

## PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

# Warfarín – jeho syntéza a vlastnosti v dvadsaťročnej retrospektíve\*

## Warfarin – its synthesis and properties in a twenty-year retrospective\*

Eva Milatová • Viktor Milata

Došlo 5. apríla 2013 / Prijato 24. apríla 2013

### Súhrn

Prehľadný článok sa zaobrá niektorými aspektami história warfarínu a jeho použitia spočiatku ako rodenticídu a neskôr ako antikoagulancia. Sú popísané jeho základné fyzikálno-chemické vlastnosti a schematicky rozobrané možnosti prípravy selektívnej i neselektívnej syntézou z derivátov kumarínu. Je uvedený tabulkový prehľad syntéz a ich výsledkov s literárnymi odkazmi a záver článku tvorí zhodnotenie perspektív tohto liečiva s porovnaním s alternatívnymi antikoagulanciami a zhodnotené sú ich výhody, nevýhody a perspektívy.

**Kľúčové slová:** warfarín • antikoagulanciá • kumaríny • prehľad syntéz

### Summary

The review paper deals with some aspects of warfarin history and its use, at the beginning as a rodenticide and later as an anticoagulant. It describes its principal physical-chemical properties and it analyzes schematically the possibilities of its preparation by both selective and non-selective synthesis from coumarin derivatives. A survey of syntheses and its results are tabulated, including the literary references, and the paper is concluded with an

evaluation of the prospects of this agent in comparison with alternative anticoagulants and its advantages, disadvantages and prospects.

**Keywords:** warfarin • anticoagulants • coumarins • review of syntheses

### Úvod

Kardiovaskulárne choroby patria k najčastejším príčinám úmrtí. V súvislosti s týmto faktom úzko rezonuje potreba ovplyvnenia fyzikálnych vlastností krvi a ciev, kde k najdôležitejším patrí krvná zrážalivosť. V dôsledku protrombotického stavu dochádza k vzniku trombózy, ktorá sa klinicky manifestuje cievnom mozgovou príhodou, hlbokou žilovou trombózou alebo pľúcnej embolizácii. Etiopatogeneticky sa na vzniku protrombotického stavu môže podieľať jedna z troch nasledujúcich príčin opísaných prvý krát Rudolfom Virchowom v roku 1856<sup>1)</sup>: poškodenie endotelu, stáza krvi, resp. zmeny v zložení krvi. Klinický význam ovplyvnenia hemokoagulácie antikoagulanciami spočíva v zabránení vzniku protrombotického stavu, a tým prevencii tromboembolizmu. Mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy koagulačných faktorov, resp. v ich priamej alebo nepriamej inhibícii (prostredníctvom väzby na antitrombín)<sup>2)</sup>. Priame antikoagulanciá zaraďujeme do skupiny tzv. nových antikoagulancií s viacerými výhodami oproti klasickým antikoagulanciam vyplývajúcich zo selektivity ich účinku. Medzi najväčšie výhody patrí predvídateľnosť efektu, podávanie vo fixných dávkach, nízke množstvo liekových a potravinových interakcií, bez nutnosti laboratórneho monitoringu v porovnaní s klasickými antikoagulanciami. Pre tieto vlastnosti sú postupne zavádzané do širšej klinickej praxe<sup>3)</sup>.

V klinickej praxi sa antikoagulanciá využívajú v primárnej a sekundárnej prevencii, resp. liečbe tromboembolizmu<sup>2)</sup>. Ku klasickým antikoagulanciam zaraďujeme kumarínový derivát warfarín s dokázanou účinnosťou v zmysle redukcie tromboembolických príhod potvrdenou vo viacerých klinických štúdiách. Warfarín pôsobí nepriamo prostredníctvom inhibície tvorby koagulačných faktorov dependentných od vitamínu K v pečeni. Vzhľadom na úzke terapeutické okno

\*Táto práca je venovaná prof. RNDr. Jozefovi Čižmárikovi, PhD. pri príležitosti jeho životného jubilea.

E. Milatová  
I. Interná klinika SZÚ  
Limbová 5, 833 05 Bratislava, Slovenská republika

prof. Ing. Viktor Milata, DrSc. (✉)  
Oddelenie organickej chémie, Ústav organickej chémie, katalýzy a petrochémie, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie Slovenská technická univerzita Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovenská republika e-mail: viktor.milata@stuba.sk

a z toho vyplývajúce riziko nežiadúcich účinkov v zmysle pre- alebo poddávkovania klinicky sa manifestujúcich krvácaním, resp. trombózou, je nutné efekt antikoagulácie prísne monitorovať. V laboratórnych podmienkach sa sleduje medzinárodný normalizovaný pomer, ktorý vyjadruje pomer medzi protrombínovým časom pacienta a kontroly; optimálne v rozmedzí 2–3 v závislosti od indikačného kritéria<sup>4)</sup>.

Pri nastavovaní na antikoaučnú liečbu zohrávajú významnú úlohu okrem genetických faktorov zodpovedných až za 45–60 % interindividuálnej variability aj faktory negenetické (50% variability), k akým patria vek, pohlavie, BMI, aktuálny obsah vitamínu K v potrave, compliance pacienta, celkový stav katabolizmu a anabolizmu a ī. Genetické faktory zahrňajú viac než 30 génov s tisícami popísaných polymorfizmov, pričom zásadný vplyv sa pripisuje len dvom z nich – génu CYP2C9 zo systému cytochrómu P 450 a génu pre vitamín k-epoxid reduktázy VKORC1 podielajúcich sa na metabolizácii warfarínu vedúcej k variabilite v odpovedi na warfarín<sup>5)</sup>.

Pacienti indikovaní na liečbu kumarími sú pacienti rizikoví z hľadiska vývoja trombózy, najčastejšie sú to však pacienti s fibriláciou predsiem pre jej vysokú prevalenciu v populácii – 1–6 %<sup>6)</sup>, pacienti s prekonanou hlbokou žilovou trombózou, plúcnou embolizáciou, alebo po náhrade srdcových chlopní.

