



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **338837**

(13) **B1**

NORGE

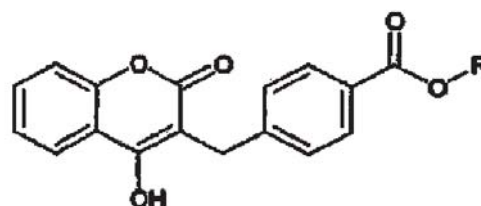
(51) Int Cl.
C07D 311/56 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20065079	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.04.08 PCT/US2005/12091
(22)	Inng.dag	2006.11.03	(85)	Videreføringsdag	2006.11.03
(24)	Løpedag	2005.04.08	(30)	Prioritet	2004.04.08, US, 10/822,129 2004.04.08, US, 60/561,121
(41)	Alm.tilgj	2006.11.03			
(45)	Meddelt	2016.10.24			
(73)	Innehaver	Armetheon Inc, 325 Sharon Park Drive, #303, US-CA94025 MENLO PARK, USA			
(72)	Oppfinner	Pascal Druzgala, 120 Hatona Drive, US-CA95403 SANTA ROSA, USA Cyrus Becker, 136 Kingston Street, US-CA94110 SAN FRANCISCO, USA			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	FORBINDELSE, SAMMENSETNING OG ANVENDELSE VED BEHANDLING AVKOAGULERINGSYKDOMMER
(56)	Anførte publikasjoner	WO 02085882 A US 2004058985 A1
(57)	Sammendrag	

Den aktuelle oppfinnelsen skaffer til veie antikoagulantforbindelser fra formel (I): og farmasøytisk godtatte salter derav. Forbindelsene tilknyttet til den aktuelle forbindelsen kan brukes til å behandle visse grupper mennesker som er utsatt for risiko og vil på denne måten tilby hjelp med symptomer, forbedring av livskvaliteten, og forhindre akutte og langvarige komplikasjoner, redusere dødeligheten og behandle ledsagende tilstander. Oppfinnelsen består videre av sammensetninger bestående av oppfinnelsens forbindelser og salter, i tillegg til metoder til bruk av forbindelsene, saltene, og de sammensetningene som er tilknyttet oppfinnelsen.



Oppfinnelsens bakgrunn

Warfarin (kumarin) er en antikoagulant som fungerer ved å hemme vitamin K-avhengige koaguleringsfaktorer. Warfarin-baserte forbindelser er vanligvis derivater av 4-hydroksykumarin, slik som 3-(a-acetonylbenzyl)-4-hydroksykumarin (KUMADIN). KUMADIN samt andre kumarin-antikoagulanter, hemmer syntesene av vitamin K-avhengige koaguleringsfaktorer, som inkluderer faktorer II, VII, IX og X. Antikoagulantproteiner C og S blir også hemmet av warfarin-antikoagulantmidler. Warfarin antas å interferere med koaguleringsfaktorsyntese gjennom hemming av vitamin K epoksyreduktase, og hemmer følgelig vitamin K-regenerasjon.

En antikoagulasjonsvirkning oppdages vanligvis ca. 24 timer etter tilføring av en enkel dose med warfarin og er effektiv i 2 til 5 dager. Mens antikoagulantene ikke har noen direkte virkning på en etablert blodpropp og ikke reverserer iskemisk vev, har behandling med antikoagulanter til formål å forhindre utvidelse av dannede koagulater og/eller for å unngå sekundære tromboemboliske komplikasjoner. Disse komplikasjonene kan resultere i en alvorlig og eventuell livsfarlig følgetilstand.

FDA har godkjent warfarin for følgende indikasjoner: 1) behandlingen eller profylakse av venøse tromboser og pulmonær emboli, 2) tromboemboliske komplikasjoner assosiert med atrial fibrillasjon og/eller hjerteklafferstatning, samt 3) reduksjon av risiko for dødsfall, tilbakevendende myokardial infarkt, og slagtilfelle eller systemisk emboli etter myokardial infarkt.

En hel rekke negative virkninger er assosierte med tilføring av warfarin. Disse inkluderer livsfarlig eller ikke-livsfarlig blødning fra hvilket som helst vev eller organer og blødningskomplikasjoner slik som paralyse. Andre bivirkninger inkluderer parestesi, inkludert følelse av å være kald og ha kuldegysninger, hodepine, smerter i brystet, maven, leddene, muskler eller andre steder, svimmelhet, kortpustenhet, vanskeligheter med å puste eller svelge, uforklart svelling, svakhet, hypotensjon eller uforklart sjokk. Andre bivirkninger som er rapportert inkluderer hypersensitivitet/allergiske reaksjoner, systemisk kolesterol mikroembolisering, lilla tær syndrom, hepatitt, kolestatisk hepatisk skade, gulsott, forhøyede leverenzymmer, vaskulitt, ødem, feber, utslett, dermatitt, inkludert bulløse erupsjoner, urtikaria, mavesmerte inkludert kramper, flatulens/oppblåsthet, trettet, letargi, illebefinnende, asteni, kvalme, oppkast, diaré, smerte, hodepine, svimmelhet, smaksforvrengning, kløe, håravfall og kuldeintoleranse.

Medikamenttoksisitet må tas i betraktning i forbindelse med behandlingen av mennesker og dyr. Toksiske bivirkninger som resulterer fra tilføring av medikamenter inkluderer en hel rekke tilstander fra lav feber til dødsfall.

Medikamentterapi er bare berettiget når fordelene ved behandlingsprotokollen oppveier den potensielle risikoen assosiert med behandlingen. De faktorene som må balanseres av praktiserende leger inkluderer de kvalitative og kvantitative virkningene tilknyttet medikamentet som skal brukes, i tillegg til følgene hvis medikamentet ikke skaffes til veie til vedkommende person. Andre faktorer som kommer i betraktning, inkluderer pasientens fysiske tilstand, sykdommens stadium og progresjonshistorie samt eventuelt andre kjente negative virkninger assosiert med et medikament.

Medikamenteliminering er resultatet av metabolsk aktivitet på medikamentet og den etterfølgende utskillelse av medikamentet fra kroppen. Metabolsk aktivitet kan finne sted inne i det vaskulære forrådet og/eller innenfor cellulære avdelinger eller organer. Leveren er et viktig område for medikamentmetabolisme. Den metabolske prosessen kan brytes ned i primære og sekundære metabolismer, også kalt fase-1 og fase-2 metabolisme. I fase-1 metabolisme, blir medikamentet kjemisk endret gjennom oksidering, reduksjon, hydrolyse eller hvilken som helst annen kombinasjon av de tidligere nevnte prosessene og gir vanligvis et mer polart produkt enn modermedikamentet. I fase-2 metabolisme blir produktene i fase-1 reaksjonen kombinert med endogene substrater, for eksempel, glukuronsyre, for å kunne avgi et tilleggs- eller konjugasjonsprodukt som er enda mer hydrofilisk enn produktet av fase-1 og som lett kan elimineres i gallen eller urinen. I noen tilfeller, kan et medikament bare gjennomgå fase-2 metabolisme (konjugasjon), i andre tilfeller kan et medikament elimineres uendret. Det første skrittet i denne typen syntetiske reaksjoner, er ofte en oksidativ konjugasjon gjennomført av et cytokromsystem P450 (CYP450). Metabolitter dannet i fase-2 reaksjoner, er vanligvis produktet av en konjugasjonsreaksjon utført av et transferasenzym. Disse reaksjonene inkluderer glukuronidasjon, aminosyrekonjugasjon, acetylering, sulfokonjugasjon og metylering.

Mammalian cytokrom P450 enzymer (CYP450), inkludert menneskelig CYP450, er hinne-bundede heme-bestående proteiner som opprinnelig ble oppdaget i rottelevermikrosomer. For å kunne fungere, trenger CYP450 enzymer en elektronkilde. Det finnes to forskjellige typer koblinger for elektronoverføring av CYP450-er. Disse er avhengige av enzymets beliggenhet i cellen. Noen P450-er finnes i den mitokondriale indre hinnen og noen finnes i det endoplasmiske reticulum (ER). Proteinet som avgir elektroner til CYP450-er i ER, kalles NADPH cytokrom P450 reduktase. Ferredoksin er den umiddelbare giveren av elektroner til CYP450-ene i mitokondriet (CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP24, CYP27A1, CYP27B1, CYP27C1). NADPH er kilden av elektroner som strømmer fra ferredoksin reduktase til ferredoksin og deretter til CYP450. Noen få P450-er kan også ta imot elektroner fra cytokrom b5.

Polymorfismer (forskjeller i DNA-sekvensen som finnes ved 1 % eller høyere i en befolkning) kan føre til forskjeller i medikamentets metabolisme, slik at dette er viktige egenskaper tilknyttet CYP450-gener hos mennesker. CYP2C19 har en polymorfisme som endrer enzymets evne til å metabolisere mefenytoin (et merkelegemiddel). Blant kauasiere, blir polymorfisme av den dårlige metaboliserfenotypen bare observert hos 3 % av befolkningen. Imidlertid, sees det blant 20 % av den asiatiske befolkningen. På grunn av denne forskjellen, er det viktig å være klar over en persons rase når legemidler som metaboliseres på forskjellige måter blant forskjellige befolkningsgrupper. Noen legemidler som har et begrenset virkningsområde av dosene før de blir toksiske, kan eventuelt bli en overdose hos en person med dårlig metabolisme.

CYP2D6 er kanskje den mest studerte P450 med en legemiddelmetabolisme polymorfisme. Dette enzymet er ansvarlig for mer enn 70 forskjellige legemiddeloksidasjoner. I og med at det kanskje ikke finnes noen annen måte å fjerne disse legemidlene fra systemet, kan personer med dårlig metabolisme eventuelt være utsatt for en alvorlig risiko for motvirkende legemiddelreaksjoner. CYP2D6-substrater inkluderer antiarytmier (flekainid, meksiletin, propafenon), antidepressive midler (amitriptylin, paroksetin, venlafaksin, fluoksetin, trazadon), antipsykotiske midler (klorpromazin, haloperidol, toridazin), betablokkerene (labetalol, timolol, propranolol, pindolol, metoprolol), smertestillende midler (kodein, fentanyl, meperidin, oksykodon, propoksyfen), samt en hel rekke andre legemidler. CYP2E1 blir induert hos alkoholikere. Det finnes en polymorfisme assosiert med denne genen som er mer vanlig blant kinesere.

Undergruppen CYP3A er en av de viktigste legemiddelmetaboliserende gruppene hos mennesker. CYP3A4 er "den mest rikelige uttrykte CYP450 i menneskeleveren". (Arch. Biochem. Biophys. 369, 11-23 1999) CYP3A4 er kjent for å metabolisere mer enn 120 forskjellige legemidler, for eks., acetaminofen, kodein, syklosporin A, diazepam, erytromycin, lidokain, lovastatin, taksol, cisaprid, terfenadin og warfarin, bare for å nevne noen få.

Antall motvirkende legemiddelreaksjoner (ADR-er) i De forente stater har økt dramatisk i løpet av de siste årene og representerer nå et kritisk nasjonalt helseproblem. Verdens Helseorganisasjon definerer en ADR som "en reaksjon på et legemiddel som er usunn og utilsiktet og forekommer med doser som vanligvis brukes av mennesker som preventiv medisin, diagnoser eller terapi av sykdommer, eller til endring av fysiologisk funksjon". For å fremheve betydningen av feil tilknyttet ADR-enes genese og det faktum at mesteparten av (30–80 %) ADR-ene kan unngås, vil en mer nylig

definisjon av en ADR være "en betydelig skadelig eller ubehagelig reaksjon, som kan resultere fra en intervensjon som er tilknyttet bruk av et legende produkt, som kan forutsi farer fra fremtidig tilføring og som berettiger forhindring eller spesifikk behandling, eller endring av dosegruppene, eller tilbaketrekking av produktet".

5 I og med at ADR-ene er en vesentlig kilde for morbiditet og dødelighet innen helseomsorg, har reduksjon av ADR-ene blitt en nasjonal prioritet (FDA, Center for Drug Evaluation and Research). Ifølge formelle vurderinger, finnes mer enn 2,5 million ADR-er sted hvert år på sykehus, mobile behandlingssteder og pleiehjem, og resulterer i mer enn 106 000 dødsfall, og koster den amerikanske økonomien 136 milliarder dollar
10 hvert år i medikamentassosiert morbiditet og dødelighet. Denne utgiften er mer enn de årlige utgiftene tilknyttet hjertesykdommer og sukkersyke i De forente stater. I tillegg gjør den beregnede dødelighetsprosenten assosiert med ADR dette til den fjerde ledende dødsårsaken i dette landet.

Mange ADR-er oppstår fordi medikamentene som utvikles av denne industrien, reagerer i vesentlig grad sammen med komponenter fra CYP-systemet, enten fordi man
15 stoler på dem på grunn av deres metabolisme og/eller fordi de hemmer eller induserer CYP-brøkdeler. Med andre ord, fordi så mange viktige medikamentklasser (for eksempel, blodtrykknedsettende midler, antihistaminer, antidepressive midler, immunodempende midler, statiner) reagerer sammen med CYP-systemet, kan det
20 fungere som en "innsnevring" av sikker metabolisme og eliminering av disse midlene og føre til toksiske virkninger. Når det gjelder medikamentmetabolisme, finnes det brøkdeler av CYP-systemet som fortjener å bli nevnt mer spesielt: CYP3A4 og CYP2D6. Ca. en halvdel av alle kjente medikamenter reagerer med CYP3A4. På
25 samme måte vil CYP2D6, en enzymbrøkdeler med en aktivitet som er høyst avhengig av genetik (genetisk polymorfisme), metabolisere en tredjedel av medikamentene i klinisk bruk. Begge disse enzymene er involverte i metabolismen tilknyttet warfarin-liknende forbindelser.

Flertallet av ADR-ene (70–90 %) finner sted som utvidelser av de forventede farmakologiske virkningene (overdrevet farmakologi). Dette gjelder spesielt bruk av
30 warfarin i og med at utvidelsen av warfarin farmakologiske virkning er blødning. Selv om mange forskjellige faktorer kan bidra til utviklingen av ADR-ene, spiller medikamentmetabolismen som fører til økte medikamentnivåer, enten på grunn av reaksjon med medikamenter ved det enzymatiske nivået, genetikendringer i enzymaktivitet, og/eller organ dysfunksjon (lever, nyrer), en vesentlig rolle i ADR-enes
35 genese.

