

## 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 Stereoselektívna syntéza $\beta$ -blokátorov

Okrem chromatografických metód a biokatalyzovaných reakcií ďalšou alternatívnou cestou získania enantiomé-  
rnych foriem  $\beta$ -blokátorov je stereoselektívna 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 – stereoselektívna 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 Stereoselective Synthesis of $\beta$ -Blockers

Besides chromatographic methods and biocatalyzed reactions, another alternative method of obtaining  
enantiomeric forms of  $\beta$ -blockers is stereoselective synthesis. This paper links up with two preceding surveys  
concerning  $\beta$ -blockers – groups of chiral agents and presents a survey of the hitherto published enantioselec-  
tive 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*)-glycidol-  
tosylate, (*S*)- or (*R*)-2,3-O-isopropylidenglycerol-*tosylate*, *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 – stereoselective synthesis – arylaminoethanols – aryloxyaminopropanols – enanti-  
oselective reduction – chiral precursors

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 201–206

Má

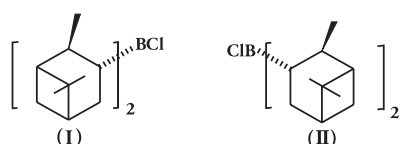
$\beta$ -blokátory sú skupinou liečiv, vo výskume ktorých má významné miesto štúdium chirálnych aspektov. V predchádzajúcom prehľade <sup>1)</sup> boli zhrnuté výsledky štúdia jednotlivých enantiomérov foriem  $\beta$ -blokátorov skupiny arylaminoetanolov a aryloxyaminopropanolov z hľadiska ich rôznej 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 enantiomérovnej čistoty (ee) i metodika nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR). Prehľad jednotlivých separačných metód je predmetom prehľadovej práce <sup>2)</sup>.

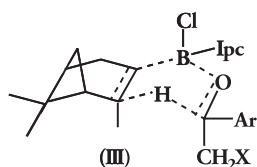
Okrem uvedených chromatografických metód a biokatalyzovaných reakcií ďalšou alternatívnou metódou získania enantiomérovnej čistoty tejto skupiny liečiv je stereoselek-

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.

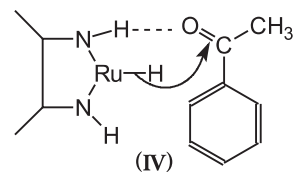
Pri enantioselektívnej syntéze  $\beta$ -blokátorov arylaminoetanolového typu sa osvedčila redukcia prochirálnych ketónov pomocou organoboránov (-) a (+)-chlórdiizopinokamfénboránu (DIP) (I, II). Ide o chirálne borány



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).



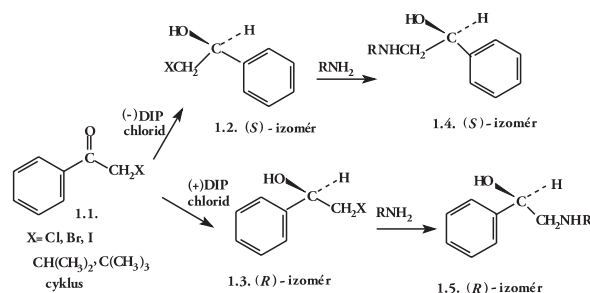
Z chirálnych komplexov kovov sa uplatnili ako vynikajúce katalyzátory stereoselektívnej hydrogenácie aromatických ketónov komplexy  $Ru^{II}$  a  $Rh^I$ . Touto redukciovou prípravou opticky aktívne alkoholy vykazujú enantiomérnu čistotu okolo 97 %. Z hľadiska mechanizmu bolo zistené, že v procese hydrogenácie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



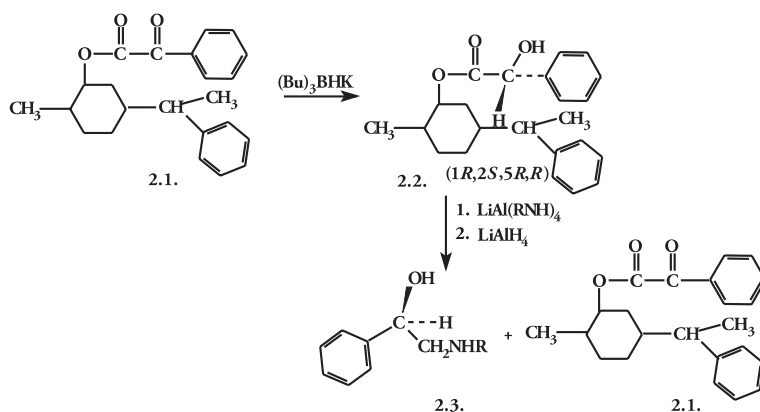
Ďalšou metódou na prípravu (*R*)-(-)-arylaminoetanolov (2.3.) je štvorstupňová stereoselektívna syntéza založená na postupnej redukcii chirálneho 8-fenylmentolu (2.1.) komplexnými hydridmi kovov podľa schémy na obrázku 2. Výhodou tejto metódy je získanie medziproduktu (2.2) s 98% diastereoselektivitou.

