

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501031

(P2005-501031A)

(43) 公表日 平成17年1月13日(2005.1.13)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 31/185

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 43/00

F I

A 6 1 K 31/185

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

テーマコード (参考)

4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2003-510106 (P2003-510106)  
 (86) (22) 出願日 平成14年7月1日 (2002.7.1)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年12月26日 (2003.12.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/ES2002/000325  
 (87) 国際公開番号 W02003/004097  
 (87) 国際公開日 平成15年1月16日 (2003.1.16)  
 (31) 優先権主張番号 P0101535  
 (32) 優先日 平成13年7月2日 (2001.7.2)  
 (33) 優先権主張国 スペイン (ES)

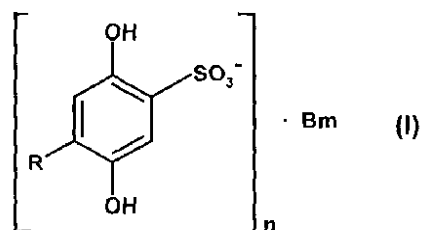
(71) 出願人 500481075  
 ラボラトリオス・デル・ディーアール・エ  
 スターベ・エス・エー  
 スペイン国、イー — 08041 パル  
 セロナ、アベニダ・マレ・デ・デュー・デ  
 ・モントセラート 221  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100117019  
 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 勃起障害の治療における他の薬物の効果を増強するために用いる医薬の生産における 2, 5-ジ  
 ヒドロキシベンゼンスルホン酸誘導体の使用

## (57) 【要約】

本発明は、シルデナフィル、バルデナフィル及びIC-351などホスホジエステラーゼ-5阻害物質、アボモルヒネ、一酸化窒素供与体の例えば、硝酸アミル、ニトログリセリン、ニトロプルシエート、ニトロソチオール及びニコランジル、陰茎組織中のサイクリックGMP量を増加する化合物及び男性における陰茎勃起を促すために用いることを目的とする他の化合物の効果を増強するために治療中に使用される医薬品の生産における、一般式(I)を有する2, 5-ジヒドロキシベンゼンスルホン酸誘導体の使用に言及する。

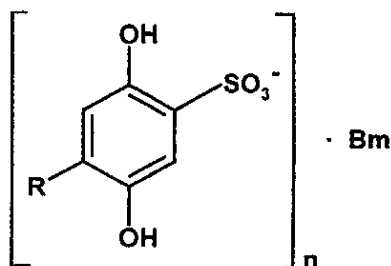


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I) :

## 【化 1】



10

(I)

(式中、

20

Rは、水素原子又はスルホン酸塩基 ( $\text{SO}_3^-$ ) を意味し ;Bは、カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{++}$ ) 又はジエチルアンモニウム基 [ $\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ] を意味し ;

nは、1 又は 2 であり ; そして

mは、1 又は 2 である )

の 2 , 5 - ジヒドロキシベンゼンスルホン酸の誘導体の使用であって、

ホスホジエステラーゼ - 5 阻害物質、アポモルヒネ、一酸化窒素供与体、陰茎組織中のサイクリックGMP量を増加させる化合物及び男性における陰茎勃起を促すために用いられる他の化合物の効果を増強する医薬品の生産における使用。

## 【請求項 2】

ホスホジエステラーゼ - 5 阻害物質、アポモルヒネ、一酸化窒素供与体、陰茎組織中のサイクリックGMP量を増加させる化合物及び男性における陰茎勃起を促すために用いられる他の化合物の効果を増強する医薬品を生産するための、カルシウム 2 , 5 - ジヒドロキシベンゼンスルホン酸塩 (カルシウムドベシレート) の、請求項 1 に記載の使用。

30

## 【請求項 3】

ホスホジエステラーゼ - 5 阻害物質、アポモルヒネ、一酸化窒素供与体、陰茎組織中のサイクリックGMP量を増加させる化合物及び男性における陰茎勃起を促すために用いられる他の化合物の効果を増強する医薬品を生産するための、ジエチルアンモニウム 2 , 5 - ジヒドロキシベンゼンスルホン酸塩 (エタムシレート) の、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 4】

ホスホジエステラーゼ - 5 阻害物質、アポモルヒネ、一酸化窒素供与体、陰茎組織中のサイクリックGMP量を増加させる化合物及び男性における陰茎勃起を促すために用いられる他の化合物の効果を増強する医薬品の生産における、ピス - ジエチルアンモニウム 2 , 5 - ジヒドロキシベンゼノ - 1 , 4 - ジスルホン酸塩 (ペルシレート) の、請求項 1 に記載の使用。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

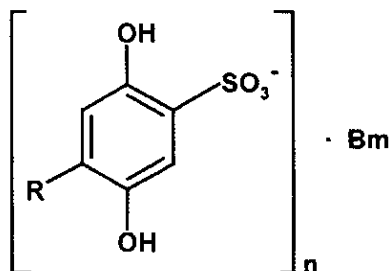
発明の分野

本発明は、シルденаフィル、バルденаフィル及びIC - 351 などホスホジエステラーゼ - 5 阻害物質、アポモルヒネ、一酸化窒素供与体の例えば、硝酸アミル、ニトログリセリン