Medikamentterapi som bruker warfarin er spesielt vanskelig fordi warfarins metabolisme er komplisert og underkastet reaksjoner med en hel rekke andre medikamenter, inkludert medikamenter som vanligvis gis til pasienter som lider av atrial fibrillering, slik som for eksempel amiodaron. Warfarin er en blanding av enantiomer med forskjellige vesentlige aktiviteter på vitamin K epoksyreduktase (VKER) enzymet. Disse enantiomerene har forskjellige metabolske baner som bruker forskjellige CYP450-isozymer. Det CYP450-metabolske systemet er meget lett å indusere eller kan undertrykkes av en hel rekke ytre faktorer slik diett og andre medikamenter. I tillegg er CYP450-systemet underkastet mange genetiske variasjoner og har lav kapasitet og kan lett satueres. Av disse årsakene, er warfarinmetabolisme underkastet uforutsigelige variasjoner og hver enantiom har en forskjellig metabolsk skjebne og forskjellige typer innflytelse på VKER-enzymet.

I tillegg resulterer warfarin aktivitet på VKER-enzymet i hemming av koagulasjonsfaktorer II, VII, IX, og X, som har forskjellige halveringstider i seg selv, som rangerer fra timer (faktor VII) til dager (faktor X). På grunn av denne kompliserte situasjonen, blir den farmakologiske virkningen (forøket koaguleringsstid) av warfarin bare synlig 5 til 10 dager etter en dose. Det er derfor lett å forstå hvorfor warfarin-terapi er meget vanskelig å forutsi og hvorfor pasientene har stor risiko for blødningskomplikasjoner inkludert dødsfall. I den nåværende tilstanden tilknyttet warfarin, må pasientene rapportere til et koaguleringslaboratorium én gang i uken til kontroll for å kunne oppdage eventuell tidlig risiko for blødningskomplikasjoner. Til og med med dette strenge kontrollsystemet, er det mange pasienter på warfarin som dør hvert år som en følge av blødningskomplikasjoner.

De potensielle kliniske problemene og forretningsrisikoene tilknyttet utvikling av medikamenter, som må gå gjennom P450 metabolismens "nåløye", har hatt en markert økning i De forente stater av følgende to grunner: 1) antallet resepter som skrives ut i dette landet har økt til ca. 3 milliarder per år eller 10 per person, og 2) pasientene, spesielt de som lever lenger og har mer kompliserte medisinske problemer, har en tendens til å ta flere typer medikamenter. Den sistnevnte kjennelsen er viktig fordi forekomsten av ADR-ene øker eksponentmessig når en pasient tar mer enn fire forskjellige medikamenter. Selv om det er fornuftig å unngå polyfarmasi, er dette i mange tilfeller ikke mulig fordi pasientene trenger forskjellige klasser med medikamenter for å kunne behandle kompliserte medisinske tilstander.

Landskapet tilknyttet medikament R&D er overfylt med mislykkede medikamenter som har blitt trukket tilbake av FDA fordi de forårsaket livsfarlige ADR-er som involverte CYP-metabolisme. Disse medikamentene var klinisk effektive og i mange tilfeller

kommersielle suksesser. Merkbare medikamenter som ble trukket tilbake pga. ADR-assosierte dødsfall i forbindelse med CYP450 metabolisme inkluderer terfenadin (februar 1998), astemizol (juli 1999) og cisaprid (januar 2000). I hvert av disse tilfellene, forårsaket reaksjoner mellom de medikamentene som involverte CYP3A4-

5 konsentrasjoner av det farmasøytiske midlet en økning i en slik grad at det vesentlig hemmet en spesiell type kaliumkanal i hjertet som kalles I_{KR5} , som deretter forlenget QT-intervallet og forårsaket en potensielt livsfarlig form for ventrikulær takyarytmi som kalles torsades de pointes.

En warfarin-analog som har en kontrollbar og forutsigelig metabolsk skjebne, ikke avhengig av CYP450, er derfor meget ønskelig og ville være et viktig tillegg til armamentariumet av medikamenter tilgjengelig til behandling av pasienter med atrial fibrillasjon. Noen typer warfarin analoger har tidligere blitt rapporterte. Se, for eksempel, WO 02/085882.

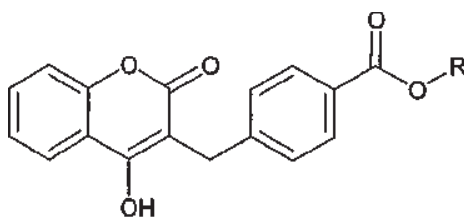
15

Oppsummering av oppfinnelsen

Den aktuelle oppfinnelsen skaffer til veie forbindelser og sammensetninger som er nyttige som antikoagulanter eller nyttige til antikoagulantterapi.

I en bredere betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser av formel

20



og farmasøytisk godkjente salter derav, hvori

25

R er C_1 - C_8 alkyl substituert med minst ett halogen;

R er C_2 - C_8 alkyl substituert med minst ett halogen;

R er C_3 - C_7 alkyl substituert med minst ett halogen; eller

R er C_3 - C_6 alkyl substituert med minst ett halogen.

30

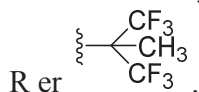
I en utførelsesform er

R er C_3 - C_6 alkyl substituert med minst én fluorogruppe;

R er C_3 - C_6 alkyl substituert med minst to fluorogrupe;

7

R er en tert-butylgruppe substituert med seks fluorogrupper; eller



I en utførelsesform er

5 R er C₁-C₈ alkyl substituert med minst en klorgruppe;

R er C₂-C₈ alkyl substituert med minst en klorgruppe;

R er C₃-C₇ alkyl substituert med minst en klorgruppe; eller

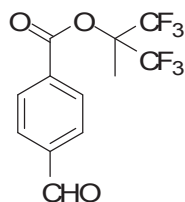
R er C₃-C₆ alkyl substituert med minst en klorgruppe.

10 I en utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser eller farmasøytisk akseptable salter derav, som er

(R)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat; eller

15 (S)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat.

I et aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse en forbindelse av formelen:



20

I en utførelsesform er forbindelsen

1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat, eller farmasøytisk godkjente salter derav;

1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat; eller

25 natrium- eller kaliumsaltet av 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat.

30 I et aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse en sammensetning omfattende en forbindelse eller et salt som angitt over og minst ett farmasøytisk akseptabelt

glidemiddel, oppløsningsmiddel, hjelpestoff, fortynningsmiddel, smøremiddel, eksipiens eller kombinasjoner derav.

I et aspekt vedrører oppfinnelsen forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt som angitt over, til bruk som medikament.

I en utførelsesform er medikamentet egnet for bruk til behandling av koagulerings sykdommer eller er egnet for bruk til pasienter som har risiko for å utvikle en koagulerings sykdom.

10

I en utførelsesform er forbindelse som angitt over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse til behandlingen av koagulerings sykdommer.

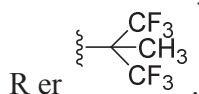
I en utførelsesform av anvendelsen er

15

R er C₃-C₆ alkyl substituert med minst én fluorogruppe;

R er C₃-C₆ alkyl substituert med minst to fluorogrupeer;

R er en tert-butylgruppe substituert med seks fluorogrupeer; eller



20

I en utførelsesform er forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse

(R)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat; eller

(S)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat.

25

I en utførelsesform er forbindelsen for anvendelse

1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat, eller farmasøytisk godkjente salter derav;

30

1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat; eller

natrium- eller kaliumsaltet av 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat.

I en utførelsesform er koagulerings sykdommen er valgt fra gruppen bestående av venøse tromboser, pulmonær emboli, og tromboemboliske komplikasjoner assosiert med atrial fibrillasjon, tromboemboliske komplikasjoner assosiert med hjerteklafferstatning.

5 I en utførelsesform er behandlingen av koagulerings sykdommen ved hemming av vitamin K epoksyreduktase.

I en utførelsesform er behandlingen av koagulerings sykdommen ved hemming av koaguleringsfaktorsyntesen.

10

I en utførelsesform er koaguleringsfaktorene en eller flere av Faktor II, Faktor VII, Faktor IX, Faktor X, protein C og protein S.

Disse forbindelsene reagerer med VKER og/eller er nyttige som antikoagulanter og/eller til antikoagulant terapi. Oppfinnelsen inkluderer også sammensetninger som inneholder forbindelsene ifølge oppfinnelsen, og fremgangsmåter som benytter seg av disse forbindelsene eller sammensetningene til behandling av koagulasjonssykdommer.

Kort beskrivelse av figurene

20 **Figur 1** viser VKER hemmende aktivitet av 3-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-yl)-3-(4-trifluorometoksy-fenyl)-propionsyre.

Figur 2 viser VKER hemmende aktivitet av 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoesyre 2,2,3,3,3-pentafluoro-propylester.

25 **Figur 3** viser VKER hemmende aktivitet av 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoesyre 3,3,3-trifluoro-propylester.

Figur 4 viser VKER hemmende aktivitet av 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoesyre 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metyl-propylester.

Figur 5 viser VKER hemmende aktivitet av 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoesyre 4-fluoro-benzylester.

30 **Figur 6** viser VKER hemmende aktivitet av 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoesyre 2-(4-fluoro-fenoksy)-etylester.

Figur 7 viser VKER hemmende aktivitet av 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoesyre 2,2,2-trifluoro-1-metyl-etylester.

35 **Figur 8** viser VKER hemmende aktivitet av 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoesyre 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometyl-etylester.

Figur 9 viser VKER hemmende aktivitet av 4-(4-Hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzosyre 2,2,2-trifluoro-1-metyl-1-trifluorometyl-etyler.

Figur 10 viser VKER hemmende aktivitet av warfarin.

Figur 11 viser VKER hemmende aktivitet av 4-[(4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl]benzosyre.

Figur 12 viser virkningen av fluorisering på metabolismen gjennom cytokrom P450 og esterase i en gruppe menneskelige mikrosomer. De maksimale områdesforholdene vises for mikrosomale inkubasjoner i nærvær av (faste stolper) eller i fravær av (åpne stolper) NADPH. Solide stolper representerer CYP450 + esterase og åpne stolper representerer bare esterase.

Figur 13 viser virkningen av fluorisering på metabolismen ved cytokrom P450 og esterase i grupperte menneskelige mikrosomer. De maksimale områdesforholdene vises for mikrosomale inkubasjoner i nærvær av (faste stolper) eller fravær av (åpne stolper) av NADPH. De faste stolpene representerer CYP450 + esterase og åpne stolper representerer bare esterase.

Figur 14 viser en forsvunnet moderforbindelse i en gruppe menneskelige mikrosomer som inneholder NADPH, i fravær av (faste stolper) paraokson, eller i nærvær av (åpne stolper) paraokson, en kjent esterasehemmer.

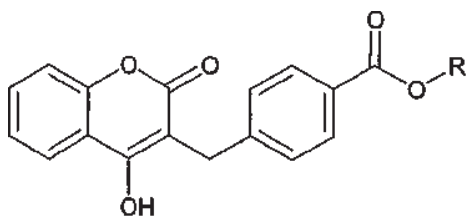
20

I den grad noen av forbindelsene identifisert i figurene ikke faller innenfor omfanget av kravene er de kun med for informasjon.

Detaljert beskrivelse

25

Oppfinnelsen tilveiebringer forbindelser av formelen:



30

og farmasøytisk godkjente salter derav, hvori R er C₁-C₈ alkyl substituert med minst ett halogen.

I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er C₂-C₈ alkyl substituert med minst ett halogen.

I enda en annen betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er C₃-C₇ alkyl substituert med minst ett halogen.

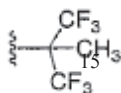
5 I enda en annen betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er C₃-C₆ substituert med minst ett halogen.

I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er C₃-C₆ substituert med minst én fluorogruppe.

10 I enda en annen betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er C₃-C₆ substituert med minst to fluorogrupper.

I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er en tertbutylgruppe substituert med seks fluorogrupper.

I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er



I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er C₁-C₈ alkyl substituert med minst en klorgruppe.

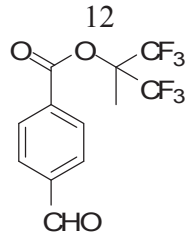
20 I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er C₂-C₈ alkyl substituert med minst en klorgruppe.

I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er C₃-C₇ alkyl substituert med minst en klorgruppe.

I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser hvori R er C₃-C₆ alkyl substituert med minst en klorgruppe.

25 I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie forbindelser eller farmasøytisk akseptable salter derav, som er
(R)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl 4-((4-hydrokso-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat; eller
30 (S)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl 4-((4-hydrokso-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat.

I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie en forbindelse av formelen:

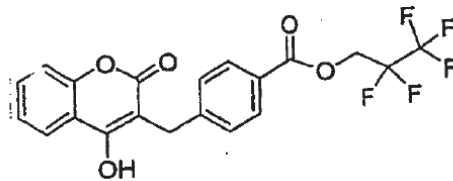
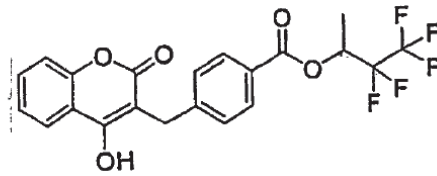


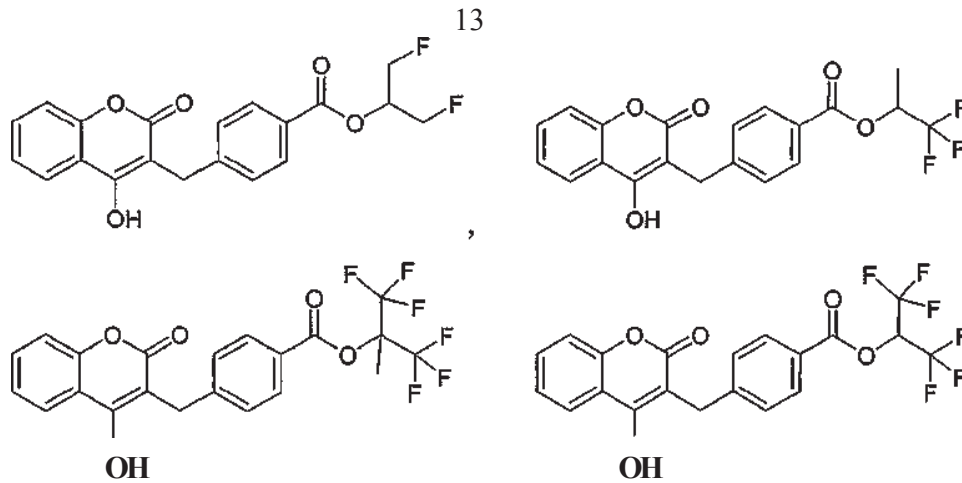
I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2- metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat eller
5 farmasøytisk godkjente salter derav.