Samotný warfarín (I) bol zavedený do klinickej praxe v roku 1955, aj keď jeho objav sa pripisuje Stahmannovi a kol. v roku 1947<sup>7)</sup>. Meno WARFARIN vzniklo z prvých písmen Wisconsin Alumni Research Foundation. Koncovka **–ARIN** naznačuje, že sa jedná o zlúčeninu patriacej medzi **kumaríny**. Je všeobecne známe, že bol vynájdenný ako jed na potkany – rodenticíd, ale vďaka rôznym náhodám sa zistilo, že jeho protizrážanlivý efekt možno využiť v medicíne pri farmakoterapii<sup>8)</sup>. Dokonca aj americký prezident Dwight D. Eisenhower bol jedným z prvých pacientov liečených warfarínom (obr. 1). Dnes je warfarin celosvetovo najrozšírenejšie používané antikoagulačné liečivo. Býva predpisovaný pacientom trpiacim žilovými trombózami a fibriláciemi predsiem. Aj keď je toto liečivo využívané v medicíne už viac ako 50 rokov, stále sú s ním spojené určité komplikácie. Tieto sú spôsobené tým, že toto liečivo vykazuje širokú interindividualnu variabilitu v dávke, má úzke terapeutické rozmedzie a vyskytujú sa rôzne interakcie s inými liekmi alebo alebo potravinami.

Heslo „warfarin“ dáva v komerčných databázach (Web of Knowledge®, Sciencedirect®, Reaxys®, SciFinder®, Scopus® a ī.) neprehľadné množstvo odpovedí na rôznych úrovniach a preto tento článok si neberie za úlo-

hu vyčerpávajúco spracovať problematiku warfarínu, ale sústredíme sa na prehľad prípravy tohto rodenticídu – antikoagulátora. Napr. v ScienceDirect je v nadpise publikácií slovo warfarin použité v 25 440krát. Tento prehľadný článok sa zaobrá novšími prístupmi k syntéze warfarinu datovanými najmä po roku 1990.

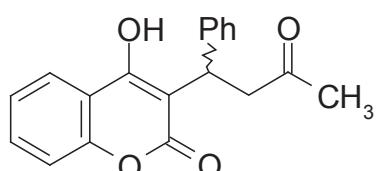
### Vlastnosti warfarínu

Warfarín (I, CAS 81-81-2) derivát kumarínu (4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-1-benzopyrán-2-ón) alebo tiež 3-(α-acetonylbenzyl)-4-hydroxykumarín či 1-(4'-hydroxy-3'-coumarinyl)-1-fenyl-3-butánol alebo 3-α-fenyl-β-acetyletyl-4-hydroxykumarín. Molekulová hmotnosť pre sumárny vzorec  $C_{19}H_{16}O_4$  je 308.33 a vypočítaná elementálna analýza je C 74.01 %, H 5.23 %, O 20.76 %, je kryštalická zlúčenina s teplotou topenia 161 °C (etanol), rozpustná v acetóne a dioxáne, čiastočne v metanole, etanole, izopropanole a niektorých olejoch. Výborne sa rozpúšťa v alkalických roztokoch za vzniku rozpustných solí (napr. sodná, CAS 129-06-6). Prakticky je nerozpustný vo vode, benzéne, cyklohexáne, Skellysolv-och A a B (pentán, hexán). Kyslý enolickej hydroxyl dáva soli, acetát (t.t. 11–118 °C), oxoforma oxím (t.t. 182–183 °C) a dinitrofenylhydrazón (t.t. 215–215 °C). RTG štrukúrnu analýzu vykonal Bravic<sup>9)</sup>.

Warfarín je antikoagulans kumarínového typu. Aplikuje sa obvykle ako racemát (avšak S(-)-enantiomér (CAS 5543-57-7) je viac účinný) pod viacerými názvami, napr. WARF compound 42<sup>TM</sup>; Rodex<sup>TM</sup> (Hacco); Sakarat X<sup>TM</sup> (Killgerm); Warfotox<sup>TM</sup> (Aimco), sodná soľ ako Coumadin<sup>TM</sup>(BMS); Marevan<sup>TM</sup> (Goldshield); Warfilone<sup>TM</sup> (Merck & Co.) a mnogé ďalšie. Ich prehľad podáva F. Dentali<sup>10)</sup>.

Enantiomérne rozlíšenie a určenie absolútnej konfigurácie sa ako prvému podarilo Westovi<sup>11)</sup>; konformácie v roztoku študoval Valente<sup>12)</sup>. Stereošpecifické HPLC stanovenie v plazme opísali autori<sup>13)</sup>. β-Cyklohexedextriny<sup>14)</sup> a ich 6-monoureido-6-monodeoxypermetylované deriváty v TEAP buferi boli taktiež použité na analýzu racemickej zmesi warfarínu<sup>15)</sup> podobne ako aj ich 6-O-(hydroxypropyltrimethylamóniové étery<sup>16)</sup>. Úspešné bolo aj použitie imobilizovanej celulázy (CBH I) ako stacionárnej fázy pre priame rozlíšenie enantiomérov<sup>17)</sup>.

Štúdiá toxicity warfarínu opísali autori v lit.<sup>18, 19)</sup>. Vplyv warfarínu na metabolizmus K vitamínu podrobne opísal Bell<sup>20)</sup>; rodenticídny mechanizmus pôsobenia a rezistencia je študovaný autormi<sup>21)</sup>. Ludský metabolizmus warfarínu je študovaný Lewisom<sup>22)</sup>. Antimetastatický efekt pri rakovine plúc popisuje<sup>23, 61</sup>, u adenokarcinómu potkanov Neulauer<sup>24)</sup>. Komplexný popis warfarínu vykonal Babhair<sup>25)</sup>, zatiaľ čo jeho farmakológia a terapeutické pôsobenie je popísaná v<sup>26)</sup>; farmakokinetika a efekt na genetické odchýlky študovali v práci<sup>27)</sup>. Klinické porovnanie s aspirínom v sledovaní výskytu infarktu myokardu vykonal Hurlen<sup>28)</sup>.



Obr. 1. Warfarín (I)

