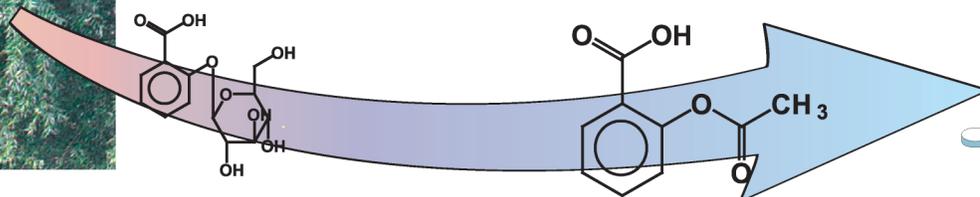




A Importância da Síntese de Fármacos



Ricardo Menegatti, Carlos Alberto Manssour Fraga e Eliezer J. Barreiro

Tendo em vista a importância dos fármacos de origem sintética dentro do mercado terapêutico, discutimos neste trabalho aspectos históricos da síntese de fármacos desde a aspirina®, primeiro fármaco sintético, evoluindo com outros exemplos de fármacos estruturalmente diversos, até um dos exemplos mais recentes, o sildenafil (viagra®).

► fármacos sintéticos, aspectos históricos da síntese de fármacos ◀

16

Introdução

A síntese de fármacos é um importante capítulo da química orgânica, uma vez que permite a construção de moléculas, em seus diversos níveis de complexidade. Esse desdobramento da síntese orgânica, apresenta características particulares, pois além de racionalizar uma sequência de etapas sintéticas visando obter os melhores rendimentos possíveis, é necessário também dispensar atenção ao grau de pureza e à escala da reação.

Os fármacos de origem sintética representam significativa parcela do mercado farmacêutico, estimado, em 2000, em 390 bilhões de dólares. Até 1991, entre 866 fármacos usados na terapêutica, 680 (79%) eram de origem sintética. Os restantes 186 (21%), correspondiam àqueles de origem natural ou semi-sintética. Quando observamos a estrutura dos fármacos empregados na terapêutica, constata-se que 62% deles são heterocíclicos, ou seja, possuem átomos de elementos distintos do carbono (heteroátomos) envolvidos em ciclos (heterocíclicos) dentre os quais ca. 95% apresentam-se nitrogenados, conforme ilustrado na

Os fármacos de origem sintética representam significativa parcela do mercado farmacêutico, estimado, em 2000, em 390 bilhões de dólares. Até 1991, entre 866 fármacos usados na terapêutica, 680 (75%) eram de origem sintética

Figura 1. Adicionalmente, ca. 28% dos fármacos de estrutura heterocíclica apresentam átomos de enxofre e ca. 18% apresentam átomos de oxigênio. Os valores acima expostos assinalam a importância da química dos heterociclos, demonstrando que muitas vezes pode ocorrer a presença de mais de um heteroátomo no mesmo sistema heterocíclico.

Quando consideramos que os fármacos são produtos de um processo sintético de múltiplas etapas, podemos concluir que a pureza do produto final está diretamente relacionada à metodologia sintética empregada e à pureza dos intermediários e matérias-primas envolvidas na síntese. Nesse ponto, podemos diferenciar o fármaco, produto farmacêutico tecnicamente

elaborado, dos outros produtos, como inseticidas, pesticidas e corantes, dentre outros, sejam eles de grau de pureza comercial ou analítica.

O ácido muriático¹, empregado na construção civil e no alvejamento de assoalhos de cerâmica, não requer o mesmo grau de pureza que um produto farmacêutico, pois contempla a finalidade que lhe cabe. O índigo-blue (1), da mesma forma, tem sua cor azul assegurada, independente das impurezas que possam advir do processo sintético. Por outro lado, um produto farmacêutico pode necessitar de um grau de pureza tão elevado quanto os

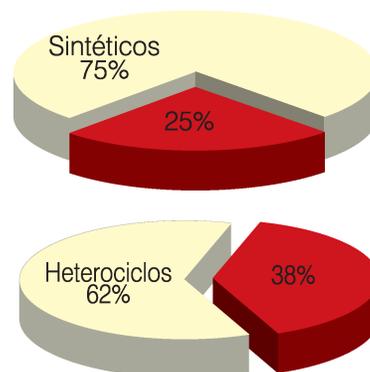
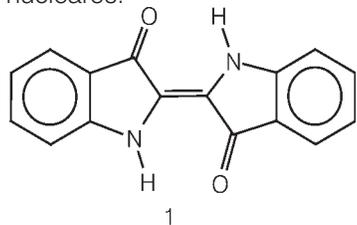


Figura 1: Percentual de fármacos sintéticos e heterociclos entre as substâncias disponíveis terapêuticamente.

dos reagentes empregados em reatores nucleares.



Os fármacos de origem sintética podem ser obtidos em dois tipos de escala. A primeira, de bancada, é aquela empregada na definição da rota sintética, para se ter acesso ao composto planejado, em pequenas quantidades, mas suficientes para investigar o seu perfil farmacológico. A segunda, semi-industrial, é uma adaptação da primeira rota sintética visando a obtenção do fármaco em maior escala. De maneira geral, a escala de bancada não se estende à escala industrial, havendo necessidade de se buscarem rotas alternativas que contemplem a adequação da escala.

