

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 zaoberá niektorými aspektami histórie warfarínu a jeho použitia spočiatku ako rodenticídu a neskôr ako antikoagulancia. Sú popísané jeho základné fyzikálno-chemické vlastnosti a schematicky rozobrané možnosti prípravy selektívnou i neselektívnou syntézou z derivátov kumarínu. Je uvedený tabuľkový 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 • antikoagulancia • 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 zrážanlivosť. V dôsledku protrombotického stavu dochádza k vzniku trombózy, ktorá sa klinicky manifestuje cievnu mozgovou príhodou, hlbokou žilovou trombózou alebo pľúcnou embolizáciou. Etiopatogeneticky sa na vzniku protrombotického stavu môže podieľať jedna z troch nasledujúcich príčin opísaných prvýkrát Rudolfom Virchowom v roku 1856¹⁾: 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)²⁾. Priame antikoagulancia zaraďujeme do skupiny tzv. nových antikoagulancií s viacerými výhodami oproti klasickým antikoagulanciám 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 praxe³⁾.

V klinickej praxi sa antikoagulancia využívajú v primárnej a sekundárnej prevencii, resp. liečbe tromboembolizmu²⁾. Ku klasickým antikoagulanciami 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 Slovenskej technickej univerzity
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 kritéria⁴⁾.

Pri nastavovaní na antikoagulačnú 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 i. Genetické faktory zahŕňajú viac než 30 génov s tisíckami 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 podieľajúcich sa na metabolizácii warfarínu vedúcej k variabilite v odpovedi na warfarín⁵⁾.

Pacienti indikovaní na liečbu kumarínmi sú pacienti rizikovní z hľadiska vývoja trombózy, najčastejšie sú to však pacienti s fibriláciou predsiení pre jej vysokú prevalenciu v populácii – 1–6 %⁶⁾, pacienti s prekonalnou hlbokou žilovou trombózou, pľúcnou 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 1947⁷⁾. Meno WARFARIN vzniklo z prvých písmen Wisconsin Alumni Research Foundation. Koncovka –ARIN naznačuje, že sa jedná o zlúčeninu patriacu 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 farmakoterapii⁸⁾. 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 fibriláciami predsiení. 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 interindividuálnu variabilitu v dávke, má úzke terapeutické rozmedzie a vyskytujú sa rôzne interakcie s inými liekmi alebo potravinami.

Heslo „warfarin“ dáva v komerčných databázach (Web of Knowledge®, Sciencedirect®, Reaxys®, SciFinder®, Scopus® a i.) 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 zaoberá novšími prístupmi k syntéze warfarínu datovanými najmä po roku 1990.

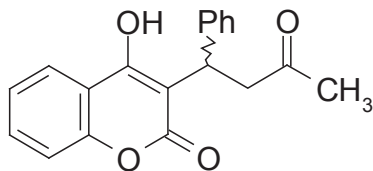
Vlastnosti warfarínu

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-butanón alebo 3- α -fenyl- β -acetyletyl-4-hydroxykumarín. Molekulová hmotnosť pre sumárny vzorec C₁₉H₁₆O₄ 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 enolický hydroxyl dáva soli, acetát (t.t. 11–118 °C), oxoforma oxím (t.t. 182–183 °C) a dinitrofenylhydrazón (t.t. 215–215 °C). RTG štruktúrnú analýzu vykonal Bravic⁹⁾.

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 42TM; RodexTM (Hacco); Sakarat XTM (Killgerm); WarfotexTM (Aimco), sodná soľ ako CoumadinTM(BMS); MarevanTM (Goldshield); WarfiloneTM (Merck & Co.) a mnohé ďalšie. Ich prehľad podáva F. Dentali¹⁰⁾.

Enantioméne rozlíšenie a určenie absolútnej konfigurácie sa ako prvému podarilo Westovi¹¹⁾; konformácie v roztoku študoval Valente¹²⁾. Stereošpecifické HPLC stanovenie v plazme opísali autori¹³⁾. β -Cyklodextríny¹⁴⁾ a ich 6-monoureido-6-monodeoxypermetylované deriváty v TEAP buferi boli taktiež použité na analýzu racemickej zmesi warfarínu¹⁵⁾ podobne ako aj ich 6-O-(hydroxypropyltrimetylamóniové étery¹⁶⁾. Úspešné bolo aj použitie imobilizovanej celulázy (CBH I) ako stacionárnej fázy pre priame rozlíšenie enantiomérov¹⁷⁾.