## Príprava warfarínu

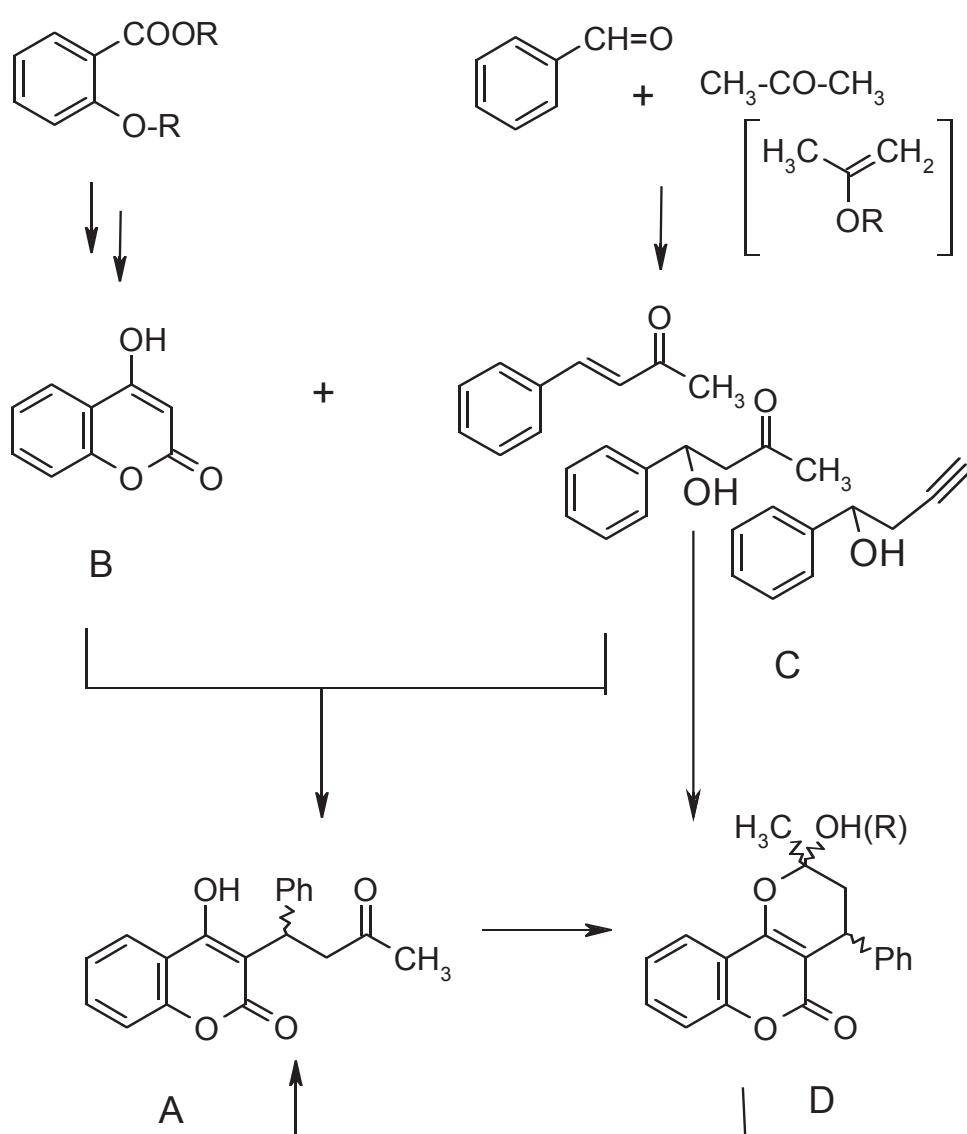
Syntéza warfarínu je popísaná v databáze SciFinder® 24 odkazmi, v databáze Reaxys® 47 odkazmi. Z toho v SciFinder® je uvedených 13 enantioselektívnych syntéz a 11 popisuje výlučne prípravu racemátu, ktorý je predávaný a klinicky akceptovaný. Racemického warfarínu sa v databáze SciFinder® (CAS No. 81-81-2) týka 6794 odkazov, sodnej soli (CAS No. 129-06-6) 725 odkazov, draselnej soli (CAS No. 2610-86-8) 54 odkazov, *S*-enantioméru (CAS No. 5543-57-7) 750 odkazov a *R*-enantioméru (CAS No. 5543-58-8) 659 odkazov. Boli pripravené trítiom<sup>29)</sup> ako aj izotopom <sup>13</sup>C značené molekuly warfarínu<sup>30)</sup>.

Syntéza warfarínu (obr. 2A) nie je v podstate zložitá a vychádza najčastejšie zo 4-hydroxykumarínu B<sup>31)</sup>, ľahko dostupného napr. z kyseliny salicylovej a jej derivátorov. Regioselektívna Michaelova adícia na benzalacetón C (či jeho syntetické ekvivalenty) alebo viedie k racemickému warfarínu, pričom reakcia môže byť uskutočnená jedno-stupňovo alebo viacstupňovo (v tabuľke 1 v stĺpci *Reakčné podmienky* odpovedá počet riadkov počtu reakčných

štupňov). Stereoselektivitu tejto reakcie je možné modifikovať prídavkom organokatalyzátora, rozpúšťadla, Lewiseovej kyseliny, pričom sa používa hlavne *E*-benzalacetón (4-fenyl-but-3-én-2-ón). Alternatívou je separácia enantiomérov cez chirálne 1,3-dioxolány pripravené reakciou s diastereomérnymi 2,3-butándiolmi<sup>32)</sup> následne po metylácii trimethylsilyldiazometánom alebo enantioselektívna hydrogenácia *E*-dehydrowarfarínu (4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbut-1-enyl)-2*H*-1-benzopyrán-2-ón).

Warfarín je možné pripraviť aj otvorením methyl/etyl/poloacetálu D vzniknutého atakom 4-hydroxyskupiny na karbonylovú skupinu acetylū<sup>33, 34)</sup>, vznikajúceho pri kyslokatalyzovanej Michaelovej adícii alebo z warfarínu cyklizáciou trialkylortoesterom<sup>35)</sup> či butanónom<sup>36)</sup>. Miesto benzalacetónu je možné použiť 2-metoxypropén, resp. chirálny 2-mentyloxypropén<sup>34)</sup> alebo 4-fenyl-4-hydroxybutan-2-ón<sup>37)</sup> či 4-fenyl-4-hydroxypropín<sup>38)</sup>.

Prehľad syntetických prístupov v syntéze warfarínu zobrazuje obrázok 2 a podrobne rozoberá aj s odkazmi na pôvodnú literatúru tabuľka 1.