A síntese do composto SK&F 8600029

A Figura 2 descreve a rota sintética do composto SK&F 8600029, descoberto no laboratório Smith Klyne & French (SK&F), em 1987. O composto (9), é um heterociclo da classe das imidazolotiazolidinas, que demonstrou um interessante perfil inibitório das enzimas ciclooxigenase e 5-lipoxigenase, sendo útil para o tratamento da asma.

Essa rota sintética, partiu da matéria-prima 4-formilpiridina (2), envolvendo uma reação de condensação para se obter a nitrila (3), sob forma de cristal. Por ser uma substância cristalina, esta nitrila (3) permite o emprego de métodos de cristalização de baixo custo em sua purificação, condição ideal no desenho da rota sintética de fármacos.

A etapa subsequente da rota sintética planejada nos laboratórios da SK&F não se mostrou reprodutível com o aumento da escala, resultando em uma mistura das benzoínas (4) e (5), instáveis e de difícil separação. Entretanto, na busca de métodos de separação, esta mistura de benzoínas quando tratada em meio básico, permitiu a formação da benzoína (6), isomérica, como único produto, representando um método de “purificação”,

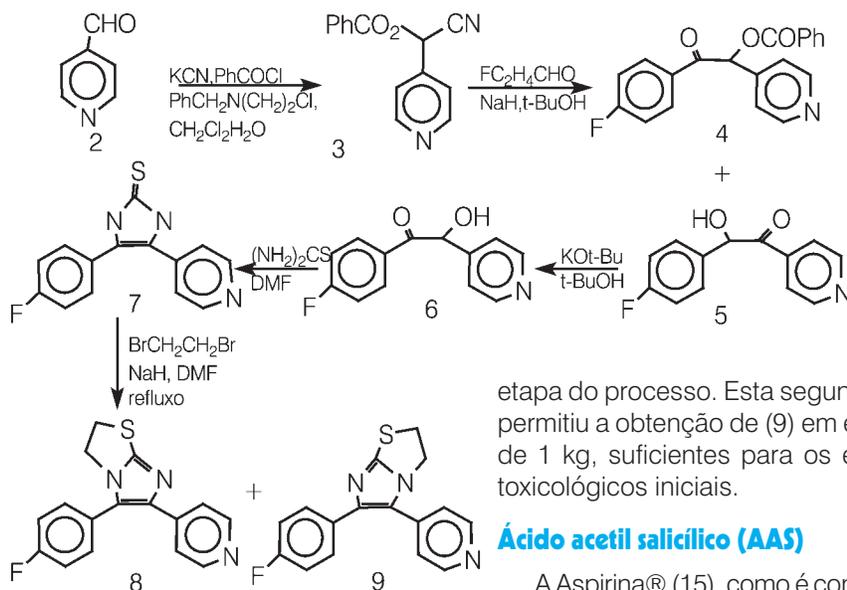


Figura 2: Escala de bancada de SK&F 8600029

visto que um único produto foi obtido. Esta benzoína, (6), após ser tratada com tiouréia, convergiu no intermediário (7). Na última etapa, o intermediário (7) foi tratado com 1,2-dibromoetano, em dimetilformamida (DMF), gerando novamente uma mistura de isômeros (8) e (9). A separação dessa mistura exigiu o emprego de técnicas cromatográficas, bastante dispendiosas para serem adaptadas a escalas maiores. Por esta rota sintética (Figura 2), obteve-se (9) em quantidades suficientes para a realização dos ensaios farmacológicos preliminares. Contudo, para se dar seqüência aos ensaios toxicológicos e para viabilizar a síntese em escalas maiores, foi desenvolvida a segunda rota sintética, descrita na Figura 3.

Essa rota utilizou como matéria-prima o composto flúor-benzeno (10) que após uma reação Friedel Crafts foi convertido no produto (11). O intermediário (11) foi, por sua vez, submetido à reação de alquilação, levando à obtenção do composto (12). A reação de substituição eletrofílica do intermediário (12) permitiu a obtenção do intermediário (13) que foi oxidado a (9), na última

etapa do processo. Esta segunda rota permitiu a obtenção de (9) em escalas de 1 kg, suficientes para os ensaios toxicológicos iniciais.

Ácido acetil salicílico (AAS)

A Aspirina® (15), como é conhecido o ácido acetil salicílico (AAS), é o analgésico mais consumido e vendido no mundo. Em 1994, somente nos E.U.A., foram vendidos cerca de 80 bilhões de comprimidos. O AAS (15) pode ser considerado como um fármaco pioneiro sob vários aspectos. Muito embora derive do produto natural salicina (14) (Esquema 1), foi o primeiro fármaco sintético empregado na terapêutica, tendo sua síntese concluída em 1897, pelo químico alemão Felix Hoffman, do laboratório Bayer (está relatado na história que o pai de Hoffman sofria de reumatismo crônico e não suportando mais o desconforto causado pelo tratamento com salicina (14), incentivou o filho a preparar derivados que pudessem ser mais tolerados).

