

Viagra®, les clés du succès

William Erb et Laëticia Chausset-Boissarie

Résumé Le sildénafil, plus connu sous son nom commercial Viagra®, est le premier traitement médicamenteux des troubles de l'érection à avoir percé sur le marché. Son efficacité a permis de traiter des milliers de patients dans le monde, tout en ouvrant la voie à d'autres traitements aujourd'hui massivement prescrits. Après plus de dix ans d'exploitation, nous vous proposons d'en apprendre un peu plus sur l'histoire de cette molécule et sur son développement.

Mots-clés Sildénafil, Viagra®, troubles de l'érection, phosphodiesterase, chimie médicinale.

Abstract **The success story of Viagra®**

Sildenafil, well known under its trade name Viagra®, is the first oral treatment against erectile dysfunction. Its efficiency helps thousands of patients, paving the way to other treatments prescribed all around the world. This article briefly recalls the story of this molecule, its mode of action and the different steps of its commercial manufacturing.

Keywords Sildenafil, Viagra®, erectile dysfunction, phosphodiesterase, medicinal chemistry.

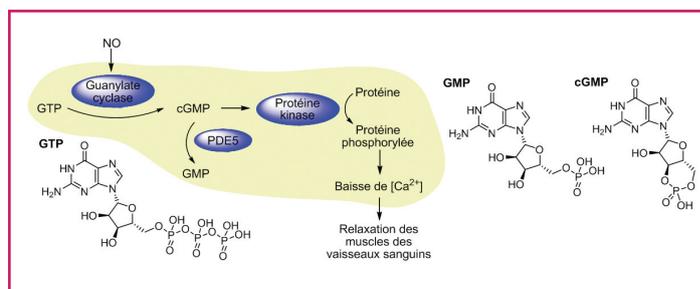


Figure 1 - Action de la cGMP et de la PDE5.

Le Viagra®, cette fameuse petite pilule bleue qu'il serait presque inutile de présenter tant elle est connue, prescrite, et surtout tant elle a pu améliorer le confort de vie d'un grand nombre de personnes souffrant de troubles de l'érection. Quelles sont les clés de ce succès planétaire qui dure depuis plus de dix ans ? Nous vous proposons de revenir sur la découverte « fortuite » du Viagra® (citrate de sildénafil), sur son mode d'action et les différentes étapes qui ont marqué son développement, ainsi que sur ses différentes applications.

Développement médicinal du sildénafil

L'origine du Viagra® se trouve dans un programme de recherche mené par l'entreprise pharmaceutique Pfizer pour le traitement des maladies cardiovasculaires. Une partie des scientifiques impliqués dans ce programme s'intéressait en effet à une cible biologique précise : la guanosine monophosphate cyclique (cGMP). Il s'agit d'un nucléotide cyclique formé à partir de la guanosine triphosphate (GTP) sous l'action d'une enzyme, la guanylate cyclase (figure 1) [1]. Une fois formée, la cGMP amorce une série de réactions dont la finalité est la baisse du taux de calcium intracellulaire engendrant la relaxation des muscles composant les vaisseaux sanguins, et donc la reperfusion des zones ischémiques du cœur (dont l'apport en sang artériel est diminué). Il existe cependant une réaction d'hydrolyse de la

cGMP en guanosine monophosphate (GMP) sous l'action d'une enzyme : la phosphodiesterase 5 (PDE5).

Trouver un moyen d'augmenter la quantité de cGMP permettrait donc de traiter les angines de poitrine en favorisant l'irrigation du cœur. Deux possibilités s'offrent alors : favoriser l'action de la guanylate cyclase (rôle du monoxyde d'azote NO), ou réduire l'action de la PDE5. C'est cette seconde voie qu'ont décidé de suivre les chercheurs de Pfizer au milieu des années 1980.

À l'époque, peu d'informations étaient disponibles sur cette enzyme et son mode d'action. Il était cependant connu que la zaprinast (une molécule initialement développée pour le traitement de l'asthme) était un inhibiteur de la PDE5, bien que peu actif (voir figure 2, entrée 1 du tableau). Faisant

Entrée	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (nm)					
			PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE5	PDE6
1	Zaprinast		9 400	/	> 10 000	/	2 000	/
2	Me	H	3 300	/	> 10 000	/	330	/
3	n-Pr	H	790	/	> 10 000	/	27	/
4 (1)	n-Pr	X	260	> 30 000	65 000	7 680	3,6	37

Figure 2 - Relation structure-activité du sildénafil 1 et sélectivité par rapport aux autres PDE.

également preuve de propriétés vasodilatatrices, ce composé fut choisi comme point de départ pour développer une molécule possédant une meilleure activité [2].

Parmi les différents substrats préparés pour les études préliminaires, le cycle pyrazolopyrimidinone a montré une amélioration d'un facteur 6 de l'activité sur la PDE5 ainsi qu'une meilleure sélectivité ; il fut donc gardé pour la suite des études (entrée 2 du tableau).

Une comparaison entre cette molécule et le substrat naturel de la PDE5 (la cGMP) fut ensuite entreprise afin d'identifier les modifications envisageables. Il est apparu que la densité électronique des cycles guanidine de la cGMP et de la pyrazolopyrimidinone étaient globalement équivalentes, et que ce dernier cycle pourrait donc mimer la cGMP dans le site actif de l'enzyme. Il a également été supposé qu'allonger la chaîne alkyle en position 3 pourrait remplir l'espace occupé par le ribose et que placer un substituant en position 5' du cycle aromatique pourrait mimer le rôle du groupe phosphate.

En position 3, le groupe propyle fut identifié comme le plus prometteur (gain d'un facteur 10 de l'activité – entrée 3 du tableau), et en position 5', c'est un groupe *N*-méthylpipérazine sulfonamide qui a montré la meilleure combinaison entre activité et solubilité (entrée 4). Le composé ainsi développé en 1989 sous le nom UK-92480 (1) fait également preuve d'une bonne à excellente sélectivité vis-à-vis des autres phosphodiésterases (PDE1 à 4), mais seulement d'un facteur 10 par rapport à la PDE6, pouvant expliquer certains effets secondaires d'ordre visuel rencontrés par les patients. UK-92480 fut ainsi choisi pour les études cliniques sous le nom de sildénafil.

Essais cliniques et changement d'orientation

Les premières études cliniques débutèrent en 1991 avec l'administration de doses uniques allant jusqu'à 200 mg [3]. Les premiers résultats étaient encourageants, les doses étant bien tolérées avec assez peu d'effets secondaires et une demi-vie dans le plasma assez courte (4 h). Il a été montré que le sildénafil ne pouvait cependant être administré aux personnes prenant déjà un traitement à base de nitrate en raison des risques de potentialisation des effets [4]. Au-delà de 150 mg, il fut également noté des perturbations transitoires des couleurs résultantes de l'interaction du sildénafil avec la PDE6*.