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.

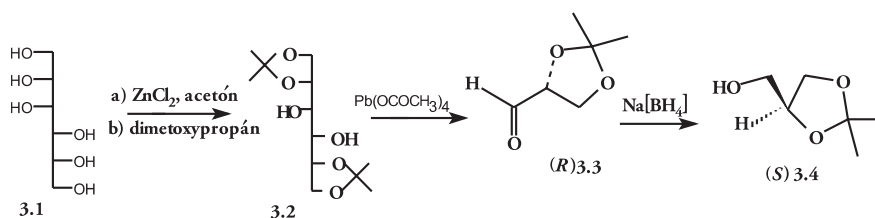
Mnohé z týchto chirálnych prekurzorov je možné pripra-



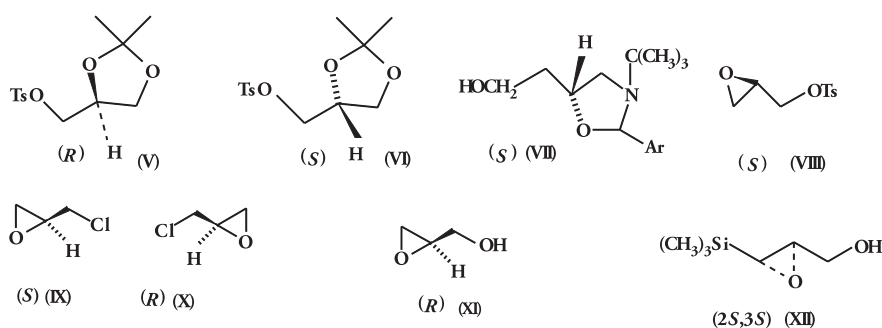
Obr. 1



Obr. 2



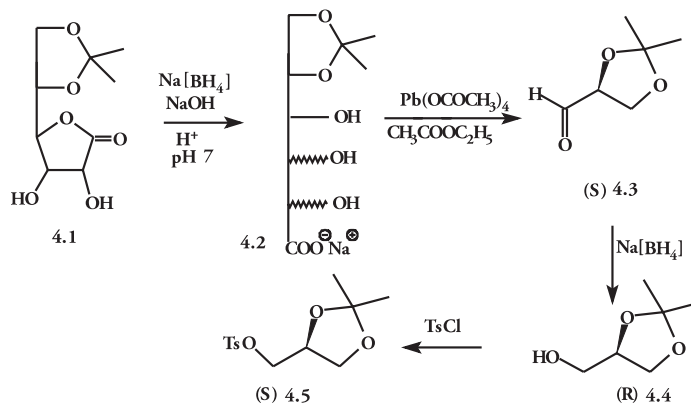
Obr. 3



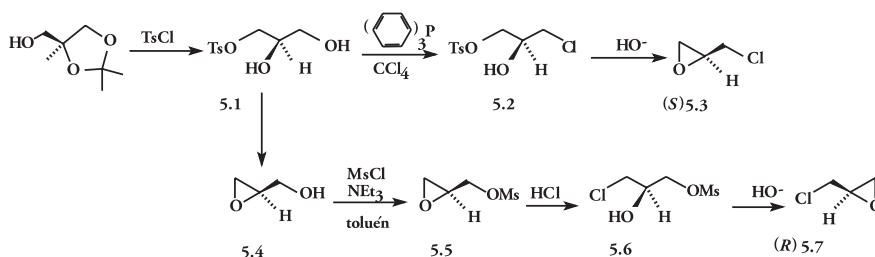
viť z D-manitolu, ľahko dostupného prírodného polyhydroxyderivátu (3.1), ktorý s acetónom za katalýzy so  $ZnCl_2$  v 55% výťažku dáva cyklický acetal 1,2;5,6-di-O-diizopropylidénmanitol (3.2)<sup>9</sup>. Tento cyklický acetal (3.2) je možné získať vo vyššom výťažku reakciou D-manitolu (2.1) s 2,2-dimetoxypropánom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