A salicina (14) foi isolada pela primeira vez em 1829 pelo farmacêutico francês H. Leurox. Contudo, seu potencial terapêutico era conhecido desde a Antiguidade. Substância ativa presente em espécies do gênero *Salix* e *Populus*, a salicina (14) já havia sido mencionada no século V a.C., de forma empírica, pelo pensador grego Hipócrates, considerado como “pai” da

medicina. À sua época, Hipócrates indicava extratos preparados a partir das folhas e casca de salgueiro branco (*Salix alba*), ilustrada na fotografia abaixo, para o combate da febre e da dor. Vale mencionar que o nome do ácido

A Aspirina®, como é conhecido o ácido acetil salicílico (AAS), é o analgésico mais consumido e vendido no mundo. Em 1994, somente nos E.U.A., foram vendidos cerca de 80 bilhões de comprimidos

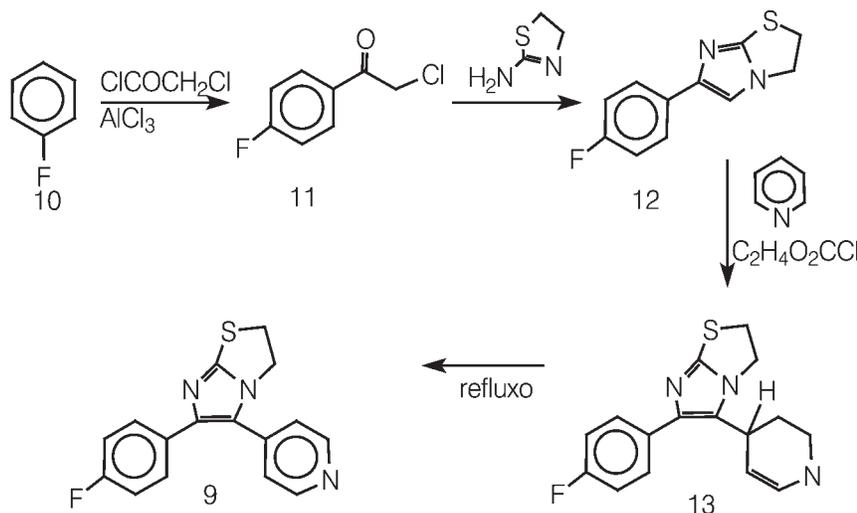


Figura 3: Escala industrial do SK&F 860029.

acetil salicílico (15), deriva do nome da espécie de salgueiro mencionada acima.

Em 1838, o químico italiano Raffaele Piria obteve o ácido salicílico (16), sintético, através de hidrólise oxidativa da salicina (14). Posteriormente, Kolbe e Dresden, em 1859, passaram a sintetizar os salicilatos, que antecederam a Aspirina® (15). O emprego da salicina (14), bem como de seus derivados salicilatos, não logrou êxito na terapêutica, devido ao seu perfil gastro irritante e sabor desagradável, característica comum às substâncias que apresentam hidroxilas fenólicas.

O conhecimento empírico gerado até então não era suficiente para explicar o mecanismo de ação farmacológica da salicina (14), salicilatos e AAS (15). A elucidação do mecanismo de ação do AAS veio a ser descoberto somente mais tarde pelo farmacologista britânico John Vane, premiado com o

Nobel de medicina, em meados de 1970. Vane observou que o AAS inibia a liberação de substâncias como as prostaglandinas e, dessa maneira, interferia no processo inflamatório e na dor. Atualmente, sabe-se que a aspirina inibe a produção de prostaglandinas através da inibição da enzima ciclooxygenase (COX), responsável pela biossíntese de icosanóides derivados da cascata do ácido araquidônico, fosfolípido de membrana celular, precursor das prostaglandinas. Também observou-se que o espectro de ação da salicina (14) e da aspirina (15) é semelhante, pois *in vivo* a salicina (14) pode atuar como um pró-fármaco, levando à bioformação dos salicilatos pela ação de enzimas do fígado.

A Aspirina® (15) é um fármaco de fácil acesso sintético, obtida pela reação de acetilação do ácido salicílico (14), com anidrido acético, catalisado por ácido, conforme ilustrada na Figura 4.

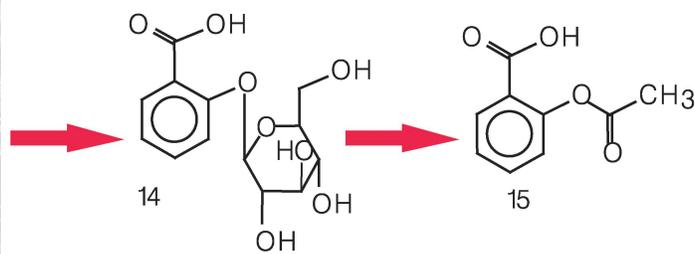
Como fazer a síntese da aspirina (15) a partir do ácido salicílico

Antes de se iniciar a síntese da aspirina (15) propriamente dita, o anidrido acético (P.E. = 138-140 °C) deve ser destilado, para minimizar a quantidade de água presente no meio reacional. A Figura 4 mostra que a reação é reversível e que na presença de água e em meio ácido pode ocorrer a hidrólise da aspirina (15), deslocando o equilíbrio da reação no sentido dos reagentes.

Após o anidrido acético ter sido destilado 5,74 g (35 mmol) do ácido salicílico (16), ambos são pesados e transferidos para um balão de duas bocas, de 25 mL. Na seqüência, adicionam-se 6,6 mL (70 mmol) do destilado ao balão, duas gotas de ácido sulfúrico e um agitador magnético. Em uma das bocas do balão deve ser acoplado um condensador para refluxo e na outra um septo, por onde a reação deve ser acompanhada através de cromatografia de camada fina. A mistura reacional é levada à temperatura de 50-60 °C por aproximadamente meia hora, ou até a reação ter completado seu curso. Durante o curso da reação observa-se a formação de um precipitado branco. Após não se observar mais a presença de reagentes, a reação é interrompida, resfria-se o balão e adiciona-se 50 mL de água gelada. O precipitado obtido deve ser filtrado à vácuo e lavado com pequenas porções de água gelada. Após secar o sólido branco ao ar, pesa-se a massa obtida e calcula-se o rendimento. Na seqüência, pode-se verificar o ponto de fusão do sólido obtido e compará-lo com o da aspirina (15) P.F. = 135 °C, para fins de caracterização.