Obr. 2. Schéma syntézy warfarínu

Tab. 1. Prehľad novších syntéz warfárinu zoradených od najnovších

Por.číslo	Referencia	Reakcia	Výchozí zlúčenina	Výťažok, %	ee, %	Reakčné podmienky
1	39	1	4HK	95	96, R	35132-20-8, 79060-88-1, PhCOOH, PhOMe, 96h, -20 °C
2	38	1	4HK	83		1221406-59-2, cyklopentén, toluén, chlórbenzen, 8 h, 100 °C
3	40	1	4HK	99	34	384333-95-3, CHCl <sub>3</sub> , 3 d, LT
4	41	1	4HK	76	71	9-amino-9-deoxyepichlorohidín (20 mol %), CF <sub>3</sub> COOH (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 5 h, LT
5	41	2	4HK	80	59	N-(1S,2S)-2-[ <i>t</i> (R)-3,5-dihydro-4 <i>H</i> -dianaphth[2,1-c:10,2-c]diazepin-4-yl]cyclohexanamín (20 mol %), CF <sub>3</sub> COOH (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 18 h, LT
6	41	3	4HK	75	85	3,5-dihydro- $\alpha$ . $\beta$ -diphenyl-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-ethanamín (20 mol %), CF <sub>3</sub> COOH (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 15 h, LT
7	41	4	4HK	73	28	3,5-dihydro-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-(3-fenyl-1-oxypropán-2-amin) (20 mol %), CF <sub>3</sub> COOH (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 6 h, LT
8	41	5	4HK	33	25	3,5-dihydro- $\alpha$ . $\beta$ -diphenyl-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-ethanamín (20 mol %), HCOOH (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 h, LT
9	41	6	4HK	77	77	3,5-dihydro- $\alpha$ . $\beta$ -diphenyl-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-ethanamín (20 mol %), CCl <sub>3</sub> COOH (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 14 h, LT
10	41	7	4HK	49	17	3,5-dihydro- $\alpha$ . $\beta$ -diphenyl-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-ethanamín (20 mol %), PhCOOH (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 h, LT
11	41	8	4HK	50	42	3,5-dihydro- $\alpha$ . $\beta$ -diphenyl-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-ethanamín (20 mol %), 4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 h, LT
12	41	9	4HK	39	73	3,5-dihydro- $\alpha$ . $\beta$ -diphenyl-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-ethanamín (20 mol %), maleic acid (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 23 h, LT
13	41	10	4HK	56	21	3,5-dihydro- $\alpha$ . $\beta$ -diphenyl-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-ethanamín (20 mol %), CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 33 h, LT
14	41	11	4HK	62	44	3,5-dihydro- $\alpha$ . $\beta$ -diphenyl-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-ethanamín (20 mol %), (-)CSA (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 h, LT
15	41	12	4HK	73	84	3,5-dihydro- $\alpha$ . $\beta$ -diphenyl-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-ethanamín (10 mol %), CF <sub>3</sub> COOH (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 18 h, LT
16	41	13	4HK	78	90	3,5-dihydro- $\alpha$ . $\beta$ -diphenyl-4 <i>H</i> -dianafio[2,1-c:1'2'-e]azepín-4-ethanamín (10 mol %), CF <sub>3</sub> COOH (40 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40 h, 0 °C
17	35	1	W	76		trimetylisilyldiazometán, Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 1h, 0 °C, AcOH, neutralizácia
		MW	86			6192-52-5, CH(OEt) <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 18h, LT
		DW	100	65, R		CF <sub>3</sub> COOH, H <sub>2</sub> O, 40 h, 60 °C
18	35	2	W	76		trimetylisilyldiazometán, Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 1 h, 0 °C, AcOH, neutralizácia
		MW	—			6192-52-5, CH(OEt) <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 18 h, LT
		DW	100	86, S		CF <sub>3</sub> COOH, H <sub>2</sub> O, 40 h, 60 °C
19	42	1	4HK	34	20 R	L-Phenyletylamín, AcOH, H <sub>2</sub> O, THF, 10 min, LT, ultrazvuk
20	42	2	4HK	61	> 99, S	29841-69-8, AcOH, H <sub>2</sub> O, 10 min, LT, ultrazvuk
21	43	1	BA+A +4HK	—	—	NaOH, H <sub>2</sub> O, 3h, LT, HCl, H <sub>2</sub> O, neutralizácia AcOH, H <sub>2</sub> O, LiClO <sub>4</sub> , dioxán, 24 h, LT
22	43	2	4HK	—	—	AcOH, H <sub>2</sub> O, LiClO <sub>4</sub> , dioxán, 24 h, LT
23	44	1	4HK	96	91	1316831-87-4, Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH, THF, 36 h, LT,
24	45	1	4HK	95	92, S	313695-73-7 (10 mol %), TEA, dioxán, 55 h, 25 °C
25	45	2	4HK	90	89, S	313695-73-7 (20 mol %), TEA, dioxán, 55 h, 25 °C
26	45	3	4HK	92	80, S	313695-73-7 (40 mol %), TEA, dioxán, 55 h, 25 °C
27	45	4	4HK	94	91, S	313695-73-7 (20 mol %), 4-DMAP, dioxán, 55 h, 25 °C

Tab. 1. – pokračování

28	45	5	4HK	29	90, S	313695-73-7 (20 mol %), CH <sub>3</sub> COOH, dioxán, 55 h, 25 °C
29	45	6	4HK	76	50, S	313695-73-7 (20 mol %), MeOH, 55 h, 25 °C
31	45	7	4HK	31	18, S	313695-73-7 (20 mol %), DMF, 55 h, 25 °C
32	45	8	4HK	25	18, S	313695-73-7 (20 mol %), t-BuOH, 55 h, 25 °C
33	45	9	4HK	31	79, S	313695-73-7 (20 mol %), MeCN, 55 h, 25 °C
34	45	10	4HK	97	95, S	313695-73-7 (20 mol %), dioxán, 55 h, 25 °C
35	45	11	4HK	63	90, S	313695-73-7 (20 mol %), THF, 55 h, 25 °C
36	45	12	4HK	84	90, S	313695-73-7 (20 mol %), AcOEt, 55 h, 25 °C
37	45	13	4HK	76	87, S	313695-73-7 (20 mol %), Et <sub>2</sub> O, 55 h, 25 °C
38	45	14	4HK	69	87, S	313695-73-7 (20 mol %), CHCl <sub>3</sub> , 55 h, 25 °C
40	45	15	4HK	87	92, S	313695-73-7 (20 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 55 h, 25 °C
41	45	16	4HK	81	86, S	313695-73-7 (20 mol %), (CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> , 55 h, 25 °C
42	45	17	4HK	68	92, S	313695-73-7 (20 mol %), PhMe, 55 h, 25 °C
43	45	18	4HK	92	89, S	1293966-29-6 (20 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 55 h, 25 °C
44	45	19	4HK	89	75, S	340702-30-9 (20 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 55 h, 25 °C
45	45	20	4HK	84	89, S	1217436-37-7 (20 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 55 h, 25 °C
46	45	21	4HK	91	88, S	313695-74-8 (20 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 55 h, 25 °C
47	45	22	4HK	89	86, S	199934-28-6 (20 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 55 h, 25 °C
48	45	23	4HK	84	61, R	958936-01-1 (20 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 55 h, 25 °C
49	45	24	4HK	49	48, R	1027476-96-5 (20 mol %), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 55 h, 25 °C
50	46	1	4HK	61	92, R	35132-20-8, AcOH, LiClO <sub>4</sub> , dioxán, 24 h, LT
51	46	2	4HK	20	64	(R,R)-TSDPEN (10 mol %), THF, 24 h, LT
52	46	3	4HK	40	64	(R,R)-TSDPEN (10 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
53	46	4	4HK	60	81	FeCl <sub>3</sub> (5 mol %), (R,R)-TSDPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
54	46	5	4HK	47	84	(R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
55	46	6	4HK	< 5	—	CuF <sub>2</sub> (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
56	46	7	4HK	< 20	90	CaCl <sub>2</sub> (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
57	46	8	4HK	NR	—	Bi(OTf) <sub>3</sub> (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
58	46	9	4HK	NR	—	CeCl <sub>3</sub> ·7 H <sub>2</sub> O, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
59	46	10	4HK	50	88	AgF <sub>3</sub> (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
60	46	11	4HK	50	88	NbCl <sub>5</sub> (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
61	46	12	4HK	64	90	LiClO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
62	46	13	4HK	29	88	SbCl <sub>3</sub> (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
63	46	14	4HK	NR	—	Cu(TFA) <sub>2</sub> (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
64	46	15	4HK	32	94	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
65	46	16	4HK	49	87	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT

