



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0712478-3 B1



(22) Data do Depósito: 23/05/2007

(45) Data de Concessão: 23/03/2021

(54) Título: USO DE MATERIAL DE PLANTA OU EXTRATO DO MATERIAL DE PLANTA

(51) Int.Cl.: A61K 31/365; A61K 36/185.

(30) Prioridade Unionista: 25/05/2006 ZA 2006/004334.

(73) Titular(es): CSIR.

(72) Inventor(es): GERDA FOUCHÉ; ERIC KHOROMBI; VINESH JAICHARD MAHARAJ.

(86) Pedido PCT: PCT IB2007051951 de 23/05/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/138531 de 06/12/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/11/2008

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA SUBSTÂNCIA OU COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO OU PROFILÁTICO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL OU PARA A INTENSIFICAÇÃO DA LIBIDO EM UM PACIENTE HUMANO OU ANIMAL MASCULINO, USOS DE UMA SUBSTÂNCIA OU COMPOSIÇÃO E DE PELO MENOS UM COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. Um processo para a produção de uma substância ou composição para o tratamento terapêutico ou profilático da disfunção erétil ou para a intensificação da libido em um paciente humano ou animal masculino compreende a etapa de formular a substância ou a composição de pelo menos um material de planta e um extrato de material de planta de pelo menos uma espécie vegetal da família Geraniaceae.

“USO DE MATERIAL DE PLANTA OU EXTRATO DO MATERIAL DE PLANTA”

[0001] Esta invenção diz respeito ao tratamento da disfunção erétil e à intensificação da em um paciente humano ou animal masculino. Mais particularmente, a invenção diz respeito a uma substância ou composição para tal tratamento; ao uso de tal substância ou composição na fabricação de um medicamento ou preparação; a tal tratamento; a compostos úteis para tal tratamento e a derivados de tais compostos e a um método de tal tratamento.

[0002] Amplamente, a invenção fornece um processo para a produção de uma substância ou composição para o tratamento, por terapia ou profilaxia ou disfunção erétil e para a intensificação da libido em um paciente humano ou animal masculino, o processo que compreende a etapa de formular a substância ou a composição de pelo menos um material vegetal e um extrato de material vegetal de pelo menos uma espécie vegetal da família Geraniaceae.

[0003] A invenção também fornece o uso de uma substância ou composição na fabricação de um medicamento ou preparação para o tratamento terapêutico ou profilático da disfunção erétil ou para a intensificação da libido no corpo humano ou animal masculino, a substância ou a composição que compreende a formulação de pelo menos um dos materiais vegetais e um extrato de material vegetal de pelo menos uma espécie vegetal da família Geraniaceae

[0004] Os Exemplos de tais plantas incluem *M. angustifolia*, *M. alexandraensi*, *M. attenuate* (syn. *biflora*), *M. brevirostrata*, *M. belfastensis*, *M. burkeana* (syn. *glanulata*, *betschuanica*), *M. depressa*, *M. deserticola*, *M. drudeana*, *M. galpini*, *M. glandulosissima*, *M. glauca*, *M. grandifolia* (syn. *Lanceolate*), *M. heliotropioides*, *M. ignea*, *M. ignorata*, *M. l'heritieri*, *M. lanuginose*, *M. longipes*, *M. luederitziana*, *M. malvaeflora*, *M. multifida*, *M. namaensis*, *M. natalensis*, *M. nivea*, *M. obcordata*, *M. ovata* (syn. *emarginata*), *M. parvifolia*, *M. rehmi*, *M. rudatisii*, *M. senecioides* (syn. *Praemorsa*), *M. senegalensis* (syn. *trilobata*), *M. speciosa* L, *M. spinosa* (syn. *lobata*, *pilosa*), *M. stricta*, *M. transvaalensis* e *M. umbellata*.

[0005] O processo pode compreender formular a substância ou a composição pela redução do tamanho na forma particulada, por exemplo, por trituração (que

inclui moagem) e/ou corte, do material vegetal na forma de caules e/ou raízes e/ou flores e/ou sementes e/ou folhas. A trituração e/ou corte podem ser de material vegetal úmido, seguido, opcionalmente, pela secagem deste, por exemplo, pela secagem em forno. Em vez disso, a trituração e/ou corte podem ser de material vegetal seco, o processo incluindo opcionalmente a etapa de secagem do material vegetal antes da trituração e/ou corte. O processo pode então incluir a embalagem do material vegetal triturado seco em sacos porosos da natureza de sacos de chá ou formulação do material vegetal particulado, após a redução de tamanho, em grânulos, tabletes, cápsulas, pulverizações orais, cremes ou loções. Naturalmente, o tamanho de partícula ao qual o material vegetal é reduzido será selecionado de acordo com a sua adequabilidade para o produto pretendido final.

[0006] Em vez disso, a formulação pode compreender a extração da substância ou a composição do material vegetal submetendo-se o material vegetal, que foi substancialmente submetido a uma redução de tamanho anterior, para a extração do solvente usando-se um solvente adequado, para obter um extrato de solvente contendo uma substância ou uma composição. Mais uma vez, o material vegetal submetido à extração pode estar úmido ou pode ser secado, sendo submetido a uma etapa de secagem opcional anterior à extração. Se desejado, após a extração, o solvente pode ser removido para deixar um extrato seco que compreende a substância ou a composição.

[0007] O extrato pode ser selecionado desta maneira a partir de extratos orgânicos ou aquosos. O extrato pode ser selecionado de extratos orgânicos produzidos pela extração de material vegetal com um solvente orgânico selecionado do grupo que consiste de éter dietílico, éter isopropílico, metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, hexano e misturas adequadas de dois ou mais dos mesmos ou misturas dos mesmos com água e extratos aquosos produzidos pela extração de material vegetal com água. Os exemplos incluem misturas de metanol/diclorometano e misturas de metanol/água, respectivamente em taxas de volume, por exemplo, de 1:1 e 9:1.

[0008] Em vez disso o extrato pode ser um extrato orgânico produzido pela

extração de material vegetal com um fluido supercrítico. O fluido supercrítico o fluido pode ser dióxido de carbono.

[0009] O extrato de solvente, na forma de uma solução ou após a secagem, por exemplo, por evaporação de solventes orgânicos em pressão atmosférica (incluindo solventes de fluido supercrítico), em uma pressão reduzida dependendo da temperatura e da pressão ambientes (solventes orgânicos), ou por secagem por congelamento ou secagem por pulverização (solventes aquosos), pode ser refinado e/ou separado em constituintes ou compostos individuais, usando-se uma técnica adequada tal como divisão solvente/solvente e/ou separação cromatográfica.

[0010] O processo pode, como indicado acima, pode realizar a extração do solvente no material vegetal na forma finamente dividida, após ser submetido à redução do tamanho, para o propósito de facilitar a extração de solvente subsequente, por exemplo, pela trituração ou moagem úmida ou seca, para ter um tamanho de partícula de na maioria 6000 pm, preferivelmente na maioria 5000 pm.

[0011] Para o propósito da invenção, a extração de solvente a frio em temperatura ambiente, mostrou-se ser adequada nos ditos 15 a 30° C, mas a invenção considera que a possibilidade da extração a quente em temperaturas elevadas de até 100° C não é excluída.

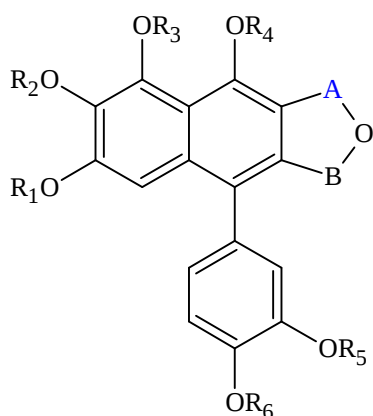
[0012] O requerente realizou o presente processo, em particular em plantas das espécies *Monosonia angustifolia* identificadas como tais pela África do Sul National Biodiversity Institute (SANBI) in Pretoria, África do Sul. As plantas do gênero *Monosonia* são membros da família Geraniaceae e *M. angustifolia* é uma erva perene com flores cor de rosa de cinco pétalas cuja distribuição geográfica está nos pastos abertos por toda África do Sul. Uma amostra herbária foi depositada no SANBI em Pretória sob o Genspec. N° 39250002. Os extratos obtidos de *Monosonia angustifolia*, em particular, extratos de solventes usando-se uma mistura de metanol/diclorometano como o solvente, mostrou-se promissor para o tratamento da disfunção erétil e intensificação da libido em pacientes masculinos.