I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2- metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat.

I enda en betraktningmåte, skaffer oppfinnelsen til veie natrium- eller kaliumsaltet i 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-
10 kromen-3- yl)metyl)benzoat, med natriumsaltet foretrukket.

Spesifikke utforminger av den gjeldende oppfinnelsen inkluderer følgende forbindelser:





"Alkyl" henviser til en ikke-syklisk hydrokarbon som er rett eller forgrenet.
 5 Eksempler på alkylgrupper inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, heksyl, 2-heksyl, 3-heksyl, 3-metylpentyl, heptyl og oktyl. "C₁-C₆ alkyl" betegner ikke-sykliske alkylgrupper med 1 til 6 karbonatomer som er rette eller forgrenede. På sammen måte, betegner "C₁-C₄ alkyl" ikke-sykliske alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer som er rette eller
 10 forgrenede.

Begrepene "halogen" eller "halo" viser til fluor, klor, brom og jod.

Den gjeldende oppfinnelsen skaffer til veie stoffer og metoder som brukes til antikoagulasjonsbehandling. Fordelen er at de terapeutiske forbindelsene ved den gjeldende oppfinnelsen er stabile under lagring, men har kortere halveringstid i det
 15 fysiologiske miljøet enn andre medikamenter som er tilgjengelige til antikoagulasjonsbehandling. Derfor kan forbindelsene i oppfinnelsen brukes med færre tilfeller av bivirkninger eller toksisitet. I en foretrukket utforming, skaffet oppfinnelsen til veie terapeutisk antikoagulante forbindelser. Forbindelsene til den gjeldende oppfinnelsen kan brukes for å behandle populasjoner som er i fare og kan lindre
 20 symptomer og forbedre livskvaliteten og hindre akutte og langvarige komplikasjoner, redusere dødelighet og behandle ledsagende forstyrrelser.

Fordelen med den gjeldende oppfinnelsen er at forbindelsene metaboliseres lett med de fysiologiske metabolske systemene som detoksifiserer medikamentet. Spesielt i en foretrukket utforming, inneholder den gjeldende oppfinnelsen en halogenert
 25 estergruppe i den terapeutiske forbindelsen. Dette reduserer ikke disse forbindelsenes evne til å være terapeutisk nyttige, men bidrar til å gjøre disse forbindelsene mer utsatt for nedbryting av hydrolase, spesielt serum og/eller cytosolisk esterase. En fordel som

ble oppdaget ved forbindelsene er at de hemmer vitamin K epoksidreduktase (VKER)-enzym.

I tillegg til deres aktivitet mot VKER-enzymet, vil nærvær av minst ett halogenatom i esterhalvdelen gi disse forbindelsene visse fordelaktige egenskaper.

5 Rent spesielt, vil tillegg av halogen til disse forbindelsene føre til stor reduksjon eller eliminering av deres metabolisme med CYP450, samtidig som den esterase-medierte hydrolysen øker kraftig. Derfor gir halogeneringen en uforventet tilbøyelighet til esterase metabolisme når det i fravær av en slik halogenering, finnes en tilbøyelighet til CYP450-metabolisme. Denne egenskapen gir halogenerte esterforbindelser viktige
10 terapeutiske fordeler sammenlignet med ikke-halogenerte analoger.

Fordi de halogenerte forbindelsene i den gjeldende oppfinnelsen ikke er avhengige av CYP450-enzymet for metabolisme, er det usannsynlig at de vil reagere sammen med andre medikamenter på CYP450-stedet og kan derfor trygt brukes av pasienter som allerede tar andre medikamenter, i motsetning til deres ikke-halogenerte
15 analoger. Den gjeldende oppfinnelsen skaffer også til veie behandlingsmetoder som består av administrering av disse forbindelser til personer som trenger antikoagulasjonsbehandling.

I enda en utforming, angår den gjeldende oppfinnelsen nedbrytningsprodukter som dannes når terapeutiske forbindelser av den gjeldende oppfinnelsen påvirkes av
20 esteraser. Disse nedbrytningsprodukter kan f.eks. brukes som beskrevet i denne søknaden for å overvåke fjerning av terapeutiske forbindelser hos en pasient.

Forbindelsene ifølge den gjeldende oppfinnelsen kan brukes i metoder for behandling av koagulasjonstilstander. Rent spesielt, skaffer den gjeldende oppfinnelsen til veie forbindelser som lett metaboliseres med hydrolytiske systemer som
25 detoksifiserer medikamenter, fortrinnsvis et oksideringssystem som detoksifiserer medikamenter. Rent spesielt, skaffer den gjeldende oppfinnelsen til veie forbindelser som er omfintlige overfor nedbrytning forårsaket av hydrolase, spesielt serum og/eller cytosoliske esteraser. Denne oppfinnelsen viser også til metoder som brukes for å behandle koagulasjonsforstyrrelser.

30 Denne oppfinnelsen viser til forbindelser som lettere metaboliseres av hydrolytiske systemer for å detoksifisere medikamenter. Rent spesielt, skaffer denne oppfinnelsen til veie medikamentanaloger som er utformet for å være mer utsatt for nedbrytning forårsaket av hydrolase, spesielt serum og/eller cytosoliske esteraser og behandlingsmetoder som består i å gi enkeltpersoner disse analoger.

35 Fordelen med å bruke forbindelsene til den gjeldende oppfinnelsen er at dette kan føre til en reduksjon av de klinisk relevante metaboliske interaksjonene som gjelder

CYP-systemet (spesielt CYP3A4-fraksjonen) og hjelper å unngå ADR-er. Disse forbindelsene er ikke avhengige av CYP450-enzymssystemet, istedet, benytter de seg av de vidt distribuerte esterasene for metabolisme og generering av en metabolitt som stort sett er farmasøytisk inaktiv. Denne fremgangsmåten gjør

5 antikoagulasjonsmidlenesikrere samtidig som virkningen opprettholdes i tillegg til at den stort sett reduserer de økonomiske risikoene tilknyttet medikamentutvikling.

I en foretrukket utforming av den gjeldende oppfinnelsen, skaffes terapeutiske forbindelser til veie som er nyttige til antikoalasjonsbehandling og som inneholder en halogenert estergruppe som hydrolytiske enzymer reagerer med. På denne måten,

10 brytes forbindelsen ned til en metabolitt som stort sett er inaktiv og som løses opp i vann og som forenkler effektiv fjerning fra en behandlet person. Slik det refereres til i denne søknaden, kan en metabolitt som "er stort sett inaktiv" f.eks, utvise lik eller mindre enn ca. 10 % (og fortrinnsvis mindre eller lik ca. 5 %, og aller helst mindre eller lik 2 %, og enda aller helst mindre eller lik 1 %) aktivitet enn moderforbindelsen. I en

15 foretrukket utforming, er de terapeutiske forbindelsene metaboliser av plasmaesterase, vevesterase og/eller ikke-oksidative/hydrolytiske mikrosomale esteraser.

En annen betraktningstype av den gjeldende oppfinnelsen gjelder nedbrytningsproduktene som produseres når de terapeutiske forbindelsene til den gjeldende oppfinnelsen reageres med esterase. Det at disse nedbrytningsproduktene

20 finnes i urin eller serum kan brukes for å overvåke hvor hurtig den terapeutiske forbindelsen fjernes fra pasienten.

Esterkoblingen kan innføres i forbindelsen på et praktisk sted i prosessen ved fremstillingen av målmedikamentet. I tillegg kan esterkooblens sensibilitet manipuleres ved å tilsette sidegrupper som hindrer eller fremmer den hydrolytiske

25 aktiviteten til hydrolaser eller esteraser som er ansvarlige for spalting av medikamentet ved esterlocus. Metodene for å tilføre slike sidegrupper, i tillegg til selve gruppene, er godt kjent hos dem som er kyndig i faget og kan lett utføres ved å bruke rettleidingen som finnes i denne søknaden.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendelige til antikoagulasjonsbehandling som består i administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde halogenerte

30 esterforbindelser til en person som trenger behandling. Derfor skaffer den gjeldende oppfinnelsen til veie halogenerte estere og farmasøytiske sammensetninger av disse esterforbindelsene. I en foretrukket utforming, er pasienten et menneske, men ikke-humane dyr kan også behandles.

35 Adverse drug-drug interactions (DDI) (negative reaksjoner mellom medikamenter), økning av verdier ved en leverfunksjonstest (LFT) og QT-forlengelse

som fører til torsades de pointes (TDP), er tre hovedgrunner til at legemiddelfirmaer ikke får FDA-godkjenning. Alle disse grunnene er, til en viss grad, metabolisme-baserte. Et medikament som har to metaboliske baner, en oksidativ og en ikke-oksidativ, som er innebygget i sammensetning er svært ønskelig innen den farmasøytiske industrien. Som et alternativ, gir en ikke-oksidativ metabolsk bane personen som behandles, en alternativ bane for detoksifisering av medikamentet (en rømningsvei) når en av de metabolske banene blir mettet eller ikke fungerer. Mens det er ønskelig og nødvendig med en dobbel metabolsk bane for å kunne gi en metabolsk rømningsvei hvis hovedbanen er blokkert, er det svært viktig når det gjelder VKER-hemmere som f.eks. i den viste forbindelsene til den gjeldende oppfinnelsen, at metabolismens hovedbane er ikke-oksidativ, fordi oksidativ metabolisme er spesielt sensibel når det gjelder reaksjoner mellom medikamenter. De halogenerte esterene i denne oppfinnelsen metaboliseres hovedsakelig, om ikke alltid, med esteraser, et ikke-oksidativt enzymssystem, og er derfor spesielt nyttig ved behandling av pasienter som har tatt andre medikamenter.

Andre modifikasjoner av forbindelser som beskrives i denne søknaden, kan lett gjøres av dem som er kyndige i faget. Derfor er analoger og salter av forbindelsene som belyses med eksempler innenfor rammen av den gjeldende oppfinnelsen. Med kunnskap til forbindelsene til den gjeldende oppfinnelsen, kan kyndige kjemikere bruke kjente prosedyrer for å syntetisere disse forbindelsene med tilgjengelige substrater. Slik det brukes i denne søknaden betegner begrepet "analoger" forbindelser som i vesentlig grad er de samme som andre forbindelser, men som kan modifiseres ved f.eks. å tilsette en sidegruppe i tillegg. Begrepet "analoger" brukes også i denne søknaden for å betegne forbindelser som i vesentlig grad er de samme som en annen forbindelse, men som er atomiske og molekylære erstatninger på visse steder i forbindelsen.

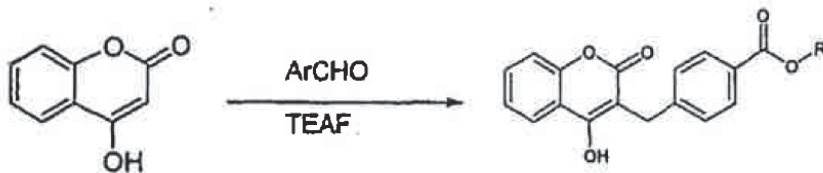
Analoger av forbindelsene som belyses med eksempler, kan lett fremstilles ved å bruke allmennkjente, standard reaksjoner. Disse standard reaksjonene inkluderer, men er ikke begrenset til, hydrerings-, metylerings-, acylerings-, halogenerings- og syringsreaksjoner. Nye salter kan fremstilles innen rammen av oppfinnelsen ved å tilsette mineralbaser, *f.eks.*, NaOH, *osv.*, eller sterke organiske baser, *f.eks.*, trietanolamin, *osv.*, i passende mengder for å danne saltet til moderforbindelsen eller derivater. Syntesetype reaksjoner kan også brukes i samsvar med kjente prosedyrer for å tilsette eller modifisere forskjellige grupper av forbindelsene som belyses med eksempler for å fremstille andre forbindelser innenfor oppfinnelsens ramme.

Ikke-toksiske farmasøytisk godkjente salter inkluderer, men er ikke begrenset til, salter med uorganiske syrer som f.eks. saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, difosforsyre, hydrobromsyre og salpetersyre, eller salter med organiske syrer som f.eks. maursyre, sitronsyre, eplesyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, ravsyre, eddiksyre, melkesyre, metansulfosyre, p-toluensulfosyre, 2-hydroksyetylsulfosyre, salisylsyre og stearinsyre. På lignende måte inkluderer farmasøytiske godkjente kationer, men ikke begrenset til, natrium, kalium, aluminium, litium og ammonium. De som er kyndige i fager vil kjenne til et vidt spekter med ikke-toksiske farmasøytisk godkjente salter som kan tilsettes. Den gjeldende oppfinnelsen innbefatter også prodrugs av forbindelsene ifølge oppfinnelsen .

Fordelen med de halogenerte forbindelsene er at de er mindre gunstige substrater for cytokrom CYP450 enn de ikke-halogenerte analogene. Det er derfor mer sannsynlig at de metaboliseres av esteraser, noe som er ønskelig for å eliminere reaksjoner mellom medikamenter ifølge den gjeldende oppfinnelsen.

Syntetisering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan gjøres som vist i diagram 1.

Diagram 1



20

I diagram 1, substitueres 4-hydroksykoumarin etter valg og en valgfri substituert aromatisk aldehyd varmes opp i en blanding med trietylamin og maursyre (2:5 molforhold) for å gi den tilsvarende substituert 3-benzyl-4-hydroksykoumarin hvori R er som definert ovenfor.

I tillegg gjelder den gjeldende oppfinnelsen enantiomerisk anrikede forbindelser og sammensetninger som forbindelsene består av og som brukes for å behandle koaguleringsstilstander. De isolerte enantiomeriske formene av forbindelsen er i vesentlig grad separate (det vi si, i enantiomerisk overskudd). Med andre ord er "R"-formene i forbindelsen i vesentlig grad uten "S"-former i forbindelsene og derfor i enantiomerisk overskudd i forhold til "S". I motsatte tilfelle, er "S"-formene i forbindelsene i vesentlig grad uten "R"-former i forbindelsene og er derfor i

30

enantiomerisk overskudd i forhold til "R"-formene. I en utforming av oppfinnelsen, har de isolerte enantiomeriske forbindelsene et enantiomerisk overskudd på minst ca. 80 %. I en foretrukket utforming har forbindelsene minst ca. 90 % enantiomerisk overskudd. I en mer foretrukket utforming har forbindelsene minst ca. 95 % enantiomerisk overskudd. I en enda mer foretrukket utforming har forbindelsene minst ca. 97,5 % enantiomerisk overskudd. I den mest foretrukket utforming, har forbindelsene minst ca. 99 % enantiomerisk overskudd.

