopo ^{18}F o, como alternativa, al menos un átomo de carbono que es un isótopo ^{13}C).

15 Cabe esperar que los derivados de cromolina sean beneficiosos para su uso en los métodos de formación de imágenes de la invención. Como se usa en el presente documento, la expresión "derivado de cromolina" se usa indistintamente con la expresión "análogo de cromolina".

20 Se prefieren los derivados de cromolina que presentan cualidades mejoradas de formación de imágenes. Los derivados de cromolina de la divulgación, en general, están englobados por compuestos que tienen la fórmula:



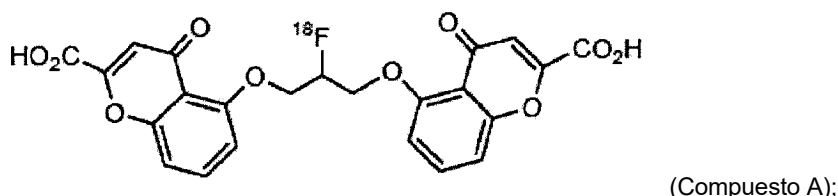
o



o ésteres o sales de (I) o (II);

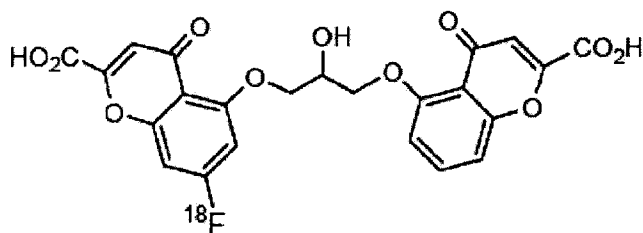
30 en la que: X es OH, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ^{18}F o ^{19}F ; Y y Z se seleccionan independientemente entre un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, una amina $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituida o no sustituida, ^{18}F , ^{19}F o H; y n es 1, 2 o 3; y en la que, para la estructura (I), si las n son ambas 1 e Y y Z son ambos H, X no es OH.

35 En determinadas realizaciones, X es ^{18}F o ^{19}F y, más preferentemente, Y y Z son hidrógeno. Un compuesto particularmente preferido tiene la estructura:



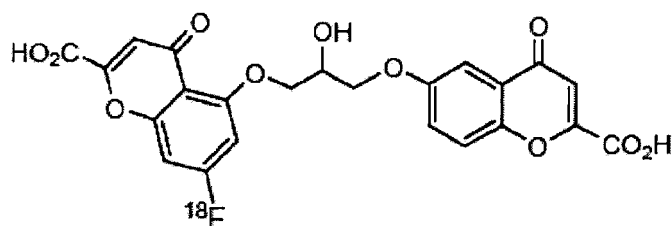
o es una sal o un éster del mismo.

40 En otra realización, al menos uno de Y y Z es ^{18}F o ^{19}F y, más preferentemente, X es OH. Los compuestos particularmente preferidos tienen las estructuras:



(Compuesto B);

o



(Compuesto C);

5

o sus ésteres o sales correspondientes.

En una realización alternativa, el compuesto carece de un radiomarcador y, preferentemente, X es OH e Y y Z son hidrógeno, excepto que, en dicha realización que comprende la estructura (I), en la que X es OH e Y y Z son hidrógeno, ambos n no pueden ser 1.

10

Algunos compuestos preferidos de la invención, en particular con fines de formación de imágenes, se localizan en las placas ateroscleróticas del corazón, del cerebro y/o de la arteria carótida de un sujeto.

15

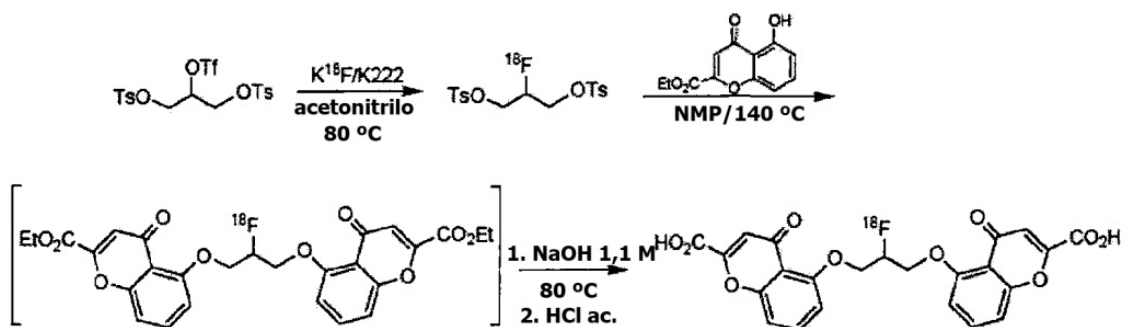
Un intervalo de dosificación preferido de los presentes compuestos para la administración a animales, incluyendo los seres humanos, es de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. Específicamente, para las imágenes de PET y MRI, el intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. Basándose en estos parámetros, el experto no puede realizar más que la experimentación habitual para optimizar la dosificación para una determinada aplicación.

20

Los compuestos que carecen de radiomarcador son, por supuesto, útiles para los métodos de tratamiento reivindicados y desvelados en el presente documento. Los métodos específicos para sintetizar compuestos ilustrativos de acuerdo con la invención se exponen a continuación en el apartado de ejemplos. En general, los inventores usan nuevos enfoques de radiofluoración sintética para proporcionar los presentes compuestos. Los Esquemas I y II que se muestran a continuación ilustran realizaciones preferidas de los procesos de fabricación.

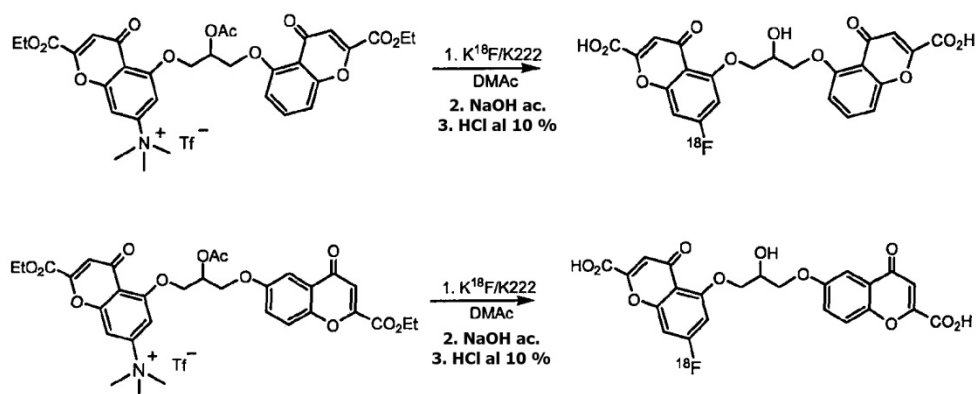
25

Radiofluoración- Esquema I



30

Radiofluoración aromática - Esquema II



5 En ciertas realizaciones dirigidas a formulaciones y a medicamentos para el tratamiento de enfermedades que incluyen, por ejemplo, la aterosclerosis o el Alzheimer, los compuestos de la invención se pueden proporcionar como sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan una fracción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, Por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

Los compuestos de la divulgación abarcan además ésteres de los compuestos descritos, en los que el hidrógeno ácido de una o más de las fracciones ácidas está sustituido por un grupo alquilo.

20 Cuando los compuestos de acuerdo con la invención tienen al menos un centro asimétrico, estos pueden existir, por consiguiente, en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir además como diastereoisómeros. Se ha de entender que la totalidad de dichos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción está comprendida dentro del alcance de la presente invención.

25 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o pulverizados líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. También se prevé que los compuestos de la presente invención se pueden incorporar a parches transdérmicos diseñados para administrar la cantidad apropiada del fármaco de una manera continua.