En 1992, les études de pharmacocinétique, pharmacodynamique et de tolérance furent entreprises avec des volontaires en bonne santé. Lors de l'administration répétée de sildénafil, plusieurs effets secondaires furent notés : maux de tête, indigestion, douleurs musculaires et érection. Ce dernier effet étant rapporté après plusieurs jours consécutifs de traitement, il fut cependant jugé peu significatif. Mais courant 1993, les études montrèrent que le sildénafil était moins prometteur pour le traitement des maladies cardiovasculaires que ne le laissaient supposer les résultats *in vitro*. La nécessité de plusieurs prises par jour et l'interaction avec les traitements à base de nitrate étant les principaux freins à son développement.

L'analyse des résultats des études cliniques de phase I révéla que l'érection était finalement un effet secondaire couramment rapporté par les patients ; les chercheurs de Pfizer envisagèrent alors de réorienter le programme de recherche dans ce sens. Ce changement de direction allait de pair avec l'intérêt croissant que portait la communauté

scientifique au monoxyde d'azote caractérisé par son effet activateur de la guanylate cyclase impliquée dans la formation de cGMP. Il possède de plus un rôle spécifique dans le mécanisme de l'érection. En effet, lors de la stimulation sexuelle, ce médiateur est émis par les cellules endothéliales présentes dans le corps caverneux du pénis, favorisant la production de cGMP, le relâchement des muscles lisses des artères péniennes et du tissu du corps caverneux, conduisant à l'engorgement du pénis, et donc à l'érection. Bloquant le mécanisme de destruction de la cGMP par la PDE5, le sildénafil est susceptible de potentialiser les effets du NO et pourrait donc être employé en traitement des troubles de l'érection.

Les essais cliniques en ce sens débutèrent fin 1993 et il fut rapidement établi qu'une seule dose améliorait l'érection lors d'une stimulation sexuelle dans plus de 70 % des cas. 4 500 patients et 21 études cliniques plus tard, le citrate de sildénafil recevait son autorisation de mise sur les marchés américains et européens, respectivement en mars et septembre 1998, pour le traitement des troubles de l'érection sous l'appellation Viagra®. Avec environ 150 millions de personnes souffrant de troubles de l'érection dans le monde [5], les ventes s'envolèrent et en seulement six mois, plus de cinq millions de prescriptions avaient été rédigées. Deux ans plus tard, ce médicament avait conquis 98 % du marché des traitements des troubles de l'érection avec plus de six millions de patients traités [6].

La synthèse de chimie médicinale

Il est important de faire la distinction entre la synthèse de chimie médicinale et la synthèse industrielle commerciale. La première permet d'accéder à un produit donné de façon rapide tout en permettant, autant que possible, la synthèse d'analogues pour les études biologiques. Elle doit également permettre la préparation des premiers lots de produit pour les études toxicologiques et éventuellement les premières études cliniques.

La synthèse industrielle doit être capable de préparer les quantités de principe actif nécessaires pour satisfaire le marché en respectant certains impératifs : si possible synthèse convergente, utilisation de réactifs/solvants de faible dangerosité, pas de purification par chromatographie, déchets limités... C'est pourquoi la synthèse de chimie médicinale est souvent retravaillée pour l'adapter à l'échelle industrielle.

La synthèse médicinale du sildénafil est décrite en 1992 par Bell, Brown et Terrett [2, 7]. Elle débute avec la synthèse du pyrazole **2** (figure 3). Dans un premier temps, la pentan-2-one réagit avec le diéthylmalonate en présence d'éthoxyde de sodium pour former le sel de sodium du diéthylester **3a**. Ce

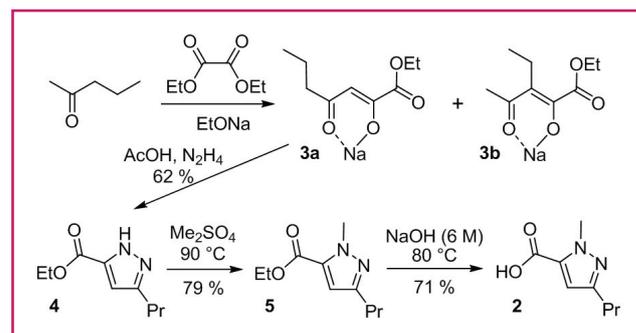


Figure 3 - Formation du pyrazole 2.

composé étant le produit thermodynamique de la réaction, il est nécessaire de la laisser s'équilibrer pour obtenir un bon rapport **3a/3b** (initialement de 8/1, il augmente à 98/2 après plusieurs heures à 40 °C) [8]. Une réaction de Knorr entre **3a** et l'hydrazine dans l'acide acétique fournit le pyrazole **4** avec un rendement de 62 % [9]. Une réaction de méthylation de la position *N*-1 par le diméthylsulfate permet l'obtention de **5** avec un rendement de 79 %. Finalement, **2** est obtenu après saponification de l'ester avec un rendement de 71 %.

Le pyrazole **2** est ensuite nitré par le mélange oléum/acide nitrique à 60 °C pour former **6** qui est transformé en amide **7** par réaction de l'ammoniaque sur le chlorure d'acide **8** formé intermédiairement (figure 4a). Le groupe nitro est finalement réduit en amine correspondante sous l'action du chlorure d'étain au reflux de l'éthanol pour former le premier partenaire de couplage **9**.

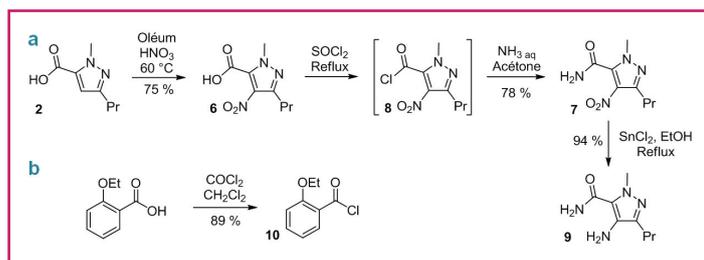


Figure 4 - Formation du pyrazole **9**.

Le chlorure d'acide **10**, préparé à partir de l'acide carboxylique correspondant et de chlorure d'oxalyle COCl_2 (figure 4b) réagit avec l'amide **9** en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (DMAP) pour former **11** (figure 5). La cyclisation de **11** en présence de soude et de peroxyde d'hydrogène dans l'éthanol à reflux conduit ensuite à la pyrimidinone **12** avec un rendement de 72 %. Le composé **13** est alors préparé via une réaction de substitution électrophile aromatique entre le groupe phényle de **12** et l'acide chlorosulfonique HSO_3Cl (qui sert ici à la fois de réactif et de solvant). **13** est un intermédiaire potentiellement toxique qui est isolé sous forme solide. La réaction du chlorosulfonate **13** avec la *N*-méthylpipérazine conduit ensuite à **1** avec un rendement de 88 % et le citrate de sildénafil **14** (Viagra®) est finalement obtenu par ajout d'acide citrique suivi d'une recristallisation dans un mélange acétone/eau.