Forbindelsene ifølge den gjeldende oppfinnelsen kan anvendes for å behandle koagulasjonstilstander som består i å administrere terapeutisk effektive mengder estere av denne oppfinnelsen til personer som trenger behandling. De terapeutiske forbindelsene i denne oppfinnelsen kan brukes klinisk både på dyr og mennesker. I tillegg har denne oppfinnelsen egenskaper som ligner på dem som moderforbindelsen (KOUMADIN) har. Derfor ligner doseringshyppigheten og administrasjonsmetoder av de meddelte forbindelsene på dem som allerede brukes innen faget og som kyndige personer innen faget kjenner til (se f.eks. *Physicians' Desk Reference*, 54th Ed., Medical Economics Company, Montvale, NJ, 2000 eller U.S. Patent 5,856,525 som i denne søknaden er tatt med i sin helhet som henvisning).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres oralt, fokalt, parenteralt, rektalt eller ved at de inhaleres eller sprayes i doseenheter som inneholder vanlige ikke-toksiske farmasøytisk godkjente bærestoffer, hjelpemidler og løsningsmidler. Begrepet "parenteralt" brukes i denne søknaden for å inkludere perkutanøst, subkutanøst, intravaskulært (f.eks. intravenøst), intramuskulært eller intratekal injeksjon eller infusjonsmetoder og lignende. I tillegg skaffes det til veie en farmasøytisk formulering som omfatter forbindelsen ifølge oppfinnelsen og et farmasøytisk godkjent bærestoff. Det kan finnes én eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen i forbindelse med én eller flere ikke-toksiske farmasøytisk godkjente bærestoffer og/eller fortynnere og/eller hjelpemidler, og hvis ønskelig, andre aktive ingredienser. De farmasøytiske sammensetningene som inneholder forbindelser ifølge oppfinnelsen, kan ha en form som egner seg til oral bruk som for eksempel tablett, sugetablett, vannholdige eller oljeaktige suspensjoner, dispergerbare pulver eller granula, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller sirup eller eliksir.

Formuleringer beskrives i detalj i flere kilder som er godt kjent og lett tilgjengelige for dem som er kyndig i faget. Blant disse finner vi *Remington's Pharmaceutical Science* av E.W. Martin som beskriver formuleringer som kan brukes i forbindelse med den gjeldende oppfinnelsen. Generelt vil sammensetningene av den gjeldende oppfinnelsen være formulert slik at effektiv mengde(r) bioaktiv(e)

forbindelse(r) kombineres med minst ett egnet bærestoff, oppløsningsmiddel, eksipiens og/eller hjelpemiddel som en hjelp for å oppnå effekt administrasjon av sammensetningen.

I henhold til oppfinnelsen, består de farmasøytiske sammensetning av av en 5 aktiv ingrediens, en effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene i oppfinnelsen og ett eller flere ikke-toksiske farmasøytisk godkjente bærestoffer og/eller én eller flere fortynnere. Eksempler på slike bærestoffer som brukes i oppfinnelsen inkluderer etanol, dimetylsulfoksid, glyserol, silika, alumina, stivelse og tilsvarende bærestoffer og fortynnere.

I tillegg kan godkjente bærestoffer være i fast form eller flytende. Blant 10 preparater med fast form kan man finne pulver, tabletter, piller, kapsler, stikkpiller og dispergerbar granula. Bærestoffer med fast form kan bestå av stoffer som fungerer som fortynnere, smakstilsetning, løslighetsformidlere, smøremidler, suspensjonsmidler, bindemidler, konserveringsmidler, midler som bryter ned tabletter eller et 15 innkapslingsstoff.

De meddelte farmasøytiske sammensetningene kan videreførdes i doseenheter som inneholder passende mengder av den aktive bestanddelen. Doseenheten kan være et innpakket preparat, som f.eks. emballasje med tabletter, kapsler og pulver som er i 20 papir- eller plastbeholdere eller i flasker eller ampuller. Doseenheten kan også være et flytende preparat eller fremstilt slik at den skal tilsettes et fast matprodukt, tyggegummi eller sugetablett.

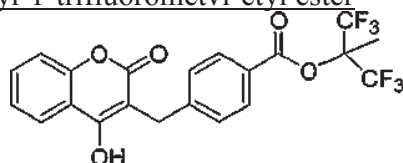
Begrepet "person (engelsk: individual)" defineres som et enkelt pattedyr som administreres en forbindelse av den gjeldende oppfinnelsen. Pattedyret kan være være 25 en gnager, som f.eks. en mus eller rotte, eller en ikke-gnager, som f.eks. en gris, hest, kanin, geit, ku, katt, hund eller et menneske. I en foretrukket utforming er en person et menneske.

Nedenfor følger eksempler som illustrerer prosedyrene som skal brukes ved oppfinnelsen. Disse eksemplene skal ikke oppfattes som begrensende. Alle prosentdeler er i forhold til vekt, og blandingsforhold som gjelder oppløsningsmidler er 30 i forhold til volum hvis ikke annet er oppgitt. Reaksjoner ble utført med tørre oppløsningsmidler i en nitrogenatmosfære hvis ikke annet er spesifisert og ble etterfulgt av tynnsjiktskromatografi (TLC) på Analtech (0,25 mm) glasspakkede forhåndsbelagte silikagel-plater som ble visualiserte med kortbølge-UV-lys eller i et jodkammer. Begrepet "standard opparbeidelse" betegner tilførsel av vann til reaksjonsblandingen, utskilling med EtOAc (3x), vasking av de kombinerte lagene suksessivt med vann og 35 saltlake, tørking over vannfri Na₂SO₄, filtrering og konsentrering på en Buchi R-114

roterende evaporator. Kromatografiske separasjoner ble utført på silika gelkolonner (Aldrich silikagel 70-230 maskevidde, 60 A) eller på en Gilson Liquid Handler med bruk av en reversfase Polaris C18-kolonne (5 μ , 100x212). ¹H NMR spektra ble registrert på et Nicolet/GE NT 300 spektrometer.

5

Eksempel 1 — Fremstilling av 4-(4-Hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoesyre 2,2,2-trifluoro-1-metyl-1-trifluorometyl-etyl ester

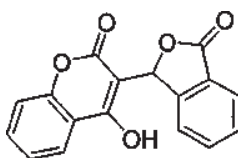


Trietylammoniumformiat (TEAF) fremstilles ved å tilsette TEA (20,0 ml) til maursyre (16,5 ml) med iskjøling. Til TEAT tilsettes 4-(2,2,2-trifluoro-1-metyl-1-trifluorometyl- etoksykarbonyl)benzaldehyd (3,78 ml og 4-hydroksy-kromen-2-on (6,0 g) og den resulterende blanding varme opp til 130–140 °C i 3 timer, kjøles ned til romtemperatur, fortynnes med vann og skilles ut med EtOAc.

Det organiske laget vaskes med saltlake, tørkes over MgSO₄ og konsentreres *in vacuo* for å gi et fast stoff som er lyse gult. Råstoffet rekrystalliseres fra EtOH for å gi 4-(4-Hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoesyre 2,2,2-trifluoro-1-metyl-1-trifluorometyl-etyl ester (1,95 g).

Referanse Eksempel 2 - Fremstilling av 4-Hydroksy-3-(3-okso-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl)- kromen-2-on

20

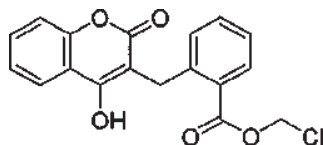


En oppløsning av 4-hydroksy-kromen-2-on (650 mg) og 2-karboksybenzylaldehyd (300 mg) i EtOH varmes opp til reflux i 4 timer, kjøles ned til romtemperatur, konsentreres *in vacuo* for å gi råolje, som fortynnes med vann.

Den utfellede 4-hydroksy-kromen-2-on samles ved filtrering (490 mg). Det andre partiet med fast stoff samles fra moderalkoholen og tritureres med varm EtOAc og filtreres for å gi 4-Hydroksy-3-(3-okso-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl)- kromen-2-on som et hvitt fast stoff.

25

Referanse Eksempel 3 - Fremstilling av 2-(4-Hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoyl klorometylester



5 Oppløsningen 4-Hydroksy-3-(3-okso-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl)-kromen-2-on (60mg) i etanol tilsettes 10 % Pd/C (10 mg), deretter røres den under en hydrogenballong i 12 timer. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom en kiselgurpute og filtratet konsentreres *in vacuo* for å gi 2-(4-Hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoyl klorometylester som et hvitt fast stoff (50 mg). MS: 295[M-H].

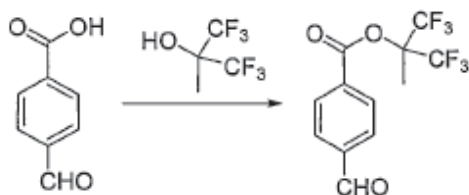
10 En oppløsningen av 2-(4-Hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoyl klorometylester i en 5 % natriumbikarbonatløsning tilsettes en oppløsning av 1,5 ekvivalent av klorometylklorosulfat i metylenklorid. Tetrabutylammonium hydrogensulfat (katalytisk mengde) tilsettes og blandingen røres kraftig i 5 timer. Det organiske laget tørkes over MgSO₄ og konsentreres *in vacuo* for å gi 2-(4-Hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoyl klorometylester som et hvitt fast stoff.

15

Eksempel 4 - Fremstilling av 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat

Trinn 1 Fremstillingen av 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-formylbenzoat

20

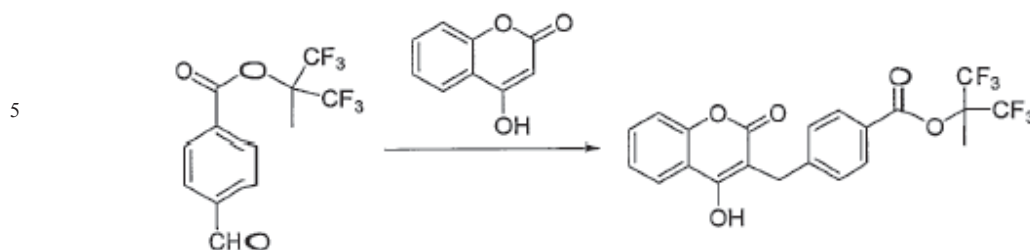


25

En blanding med 41,1 g (274 mmol) 4-karboksybenzaldehyd, 50 g (274 mmol) 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metyl-2-propanol, og 33,4 g (274 mmol) DMAP i 700 ml DCM ble rørt til den var homogen (ca. 0,5 timer). Oppløsningen ble nedkjølt i et isbad, under Ar, og 52,3 g (274 mmol) EDCI ble tilsatt i porsjoner. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer og konsentrert til en olje i en roterende evaporator. Oljen ble tatt opp med EA og vasket med vann, to ganger med fortynnet sitronsyre, 2 ganger med natriumbikarbonat og saltoppløsning. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og konsentrert til 25,5 g med et fast stoff som var lyse gult.

30

Trinn 2: Fremstilling av modellforbindelsen



En blanding med 22 g (70 mmol) benzaldehyd, 11,3 g (70 mmol) 4-
 10 hydroksykoumarin, og 70 ml 1.2:1 (v/v) TEA/maursyre ble varmet opp til 140 °C under
 nitrogen i 2 timer. (Det hadde vært bedre med 3 timer). I denne tiden ble reaksjonen
 overvåket med TLC ved bruk av 1:1 (1 % HOAc/EA) / heksan. Blanding fikk i løpet av en
 kort periode kjøle ned og ble behandlet med 50 ml THF (for å hindre krystallisering) og tømt i
 15 500 ml EA. EA-laget ble vasket 3 ganger med vann, 1 gang med saltlake og deretter tørket
 over natriumsulfat. Filtrering og konsentrering ga et hvitt fast stoff som kan rekrystalliseres
 fra EA eller aceton.

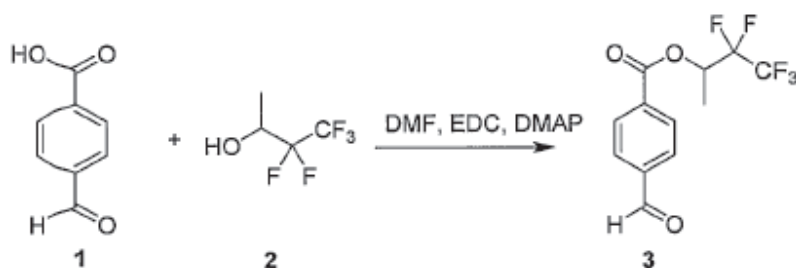
Hvis man ønsker, kan modellforbindelsen gjøres om til et farmasøytisk godkjent salt,
 som f.eks. natriumsalt.

20 Eksempel 5

Fremstilling av 3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-
 3-yl) metyl)benzoat

Trinn

av

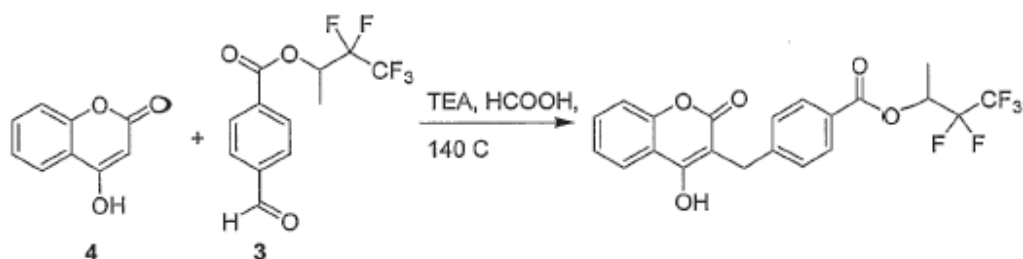


1: Fremstilling
 3,3,4,4,4-

25 pentafluorobutan-2-yl 4-formylbenzoat (3)

En blanding av 4-karboksybenzaldehyd (21,9g, 145,9 mmol), 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-butanol (24,1 g, 146,9 mmol), EDC (33,5 g, 174,8 mmol) og DMAP (18,1 g, 148,1 mmol) ble løst opp i DMF (60 ml) ved romtemperatur. Den ble rørt i 36 timer ved romtemperatur. Heksan ble tilsatt og deretter vasket med 1 N HCl, mettet NaHCO₃ og saltlake. De vannholdige lagene ble skilt ut tre ganger med heksan. Det ble tørket over Na₂SO₄, filtrert, konsentrert og restkonsentrasjonen ble rensset med silikagel-kromatografi (etylacetat:heksan 1:10) for å gi den ønskede aldehyd som en gul olje (67 %).