35 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea para un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el principio activo se dispersa uniformemente por la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitarias típicas contienen de 1 a 100 mg, por ejemplo, 1, 2, 5, 10, 25, 50 o 100 mg, del principio activo. Los comprimidos o las píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender una dosis interna y un componente de dosis exterior, estando esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirva para resistir la desintegración en el estómago y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o retarde la liberación. Pueden usarse una diversidad de materiales para dichas capas entéricas o

cubiertas, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

5 Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

15 Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles cuando se formulan en forma de una dosificación inyectable, que incluye un compuesto descrito y reivindicado en el presente documento en combinación con un sistema portador inyectable. Como se usan en el presente documento, las formas de dosificación inyectables y de infusión (es decir, las formas de dosificación parenteral) incluyen, aunque sin limitación, inyectables liposómicos o una vesícula de bicapa lipídica que tiene fosfolípidos que encapsulan una sustancia farmacológica activa. La inyección incluye un preparado estéril destinado a un uso parenteral.

20 Existen cinco clases distintas de inyecciones según lo definido por la USP: emulsiones, lípidos, polvos, soluciones y suspensiones. La inyección de emulsión incluye una emulsión que comprende un preparado estéril, libre de pirógenos, destinado a su administración por vía parenteral. El complejo lipídico y el polvo para inyección en solución son preparados estériles destinados a la reconstitución para formar una solución para un uso parenteral. El polvo para inyección en suspensión es un preparado estéril destinado a la reconstitución para formar una suspensión para un uso parenteral. El polvo liofilizado para inyección en suspensión liposomal es un preparado liofilizado estéril destinado a la reconstitución para su uso parenteral que se formula de una manera que permite la incorporación de liposomas, tal como una vesícula de doble capa lipídica que tiene fosfolípidos usados para encapsular una sustancia farmacéutica activa dentro de una bicapa lipídica o en un espacio acuoso, por lo que la formulación puede formarse después de la reconstitución. El polvo liofilizado para inyección en solución es una forma farmacéutica destinada a la solución preparada por liofilización ("criodesecación"), mediante lo que el proceso implica eliminar el agua de los productos en un estado congelado a presiones extremadamente bajas, y mediante la posterior adición de líquido crea una solución que se ajusta en todos los aspectos a los requisitos para las inyecciones. El polvo liofilizado para inyección en suspensión es un preparado líquido para uso parenteral que contiene sólidos suspendidos en un medio fluido adecuado, y se ajusta en todos los aspectos a los requisitos para suspensiones estériles, por lo que los agentes medicinales destinados a la suspensión se preparan mediante liofilización. La inyección en solución implica un preparado líquido que contiene una o más sustancias farmacológicas disueltas en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes miscibles entre sí que son adecuados para inyección. La inyección en solución concentrada implica un preparado estéril para uso parenteral que, al añadirse los disolventes adecuados, produce una solución que cumple en todos los aspectos con los requisitos para inyecciones. La inyección en suspensión implica un preparado líquido (adecuado para la inyección) que contiene partículas sólidas dispersas en una fase líquida, por lo que las partículas son insolubles y una fase oleosa se dispersa en una fase acuosa o viceversa. La inyección liposomal en suspensión es un preparado líquido (adecuado para inyección) que tiene una fase oleosa dispersada en una fase acuosa de manera que se forman liposomas (una vesícula de doble capa lipídica que normalmente contiene fosfolípidos usados para encapsular una sustancia farmacéutica activa dentro de una bicapa lipídica o en un espacio acuoso). La inyección sonicada en suspensión es un preparado líquido (adecuado para inyección) que contiene partículas sólidas dispersas en una fase líquida, por lo que las partículas son insolubles. Además, el producto puede sonicarse a medida que se burbujea un gas a través de la suspensión dando lugar a la formación de microesferas por las partículas sólidas.

50 El sistema portador parenteral incluye uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, tales como disolventes y codisolventes, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes emulsionantes, agentes quelantes, tampones, ajustadores de pH, antioxidantes, agentes reductores, los conservantes antimicrobianos, agentes de carga, protectores, ajustadores de la tonicidad y aditivos especiales.

55 Se prevé que los compuestos de acuerdo con la presente invención actúen como agentes de tratamiento para la inflamación, en particular, las placas ateroscleróticas, como se puede demostrar por los protocolos convencionales conocidos comúnmente en el campo. Por consiguiente, otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar la placa aterosclerótica en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una dosis eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, por lo que la placa aterosclerótica se trata en el sujeto. En el tratamiento de la placa aterosclerótica, el nivel de dosificación adecuado (es decir, una cantidad eficaz) es de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg al día, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg al día. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día o en forma continua.

65 Se prevé que los compuestos de acuerdo con la presente invención actúen como agentes de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, como se puede demostrar por los protocolos convencionales conocidos comúnmente en el campo. Por consiguiente, otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto de una dosis eficaz de un compuesto de la

invención, mediante el que se trata la enfermedad de Alzheimer en el sujeto. En el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, el nivel de dosificación adecuado (es decir, una cantidad eficaz) es de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg al día, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg al día. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día o en forma continua.

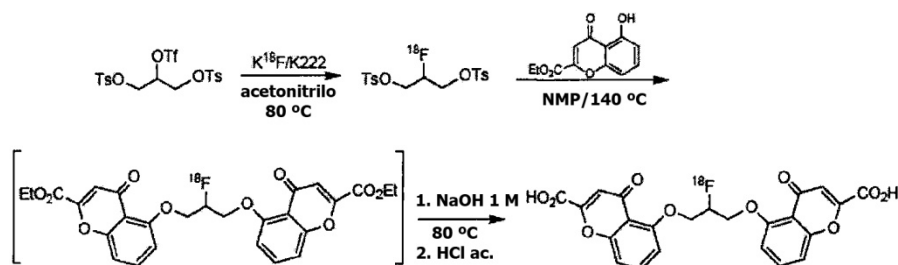
Los siguientes ejemplos se ofrecen, por supuesto, con fines meramente ilustrativos y no se pretende limitar con ellos el alcance de la invención de modo alguno. De hecho, Gracias a la descripción anterior y a los siguientes ejemplos, para los expertos en la materia serán evidentes varias modificaciones de la invención, más allá de las mostradas y descritas en el presente documento, y que se encontrarán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

III. Ejemplos

Ejemplo 1.

Síntesis de cromolina marcada con F-18

Radiofluoración.

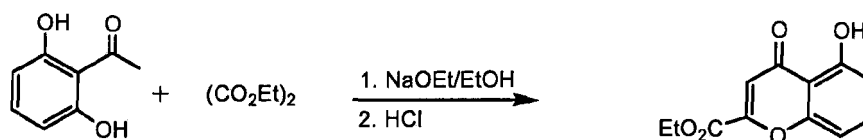


Ácido 5,5'-(2-[18F]fluoropropano-1,3-diil)bis(oxi)bis(4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico)

Se calentó un vial de reacción Wheaton de 5 ml que contenía 50 mCi de flúor-18 en 1 ml de agua enriquecida en ^{18}O , Kryptofix-2.2.2. (6 mg) y carbonato potásico (2 mg) a 120 °C y el disolvente se evaporó con ayuda de nitrógeno gaseoso. Se secó el complejo de K^{18}F /Kryptofix tres veces a 120 °C mediante la adición de 1 ml de acetonitrilo seguido de la evaporación del disolvente usando un flujo de nitrógeno. Se añadió una solución de 1,3-bis[tolilsulfonil]oxi]-2-[(trifluorometil)sulfonil]oxi-propano (4 mg) en acetonitrilo al vial, y se realizó la fluoración a 80 °C durante 10 min. Se pasó la solución de 2-[^{18}F]fluoropropano-1,3-ditosilato resultante (reacción del 90 %, radioTLC) a través de un gel de sílice SepPak usando cloruro de metileno en un vial que contenía K_2CO_3 (10 mg) y 5-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato de etilo (10 mg). Después de la retirada del disolvente, se añadió N-metil-2-pirrolidona (NMP) y la mezcla se calentó durante 20 min a 140 °C. Una vez enfriado, se añadió NaOH 1 M (100 μl) y la mezcla se calentó durante 10 min a 80 °C. La mezcla se diluyó con HCl 1 M (3 ml) y se pasó a través de un SepPak C-18. Los materiales polares se eluyeron con HCl 1 M y cromolina F-18 con acetonitrilo/PBS a 20:80 (1 ml). La cromolina F-18 se purificó mediante HPLC (Phenomenex Luna C18, 250 x 10 mm, gradiente: acetonitrilo del 0 al 40 % en tampón fosfato 20 mM, pH 6,5). Se evaporó el disolvente, se disolvió la actividad (5 mCi, EOB al 20 %) en solución salina y se filtró (Millex-GV de 0,22 μm). La síntesis se completó en 2 h y la pureza química fue superior al 95 %.