Tab. 1. – pokračování

66	46	17	4HK	25	90	InCl <sub>3</sub> , (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
67	46	18	4HK	68	85	LiCl, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
68	46	19	4HK	68	49	LiOAc, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
69	46	20	4HK	< 10	88	CuBr <sub>2</sub> , (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
70	46	21	4HK	< 10	86	CuCl <sub>2</sub> , (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
71	46	22	4HK	< 10	90	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
72	46	23	4HK	NR	–	Ni(OAc) <sub>2</sub> , 4H <sub>2</sub> O, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
73	46	24	4HK	< 10	87	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
74	46	25	4HK	NR	–	RuCl <sub>3</sub> , (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
75	46	26	4HK	NR	–	HAuCl <sub>4</sub> , 4H <sub>2</sub> O, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
76	46	27	4HK	72	73	Mn(OAc) <sub>2</sub> , 4H <sub>2</sub> O, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
77	46	28	4HK	53	90	SnCl <sub>2</sub> , 2H <sub>2</sub> O, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
78	46	29	4HK	30	92	Bi(OTf) <sub>3</sub> , (5 mol %), (R,R)-DPEN (10 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
79	46	30	4HK	< 10	92	CeCl <sub>3</sub> , 7H <sub>2</sub> O, (5 mol %), (R,R)-DPEN (10 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
80	46	31	4HK	83	90	NbCl <sub>5</sub> , (5 mol %), (R,R)-DPEN (10 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
81	46	32	4HK	71	80	ZnCl <sub>2</sub> , (5 mol %), (R,R)-DPEN (10 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
82	46	33	4HK	73	73	LiBr, (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
83	46	34	4HK	92	47	LiClO <sub>4</sub> , 3H <sub>2</sub> O (5 mol %), acetofénón (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
84	46	35	4HK	68	35	LiClO <sub>4</sub> , 3H <sub>2</sub> O (5 mol %), benzaldehyd (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), T
85	46	36	4HK	55	90	LiClO <sub>4</sub> , 3H <sub>2</sub> O (5 mol %), (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), CHCl <sub>3</sub> , 24 h, LT
86	46	37	4HK	64	89	LiClO <sub>4</sub> , 3H <sub>2</sub> O (5 mol %), (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), EtOAc, 24 h, LT
87	46	38	4HK	39	72	LiClO <sub>4</sub> , 3H <sub>2</sub> O (5 mol %), (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), MeOH, 24 h, LT
88	46	39	4HK	61	92	LiClO <sub>4</sub> , 3H <sub>2</sub> O (5 mol %), (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), 1,4-dioxán, 24 h, LT
89	46	40	4HK	42	82	LiClO <sub>4</sub> , 3H <sub>2</sub> O (5 mol %), (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), toluén, 24 h, LT
90	46	41	4HK	68	77	LiClO <sub>4</sub> , 3H <sub>2</sub> O (5 mol %), (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), 1,2-dichlóretán, 24 h, LT
91	46	42	4HK	54	89	LiClO <sub>4</sub> , 3H <sub>2</sub> O (5 mol %), (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), 1,4-dioxán/n-t-BuOH, 24 h, LT
92	46	43	4HK	64	90	LiClO <sub>4</sub> , 3H <sub>2</sub> O (5 mol %), (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
93	47	1	4HK	80	(99)*	*izolovaný výtažok
94	48	1	4HK	99	83, S	511534-46-6, FeCl <sub>3</sub> , THF, 24 h, LT
95	48	2	4HK	99	83, R	1246929-03-2, 110-15-6, H <sub>2</sub> O, BuOH, 12 h, 40 °C
96	49	1	4HK	72	67, S	384333-94-2, 110-15-6, H <sub>2</sub> O, BuOH, 12 h, 40 °C
97	49	2	4HK	90	65, S	1198587-36-8, 2,4-dinitrofenol, THF, 72 h, LT
98	50,	1	4HK	–	–	129704-13-8, AcOH, THF, 48 h, LT
	51			–	–	Bu <sub>4</sub> NBr, MeOH, 12 h, reflux
						H <sub>2</sub> O, LT → reflux, 12 h, reflux, $\rightarrow$ 5 °C, 2 h, 5 °C
						NaOH, H <sub>2</sub> O, LT → 50 °C, 2 h, 50 °C