[0013] O fracionamento de extratos solventes orgânicos, tais como diclorometano ou 1:1 em volume de extratos de solvente de metanol/diclorometano,

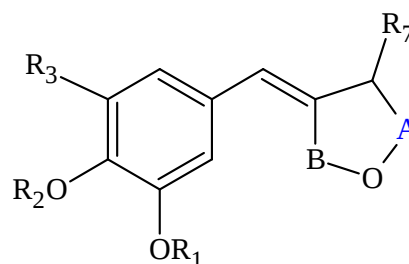
por exemplo, pela divisão de divisão de solvente/solvente seguido por cromatografia de coluna, isolou cinco compostos acreditados serem ativos no tratamento ou profilaxia da disfunção erétil e/ou intensificação da libido. O processo pode, consequentemente incluir o isolamento de compostos ativos a partir dos extratos, por exemplo, pelo fracionamento, tal como por cromatografia, por exemplo, cromatografia de coluna, seguido pela recombinação dos compostos ativos.

[0014] O produto acabado pode, desta maneira, estar na forma de uma combinação dos compostos ativos e/ou os outros ingredientes químicos que estão presentes no extrato vegetal. Os compostos ativos podem ser extraídos, como indicado acima, pelas técnicas de extração que incluem extração aquosa, extração de solvente orgânico e extração de fluido super-crítico ou métodos de extração química relacionada, seguido pela secagem (remoção do solvente de extração) pela secagem por pulverização, secagem por congelamento ou evaporação. O extrato pode ser então separado pela divisão solvente-solvente ligado com técnicas de separação cromatográfica para dar os compostos ativos. Os compostos ativos podem ser formulados, por exemplo, e em particular, em tabletes, cápsulas e pulverizações orais adequadas.

[0015] De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido o uso de pelo menos um composto selecionado dos compostos das fórmulas (1) e (2)



(1)



(2)

em que

R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 são independentemente selecionados de H e alquila C1-4 e R_3 é independentemente selecionado de H e Oalquila C1-4 ou

R_1 e R_2 juntos formam CR_8R_9 em que R_8 e R_9 são independentemente selecionados de H e alquila C1-4 e R_3 - R_6 são como definidos acima ou

R_5 e R_6 juntos formam CR_8R_9 em que R_8 e R_9 são independentemente selecionados de H e alquila C1-4 e R_1 - R_4 são como definidos acima e

A é CH_2 e B é CO ou

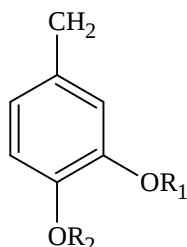
B é CH_2 e A é CO e

R_7 é CH_2 -arila

[0016] na fabricação de um medicamento para o tratamento por terapia ou profilaxia da disfunção erétil ou para a intensificação da libido em um paciente humano ou animal masculino.

R_1 , R_2 e R_4 - R_6 pode ser selecionado de Me e H e R_8 e R_9 pode ser H.

[0017] O substituinte CH_2 -arila pode ser



em que R_1 e R_2 são como definidos acima.

[0018] Em particular, os compostos da fórmula (1) e (2) pode ser selecionado de

9-(1',3'-benzodioxol-5'-il)-4,5,6,7-tetrametoxinafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona (Composto 3)

9-(1',3'-benzodioxol-5'-il)-4,6,7-trimetoxinafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona (Composto 4)

9-(3',4'-dimetoxifenil)-4-hidróxi-6,7-metilenodioxinafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona (Composto 5)

3-(1',3'-benzodioxol-5'-ilmetileno)-4-(3'',4''-dimetoxibenzil)-diidrofuran-2(5H)-ona (Composto 6)

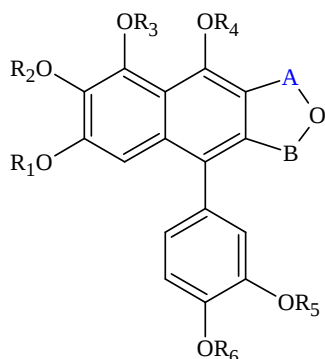
4-(3',4'-dimetoxifenil)-9-metóxi-6,7-metilenodioxinafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona
(Composto 7)

[0019] Estes compostos também são denominados 5-metoxijusticidina A (composto 3), justicidina A (composto 4), chinensinaftol (composto 5), suchilactona (composto 6) e éster metílico de retrochinensinaftol (composto 7).

[0020] A invenção estende-se a uma composição farmacêutica para o tratamento terapêutico ou profilático da disfunção erétil ou para a intensificação da libido no corpo humano ou animal masculino, a composição compreendendo a formulação de pelo menos um dos materiais vegetais e um extrato de material vegetal de pelo menos uma espécie vegetal da família Geraniaceae.

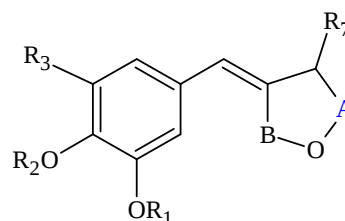
[0021] O material vegetal e o extrato pode ser como descrito anteriormente.

[0022] A invenção estende-se a uma composição farmacêutica para o tratamento por terapia ou profilaxia da disfunção erétil ou para a intensificação da libido em um paciente humano ou animal masculino, a composição inclui pelo menos um composto selecionado de compostos da fórmula (1) e (2).



(1)

(2)



em que

R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ são independentemente selecionados de H e alquila C1-4 e R₃ é independentemente selecionado de H e Oalquila C1-4 ou

R₁ e R₂ juntos formam CR₈R₉ em que R₈ e R₉ são independentemente selecionados de H e alquila C1-4 e R₃-R₆ são como definidos acima ou

R₅ e R₆ juntos formam CR₈R₉ em que R₈ e R₉ são independentemente selecionados

de H e alquila C1-4 e R₁-R₄ são como definidos acima e

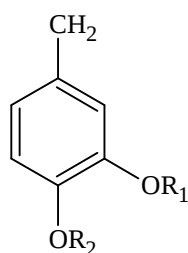
A é CH₂ e B é CO ou

B é CH₂ e A é CO e

R₇ é CH₂-arila.

R₁, R₂ e R₄-R₆ pode ser selecionado de Me e H e R₈ e R₉ pode ser H.

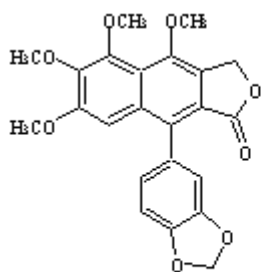
[0023] O substituinte CH₂-arila pode ser



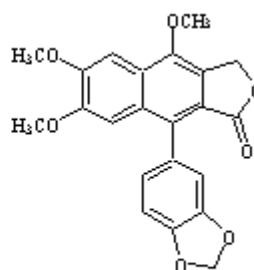
em que R₁ e R₂ estão de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 inclusive.

[0024] Os compostos da fórmula (1) e (2) podem ser selecionados dos compostos de (3) a (7).

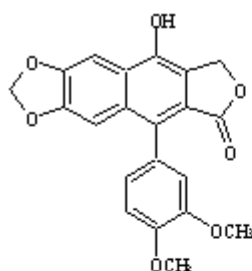
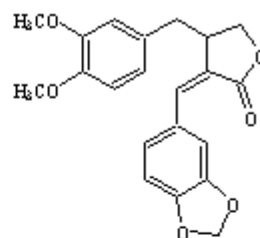
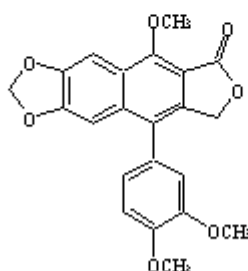
[0025] As estruturas dos compostos de 3 a 7 são apresentadas abaixo



3: 5-Metoxijusticidina A



4: Justicidina A

**5: Chinensinafiol****6: Suchilactona****7: Éter metílico de retrochinensinafiol**

[0026] A elucidação das estruturas dos Componentes 3 a 7 isolados, que foram isolados por cromatografia de coluna a partir de uma amostra obtida do material vegetal de *Monsonia angustifolia* pela extração do solvente usando-se uma mistura 1:1 em volume de material/diclorometano, seguido por secagem, divisão entre uma mistura de metanol/água 90:10 e hexano, depois dividindo a camada metanol/água assim obtida com diclorometano e evaporando-se a camada de diclorometano, foi fundamentada essencialmente na análise espectral. Os dados espectrais ^1H e ^{13}C RMN (ressonância nuclear magnética) forneceram o primeiro estágio na caracterização dos compostos. Quando necessário, os métodos de RMN bi-dimensionais homonucleares e heteronucleares avançados tais como COSY (espectroscopia de correlação de próton), HMQC (correlação de quantum múltiplo heteronuclear) e HMBC (correlação de ligação múltipla heteronuclear) foram aplicados para atingir as indicações completas das correlações ^1H e ^{13}C dos compostos isolados. A partir do sub-espectro de sequência de pulso DEPT desacoplado do próton (intensificação sem distorção por transferência de polarização), carbonos protonados podem ser denominados de acordo com sua multiplicidade. Os dados experimentais de mudança química ^{13}C e ^1H resultantes dos

compostos ativos isolados 3 a 7 estão dispostos nas Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5 abaixo.