O antimalárico cloroquina

A malária é uma doença parasitária, causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium*, que incide principalmente em áreas de clima tropical. Muito embora seja uma doença bastante antiga, relatada desde a época de Alexandre o Grande, 335-323 a.C., ainda hoje constitui um grave problema de saúde pública. Estima-se que a incidência sobre a população mundial seja de 500 milhões de infectados e 1,5-2 milhões



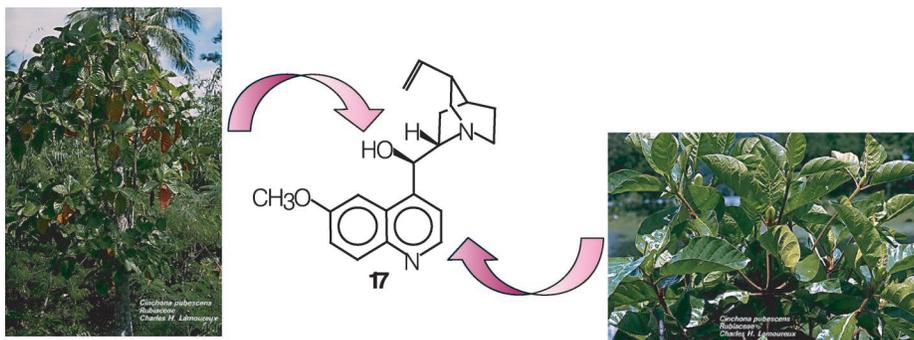
Esquema 1: Aspirina (15), fármaco sintético derivado do Salgueiro Branco (*Salix alba*).

de mortes por ano. Esse quadro é reflexo das condições sócio-econômicas das áreas de incidência e, também, devido ao desenvolvimento de resistência dos parasitas frente aos agentes quimioterápicos empregados terapêuticamente.

O primeiro fármaco empregado no tratamento da malária foi a quinina (17) (Esquema 2), que é um alcalóide quinolínic presente em árvores nativas da América Central e do Sul, do gênero *Cinchona*, responsável pela atividade anti-malarial. A origem do nome *Cinchona* deve-se a um episódio que teria ocorrido em 1638, no Perú, quando a esposa do vice-rei, condessa Ana del Cinchon, contraiu malária. A Condessa teve a melhora do seu quadro de saúde, após sua febre ter sido tratada por um Xamã, que lhe indicou uma infusão à base de casca da árvore que Lineu, anos mais tarde, batizaria de *Cinchona officinalis* em homenagem à condessa.

A introdução da quinina (17) no continente europeu só veio a ocorrer mais tarde, em 1658, por interferência dos jesuítas. Após sua introdução, sucedeu-se um período de intenso uso da quinina (17) no tratamento de várias enfermidades (panacéia). Para suprir a demanda do mercado, passou-se a cultivar a *Cinchona* em várias colônias européias, com espécies trazidas do continente americano. Após um período de aproximadamente 200 anos do emprego da *Cinchona*, Pelletier e Caventou isolaram a quinina (17) na École de Pharmacie de Paris, em 1820.

A obtenção de quinina (17) de fonte vegetal perdurou até a Segunda Guerra Mundial, quando as áreas de cultivo encontravam-se em meio à disputa bélica. O risco de contágio das tropas em combate, acarretando em baixas para os exércitos, provocou investimentos que estimularam os cientistas a obter



Esquema 2: Quinina (17), fármaco antimalárico natural presente no gênero *Cinchona*.

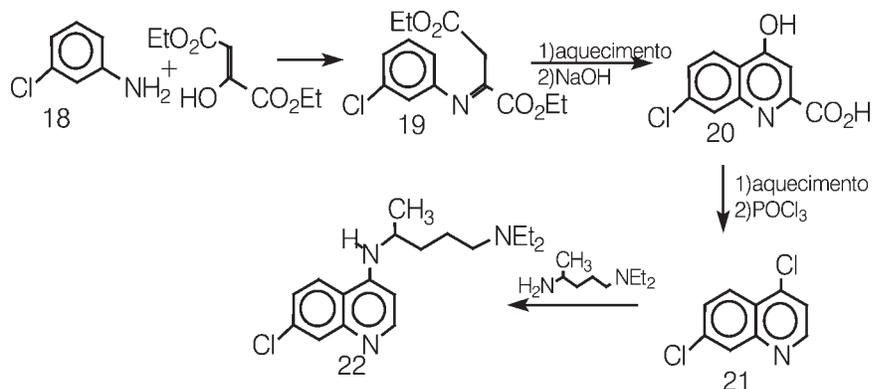


Figura 5: Rota sintética da cloroquina 22.

a quinina (17) de forma sintética. Isso aconteceu pelas mãos de Woodward e Doering, em 1945. Graças ao desenvolvido estágio que a indústria alemã de corantes observava no início do século 20, obtendo, eficientemente, compostos heterocíclicos coloridos de grande importância industrial à época, diversos compostos desta classe química, inclusive heterocíclicos quinolínicos, foram ensaiados contra a malária. Isso resultou na descoberta da cloroquina (22), que possui, em semelhança à quinina, o núcleo quinolínic.