Tab. 1. – pokračování

99	52	1	4HK	42	–	FeCl <sub>3</sub> , 6 H <sub>2</sub> O, dichlóremetán, 20 h, 80 °C
100	53	1	4HK	88	96, S	168960-95-0 (20 mol %), CF <sub>3</sub> COOH, dichlóremetán, 96 h, 0 °C
101	54	1	4HK	97	R	677723-24-9, AcOH, THF, 24 h, LT
102	54	2	4HK	99	R	872595-04-5, AcOH, THF, 24 h, LT
103	54	3	4HK	94	R	35132-20-8, AcOH, THF, 48 h, LT
104	54	4	4HK	98	R	20439-47-8, THF, 12 h, LT
105	55	1	DHW	100	96, S	Me <sub>3</sub> SiCHN <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 1 h, 0 °C
			4MDW	79	96, S	203645-78-7, EtOH, 2 h, LT
			4MW	91	99, S	BBr <sub>3</sub> , dichlóremetán, -78 °C, 6 h, -78 °C → 0 °C, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O
106	55	2	4MW	79	96, S	BBr <sub>3</sub> , dichlóremetán, -78 °C, 6 h, -78 °C → 0 °C, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O
107	55	3	4HK	80	R,S	R,S-Prolin (50 mol %), DMSO, 24 h, LT
108	56	1	4HK	90	S	484001-69-6, THF, 130 h, LT
109	56	2	4HK	96	R	548460-43-1, dichlóremetán, 150 h, LT
110	56	3	4HK	83	R	547743-22-6, THF, 130 h, LT
111	57	1	4HK	50	R,S	350228-19-2, Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NMe <sub>3</sub> Br, 10 h, LT
112	34	1	4HK <sup>+</sup> BA+MP	83	–	Benzaldehyd, 2-metoxypropén, Tietzeho báza, dioxán, 4 h, 90 °C
				99	HCl, SiO <sub>2</sub>	
113	34	2	4HK+BA +MP	61	–	Benzaldehyd, 2-(+)-( <i>1R,2S,5R</i> )-mentyloxypropén, Tietzeho báza, dioxán, CF <sub>3</sub> COOH, H <sub>2</sub> O, AcOEt
114	34	3	DHW	–		
					NaOH, H <sub>2</sub> O	
115	34	4	DHW	96	R	MeOH, 99326-34-8, 136705-64-1, H <sub>2</sub> , HCl, H <sub>2</sub> O
					MeOH	99326-34-8, 136705-64-1,
				96	H <sub>2</sub>	
116	58	1	DHW	96	–	O <sub>3</sub> , 142184-30-3, MeOH
117	59	1	4HK	–	H <sub>2</sub> O	
118	60	1	4HK	71	–	KF, H <sub>2</sub> O
119	60	2	4HK	84	–	TEBAC, H <sub>2</sub> O
120	30	1	BA	–	2- <sup>13</sup> C-acetón, benzaldehyd, NaOH, H <sub>2</sub> O	
				42	MeOH	
					HCl, H <sub>2</sub> O, acetón	

ee – entiomeric excess (enantiomerny prebytok), 4HK – 4-hydroxikumarín, W – warfarín, 3BrW – 3-brómfenylwarfarín, 4MW – 4-metylwarfarín, DHW – 3,4-dehydrowarfarín, BA – benzaldehyd, MP – 2-metoxypropén, MtP – 2-metoxypropén, CW – cyklowarfárin (nemí/metylaceital)

## Perspektívny warfarínu a antikoagulačnej liečby

Napriek mnohým všeobecne známym nevýhodám zohrávajú kumarínové deriváty neustále nezastupiteľnú úlohu v klinickej praxi pre dlhodobý efekt zníženia výskytu tromboembolizmu v primárnej, ako aj sekundárnej prevencii. Perspektívnu alternatívu predstavujú nové antikoagulanciá charakterizované vysokou selektivitou účinku. Patria sem priame inhibítory faktora Xa – rivaroxaban (Xarelto®) a IIa trombínu – dabigatran (Pradaxa®). Poskytujú mnohé z výhod ideálneho antitrombotika: predvídateľnosť efektu, možnosť perorálnej aplikácie vo fixných dávkach, bez nutnosti monitoringu, bez prítomnosti liekových, či potravinových interakcií, ako aj bez rizika vývoja heparínom indukovej trombocytopénie ako častej komplikácie pri podávaní nízkomolekulárnych heparín. Pre tieto vlastnosti sa javia perspektívnu alternatívu v prevencii a liečbe tromboembolizmu, čo potvrdzujú aj výsledky viacerých klinických štúdií. V súčasnosti sa používajú predominantne v chirurgických odboroch v prevencii tromboembolizmu u pacientov po náhrade bedrového resp. kolenného klíbu. Registrácia v krajinách EÚ prebehla v roku 2008 na základe výsledkov štúdií RE-NOVATE, RE-MODEL, RE-MOBILIZE a RECORD-4<sup>61,62</sup>. V rokoch 2010–2011 boli na základe výsledkov štúdií RELY a ROCKET AF schválené v prevencii tromboembolizmu a cievnych mozgových príhod u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predstiení<sup>63, 64</sup>. Navyše, v rokoch 2011–2012 bol rivaroxaban schválený Americkou FDA v liečbe a sekundárnej prevencii hlbokej žilovej trombózy a plúcnej embolie na základe výsledkov štúdií EINSTEIN a EINSTEIN extension<sup>65</sup>.

K nevýhodám okrem vyššieho výskytu slizničných krvácaní a vyššej ceny najväčšou ostáva absencia antidóta. S tým súvisí nemožnosť zrušenia antikoagulačného účinku v urgentných situáciach s rizikom vývoja život ohrozujúcej hemorágie. V tejto súvislosti vedecký tím Steva Stilesa vedie v Kalifornii 2. fázu klinického výskumu zameranú na nové univerzálne antidótum inhibítorm faktora Xa, ktorý nesie názov PRT4445 a predstavoval by ťažisko v managemente život ohrozujúcich krvácaní u pacientov antikoagulovaných inhibítormi faktora Xa, resp. u pacientov podstupujúcich urgentný chirurgický výkon. Ukončenie štúdie sa predpokladá v roku 2013<sup>66</sup>.

**Stretnutie záujmov:** žiadny.

Táto publikácia bola vytvorená v rámci projektu „Centrum pre priemyselný výskum optimálneho spôsobu syntézy vysoko účinných liečív“ ITMS 26240220061 na základe podpory operačného programu Výskum a vývoj financovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