[0027] Para confirmar as figuras estabelecidas desta maneira, os dados de mudança química foram comparados com os dados dos compostos previamente identificados e conhecidos on-line ou usando-se bancos de dados estruturais. As estruturas dos cinco compostos foram elucidadas como os aril naftaleno lignanos que são biossinteticamente formados fundindo pelo menos duas unidades de fenil propanila (C6-C3). O composto 3 foi claramente identificado como previamente isolado a partir da planta *Justicia procumbens* e é conhecido como 5-Metoxijusticidina A (Siani, Antonio C et al Journal of Natural Products, 61(6), 796-797, 1998) com uma fórmula molecular $C_{23}H_{20}O_8$ e um íon molecular correspondente em m/z 424 $[M]^+$. O Composto 4 foi identificado como Justicidina A com m/z 394 $[M]^+$ (fórmula molecular $C_{22}H_{18}O_7$). Este composto é um dos lignanos mais comumente conhecidos em plantas (M. Okigawa et al, Tetrahedron, 26, 4301 - 4305, 1970, L. Badheka et al, Phytochemistry, 25(2), 487 - 489 1986). O Composto 5, é comumente conhecido como Chinensinaftol e este foi previamente isolado a partir do *Justicia procumbens* (Z. Horii et al Chemical Communications, 653, 1968). Uma carga de massa de m/z 380 foi obtido para este composto, cuja carga de massa está de acordo com a fórmula molecular proposta de $C_{21}H_{16}O_7$. O composto 6 (fórmula molecular $C_{21}H_{20}O_6$) foi observado ter m/z 368 $[M]^+$ e este foi indicado na mesma Suchilactona com base na literatura e comparação dos dados espectrais de RMN com os dados publicados autenticados (S. Ghosal et al, Phytochemistry, 13, 1933, 1974, Biswanath Das e Ratna Das, Phytochemistry, 40(3), 931 - 932, 1995). Composto 7 (fórmula molecular $C_{22}H_{18}O_7$) foi elucidado como éter metílico de retrochinesinaftol em conjunção com os dados espectrais (Z. Horii et al, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 19(3), 535 - 537, 1971) e um íon molecular $[M]^+$ de m/z 394 foi obtido.

[0028] A invenção estende-se ao uso de uma substância ou composição na fabricação de um medicamento ou preparação para o tratamento terapêutico ou profilático da disfunção erétil e para intensificação da libido, no corpo humano ou animal masculino, a substância ou a composição que compreende a formulação

obtida a partir do material vegetal de uma planta do gênero *Monsonia*, em particular *Monsonia angustifolia*.

[0029] A invenção também estende-se ao uso de uma substância ou composição na fabricação de um medicamento ou preparação para o tratamento terapêutico ou profilático da disfunção erétil e para intensificação da libido no corpo humano ou animal masculino, a substância ou a composição que compreende pelo menos um composto selecionado do grupo que consiste de Composto 3, Composto 4, Composto 5, Composto 6 e Composto 7 como identificado acima.

[0030] A substância ou a composição podem compreender uma pluralidade dos ditos Compostos 3, 4, 5, 6 e 7 e para isto, pode compreender um ou mais derivados dos ditos Compostos 3, 4, 5, 6 e 7.

[0031] A invenção também estende-se às substâncias e composições para o tratamento, por terapia e profilaxia, da disfunção erétil e para a intensificação da libido no corpo humano ou animal masculino, as substâncias ou composições que compreendem formulações, em particular extratos de solvente (e os compostos ativos contidos nestes), obtidos a partir de material vegetal de plantas do gênero *Monsonia*.

[0032] Mais particularmente, a invenção estende-se a uma substância ou composição para o uso em um método de tratamento da disfunção erétil e para a intensificação da libido, no corpo humano ou animal masculino, pela administração de uma quantidade eficaz da dita substância ou composição ao corpo humano ou animal, a dita substância da composição formando parte da formulação, em particular, um extrato vegetal, obtido a partir do material vegetal de uma planta que é um membro do gênero *Monsonia*.

[0033] A substância ou a composição pode compreender pelo menos um dos Compostos 3 a 7 identificados acima ou pelo menos um derivado deste. Preferivelmente a substância ou a composição compreendem todos os compostos de 3 a 7 identificados acima e, opcionalmente, um ou mais derivados destes.

[0034] A invenção ainda estende-se uma substância ou composição para o uso em um método de tratamento por terapia ou profilaxia da disfunção erétil e para

a intensificação da libido, no corpo humano ou animal masculino, pela administração de uma quantidade eficaz da dita substância ou composição ao corpo humano ou animal, a substância ou a composição que compreende pelo menos um de Compostos 3 a 7 identificados acima.

[0035] A substância ou composição pode compreender uma pluralidade de e preferivelmente todos os ditos Compostos 3 a 7 e estes podem compreender um ou mais derivados destes.

[0036] Os um ou mais dos Compostos 3 a 7 ou os derivados destes, podem estar presentes na substância ou na composição em uma concentração ou proporção totais de pelo menos 5% em massa, preferivelmente pelo menos 10% em massa e mais preferivelmente pelo menos 20% em massa.

[0037] Em particular a substância ou a composição pode estar em uma forma selecionada de partículas do material vegetal que foi submetido à redução de tamanho e contido opcionalmente em sacos porosos da natureza de sacos de chá ou na forma de tabletes, cápsulas, pulverizações orais, xaropes e possivelmente tinturas herbáceas. Desta maneira, a substância ou a composição pode ser para o uso em um método de tratamento ou profilaxia ou um método de intensificação, em que a substância ou a composição é administrada na forma de dosagem única. Preferivelmente, a administração da substância ou da composição ocorre tal como para atingir uma concentração de soro total eficaz por massa dos ditos um ou mais dos Compostos de 3 a 7 identificados acima ou um ou mais derivados destes, no corpo humano ou animal. Mais particularmente, a administração da substância ou da composição pode estar em uma taxa de dosagem diária eficaz, a taxa sendo dependente da massa corporal do paciente.

[0038] A invenção ainda estende-se a novos derivados de acordo com qualquer um dos Compostos de 3 a 7 identificados acima que podem ser obtidos a partir do extrato de uma planta do gênero *Monsonia*, em particular *Monsonia angustifolia*.

[0039] A invenção, além disso, estende-se a um método de tratamento por terapia ou profilaxia da disfunção erétil e para a intensificação da libido, no corpo

humano ou animal masculino, o método que compreende administrar a um paciente humano ou animal, uma quantidade eficaz de uma substância ou composição que compreende um extrato do gênero de uma planta *Monsonia*, em particular *M. angustifolia*.

[0040] A invenção além disso, estende-se também a um método de tratamento por terapia ou profilaxia da disfunção erétil e para a intensificação da libido, no corpo humano ou animal masculino, o método compreendendo administrar a um paciente humano ou animal, uma quantidade eficaz de uma substância ou composição que compreende pelo menos um dos Compostos de 3 a 7 identificado acima.

[0041] A substância ou a composição pode compreender uma pluralidade, preferivelmente todos os ditos Compostos de 3 a 7.

[0042] A administração da dita substância ou composição pode ocorrer na forma de dosagem única. Em particular, a administração da dita substância ou composição pode ocorrer tal como para atingir uma concentração de soro total eficaz por massa ou um ou mais dos ditos Compostos de 3 a 5, no corpo humano ou animal. Mais particularmente, a substância ou a composição pode ser administrada em uma taxa de dosagem diária eficaz, a taxa sendo dependente da massa corporal do paciente.

[0043] Como descrito em mais detalhes a seguir, a presente invenção fornece um tratamento derivado de planta para aliviar a disfunção erétil e para intensificar a libido em um paciente masculino. As substâncias ou as composições da presente invenção foram demonstradas serem eficazes na intensificação da libido de ratos macho em termos de um denominado modelo de frequência/gestação do parceiro (MFM). A partir desta intensificação da libido, pode ser inferido que as substâncias e composições da presente invenção também será eficaz no alívio da disfunção erétil em um paciente masculino.

[0044] A invenção será agora descrita por meio de exemplos ilustrativos não limitantes, com referência aos seguintes Exemplos trabalhados:

[0045] EXEMPLO 1

[0046] Os extratos foram preparados do material da planta a partir das espécies de planta *M.angustifolia*, identificado como tal pelo SANBI em Pretoria. O material da planta compreende as raízes, hastes, folhas e flores púrpura, a partir dos quais o material da planta dos extratos foram preparados.

[0047] As divisões líquido-líquido do extrato produziram hexano, frações de diclorometano e água. Com base na inibição PDE 5, a fração de diclorometano mostrou uma melhora de 20% na atividade comparado ao extrato bruto original. Uma cromatografia de coluna repetida em frasco de gel de sílica permitindo o isolamento de cinco compostos que foram identificados como lignanos de naftaleno arila 3 a 7, que são formados biossinteticamente de duas unidades de propanila fenila (C₆-C₃).