50

、ニトロプルシエート、ニトロソチオール及びニコランジル、陰茎組織中のサイクリック GMP 量を増加させる化合物及び男性における陰茎勃起を促すために用いられる他の化合物の効果を増強する薬効 (therapeutic value) の医薬品の生産における、一般式 (I) の 2, 5 - ジヒドロキシベンゼンスルホン酸の使用に言及する。

【化 1】



(I)

10

【発明の開示】

20

【0002】

発明の詳細な説明

本発明は、シルデナフィル、バルデナフィル及び IC - 351 などホスホジエステラーゼ阻害剤、及びアボモルヒネ、一酸化窒素供与体の例えば、硝酸アミル、ニトログリセリン、ニトロプルシエート、ニトロソチオール及びニコランジル、陰茎組織中のサイクリック GMP 量を増加する化合物及び男性における陰茎勃起を促すために用いる他の化合物の効果を増強する薬効の薬物の生産における、2, 5 - ジヒドロキシベンゼンスルホン酸の誘導体の使用に言及する。

【0003】

最近の研究では、一般式 (I) の化合物は、ヒトの陰茎の抵抗性動脈 (resistance arteries) に対して効果を発揮し、シルデナフィルなどホスホジエステラーゼ - 5 阻害物質、及びアボモルヒネ、一酸化窒素供与体及び男性における陰茎勃起を促す目的の他の製品の効果の増強をもたらすことがわかっている。

30

【0004】

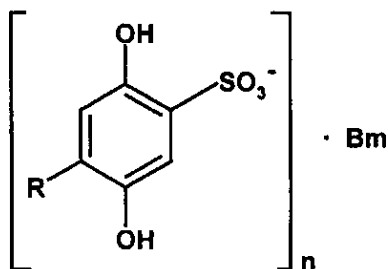
シルデナフィルに対する治療反応は、患者が変われば変わり、そして往々にして 50 % を超えることはなく [MS Rendellら、JAMA 1999、vol. 281 : pp. 421 ~ 426 ; R Virag、Urology 1999 ; vol. 54 : pp. 1073 ~ 1077]、そのことにより、不完全な治療状況が生じる。

【0005】

本発明中で述べられている化合物は、一般式 (I) を有する。

40

【化 2】



(I)

10

(式中、

Rは、水素原子又はスルホン酸塩基 ( $\text{SO}_3^-$ ) を意味し；

Bは、カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{++}$ ) 又はジエチルアンモニウム基 [ $\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ] を意味し；

nは、1又は2であり；そして

mは、1又は2である)

20

【0006】

以下の例の化合物は、従来記載された方法により調製されている。

【実施例】

【0007】

#### 実施例 1

カルシウム 2, 5 - ジヒドロキシベンゼンスルホン酸塩 (カルシウムドベシレート)。「The Merck Index」、第 12 版、Merck & Co. Whitehorse Station, N.J., USA. 1996 年。

【0008】

#### 実施例 2

ジエチルアンモニウム 2, 5 - ジヒドロキシベンゼンスルホン酸塩 (エタムシレート)。「The Merck Index」、第 12 版、Merck & Co. Whitehorse Station, N.J., USA. 1996 年。

30

【0009】

#### 実施例 3

ビス - ジエチルアンモニウム 2, 5 - ジヒドロキシベンゼン - 1, 4 - ジスルホン酸塩 (ビスジエチルアンモニウムペルシレート)。仏国特許 FR 73 / 17709 (刊行物第 2, 201, 888 号)。

【0010】

男性の陰茎勃起を促すために用いられた医薬品の増強効果を調べるために、人工陰茎移植を受けた患者から獲得した、ヒト陰茎の抵抗性動脈に関する一連の研究が行われた。

40

【0011】

ヒト陰茎の海綿体標本を、従来記載されている (Gupta ら ; Br.J.Pharmacol., vol 116 : p2201, 1995 年) ようにして、人工陰茎移植を受けていると同時にインポテンスを伴う患者から獲得した。これらの組織を、外植する時に、4 の M - 400 溶液 (pH 7.4 ; 400 mOsm / kg。組成 (w/v) : マンニトール、4.19%、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、0.2%、 $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、0.97%、KCl、0.11% 及び  $\text{NaHCO}_3$ 、0.88%) 中に浸し、そして研究室に移送し 16 時間後以内に使用した。

【0012】

陰茎の抵抗性動脈である、らせん状動脈 (陰茎深部の動脈の終末枝である) (管腔径 15

50

0 ~ 400  $\mu\text{m}$ ) を、注意深く周囲の柱状組織 (trabecular tissue) を取り除きながら解剖し、そして長さ 2 mm の動脈切片に切り刻み、Halpern - Mulvany 筋運動記録器 (J.P.Trading、Aarhus、Denmark) 中の直径 40  $\mu\text{m}$  の 2 本のワイヤー上に配置し、等張圧を記録した。生理食塩溶液 (PSS) が入っている空洞を通じて、95% $\text{O}_2$  / 5% $\text{CO}_2$  の混合物を持続的に通して、これの酸素化を維持しそして pH を 7.4 に保った。動脈を 1  $\mu\text{M}$  のノルアドネラリンで収縮させ、そして前記空洞に対して増加量の様々な化合物を加えた後に、それらの弛緩反応を評価した。動脈切片に対して並行に位置し且つ直接出力電流 (50 mA) を伴う刺激装置に連結されている 2 本の電極を用いて、経壁電気刺激 (TES) を行った。二乗パルスで、継続時間 0.3 ms で、異なる周波数 (0.5、1、2 及び 6 Hz) で 15 秒間隔で適用した。