A síntese da cloroquina (22), descrita na Figura 5, dá-se inicialmente pela reação clássica de condensação da 3-cloroanilina (18) e dielil-2-cetobutirato, para a obtenção da imina (19). A imina

(19), quando aquecida em solvente de alto ponto de ebulição, leva ao deslocamento do grupamento etoxila, com conseqüente ciclização. Ainda na mesma etapa, com o emprego de condições de saponificação, é obtido o intermediário ácido (20). A descarboxilação e conversão do grupamento enol de (20) é feita pelo seu aquecimento na presença de oxicloreto de fósforo. Na última etapa, o halogênio (21) é deslocado, via reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr), por uma amina primária, para a obtenção da cloroquina (22).

Antibióticos β -lactâmicos: As penicilinas

Os antibióticos são uma classe terapêutica empregada no combate a infecções bacterianas que mais lograram êxito terapêutico até hoje.

A penicilina (23), produzida pelo fungo *Penicillium notatum*, constitui-se no marco da antibioticoterapia. Esta substância, "mágica" pelos efeitos terapêuticos que possui, identifica a classe dos antibióticos β -lactâmicos e foi descoberta acidentalmente por

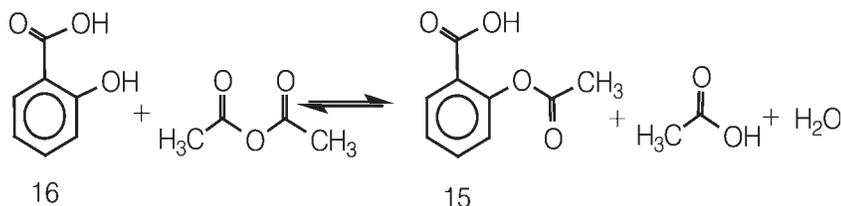
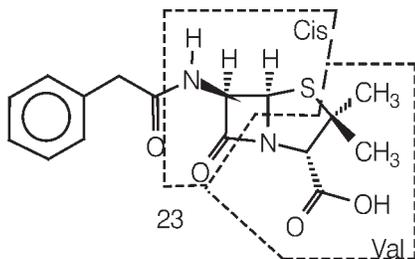


Figura 4: Rota de acetilação do ácido acetil salicílico (15).

Alexander Fleming, em 1928.

Os antibióticos β -lactâmicos possuem em seu esqueleto os aminoácidos cisteína e valina, e têm seu nome pela presença do anel β -lactâmico (correspondendo a uma amida ciclizada de quatro membros), que na primeira penicilina descoberta por Fleming, a benzilpenicilina, está fundida a um anel tiazolidina, destacado em vermelho no esquema abaixo.



Por muito tempo a penicilina foi obtida através de fermentação de fungos, sendo sintetizada pela primeira vez em 1957 por Sheehan e colaboradores. O produto obtido por síntese total não se mostrou economicamente viável à comercialização. Em 1976, Beecham descobriu um intermediário biossintético, útil para a produção de penicilina (23) e análogos, o que determinou que sua obtenção passou a ser semi-sintética. A Figura 6 ilustra a ação da enzima *penicillium-acilase* sobre a penicilina G (23), convergindo no ácido 6-amino penicilâmico (24), intermediário-chave para a síntese dos derivados semi-sintéticos. Na etapa seguinte, a simples substituição do cloreto de acila fornece derivados como a penicilina V (25), a meticinina (26) e a oxacilina (27).

O antibiótico cloranfenicol

Ainda dentro da classe dos antibióticos, o cloranfenicol (34) é outro fármaco que merece destaque, por ter sido o primeiro antibiótico ativo de via oral e o primeiro fármaco com centros (*i.e.* carbonos) assimétricos a ser produzido por rota sintética, em 1947. Da mesma maneira que a penicilina (34), o cloranfenicol inicialmente era produzido através de fermentação por *Streptomyces venezuelae*. É interessante ressaltar que o cloranfenicol possui dois centros quirais, conseqüentemente 4 isômeros, onde apenas o isômero *treo* (*R,R*) apresenta atividade antibiótica.

Atualmente seu uso é restrito ao tra-

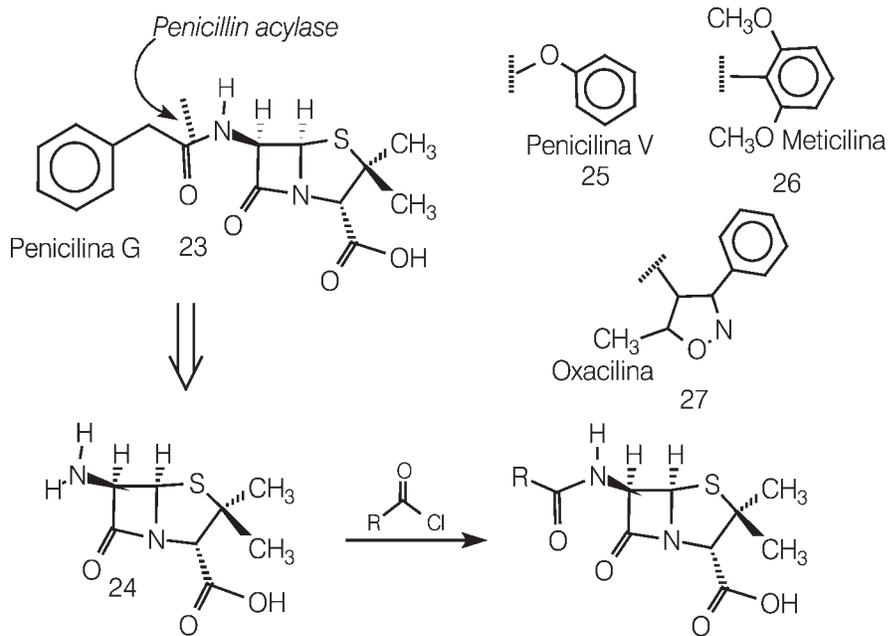


Figura 6: Rota sintética das penicilinas semi-sintéticas.

tamento do tifo e em infecções crônicas em que outros antibióticos se mostram insensíveis devido à sua toxicidade sobre a medula óssea e por causar discrasias sangüíneas. Em alguns países, como no Brasil, utiliza-se o cloranfenicol sob a forma de colírio para o tratamento de infecções oculares leves.