[0048] Caracterização de 5-metoxijusticidina A (3)

[0049] 5-Metoxijusticidina A (3) foi isolado como um sólido amorfo branco. Um pico de íon molecular a m/z 425,4 correspondente ao [M+1]⁺ LRESIMS no positivo e a m/z 424 em AutoSpec ETOF EI⁺ que são apontados a fórmula molecular C₂₃H₂₀O₈. O espectro UV foi obtido de um detector de série diodo (DAD) e as absorções foram observadas a λ 365, 263 e 237 nm.

[0050] No espectro ¹H RMN de 3 (Tabela 1) a presença de um grupo metilenodióxi, δ_H 6,02 (1 H, d) e δ_H 6,07 (1 H, d) com uma ligação muito pequena de J 1,3 Hz foi observado. O outro singlete de metileno observado um δ_H 5,41 é característico do grupo de metileno observado em um anel de penta-lactona de lignanos. Quatro singletos determinado aos grupos metoxila e foram observados a δ_H 3,4, 3,95, 3,97 e 4,01. Um singlete de próton aromático foi observado por H-8 a δ_H 6,94. Três prótons aromáticos foram observados exibindo a ligação orto (J = 7,9 Hz) e ligação meta (J = 1,6 Hz) que são consistentes com um grupo fenila tri-substituído 1,3,4.

[0051] O espectro ¹³C RMN mostrou 23 sinais de ressonância. Quatro sinais podem ser imediatamente determinados por quatro carbonos de metoxila ressonantes sendo 55,8, 61,4, 62,4, e 62,0. A multiplicidade de outros sinais de carbono foi obtida do

espectro DEPT que mostrou 10 sinais de carbono protonados, dois destes sendo CH₂ e quatro foram CH, separado a partir do quarto que já foi determinado como grupos metóxi. Existe também a evidência de um grupo carbonila a ser δ_c 169,5, que é característico da funcionalidade da lactona no anel de cinco membros filamentados. O C-3 também não foi observado na região aromática e foi determinado pelo grupo de metileno a ser δ_c 66,5 ligado à formação de carbonila da lactona. A estrutura foi confirmada pelas correlações $^1J_{CH}$ observada em um experimento HMBC.

[0052] 5-Metoxijusticidina A 3 foi previamente isolada por Siani et al. a partir de madeira de *Protium unifoliolatum*ⁱ. Neste artigo, alguns dos sinais de RMN não foram determinados corretamente (C-9, C-9a, C-8, e C-8a) e foram capazes de determinar com a ajuda dos experimentos 2D. O autor reconhece o dano indicado e deste modo a indicação proposta pode ser tornada como correta.

Tabela 1: Dados de RMN * de 5-metoxijusticidina A (3) em CDCl₃

C	δ_c	δ_H (J em Hz)	Correlações $^1J_{CH}$ HMBC
1	169,5		
3	66,5	5,41 (s)	C-1, C-4, C-9a
3a	120,7		
4	149,1		
4a	122,2		
5	148,1		
6	144,9		
7	153,1		
8	103,7	6,94(s)	C-4a, C-6, C-9
8a	133,5		
9	135,6		
9a	129,9		
4-OCH ₃	62,0	3,97 (s)	C-4
5-OCH ₃	62,4	3,95(s)	C-5
6-OCH ₃	61,4	4,01(s)	C-6
7-OCH ₃	55,8	3,74(s)	C-7

2'	101,2	6,02, 6,07 (d, 1,4; C-7a', C-3a'	
		d, 1,4)	
3a'	147,6		
4'	110,6	6,78 (d, 1,3)	C-6', C-9, C-7a'
5'	128,5		
6'	123,6	6,75, 6,76 (dd, 1,6, C-4', C-9, C-7a'	
		7,9)	
7'	108,3	6,92, 6,94 (d, 7,9)	5', C-3a'
7a'	147,5		

¹³C RMN (125,7 MHz) e ¹H RMN (500 MHz).

[0053] Caracterização de justicidina A (4)

[0054] Este composto foi isolado como flocos de amorfos brancos. O espectro ¹H RMN de 4 foi similar aquele de 3. A diferença principal foi que o espectro de 4 exibiu uma presença de apenas três grupos metóxi (δ H 3,79, 4,04, 4,11) em vez de quatro como por 3. Um metóxi a C-5 foi substituído por uma ressonância de próton a δ H 7,52. A ausência observada da ligação entre as duas ressonâncias de prótons a δ H 7,52 e 7,04 sugeriu uma conexão entre estas. O sinal de metileno a δ H 5,51 que forma parte do anel de furanona ainda está presente como foi os três prótons aromáticos que formaram o grupo fenila tri-substituído 1, 3, 4. Um par de dupletos de prótons com ligação de muitas semanas (δ H 6,02 e 6,06 com um valor J_{HH} de 0,9 Hz) foi observado para o substituinte metilenodióxi.

[0055] Vinte e dois sinais ¹³C RMN foram observados que estão em complacência com menos um grupo metóxi. Os três grupos metóxi foram determinado a ser δ c 55,8, 56,1 e 59,7. Um sinal carbonila foi observado em campo baixo ser δ c 169,5. A formação de parte do grupo de metileno do anel de furanona foi determinado a ser δ c 66,6. O sinal de carbono metilenodióxi foi observado a ser δ c 101,2. O resto dos sinais de carbono foram observados para suportar a armação da estrutura com a mesma origem de substituição como por 5-metoxijusticidina A (3).

[0056] Justicidina A (4) mostrou um pico de íon molecular de m/z 395,4 no

modo positivo ESIMS correspondente ao $[M+1]^+$ e a fórmula molecular $C_{22}H_{18}O_7$. No espectro UV deste composto como obtido a partir de um detector de série diodo que tem uma forte absorção máxima a 261,7 nm. Este composto é amplamente distribuído dentro das espécies diferentes de *Justicia* e que tem sido amplamente estudada antes pela atividade anti-viralⁱⁱ, anti-plaquetaⁱⁱⁱ e citotóxica^{iv} mas não para a atividade relatada aqui.

[0057] Os dados de RMN publicado pela justicidina A^{vi,vii} suportada a uma designação estrutural de justicidina A (4).

Tabela 2: Dados de RMN da justicidina A (4) em $CDCl_3$

C	δ_c	Dept, & HMQC	$\delta_H(J_{HH}$ em Hz)	COSY	Correlações $^1J_{CH}$ HMBC
1	169,5	C=O			
3	66,6	CH ₂	5,51		C-9a, C-4, C-1
3a	119,3	C			
4	147,8	C			
4a	126,0	C			
5	100,6	C	7,52	6-OCH ₃	
6	151,6	C			
7	150,4	C			
8	106,2	CH	7,04	7-OCH ₃	C-4a, C-9, C-6
8a	130,7	C			
9	134,4	C			
9a	124,5	C			
4-OCH ₃	59,7	OCH ₃	4,11		C-4
6-OCH ₃	56,1	OCH ₃	4,04		C-6
7-OCH ₃	55,8	OCH ₃	3,79		C-7
2'	101,2	CH ₂	6,02, 6,06		C-7a', C-

			(d, 1,0)	3a'
3a'	147,5	C		
4'	110,8	CH	6,8 (s)	C-6', C-9, C-7a'
5'	128,5	C		
6'	123,6	CH	6,76, H-7' 6,78(dd, 7,9, 1,4)	C-4', C-9, C-7a'
7'	108,2	CH	6,92, 6,94 H-6' (d, 7,9)	C-5', C-3a'
7'a	147,4	C		

¹³C RMN (125,7 MHz) e ¹H RMN (500 MHz)

[0058] Caracterização de chinensinaftol (5)

[0059] O composto 5 é comumente conhecido como chinensinaftol e foi previamente isolado de *Justicia procumbens* e testado por propriedades anti-plaqueta como documentado por Z. Horii et al 1968.^{viii}

[0060] Uma massa para uma razão de carga (m/z) de 381,4 observado em LRESIMS no modo positivo foi determinado pelo pico de íon molecular [M+1]⁺, que é em consentimento com a fórmula C₂₁H₁₆O₇. O plano máximo UV deste composto a partir do espectro DAD mostrou uma absorção a 322,0, 266,4 e 228,8 nm, que é característica de moléculas de naftaleno arila.

[0061] O composto 5 foi purificado pela cromatografia em gel de sílica em frasco e visualização sob faixas longas UV 254 nm dando uma mancha de cor púrpura e uma cor azul fluorescente muito intensa quando vista a 366 nm. Como obtido como uma substância de amorfo branco que pode não ser recolocado para dissolver em apenas um solvente simples. Deste modo, foi dissolvido em uma mistura de CDCl₃ e MeOH-d₄ por experimentos RMN e os dados obtidos são coletados na Tabela 6.3.