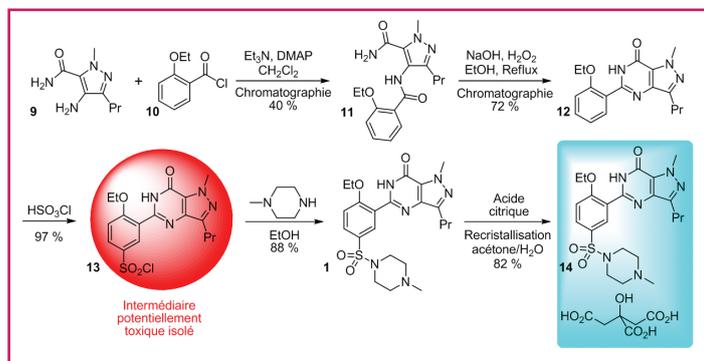


Figure 5 - Fin de la synthèse médicinale du citrate de sildénafil **14**.

Les premières centaines de milligrammes de citrate de sildénafil ont été préparées selon cette synthèse avec un rendement global de 9,8 %. Plusieurs modifications ont alors

été apportées pour fournir les premiers lots destinés aux études cliniques :

- s'affranchir de l'utilisation du chlorure d'étain, toxique et polluant, lors de la réduction du groupe nitro en amine (**7** à **9**) ;
- utiliser une quantité stœchiométrique de chlorure de thionyle SOCl_2 dans un solvant plutôt que SOCl_2 en tant que solvant (**6** à **8**) ;
- éliminer le peroxyde d'hydrogène, irritant, inflammable et délicat à transporter à une échelle industrielle, lors de la cyclisation de **11** à **12** ;
- éliminer le chlorure d'oxalyle (qui entraîne la formation de monoxyde de carbone, toxique en tant que produit secondaire) employé pour former le chlorure d'acide **10** ;
- réduire ou supprimer les purifications par chromatographie.

En 1990, les chimistes médicaux avaient choisi d'employer le chlorure d'étain comme réducteur de **7** car l'hydrogénation catalytique n'avait pas donné de résultats concluants [10]. Une étude de la réaction a montré que des impuretés soufrées dérivées du chlorure de thionyle utilisé à l'étape précédente empoisonnaient le catalyseur. Ainsi la réduction de la quantité de SOCl_2 employée lors du passage de **6** à **8** a permis de réduire la quantité d'impuretés formées et donc de mettre en place une réduction catalytique quantitative (figure 6a). Le rendement de formation de **7** est également amélioré (de 78 à 92 %).

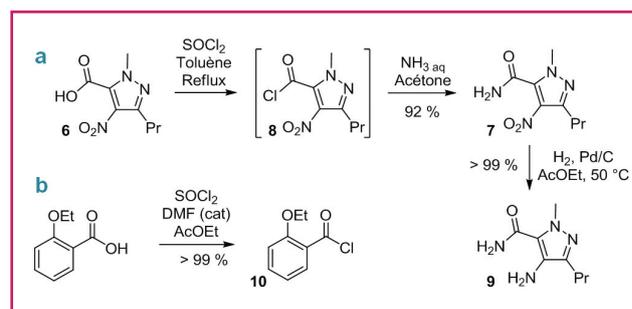


Figure 6 - Synthèse médicinale optimisée du pyrazole **9**.

Dans le même ordre d'amélioration, le chlorure d'oxalyle employé pour former **10** peut être remplacé par du chlorure de thionyle et une quantité catalytique de diméthylformamide [11]. De cette façon, le produit attendu est obtenu avec un rendement quantitatif, sans formation de monoxyde de carbone toxique (figure 6b).

Le rendement de la réaction permettant de former **11** peut être grandement amélioré par l'utilisation de pyridine dans l'acétate d'éthyle au lieu du mélange triéthylamine/DMAP dans le dichlorométhane (figure 7). La cyclisation est ensuite réalisée en milieu anhydre (mélange de *tert*-butoxyde de potassium *t*BuOK dans le *tert*-butanol *t*BuOH) pour former **12** de façon quantitative sans aucune purification, tout en s'affranchissant du peroxyde d'hydrogène. Comme précédemment, une réaction de substitution électrophile aromatique permet de former **13**. Le traitement est cependant modifié afin que l'intermédiaire toxique soit gardé en solution et jamais isolé. Ainsi l'excès de réactif est tout d'abord hydrolysé, puis **13** est extrait avec du dichlorométhane. On ajoute du toluène à la phase organique et le dichlorométhane est ensuite évaporé. Il suffit alors de rajouter la *N*-méthylpipérazine à la solution de **13** pour former **1** avec un rendement de 57 % sur deux étapes. Le citrate de sildénafil **14** est finalement formé comme précédemment.

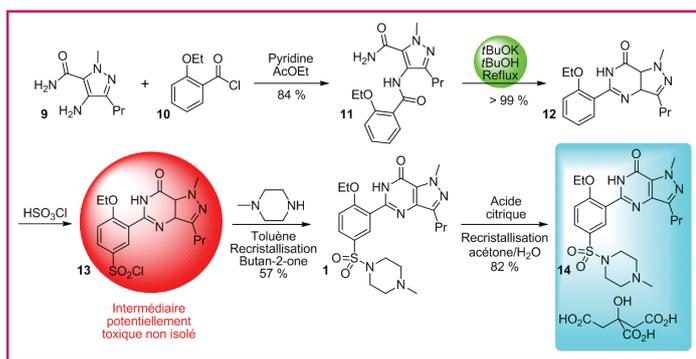


Figure 7 - Synthèse médicale optimisée du citrate de sildénafil 14.

Cette nouvelle synthèse s'affranchit donc du chlorure d'étain toxique, du chlorure d'oxalyle générant du monoxyde de carbone, des larges quantités de chlorure de thionyle (SOCl₂) et du peroxyde d'hydrogène. Les purifications par chromatographie ont de plus été supprimées et le rendement global a été porté à 35,9 %. Les premiers lots de citrate de sildénafil 14 ont ainsi pu être préparés pour les études cliniques, mais les chimistes de Pfizer ont continué à optimiser le procédé industriel.

La synthèse commerciale

Jusqu'à présent, la voie de synthèse développée reste très linéaire et contient toujours quelques limitations. Des intermédiaires potentiellement toxiques tels le chlorosulfonate 13 se retrouvent ainsi dans les dernières étapes, tandis que la réaction de cyclisation propre et quantitative permettant de former 12 à partir de 11 est placée en milieu de synthèse.