A síntese do cloranfenicol (34) (Figura 7) começa com uma reação de condensação aldólica do benzaldeído (28) e 2-nitroetanol, para obter uma mistura dos 4 diastereoisômeros do nitropropenodiol (29). A mistura diastereoisomérica é submetida à redução, levando aos respectivos derivados aminodióis (30). O isômero *treo* é separado por cristalização para fornecer o intermediário (30). O intermediário (30) é submetido a reação de acilação com cloreto de dicloroacetila, para fornecer o composto triacetilado que, submetido à reação de saponificação, produz o intermediário (31). O intermediário (31) é novamente acetilado na presença de anidrido acético, para gerar o composto (32). O composto (32) é nitrado sob condições de ácido nítrico e ácido sulfúrico resultando no composto (33). O composto nitrado

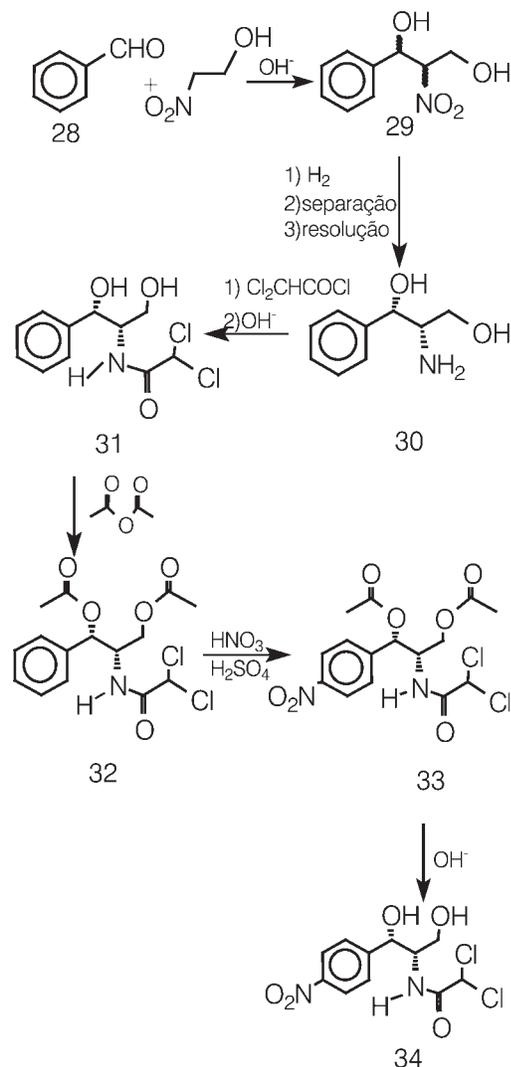


Figura 7: Rota sintética do cloranfenicol 34.

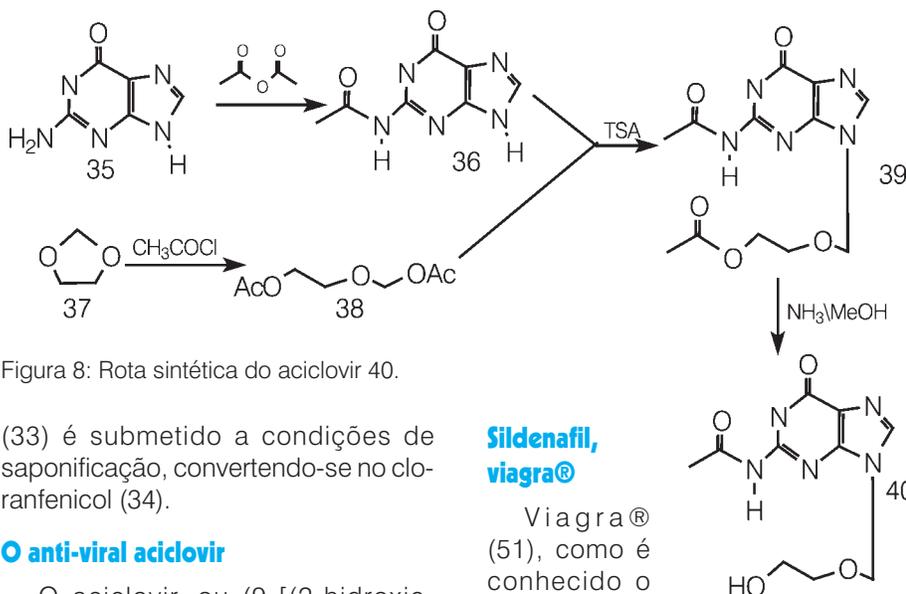


Figura 8: Rota sintética do aciclovir 40.

(33) é submetido a condições de saponificação, convertendo-se no cloranfenicol (34).