[0062] Os dados ¹H RMN mostraram um singlete a δ_H 5,35 que pode ser determinado ao grupo de metileno lactona e uma ressonância a δ_H 6,15 (s, H-10)

que é característico de um grupo metilenodióxi, e dois grupos metoxila parecendo como singletos a δ_H 3,71 e 3,84. Na prévia duas estruturas (3 e 4), os grupos metilenodióxi foram ligados o anel C e os grupos metóxi ao anel A. Entretanto, "as correlações $^1J_{CH}$ observadas no experimento HMBC, indicado que neste composto, o grupo de metileno é um anel A e os substituintes metóxi no anel B. os três prótons de anel C aromático formando uma característica de sistema ABX de tri-fenila substituída como foi observado para os lignanos 3 e 4. Estes prótons ressonados a δ_H 6,83 (H-2', d, 8,24), 6,77 (H-6', dd, 2,07 & 8,03), 7,05 (H-5', d, 8,24) e suas ligações foram suportados pelas correlações COSY 2D.

Tabela 3: Dados de RMN * de Chinensinaftol (5) em $CDCl_3$ & CD_3OD

C	δ_C	Dept, & HMQC	$\delta_H(J$ em Hz)	COSY	Correlações $^1J_{CH}$ HMBC
1	169,4	C=O			
3	66,4	CH ₂	5,35 (s)		C-1, C-9a, C-4
3a	119,0	C			
4(-OH)	145,1	C			
4a	124,6	C			
5	97,9	CH	7,61 (s)		C-8a, C-4, C-7
6	148,6	C			
7	148,0	C			
8	102,5	CH	6,85 (s)		C-4a, C-6, C-9
8a	131,0	C			
9	130,3	C			
9a	122,3	C			
10	101,9	CH ₂	6,15 (s)		C-6, C-7

1'	127,5	C			
2'	114,2	CH	6,83 2,1)	(d, H-6'	C-4', C-6', C-9
3'	148,2	C			
4'	148,3	C			
5'	111,2	CH	7,05 8,2)	(d, H-6'	C-1', C-3'
6'	122,5	CH	6,77 2,1 & 8,0)	(dd, H-5', H-2'	C-2', C-3', C-9
3'-OCH ₃	55,5	OCH ₃	3,71 (s)		C-3'
4'-OCH ₃	55,4	OCH ₃	3,84 (s)		C-4'

* ¹³C RMN (100,6 MHz) e ¹H RMN (400 MHz)

[0063] Os dados do espectro ¹³C RMN com 21 carbonos suportam a estrutura proposta de 5 e os dados obtidos da massa espectral. O C-1 carbonila do anel de lactona e o grupo de metileno C-3 na mesma ressonância do anel foram determinados a ser δ_c 169,4 e 66,4 respectivamente. Outros sinais importantes foram os dois grupos metóxi que ressonaram em δ_c 55,4 e 55,5 e o metilenodióxi C-10 que ressonaram em δ_c 101,9.

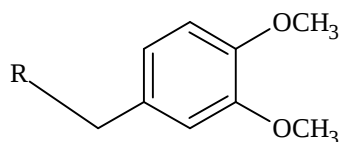
[0064] Na base dos dados espectrais e as correlações de suporte observado nos experimentos 2D RMN, o composto 3 foi identificado como chinensinaftol.

[0065] Caracterização de suchilactona, 6

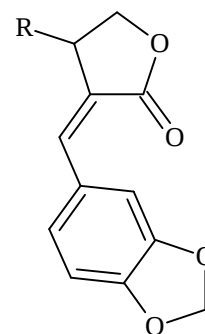
[0066] O cristalino e amarelado 6 foi isolado a partir de extrato de metanol-diclorometano de *M. angustifolia* e este dado espectral é coletado na Tabela 6,4. A estrutura foi deduzida com a ajuda das correlações 2D RMN que a informação fornecida à origem de conectividade C-H. A estrutura proposta também foi confirmada pela comparação pelos dados da literatura.^{ix}

[0067] ESIMS (+) do composto 6 mostrou um pico de íon molecular de m/z 368 que corresponde com uma fórmula molecular de C₂₁H₂₀O₆. Na massa espectral, os fragmentos foram observados a m/z 151, que foi determinado pelo fragmento 6,1 e a m/z 217 determinada pelo fragmento 6.2.

[0068] Dois grupos metóxi foram observados no ^1H RMN espectral a δ_{H} 3,84 e 3,86 como singletos. Em contraste com os outros compostos foram apenas um anel de 1,3,4-tri-fenila substituída foi observado, no ^1H RMN espectral de 6, uma segunda série de prótons ABX estão presentes. Adicionalmente, um próton olefínico foi observado a δ_{H} 7,50.



6.1



6.2

Tabela 4: Dados de RMN * de Suchilactona (6) em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H} (J em Hz)	Dept, & HMQC	COSY	Correlações $^1\text{J}_{\text{CH}}$ HMBC
2	172,5		C=O		
3	126,1		C		
4	40,1	3,75 (m)	CH	H-7'', H-5	C-8', C-2, C-1''
5	69,8	4,26 (m)	CH ₂	H-4	C-7'', C-3, C-2
2'	101,7	6,02 (d, 1,9)	CH ₂		C-3a', C-7a
3a'	148,4		C		
4'	126,3	7,08 (s)	CH		C-6', C-7a', C-8'
5'	128,3		C	H-6'	
6'	108,5	7,06 (s)	CH	H-7', H-4'	C-4', C-8',

					C-7a'
7'	108,8	6,87	(dd, CH 8,5, 1,9)	H-6'	C-5', C-3a'
7a'	149,2		C		
8'	137,2	7,50	(d, CH 1,9)		C-4', C-6', C-2, C-4
1''	130,4		C		
2''	120,9	6,73	(dd, CH 2,0, 8,2)		C-4'', C-6'', C-7''
3''	149,2		C		
4''	148,1		C		
5''	111,5	6,85	(d, CH 8,1)	H-6''	C-1'', C-3''
6''	112,2	6,69	(d, CH 2,0)		C-2'', C-4'', C-7''
7''	37,7	2,63	(dd, CH ₂ 14,13, 4,31); 3,01 (dd 14,12, 10,02)	H-4	C-3, C-5, C-2'', C-6''
4''-OCH ₃	55,9	3,86 (s)	OCH ₃		C-4''
3''-OCH ₃	55,9	3,84 (s)	OCH ₃		C-3''

* ¹³C RMN (100,6 MHz), ¹H RMN (400 MHz)

[0069] A partir das correlações COSY foi observado que os prótons a H-4 ligados com aqueles prótons nas posições H-5 e H-7''. Estas correlações chave são mostradas na Figura 6,4 e estas são representadas por setas em vermelho. As outras correlações observadas foram H-6' a H-4' e H-7' e também no anel C aqui foi uma correlação forte entre H-5'' e H6''.

[0070] O ¹³C RMN do composto 6 mostrou 21 sinais de carbono com dois grupos metóxi sobreposto a ser δ_c 55,9. O carbonila no anel de lactona ressonou em

δ_c 172,5 e o grupo de metileno no mesmo anel parece ser δ_c 69,8. A ligação dupla de exocíclico do anel de lactona mostrou picos de ressonância a ser δ_c 126,1 e 137,2 pelos carbonos a C-3 e C-8', respectivamente. O carbono metileno a C-7" foi determinado ao sinal a ser δ_c 37,7. O grupo metilenodióxi a C-2' mostrou este pico de ressonância a ser δ_c 101,7. O DEPT espectral foi usado para indicar a multiplicidade das ressonâncias dos carbonos. Dois picos metóxi de sobrepostos, três CH₂ e oito picos CH, levam a permanecer oito sinais de carbono a ser determinado como átomos de carbono quaternário.

[0071] Caracterização de éter metílico retrochinesinaftol, 7

[0072] O composto 7 (C₂₂H₁₈O₇) foi identificado como éter metílico retrochinesinaftol.^x Uma razão massa-carga m/z 395,4 [M+1]⁺ (ESIMS) como obtido, que suporte a fórmula molecular de C₂₂H₁₈O₇. A estrutura do composto é similar aquele de 5 com a diferença que o metileno e os grupos carbonila do anel de lactona são trocadas ao redor e que o grupo hidroxila na posição C-4 foi agora substituído por um grupo metóxi.

Tabela 5: Dados de RMN* do composto 7 em CDCl₃

C	δ_c	Dept, & HMQC	δ_H (J em Hz)	COSY	Correlações ^{>1} J _{CH} HMBC
1	169,1	C=O			
3	68,8	CH ₂	5,11 (d,15,0; d, 15,0)		C-1, C-4, C-9a
3a	139,4	C			
4	127,5	C			
4a	135,3	C			
5	102,2	CH	6,98 (s)	H-8	C-7, C-8a, C-4
6	148,2	C			
7	150,8	C			
8	100,2	CH	7,71 (s)		C-4a, C-6, C-9

8a	125,3	C			
9	155,7	C			
9a	110,1	C			
10	101,8	CH ₂	6,06 (s)		C-6, C-7
9-OCH ₃	63,5	OCH ₃	4,31 (s)		C-9
1'	128,5	C			
2'	112,6	CH	6,79 (d, 2,0)	H-6'	C-4', C-6', C-4
3'	149,4	C			
4'	149,0	C			
5'	111,8	CH	6,99 (d, 8,0)	H-6'	C-1', C-3'
6'	121,9	CH	6,84, 6,86 (dd, 2,0, 8,0)	H-5', H-2'	C-2', C-4', C-4
3'-OCH ₃	56,1	OCH ₃	3,86 (s)		C-3'
4'-OCH ₃	56,0	OCH ₃	3,96 (s)		C-4'

* ¹³C RMN (100,6 MHz) e ¹H RMN (400 MHz)

[0073] A comparação dos dados de RMN ¹H e ¹³C deste composto (7) com aquele relatado na literatura^x e observado por 5 levando a indicação do composto 7 como éter metílico retrochinesinaftol.