Pour la synthèse industrielle, les étapes ont donc été réorganisées de façon à faire intervenir les réactifs/produits potentiellement toxiques en milieu de synthèse, tandis que la réaction de cyclisation se trouve désormais à la fin (figure 8). L'approche développée est donc plus convergente que précédemment [10, 12].

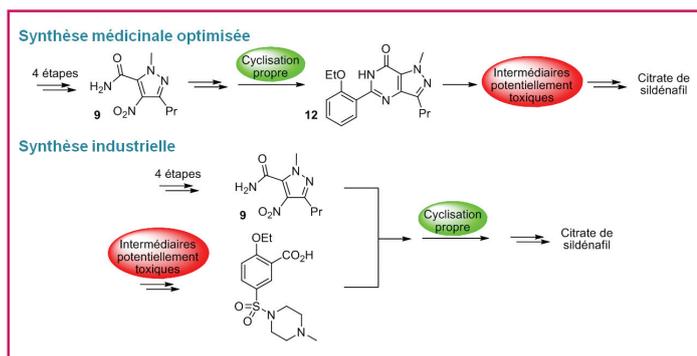


Figure 8 - Réorganisation des étapes pour la synthèse commerciale.

Concernant la synthèse du pyrazole 9, le principal changement par rapport à la synthèse de chimie médicale tient dans les conditions de nitration permettant le passage de 2 à 6 (figure 9). Des études de stabilité par calorimétrie menées sur 6 ont révélé la présence de deux exothermes : un premier à 130 °C, libérant 16,2 kJ par mole de produit et correspondant à la décarboxylation de 6 pour former 15 ; le second à 295 °C et libérant quand à lui 294 kJ/mol. S'il a été montré que la chaleur libérée par la première réaction n'était

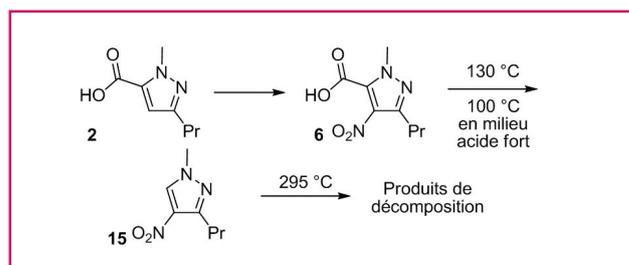


Figure 9 - Décomposition du nitropyrazole 6.

pas suffisante pour amorcer la seconde décomposition, il a en revanche été découvert qu'en milieu acide fort, la première réaction de décarboxylation débutait aux environs de 100 °C et non plus à 130 °C.

Or les conditions de nitration développées en chimie médicale impliquent d'introduire 2 dans un mélange d'acide nitrique fumant et d'oléum à 50 °C. La réaction de nitration qui a alors lieu libère une énergie de 249 kJ/mol, ce qui est suffisant pour augmenter la température de 50 à 127 °C, bien au-delà de la température de décarboxylation de 6 en 15.

De nouvelles conditions ont donc été développées pour éliminer tout risque d'élévation incontrôlée de la température pouvant engendrer la décomposition du pyrazole. Dans un premier temps, 2 est dissous dans l'acide sulfurique concentré et d'autre part, l'acide nitrique fumant et l'acide sulfurique sont mélangés pour former le mélange nitrant. Ensuite seulement, un tiers du mélange nitrant est ajouté à la solution de 2 et l'avancement de la réaction est suivi par HPLC avant chaque nouvelle addition de mélange nitrant. Dans ces nouvelles conditions, l'exotherme maximum est de 21 °C, correspondant donc à une température maximale de 71 °C (bien en dessous des 100 °C où la décomposition peut s'amorcer).

Une importante modification a été apportée à la réaction de sulfonylation. Dans la synthèse de chimie médicale, cette réaction était réalisée sur un intermédiaire avancé de haute masse moléculaire (312 g/mol). L'importante quantité d'acide chlorosulfonique employé (20 équivalents) pose problème lors de l'hydrolyse de l'excès de réactif et génère de grandes quantités de solution aqueuse acide qu'il faut alors neutraliser.

D'un point de vue mécanistique, cette réaction se déroule en deux temps : il y a tout d'abord une réaction de substitution électrophile aromatique totale et irréversible pour former l'intermédiaire 16 (figure 10). La seconde étape permettant de former 17 est une réaction équilibrée d'échange de chlore entre deux chlorures d'acides. On comprend donc que pour favoriser la formation de 17, un excès d'acide chlorosulfonique doit être employé. Dans ce

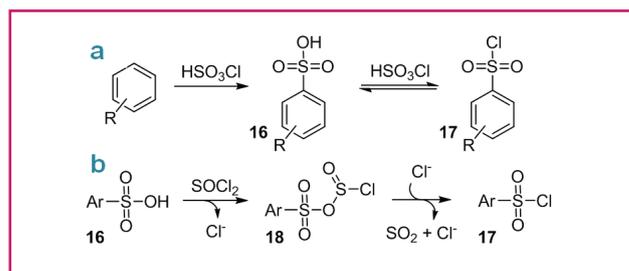


Figure 10 - Mécanisme de la chlorosulfonation.

même but, les chimistes ont proposé d'utiliser du chlorure de thionyle SOCl_2 . Ce dernier réagit avec **16** pour former l'intermédiaire **18**, qui conduit à **17** par élimination de SO_2 gazeux qui tire l'équilibre vers la formation du produit souhaité. Avec cette modification, il n'est donc plus nécessaire d'employer un excès d'acide chlorosulfonique, diminuant la quantité d'eau pour l'hydrolyse ainsi que la quantité de chaleur dégagée.

Enfin, la chlorosulfonylation a été placée en amont de la synthèse, sur un produit de faible masse moléculaire : l'acide 2-éthoxybenzoïque **19** (figure 11a). Ce composé possède de plus un bas point de fusion ($19-20^\circ\text{C}$), ce qui permet de l'employer fondu, réduisant ainsi le volume de mélange sulfonylant utilisé comme solvant. Ainsi en employant respectivement 2 et 1 équivalents de HSO_3Cl et SOCl_2 , le produit **20** précipite lors de l'hydrolyse finale et une simple filtration permet de l'isoler. Il suffit ensuite de le placer en suspension dans de l'eau et d'ajouter la *N*-méthylpipérazine pour obtenir, après ajustement du pH, le composé **21** sous forme solide avec un rendement de 68 % sur deux étapes, sans employer aucun solvant organique.

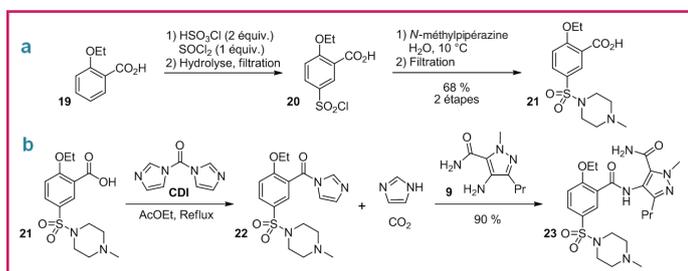


Figure 11 - Formation de la sulfonamide **21** et couplage de **9** et **21**.