Trinn 2: Fremstilling av modellforbindelsen

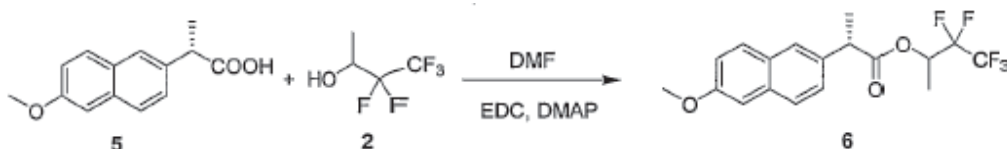


Maursyre (35,8 ml) ble tilsatt til 4-Hydroxycoumarin (15,8 g, 97,5 mmol) og aldehyd 3 (28,9 g, 97,6 mmol). Trietylamin (43 ml) ble tilsatt (eksotermisk) ved 0 °C. Det ble varmet opp til 140 °C og rørt i 4 timer ved den temperaturen. Den gule oppløsningen ble kjølt ned til romtemperatur og etylacetat ble tilsatt, det ble vasket med 1 N HCl og saltlake, og deretter tørket over Na₂SO₄ og løsemidlet ble fjernet. Det gulvagede faste stoffet, ble rekrystallisert fra etylacetat for å gi modellforbindelsen som et hvitt fast stoff med en renhet på 98 % (60 % resultat).

Natriumsaltet ble fremstilt på følgende måte: Fri syre (21,39 g, 48,35 mmol) og NaHCO₃ (4,06 g, 48,30 mmol) ble løst i acetonitril (400 ml) og vann (100 ml) og lyofilisert for å gi Na-salt, som en hvitt fast stoff.

Eksempel 6: Fremstilling av (S)-((R)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-yl) 2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanoat

Trinn 1: Fremstilling av (2S)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-yl 2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanoat (blanding av diastereomerer) (6)



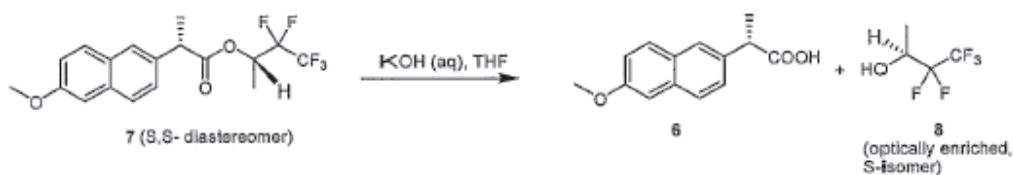
En blanding av (S)-naproksen (9,23 g, 40,1 mmol), rasemisk 3,3,4,4-pentafluoro-2-butanol (6,58 g, 40,1 mmol), EDC (9,20 g, 48,0 mmol) og DMAP (4,89 g, 40,0 mmol) ble løst opp i CH₂Cl₂ (40 ml ved romtemperatur). Etter at den ble rørt i 8 timer ved romtemperatur, ble blandingen fortennet med CH₂Cl₂, og deretter vasket suksessivt med 1 N HCl, mettet NaHCO₃ og saltlake. Resultatet etter at blandingen ble tørket over Na₂SO₄ var en blanding av diastereomeriske naproksenesterer som var et hvitt fast stoff.

Trinn 2: Små mengder med diastereomerer ble separert med reversfase HPLC (C₁₈-kolonne, med 50 % til 70 % CH₃CN/vann.)

(*S,S*)-Naproksen ester (enkel diastereomer) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,37 (dd *J* = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,35–5,42 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 7, Hz, 3H), 1,9 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -82,0 (s, 3F), -122,7 (dd, *J* = 7,0, 278,2 Hz, 1F), -128,6 (dd, *J* = 16,0, 278,9 Hz, 1F).

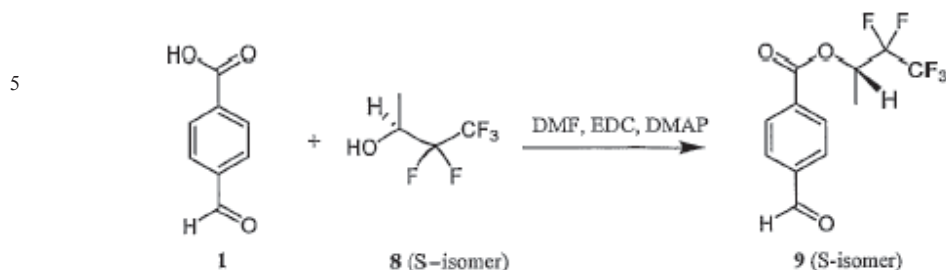
(*S,R*)-Naproksen ester (enkeliastereomer) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,39–5,47 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -82,0 (s, 3F), -122,7 (dd, *J* = 7,0, 278,2 Hz, 1F), -128,6 (dd, *J* = 16,0, 279,1 Hz, 1F).

Trinn 3: Naproksen-oppløsningsmiddel ble hydrolytisk fjernet.



(*S,S*)-Naproksenester (3,83 g, 10,18 mmol) fra trinn 2 ble behandlet med 1 N KOH (19 ml) og THF (19,5 ml) ved romtemperatur. Emulsjonen ble rørt ved romtemperatur og ble en klar oppløsning etter 3 timer. Etter at den ble rørt i enda én time ble CH₂Cl₂ (50 ml) og oppløsningen vasket med mettet NaHCO₃ (fire ganger) og tørket over Na₂SO₄ og filtrert for gi en oppløsning av S-isomereren av alkoholen. Oppløsningen ble brukt direkte i neste trinn og at den ble ikke renses.

Trinn 4: Esteren dannes.



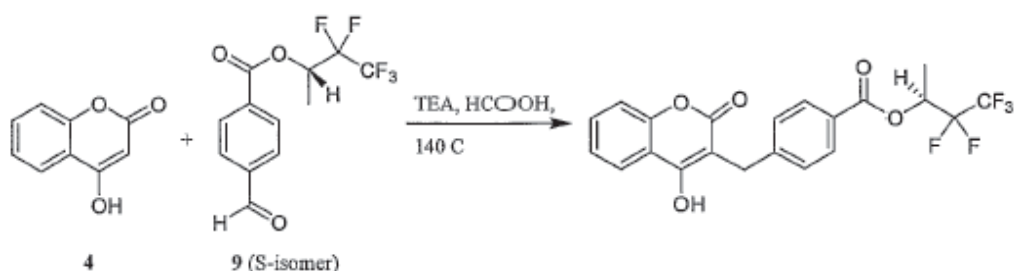
10

Til en oppløsning av S-isomeren av alkoholen i trinn 3, ble det tilsatt 4-karboksybenzaldehyd (3,35 g, 22,3 mmol), EDC (5,14 g, 26,8 mmol) og DMAP (2,70 g, 22,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt i 16 timer ved romtemperatur. Den ble tilsatt etylacetat og det organiske laget ble vasket suksessivt med mettet $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ og saltlake. Etter at den ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert, ble residuum renset med silikagelkromatografi (acetat:heksan 1:10) for å gi (S)-4-formyl-benzosyre 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metyl-propyl ester som en gul olje (82 %).

15

20

Trinn 5: Sluttkoblingen - Fremstilling av (S)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-yl 4-((4-hydrokso-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat



25

4-Hydroksykoumarin (1,367 g, 8,44 mmol) og (S)-4-formyl-benzosyre 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metyl-propyl ester (2,505 g, 8,46 mmol) ble løst opp i maursyre (3,0 ml) og Et_3N (3,6 ml) ved 0 °C. Etter omrøring i 4 timer ved 140 °C, ble den gule oppløsningen kjølt ned til romtemperatur, EtOAc ble tilsatt, og det organiske laget ble vasket suksessivt med 1 N HCl og saltlake. Etter at laget ble tørket over Na_2SO_4 og konsentrert, ble det faste stoffet med blek gul farge, renset to ganger med silikagel-kromatografi (DCM:MeOH 100:6 og DCM:MeOH 100:5) for å gi modellforbindelsen i 92,5 % enantiomerisk overskudd som bestemt ved chiral HPLC.

30

Natriumsaltet ble fremstilt på følgende måte: Fri syre (1,60 g, 3,62 mmol) og NaHCO₃ (303 mg, 3,62 mmol) ble oppløst i acetonitril (25 ml) og vann (5 ml), og ble deretter lyofilisert for å deretter gi det ønskede Na-saltet, som et hvitt fast stoff. MS *m/e* 465 (MNa⁺), 441 (M-H); ¹NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,76-7,80 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (dt, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 5,71 -5,79 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆) δ -81,3 (s, 3F), -121,2 (dd, *J* = 7,0, 276,7 Hz, 1F), -128,2 (d, *J* = 17,1, 276,7 Hz, 1F).

Eksempel 7

Fremstilling av (R)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat

Med metoder og prosedyrer som i vesentlig grad var analoge med de som nevnes i eksempel 6, ble (S,R) diastereomene fra eksempel 6, trinn 2 hydrolisert for å gi den ønskede (R)-isomer av alkoholen. Denne ble koblet sammen med 4-karboksybenzaldehyd for å gi (R)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-yl 4-formylbenzoat, som deretter ble koplet sammen med 4-hydroksykoumarin for å gi modellforbindelsen.

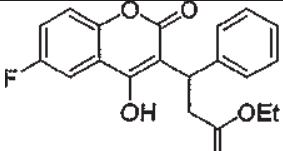
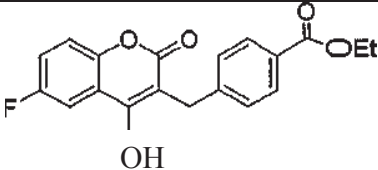
Natriumsalt ble fremstilt på følgende måte: Fri syre (1,605 g, 3,63 mmol) og NaHCO₃ (303 mg, 3,62 mmol) ble oppløst i acetonitril (20 ml), vann (5 ml), og deretter lyofilisert for å gi et Na-salt som et hvitt fast stoff. MS *m/e* 465 (MNa⁺), 441 (M-H); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,81 (dd, *J* = 1,1, 7,9 Hz, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 5,71-5,80 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (DMSO-*c*₄) δ -81,3 (s, 3F), -121,2 (dd, *J* = 6,0, 265,6 Hz, 1F), -128,2 (dd, *J* = 16,2, 265,8 Hz, 1F).

Eksempel 8

Følgende forbindelser ble fremstilt hovedsakelig ifølge metodene og diagrammene som er beskrevet i denne søknaden. Enhver forbindelse som ikke faller innenfor omfanget av kravene er kun tatt med for informasjonsformål.

Navn
3-(4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)-3-fenylpropionsyre
metyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat
etyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat
3-(4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)-3-fenylpropanamid
2-hydroksyetyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat

2,2,3,3,3-pentafluoropropyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat
3,3,3-trifluoropropyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat
2-(fenylsulfonyl)etyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat
2-(metylsulfonyl)etyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat
2-(4-fluorofenyl)etyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat
2,2,2-trifluoro-1,1-dimetyletyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat
2,2,2-trifluoro-1-fenyletyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat
2-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzosyre
{4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenyl} eddiksyre
{4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenyl} eddiksyre
metyl 2-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
3-{2-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenyl} propionsyre
etyl 3-{2-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenyl} propanoat
3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-(4-metoksyfenyl)propionsyre
natrium 3-[3-etoksy-1-(4-metoksyfenyl)-3-oksopropyl]-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-olat
3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)butansyre
etyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)butanoat
4-[3-etoksy-1-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-oksopropyl]benzosyre
etyl 4-[3-etoksy-1-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-oksopropyl]benzoat
3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)heksansyre
etyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)heksanoat
3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-5-metylheksansyre
etyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-5-metylheksanoat
3-(4-klorofenyl)-3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propionsyre
3-(3,4-diklorofenyl)-3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propionsyre
3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)-3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propionsyre
etyl-3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)-3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propanoat
4-[bis(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzosyre
3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propionsyre
etyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propanoat
sykloheksyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propanoat
metyl 4-[bis(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
5-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]-2-metoksybenzosyre

metyl 5-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]-2-metoksybenzoat
5-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]-2-isopropoksybenzosyre
metyl 5-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]-2-isopropoksybenzoat
isopropyl 5-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]-2-isopropoksybenzoat
etyl 2-{4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenoksy}-2-metylpropanoat
metyl <i>N</i> -{4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoyl}- <i>L</i> -valinat
metyl <i>N</i> -{4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoyl}glycinat
metyl <i>N</i> -{4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoyl}- <i>N</i> -metylglycinat
3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-[4-(trifluorometoksy)fenyl]propionsyre

etyl 3-(6-fluoro-4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-fenylpropanoat
metyl <i>N</i> -[3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-(4-metoksyfenyl)propanoyl]glycinat
{4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenoksy}eddiksyre
metyl {4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenoksy}acetat
etyl 2-[bis(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat

etyl 4-[(6-fluoro-4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-(1-naftyl)propionsyre
metyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-(1-naftyl)propanoat
3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-(2-naftyl)propionsyre
metyl 3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-(2-naftyl)propanoat
3-{4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenyl}propionsyre
metyl 3-{4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenyl}propanoat
4-hydroksy-3-(4-hydroksybenzyl)-2 <i>H</i> -kromen-2-on
4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenylpropionat
4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenylpivalat
4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenylbenzoat
4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenyl 2,6-dimetylbenzoat
4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]fenyl 2-metylbenzoat

6-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]-2-naftosyre
etyl 6-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]-2-naftoat
3-(benzylamino)-4-hydroksy-2 <i>H</i> -kromen-2-on
3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-[4-(trifluorometoksy) fenyl]propionsyre
4-hydroksy-3-(3-okso-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)-2 <i>H</i> -kromen-2-on
3-benzyl-4-hydroksy-2 <i>H</i> -kromen-2-on
4-hydroksy-3-(3-hydroksy-1-fenylpropyl)-2 <i>H</i> -kromen-2-on
3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)-3-[4-(trifluorometoksy) fenyl]propionsyre
(3 <i>S</i>)-3-(3,4-diklorofenyl)-3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propionsyre
(3 <i>R</i>)-3-(3,4-diklorofenyl)-3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propionsyre
2-benzyl-3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propionsyre
etyl 2-benzyl-3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propanoat
3-sykloheksyl-3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propionsyre
etyl 3-sykloheksyl-3-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)propanoat
etyl 2-(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)butanoat
(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl) (fenyl)eddiksyre
etyl (4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl) (fenyl)acetat
4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzosyre
metyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
etyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
butyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
natrium 3-{4-[(2-hidroksyetoksy)karbonyl]benzyl}-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-olat
isopropyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2,2-dimetylpropyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2-metoksyetyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl] benzoat
2-pyrrolidin-1-yletyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2,2,3,3,3-pentafluoropropyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2-(metylsulfonyl)etyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
3,3,3-trifluoropropyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metylpropyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl] benzoat
4-fluorobenzyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2-(4-fluorofenoksy)etyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2-(fenylsulfonyl)etyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
syklopropylmetyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat

2-fluoro-1-(fluorometyl)etyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2,2,2-trifluoro-1-metyletyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometyl)etyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
fenyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2,3-dimetylfenyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2-metylfenyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2,2,2-trifluoro-1-metyl-1-(trifluorometyl)etyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2,6-dimetylfenyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2-(fenylsulfinyl)etyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
4-fluoro-2-metylfenyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metylpropyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metylpropyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
(1 <i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-hydroksyetyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
(1 <i>R</i>)-2,2,2-trifluoro-1-hydroksyetyl 4-[(4-hydroksy-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-yl)metyl]benzoat
4-hydroksy-3-(3-okso-1-fenylbutyl)-2 <i>H</i> -kromen-2-on

Eksempel 9 - Forbindelsens virkning på vitamin K epoksidreduktase-aktivitet

Forbindelser av den gjeldende oppfinnelsen som med ble testet mot vitamin K epoksidreduktase.