[0074] EXEMPLO 2

[0075] O material da planta de *M.angustifolia* foi secado no forno a 35 - 45° (isto é 40 ± 5°C) por mais ou menos massa constante e então triturada, por um tamanho de partícula de 1 - 2 mm, em um moinho de martelos. Uma quantidade de 408 g do material de partida secado, após a moedura, rendimento de 352 g na faixa do tamanho da partícula 1 - 2 mm. Para 86 g do material da planta seco foi adicionado a água deionizada para formar uma mistura que foi submetida a ebulição por 1 hora. A mistura submetida a ebulição foi permitida esfriar em temperatura ambiente, filtrada e secada por congelamento por 24 horas para produzir 22,16g do pó acastanhado leve, formando um extrato aquoso.

[0076] Para 266 g de similaridade do material da planta seco e triturado foi adicionado 6 litros de um 1:1 pelo volume da mistura metanol/diclorometano, para

formar uma mistura do material solvente/planta que foi deixado repousar em temperatura ambiente por 1 hora com agitação ocasional. A mistura do material solvente/planta foi filtrada e o material da planta residual foi novamente extraído similarmente usando um dito 1:1 pelo volume da mistura metanol/diclorometano por 1 hora com agitação ocasional. Os dois filtrados deste modo obtido foram combinados e evaporados sob vácuo em uma sub-pressão atmosférica dependendo da temperatura atmosférica e conteúdo da mistura para levar 27,32g do resíduo, na forma de um extrato verde escuro viscoso.

[0077] Uma quantidade de 1,5 g do extrato de metanol/diclorometano verde escuro viscoso foi dividida em duas camadas entre 1 litro de uma mistura de 9:1 pelo volume de metanol/água e 500 ml de hexano. A camada de hexano foi separada e a mistura de metanol /água evaporada a 40°C para obter 395,8 mg de uma fração esverdeada viscosa, pelo qual a água foi adicionada até um volume total de 500 ml, que ainda foi então extraído usando um banho de 500 ml de diclorometano. Este banho de diclorometano foi separado a partir da água e a água ainda foi extraída usando um banho de 500 ml adicional de diclorometano que também foi separado a partir da água, e a água foi então finalmente extraída com um banho final de 500 ml de diclorometano que foi separado deste. As três porções de diclorometano separados a partir da água foram combinados e evaporados a 40°C para produzir 542,6mg de um extrato acastanhado, enquanto a água residual separada foi secada por congelamento para produzir 473,8 mg de um pó acastanhado.

[0078] Uma quantidade de 6 g do extrato de metanol/diclorometano dietílico verde escuro viscoso foi purificado e fracionado usando cromatografia cintilante (gel em sílica 60, Merck, trama 230 a 400) e uma mistura de 1,5:8,5 pelo volume acetato/hexano etílico como eluente para produzir 163,6 mg de um R-sitosterol esteroide e os compostos 3 a 7 identificados acima, que foram compostos lignanos e que foram respectivamente produzidos em quantidades de 35 mg (Composto 3), 19,3 mg (Composto 4), 27,2 mg (Composto 5), 36,4 mg (Composto 6) e 16,5 mg (Composto 7).

[0079] Os métodos foram testados para a fabricação de um produto de

finalização em uma forma que é adequado para o uso por humanos e pretendido a ser usado para a fabricação de uma forma de dose finalizada. Dois métodos foram usados para preparar os produtos em que, em um método, raízes de planta de umidade fresca, hastes, folhas e flores foram cortadas, submetidas à ebulição em água, filtrada e secada por um pó pela secagem por pulverização ou secagem por congelamento. Alternativamente as raízes de plantas cortes, hastes, folhas e flores foram secadas em forno pelo uso em um forno apresentado a secar a 35 - 45°C (isto é $40 \pm 5^\circ\text{C}$ ou pelo uso de um secador de erva. As partes das plantas secas foram trituradas por grânulos tendo um tamanho de partícula de mais de 6000 pm e foram consequentemente extraídos pela água quente a cerca de 97°C, filtrada e secada por um pó usando técnicas de secagem por pulverização ou secagem por congelamento.

[0080] Na extração do material da planta seco 16,00 kg das hastes, folhas e flores foram cortadas a 5 mm de comprimentos e secadas em um secador de erva usando o ciclo de secagem apresentado na Tabela 6 seguinte. O material seco (acastanhado-verde) foi triturado por grânulos finos (3,38 kg tendo um tamanho de partícula de mais de 6000 pm) e extraído pela ebulição em 75 E de água por uma hora. A água foi filtrada e o material da planta residual foi submetida à ebulição em 75 E de água adicional por 30 minutos. O extrato de água filtrada combinada (115 litros) foi levado ao repouso durante a noite em temperatura fria. Uma quantidade de 500 ml de extrato de água foi seca por congelamento por 24 horas para produzir 40,6g de um pós acastanhado seco. O remanescente 114,5 E foi secado por pulverização (ver Tabela 7 seguinte para a condições utilizadas pela secagem por pulverização) e produziu 804 g de pós acastanhado seco que é parecido substancialmente similar à amostra de 40,6g do secado por congelamento, tanto visualmente quanto quimicamente. Estes dois extratos foram comparados pelos métodos HPLC-MS e TLC, que mostraram então ser similares a cada um dos outros bem como à 22,1 g de pó acastanhado leve produzido pela secagem por congelamento o extrato aquoso descrito inicialmente.

Tabela 6: Parâmetros da secagem pelo secador de ervas

	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Duração (Minutos)	920	920	920
Temperatura Final (° C)	35	45	55
Umidade relativa	50	45	40

[0081] Na extração do material da planta de umidade fresca uma combinação das hastes de plantas frescas, folhas e flores (5,65 kg) foi fatiado com 5 mm de comprimentos e submetidos à ebulição em 40 E de água por uma hora. A água foi filtrada e o material da planta residual foi submetido à ebulição em 40 E de água adicional por 30 minutos. Os extratos deste modo obtido foram combinados e filtrados para produzir 46,62 E de um extrato aquoso acastanhado na forma de uma seiva. A seiva foi levada em temperatura fria durante a noite. A secagem por pulverização (ver Tabela 5 seguinte pelas condições de secagem por pulverização) de uma seiva gerando 242 g de um pó acastanhado. O pó foi mostrado pelos métodos HPLC-MS e TLC a serem similares ao 22,16 g de pó acastanhado leve produzido pela secagem por congelamento o extrato aquoso descrito inicialmente, e à 804 g dos pós acastanhados obtidos pela secagem por pulverização o extrato aquoso do material da planta seco descrito acima.

Tabela 7: Parâmetros da secagem por pulverização

Parâmetros		Extrato aquoso de material de planta seco	Extrato aquoso de material de planta úmida
Gás processado		380K/h	380K/h
Temperatura de entrada	de	180 ° C	180 ° C
Temperatura de saída		88 ° C	95 ° C
Temperatura de varredura de parede	de	80 ° C	88 ° C
Pressão de martelo pneumático		0,1 MPa (1 bar)	0,1 MPa (1 bar)
Pressão do gás do		0,1 MPa (1 bar)	0,1 MPa (1 bar)

processo de varredura
de parede

Pressão de limpeza do filtro 0,5MPa(5 bar) 0,5MPa(5 bar)

Velocidade atomizada 2600 rpm 2300 rpm

[0082] Uma porção de 6,00 g de 804 g de pó que foi preparado pela secagem por pulverização do extrato aquoso do material da planta seco como descrito acima como formulado em vinte tabletes efervescentes a uma dose de 300 mg do pó seco por pulverização/tablete (ver Tabela 8 seguinte por composições da formulação).