Il faut désormais réaliser le couplage du pyrazole **9** et de la sulfonamide **21**. Précédemment, cette réaction était faite avec activation de la fonction acide carboxylique sous forme d'un chlorure d'acide. Malgré les bons résultats obtenus pour la synthèse de chimie médicinale optimisée, il a été décidé d'employer un autre agent d'activation : le carbonyldiimidazole (CDI, figure 11b). Dans un premier temps, **21** réagit avec le CDI pour former l'imidazolide **22** et une molécule d'imidazole, la libération de CO_2 rendant la réaction irréversible. À ce mélange est alors ajouté le pyrazole **9** et le milieu réactionnel est agité pendant 70 h pendant lesquelles le produit attendu **23** cristallise.

Certes le CDI est un réactif un peu plus cher que le chlorure de thionyle employé précédemment pour activer l'acide, mais il présente un certain nombre d'avantages contrebalançant son coût :

- il est possible d'enchaîner trois étapes dans le même solvant (l'acétate d'éthyle) : réduction de la fonction nitro du pyrazole (**7** à **9**), activation de la fonction acide (**21** à **22**), couplage (**22** à **23**) ;
- aucun traitement aqueux n'est nécessaire, d'où un faible impact environnemental ;
- le procédé est très simple à mettre en œuvre puisqu'il suffit de mélanger l'imidazolide **22** et le pyrazole **9** pour que le produit **23** cristallise. Le principal produit secondaire de la réaction (l'imidazole) reste en solution dans l'acétate d'éthyle ;
- le procédé est robuste : le milieu réactionnel peut être laissé au reflux pendant plusieurs jours sans que la qualité du produit isolé n'en pâtisse ;
- les risques potentiels liés à l'emploi et au stockage du chlorure de thionyle dans l'acétate d'éthyle sont écartés.

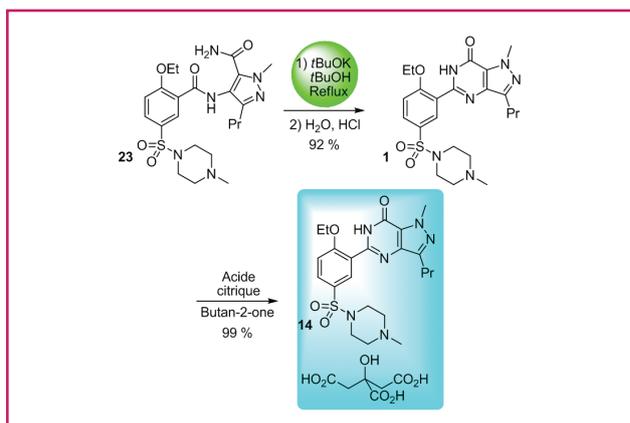


Figure 12 - Fin de la synthèse commerciale du citrate de sildénafil.

L'étape finale de cyclisation a alors lieu (figure 12). Le composé **23** est mis en solution dans le *tert*-butanol et le *tert*-butoxyde de potassium est alors ajouté. Après 8 h au reflux, il suffit de diluer le milieu réactionnel avec de l'eau, puis d'ajouter de l'acide chlorhydrique jusqu'à un pH de 7,5 pour que le sildénafil **1** précipite directement avec une qualité « clinique » et un rendement de 92 %. Selon la chimie médicinale, le citrate de sildénafil **14** était obtenu par ajout d'acide citrique à **1** suivi d'une recristallisation dans un mélange acétone/eau. Ce système de solvants étant difficilement recyclable, il a été remplacé par la butan-2-one qui peut être facilement récupérée.

Impact environnemental

Comme nous avons pu le constater, de nombreuses améliorations ont été apportées par les chercheurs de Pfizer entre la toute première synthèse du Viagra® et la synthèse industrielle actuelle. L'évolution des rendements globaux est d'ailleurs éloquente (en partant du nitropyrazole **6**) : 9,8 % pour la chimie médicinale, 36 % pour la chimie médicinale optimisée, 75 % pour la synthèse commerciale, et les recherches qui se poursuivent actuellement visent à les faire passer à 82 % [13].

Au-delà de l'amélioration plus que significative des rendements, un important travail a été réalisé sur le choix et les quantités de solvants employés (figure 13). Ainsi la synthèse de chimie médicinale nécessitait 1 300 L de solvants pour former 1 kg de citrate de sildénafil, tandis que la synthèse commerciale ne nécessite plus que 22 L pour

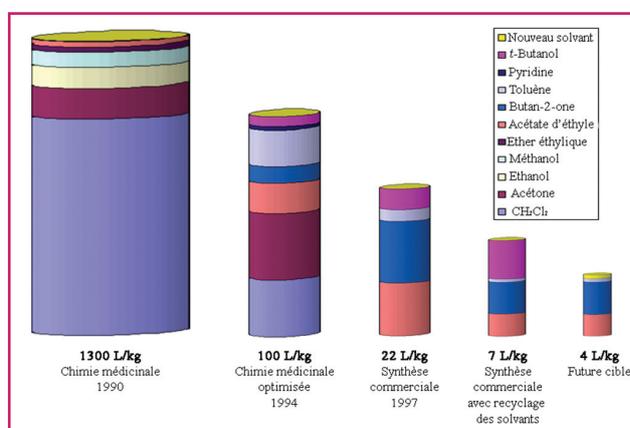


Figure 13 - Consommation des solvants à différentes étapes du développement du Viagra®.

arriver au même résultat ! En 1998, le recyclage de l'acétate d'éthyle et du toluène fut introduit, suivi par celui de la butan-2-one, faisant passer la quantité de solvants sous la barre des 10 L. L'une des dernières limitations de la synthèse industrielle réside dans l'emploi de *tert*-butanol, un solvant miscible à l'eau en toutes proportions, lors de l'étape finale de cyclisation. Des essais fructueux ont cependant été menés sur le site de production du Viagra® à Ringaskiddy en Irlande visant à remplacer ce dernier solvant ; une fois le procédé implanté dans toutes les usines, il permettra de n'utiliser que 4 L de solvants organiques par kg de citrate de sildénafil produit.