## Literatúra

- Mazúch J., Čalkovská A., Dobrotová M., Kubisz P., Lindner J., Mištuna D., Mayzlík J., Musil D., Pullmann R., Radoňák J., Staško J., Tatár M. Tromboembolická choroba venózneho pôvodu. Martin: Osveta 2008.
- Bátorová A. Nové antikoagulanciá – súčasnosť a perspektívy ďalejšieho rozvoja. Kardiol prax 2008; 6, 45–50.
- Bátorová A. Profylaxia a liečba venózneho tromboembolizmu. Abstrakty. Satelitné sympózium. Ortopedický kongres s medzinárodnou účasťou. Bratislava 2009; 1.
- Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M., Gutierrez H. J. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141, 7S–47S.
- Tomek A., Maťoška V., Kumstýrová T., Táborský L. Využití farmakogenetiky pri lečbe warfarinem. Vnitř Lék 2009; 55, 565–569.
- Lukl J., Bulava A., Benešová M., Neužil P., Černý Š. Fibrilace síní. Praha: Grada Publishing 2009.
- Stahmann M. A., Ikawa M., Link K. P. 3-substituted 4-hydroxycoumarin and process of making it. U.S. 2427578, 1947 pre Wisconsin Alumni Research Found.
- Wardrop D., Keeling D. The Story of the discovery of heparin and warfarin. British J. Haematology 2008; 141, 757–776, DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x3.
- Bravic G., Gaultier J., Hauw C. Structure cristalline d'une antivitamine K: la warfarine. Comptes Rendus des Séances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques, 1973; 277, 1215–1218.
- Dentali F., Donadini M. P., Nathan C., Clark N., Crowther M. A., Garcia D., Hylek E., Witt D. M., Ageno W. Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors (WARPED) Consortium. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. Pharmacotherapy 2011; 31, 386–393.
- West B. D., Preis S., Schroeder C. H., Link K. P. Studies on the 4-Hydroxycoumarins. XVII. The resolution and absolute configuration of warfarin. J. Am. Chem. Soc. 1961; 83, 2676–2679.
- Valente E. J., Lingafelter E. C., Porter W. R., Trager W. F. Structure of warfarin in solution. J. Med. Chem. 1977; 20, 1489–1493.
- Ring P. R., Bostick J. M. Validation of a method for the determination of (R)-warfarin and (S)-warfarin in human plasma using LC with UV detection. J. Pharm. Biomed. Anal. 2000; 22, 573–581.
- Sato Y., Suzuki Y. Optical resolution of drugs by cyclodextrin complexation. Chem. Pharm. Bull. 1985; 33, 4606–4609.
- Varga G., Tarkanyi G., Nemeth K., Ivanyi R., Jicsinszky L., Toke O., Visy J., Szente L., Szeman J., Simoni M. Chiral separation by a monofunctionalized cyclodextrin derivative: From selector to permethyl-β-cyclodextrin bonded stationary phase. J. Pharm. Biomed. Anal. 2010; 51(1), 84–89.
- Zhao M. G., Hao A. Y., Li J., Lin X.-L. β-cyclodextrin with low degree of 6-O-(Hydroxypropyltrimethylammonium)-substitution: convenient preparation and its application as a chiral selector in capillary electrophoresis. Chin. Chem. Lett. 2006; 17, 407–410.
- Erlandsson P., Marle I., Hansson L., Isaksson R., Pettersson G., Pettersson C. immobilized cellulase (CBH I) as a chiral stationary phase for direct resolution direct resolution of enantiomers. J. Am. Chem. Soc. 1990; 112, 4573–4574.
- Hagan E. C., Radomski J. L. The toxicity of 3-(acetonyl benzyl)-4-hydroxycoumarin (warfarin) to laboratory animals. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 1953; 42, 379–382.
- Back N., Steger R., Glassman J. M. Comparative acute oral toxicity of sodium warfarin and microcrystalline warfarin in the Sprague-Dawley rat. Pharmacol. Res. Commun. 1978; 10, 445–452.
- Bell R. G., Sadowski J. A., Matschiner J. T. Mechanism of action of warfarin. Warfarin and antimetabolite of vitamine K<sub>1</sub>. Biochemistry 1972; 11, 1959–1966.
- Thijssen H. H. W. Warfarin-based rodenticides: mode of action and mechanism of resistance. Pestic. Sci. 1975; 43, 73–78.
- Lewis R. J., Tragger W. F. The metabolic fate of warfarin: studies on the metabolites in plasma. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971; 179, 205–212.
- Zacharski L. R., Henderson W. G., Rickles F. R., Forman W. B., Cornell C. J. Jr., Forcier R. J., Edwards R. L., Headley E., Kim S.-H., O'Donnell J. F., O'Dell R., Tornos K., Kwaan H. C. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. Cancer 1984; 53, 2046–2052. DOI: 10.1002/1097-0142(19840515).
- Neulauer B. L., Bemis K. G., Best K. L., Goode R. L., Hoover D. M., Smith G. F., Tanzer L. R., Merriman R. L. Inhibitory effect of warfarin on the metastasis of the PAIII prostatic adenocarcinoma in the rat. J. Urol. 1986; 135, 163–166.