Štúdiá toxicity warfarínu opísali autori v lit.^{18, 19)}. Vplyv warfarínu na metabolizmus K vitamínu podrobne opísal Bell²⁰⁾; rodenticídny mechanizmus pôsobenia a rezistencia je študovaný autormi²¹⁾. Ľudský metabolizmus warfarínu je študovaný Lewisom²²⁾. Antimetastatický efekt pri rakovine pľúc popisuje^{23, 61)}, u adenokarcinómu potkanov Neulauer²⁴⁾. Komplexný popis warfarínu vykonal Babhair²⁵⁾, zatiaľ čo jeho farmakológia a terapeutické pôsobenie je popísaná v²⁶⁾; farmakokinetika a efekt na genetické odchýlky študovali v práci²⁷⁾. Klinické porovnanie s aspirínom v sledovaní výskytu infarktu myokardu vykonal Hurlen²⁸⁾.



Obr. 1. Warfarín (I)

Príprava warfarínu

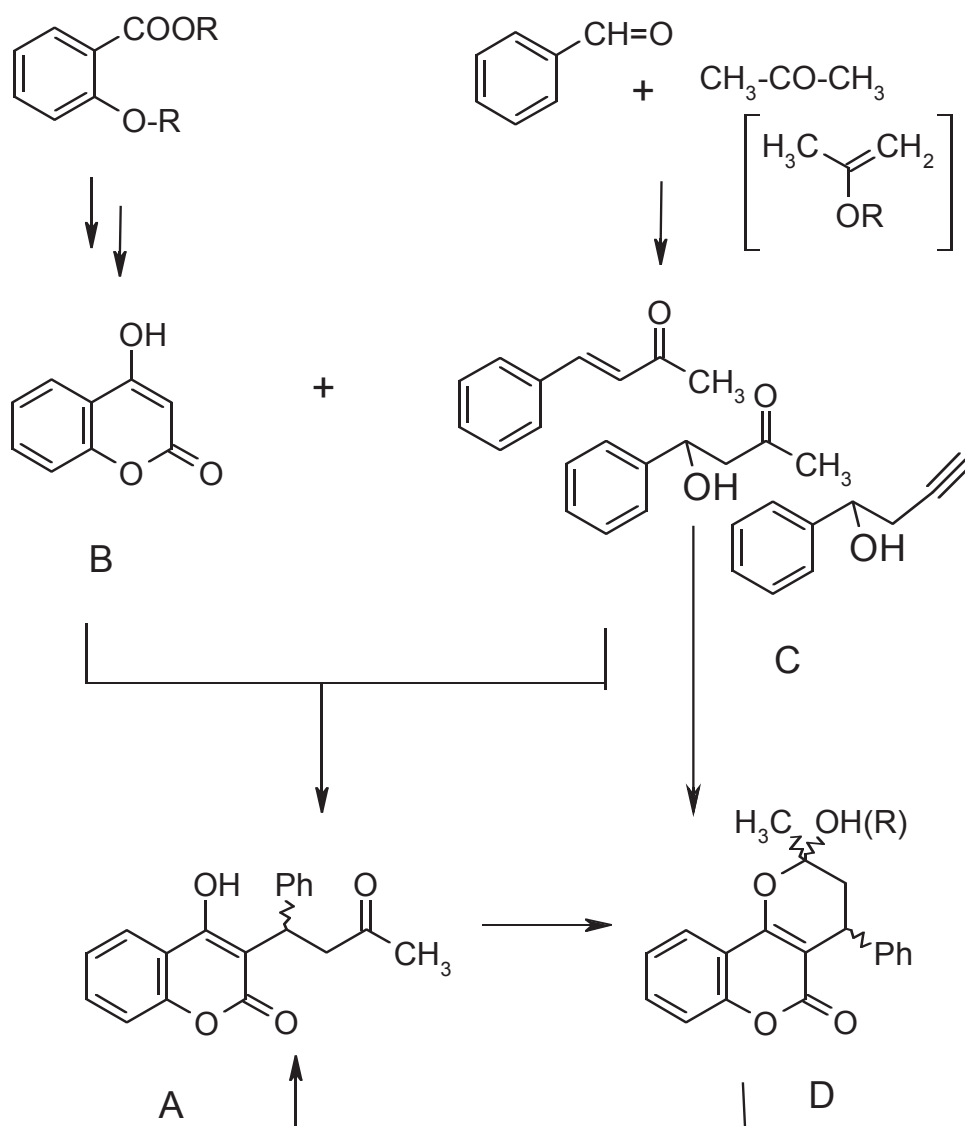
Syntéza warfarínu je popísaná v databáze SciFinder® 24 odkazmi, v databáze Reaxys® 47 odkazmi. Z toho v SciFinder® je uvedených 13 enantioselektívnych syntéz a 11 popisuje výlučne prípravu racemátu, ktorý je predávaný a klinicky akceptovaný. Racemického warfarínu sa v databáze SciFinder® (CAS No. 81-81-2) 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 trítium²⁹⁾ ako aj izotopom ¹³C značené molekuly warfarínu³⁰⁾.

