

## BLOKÁTORY $\beta$ -ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV – SKUPINA CHIRÁLNYCH LIEČIV STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA $\beta$ -BLOKÁTOROV

ČIŽMÁRIKOVÁ R., VALENTOVÁ J., HUTT A. J.<sup>1</sup>, SEDLÁKOVÁ S.

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra chemickej teórie liečiv, SR  
<sup>1</sup>Department of Pharmacy, King's College London, University of London, UK

### SÚHRN

#### Blokátory $\beta$ -adrenergických receptorov – skupina chirálnych liečiv Stereošelektívna syntéza $\beta$ -blokátorov

Okrem chromatografických metód a biokatalyzovaných reakcií ďalšou alternatívnou cestou získania enantiomé-  
rnych foriem  $\beta$ -blokátorov je stereošelektívna syntéza. Predložená práca nadväzuje na predchádzajúce dva prehla-  
dy týkajúce sa  $\beta$ -blokátorov – skupiny chirálnych liečiv a podáva prehľad doteraz publikovaných enantioselektív-  
nych syntéz (*R*)- a (*S*)-enantiomérov  $\beta$ -blokátorov. V skupine arylaminoetanolov sa pri tomto type syntézy vyžíva  
hlavne selektívna redukcia prochirálnych ketónov za prítomnosti komplexov kovov. Enantioméne čisté  $\beta$ -bloká-  
tory aryloxyaminopropanolového typu sa syntetizujú pomocou reakcie príslušných fenolov s rôznymi chirálnymi  
prekurzormi ako sú (*R*) a (*S*)-chlórmetyloxirány, (*S*)-glycidoltozylát, (*S*)- alebo (*R*)-2,3-O- isopropylidenglyce-  
roltozylát, *E*-(2*S*,3*S*)-3-trimetylsilylglycidol a (*S*)-3-*terc*-butyl-5-fenyl-oxazolidín-5-ylmetanol. Mnohé z týchto  
chirálnych medziproduktov je možné pripraviť z prírodných látok, ako je D-manitol a kyselina L-askorbová.

**K l ú č o v é s l o v á:**  $\beta$ -blokátory – stereošelektívna syntéza – arylaminoetanoly – aryloxyaminopropanoly –  
enantioselektívna redukcia – chirálne prekurzory

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 201–206

### SUMMARY

#### Blockers of $\beta$ -Adrenergic Receptors – a Group of Chiral Agents Stereošelektívna syntéza $\beta$ -Blockers

Besides chromatographic methods and biocatalyzed reactions, another alternative method of obtaining  
enantiomeric forms of  $\beta$ -blockers is stereošelektívna synthesis. This paper links up with two preceding surveys  
concerning  $\beta$ -blockers – groups of chiral agents and presents a survey of the hitherto published enantioselektívna  
syntheses of (*R*)- and (*S*)-enantiomers of  $\beta$ -blockers. In the group of arylaminoethanols, mainly selective  
reduction of prochiral ketones in the presence of metallic complexes is used in this type of synthesis.  
Enantiomerically pure  $\beta$ -blockers of the aryloxyaminopropanol type are synthesized by means of a reaction of  
pertinent phenols with different chiral precursors, such as (*R*) and (*S*)-chloromethyloxirans, (*S*)-glycidoltozylate,  
(*S*)- or (*R*)-2,3-O-isopropylidenglyceroltozylate, *E*-(2*S*,3*S*)-3-trimethylsilylglycidol and (*S*)-3-*terc*-butyl-5-  
-phenyl-oxazolidine-5-ylmethanol. Many of these chiral semiproducts can be prepared from natural substances,  
such as D-mannitol and L-ascorbic acid.

**K e y w o r d s:**  $\beta$ -blockers – stereošelektívna synthesis – arylaminoethanols – aryloxyaminopropanols – enanti-  
oselektívna redukcia – chiral precursors

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 201–206

Má

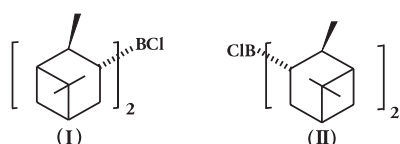
$\beta$ -blokátory sú skupinou liečiv, vo výskume ktorých má významné miesto štúdium chirálnych aspektov. V predchádzajúcom prehľade <sup>1)</sup> boli zhrnuté výsledky štúdia jednotlivých enantiomérených foriem  $\beta$ -blokátorov skupiny arylaminoetanolov a aryloxyaminopropanolov z hľadiska ich rôznej farmakodynamickej a farmakokinetickej aktivity ako i rôznych terapeutických indikácií. V tejto skupine chirálnych liečiv boli použité mnohé spôsoby enantiosepa-

rácií, ako je biokatalýza, kryštalizácia, chromatografické metódy (HPLC, TLC, GC), kapilárna elektroforéza (CE) a na určenie enantiomérennej čistoty (ee) i metodika nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR). Prehľad jednotlivých separačných metód je predmetom prehľadovej práce <sup>2)</sup>.