25. Babhair S. A., Tariq M., Al-Badr A. A. Warfarin. In: Analytical profiles of drug substances. Ed. Florey K. New York: Academic Press 1985; 14, 423–452.
26. Hirsh J., Dalen J. E., Deykin D., Poller L. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1992; 102(4 Suppl), 312–326.
27. Takahashi H., Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* 2001; 40, 587–603.
28. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., Eriksson J., Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347, 969–974.
29. Cook C. E., Ray Tallent C., Ballantine N. H., Taylor G. F., Kepler J. A. Synthesis of High Specific Activity R- and S-Warfarin –  $^3\text{H}$ . *J. Label. Compd. Radiopharm.* 1981; XVI, 623–631.
30. Savell Jr. V. H., Valente E. J., Eggleston D. S. Synthesis of  $^{13}\text{C}$  warfarin labelled at the hemiketal carbon, and its resolution. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 1989; XXVII (6), 641–645.
31. Jung J.-C., Park O.-S. Synthetic approaches and biological activities of 4-hydroxycoumarin derivatives. *Molecules* 2009; 14, 4790–4803. DOI: 10.3390/molecules14114790.
32. Peltier-Pain P., Timmons S. C., Grandemange A., Benoit E., Thorson J. S. Warfarin Glycosylation invokes a switch from anti-coagulant to anticancer activity. *ChemMedChem* 2011; 6, 1347–1350. DOI: 10.1002/cmde.201100178.
33. Shen D.-S., Liu X.-F., Yang G.-Z. Synthesis of coumarin anti-coagulant and its analogues. *Yingyong Huaxue* 2005; 22, 1158–1160. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0518.2005.10.027.
34. Cravotto G., Nano G. M., Palmisano G., Tagliapietra S. An asymmetric approach to coumarin anti-coagulants via hetero-diels-alder cycloaddition. *Tetrahedron Asymmetry* 2001; 12, 707–709.
35. Peltier-Pain P., Timmons S. C., Grandemange A., Benoit E., Thorson J. S. Warfarin Glycosylation invokes a switch from anti-coagulant to anticancer activity. *ChemMedChem* 2011; 6, 1347–1350. DOI: 10.1002/cmde.201100178.
36. Bercovici S., Evron Y., Fuxman O., Jakob M., Sasson S., Ulanenko K. Process for Synthesis of Pure Warfarin Acid, Warfarin Alkali Metal Salts and Corresponding Clathrates. U. S. Pat. Appl. 20020120155, 29. 8. 2002.
37. Lee D.-H., Kwon K.-H., Yi C. S. Dehydrative CH alkylation and alkenylation of phenols with alcohols: expedient synthesis for substituted phenols and benzofurans. *J. Am. Chem. Soc.* 2012; 134, 7325–7328.
38. Reisch J. Die darstellung von antikoagulantien vom typ des warfarin® durch kondensation von alkinolen mit 4-hydroxycumarin. *Arch. Pharm. Ber. Deutsch. Pharm. Ges.* 1966; 299, 806–808.
39. Liu Y., Liu X., Wang M., He P., Lin L., Feng X. Enantioselective synthesis of 3,4-dihdropyran derivatives via organocatalytic michael reaction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated enones. *J. Org. Chem.* 2012; 77, 4136–4142.
40. Ma S., Wu L., Liu M., Wang Y. C<sub>2</sub>-symmetric proline-derived tetraamine as highly effective catalyst for direct asymmetric Michael addition of ketones to chalcones. *Org. Biomol. Chem.* 2012; 10, 3721–3729. DOI: 10.1039/c2ob06897d.
41. Lim Y. J., Kim D. Y. Enantioselective Conjugate Addition of 4-Hydroxycoumarin to Enones Catalyzed by Binaphthyl-Modified Primary Amine Organocatalyst. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2012; 33, 1825–1826.
42. Rogozinska M., Adamkiewicz A., Mlynarski J. Efficient “on water” organocatalytic protocol for the synthesis of optically pure warfarin anticoagulant. *Green Chem.* 2011; 13, 1155–1157. DOI: 10.1039/c1gc15118e.
43. Xu L., Yang H., Jiang J., Lai G. Preparation method of chiral warfarin and chiral warfarin derivatives. *Faming Zhanli Shengqing*, 102167689, 31. 8. 2011.
44. Xi Z., Lin A., Shi Y., Guo J., Zhu C., Cheng Y. Enantioselective synthesis of polycyclic coumarin derivatives catalyzed by an *in situ* formed primary amine-imine catalyst. *Org. Lett.* 2011; 13, 4382–4385.
45. Mei R.-Q., Xu X.-Y., Li Y.-C., Fu J.-Y., Huang Q.-C., Wang L.-X. Highly effective and enantioselective Michael addition of 4-hydroxycoumarin to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones promoted by simple chiral primary amine thiourea bifunctional catalysts. *Tetrahedron Lett.* 2011; 52, 1566–1568.
46. Yang H.-M., Li L., Jiang K.-Z., Jiang J.-X., Lai G.-Q., Xu L.-W. Highly enantioselective synthesis of warfarin and its analogs by means of cooperative  $\text{LiClO}_4/\text{DPEN}$ -catalyzed Michael reaction: enantioselectivity enhancement and mechanism. *Tetrahedron* 2010; 66 (51), 9708–9713.
47. Yang H.-M., Gao Y.H., Li L., Jiang Z.-Y., Lai G.-Q., Xia C.-G., Xu L.-W. Iron-catalyzed Michael reactions revisited: a synthetically useful process for the preparation of tri-carbonyl compounds and chiral warfarin. *Tetrahedron* 2010; 51, 3836–3839.
48. Dong Z., Wang L., Chen X., Liu L., Lin L., Feng X. Organocatalytic enantioselective michael addition of 4-hydroxycoumarin to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones: A simple synthesis of warfarin. *Eur. J. Org. Chem.* 2009; 30, 5192–5197. DOI: 10.1002/ejoc.200900831.
49. Kristensen T. E., Vestli K., Hansen F. K., Hansen T. New phenylglycine-derived primary amine organocatalysts for the preparation of optically active warfarin. *Eur. J. Org. Chem.* 2009; 30, 5185–5191. DOI: 10.1002/ejoc.200900664.
50. JadHAV M. R., Shinde D. B. Indian Pat. Appl. 2007MU00052, 19. 9. 2008.
51. JadHAV M. R., Shinde D. B. Synthesis and biological activity of 4-hydroxy-3-(1,5-diaryl-3-oxo-pent-4-enyl)chromen-2-ones. *Chin. J. Chem.* 2010; 28, 555–560. DOI: 10.1002/cjoc.201090111.
52. Kischel J., Michalik D., Zapf A., Beller M.  $\text{FeCl}_3$ -catalyzed addition of 1,3-dicarbonyl compounds to aromatic olefins. *Chem. Asian J.* 2007; 2, 909–914. DOI: 10.1002/asia.200700055.
53. Xie J.-W., Yue L., Chen W., Du W., Zhu J., Deng J.-G., Chen Y.-C. Highly enantioselective michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to unsaturated ketones. *org. lett.* 2007; 9, 413–415.
54. Kim H., Yen C., Preston P., Chin J. Substrate-directed stereoselectivity in vicinal diamine-catalyzed synthesis of warfarin. *Org. Lett.* 2006; 8, 5239–5242.
55. Tsuchiya Y., Hamashima Y., Sodeoka M. A New Entry to Pd-H Chemistry: catalytic asymmetric conjugate reduction of enones with EtOH and a highly enantioselective synthesis of warfarin. *Org. Lett.* 2006; 8, 4851–4854.
56. Halland N., Hansen T., Jorgensen K. A. Organocatalytic asymmetric michael reaction of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds and  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones – a highly atom-economic catalytic one-step formation of optically active warfarin anticoagulant. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 2003; 42, 4955–4957.
57. Mashraqui S. H., Karnik M. A. New application of 1,4-dihydropyridine system: Michael reactions mediated by 1,4-dihydro-pyridine-enolate adduct in micellar medium. *Chem. Lett.* 2003, 32(11), 1064–1065.
58. Li H.-Y., Robinson A. J. A novel asymmetric synthesis of R- and S-warfarin and its analogs. PCT Int. Appl. WO 9703062, 30. 1. 1997.
59. Manolov I., Karaivanova M. Synthesis and antimetastatic properties of 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one (Warfarin). *Farmatsiya* (Sofia, Bulgaria) 1990; 40, 1–6.
60. I., Manolov I., Alexandrova L. New Efficient Catalyst in the Synthesis of Warfarin and Acenocoumarol. *Arch. Pharm.* 1990; 323, 521–522.
61. Garcia D., Libby E., Crowther M. A. The New Oral Anticoagulants. *Blood* 2010; 115, 15–20.
62. Weitz J. I., Hirsch J., Samama M. M. New Antithrombotic Drugs: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133, 234S–256S.
63. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Salim Y., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P. A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B. S., Darius H., Diener H.-C., Joyner C. D., Wallentin L., the RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl. J. Med.* 2009; 361, 1139–1151.
64. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G., Singer D. E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J. L., Hankey G. J., Piccinni J. P., Becker R. C., Nessel C. C., Paolini J. F., Berkowitz S. D., Fox K. A. A., Califf R. M., the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365, 883S–891S.
65. Garcia D., Libby E., Crowther M. A. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010; 115, 15–20.
66. [http://www.theheart.org/article/1484969.do#bib\\_1](http://www.theheart.org/article/1484969.do#bib_1)