10

#### 【0013】

特異的一酸化窒素供与体によって増強されたヒト陰茎の抵抗性動脈の弛緩に対する効果  
カルシウムドベシレートは、10  $\mu\text{M}$  の濃度で、統計的に有意な態様において、様々な濃度の、公知の一酸化窒素供与体ナトリウムニトロプルシエート (SNP) によって引き起こされる弛緩を促す (図 1)。

#### 【0014】

シルデナフィルによって誘導されたヒト陰茎の抵抗性動脈の弛緩に対する効果  
カルシウムドベシレートは、10  $\mu\text{M}$  の濃度で、統計的に有意な態様において、様々な濃度の、阻害物質 5 - シルデナフィルホスホジエステラーゼによって引き起こされる弛緩を促す (図 2)。

20

#### 【0015】

一酸化窒素終末反応の電気刺激によって誘導されたヒト陰茎の抵抗性動脈の弛緩に対する効果

カルシウムドベシレートは、10  $\mu\text{M}$  の濃度で、統計的に有意な態様において、ヒト陰茎の抵抗性動脈における一酸化窒素作動性終末反応 (nitrergic termination) の頻度を増加せしめる電気刺激によって生じる弛緩を促す (図 3)。この効果は、10 nM の濃度でシルデナフィルによって生産されたものに類似し且つそれより一層高くもある (図 4)。

#### 【0016】

カルシウムドベシレートは、10  $\mu\text{M}$  の濃度で、統計的に有意な態様において、ヒト陰茎の抵抗性動脈における一酸化窒素作動性終末反応の頻度を増加せしめる電気刺激によって生じる弛緩に対する 10  $\mu\text{M}$  のシルデナフィルによる効果を促す (図 4)。

30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0017】

(原文記載なし)