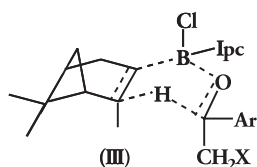
Okrem uvedených chromatografických metód a biokatalyzovaných reakcií ďalšou alternatívnou metódou získania enantiomérených foriem tejto skupiny liečiv je stereošelektívna

tívna syntéza. Pri tomto type syntézy sa využívajú opticky aktívne prekurzory, pomocné látky resp. opticky aktívne katalyzátory, pomocou ktorých sa dá pripraviť určitá stereogénna forma príslušného  $\beta$ -blokátora. V oboch chemicky rozdielnych skupinách arylaminoetanolov a aryl-oxaminoopropanolov je publikovaných niekoľko metód, ktoré umožňujú získať prevažne farmakologicky účinnejšie (*R*)-(-) enantioméry v skupine arylaminoetanolov a (*S*)-(-)-enantioméry v skupine aryloxaminoopropanolov ako i menej účinné enantioméne formy oboch skupín.

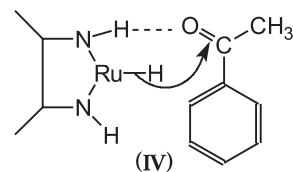
Pri enantioselektívnej syntéze  $\beta$ -blokátorov arylamino-etanolového typu sa osvedčila redukcia prochirálnych ketónov pomocou organoboránov (-) a (+)-chlórdiizopinokamfénboránu (DIP) (I, II). Ide o chirálne borány



v prírode sa vyskytujúcich terpénov napr. diizopinokamfénu, u ktorých v molekule prítomný vodík podľa schémy na obr. 1 podmieňuje redukciu ketonickej skupiny vznik oboch enantiomérnych foriem medziproduktov (1.2 a 1.3) a finálnych  $\beta$ -blokátorov (1.4 a 1.5) (schéma na obr. 1) <sup>4-6</sup>. Mechanizmus redukcie ketonickej skupiny je naznačený vo vzorci (III).



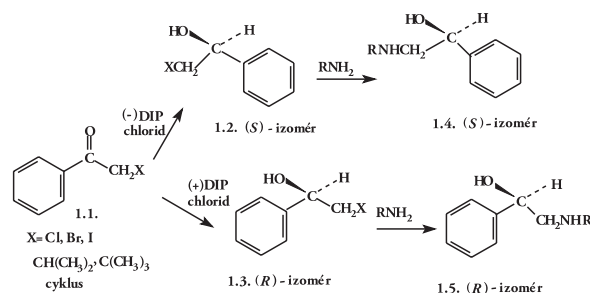
Z chirálnych komplexov kovov sa uplatnili ako vynikajúce katalyzátory stereoselektívnej hydrogenácie aromatických ketónov komplexy  $Ru^{II}$  a  $Rh^I$ . Touto redukciou pripravené opticky aktívne alkoholy vykazujú enantioménu čistotu okolo 97 %. Z hľadiska mechanizmu bolo zistené, že v procese hydrogenácie sa tvorí 6-článkový tranzitný stav <sup>7</sup> (IV).



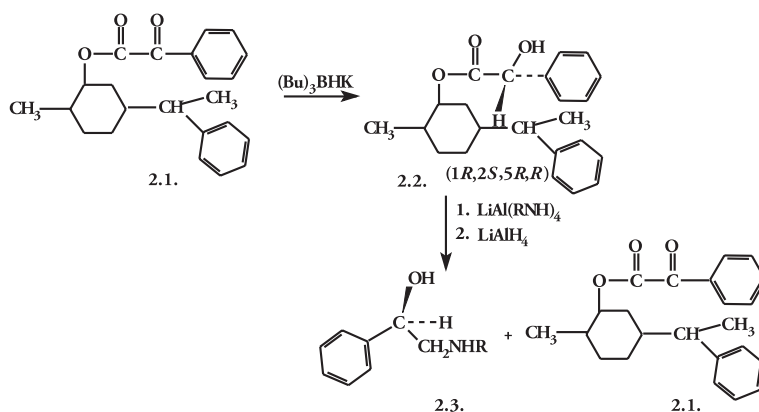
Ďalšou metódou na prípravu (*R*)-(-)-arylaminoetanolov (2.3.) je štvorstupňová stereoselektívna syntéza založená na postupnej redukcii chirálneho 8-fenylmentolu (2.1.) komplexnými hydridmi kovov podľa schémy na obrázku 2. Výhodou tejto metódy je získanie medziproduktu (2.2) s 98% diastereoselektivitou.

Väčšia skupina  $\beta$ -blokátorov, využívaných hlavne v terapeutickú praxi je aryloxaminoopropanolového typu, čím je podmienený i širší výskum tejto skupiny liečiv v oblasti stereoselektívnej syntézy. Základom týchto syntéz sú predovšetkým rôzne chirálne prekurzory (V–XII), ktoré v ďalších reakčných stupňoch dávajú príslušný enantiomér.