Syntéza warfarínu (obr. 2A) nie je v podstate zložitá a vychádza najčastejšie zo 4-hydroxykumarínu B³¹⁾, ľahko dostupného napr. z kyseliny salicylovej a jej derivátov. Regioselektívna Michaelova adícia na benzalacetón C (či jeho syntetické ekvivalenty) alebo vedie k racemickému warfarínu, pričom reakcia môže byť uskutočnená jednodušovo alebo viacstupňovo (v tabuľke 1 v stĺpci *Reakčné podmienky* odpovedá počet riadkov počtu reakčných

štupňov). Stereoselektivitu tejto reakcie je možné modifikovať prídavkom organokatalyzátora, rozpúšťadla, Lewi-sovej 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-butándiolmi³²⁾ následne po metylácii trimetylsilyldiazometánom 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 metyl/etyl/poloacetátu D vzniknutého atakom 4-hydroxyskupiny na karbonylovú skupinu acetylu^{33, 34)}, vznikajúceho pri kyslokatalyzovanej Michaelovej adícii alebo z warfarínu cyklizáciou trialkylortoesterom³⁵⁾ či butanónom³⁶⁾. Miesto benzalacetónu je možné použiť 2-metoxypropén, resp. chirálny 2-mentyloxypropén³⁴⁾ alebo 4-fenyl-4-hydroxybutan-2-ón³⁷⁾ či 4-fenyl-4-hydroxypropín³⁸⁾.

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 nových syntéz warfarínu zoraďených od najnovších