【 図 1 】

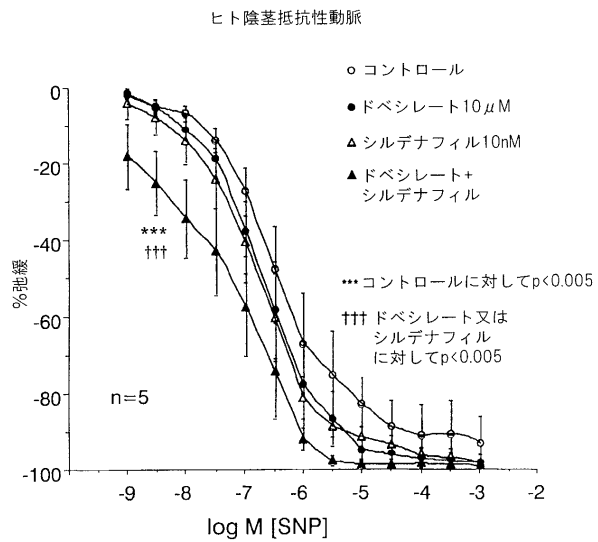


FIG.1

【 図 2 】

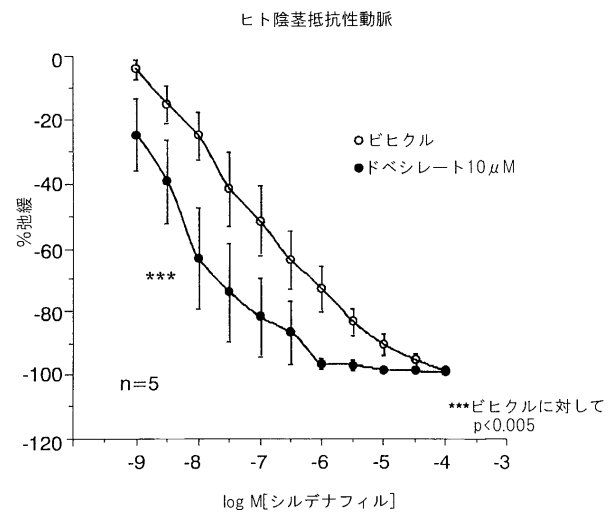


FIG.2

【 図 3 】

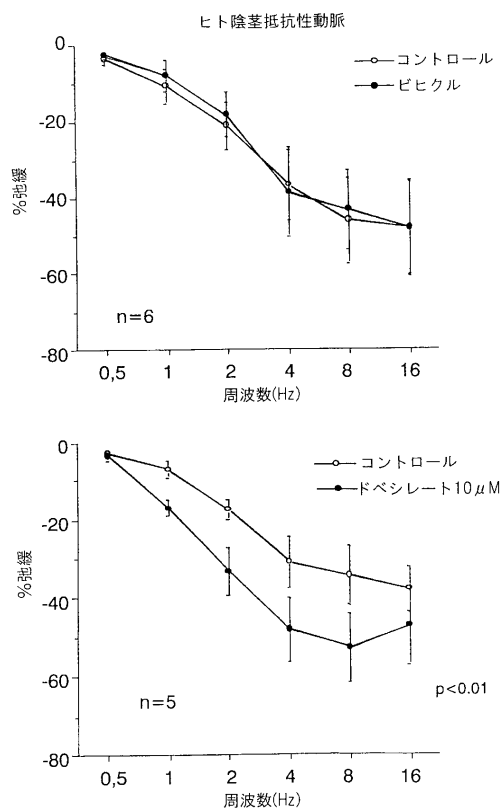


FIG.3

【 図 4 】

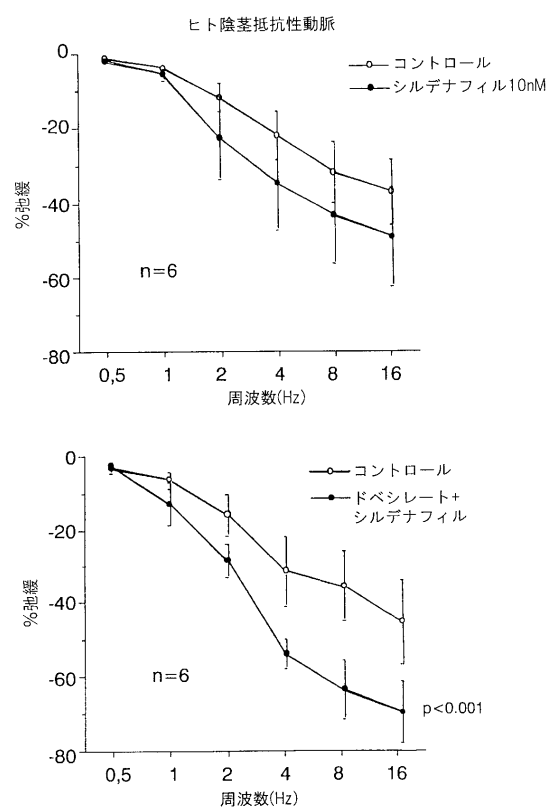


FIG.4

## 【国際公開パンフレット】

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional(43) Fecha de publicación internacional  
16 de Enero de 2003 (16.01.2003)

PCT

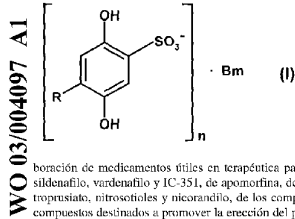
(10) Número de Publicación Internacional  
WO 03/004097 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61P 15/10, A61K 31/185 (74) Mandatario: CARPINTERO LÓPEZ, Francisco: Her-  
rero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00325

(22) Fecha de presentación internacional:  
1 de Julio de 2002 (01.07.2002)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
P0101535 2 de Julio de 2001 (02.07.2001) ES(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo  
US): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.  
[ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041  
Barcelona (ES).(72) Inventores: e  
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): ES-  
TEVE-SOLER, José [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de  
Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). SAENZ DE  
TEJADA-GORMAN, Iñigo [ES/ES]; Avda. Mare de  
Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).(81) Estados designados (nacional): AI, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GI, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GI, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); patente  
europea (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM);  
patente europea (AI, BI, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR);  
patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).Publicada:  
con informe de búsqueda internacionalPara códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección  
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al  
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.(54) Title: USE OF 2,5-DIHYDROXYBENZENESULPHONIC ACID DERIVATIVES IN THE PRODUCTION OF A MEDICA-  
MENT USED TO POTENTIATE THE EFFECT OF OTHER DRUGS IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION(54) Título: EMPLEO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS 2,5-DIHIIDROXIBENCENOSULFÓNICOS EN LA ELABORACIÓN DE  
UN MEDICAMENTO PARA POTENCIAR EL EFECTO DE OTROS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUN-  
CIÓN ERÉCTIL.(57) Abstract: The invention relates to the use of 2,5-dihydroxybenzene-  
sulphonic acid derivatives having general formula (I) in the production of  
medicaments that are used in therapeutics in order to potentiate the effects  
of inhibitors of phosphodiesterase-5 including sildenafil, vardenafil and  
IC-351, apomorphine, nitric oxide including amyl nitrite, nitroglycerine,  
nitroprusside, nitrosothiol and nicorandil, compounds that increase the  
cyclic GMP level in the penile tissue and other compounds that are  
intended to stimulate penile erection in men. (Formula I).(57) Resumen: La presente invención se refiere al empleo de derivados  
de ácidos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de fórmula general (I), en la cla-  
boración de medicamentos útiles en terapéutica para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 incluyendo  
sildenafil, vardenafil y IC-351, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico incluyendo nitrato de amilo, nitroglicerina, ni-  
troprosiato, nitrosoles y nicorandilo, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peniano y de otros  
compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre. (Fórmula I).