5 I korte trekk: Økende konsentrasjoner av forbindelsene ble inkubert der det fantes vitamin K epoksid og bovin mikrosomalfremstilling som inneholdt vitamin K epoksidreduktase. Mengden vitamin K epoksidrest på slutten av perioden sto i direkte i forhold til testforbindelsenes hemmende aktivitet på enzymet.

10 Testene ble utført på følgende måte:

Mikrosomene ble gjort klare med fersk lever fra ku i henhold til metodene som beskrives i: "Purification of gamma-glutamyl karboksylase from bovine liver. Wu SM, Mutucumarana VP, and Stafford DW. Methods in Enzymology (1997) 282:346-57."

En serie med fortynninger ble fremstilt på følgende måte: Testforbindelsene ble oppløst der sluttfortynningen var 10mM enten i vann eller i DMSO (hvis ikke oppløselig i vann). Denne moderoppløsningen ble brukt for å lage 2 tilleggsfortynninger ved å fortynne den med vann: Én 200µM oppløsning og én 5 mM oppløsning. Følgende serie med rør ble satt i stand:

Tabell 1

Rør nr.	Substrat	Vann (µl)
1	30 µl med 200 µM oppløsning	0
2	20 µl med 200 µM oppløsning	10
3	10 µl med 200 µM oppløsning	20
4	45 µl med 5 µM oppløsning	--
5		30
6		30
7		30
8		30
9		30

15 µl ble fjernet fra rør 4 og tilsatt rør 5, virvlet, deretter fjernet 15 µl fra rør 5 og tilsatt rør 6, virvlet, osv... inntil 15µl tilsatt rør 9. Virvlet og deretter fjernet 15 µl fjernet fra rør 9.

Et nytt sett med 4 rør ble gjort klare og 30 µl vann tilsatt.

En reaksjonsblanding som besto av 600 µl buffer (2,5M NaCl, 0,125M MOPS, pH 7,5), 520 µl vann og 150 µl 10 % CHAPS ble fremstilt. Rørene ble satt i is i 5 minutter og deretter ble en 500 µl mikrosomalfremstilling tilsatt. Blandingen ble virvlet og satt i is i 10 minutter for å oppnå tilstrekkelig løselighet. Denne ble tilsatt 150 µl vitamin K epoksidløsning (1,5 mg/ml i isopropanol), og deretter virvlet igjen og satt i is i 5 minutter. Like deler (70 µl) av denne reaksjonsblandingen ble tilsatt hver rørserie som var blitt gjort klare og som inneholdt seriefortynninger av testforbindelsene i 30 µl vann. Rørene ble virvlet og satt i is i 5 minutter. To av rørene som inneholdt vann, ble tilsatt 500 µl stoppreagens som bestod av 5 volumer 50 mM AgNO₃ og 5 volumer isopropanol. Disse 2 rørene ble brukt få å måle nullverdi.

Rørene ble plassert i en 30 C blander i 3 minutter og 5 µl 100 mM DTT-løsning i vann ble tilsatt. Deretter ble rørene virvlet og holdt i mørket, uten risting, i enda 20 minutter, deretter ble 500 µl stoppreagens tilsatt.

Deretter ble hvert rør tilsatt en 600 μ l 100 μ g/ml oppløsning med vitamin E i heksan. En hette ble satt på rørene og de ble virvlet i 1 minutt. Deretter ble rørene sentrifugert i 5 minutter ved 5000 g, og den øvre laget (heksanlaget) ble overført til en serie med nye rør. Heksanen ble fordampet ved romtemperatur, i mørket, med en hurtigevaporator, og de resulterende kulene ble resuspenderte i 100 μ l metanol.

Mengden vitamin K epoksid i hver prøve ble deretter målt med en HPLC-analyse. Vitamin K epoksidrestene ble sammenlignet med konsentrasjonen av testforbindelsen. Resultatene vises i figurene 1 til 9.

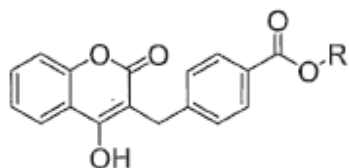
10 Eksempel 10 - Metabolisme i grupperte menneskemikrosomer

De grupperte menneskemikrosomene ble brukt i en *in vitro* modell med medikamentmetabolisme. Disse mikrosomene inneholdt både esterase og CYP450 medikament metaboliserende enzymer. Grupperte menneskemikrosomer ble suspendert i Tris buffer (50 mM, pH 7,4) med en sluttkonsentrasjon på 1 mg/ml mikrosomal protein. Testforbindelser som var oppløst i acetonitril:DMSO (1:99), ble tilsatt en sluttkonsentrasjon med 2 μ l. Inkuberinger ble foretatt ved 37 °C og prøver (50 μ l) ble samlet inn etter 5, 15, 30, 60 og 90 minutter og deretter presipitert ved at de ble tilsatt 100 μ l acetonitril som inneholdt intern standard og sentrifugert ved 14 000 omdreininger per minutt i 15 minutter ved 4 °C. Prøvene ble analysert med LC/MS/MS for å finne innholdet av modermedikamentet.

For å avgjøre rollen til CYP450 i metabolismen, ble inkuberingene kjørt enten med eller uten et NADPH-regenereringssystem - NADPH er en livsbetinget medfaktor for CYP450-enzymet. Inkuberinger som inkluderte NADPH-medfaktor viser den totale metabolismen til CYP450 + esterase. Inkuberinger som ikke inneholdt noe NADPH, viser bare esterasemetabolisme. Når det derfor observeres en relativ nedgang i modermedikamentet som er større når NADPH er til stede, er metabolismen CYP450-mediert. Når den relative nedgangen er lik i nærvær og fravær av medfaktoren, er metabolismen esterase-mediert.

Et annet sett med inkluberinger ble kjørt som kontroll: Disse inkuberingene inneholdt ikke mikrosomer og viste forbindelsenes stabilitet i testsystemet. Alle forbindelsene var stabile.

Testforbindelsene hadde den generelle formelen:



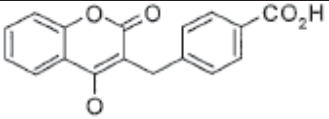
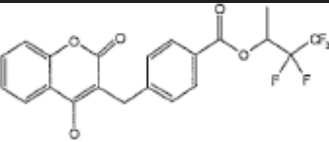
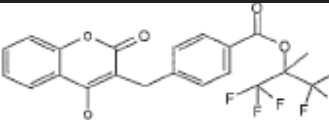
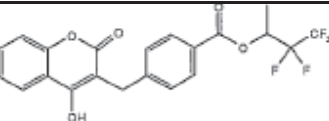
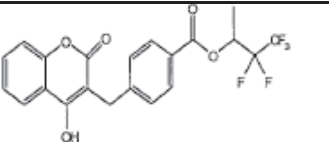
hvor R representerer en gruppe som er i stand til å danne en esterhalvdel. Tilsvarende sammensetninger ble testet slik at den eneste forskjellen var nærvær eller fravær av et halogenatom i estergruppen. Resultatene vises i figurene 12 til 14.

5 På tilsvarende måte, ble forbindelser testet der R var CH_3 , $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, 1-pyrrolidinyletyl, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-CH}_3$, benzyl, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-Fenyl}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-Fenyl}$, $\text{CH}_2\text{-Syklopropyl}$, fenyl, substituert fenyl. I alle tilfeller var CYP450 enten bare et metabolisk middel eller hvis esteraser var til stede, var CYP450 hovedbanen. Andre halogenerte estere ble testet, som f.eks.
10 forbindelser der R var $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, polyfluorinert sykloheksyl. I hvert tilfelle fant metabolismen hovedsakelig sted med esterase.

I et separat sett med inkuberinger ble virkningen av paraokson, en kjent esterase-hemmer, testet for å bekrefte at metabolismen som ble observert, var forårsaket av esterase. Parokson, med en sluttkonsentrasjon på 320 $\mu\text{g/ml}$, hemmet metabolismen
15 av halogenerte estere på en effektiv måte som vist i figur 15. Dette bekrefter at esterase var hovedenzymet ved metabolisme av halogenerte forbindelser.

Annen data som ble generert, hovedsakelig fra testprotokollen som beskrives ovenfor, er gjengitt nedenfor.

Stabiliteten til flere forbindelser (ved μM sluttkonsentrasjon)
i grupperte menneskemikrosomer

Sammensetning	VKER IC ₅₀ (μM)	CYP+Esterase % stabilitet ved 90 min (Est T ^{1/2})	Esterase % stabilitet ved 90 min (Est T ^{1/2})	Buffer % stabilitet ved 90 min (Est T ^{1/2})
	>30,00	101 % (>90 min)	ND	99 % (>90 min)
 Rasemisk	3,38	69 %** (>90 min)	70 %** (>90 min)	108 %** (>90 min)
	5,07	91 %** (>90 min)	96 %** (>90 min)	92 %** (>90 min)
 S-isomer	4,02	70 % (>90 min)	86 % (>90 min)	123 % (>90 min)
 R-isomer	4,15	24% (~30 min)	27% (~30 min)	113% (>90 min)
Warfarin	3,0±0,8*			

5

* er gjennomsnittet ved 3 forsøk gjennomført på 3 forskjellige dager.

Resultatene viser at ved å innlemme et ester bindemiddel er det mulig å forskyve metabolismen fra CYP-mediert nedbrytning til karboksylesterase-medierte baner.

Eksempel 11 HEK-293 Cellestudie

5 Elektrofysiologiske registreringer av I_{Kr} i stabilt transfekterte HEK-293-celler foretatt i hele cellekonfigurasjonen med patch-clamp-metoden (Hamill et al, 1981) der det ble brukt en Axopatch 200B-forsterker (Axon Instruments, Foster City, CA). Patch-mikroelektroder ble trukket fra 1,5 mm borosilikat glassrør med en totrinns vertikal pipettetrekker (Narishige, East Meadow, NY). Når de ble fylt med den registrerte
10 oppløsningen, hadde patch-mikroelektrodenes en motstand på 3–5 M Ω . HEK-293-cellene var kledd i 35 mm plastcelle- og vevkulturfat i 2 til 3 dager. SF-77B-systemet (Warner Instrument Corp. Hamden, CT) ble brukt for å påføre cellene oppløsninger som inneholdt medikamenter. Utveksling av oppløsninger ble fullført innen 20 minutter. De aktuelle dataene ble digitalisert online med et DigiData 1200A analog-to-digital board
15 (Axon Instruments) og lagret på en harddisk på en IBM-kompatibel Pentium datamaskin (GP7-600 MHz, Gateway Computer, Sioux City, ND). Voltage-clamp-forsøksprotokoller og offline dataanalyse ble gjennomført med programmet pCLAMP7 (Axon Instruments). Forsøkene ble gjort ved romtemperatur (22–23 °C).

20 Sammensetningen av den ekstracellulære kontrolloppløsningen beskrives i tabellen nedenfor og pH-en ble justert til 7,4 med NaOH.

Oppløsningen som ble brukt for å fylle patch-elektrodenes beskrives nedenfor i tabellen og pH-en ble justert til 7,4 med KOH.

Elektrofysiologiske registreringer av I_{Kr}

25	Kilde	Pattedyrs-HEK-293-celler uttrykker hERG-genen
	Potensiell	-80 mV
	Depolarisasjon	+10 mV i 20 s
	Repolarisasjon	-50 mV i 5 s
	Inkuberingstemp.	22–23°C
30	Ekstracellulær løsning	NaCl 140 mM, KCl 4 mM, CaCl ₂ 2 mM, MgCl ₂ 1 mM, 4-(2-hydroksyetyl)-1-piperazinetsulfosyre (HEPES) 10 mM og glukose 11 mM
35	Elektrodebuffer	Kaliumglukonat 135 mM, MgCl ₂ 1 mM, Etylenglykoltetraeddiksyre (EGTA) 5 mM, HEPES 10 mM, MgATP 5 mM

Virkingen av warfarin, 2,2,2-trifluoro-1-metyl-1-(trifluorometyl)etyl 4-[(4-hydrokso-2-okso-2*H*-kromen-3-yl)metyl]benzoat og tilsvarende syremetabolitt, 4-[(4-hydrokso-2-okso-2*H*-kromen-3-yl)metyl]benzosyre på I_{Kr} ble studert i en stabilt transfektet HEK-293-cellelinje med en topuls-protokoll. Cellene ble spent fast med et likevektspotensiale på -80 mV og depolarisert til +10 mV i en periode på 20 sekunder for å aktivere I_{Kr} og deretter ble et repolarisert trinn til -50 mV gjennomført i 5 sekunder for å fremkalle en utad deaktivierende halestrøm (tail I_{Kr}). Topuls-protokollen ble tilført hver 45. sekund. Amplituden på tail I_{Kr} ble målt som forskjellen mellom toppstrømmen og baselinjestrømmen ved -50 mV i kontrollen og der det fantes ATI-10 forbindelser når blokkering med stabil tilstand ble oppnådd.