Porčíslo	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, chlórbenzén, 8 h, 100 °C
3	40	1	4HK	99	34	384333-95-3, CHCl ₃ , 3 d, LT
4	41	1	4HK	76	71	9-amino-9-deoxyepicinchonidin (20 mol %), CF ₃ COOH (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 5 h, LT
5	41	2	4HK	80	59	N-(1S,2S)-2-[(R)-3,5-dihydro-4H-dinaphth[2,1-c:10,20-e]azepin-4-yl]cyclohexanamin (20 mol %), CF ₃ COOH (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 18 h, LT
6	41	3	4HK	75	85	3,5-dihydro-α,β-diphenyl-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-etánamin (20 mol %), CF ₃ COOH (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 15 h, LT
7	41	4	4HK	73	28	3,5-dihydro-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-(3-fenyl-1-oxopropán-2-amin) (20 mol %), CF ₃ COOH (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 6 h, LT
8	41	5	4HK	33	25	3,5-dihydro-α,β-diphenyl-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-etánamin (20 mol %), HCOOH (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 20 h, LT
9	41	6	4HK	77	77	3,5-dihydro-α,β-diphenyl-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-etánamin (20 mol %), CCl ₃ COOH (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 14 h, LT
10	41	7	4HK	49	17	3,5-dihydro-α,β-diphenyl-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-etánamin (20 mol %), PhCOOH (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 20 h, LT
11	41	8	4HK	50	42	3,5-dihydro-α,β-diphenyl-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-etánamin (20 mol %), 4-O ₂ NC ₆ H ₄ COOH (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 23 h, LT
12	41	9	4HK	39	73	3,5-dihydro-α,β-diphenyl-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-etánamin (20 mol %), maleic acid (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 23 h, LT
13	41	10	4HK	56	21	3,5-dihydro-α,β-diphenyl-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-etánamin (20 mol %), CH ₃ SO ₃ H (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 33 h, LT
14	41	11	4HK	62	44	3,5-dihydro-α,β-diphenyl-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-etánamin (20 mol %), (-)-CSA (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 20 h, LT
15	41	12	4HK	73	84	3,5-dihydro-α,β-diphenyl-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-etánamin (10 mol %), CF ₃ COOH (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 18 h, LT
16	41	13	4HK	78	90	3,5-dihydro-α,β-diphenyl-4H-dinafto[2,1-c:1'-2'-e]azepin-4-etánamin (10 mol %), CF ₃ COOH (40 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 40 h, 0 °C
17	35	1	W	76		trimetylsilyldiazometán, Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h, 0 °C, AcOH, neutralizácia
			MW	86		6192-52-5, CH(OEt) ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 18h, LT
			DW	100	65, R	CF ₃ COOH, H ₂ O, 40 h, 60 °C
18	35	2	W	76		trimetylsilyldiazometán, Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h, 0 °C, AcOH, neutralizácia
			MW	–		6192-52-5, CH(OEt) ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 18 h, LT
			DW	100	86, S	CF ₃ COOH, H ₂ O, 40 h, 60 °C
19	42	1	4HK	34	20 R	L-Phenyletylamín, AcOH, H ₂ O, THF, 10 min, LT, ultrazvuk
20	42	2	4HK	61	> 99, S	29841-69-8, AcOH, H ₂ O, 10 min, LT, ultrazvuk
21	43	1	BA+A +4HK	–	–	NaOH, H ₂ O, 3h, LT, HCl, H ₂ O, neutralizácia
				–	–	AcOH, H ₂ O, LiClO ₄ , dioxán, 24 h, LT
22	43	2	4HK		–	AcOH, H ₂ O, LiClO ₄ , dioxán, 24 h, LT
23	44	1	4HK	96	91	1316831-87-4, Me(CH ₂) ₄ 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 ₃ 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 ₂ O, 55 h, 25 °C
38	45	14	4HK	69	87, S	313695-73-7 (20 mol %), CHCl ₃ , 55 h, 25 °C
40	45	15	4HK	87	92, S	313695-73-7 (20 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 55 h, 25 °C
41	45	16	4HK	81	86, S	313695-73-7 (20 mol %), (CH ₂ Cl) ₂ , 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 ₂ Cl ₂ , 55 h, 25 °C
44	45	19	4HK	89	75, S	340702-30-9 (20 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 55 h, 25 °C
45	45	20	4HK	84	89, S	1217436-37-7 (20 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 55 h, 25 °C
46	45	21	4HK	91	88, S	313695-74-8 (20 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 55 h, 25 °C
47	45	22	4HK	89	86, S	199934-28-6 (20 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 55 h, 25 °C
48	45	23	4HK	84	61, R	958936-01-1 (20 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 55 h, 25 °C
49	45	24	4HK	49	48, R	1027476-96-5 (20 mol %), CH ₂ Cl ₂ , 55 h, 25 °C
50	46	1	4HK	61	92, R	35132-20-8, AcOH, LiClO ₄ , 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 ₃ (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 ₂ (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
56	46	7	4HK	< 20	90	CaCl ₂ (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
57	46	8	4HK	NR	–	Bi(OTf) ₃ (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
58	46	9	4HK	NR	–	CeCl ₃ ·7 H ₂ O (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
59	46	10	4HK	50	88	AgF (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
60	46	11	4HK	50	88	NbCl ₅ (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
61	46	12	4HK	64	90	LiClO ₄ ·3H ₂ O (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
62	46	13	4HK	29	88	SbCl ₃ (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
63	46	14	4HK	NR	–	Cu(TFA) ₂ (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
64	46	15	4HK	32	94	Mg(ClO ₄) ₂ (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT
65	46	16	4HK	49	87	Pd(OAc) ₂ (5 mol %), (R,R)-DPEN (5 mol %), AcOH (10 eq.), THF, 24 h, LT

Tab. 1. – pokračování

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

Tab. 1. – pokračování

99	52	1	4HK	42	–	FeCl ₃ , 6 H ₂ O, dichlórétán, 20 h, 80 °C
100	53	1	4HK	88	96, S	168960-95-0 (20 mol %), CF ₃ COOH, dichlórmetán, 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 4MDW	100 79	96, S 96, S	Me ₃ SiCHN ₂ , Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, 0 °C 203645-78-7, EtOH, 2 h, LT
			4MW	91	99, S	BBr ₃ , dichlórmetán, -78 °C, 6 h, -78 °C → 0 °C, Na ₂ CO ₃ , H ₂ O
106	55	2	4MW	79	96, S	BBr ₃ , dichlórmetán, -78 °C, 6 h, -78 °C → 0 °C, Na ₂ CO ₃ , H ₂ 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, dichlórmetán, 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 ₂) ₃ NMe ₃ Br, 10 h, LT
112	34	1	4HK+ BA+MP	83 99	–	Benzaldehyd, 2-metoxypropén, Tietzeho báza, dioxán, 4 h, 90 °C HCl, SiO ₂
113	34	2	4HK+BA +MtP	61	–	Benzaldehyd, 2-(<i>c</i>)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-mentyloxypropén, Tietzeho báza, dioxán, CF ₃ COOH, H ₂ O, AcOEt
114	34	3	DHW	–		NaOH, H ₂ O
				96	R	MeOH, 99326-34-8, 136705-64-1, H ₂ , HCl, H ₂ O
115	34	4	DHW			MeOH 99326-34-8, 136705-64-1, H ₂
				96	R	HCl, H ₂ O
116	58	1	DHW	96	–	O ₃ , 142184-30-3, MeOH
117	59	1	4HK		–	H ₂ O
118	60	1	4HK	71	–	KF, H ₂ O
119	60	2	4HK	84	–	TEBAC, H ₂ O
120	30	1	BA		–	2- ¹³ C-acetón, benzaldehyd, NaOH, H ₂ O MeOH HCl, H ₂ O, acetón
				42		