Ejemplo 2.

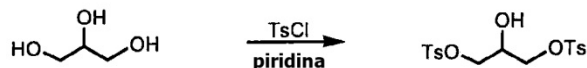
Síntesis de precursores



2-Carboxi-5-hidroxi-y-cromona

Se añadió una mezcla de 2,6-dihidroxiacetofenona (1,0 g, 6,6 mmol) y oxalato de etilo (0,15 g, 6,6 mmol) en éter (10 ml) a una solución de etóxido sódico (0,4 g de Na, 20 mmol) en etanol (15 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se filtró. La sal sódica precipitada se lavó con éter y se secó. Luego, se disolvió en agua y se acidificó con HCl al 10 % para formar un sólido pegajoso. El sólido se sometió a reflujo en etanol (20 ml) con una cantidad catalítica de HCl al 36 % durante 1 h. La mezcla se vertió en 50 ml de agua y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (50 ml). Los extractos se combinaron y se secaron. Después de la retirada del disolvente, se cromatografió el material en bruto en gel de sílice (acetato de etilo/hexano a 20:80),

produciendo 0,57 g (40 %) de un producto amarillo; p.f. = 146-148 °C (Lit. 148 °C); RMN de ^1H (CDCl_3), δ 1,42 (t, 3H, $J = 7,14$ Hz, CH_3), 4,47 (c, 2H, $J = 7,14$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,24$ Hz, Aro-H), 7,02 (d, 2H, $J = 4,0$ Hz, Aro-H), 7,02 (s, 1H, vinil-H), 7,58 (t, 1H, $J = 8,24$ Hz, Aro-H), 12,1 (s, 1H, fenol-H).



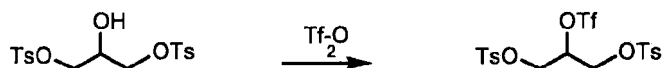
5

1,3 -Bis(4-metilbencenosulfonato)propanotriol

Se trató una solución de glicerol (11 g, 120 mmol) en cloruro de metileno (80 ml), DMAP (30 mg) y piridina (20 ml) a 0-5 °C con cloruro *p*-toluenosulfonilo (54,6 g, 239 mmol) durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h, se diluyó con agua (100 ml) y se separaron las capas. La capa de cloruro de metileno se lavó con HCl 1 N hasta que la solución de lavado se volvió ácida y luego se secó (sulfato de sodio). Después de la retirada del disolvente, se cromatografió el material en bruto sobre gel de sílice (metanol/cloruro de metileno 0:100 a 5:95), produciendo 14,5 g (30 %) de un aceite; RMN de ^1H (CDCl_3), δ 2,5 (s, 6H, CH_3), 4,25 (m, 4H, CH_2), 5,09 (m, 1H, CH), 7,4 (d, 4H, $J = 8,1$ Hz, Aro-H), 7,78 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz, Aro-H).

10

15



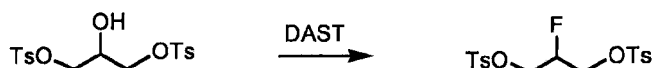
20

1,3 -Bis(4-metilbencenosulfonato)-2-trifluorometilsulfonato-propanotriol

Se trató una mezcla de 100 mg de 1,3-bis(4-metilbencenosulfonato)propanotriol (0,25 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y piridina (1 ml) a 0-5 °C con anhídrido trifluorometanosulfónico (141 mg, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 h y luego se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se separaron las capas. La capa de cloruro de metileno se lavó con HCl 1 N hasta que la solución de lavado se volvió ácida y luego se secó (sulfato de sodio). Después de la retirada del disolvente, se cromatografió el material en bruto sobre gel de sílice (cloruro de metileno), produciendo 66 mg (50 %) de un sólido; p. f. = 145-147 °C; RMN de ^1H (CDCl_3), δ 2,5 (s, 6H, CH_3), 4,25 (d, 4H, $J = 4,6$ Hz, CH_2), 5,09 (m, 1H, CH), 7,4 (d, 4H, $J = 8,1$ Hz, Aro-H), 7,78 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz, Aro-H).

25

30



30

3-Bis(4-metilbencenosulfonato)-2-fluoropropanodiol

Se trató una solución de 1,3-bis(4-metilbencenosulfonato)propanotriol (2,7 g, 6,78 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a 0-5 °C con DAST (2,18 g, 13,6 mmol). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 30, luego se dejó calentar hasta 25 y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y las capas se separaron. La capa de cloruro de metileno se secó (sulfato de sodio). Después de la retirada del disolvente, se cromatografió el material en bruto sobre gel de sílice (cloruro de metileno), produciendo 0,82 g (30 %) de un sólido; p. f. = 99-102 °C; RMN de ^1H (CDCl_3), δ 2,5 (s, 6H, CH_3), 4,15 (dd, 4H, $J = 12,3$; 4,6 Hz, CH_2), 4,8 (dc, 1H, $J = 47$; 4,6, CHF), 7,45 (d, 4H, $J = 8,1$ Hz, Aro-H), 7,75 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz, Aro-H).

35

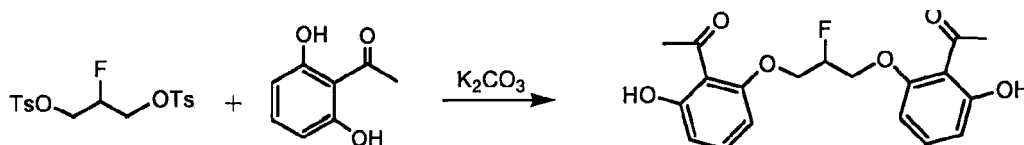
40

Ejemplo 3.

Síntesis de patrón

45

Ácido 5,5'-(2-fluoropropan-1,3-diil)bis(oxi)bis(4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico)



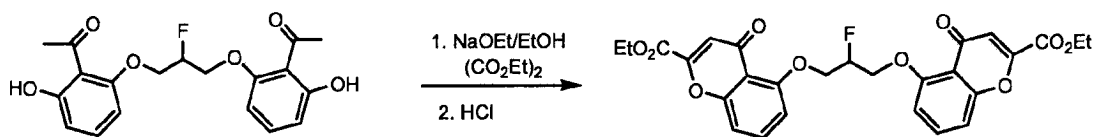
1,3-Bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-fluoropropano

50

Se calentó una mezcla de 3-bis(4-metilbencenosulfonato)-2-fluoropropanodiol (1,0, 2,5 mmol), 2,6-dihidroxiacetofenona (0,76 g, 5,0 mmol) y carbonato potásico (0,69 g) en acetonitrilo (40 ml) a reflujo durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El material en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (acetonitrilo/cloruro de metileno 5:95), produciendo 0,57 g (40 %) del producto; p. f. 162-165 °C; RMN de ^1H (d_6 -DMSO), δ 2,5 (s, 6H, 2 CH_3), 4,38 (m, 4H, 2 CH_2), 5,22 (d a 1H, $J = 49$ Hz, CHF), 6,45 (m, 4H, 4Aro-H), 7,28 (t, 2H, J

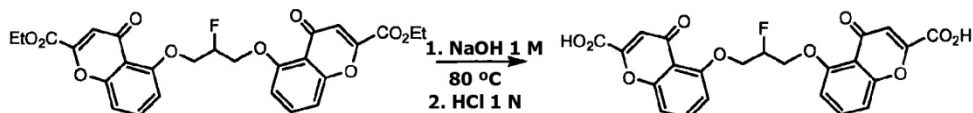
55

= 4,55Hz, 2Aro-H).