Depuis la définition du concept de chimie verte en 1998 par Paul Anastas et John Warner [14], plusieurs unités de mesure de l'efficacité des procédés ont été proposées, tel le facteur environnemental (facteur E, ou « E-factor ») qui correspond au rapport entre la masse des déchets et la masse de composé formé lors d'un procédé [15]. Ce facteur est généralement compris entre 25 et 100 pour l'industrie pharmaceutique, mais une fois les dernières améliorations implantées dans les sites de production, le facteur E du Viagra® sera seulement de 6, proche des chiffres obtenus pour la chimie lourde (facteur E < 1 - 5). En récompense de ces efforts, Pfizer s'est vu remettre en 2003 le « Crystal Faraday Green Chemical Technology Award » pour le développement de la synthèse commerciale du citrate de sildénafil.

Autres inhibiteurs de la PDE5

Lancé en 1998, le Viagra® a été pendant plusieurs années le principal traitement médicamenteux des troubles de l'érection. Cependant en 2003, deux nouvelles molécules sont mises sur le marché respectivement par les laboratoires Bayer/GlaxoSmithKline et Icos/Eli Lilly : l'hydrochlorure de vardénafil (Levitra®) et le tadalafil (Cialis®) (figure 14) [16].

	Sildénafil	Vardénafil	Tadalafil
IC ₅₀ - PDE5 (nM)	3,0	0,7	0,9
Apparition des effets (min)	30 - 60	30 - 60	60 - 120
Durée des effets (h)	12	8 - 12	36
Sélectivité pour la PDE5 comparé à :			
PDE1	> 80	> 200	> 10 000
PDE2	> 1 000	> 14 000	> 10 000
PDE3	4 000	> 3 000	> 10 000
PDE4	> 1 000	> 5 000	> 10 000
PDE6	9	> 200	780

Figure 14 - Comparaison du sildénafil, du vardénafil et du tadalafil.

Structurellement proche du sildénafil, le vardénafil présente globalement les mêmes caractéristiques que son parent en termes de rapidité et de durée d'action. On peut en revanche noter une amélioration de son activité sur la PDE5 ainsi qu'une meilleure sélectivité vis-à-vis des autres phosphodiesterases. Le tadalafil a en revanche une structure de type tétrahydro-β-carboline qui présente une meilleure activité sur la PDE5, une durée d'action pouvant aller jusqu'à 36 h et une bien meilleure sélectivité par rapport aux autres PDE, limitant certains effets secondaires.

Les recherches sur les inhibiteurs de la PDE5 se poursuivent actuellement avec le développement d'analogues des

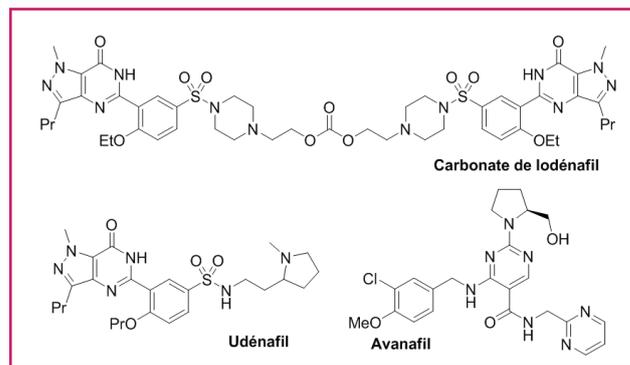


Figure 15 - Nouveaux inhibiteurs de la PDE5 en développement.

structures précédentes [17], et plusieurs molécules sont ainsi à différents stades des essais cliniques telles que le carbonate de lodénafil, l'udénafil ou encore l'avanafil (figure 15) [18].

Le développement, la vente et le suivi de ces différentes molécules sont actuellement bien encadrés, mais bon nombre d'analogues échappent à ce contrôle. De nombreux « aphrodisiaques naturels » à base de plantes en vente libre dans des magasins spécialisés ou sur Internet peuvent renfermer des molécules agissant comme inhibiteur de la PDE5 (figure 16) [19]. Échappant à toute régulation, l'emploi de ces aphrodisiaques « dopés » pose un grave problème sanitaire : la présence de ces molécules n'étant pas signalée, les consommateurs ignorent ce qu'ils ingèrent et quels peuvent être les effets secondaires ou de potentialisation avec d'autres traitements [20].

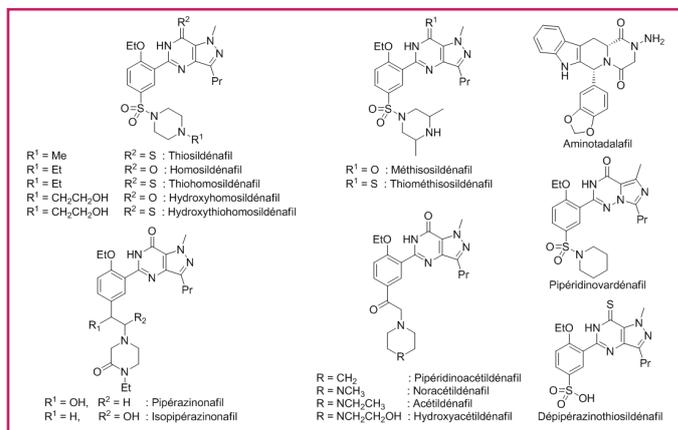


Figure 16 - Liste non exhaustive d'inhibiteurs de la PDE5 identifiés dans les « aphrodisiaques naturels ».

Nouvelles indications du citrate de sildénafil

Si le citrate de sildénafil est principalement connu en tant que traitement des troubles de l'érection, il peut également trouver des applications en traitement d'autres maladies mettant en jeu la guanosine monophosphate cyclique et/ou la phosphodiesterase 5.

Ainsi dès 1998, une étude est lancée par les chercheurs de Pfizer pour évaluer l'efficacité du sildénafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il s'agit d'une maladie rare caractérisée par une élévation de la pression sanguine au niveau des artères pulmonaires résultant de la vasoconstriction, d'un remodelage vasculaire et de thromboses. Ces manifestations physiologiques

peuvent être rattachées à la diminution de la production de monoxyde d'azote endothélial et à l'augmentation de la production de PDE5 dans les muscles des artères pulmonaires et dans le ventricule droit du myocarde. Un inhibiteur de la PDE5 permettrait donc de contrer ces effets et pourrait constituer un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Pour cette indication, le citrate de sildénafil a ainsi reçu son autorisation de mise sur les marchés américains et européens en 2005 sous l'appellation Revatio® [21].

Toujours dans le domaine des maladies cardiovasculaires, le citrate de sildénafil (tout comme d'autres inhibiteurs de la PDE5) pourrait trouver des applications dans le traitement de la maladie de Raynaud (diminution du flux sanguin vers les extrémités lors d'exposition à des changements de température) [22] ou dans certains cas d'insuffisance cardiaque. Il a en effet été montré que le sildénafil peut atténuer l'hypertrophie cardiaque tout en améliorant les fonctions du cœur [23].