● anti-viral aciclovir

O aciclovir, ou (9-[(2-hidroxi-etoxi)metil]-9H-guanina), é um anti-viral análogo do nucleosídeo guanina acíclico, utilizado no tratamento de infecções por herpes. Foi desenvolvido racionalmente pelos pesquisadores George Hitchings e Gertrude Elion, contemplados com Prêmio Nobel por essa descoberta.

Seu uso como coadjuvante no tratamento de pacientes soropositivos HIV causou muita expectativa, pois aumentava o tempo de sobrevivência destes pacientes. O aciclovir foi desenvolvido com base no nucleosídeo guanina cíclico, uma base nitrogenada utilizada pelos vírus na construção do seu DNA. Os vírus não reconhecem as nuances estruturais entre o aciclovir, análogo de nucleosídeo acíclico da guanina, e as verdadeiras bases, e utiliza-o na construção de um "falso" DNA. Este DNA, construído com esse erro, induz a morte do vírus por não conseguir desempenhar sua função adequadamente. A Figura 8 ilustra a síntese do aciclovir.

O aciclovir foi sintetizado a partir da acetilação da guanina (35) com anidrido acético, gerando o composto (36). O intermediário acetilado (36) reage com a cadeia lateral (38) na presença de ácido *para*-toluenosulfônico, produto da acilação do dioxolano (37), para formar o derivado glicosídico (39). O derivado glicosídico reage com amônia em metanol, à temperatura ambiente, para fornecer o produto desacetilado, aciclovir (40).

Sildenafil, viagra®

Viagra® (51), como é conhecido o citrato de sildenafilafil, 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazola[4,3-d]pirimidin-7-ona (Figura 9), é um dos mais recentes fármacos a ser incorporado ao arsenal terapêutico, útil para o tratamento da disfunção erétil. Sua introdução causou muita repercussão, tanto no meio científico quanto na sociedade, talvez comparável ao lançamento, em 1995, dos inibidores de proteases anti-HIV.

A disfunção erétil é definida como a incapacidade de manter a ereção com tumescência adequada, necessária à correta relação sexual. Dados do Instituto Nacional de Saúde dos EUA demonstram que a disfunção erétil afeta, em graus variáveis, ca. 20 a 30 milhões dos homens. Essa disfunção afeta 5% dos homens acima de 40 anos e 25% acima de 65 anos.

O Viagra® (51) age através da inibição da enzima fosfodiesterase-5, aumentando o fluxo sanguíneo por

potenciar a vasodilatação dos vasos responsáveis pela irrigação do pênis. Os inibidores de fosfodiesterase-5 foram racionalizados inicialmente para otimizar a circulação coronariana. De fato, os pesquisadores do laboratório Pfizer estavam estudando novos candidatos a protótipos de agentes anti-hipertensivos, anti-angina e falência cardíaca congestiva, quando se deu a descoberta das potencialidades terapêuticas do Viagra® (51).

Sua preparação envolveu o emprego de metodologia sintética composta por nove etapas, conforme ilustrado na Figura 10. A primeira etapa envolveu a metilação do éster etílico do ácido 3-propilpirazola-5-carboxílico (41) com dimetil sulfato sob calor, para gerar o composto (42). Na sequência o intermediário foi hidrolisado, em hidróxido de sódio aquoso, ao ácido correspondente (43). O intermediário (43) foi nitrado com ácido nítrico fumegante, para se obter o produto nitrado (44). O grupamento ácido do composto (44) foi convertido na carboxamida correspondente (45), pelo tratamento com cloreto de tionila seguido de hidróxido de amônio. Na sequência, o grupamento nitro de (45) foi reduzido à amina (46) correspondente com cloreto de tionila em etanol. O grupamento amino de (46) foi benzilado com cloreto de 2-etoxibenzoil, na presença de trietilamina, formando (47). Posteriormente, ocorreu a ciclização (48) do intermediário (47), através do emprego de peróxido de hidrogênio em meio básico. O intermediário (48) foi sulfonado para gerar o cloreto de sulfonila (50). A última etapa consistiu na condensação da metil-piperazina com o grupamento reativo de (50), gerando o Viagra® (51).

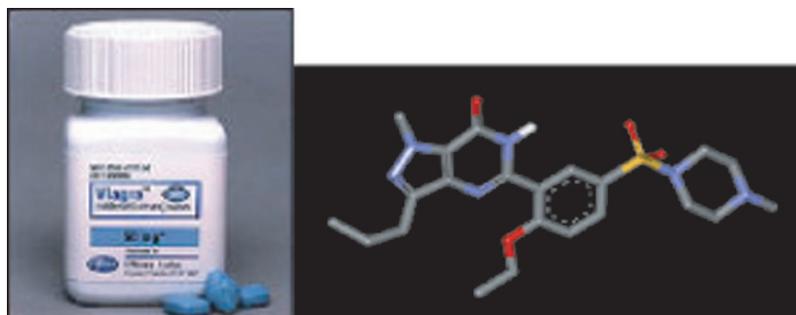


Figura 9: Sildenafil, primeiro fármaco útil para o tratamento da disfunção erétil por via oral.