WO 03/004097

PCT/ES02/00325

1

**EMPLEO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS 2,5-DIHIIDROXIBENCENO-  
SULFÓNICOS EN LA ELABORACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA  
POTENCIAR EL EFECTO DE OTROS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO  
DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL**

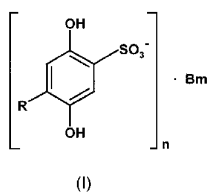
5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere al empleo de derivados de ácidos 2,5-  
dihidroxi-bencenosulfónicos de fórmula general (I), en la elaboración de  
medicamentos útiles en terapéutica para potenciar los efectos de los  
inhibidores de la fosfodiesterasa-5 incluyendo sildenafil, vardenafilo y IC-  
351, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico incluyendo nitrato de  
amilo, nitroglicerina, nitroprusiato, nitrosotioles y nicorandilo, de los  
compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de  
otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

15

20



**Descripción detallada de la invención**

25

La presente invención se refiere al empleo de derivados de ácidos 2,5-  
dihidroxi-bencenosulfónicos en la elaboración de medicamentos útiles en  
terapéutica para potenciar los efectos de los inhibidores de la  
fosfodiesterasa-5 incluyendo sildenafil, vardenafilo y IC-351, de



WO 03/004097

PCT/ES02/00325

2

apomorfin, de los donadores de óxido nítrico incluyendo nitrato de amilo, nitroglicerina, nitroprusiato, nitrosotioles y nicorandilo, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

5

En estudios recientes hemos demostrado que los compuestos de fórmula general (I) tienen efectos a nivel de las arterias de resistencia del pene humano que resultan en una potenciación de los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, como el sildenafil, así como de la apomorfin, de los donadores de óxido nítrico y otros productos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

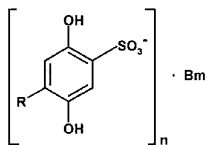
10

Es sabido que la respuesta terapéutica al sildenafil es variable según los pacientes y en muchos casos no supera el 50% [MS Rendell et al, JAMA 1999, 281: 421-426; R Virag, Urology 1999; 54: 1073-1077] lo que crea una situación de déficit terapéutico.

15

Los compuestos preconizados en el marco de la presente invención responden a la fórmula general (I):

20



25

(I)

en la cual:

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo sulfonato ( $\text{SO}_3^-$ );

WO 03/004097

PCT/ES02/00325

3

B representa un ión calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) o un grupo dietilamonio  $[\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ ;  
n representa 1 ó 2; y  
m representa 1 ó 2.

5 Los compuestos de los ejemplos que se indican a continuación se preparan según los procedimientos descritos anteriormente:

**Ejemplo 1**

10 2,5-Dihidroxibencenosulfonato de calcio (Dobesilato de calcio). "The Merck Index", 12 edición, Merck & Co., Whitehouse Station, N.J., USA, 1996.

**Ejemplo 2**

15 2,5-Dihidroxibencenosulfonato de dietilamonio (Etamsilato). "The Merck Index", 12 edición, Merck & Co., Whitehouse Station, N.J., USA, 1996.

**Ejemplo 3**

20 2,5-Dihidroxibenceno-1,4-disulfonato de bis-dietilamonio (Persilato de bis-dietilamonio). Patente francesa FR 73/17709 (número de publicación 2.201.888).

25 Para estudiar el efecto potenciador de los productos destinados a promover la erección del pene en el hombre se han realizado una serie de estudios en arterias de resistencia del pene humano, obtenidas de pacientes sometidos a la implantación de una prótesis peneana.

Los especímenes de cuerpo cavernoso humano se obtuvieron de pacientes con impotencia en el momento de la cirugía para la implantación de una prótesis, de acuerdo a lo previamente descrito (Gupta et al.; Br. J. Pharmacol., 116: 2201, 1995). Los tejidos se depositaron en solución M-400 (pH 7.4; 400 mOsm/kg. Composición en w/v: 4.19% manitol, 0.2%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0.97%  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ , 0.11% KCl and 0.08%  $\text{NaHCO}_3$ ) a 4°C en el momento del explante y se transportaron al laboratorio para su utilización dentro de las 16 h siguientes.

Las arterias de resistencia del pene, arterias helicinas (con un diámetro luminal de 150-400  $\mu\text{m}$ ), que son las ramas terminales de las arterias profundas del pene, se disecaron eliminando cuidadosamente el tejido trabecular circundante y se seccionaron en segmentos arteriales de 2 mm de longitud, que se dispusieron sobre dos alambres de 40  $\mu\text{m}$  de diámetro en un miógrafo de Halpern-Mulvany (J.P. Trading, Aarhus, Denmark) para el registro de la tensión isométrica. Las cámaras contenían solución fisiológica (PSS) continuamente burbujeadas con una mezcla de 95%  $\text{O}_2$ /5%  $\text{CO}_2$  para oxigenar y mantener un pH de 7.4. Las arterias se contrajeron con noradrenalina 1  $\mu\text{M}$  y se evaluaron las respuestas relajadoras tras la adición sobre las cámaras de cantidades acumulativas de los distintos compuestos. La estimulación eléctrica transmural (EET) se realizó por medio de dos electrodos dispuestos de forma paralela al segmento arterial y conectados a un estimulador con corriente constante de salida (50 mA). Se aplicaron pulsos cuadrados de 0.3 ms de duración en trenes de 15 s con frecuencia variable (0.5, 1, 2 y 6 Hz).