Plusieurs études font également mention d'un effet bénéfique du sildénafil sur la neurogenèse, la plasticité synaptique ou encore la mémoire [24]. De possibles applications en traitement des troubles du système nerveux central, telle la maladie d'Alzheimer, sont ainsi à envisager [25]. Il a également été montré un effet bénéfique sur le réalignement des cycles circadiens (type de rythme biologique d'une durée de 24 h environ) [26]. Précisons toutefois qu'il s'agit principalement de résultats préliminaires et que des études plus poussées restent encore à réaliser.

Conclusion

Lancé en 1986 par Pfizer, le programme de recherche sur le sildénafil n'est toujours pas arrivé à son terme. Initialement développé pour le traitement des angines de poitrine, ce sera finalement sous l'appellation mondialement connue de Viagra® qu'il acquerra ses lettres de noblesse en traitement des troubles de l'érection. Véritable chef de file des inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase 5, il trouve un second souffle en 2005 avec la mise sur le marché du Revatio® contre l'hypertension artérielle pulmonaire. L'histoire aurait pu s'arrêter sur ce « retour aux sources », mais le potentiel thérapeutique de cette molécule n'en finit pas de surprendre et de potentielles applications sont à prévoir en traitement de l'insuffisance cardiaque et de maladies du système nerveux central. Il est cependant probable que le succès du citrate de sildénafil n'aurait pas été le même sans le remarquable travail des chimistes qui ont développé un procédé de synthèse rapide, performant, et surtout environnementalement viable, récompensé en 2003 par le Crystal Faraday Award et qui constitue désormais un cas d'école.

Note et références

- * L'œil contient des photorécepteurs dont l'activation par la lumière entraîne la formation d'un signal converti par le cerveau en une image. Le mécanisme de formation de ce signal implique la modification des niveaux de cGMP présent dans ces récepteurs et la PDE6 est le principal régulateur de ces niveaux. Le sildénafil étant un inhibiteur de cette enzyme, le niveau de cGMP rétinien peut se retrouver affecté, expliquant certains effets secondaires visuels rencontrés par les patients. Voir : Cote R.H., Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): similarities and differences to PDE5, *Int. J. Impot. Res.*, **2004**, *16*, p. S28.
- [1] Corbin J.D., Francis S.H., Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil, *J. Biol. Chem.*, **1999**, *274*, p. 13729; Turko I.V., Ballard S.A., Francis S.H., Corbin J.D., Inhibition of cyclic GMP-binding cyclic GMP-specific phosphodiesterase (type 5) by sildenafil and related compounds, *Mol. Pharmacol.*, **1999**, *56*, p. 124; Menniti F.S., Faraci W.S., Schmidt

- C.J., Phosphodiesterases in the CNS: targets for drug development, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, *5*, p. 660; Claire L., Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents, *Pharmacol. Ther.*, **2006**, *109*, p. 366.
- [2] Terrett N.K., Bell A.S., Brown D., Ellis P., Sildenafil (Viagra™), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, p. 1819; Campbell S.F., Science, art and drug discovery: a personal perspective, *Clin. Sci.*, **2000**, *99*, p. 255.
- [3] Ghofrani H.A., Osterloh I.H., Grimminger F., Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, *5*, p. 689.
- [4] Webb D.J., Freestone S., Allen M.J., Muirhead G.J., Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist, *Am. J. Cardiol.*, **1999**, *83*, p. 21.
- [5] Aytaç I.A., McKinlay J.B., Krane R.J., The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences, *BJU Int.*, **1999**, *84*, p. 50.
- [6] McCullough A.R., Four-year review of sildenafil citrate, *Rev. Urol.*, **2002**, *4*(suppl. 3), p. S26.
- [7] Bell A.S., Brown D., Terrett N.K., *Pyrazolopyrimidinone antianginal agents*, Brevet US 5250534 et brevet EP 0463756A1, Pfizer Inc., **1992**.
- [8] Dunn P.J., Synthesis of commercial phosphodiesterase(V) inhibitors, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, p. 88.
- [9] Pour une discussion du mécanisme de cette réaction, voir : Knorr pyrazole synthesis, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, J.-J. Li, E.J. Corey, John Wiley & Sons, **2005**, p. 292.
- [10] Dale D.J., Dunn P.J., Golightly C., Hughes M.L., Levett P.C., Pearce A.K., Searle P.M., Ward G., Wood A.S., The chemical development of the commercial route to sildenafil: a case history, *Org. Process Res. Dev.*, **1999**, *4*, p. 17.
- [11] Giles P.R., Marson C.M., Dimethylchloromethyleammonium chloride, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, L.A. Paquette, D. Crich, P.L. Fuchs, G. Molander (eds), John Wiley & Sons, **2009**, p. 4115.
- [12] Dunn P.J., Wood A.S., Brevet US 6066735, Pfizer Inc., **1999**.
- [13] Dunn P.J., Galvin S., Hettenbach K., The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra™) and its assessment by Green Chemistry metrics, *Green Chem.*, **2004**, *6*, p. 43.
- [14] Anastas P.T., Warner J.C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**.
- [15] Sheldon R.A., *Chem. Ind.*, **1992**, p. 903; Sheldon R.A., The E Factor: fifteen years on, *Green Chem.*, **2007**, *9*, p. 1273.
- [16] Renaud R.C., Xuereb H., Erectile-dysfunction therapies, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, *1*, p. 663; Neumeyer K., Kirkpatrick P., Tadalafil and vardenafil, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004**, *3*, p. 295.
- [17] Rotella D.P., Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, *1*, p. 674.
- [18] Gina S., Fonseca G.N., Bertero E.B., Damião R., Rocha L.C.A., Jardim C.R.F., Cairoli C.E., Teloken C., Torres L.O., Faria G.E., Da Silva M.B., Pagani E., Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial, *J. Sex. Med.*, **2010**, *7*, p. 1928; Salem E.A., Kendirci M., Hellstrom W.J.G., Drug evaluation: udenafil, a long-acting PDE5 inhibitor for erectile dysfunction, *Curr. Opin. Invest. Drugs*, **2006**, *7*, p. 661; Ma L., Johnsen N., Hellstrom W.J.G., Avanafil, a new rapid-onset phosphodiesterase 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2010**, *19*, p. 1427.
- [19] Gratz S.R., Gamble B.M., Flurer R.A., Accurate mass measurement using Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry for structure elucidation of designer drug analogs of tadalafil, vardenafil and sildenafil in herbal and pharmaceutical matrices, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, *20*, p. 2317; Reepmeyer J.C., Woodruff J.T., Use of liquid chromatography-mass spectrometry and a chemical cleavage reaction for the structure elucidation of a new sildenafil analogue detected as an adulterant in an herbal dietary supplement, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2007**, *44*, p. 887; Li L., Low M.Y., Aliwarga F., Teo J., Ge X.W., Zeng Y., Bloodworth B.C., Koh H.L., Isolation and identification of hydroxythiohomosildenafil in herbal dietary supplements sold as sexual performance enhancement products, *Food Addit. Contam.: Part A*, **2009**, *26*, p. 145; Gryniwicz C.M., Reepmeyer J.C., Kauffman J.F., Buhse L.F., Detection of undeclared erectile dysfunction drugs and analogues in dietary supplements by ion mobility spectrometry, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2009**, *49*, p. 601; Balayssac S., Trefi S., Gilard V., Malet-Martino M., Martino R., Delsuc M.-A., 2D and 3D DOSY 1H NMR, a useful tool for analysis of complex mixtures: application to herbal drugs or dietary supplements for erectile dysfunction, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2009**, *50*, p. 602; Wollein U., Eisenreich W., Schramek N., Identification of novel sildenafil-analogues in an adulterated herbal food supplement, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2011**, *56*, p. 705; Vaysse J., Gilard V., Balayssac S., Zedde C., Martino R., Malet-Martino M., Identification of a novel sildenafil analogue in an adulterated herbal supplement, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2012**, *59*, p. 58.
- [20] Poon W.T.L.Y.H., Lai C.K., Chan A.Y.W., Mak T.W.L., Analogues of erectile dysfunction drugs: an underrecognised threat, *Hong Kong Med. J.*, **2007**, *13*, p. 359; Venhuis B.J., Blok-Tip L., de Kaste D., Designer drugs in herbal aphrodisiacs, *Forensic Sci. Int.*, **2008**, *177*, p. E25.
- [21] Croom K.F., Curran M.P., Sildenafil: a review of its use in pulmonary arterial hypertension, *Drugs*, **2008**, *68*, p. 383; Montani D., Chaumais M.-C., Savale L., Natali D., Price L., Jais X., Humbert M., Simonneau G.,