5 Dietiléter de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-fluoropropano

Se añadió una mezcla de 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-fluoropropano (200 mg, 0,52 mmol) y oxalato de etilo (2 ml) a una solución de etóxido sódico (87 mg de Na) en etanol (10 ml) y benceno (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió y se diluyó con éter (50 ml). La sal sódica precipitada se filtró, se lavó con éter y se secó. Luego, se disolvió en agua y se acidificó con HCl al 10 %, obteniéndose un sólido pegajoso. El sólido se sometió a reflujo en etanol (20 ml) con una cantidad catalítica de HCl al 36 % durante 1 h. La mezcla se vertió en 50 ml de agua y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (50 ml). Los extractos se combinaron y se secaron. Después de la retirada del disolvente, el material en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (acetoneitrilo/cloruro de metileno 10:90), produciendo 0,12 g (45 %) del producto blanco; p. f. 166-170 °C; RMN de ¹H (CDCl₃), δ 1,42 (t, 6H, J = 7,14 Hz, 2CH₃), 4,58 (c, 4H, J = 7,14 Hz, 2CH₂), 4,65 (m, 4H, 2CH₂), 5,35 (dc, 1H, J = 46Hz, J = 4,4 Hz, CHF), 6,90 (s, 2H, vinil-H), 6,95 (d, 2H, J = 8,24 Hz, 2Aro-H), 7,13 (d, 2H, J = 8,24 Hz, 2Aro-H), 7,6 (t, 2H, J = 8,24 2Aro-H).



20 Ácido 5,5'-(2-fluoropropan-1,3-diil)bis(oxi)bis(4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico)

Se calentó una suspensión de dietiléter de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-fluoropropano (100 mg, 0,19 mmol) en metanol (20 ml) e hidróxido sódico 1 M (2 ml) a 80 °C durante 1 h. La solución se acidificó con HCl al 10 % se retiraron los compuestos volátiles. Se añadió una solución de metanol/cloruro de metileno (50:50) al sólido y la mezcla se filtró. La evaporación produjo 76 mg (85 %) de producto; RMN de ¹H (d₆-DMSO), δ 4,65 (m, 4H, 2CH₂), 5,32 (d a, 1H, J = 46 Hz, CHF), 6,80 (s, 2H, 2vinil-H), 7,2 (d, 2H, J = 8,24 Hz, 2Aro-H), 7,71 (t, 2H, J = 8,24 2Aro-H).

Ejemplo 4.

30 Biodistribución

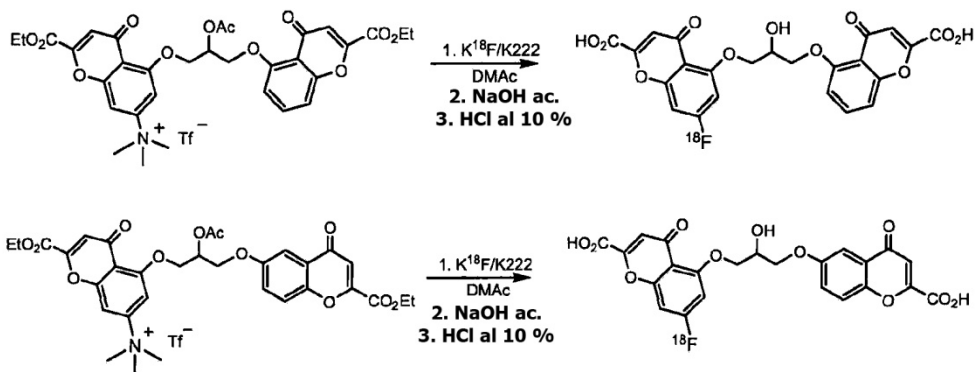
Se realizó la biodistribución de cromolina F-18 (Compuesto A) en ratones normales a los 5, 30 y 60 min de la inyección intravenosa en la vena de la cola (50 uCi por animal). A los 5 min, la actividad de los órganos (DPG) fue: corazón: 1,09 %, sangre: 3,3 %, pulmón: 1,90 %, hígado: 7,69 %, y cerebro: 0,15 %. A los 30 y 60 min, se observó un lavado de la actividad en todos los órganos. La captación cardíaca se redujo del 1,09 % al 0,18 %. Los datos se proporcionan en la siguiente Tabla 1 y en formato de gráfico de barras en la Fig. 1.

Tabla 1.

Distribución en los tejidos de cromolina F-18 (% de dosis/gramo) en ratones normales			
Órgano	5 min	30 min	60 min
sangre	3,31±1,37	0,92±0,20	0,44±0,15
corazón	1,09±0,13	0,32±0,03	0,18±0,07
pulmón	1,90±1,04	0,62±0,19	0,29±0,21
hígado	7,69±0,41	3,11±0,36	1,76±0,74
cerebro	0,15±0,37	0,04±0,007	0,03±0,004
Desviación típica (±)			

40 Ejemplo 5.

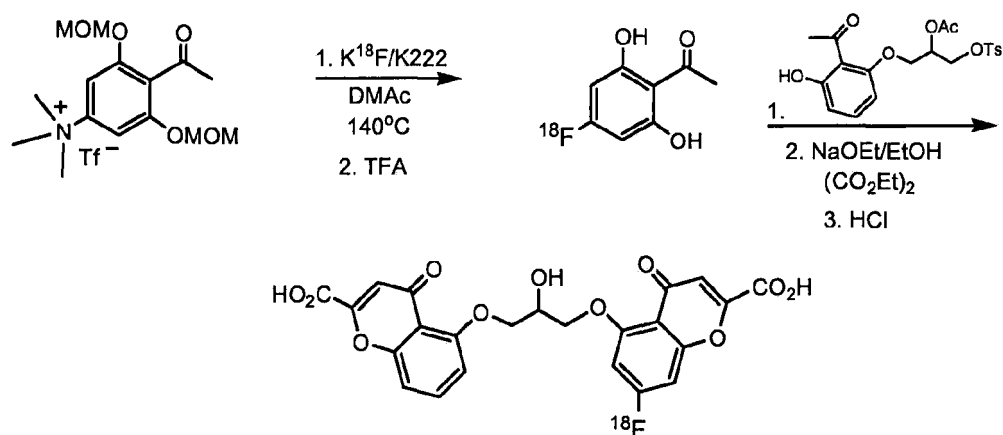
Radiofluoración aromática



5 La radiofluoración de triflato de *N,N,N*-trimetilbenzenaminio y cromolina se realiza en un vial sellado que contiene $K^{18}F$ /Kryptofix seco en dimetilacetamida (DMAc) durante 5 min a 140 °C. La solución de cromolina F-18 resultante se diluye con agua y se pasa a través de un SepPak C-18. Los materiales polares se eluyen con agua y el producto se eluye con metanol en un vial. Se añade una solución de hidróxido de sodio 1 N y el vial se calienta durante 10 min a 80 °C. La mezcla se acidifica y la cromolina F-18 se purifica mediante HPLC.

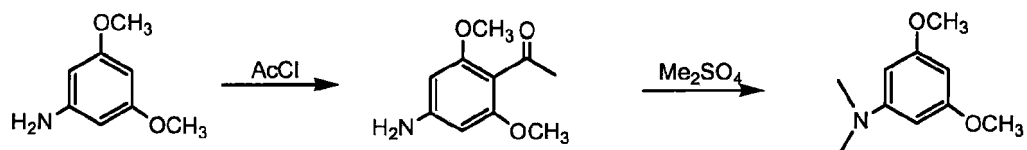
Vía alternativa:

10



Ejemplo 6.

15 Síntesis de precursores



20 1-(4-Amino-2,6-dimetoxiacetofenona) [Dillon, Michael Patrick; Jahangir, Alam; Moore, Amy Geraldine; Wagner, Paul J. publicación de solicitud de patente de EE.UU. (2007), pág. 49]

Etapa 1. *N*-(3,5-Dimetoxifenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

25 A 3,5-dimetoxianilina (20 g, 131 mmol) disuelta en tetrahidrofurano anhidro (90 ml), se añadió 4-(dimetilamin)piridina (1,6 g, 13,1 mmol) y trifluoroacetato de etilo (47 ml, 392 mmol). Después someter a reflujo durante 48 horas, la mezcla de reacción enfriada se concentró y se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y ácido clorhídrico 2 N (100 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (100 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra, produciendo *N*-(3,5-dimetoxifenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (31,8 g, 98 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

30 Etapa 2. *N*-(4-Acetil-3,5-dimetoxifenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de *N*-(3,5-dimetoxifenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (31,8 g, 130 mmol) en cloruro de metileno anhidro (450 ml), enfriada en un baño de hielo, se añade una solución de cloruro de estaño (IV) (29,9 ml, 260 mmol disuelto

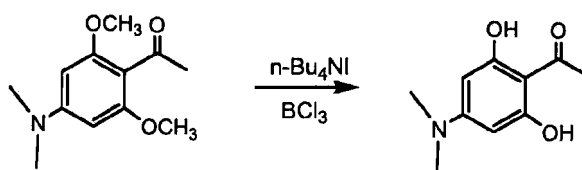
en 30 ml de cloruro de metileno anhidro) gota a gota durante 10 minutos. Se añade lentamente cloruro de acetilo (9,1 ml, 130 mmol), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de los 5 °C. Después de agitar 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se enfría en un baño de hielo. Se añade agua (300 ml), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de los 25 °C, y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas.