Efectos sobre la relajación de arterias de resistencia del pene humano promovida por un dador de óxido nítrico

WO 03/004097

PCT/ES02/00325

5

El dobesilato de calcio a una concentración 10  $\mu$ M aumenta de forma estadísticamente significativa la relajación producida por distintas concentraciones de nitroprusiato sódico (SNP), conocido dador de óxido nítrico (fig 1).

5

Efectos sobre la relajación de las arterias de resistencia del pene humano promovida por sildenafil

El dobesilato de calcio a una concentración 10  $\mu$ M aumenta de forma estadísticamente significativa la relajación producida por distintas concentraciones del inhibidor de la fosfodiesterasa-5 sildenafil (fig 2).

10

Efectos sobre la relajación de las arterias de resistencia del pene humano promovida por la estimulación eléctrica de terminaciones nitrérgicas

El dobesilato de calcio a una concentración 10  $\mu$ M aumenta de forma estadísticamente significativa la relajación producida por la estimulación eléctrica a frecuencias crecientes de las terminaciones nitrérgicas en arterias de resistencia del pene humano (fig 3). Este efecto es semejante e incluso mayor que el producido por sildenafil a una concentración 10 nM (fig 4).

15

20

El dobesilato de calcio a una concentración 10  $\mu$ M aumenta de forma estadísticamente significativa los efectos del sildenafil 10nM sobre la relajación producida por la estimulación eléctrica a frecuencias crecientes de las terminaciones nitrérgicas en arterias de resistencia del pene humano (fig 4).

25

WO 03/004097

PCT/ES02/00325

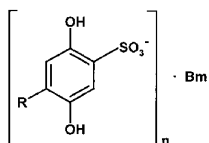
6

## REIVINDICACIONES

1. Empleo de un derivado de un ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico de fórmula general (I):

5

10



(I)

en la cual

15

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo sulfonato ( $\text{SO}_3^-$ );

B representa un ión calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) o un grupo dietilamonio [ $\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ];

n representa 1 ó 2; y

m representa 1 ó 2.

20

en la elaboración de medicamentos para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

25

2. Empleo, según la reivindicación 1, de 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (Dobesilato de calcio) en la elaboración de medicamentos para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico, de los compuestos que

WO 03/004097

PCT/ES02/00325

7

aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

5           3. Empleo, según la reivindicación 1, de 2,5-dihidroxibencenosulfonato de dietilamonio (Etamsilato) en la elaboración de medicamentos para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

10

          4. Empleo, según la reivindicación 1, de 2,5-dihidroxibenceno-1,4-disulfonato de bis-dietilamonio (Persilato) en la elaboración de medicamentos para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