Undersøkelsen viser at 2,2,2-trifluoro-1-metyl-1-(trifluorometyl)etyl 4-[(4-hydrokso-2-okso-2*H*-kromen-3-yl)metyl]benzoat og tilsvarende syremetabolitt, 4-[(4-hydrokso-2-okso-2*H*-kromen-3-yl)metyl]benzosyre, ikke hadde noe hemmende effekt på human I_{Kr} (henholdsvis $IC_{50} > 100$ og $> 1000 \mu\text{M}$). Verken den ene eller andre 15 forbindelsen utviste vesentlig aktivitet i en bred cellulær og biokjemisk reseptor-screeninganalyse, ved konsentrasjoner på inntil 10 μM .

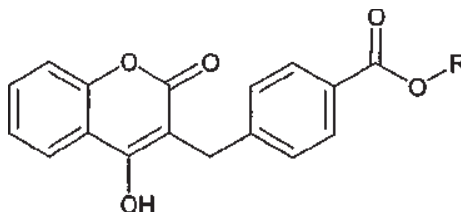
Modifikasjoner av forbindelsene som finnes i denne søknaden, kan lett gjøres av dem som er kyndige i faget. Derfor er analoger, derivater, enantiomerer og salter av forbindelsene som belyses med eksempler, innenfor rammen av den gjeldende 20 oppfinnelsen. Med kunnskap om forbindelsene til den gjeldende oppfinnelsene og sammensetningene, kan kyndige kjemikere bruke kjente prosedyrer for å syntetisere disse forbindelsene med tilgjengelige substrater.

Det er viktig å forstå at eksemplene og utformingene som beskrives i denne søknaden har kun til formål å være illustrerende. Oppfinnelsen, samt fremgangsmåten 25 og prosessen som brukes for å lage og bruke den, er beskrevet med fullstendige, tydelige, presise og nøyaktige begrep slik at det er mulig for en hvilken som helst person som er kyndig i faget å lage og bruke den. For å fremheve og tydeliggjør kravene som gjelder den gjeldende oppfinnelsen, inkluderes følgende krav på slutten av denne spesifikasjonen.

P a t e n t k r a v

1.

En forbindelse av formelen:



5

og farmasøytisk godkjente salter derav, hvori

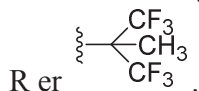
R er C₁-C₈ alkyl substituert med minst ett halogen;R er C₂-C₈ alkyl substituert med minst ett halogen;R er C₃-C₇ alkyl substituert med minst ett halogen; eller10 R er C₃-C₆ alkyl substituert med minst ett halogen.

2.

En forbindelse ifølge krav 1, hvori

R er C₃-C₆ alkyl substituert med minst én fluorogruppe;15 R er C₃-C₆ alkyl substituert med minst to fluorogrunder;

R er en tert-butylgruppe substituert med seks fluorogrunder; eller



3.

20 En forbindelse ifølge krav 1, hvori

R er C₁-C₈ alkyl substituert med minst en klorgruppe;R er C₂-C₈ alkyl substituert med minst en klorgruppe;R er C₃-C₇ alkyl substituert med minst en klorgruppe; ellerR er C₃-C₆ alkyl substituert med minst en klorgruppe.

25

4.

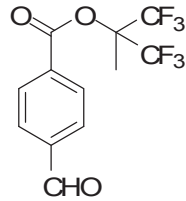
Forbindelser eller farmasøytisk akseptable salter derav, som er

(R)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl 4-((4-hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat; eller

30 (S)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl 4-((4-hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat.

5.

Forbindelse av formelen:



5

6.

En forbindelse ifølge krav 1, som er

1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl) metyl)benzoat, eller farmasøytisk godkjente salter derav;

10 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl) metyl)benzoat; eller

natrium- eller kaliumsaltet av 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl) metyl)benzoat.

15 7.

Sammensetning omfattende en forbindelse eller et salt ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller krav 6 og minst ett farmasøytisk akseptabelt glidemiddel, oppløsningsmiddel, hjelpestoff, fortynningsmiddel, smøremiddel, eksipiens eller kombinasjoner derav.

20

8.

Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller krav 6 eller 7, til bruk som medikament.

25 9.

Forbindelsen ifølge krav 8, hvori medikamentet er egnet for bruk til behandling av koagulerings sykdommer eller er egnet for bruk til pasienter som har risiko for å utvikle en koagulerings sykdom.

30 10.

En forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse til behandlingen av koagulerings sykdommer.

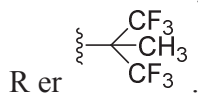
11.

Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 10, hvori

R er C₃-C₆ alkyl substituert med minst én fluorogruppe;

5 R er C₃-C₆ alkyl substituert med minst to fluorogrupeer;

R er en tert-butylgruppe substituert med seks fluorogrupeer; eller



12.

10 Forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 10, som er

(R)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl 4-((4-hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat; eller

15 (S)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl 4-((4-hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat.

13.

Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 10, som er

1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat, eller farmasøytisk godkjente salter derav;

1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat; eller

natrium- eller kaliumsaltet av 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metylpropan-2-yl 4-((4-hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl)benzoat.

25

14.

Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10, 11, 12 og 13, hvori koaguleringsykdommen er valgt fra gruppen bestående av venøse tromboser, pulmonær emboli, og tromboemboliske komplikasjoner assosiert med atrial fibrillasjon,

30 tromboemboliske komplikasjoner assosiert med hjerteklafferstatning.

15.

Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10, 11, 12 og 13, hvori behandlingen av koaguleringsykdommen er ved hemming av vitamin K

35 epoksyreduktase.

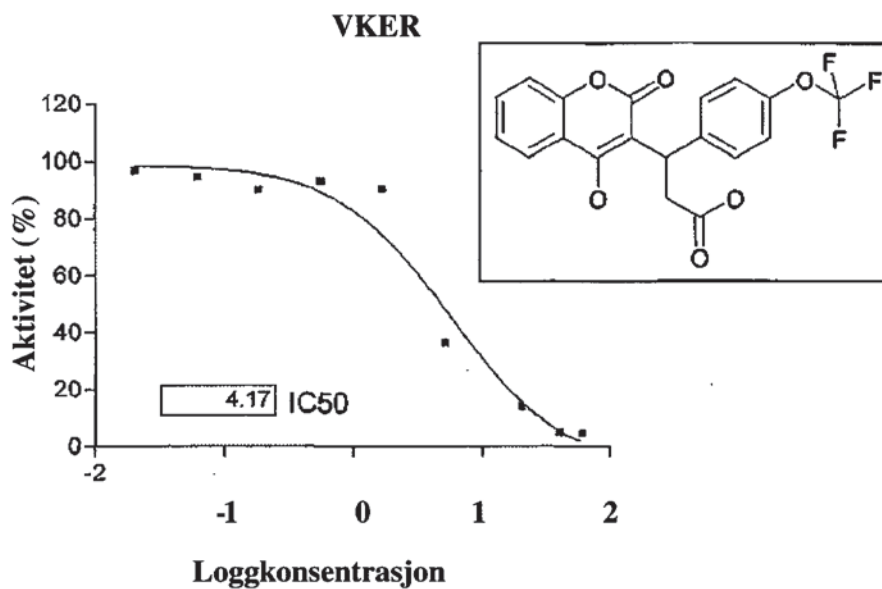
16.

Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10, 11, 12 og 13,
5 hvori behandlingen av koagulerings sykdommen er ved hemming av
koaguleringsfaktorsyntesen.

17.

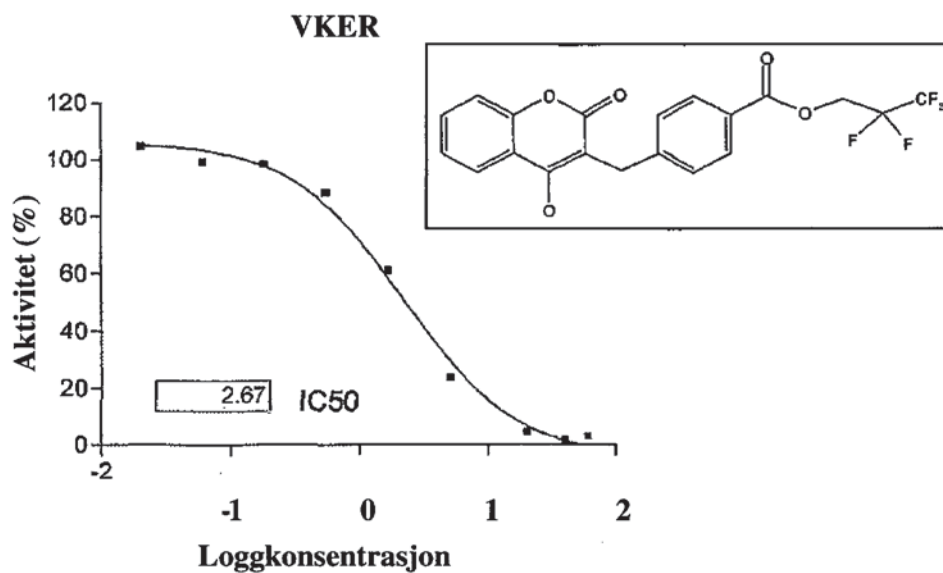
Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 10, 15 eller 16, hvori koaguleringsfaktorene er
10 en eller flere av Faktor II, Faktor VII, Faktor IX, Faktor X, protein C og protein S.

Figur 1: VKER hemmende aktivitet til 3-(4-Hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-yl)-3-(4-trifluorometoksy-fenyl)-propionsyre



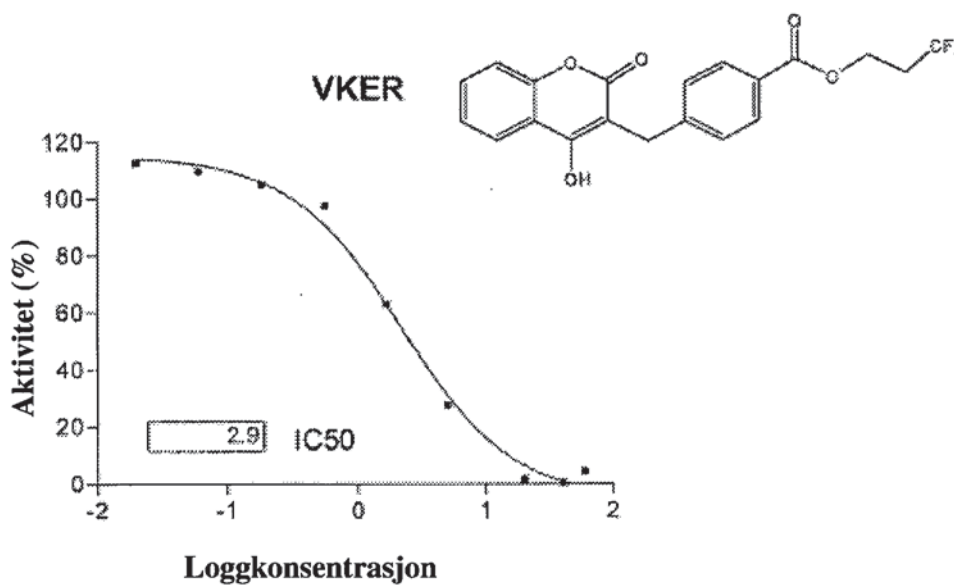
5

Figur 2: VKER hemmende aktivitet til 4-(4-Hydroksy-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)- benzosyre 2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl ester



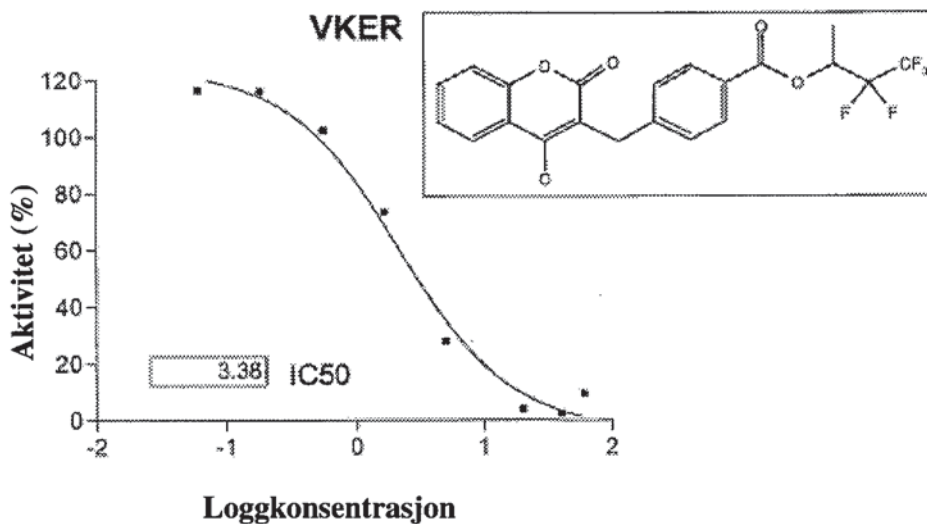
10

Figur 3: VKER hemmende aktivitet til 4-(4-Hydrokso-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzosyre 3,3,3-trifluoro-propyl ester