5 La mezcla de reacción se extrae con cloruro de metileno, y la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo del 20 % al 30 %, produciendo *N*-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (4,8 g, 13 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 Etapa 3. 1-(4-Amino-2,6-dimetoxiacetofenona)

A *N*-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (4,3 g, 14,8 mmol) disuelto en metanol (90 ml), se añade carbonato potásico anhidro (4,67 g, 33,8 mmol). Después de someter a reflujo durante 18 horas, la mezcla de reacción se enfría y se concentra a presión reducida. Se extrae el concentrado con acetato de etilo y se lava la capa orgánica con salmuera, se seca, se filtra y se concentra a presión reducida, produciendo 4-amino-2,6-dimetoxiacetofenona (2,5 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

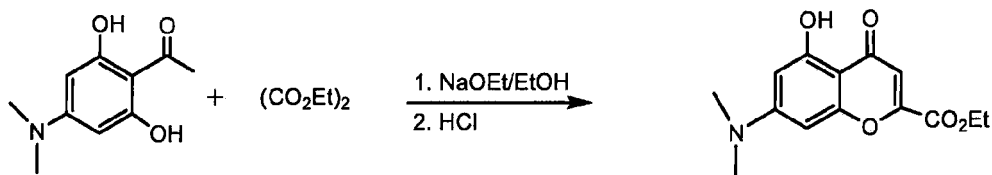
15



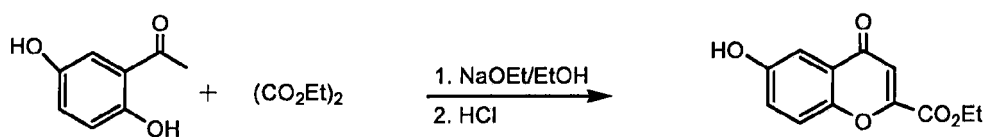
20 4-Dimetilamino-2,6-hidroxiacetofenona [Brooks P. R., Wirtz C., y col. *J. Org. Chem.* 1999,64:9719-21]

Se agita 4-amino-2,6-dimetoxiacetofenona y yoduro de *n*-tetrabutilamonio en cloruro de metileno a -78 °C. Se añade una solución de tricloruro de boro en cloruro de metileno y luego la solución se agita a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua helada y se agita durante 30 min, se diluye con bicarbonato de sodio saturado y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secan y se purifican mediante cromatografía en gel de sílice, proporcionando 4-dimetilamino-2,6-hidroxiacetofenona.

25



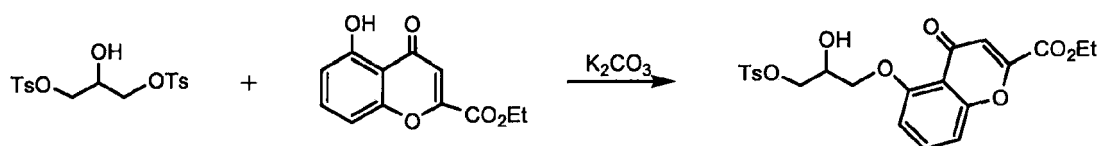
30 o



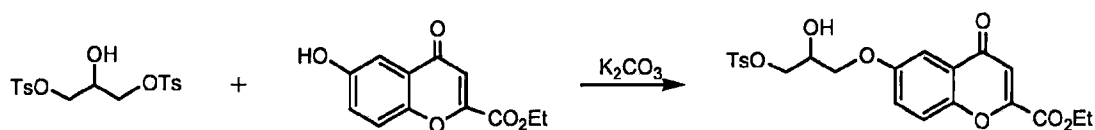
35 Etiléster de 2-carbetoxi-3 -dimetilamin-5-hidroxi-γ-cromona o etiléster de 2-carbetoxi-4-hidroxi-γ-cromeno

Se añade una mezcla de 4-dimetilamino-2,6-hidroxiacetofenona (o 2,5-dihidroxi-acetofenona) (Sigma-Aldrich) y oxalato de etilo a una solución de etóxido sódico en etanol. La mezcla se agita a 25 °C durante 30 min, se calienta a reflujo durante 1,5 h, se enfría y se filtra. La sal sódica precipitada se lava con éter y se seca. Luego, se disuelve en agua y se acidifica con HCl al 10 % para formar un sólido pegajoso. El sólido se somete a reflujo en etanol (20 ml) con una cantidad catalítica de HCl al 36 % durante 1 h. La mezcla se vierte en 50 ml de agua y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (50 ml). Los extractos se combinan y se secan. Después de la retirada del disolvente, se cromatografía el material en bruto sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 20:80), produciendo etiléster de 2-carbetoxi-3-dimetilamino-5-hidroxi-γ-cromeno (o etiléster de 2-carbetoxi-4-hidroxi-γ-cromeno).

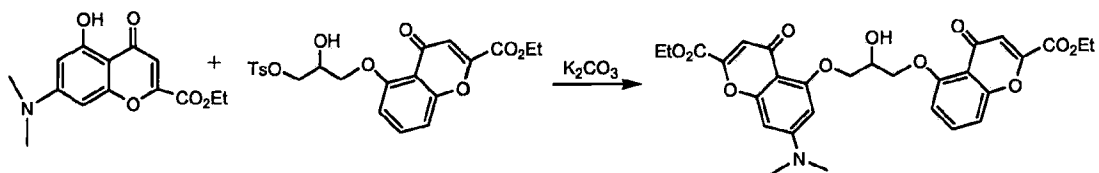
40



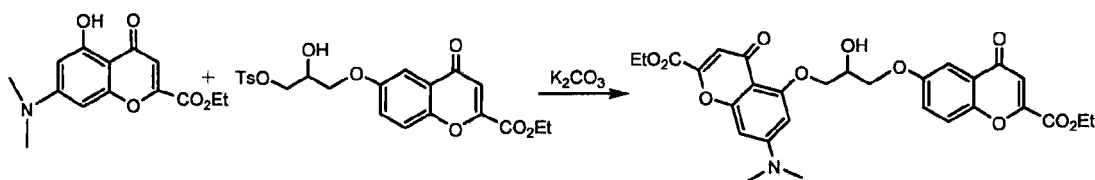
45 o



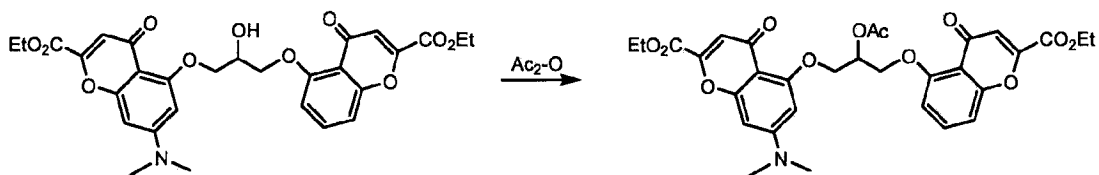
5 Se calienta una mezcla de 1,3-bis[(tolilsulfonil)oxi]-2-propanol (1 equivalente), etiléster de 2-carboxi-5-hidroxi- γ -cromeno (o etiléster de 2-carboxi-5-hidroxi- γ -cromeno) (1 equivalente) y carbonato potásico en *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) durante 6 h a 140 °C. Una vez enfriada, la mezcla se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan y se secan. Después de la retirada del disolvente, se cromatografía el material en bruto sobre gel de sílice, produciendo el producto.