15

20

25

WO 03/004097

PCT/ES02/00325

1/4

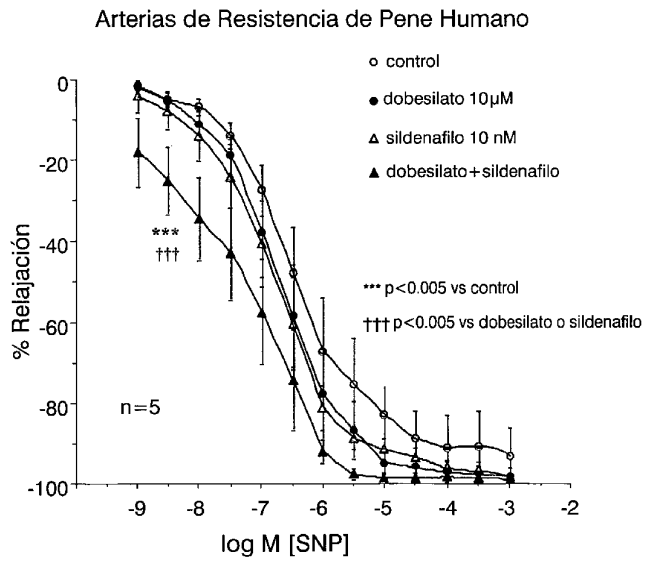


FIG.1

WO 03/004097

PCT/ES02/00325

2/4

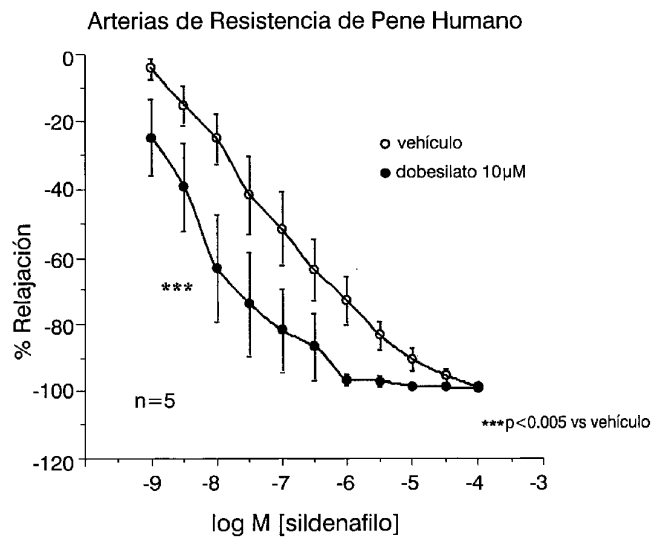


FIG.2



WO 03/004097

PCT/ES02/00325

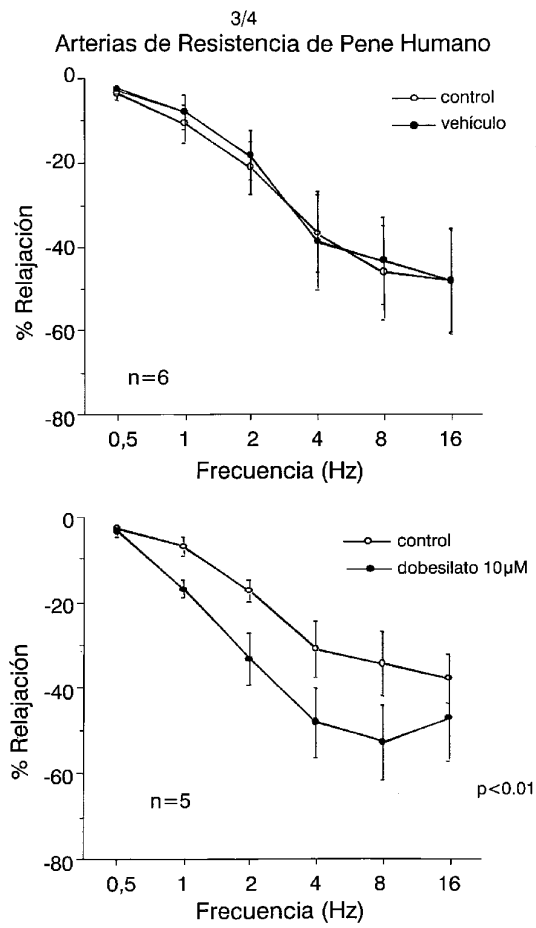


FIG.3

WO 03/004097

PCT/ES02/00325

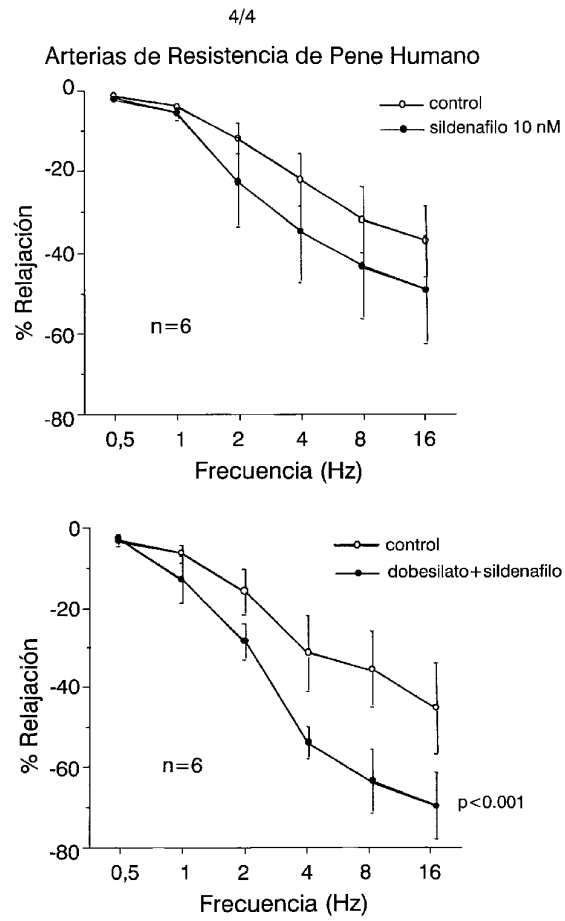


FIG.4

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/ES 02/00325
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <b>IPC 7 A61P15/10, A61K 31/185</b> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>IPC 7</b> Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9737647 A (LABORATORIOS DE DR. ESTEVE, S.A.) 16.10.1997. (16 October 1997) See the whole document, especially claims and page 1, line 13 -page 2, line 9.	1-4
A	FR 2511598 A (GAURI, K.K.) (25 February 1983) Page 1, lines 9-10; claim 1, lines 1-9.	1,2
A	WO 9829103 A (BIOGAL GYOGYSZERGYAR RT) 09.07.1998. Claims 5-8. (9 July 1998)	1,2
A	SU 1776408 A (ODESS PIROGOV INST.) 23.11.1992 (abstract) World Patents Index[on line]. London (United Kingdom): Derwent Publications, Ltd. [recovered on 23.08.2002]. Access n. 1993- 402392. (23 August 2002)	1,2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>30 August (30.08.2002)</b>		Date of mailing of the international search report <b>02 October 2002 (02.10.2002)</b>
Name and mailing address of the ISA/		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/ES 021/00325
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3681503 A (ESTEVE-SUBIRANA y col.) 01.08.1972. <b>See the whole document. ( 24 February 1981 )</b>	1,3
A	US 4252821 A (FARINE J.C. y SCHULTHESS, A.) 24.02.1981. <b>Abstract; column 1, lines 1-22. ( 01 August 1972 )</b>	1,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International Application No PCT/ES 02/00325	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9737647 A	16.10.1997	ES 2127132 A FR 2747040 A US 6147112 A US 6403643 A JP 2000508308 T AU 2693697 A NO 0984572 A	01.04.1999 10.10.1997 14.11.2000 11.06.2002 04.07.2000 29.10.1997 30.9.1998	
FR 2511598 A	25.02.1983	DE 3231284 A GB 2105587 A JP 58043924 A US 4511557 A	07.04.1983 30.03.1983 14.03.1983 16.04.1985	
WO 9829103 A	09.07.1998	US 5994411 A EP 0930879 A CA 2244907 A CN 1232390 A HU 9603631 A	30.11.1999 28.07.1999 09.07.1998 20.10.1999 28.09.1998	
SU 1776408 A	23.11.1992	NONE		
US 3681503 A	01.08.1972	GB 1322437 A FR 2060557 A DE 1949313 A SE 0374446 A NL 7013954 A CH 514213 A BE 754552 A AT 313036B B	18.07.1973 18.06.1971 08.04.1971 03.03.1975 01.04.1971 15.10.1971 18.01.1971 15.12.1973	
US 4252821 A	24.02.1981	JP 56092210 A	25.07.1981	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud internacional n° PCT/ES 02/00325
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
CIP <sup>7</sup> A61P15/10, A61K 31/185		
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA		
Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)		
CIP <sup>7</sup>		
Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda		
Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)		