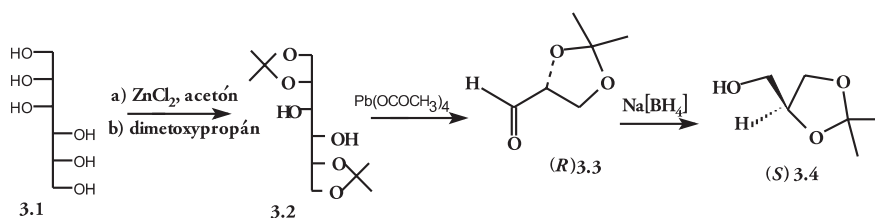
Mnohé z týchto chirálnych prekurzorov je možné pripra-



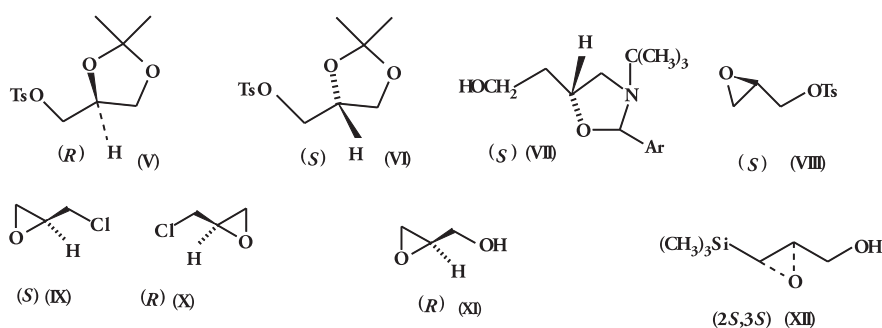
Obr. 1



Obr. 2



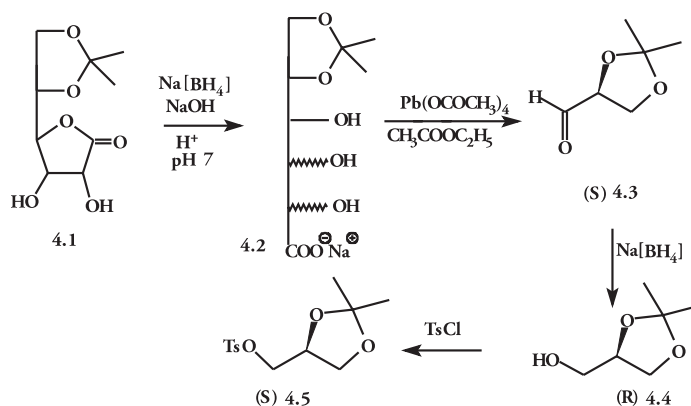
Obr. 3



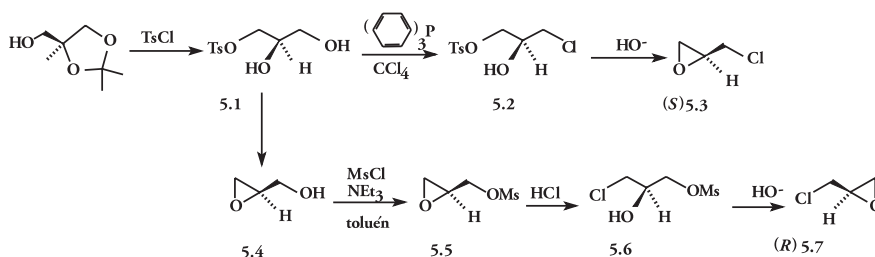
viť z D-manitolu, ľahko dostupného prírodného polyhydroxyderivátu (3.1), ktorý s acetónom za katalýzy so  $ZnCl_2$  v 55% výťažku dáva cyklický acetal 1,2;5,6-di-O-diizopropylidénmanitol (3.2)<sup>9</sup>. Tento cyklický acetal (3.2) je možné získať vo vyššom výťažku reakciou D-manitolu (2.1) s 2,2-dimetoxypropánom v dimetylsulfoxide za katalýzy kyseliny *p*-toluénsulfónovej<sup>10</sup> ako i reakciou D-manitolu s 2,2-dimetoxypropánom a dimetoxyetá-

nom za prítomnosti chloridu cíničitého. V ďalšom reakčnom stupni získaný diacetonid manitolu (3.2) sa oxidatívne štiepi jodistanom sodným<sup>11</sup> alebo tetraacetátom olovičítym<sup>12</sup> na dva móly (*R*)-2,3-O-izopropylidén-glyceraldehydu (3.3) v 79% výťažku. Redukciou s  $Na[BH_4]$  vzniká (*S*)-2,3-O-izopropylidén-glycerol (3.4)<sup>13</sup> (schéma na obr. 3).