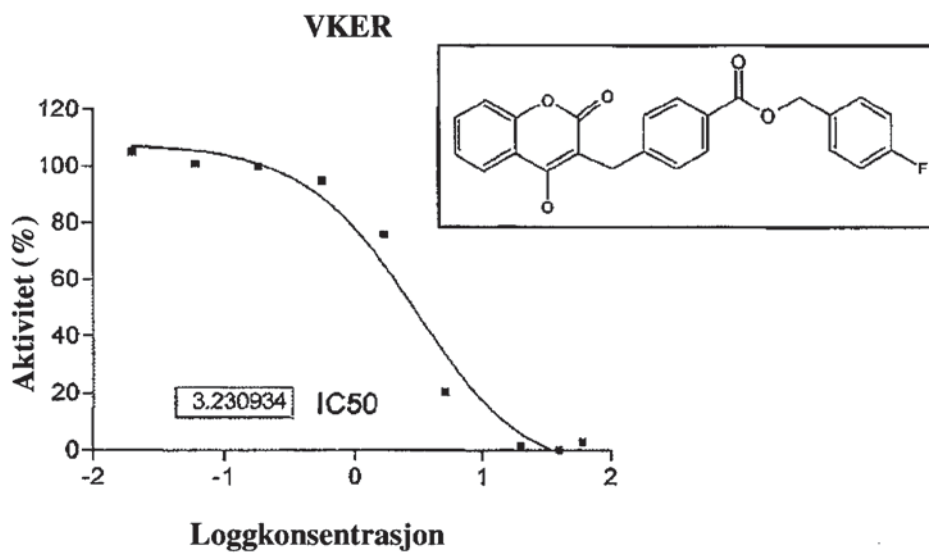


5

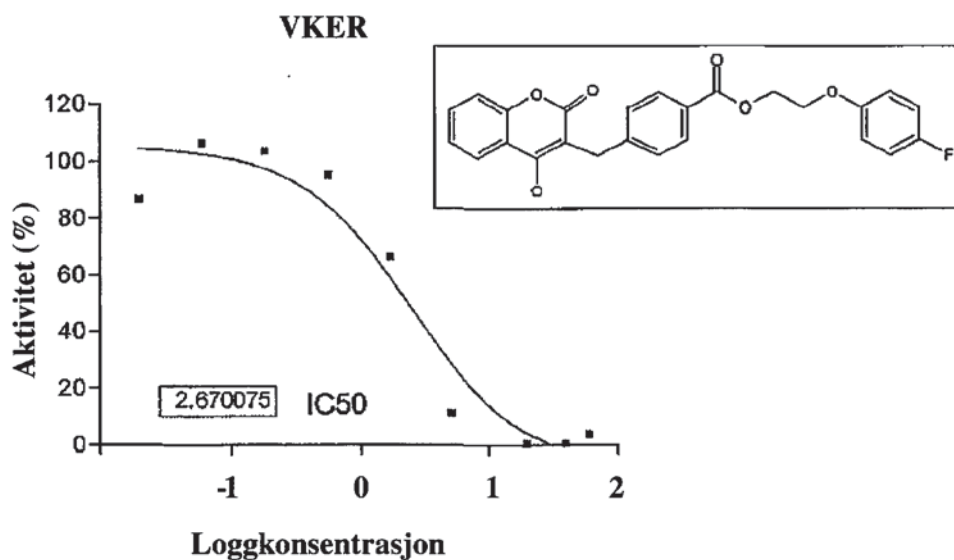
Figur 4: VKER hemmende aktivitet til 4-(4-Hydrokso-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzosyre 2,2,3,3,3-pentafluoro-l-metyl-propyl ester



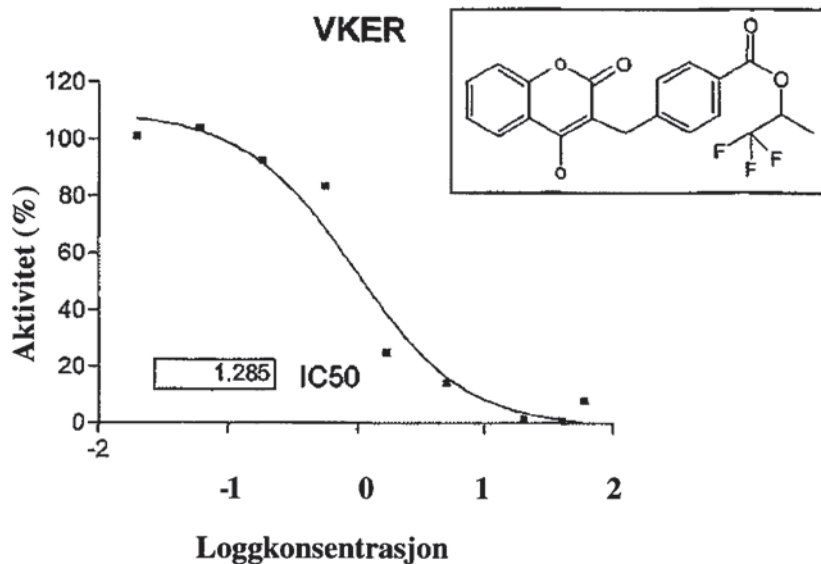
Figur 5: VKER hemmende aktivitet til 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoyse 4-fluoro-benzyl ester



Figur 6: VKER hemmende aktivitet til 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoyse 2-(4-fluoro-fenoksy)-etyl ester

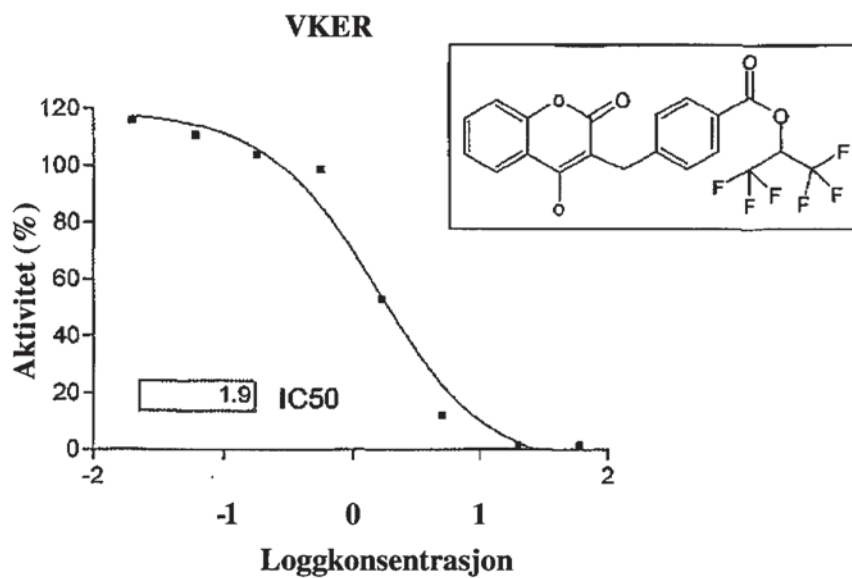


Figur 7: VKER hemmende aktivitet til 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoyre 2,2,2-trifluoro-1-metyl-etyl ester



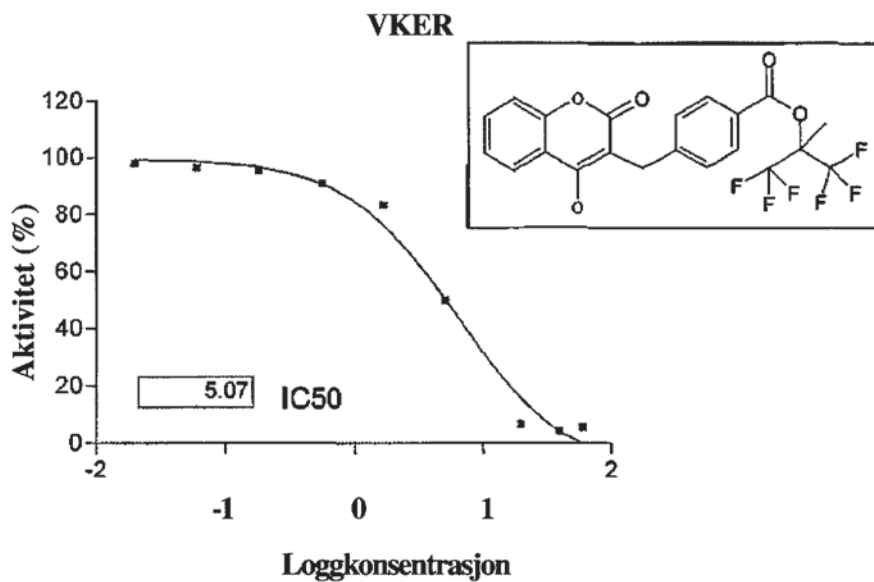
5

Figur 8: VKER hemmende aktivitet til 4-(4-Hydroksey-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)-benzoyre 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometyl-etyl ester



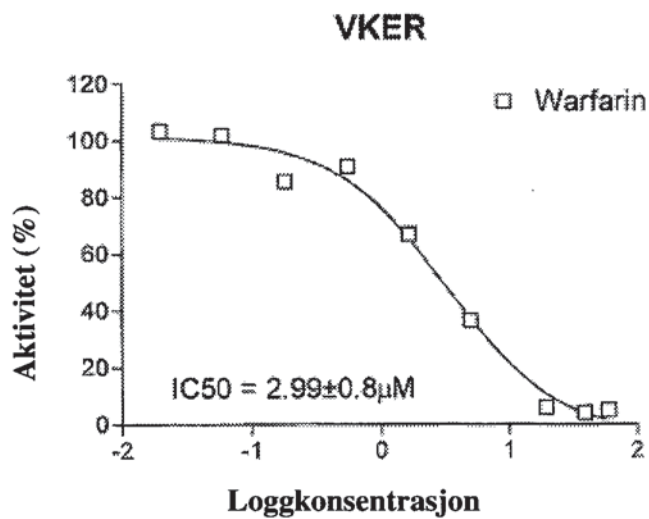
10

Figur 9: VKER hemmende aktivitet til 4-(4-Hydrokso-2-okso-2H-kromen-3-ylmetyl)- benzosyre 2,2,2-trifluoro-1-metyl-1-trifluorometyl-etyl ester

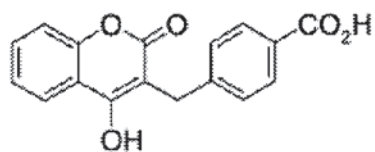
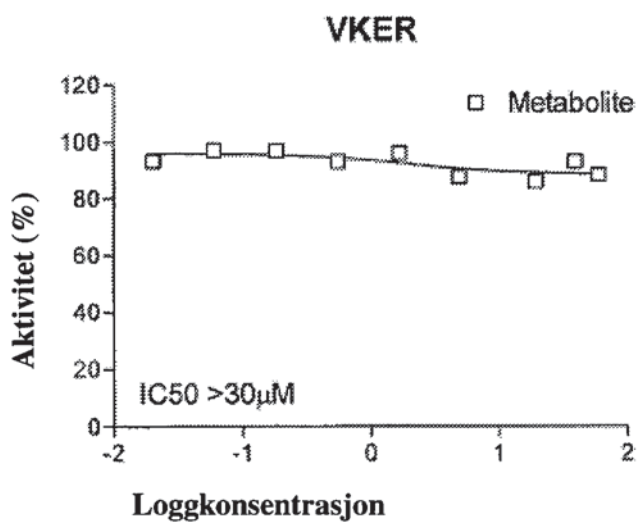


5

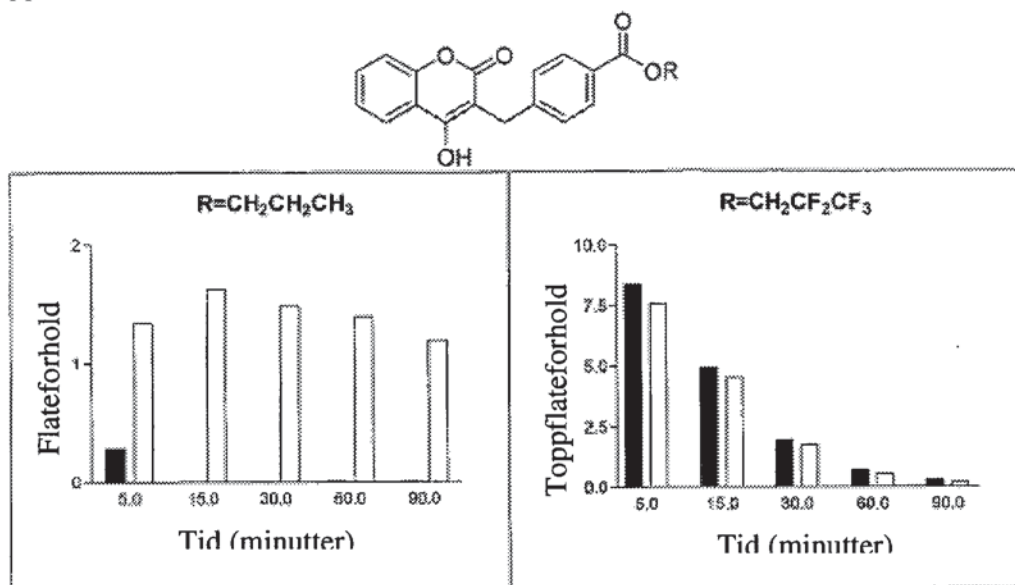
Figur 10 VKER hemmende aktivitet til warfarin



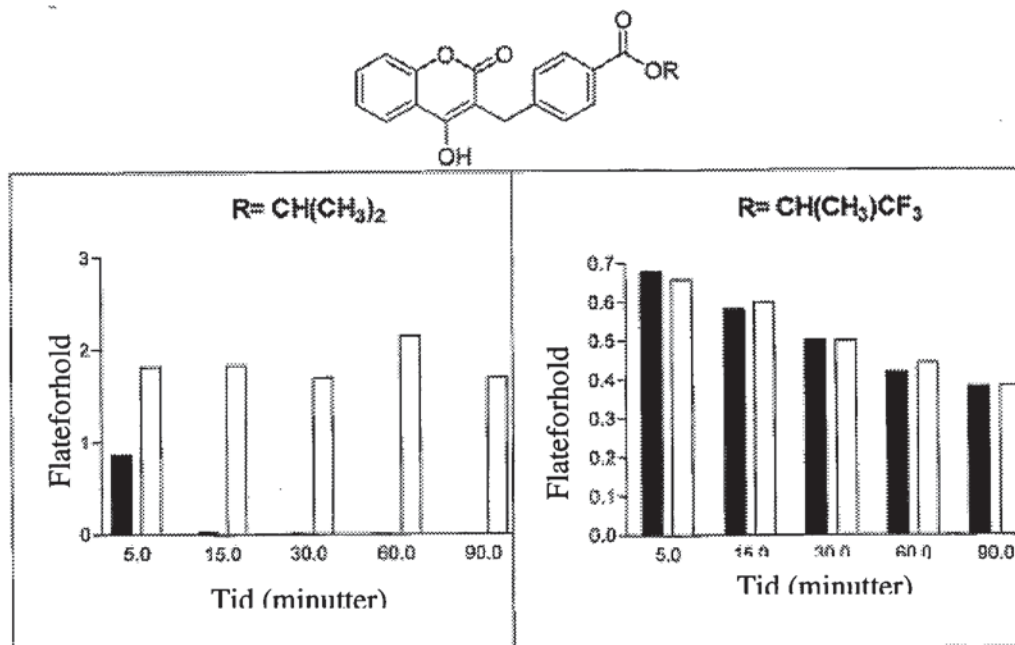
Figur 11 VKER hemmende aktivitet til 4-[(4-hydrokso-2-okso-2H-kromen-3-yl)metyl] benzosyre



Figur 12 Påvirkning av fluorisering på metabolisme med cytokrom P450 og esterase i grupperte menneskemikrosomer



5 **Figur 13** Påvirkning av fluorisering på metabolisme med cytokrom P450 og esterase i grupperte menneskemikrosomer



Figur 14 Kontroll som viser esterens forbindelsesmetabolisme