EPODOC, WPI, MEDLINE, REGISTRY, CA, CIBEPAT		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 9737647 A (LABORATORIOS DE DR. ESTEVE, S.A.) 16.10.1997. Todo el documento, especialmente reivindicaciones y página 1, línea 13 - página 2, línea 9.	1-4
A	FR 2511598 A (GAURI, K.K.) 25.02.1983. Página 1, líneas 9-10; reivindicación 1, líneas 1-9.	1,2
A	WO 9829103 A (BIOGAL GYOGYSZERGYAR RT) 09.07.1998. Reivindicaciones 5-8.	1,2
A	SU 1776408 A (ODESS PIROGOV INST.) 23.11.1992 (resumen) World Patents Index [en línea]. Londres (Reino Unido): Derwent Publications, Ltd. [recuperado el 2002-08-23]. N° acceso 1993-402392.	1,2
<input checked="" type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos <input checked="" type="checkbox"/> Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo		
<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> <p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&amp;" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>		
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 30 Agosto 2002		Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 02 OCT 2002    02.10.02
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional. O.E.P.M. C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. n° de fax +34 91 3495304		Funcionario autorizado E. Albarrán n° de teléfono +34 91 3495595

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud internacional n° PCT/ES 021/00325
C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	US 3681503 A (ESTEVE-SUBIRANA y col.) 01.08.1972. Todo el documento.	1,3
A	US 4252821 A (FARINE J.C. y SCHULTHESS, A.) 24.02.1981. Resumen; columna 1, líneas 1-22.	1,4

Formulario PCT/ISA/210 (continuación de la segunda hoja) (julio 1998)

<b>INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL</b> Información relativa a miembros de familias de patentes		Solicitud internacional nº <b>PCT/ES 02/00325</b>	
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9737647 A	16.10.1997	ES 2127132 A FR 2747040 A US 6147112 A US 6403643 A JP 2000508308 T AU 2693697 A NO 0984572 A	01.04.1999 10.10.1997 14.11.2000 11.06.2002 04.07.2000 29.10.1997 30.9.1998
FR 2511598 A	25.02.1983	DE 3231284 A GB 2105587 A JP 58043924 A US 4511557 A	07.04.1983 30.03.1983 14.03.1983 16.04.1985
WO 9829103 A	09.07.1998	US 5994411 A EP 0930879 A CA 2244907 A CN 1232390 A HU 9603631 A	30.11.1999 28.07.1999 09.07.1998 20.10.1999 28.09.1998
SU 1776408 A	23.11.1992	NINGUNO	
US 3681503 A	01.08.1972	GB 1323437 A FR 2060557 A DE 1949313 A SE 0374446 A NL 7013954 A CH 514213 A BE 754552 A AT 513036B B	18.07.1973 18.06.1971 08.04.1971 03.03.1975 01.04.1971 15.10.1971 18.01.1971 15.12.1973
US 4252821 A	24.02.1981	JP 56092210 A	25.07.1981

Formulario PCT/ISA/210 (anexo-familias de patentes) (julio 1998)



## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 エステーベ - ソレル, ホセ

スペイン国, エー - 0 8 0 4 1 バルセロナ, アベニダ マレ デ デュー デ モントセラート  
, 2 2 1

(72)発明者 サエンス デ テハダ - ゴルマン, イニゴ

スペイン国, エー - 0 8 0 4 1 バルセロナ, アベニダ マレ デ デュー デ モントセラート  
, 2 2 1

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 JA09 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA81 ZC20 ZC75