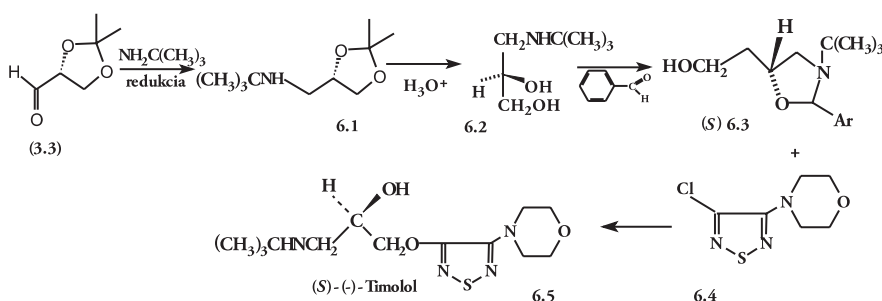
Enantioméru formu (*S*)-2,3-O-izopropylidén-glycerolu (3.4) (*R*)-2,3-O-izopropylidén-glycerol (4.4) je možné pri-



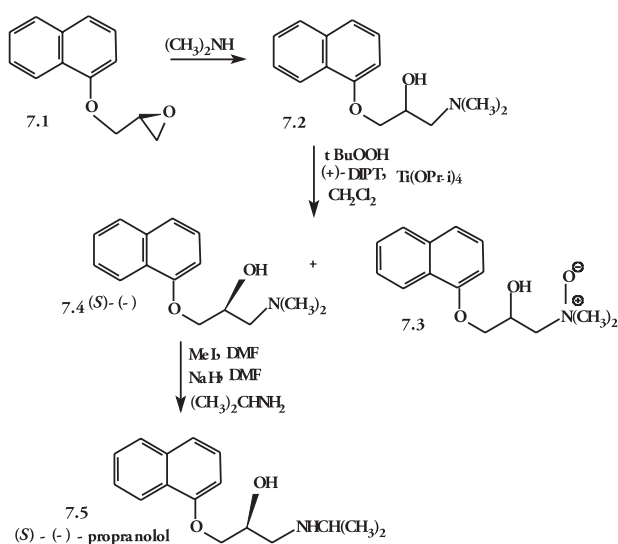
Obr. 4



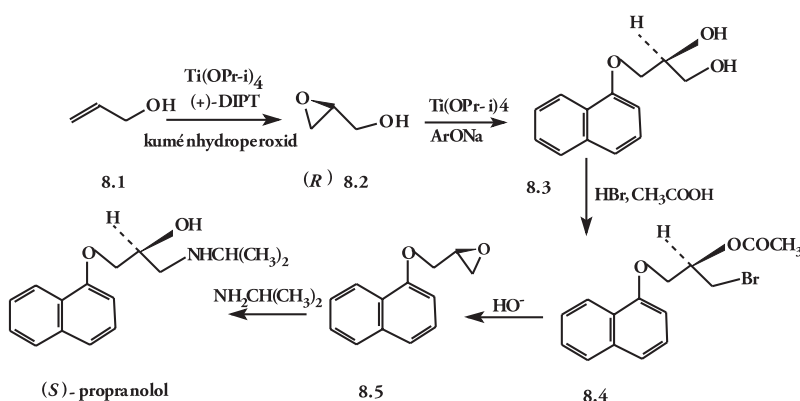
Obr. 5



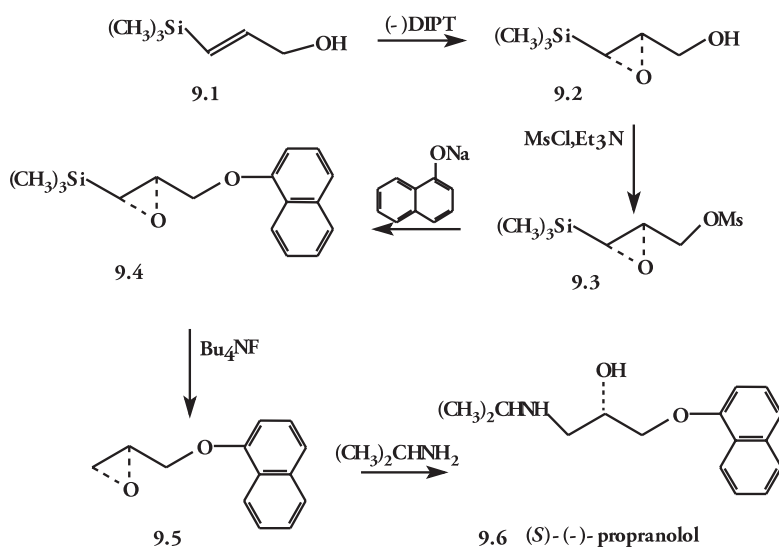
Obr. 6



Obr. 7



Obr. 8



Obr. 9

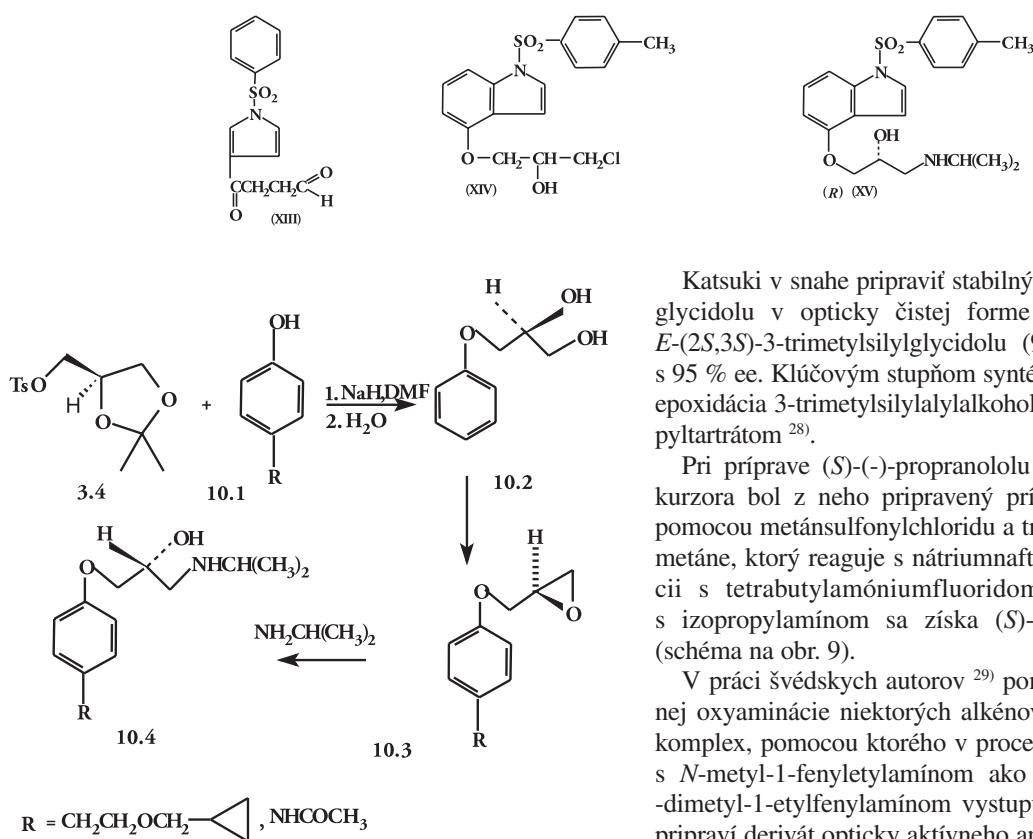
pravit z kyseliny L-askorbovej. Jej reakciou s acetylchloridom v acetóne vzniká kyselina 5,6-O-izopropylidén-L-askorbová (4.1). V ďalšom reakčnom stupni po redukcii s  $\text{Na}[\text{BH}_4]$  a hydrolýze s  $\text{NaOH}$  vzniknutý medziprodukt (4.2) sa štiepi s octanom olovičitým za vzniku (S)- 2,3-O-izopropylidénglyceraldehydu (4.3). Redukciou tohto medziproduktu s  $\text{Na}[\text{BH}_4]$  sa získa (R)-2,3-O-izopropylidénglycerol (4.4). V stereoselektívnych syntézach sa využíva reakciou s *p*-toluén-sulfochloridom v pyridíne pripravený (S)-2,3-izopropylidénglyceroltozylát (4.5)<sup>14)</sup> (schéma na obr. 4).