ee – enantiomeric excess (enantiomerný prebytok), 4HK – 4-hydroxykumarín, W – warfarín, 3BrW – 3-bromfenylwarfarín, 4MW – 4-metylwafarín, DHW – 3,4-dehydrowarfarín, BA – benzaldehyd, MP – 2-metoxypropén, MtP – 2-metyloxypropén, CW – cyklowarfarín (hemi/metyletylacetál)

Perspektívy 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 antikoagulanty 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 indukovanej trombocytopenie ako častej komplikácie pri podávaní nízkomolekulárnych heparínov. Pre tieto vlastnosti sa javia perspektívnou alternatívou 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 kĺbu. Registrácia v krajinách EÚ prebehla v roku 2008 na základe výsledkov štúdií RENOVATE, RE-MODEL, RE-MOBILIZE a RECORD1-4^(61, 62). V rokoch 2010–2011 boli na základe výsledkov štúdií RELY a ROCKET AF schválené v prevencii tromboembolizmu a cievnych mozgových príhod u pacientov s nevalulárnou fibriláciou predsiení^(63, 64). Navyše, v rokoch 2011–2012 bol rivaroxaban schválený Americkou FDA v liečbe a sekundárnej prevencii hlbokkej žilovej trombózy a pľúcnej embólie na základe výsledkov štúdií EINSTEIN a EINSTEIN extension⁽⁶⁵⁾.

K nevýhodám okrem vyššieho výskytu slizničných krvácaní a vyššej ceny najväčšou ostáva absencia antidóta. S tým súvisí nemožnosť zrušenia antikoagulačného účinku v urgentných situáciách s rizikom vývoja život ohrozujúcej hemorágie. V tejto súvislosti vedecký tím Steva Stilesa vedie v Kalifornii 2. fázu klinického výskumu zameranú na nové univerzálne antidóty inhibítorov 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⁽⁶⁶⁾.

Stret záujmov: žiadny.

Táto publikácia bola vytvorená v rámci projektu „Centrum pre priemyselný výskum optimálneho spôsobu syntézy vysoko účinných liečiv“ 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 antikoagulanty- súčasnosť a perspektívy ďalšieho rozvoja. Kardiologická prax 2008; 6, 45–50.
- Bátorová A. Profylaxia a liečba venózneho tromboembolizmu. Abstrakty. Satelitné sympóziu. Ortopedický kongres s medzinárodnou účasťou. Bratislava 2009; 1.
- Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M., Gutterman 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., Kumstýřová T., Táborský L. Využití farmakogenetiky při léčbě 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.
- Bravac G., Gaultier J., Hauw C. Structure cristalline d'une anti-vitamine K: la warfarine. Comptes Rendus des Seances 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-(Hydroxypropyltrimethylammonia)-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-(acetyl 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 K₁. 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., Tornoyos 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., Erikssen 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., Ballentine N. H., Taylor G. F., Kepler J. A. Synthesis of High Specific Activity R- and S-Warfarin – ³H. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 1981; XVI, 623–631.
30. Savell Jr. V. H., Valente E. J., Eggleston D.S. Synthesis of ¹³C 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 anticoagulant 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 anticoagulant 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 anticoagulants 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 anticoagulant to anticancer activity. *ChemMedChem* 2011; 6, 1347–1350. DOI:10.1002/cmde.201100178.
36. Bercovici S., Evron Y., Fuxman O., Jakoel 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-hydroxycoumarin. *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-dihydropyran derivatives via organocatalytic michael reaction of α,β -unsaturated enones. *J. Org. Chem.* 2012; 77, 4136–4142.
40. Ma S., Wu L., Liu M., Wang Y. C₂-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 Zhuanli Shen-qing*, 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 α,β -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 LiClO₄/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 X., Lin L., Feng X. Organocatalytic enantioselective michael addition of 4-hydroxycoumarin to α,β -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. FeCl₃-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 α,β -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-dihydropyridine-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 antitumour 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 (8th 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., Piccini 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