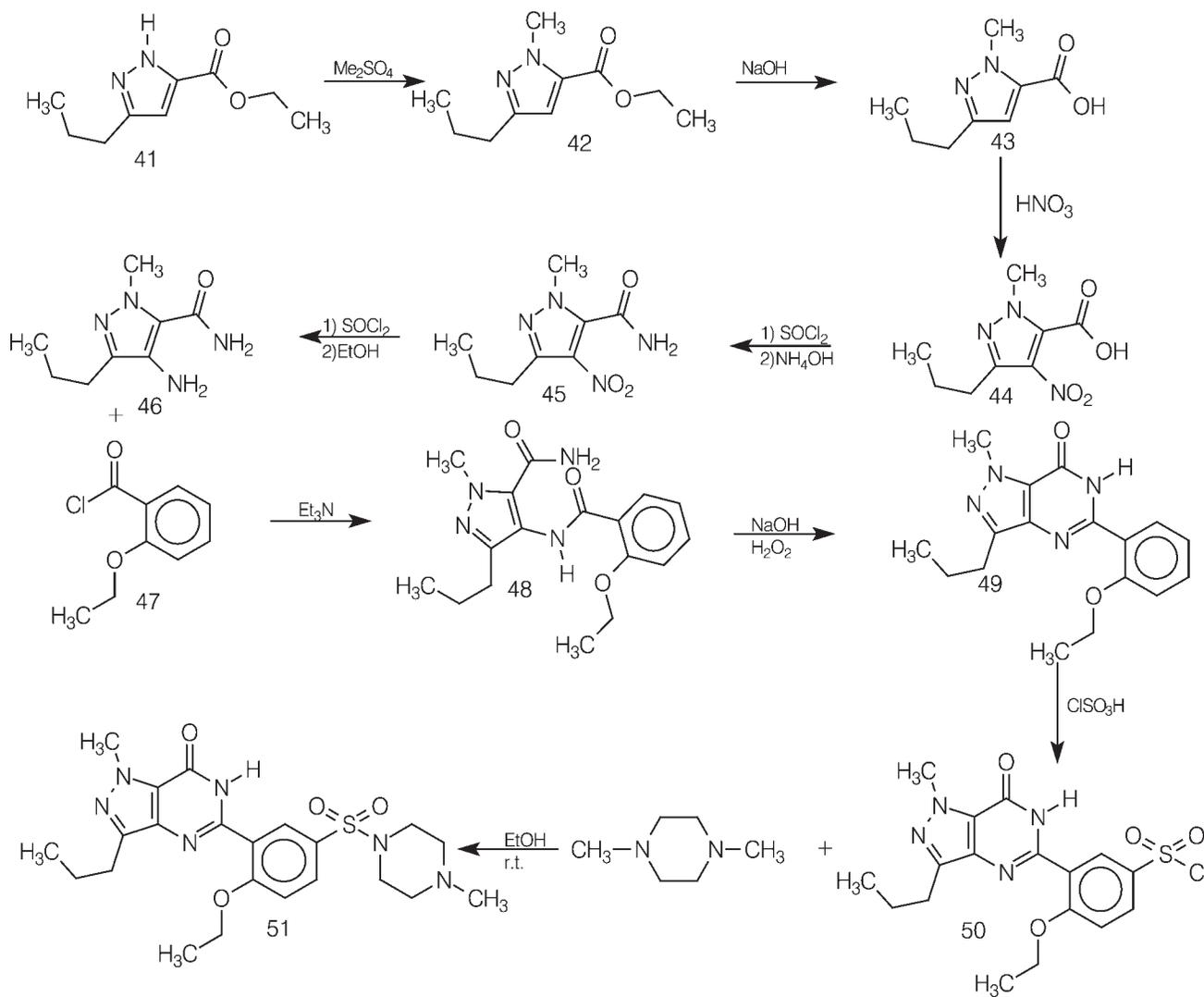


Figura 10: Rota sintética do viagra 51.

Considerações finais

A síntese de fármacos pode ser considerada uma aplicação nobre da química orgânica sintética, por permitir o acesso a substâncias terapêuticamente úteis, com níveis de complexidade variáveis.

Sua aplicação na busca de novos protótipos de fármacos representa uma grande parcela dos medicamentos disponíveis para uso clínico e movimenta cifras elevadas dentro do mercado mundial. Contudo, a decisão de qual classe terapêutica deverá ser objeto de estudo vai depender das questões que aguardam por resposta. Os países de primeiro mundo, provavelmente, estarão envolvidos na busca de novos fármacos anti-câncer, enquanto os países de terceiro mundo ainda estão carentes por fármacos

para o tratamento de doenças tropicais, tais como a malária.

Atualmente, a busca de novos candidatos a protótipos de fármacos atende a um novo paradigma, onde há necessidade de se buscarem fármacos para o tratamento de enfermidades específicas. O novo paradigma pode ser exemplificado pelo aciclovir, onde através de um planejamento prévio, a molécula deste fármaco, análogo acíclico da guanina, possibilitou “sabotar” o DNA viral, provocando o efeito antiviral desejado.

Nota

1. Nome vulgar atribuído ao ácido clorídrico comercial.

R. Menegatti, farmacêutico, formado pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (Florianópolis) e mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica do Instituto de Quí-

mica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, é aluno de doutorado na mesma instituição. **Carlos A.M. Fraga**, doutor na área de química medicinal, é professor adjunto da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. **E.J. Barreiro**, doutor pela Université Scientifique et Médicale de Grenoble, França, coordenador do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, é professor titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Para saber mais

BARREIRO, E.J. *Química Nova*, v. 14, n. 3, p. 179-88, 1991.

LENDNICER, D. *Strategies for organic drug synthesis and design*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1998.

PATRICK, G. *An Introduction to medicinal chemistry*. 1ª ed., Oxford University Press, 1995.

Na internet

<http://views.vcu.edu/~pgalatin/viagra.html/>