ZD-manitolu pripravený (S)-2,3-O-izopropylidénglycerol (3.4) môže poskytovať v ďalších reakčných stupňoch (S)- a (R)-chlórmetyloxirán (5.3 a 5.7) (schéma na obr. 5)<sup>12)</sup>.

Ďalší chirálny prekursor (S)-3-*tert*-butyl-5-fenyl-oxazolidín-5-ylmetanol (6.3) sa pripraví redukčnou alkyláciou (R)-2,3-O-izopropylidénglyceraldehydu (3.3) s *tert*-butylamínom za súčasného odštiepenia acetónu. Získaný (S)-*tert*-butylaminopropán-1,2-diol (6.2) cyklizáciou s benzaldehydom dáva finálny prekursor (6.3). Pri príprave (S)-(-)-timololu (6.5) sa nechá reagovať s 3-(*N*-morfolino)-4-chlór-1,2,5-tiadiazolom (6.4) (schéma na obr. 6)<sup>13)</sup>. Baldwin et al.<sup>15)</sup> pomocou tohto chirálneho prekursora vo forme tozylátu, pri štúdiu látok schopných znižovať krvný tlak, pripravili (S)-2-[3-(*tert*-butylamino)-2-(hydroxy)propoxy]pyridín-3-karbonitril a v ďalšej práci<sup>15)</sup> tiadiazolové, izotiazolové, pyrazínové, tiadiazolové, 1,6 a 1,8-naftyridínové analógy s (S)-konfiguráciou<sup>16)</sup>. Podobným postupom bol pripravený i (S)-dramedilol<sup>17)</sup> a (S)-betaxolol<sup>18)</sup>.