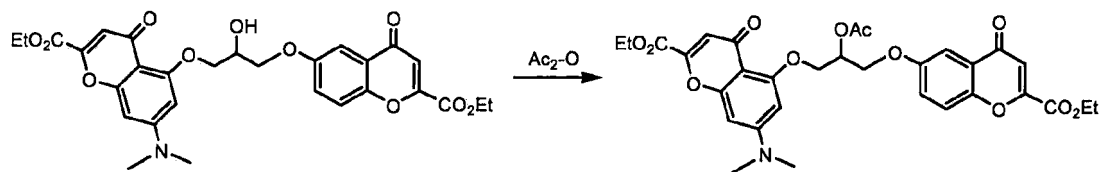
10 o



15 Se calienta una mezcla de etiléster de 2-carboxi-3-dimetilamino-5-hidroxi- γ -cromeno (1 equivalente), el tosilato de 2-propanol apropiado anterior y carbonato potásico en *N*-metil-2-pirrolidona durante 6 h a 140 °C. Una vez enfriada, a mezcla se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se combinan y se secan. Después de la retirada del disolvente, se cromatografía el material en bruto sobre gel de sílice, produciendo el producto.



20 o

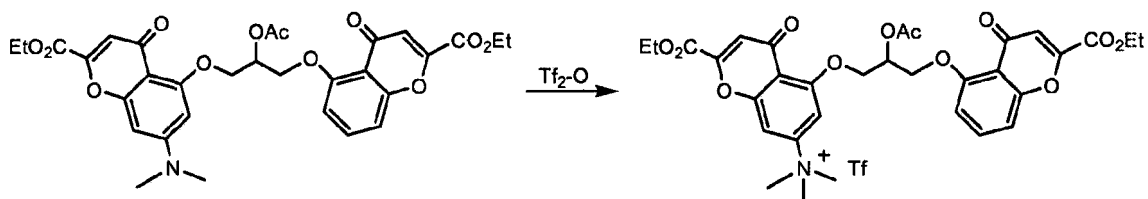


25

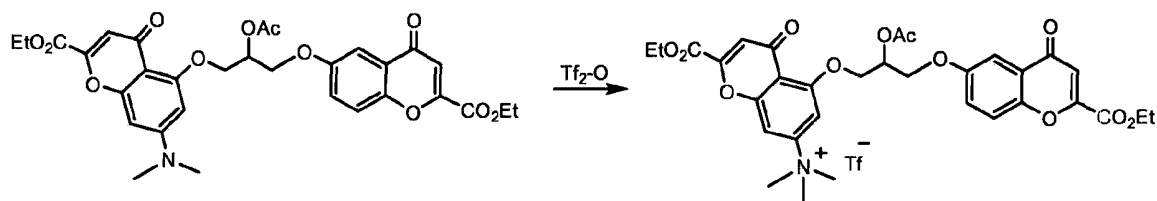
Ejemplo 7.

Acetilación de derivados de cromolina

30 Se trata una solución del derivado de cromoglicato en cloruro de metileno y piridina con anhídrido acético a 0 °C y luego se deja calentar hasta 25 °C donde se agitó durante 4 h. La mezcla se lava con bicarbonato de sodio al 10 % y se seca. Los disolventes se eliminan al vacío y el sólido en bruto se purifica por cromatografía.



o



5 **Ejemplo 8.**

Preparación de sales triflato de trimetilammonio

10 Se trata una solución del derivado de cromolina acetilado en cloruro de metileno con anhídrido trifluorometilsulfónico a 25 °C durante 4 h. La sal resultante se filtra y se lava con cloruro de metileno.

Ejemplo 9.

15 El derivado cromoglicato (Compuesto A) inhibe la polimerización de oligómeros de enfermedad de Alzheimer.

Uno de los objetivos comunes en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es eliminar o reducir los oligómeros AB que son las toxinas de las neuronas. El logro de este objetivo ralentiza la manifestación del Alzheimer. Una forma de demostrar la eficacia de un fármaco para tratar la enfermedad de Alzheimer es probar la inhibición de la polimerización de los oligómeros AB.

20

El estudio descrito en este ejemplo se basó en el ensayo descrito por Findeis, y col. "Modified-peptide inhibitors of amyloid beta-peptide polymerization". *Biochemistry* 1999, 38 (21), 6791-800.

Péptido AB: 50 μM de sal HCl o compuesto de ensayo (Compuesto A): 50 μM
 Tampón: fosfato de sodio 10 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4
 Polimerización de la lectura a: DO de 405 nm

25 Los resultados mostraron que la polimerización del péptido beta-amiloide en presencia de derivado de cromolina (Compuesto A) es 2,5 veces más lento que la polimerización del péptido beta-amiloide en presencia de un vehículo de control.

Tabla 2. Resultados experimentales

Compuesto	Tiempo	Aumento relativo
Vehículo (sin adición)	7,97	(1,0)
TS734 (Compuesto A)	19,9	2,5

*El tiempo es el tiempo transcurrido hasta el 50 % de la señal máxima
 *El aumento relativo es el tiempo (muestra)/tiempo (vehículo)

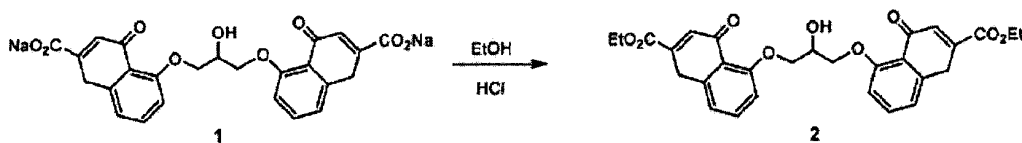
30

Los datos anteriores indican que el Compuesto A ilustrativo presenta una captación cerebral apreciable y el aclaramiento y, en términos de eficacia, inhibe la polimerización del péptido AB. El compuesto A y las entidades químicas relacionadas son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en sujetos humanos.

35

Ejemplo 10.

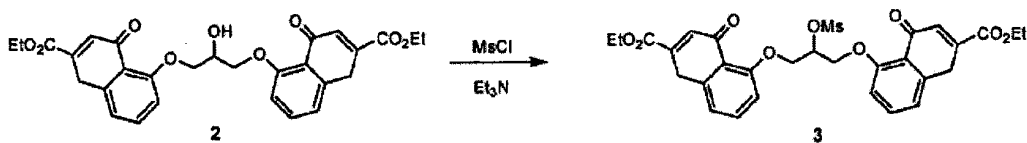
Síntesis de sal sódica de ácido 5,5'-(2-[18F]fluorotrimetilenodioxo)bis(4-oxocromen-2-carboxílico)



40

45 *Dietiléster de ácido 5,5'-(2-hidroxitrimetilenodioxo)bis(4-oxocromen-2-carboxílico)*. Se calentó una suspensión de sal sódica de cromolina 1 (161 mg, 0,31 mmol) en etanol (25 ml) y HCl conc. (1 ml) en un matraz cerrado herméticamente durante 28 h a 95-100 °C. La suspensión se disolvió, dando una solución incolora transparente. El disolvente se evaporó y el aceite en bruto se cromatografió en gel de sílice usando acetato de etilo al 100 %, produciendo el éster dietílico 2 (132 mg, 80 %): TLC Rf = 0,44 (acetato de etilo al 100 %); RMN de ¹H (CDCb,

300 MHz) 8 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃), 2,73 (s a, 1H, OH), 4,44 (c, 4H, J = 7,1 Hz, 2OCH₂CH₃), 4,32, 4,59 (m, 5H, CHOH, 2OCH₂), 6,93-6,99 (m, 4H, 2 vinil H, 2 H aromáticos), 7,16 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H aromático), 7,59 (t, 2H, J = 8,2 Hz, H aromático)