Sitbon O., Phosphodiesterase type 5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension, *Adv. Ther.*, **2009**, *26*, p. 813 ; Archer S.L., Michelakis E.D., Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension, *N. Engl. J. Med.*, **2009**, *361*, p. 1864.

- [22] De LaVega A.J., Derk C.T., Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of Raynaud's: a novel indication, *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2009**, *18*, p. 23.
- [23] Takimoto E., Champion H.C., Li M., Belardi D., Ren S., Rodriguez E.R., Bedja D., Gabrielson K.L., Wang Y., Kass D.A., Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy, *Nat. Med.*, **2005**, *11*, p. 214 ; Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Rokkas K., Stefanadis C., Cardiovascular effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors, *J. Sex. Med.*, **2009**, *6*, p. 658.
- [24] Puzzo D., Sapienza S., Arancio O., Palmeri A., Role of phosphodiesterase 5 in synaptic plasticity and memory, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **2008**, *4*, p. 371 ; Wang L., Gang Zhang Z., Lan Zhang R., Chopp M., Activation of the PI3-K/Akt pathway mediates cGMP enhanced-neurogenesis in the adult progenitor cells derived from the subventricular zone, *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, **2005**, *25*, p. 1150.
- [25] Cuadrado-Tejedor M., Hervias I., Ricobaraza A., Puerta E., Pérez-Roldán J.M., García-Barroso C., Franco R., Aguirre N., García-Osta A., Sildenafil restores cognitive function without affecting β -amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease, *Br. J. Pharmacol.*, **2011**, *164*, p. 2029 ; Puzzo D., Staniszewski A., Deng S.X., Privitera L., Leznik E., Liu S., Zhang H., Feng Y., Palmeri A., Landry D.W., Arancio O., Phosphodiesterase 5 inhibition improves synaptic function, memory, and amyloid- β load in an Alzheimer's disease mouse model, *J. Neurosci.*, **2009**, *29*, p. 8075 ; Sabayan B., Zamiri N., Farshchizarabi S., Sabayan B., Phosphodiesterase-5 inhibitors: novel weapons against Alzheimer's disease?, *Int. J. Neurosci.*, **2010**, *120*, p. 746.
- [26] Agostino P.V., Plano S.A., Golombek D.A., Sildenafil accelerates reentrainment of circadian rhythms after advancing light schedules, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2007**, *104*, p. 9834.



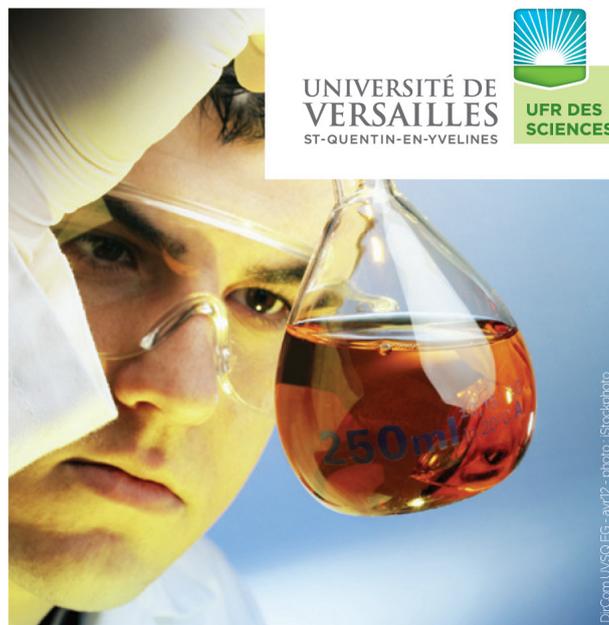
W. Erb

William Erb et Laëtitia Chausset-Boissarie sont post-doctorants à la School of Chemistry de Bristol* (Royaume-Uni).

* School of Chemistry, Cantock's Close, Bristol, BS8 1TH (UK).
Courriels : w.erb@exchem.fr ;
Laëtitia.Chausset-Boissarie@bristol.ac.uk



L. Chausset-Boissarie



UNIVERSITÉ DE
VERSAILLES
ST-QUENTIN-EN-YVELINES

UFR DES
SCIENCES

FORMER
les chimistes-chercheurs de demain

DrCom UVSQ EG - avr12 - photo : iStockphoto

L'institut Lavoisier de Versailles

Unité mixte CNRS-UVSQ, l'ILV assure une mission de recherche fondamentale dans tous les domaines de la chimie et s'associe à de nombreux partenaires industriels.

Ses atouts

- tous les chimistes de l'université regroupés en un lieu pour plus de synergie
- 3 pôles de compétitivité partenaires (Mov'Eo, Cosmetic Valley, Medicen Paris Région, Advancity)
- une plateforme technique d'analyse performante (analyse de surface, diffractomètres, RMN, masse haute résolution...)
- une expertise analytique forte (surfaces, RMN du solide, diffractométrie)

Des thématiques privilégiées

- chimie des matériaux poreux hybrides organiques/inorganiques
- synthèse en chimie organique et inorganique moléculaire
- électrochimie et la physicochimie des surfaces semiconductrices et métalliques
- RMN du solide