(S)-propranolol v 11% výtazku bol získaný stereoselektívnou syntézou, ktorej základom je kinetická separácia enantio-selektívne vznikajúcich *N*-oxidov (7.3). Racemické oxirány sa otvárajú nukleofilnou reakciou s dimetylaminom. Reakciou racemickej zmesi s (+)-diizopropyltartrátom (DIPT), titániumizopropoxidom ( $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$ ) a *tert*-butylhydroperoxidom (*tert*-BuOOH) sa získajú *N*-oxidy a zostáva nezreagovaný (S)-enantiomér v 56% výtazku s 92% ee. V ďalších stupňoch jeho *N*-metyláciou, vznikom oxiránu a reakciou s izopropylaminom vzniká (S)-(-)-propranolol (schéma na obr. 7)<sup>19)</sup>.

Komerčne prístupné resp. pripravené z D-manitolu enantiomérne čisté (S)-(+)- a (R)-(-)-chlórmetyloxirány (5.3 a 5.7)



Obr. 10

boli využité u celého radu  $\beta$ -blokátorov. Reakciou (*R*)-(-)-chlórmetylloxiránu je možné pripraviť účinnejší (*S*)-(-)-derivát a menej účinný (*R*)-(+)-enantiomér sa pripraví pomocou (*S*)-(+)-chlórmetylloxiránu. Pomocou týchto chirálnych prekurzorov boli pripravené oba individuálne enantioméry u bevantololu<sup>20)</sup> a metoprololu<sup>21)</sup> ako i iných  $\beta$ -blokátorov<sup>22, 23)</sup>.

Japonskí autori pomocou oboch chirálnych chlórmetylloxiránov (5.3 a 5.7) vypracovali metódu na prípravu opticky aktívnych derivátov 1-chlór-3-(4-substituované piperezín-1-yl)propán-2-olov s vysokou optickou čistotou, ktoré je možné využiť na prípravu rôznych chirálnych liečiv vrátane  $\beta$ -blokátorov<sup>24)</sup>.

Pri ďalšej metóde prípravy účinnejšieho (*S*)-(-)-enantioméru propranololu bola využitá stereoselektívna epoxidácia alylalkoholu katalyzovaná titániumizopropoxidom. Pripravený (*R*)-glycidol (8.2) reaguje s natriumnaftoxidom za prítomnosti titániumizopropoxidu, pričom nadbytok kuménhydroperoxidu je redukovaný trimetylfosfidom. Vzniknutý diol (8.3) prechádza v ďalších stupňoch na derivát oxiránu (8.5), ktorý s izopropylamínom v 48% výťažku poskytuje (*S*)-(-)-propranolol (8.6) (schéma na obr. 8).

V alternatívnom postupe po katalytickej epoxidácii alylalkoholu a redukcii nadbytku kuménhydroperoxidu s trimetylfosfidom sa pripraví v kryštalickej forme (*S*)-glycidyltozylát (VIII) o enantiomernej čistote okolo 90 %, ktorý v nasledujúcich stupňoch s natriumnaftoxidom a izopropylamínom dáva (*S*)-propranolol v 70% výťažku<sup>25, 26)</sup>. Podobným postupom v 66% výťažku o 90 % ee bol pripravený (*S*)-(-)-propafenón<sup>27)</sup>.

Katsuki v snahe pripraviť stabilný syntetický ekvivalent glycidolu v opticky čistej forme vypracoval syntézu *E*-(2*S*,3*S*)-3-trimetylsilylglycidolu (9.2) v 60% výťažku s 95 % ee. Kľúčovým stupňom syntézy je stereoselektívna epoxidácia 3-trimetylsilylallylalkoholu (9.1) s (-)-diizopropyltartrátom<sup>28)</sup>.

Pri príprave (*S*)-(-)-propranololu pomocou tohto prekurzora bol z neho pripravený príslušný mezylát (8.3) pomocou metánsulfonylchloridu a trietylamiínu v dichlórmetáne, ktorý reaguje s natriumnaftoxidom. Po desilynácií s tetrabutylamóniumfluoridom ( $\text{Bu}_4\text{NF}$ ) reakciou s izopropylamínom sa získa (*S*)-(-)-propranolol (9.6) (schéma na obr. 9).