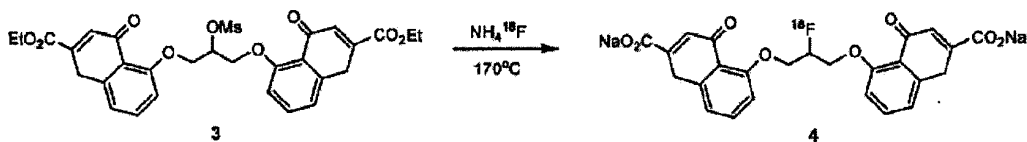


5

1,3-Bis(2-(etoxicarbonil)-4-oxo-4H-cromen-5-iloxy)propan-2-il-metanosulfonato. Se trató una solución del alcohol 2 (107 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (41 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (25 ml) enfriada hasta 0 °C con cloruro de metanosulfonilo (34 mg, 0,30 mmol). Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añadió cloruro de metileno (100 ml) y se lavó la mezcla con solución sat. de NaHCO₃ (2 x 30 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 80 % en hexano), dando el producto 3 (102 mg, 84 %): TLC R_f = 0,54 (acetato de etilo); RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 8 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃), 3,35 (s, 3H, CH₃SO₂), 4,41 (c, 4H, J = 7,2 Hz, 2OCH₂CH₃), 4,55-4,66 (m, 4H, 2OCH₂), 5,40 (quintuplete, 1H, J = 5,0, CHOMs), 6,89 (s, 2H, vinil H), 6,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H aromático), 7,16 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H aromático), 7,61 (t, 2H, J = 8,2 Hz, H aromático); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) 8: 14,3; 38,6; 63,1; 68,7; 77,9; 108,7; 111,8; 115,6; 116,4; 135,2; 150,7; 158,0; 160,7; 177,7.

10

15



20

25

30

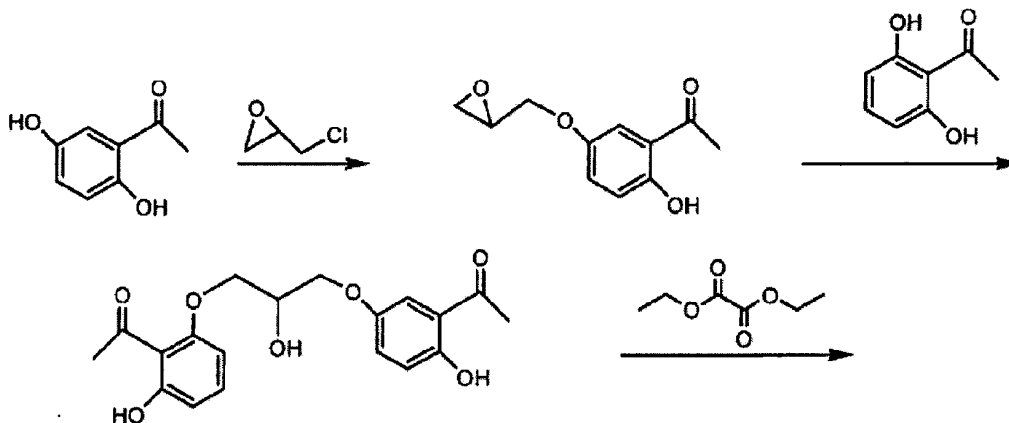
Sal sódica de ácido 5,5'-(2-[18F]Fluorotrimetilendioxi)bis(4-oxocromen-2-carboxílico). Se calentó un vial de reacción de Wheaton de 5 ml que contenía flúor-18 (100 mCi) en 1 ml de agua enriquecida con 180, e hidróxido de amonio (100 ul) a 120 °C y se evaporó el agua con ayuda de un flujo de gas nitrógeno. Se secaron los contenidos mediante la adición de 1 ml de acetonitrilo, seguido de la evaporación del disolvente usando un flujo de nitrógeno. Este proceso se repite tres veces. Se añadió una solución de 3 mg de mesilato 3 en 0,1 ml de acetonitrilo al vial cerrado herméticamente y se realizó la fluoración a 170 °C durante 10 min. Una vez enfriada hasta la temperatura ambiente, se pasó la mezcla de reacción a través de un gel de sílice Sep-Pak usando cloruro de metileno (3 ml) y el disolvente se eliminó usando un flujo de nitrógeno. Se añadió una mezcla de 0,5 ml de hidróxido de litio 1 M y 1 ml de metanol al vial de reacción, y se calentó el vial a 80 °C durante 20 min. Se eliminó el disolvente y se purificó la sal sódica de ácido 5,5'-(2-[18F]fluorotrimetilendioxi)bis(4-oxocromen-2-carboxílico) en un Sep-Pak C18 usando PBS, pH 7, y la solución se filtró (MillexGV 0,22 um). El rendimiento radioquímico varió entre el 5 y el 20 % de EOB.

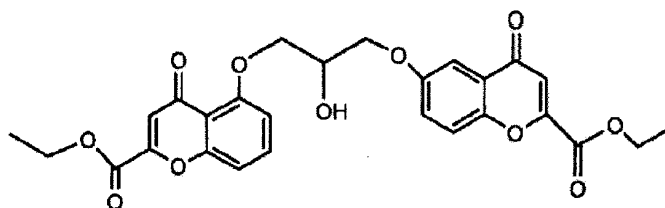
Ejemplo 11.

Vía sintética de cromolina asimétrica

35

Este ejemplo ilustra la vía general de los inventores para la síntesis de derivados de cromolina asimétricos.





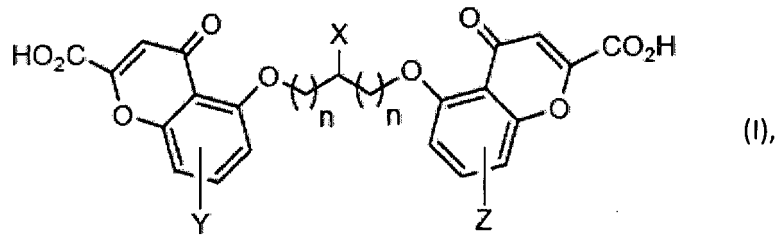
Otras realizaciones y usos de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de la memoria descriptiva y práctica de la invención desvelada en el presente documento. Se entiende que la invención no se limita a los reactivos, las formulaciones, las condiciones de reacción, etc., que se ilustran y se describen en el presente documento, sino que abarca dichas formas modificadas que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REFERENCIAS

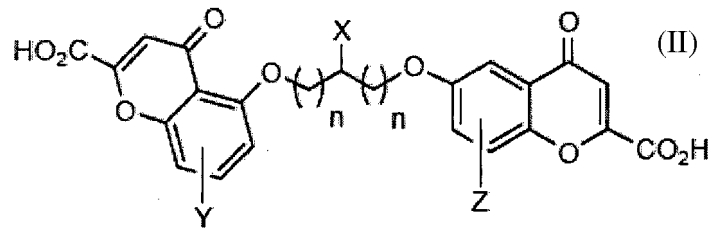
1. "American Heart Association: Heart Disease y Stroke Statistics" 2004.
2. Libby P. "Inflammation en Atherosclerosis". *Nature*. 2002;420:868-74.
3. Fernex M. "The mast-cell system, its relationship to atherosclerosis, fibrosis and eosinophils". Basilea, Nueva York, Karger, 1968.
4. Mor A y Mekori Y. A. "Mast Cells and Atherosclerosis". *Israel Medical Association Journal*; 2001;3:216-221.
5. Kelly J. L., Chi O. S., Abou-Auda W., Smith J. K., Krishnaswamy G. "The molecular role of mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease". *Mol Med Today*. 2000;6:304-08.
6. Sun J., Sukhova G. K., Wolters P. J., Yang M., Kitamoto S., Libby P., MacFarlane L. A., Mallen-St Clair J., Shi G. P., "Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines". *Nature Medicine* 2007; 13, 719-724.
7. Huang M., Pang X., Letourneau R., Boucher W., Theoharides T. C., "Acute stress induces cardiac mast cell activation and histamine release, effects that are increased in Apolipoprotein E knockout mice". *Cardiovascular Research* 2002 55(1):150-160.
8. Gilman A. G., Rail T. W., Nies A. S., y col., editores. "Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics". 8ª ed. Nueva York: Pergamon Press; 1990. pág. 630-1; Murphy S. "Cromolyn sodium: basic mechanisms and clinical usage". *Pediatr Asthma Allergy Immuno*1988; 2: 237-54.
9. Bot I., de Jager S. C., Zernecke A., Lindstedt K. A., van Berkel T. J., Weber C., Biessen E. A., "Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice". *Circulation*. 2007; 115: 2516-2525.
10. Huang M., Pang X., Karalis K., Theoharides T. C., "Stress-induced interleukin-6 release in mice is mast cell-dependent and more pronounced in Apolipoprotein E knockout mice". *Cardiovascular Research* 2003 59(1):241-249.
11. Findeis y col., "Modified-Peptide Inhibitors of Amyloid β -Peptide Polymerization", *Biochemistry* 1999, 38, 6791-6800
12. Findeis y Molineaux, "Design and Testing of Inhibitors of Fibril Formation", *Methods in Enzymology*, 1999, 309, 476-488