Tabela 8: Ingredientes usados na formulação de tabletes efervescentes

Item N°	Material bruto	Conteúdo por dose	Quantidade de massa ou volume
1.	Pó seco por pulverização	300,0 mg	6,00 g
2.	Dióxido de silício coloidal	15,00 mg	0,30 g
3.	Aspartame	20,00 mg	0,40 g
4.	Escurecedor	30,00 mg	0,60 g
5.	Povidona K30	80,00 mg	1,60 g
6.	Sacarose	954,00 mg	19,08 g
7.	Anidro de ácido cítrico	1235,00 mg	24,70 g
8.	Bicarbonato de sódio	1360,00 mg	27,20 g
9.	Ácido tartárico	350,00 mg	7,00 g
10.	Polietileno glicol 6000	80,00 mg	1,60 g
11.	Etanol 96%	5 ml	5 ml
Total		4424,00 mg + 5 ml	88,48 g + 5 ml

[0083] Uma porção adicional de 6, 00 g de 804 g do pó que foi preparado pela

secagem por pulverização do extrato aquoso do material da planta seca como descrito acima como formulado em vinte cápsulas cada uma contendo 300 mg do pó seco por pulverização. As cápsulas foram produzidas e contidas os ingredientes como apresentado na Tabela 9 seguinte.

Tabela 9: Ingredientes usados em formulações de cápsulas.

Item N°	Material bruto	Propósito	Conteúdo por dose	Quantidade de massa
1.	Pó seco por pulverização	ativo	300 mg	6,00 mg
2.	Micro celulose cristalina	enchedor	0,060 g	1,20 g
3.	Cápsulas de gelatina verde/vermelha	Cápsula	0,098 g	1,96 g
Total da massa			0,458 g	9,16 g

[0084] Para determinar a eficácia da invenção, os extratos orgânicos e aquosos descritos acima foram testados. Uma mistura da parte de 22,16 g do extrato aquoso inicial do pó acastanhado leve inicial e parte de 27,32 g do extrato de metanol/diclorometano verde escuro viscoso, antes da separação, como formado pela razão em uma mistura de 4:6 por massa e foi testado de acordo com a atividade sexual in vivo disponível, modelo de frequência/gestação do cônjuge (MFM).

[0085] O modelo é uma medida de libido masculino. A mistura do extrato foi administrada oralmente por 3 ratos machos a uma dose de 300 mg/kg por 8 dias consecutivos. A atividade sexual foi registrada pela vigilância do vídeo durante o período noturno isto é de 17:00 horas a meia noite. A substância de controle de veículo usada foi destilada dosada por água oralmente em cada animal em uma dose diária de 10 ml/kg.

[0086] A mistura do extrato exibiu um aumento significativo na frequência do cônjuge e o número de ratos fêmeas em gestação como comparado ao controle do veículo, por meio deste demonstrando libido masculino aumentado. Os resultados obtidos a partir do bioensaio são mostrados nas Tabelas 10 e 11 seguintes.

Tabela 10: Resultados obtidos a partir da atividade sexual, Do ensaio de frequência do cônjuge.

Tratamento	Número do grupo	Frequência do cônjuge (grupos individuais)							Total	Meios±SEM
		Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Dia 8		
Veículo (água destilada)	1	13	0	0	0	43	11	1	68	82,0 ± 10,7
	2	42	0	31	1	0	0	1	75	
	3	38	10	5	0	17	11	22	103	
Substância testada	1	39	75	50	48	87	2	0	301	243,0 ± 55,5
	2	6	118	56	74	41	0	1	296	
	3	10	9	11	55	12	17	18	132	

Tabela 11: Resultados obtidos a partir da atividade sexual, do ensaio de gestação

Tratamento	Número do grupo	Frequência do cônjuge (grupos individuais)	Total	Meios±SEM
Veículo (água destilada)	1	3	8	2,7 ± 0,3
	2	2		
	3	3		
Substância testada	1	5	14	4,7 ± 0,3
	2	5		
	3	4		

[0087] A fim de estabelecer o modo possível da ação dos extratos preparados para a atividade MFM observada em ratos, os extratos também foram avaliados in vitro para inibição da enzima de fosfodiesterase 5. A inibição da enzima de fosfodiesterase 5 limita a hidrólise de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) por monofosfato de guanosina acíclico (5'GMP) e por meio deste aumenta as concentrações intracelulares de cGMP que resulta no relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso. Quando este músculo é relaxado os o fluxo sanguíneo e o

abastecimento das artérias causando ereção ao pênis.

[0088] O extrato aquoso e o extrato de metanol/diclorometano cuja a combinação 4:6 por massa foi a substância testada nas Tabelas 6 e 7 acima e foram formadas em uma combinação diferente pela mistura em uma razão 1:1 por massa, pelo qual a combinação 1:1 foi testada para a inibição in vitro da enzima de fosfodiesterase 5. Exibiu uma significância de uma inibição (80%) a 100µg/ml (ver Tabela 12 seguinte).

[0089] Ainda submetendo-se ao ensaio in vitro da parte do dito 27,32 g do extrato de metanol/diclorometano verde escuro viscoso e da parte de 22,16 g do extrato aquoso pó acastanhado leve foi realizado separadamente na inibição do ensaio da enzima de fosfodiesterase 5 para estabelecer que o extrato contribua mais a atividade da combinação 1:1. O extrato metano/diclorometano exibiu uma maior inibição da enzima de fosfodiesterase 5 (ver Tabela 12). É também notado o valor que a inibição da enzima que foi observada a partir de 1:1 pela combinação da massa foi aproximadamente a média da inibição observada a partir do metanol/diclorometano respectivo e extratos aquosos e esta media significativa (isto é, os resultados são considerados a ser significativa se mais do que 50% da inibição é medida).

[0090] O ensaio de uma inibição da enzima de fosfodiesterase 5 foi realizado pelo MDS Pharma Laboratory em Taiwan. Enzima de fosfodiesterase 5, parcialmente purificada por plaquetas humanas, foi usada. Os compostos testados e/ou veículos foram incubados com 3,5 µg de enzima e 1 µM de cGMP contendo 0,01 µM [³H] de cGMP em tampão de Tris a pH 7,5 por 20 minutos a 30°C. A reação foi terminada pela ebulição por 2 minutos e o GMP resultante foi convertido por guanosina pela adição de 10 mg/nucleotidase de veneno de cobra e rato e incubação adicional 30°C por 10 minutos. O cGMP não hidrolisado foi ligado a resina AG1-X2, e a guanosina remanescente [³H] na fase aquosa foi quantificada pela contagem de cintilação. Compostos foram avaliados a 100 mm. Visto que a atividade de enzima pode mudar muito, a concentração usada que será ajustada se necessário.

[0091] A fim de isolar e identificar os ingredientes ativos responsáveis pela atividade inibidora contra a enzima de fosfodiesterase 5, a separação adicional através da separação líquido-líquido foi conduzido na parte de 27,32g do extrato de metanol/diclorometano verde escuro viscoso. O diclorometano, hexano e frações de água obtidos a partir destes pela separação entre metanol/água e hexano e extração de diclorometano adicional descrito acima foram avaliados pela inibição da enzima de fosfodiesterase 5 in vitro. Apenas uma fração de diclorometano resultado em um aumento substancial na inibição da enzima de fosfodiesterase 5 relativo aos extratos de plantas britas.

Tabela 12: Resumo da inibição que demonstram os resultados

Amostra testada	Concentração µg/ml	% da inibição da enzima de fosfodiesterase 5
Extrato aquoso	100	68
Extrato metanol/diclorometano	100	96
Aquoso + mistura de extrato diclorometano (1:1 por massa)	100	80
Fração de diclorometano	100	101
Fração de hexano	100	62
Fração de água	100	85

[0092] Como a inibição da enzima de fosfodiesterase 5 é um modo das ações que podem facilitar no relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso, e parte de 22,16 g do extrato aquoso do pó acastanhado leve e parte de 27,32 g do extrato de metanol/diclorometano verde escuro viscoso também foram testados para o relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso pré-contraído de coelho.

[0093] A medição do relaxamento/contração do músculo liso do corpo cavernoso de coelho foi submetida a ensaio pelo University of Pretoria Assay Laboratory em Pretoria, África do Sul de acordo com o bioensaio como descrito por Levin et al. 1997 Journal of Andrology, Volume 18, N°. 3, páginas 246 a 249 (com algumas mudanças menores). Faixas de (12 mm longas e 1 a 2 mm grossa) do

músculo liso corpo cavernoso de coelho foram dissecados e montados em uma câmara de banho de órgão contendo solução de Krebs-PSS com a seguinte composição: NaCl = 7,01 g/l, KCl = 0,34 g/l, KH₂PO₄ = 0,1 g/l, NaHCO₃ = 1,99 g/l, CaCl₂ = 0,2 g/l, MgSO₄ = 0,3 g/l e glicose = 1,8 g/l. No final do músculo foi amarrado na extremidade inferior interna do banho de perfusão e a outra extremidade será amarrada finamente conectada a um transdutor de força isotônica Harvard por medições de tensão isotônica. As mudanças na tensão isotônica foram registradas em um programa de calibração computadorizado. O músculo do corpo cavernoso foi submetido a perfusão por 2 ml da solução salina tamponada Krebs-PSS e oxigenada com 95% de O₂ e 5% de CO₂ por 5 minutos para estabelecer uma gravação de linha com base estável. Este foi seguido pela perfusão com 2ml de CaCl₂ alto em Krebs-PSS (17,8 mg/ml) para contração do músculo. A tensão com a linha de base foi apresentada no ponto da concentração máxima seguindo pela adição de CaCl₂ no banho experimental. Os extratos a serem analisados foram adicionados após uma linha de base de concentração estável. O mesmo procedimento foi repetido para o controle positivo, Sildenafil. A contração/relaxamento foi informado relativo ao Sildenafil testado a 78 ng/ml. Nestes experimentos a frequência de estimulação usada para as faixas de coelho foi 9 Hz. Ambos extratos demonstraram um potencial por relaxar o músculo liso do corpo cavernoso de coelho com o extrato aquoso demonstrando este potencial mais significativamente do que o extrato de metanol/diclorometano (ver Tabela 13 seguinte).