V práci švédskych autorov<sup>29)</sup> pomocou stereoselektívnej oxyaminácie niektorých alkénov sa tvorí s paládiom komplex, pomocou ktorého v procese nukleofilnej adície s *N*-metyl-1-fenyletylamínom ako nukleofilom a *N,N*-dimetyl-1-etylfenylamínom vystupujúcim ako ligand sa pripraví derivát opticky aktívneho aminoalkoholu. Chirálny aryloxyaminopropanoly využívané ako  $\beta$ -blokátory sa pripravujú touto stereoselektívnou oxyamináciou ak sa miesto alkénov použijú alylaryléteri.

(*S*)-atenolol – chemicky (*S*)-[4-(2-hydroxy-3-izopropylaminopropoxy)fenyl] acetamid bol pripravený 4-stupňovou syntézou z natrium 3-nitrobenzénsulfonátu. Reakciou s dichloridom ditionylu v DMF bol pripravený 3-nitrobenzénsulfonylchlorid (nozylchlorid). Reakciou nozylchloridu s (*R*)-glycidolom (XI) s ee 90% sa získa (*S*)-glycidylnozylát. V ďalšom reakčnom stupni so 4-hydroxyfenylacetamidom a kálium *tert*-butoxidom v DMF vzniká (*S*)-[4-(2,3-epoxypropoxy)fenyl]acetamid, ktorý s izopropylamínom poskytuje finálny (*S*)-(-)-atenolol v 98,6% výťažku s ee 96,6 %<sup>30)</sup>. Podobne bol pripravený i analóg esmololu s dimetoxifenetylovou skupinou v hydrofilnej časti molekuly<sup>31)</sup>.

Na prípravu (*S*)-(-)-pindololu bola japonskými autormi vypracovaná cyklizačná, trojstupňová, kyslo katalyzovaná syntéza pomocou substituovaného 4-oxobutanalu (XIII), ktorý s 3-chlór-1,2-propándiolom a (*R*)-glyceroltozylátom poskytuje deriváty (XIV) a (XV)<sup>32)</sup>. V ďalšom reakčnom stupni reakciou oboch derivátov s izopropylamínom a po následnom odstránení chrániacej skupiny sa izoluje racemát pindololu a jeho (*S*)-(-)-enantiomér.

Menej účinné (*R*)-(+)-enantioméry aryloxyaminopropanolov sa v mnohých prácach okrem reakcie s chirálnym (*S*)-(+)-chlórmetylloxiránom (5.3) pripravujú pomocou (*R*)-2,3-izopropylidén-glyceroltozylátu (V) ako chirálneho prekurzora, ktorý sa získa z (*S*)-2,3-*O*-izopropylidén-glycerolu (3.4) pripraveného redukciami (*R*)-2,3-*O*-izopropylidén-glyceraldehydu (3.3) izolovaného pri oxidačnom štiepení 1,2:5,6-di-*O*-izopropylidén-*D*-manitolu. Týmto spôsobom boli pripravené (*R*)-(+)-praktolol<sup>33)</sup>, (*R*)-(+)-betaxolol<sup>18)</sup>



(schéma na obr. 10), (*R*)-(+)-propafenón<sup>27)</sup> a jiné  $\beta$ -blokátory<sup>34,35)</sup>.

Práce vznikla ako súčasť grantov VEGA 1/0509/03 a 1/1198/04, podporovaných MŠ SR.