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5
o



10

o una sal o un éster de (I) o (II);
en la que: X es ^{18}F o ^{19}F ;

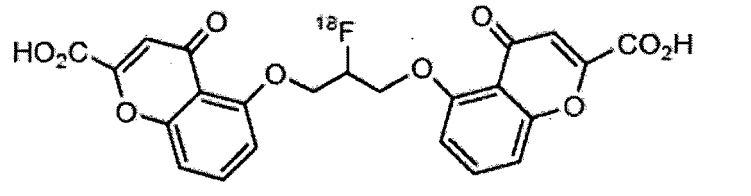
15

Y y Z se seleccionan independientemente entre un alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, ^{18}F , ^{19}F o H; y n es 1, 2 o 3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y y Z son H.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, teniendo dicho compuesto la estructura:

20



o una sal o un éster del mismo.

25

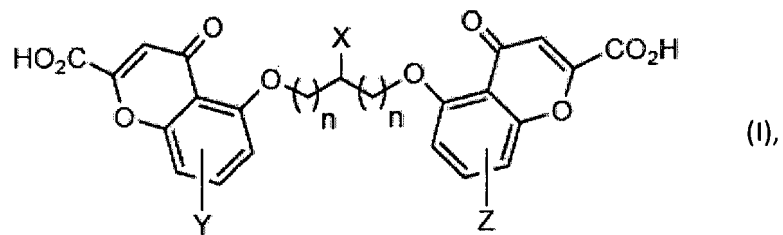
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos uno de Y y Z es ^{18}F o ^{19}F .

5. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

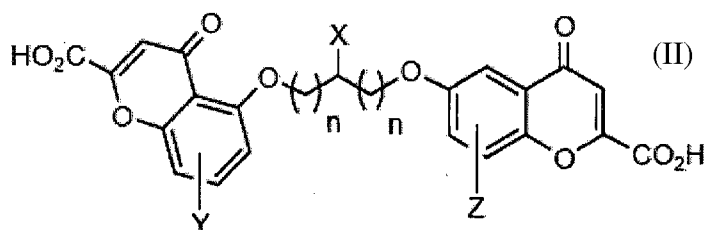
6. Un método para proporcionar una exploración mediante tomografía de emisión de positrones (PET) de un sujeto, que comprende:

(a) administrar a un sujeto un compuesto que contiene un marcador de ^{18}F que tiene la fórmula:



35

o



o una sal o un éster de (I) o (II);
 en la que: X es ^{18}F ;

5

Y y Z se seleccionan independientemente entre halógeno o H;
 n es 1 o 2; y

10

(b) formar imágenes mediante emisión de rayos gamma debido al compuesto dentro de dicho sujeto para proporcionar una exploración de PET del compuesto contenido en dicho sujeto.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la presencia, la ausencia o el nivel de dicho compuesto dentro del sujeto es indicativo de placa aterosclerótica.

15

8. Un método para proporcionar el derivado de cromolina fluorado de la reivindicación 1, que comprende la etapa de: poner en contacto una fracción de fluoruro con un compuesto orgánico que tiene una fracción de triflato o tosilato en un átomo de carbono alifático en condiciones anhidras o apróticas, en el que el compuesto orgánico está fluorado en el átomo de carbono alifático.

20

9. Un método para proporcionar el derivado de cromolina de la reivindicación 4, que comprende la etapa de: poner en contacto una fracción de fluoruro en condiciones anhidras o apróticas con un compuesto orgánico que tenga un anillo aromático activado unido a un grupo nitro, un ion amonio sustituido, un ion sulfonio sustituido, un ion fosfonio sustituido o un halógeno, en el que el compuesto orgánico está fluorado en el átomo de carbono del anillo aromático originalmente enlazado al grupo nitro, ion amonio sustituido, ion sulfonio sustituido, ion fosfonio sustituido o halógeno.

25

10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 para la fabricación de una dosis inyectable para la formación de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) *in vivo* de un sujeto.

30

11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la placa aterosclerótica en un sujeto.

35

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 para su uso en la formación de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) *in vivo* de un sujeto.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 para su uso en el tratamiento de la placa aterosclerótica en un sujeto.

40

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto.

45

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 para la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, para su uso en la inhibición de la polimerización de oligómeros de péptido beta-amiloide en un sujeto.

50

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el uso para inhibir la polimerización de oligómeros de péptido beta-amiloide comprende tratar la enfermedad de Alzheimer en el sujeto.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 para la fabricación de un medicamento para inhibir la polimerización de oligómeros de péptido beta-amiloide en un sujeto.

55

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la polimerización de oligómeros de péptido beta-amiloide comprende tratar la enfermedad de Alzheimer en el sujeto.

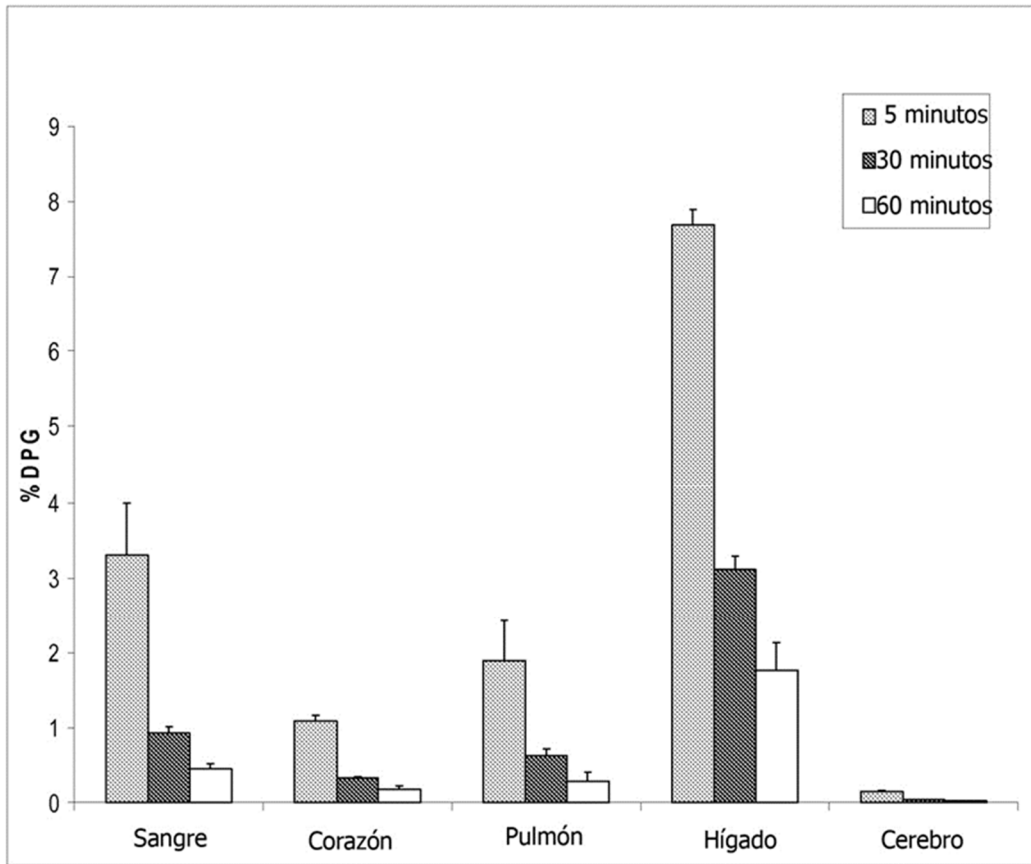


Fig. 1