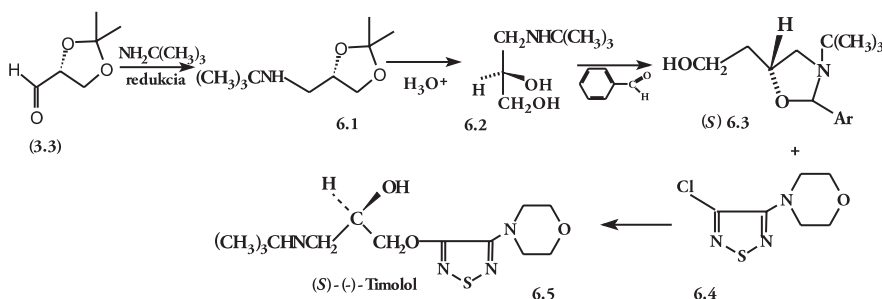
Enantioméru formu (*S*)-2,3-O-izopropylidén-glycerolu (3.4) (*R*)-2,3-O-izopropylidén-glycerol (4.4) je možné pri-



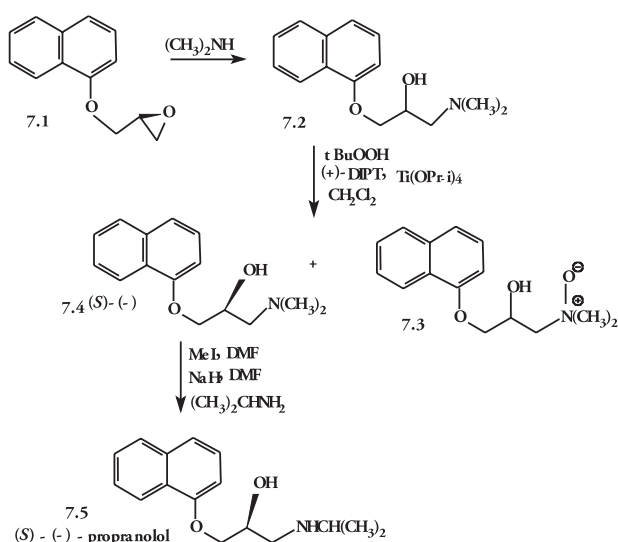
Obr. 4



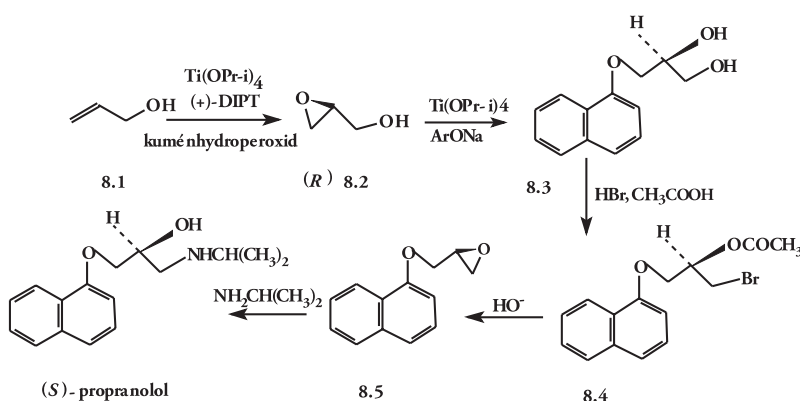
Obr. 5



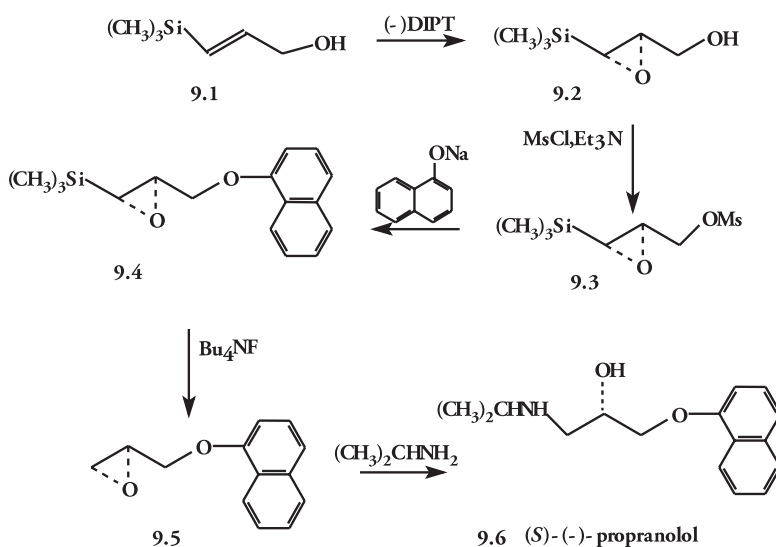
Obr. 6



Obr. 7



Obr. 8



Obr. 9

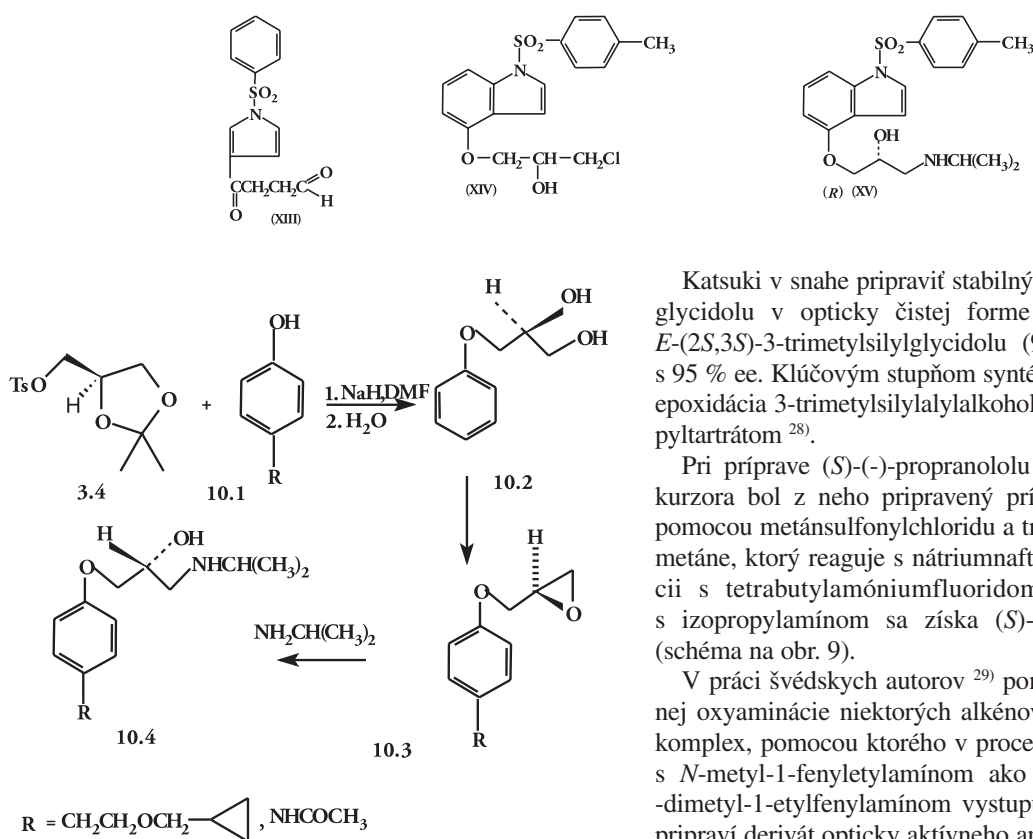
pravit z kyseliny L-askorbovej. Jej reakciou s acetylchloridom v acetóne vzniká kyselina 5,6-O-izopropylidén-L-askorbová (4.1). V ďalšom reakčnom stupni po redukcii s  $\text{Na}[\text{BH}_4]$  a hydrolýze s  $\text{NaOH}$  vzniknutý medziprodukt (4.2) sa štiepi s octanom olovičitým za vzniku (S)-2,3-O-izopropylidén-glyceraldehydu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

ZD-manitolu pripravený (S)-2,3-O-izopropylidén-glycerol (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-izopropylidén-glyceraldehydu (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> tiazolové, 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 enantioselektívne 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*-metyláciu, vznikom oxiránu a reakciou s izopropylaminom vzniká (S)-(-)-propranolol (schéma na obr. 7)<sup>19)</sup>.

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



Obr. 10

boli využité u celého radu  $\beta$ -blokátorov. Reakciou (*R*)-(-)-chlórmetyloxiránu je možné pripraviť účinnejší (*S*)-(-)-derivát a menej účinný (*R*)-(+)-enantiomér sa pripraví pomocou (*S*)-(+)-chlórmetyloxiránu. 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 chlórmetyl-oxiránov (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-trimetylsilyl-glycidolu (9.2) v 60% výťažku s 95 % ee. Kľúčovým stupňom syntézy je stereoselektívna epoxidácia 3-trimetylsilyl-1-allylalkoholu (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 trietylamínu 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 alkenov sa tvorí s paládiom komplex, pomocou ktorého v procese nukleofilnej adície s *N*-metyl-1-fenyletylamínom ako nukleofilom a *N,N*-dimetyl-1-etyl-fenylamínom vystupujúcim ako ligand sa pripraví derivát opticky aktívneho aminoalkoholu. Chirálny aryloxyaminopropanoly využívané ako  $\beta$ -blokátory sa pripravujú touto stereoselektívnou oxyamináciou ak sa miesto alkenov použijú alylarylétery.

(*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*)-(+)-chlórmetyloxiránom (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