## LITERATÚRA

1. Čížmáriková, R.: Čes. slov. Farm., 2002; 51, 121.
2. Čížmáriková, R., Valentová, J., Hutt, A. J.: Čes. slov. Farm., 2004; 53, 9.
3. Ramachandran, P. V., Gong, B. Q., Brown, H. C.: Chirality, 1995; 7, 103.
4. Ramachandran, P. V., Teodorovic, A. V., Brown, H. C.: Tetrahedron., 1993; 49, 1725.
5. Beardsley, D. A., Fischer, G. B., Goralsky, Ch. T. et al.: Tetrahedron Letters, 1994; 35, 1511.
6. Srebnik, M., Ramachandran, P. V., Brown, H. C.: J. Org. Chem., 1988; 53, 2916.
7. Gao, J. X., Zhang, H., Yi, X. D. et al.: Chirality, 2000; 12, 383.
8. Solladié-Cavallo, A.: Zborník prednášok 3<sup>rd</sup> Course on chiral Chemistry. Bratislava – Smolenice august, 1998. s. 65.
9. Jurczak, J., Pikul, S., Bauer, T.: Tetrahedron., 1986; 42, 447.
10. Kirstead, R. W., Faraone, A., Mennona, F. et al.: J. Med. Chem., 1983; 26, 1561.
11. Paquette, L. A. (ed.): Handbook of reagents for organic synthesis. Chiral reagents for asymmetric synthesis John Wiley & Sons England, 2003, s. 258-263.
12. Baldwin, J. J., Raab, A. W., Mensler, K. et al.: J. Org. Chem., 1978; 43, 4876.
13. Weinstock, L. M., Mulve, D. M., Tull, R.: J. Org. Chem., 1976; 41, 3121.
14. Jung, E. J., Shaw, T. J.: J. Am. Chem. Soc., 1980; 102, 6304.
15. Baldwin, J. J., Hirschmann, R., Lumma, et al.: J. Med. Chem., 1977; 20, 1024.
16. Baldwin, J. J., Engelhard, E. L., Hirschmann, R. et al.: J. Med. Chem., 1980; 23, 65.
17. Pinza, M., Pifferi, G.: Farmaco., 1994; 49, 683.
18. Manoury, P. M., Binet, J. L., Rousseau, J. et al.: J. Med. Chem., 1987; 30, 1003.
19. Miyano, S., Lu, L. D. L., Viti, S. M. et al.: J. Org. Chem., 1985; 50, 4350.
20. Yamamoto, M., Takayanagi, Y., Nihashi, S.: Chirality, 1995; 7, 572.
21. Jung, S. H., Linh, P. T., Lim, H. K. et al.: Arch. Pharm. Res., 2000; 23, 226.
22. Seki, T., Takezaki, T., Ohuchi, R. et al.: Chem Pharm. Bull., 1995; 43, 1719.
23. Krause, H. W., Schmidt, U., Foken, H.: Pharmazie, 1992; 47, 838.
24. Fukazawa, N., Tsuneshi, N., Nakajima, Y.: Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06 116 253 Chem. Abstr. 121, 205 389x (1994).
25. Klunder, J. M., Soo, Y. Ko, S. Y., Sharpless K. B.: J. Org. Chem., 1986; 51, 3710.
26. New Trends in Synthetic Medicinal Chemistry. Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH, D-69469, 2000, s. 125.
27. Ecker, G., Noe, C. R., Fleischhacker, W.: Monatshefte für Chemie., 1997; 128, 53.
28. Katsuki, T.: Tetrahedron Letters, 1984; 25, 2821.
29. Bäckvall, J. E., Björkman, E. E., Byström, S. E.: Tetrahedron Letters, 1982; 23, 943.
30. Clementi, W. A., Garvey, T. Q., Clifton, G. D. et al.: Chirality, 1994; 6, 169.
31. Jackman, G. P., Iakovidis, D., Nero, T. L. et al.: Eur. J. Med. Chem., 2002; 37, 731.
32. Fuji, M., Muratake, H., Akiyama, M. et al.: Chem. Pharm. Bull., 1992; 40, 2353.
33. Danilewicz, J. C., Kemp, J. E. G.: J. Med. Chem., 1973; 16, 168.
34. Carron, J. M., Clark, R. D., Kluge, A. F. et al.: J. Med. Chem., 1981; 24, 1320.
35. Baldwin, J. J., McClure, D. E., Gross, D. M.: J. Med. Chem., 1982; 25, 931.

Došlo 31. 1. 2005.

Přijato ke zveřejnění 8. 6. 2005.

doc. RNDr. Ružena Čížmáriková, CSc.  
Kalinčiaková 8, 832 32 Bratislava, SR  
e-mail: cizmarikova@fpharm.uniba.sk

## NOVÉ KNIHY

Dingermann, T., Loew, D.: **Phytopharmakologie**. Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2003, 367 s., 26 obr., 75 tab. Cena 48,0 euro.

Tato zajímavá publikace je určena jednak jako učebnice studentům farmaceutických fakult, ale i jako pomůcka praktickým lékárníkům a lékařům se zaměřením na racionální fytoterapii s orientací na klasická kritéria jejich kvalit a účinnosti.

Poprvé jsou zde experimentálně a klinicky zhodnoceny určité léčivé rostliny, které se již dlouho využívají především v lidovém léčitelství. Vedle evropských drog (jako kozlíku lékařského, třezalky tečkované, pampelišky lékařské, jehlice trnité aj.) jsou zde uvedeny i tropické rostliny jako *Kava* (pepř polyneský), pestřec mariánský nebo *Ginkgo biloba* (jinan dvoulaločný) a další.

Široká problematika je rozdělena na dvě části: a) všeobecné požadavky na fytofarmaka (52 s.) a b) část speciální, v níž se hodnotí farmakologicky a klinicky ve 20 kapitolách (podle účinku) vybraná fytofarmaka. Všeobecná část uvádí definice a pojmy, základní požadavky na kvalitu (německé i evropské), zajišťování jejich jakosti, důkazy účinnosti, možné nežádoucí účinky, nevhodné kombinace a účinné aplikační formy (roztoky nebo extrakty).

Ve speciální části jsou fytofarmaka řazena podle farmakologického účinku a každá kapitola uvádí definice a patogenese, klinické výsledky buď s jednou, nebo více drogami; dále je zde uvedeno správné dávkování drogy i požívaných extraktů, délka jejich podávání, možná toxicologie, určité nežádoucí účinky, jakož i rizikové skupiny nemocných. Poslední kapitola upozorňuje na specifickou problematiku používání fytofarmak v pediatrii.

J. Malý