Tabela 13: Resultados obtidos submetendo-se a ensaio dos extratos no ensaio do músculo liso corpo cavernoso de coelho.

Amostra testada	Concentração de amostra (mg/ml)	% de Relaxamento (R)/Concentração (C) (desvio padrão em parênteses)
Extrato aquoso	2,6	50 (0) R
Extrato de metanol/diclorometano	2,6	46 (7,1) R

Viagra mostrou 100% de relaxamento do músculo liso a $1,8 \times 10^{-5}$ mg/ml

[0094] Através do extrato aquoso mostrado mais o relaxamento significativo do músculo liso como comparado ao extrato de metanol/diclorometano, a diferença não foi conclusiva. Entretanto o último exibiu uma enzima maior da inibição de fosfodiesterase 5 do que o formador (ver Tabela 12 acima). A atividade da enzima de fosfodiesterase 5 significativa mostra pelo extrato metanol/diclorometano necessidade de investigação adicional, pela purificação cromatográfica deste a fim de isolar os componentes responsável para a atividade observada.

[0095] A separação do extrato de metanol/diclorometano resultou no isolamento dos compostos 3 a 7, todos que foram mostrados a serem lignanos como ilustrados acima. Os cinco lignanos também foram mostrados estarem presentes na fração de diclorometano usando cromatografia de camada fina (TLC) e os métodos HPLC. Estes lignanos foram avaliados pela inibição da enzima de fosfodiesterase como descrito acima por MDS Pharma, estes foram avaliados como descritos seguinte para o relaxamento do músculo liso pré-contráído do coelho e foram avaliados como descritos seguintes para a citotoxicidade contra os resultados das células ovarianas de hamster Chinês (CHO) de que são resumidos na Tabela 14 seguinte.

[0096] O relaxamento/contração do corpo cavernoso do coelho foi medido pelo MDS Pharma Laboratory. O corpo cavernoso obtido de coelhos machos albinos derivados de New Zealand pesando 2,5 a 3 kg e sacrificados por super exposição de CO₂ que foi usada. Uma faixa a partir da área de base do corpo cavernoso foi removida e colocada sob tensão de 2 g em um banho de 10 ml contendo solução Krebs a pH 7,4 a 32°C e a concentração tônica registrada sub-máxima isometricamente foi induzida por fenilefrina (3 pM). A substância testada (30pM) induziu o relaxamento por 50% ou mais (> 50%) dentro de 5 minutos, relativo ao controle da resposta de nitroprusseto de sódio 0,3 mm, indicando o relaxamento significativo.

[0097] A citotoxicidade in vitro contra a linha celular mamífera foi submetida à ensaio contra as células ovarianas de hamster chinês pelo Assay Laboratory of the

Department of Medicine, Division of Pharmacology, University of Cape Town, África do Sul.

[0098] As amostras dos compostos 3 a 7 foram testados pela citotoxicidade in vitro contra uma linha celular ovariana de hamster chinês usando o ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT). Todas as amostras foram testadas e triplicadas em uma ocasião simples. O ensaio MTT foi usado como um ensaio colorimétrico para o desenvolvimento e sobrevivência celular, e bem comparado com outros ensaios disponíveis (Mosman, Journal of Immunological Methods 65, 55-63 (1983) and Rubinstein et al., Journal of the National Cancer Institute 82, 1113-8 (1990)). O sal de tetrazólio MTT foi usado para medir todo o desenvolvimento e quimio-sensibilidade.

[0099] Amostras aquosas foram dissolvidas em água e amostras orgânicas foram dissolvidos em um metanol: a mistura de água (1:9) por volume. A concentração inicial das soluções estocadas foi de 2 mg/ml para todas as amostras. As amostras foram armazenadas a -20°C até o uso. A maior concentração de metanol pelo qual as células foram expostas não tiveram efeito medido na viabilidade celular (dados não mostrados). Emetina foi usada como o controle positivo em todos os experimentos. A concentração inicial de emetina foi de 100 µg/ml, que foi seriamente diluída no meio completo com diluições de 10 dobras para dar 6 concentrações, a menor sendo 0,001 µg/ml. A mesma técnica de diluição foi aplicada a todas às outras amostras com uma concentração inicial de 100 µg/ml para dar 5 concentrações, com a menor concentração sendo de 0,01 µg/ml.

[00100] A concentração inibidora de valor de 50% (IC₅₀) para estas amostras foram obtidas de curvas de resposta de dosagem, usando uma análise adequada de curva de resposta de dosagem não linear por intermédio do software Graph Pad Prism v.2.01.

Tabela 14: Resultados do bioensaio para os compostos 3 a 7.

Composto Nº	Inibição da enzima de fosfodiesterase	Relaxamento do músculo liso (%) a 30	Teste de célula ovariana de	Fórmula molecular
----------------	---	--	-----------------------------------	----------------------

	se 5 (%) a 10 mm	mm	hamster Chinês IC50 (µg/ml)	
3	11	62	9,0	C ₂₃ H ₂₀ O ₈
4	22	0	1,0	C ₂₂ H ₁₈ O ₇
5	29	75	28,5	C ₂₁ H ₁₆ O ₇
6	35	71	>100	C ₂₁ H ₂₀ O ₆
7	53	57	>100	C ₂₂ H ₁₈ O ₇

Inibição de enzima de fosfodiesterase 5 e relaxamento do músculo liso foram considerados significantes ao valor de $\geq 50\%$ de $IC_{50} \leq 1,0$ são considerados a serem testes de célula ovariana de hamster Chinês em citotoxicidade, Emetina foi usada como o controle com um valor IC_{50} 0,04 µg/ml.

[00101] Viagra mostrou 100% de relaxamento a $1,8 \times 10^{-2}$ µg/ml ou um valor de IC_{50} de $4,1 \times 10^{-3}$ mm para inibição da enzima de fosfodiesterase 5.

[00102] A inibição significativa como obtido para o composto 7 no ensaio enzimático fosfodiesterase 5. O relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso do coelho foi observado por compostos 3, 5, 6, e 7. Os resultados indicam que, enquanto estes compostos demonstram o relaxamento significativo do músculo liso do corpo cavernoso do coelho, sua capacidade para inibir a enzima de fosfodiesterase 5 foi limitada (exceto pelo composto 7). Estes indicam que os compostos 3, 5, 6 e 7 pode atuar através de um modo diferente da ação. Além disso o extrato da planta total pode atuar pela inibição da enzima de fosfodiesterase 5 através de um efeito sinérgico.

[00103] Os compostos de lignanos isolados também foram testados pela citotoxicidade contra as células ovarianas de hamster Chinês (Tabela 14 acima) e Emetina foi usada como o controle com um valor de IC_{50} de 0,04 µg/ml ($\text{valor} \leq 1,0$ são considerados a ser citotóxicos). Estes quatro compostos 3, 5, 6, e 7 que tem efeito de relaxamento no músculo liso pré-contraído do coelho são não citotóxicos nas concentrações testadas como pelos compostos 6 e 7 sendo tóxicos. O composto 3 citotóxico de acordo com este teste da célula ovariana de hamster

Chinês, não exibiu qualquer relaxamento do músculo liso de coelho e demonstrado uma insignificante inibição da enzima de fosfodiesterase 5 nas concentrações testadas dos compostos'. Deste modo os compostos 3, 5, 6 e 7 tem uma janela terapêutica de interesse com base nas concentrações avaliadas.

[00104] EXEMPLO 3

- i. Extratos de *M.angustifolia* foram comparados com extratos de *M.galpinii* e *M. brevirostrata* para mostrar a presença dos compostos (3) a (7) nestas plantas. Os resultados são mostrados na Tabela 15.

[00105] Método de preparação de extrato:

[00106] A material da planta seca foi triturado e sucessivamente extraído com metanol-diclorometano (1:1, v/v). O solvente foi filtrado e evaporado para secar em um evaporador rotativo à vácuo. os extratos orgânicos gerados foram armazenados em temperatura fria a -20°C quando não em uso.

[00107] Análise de HPLC:

[00108] Preparação da amostra:

[00109] As amostras foram reconstituídas em uma mistura de 50:50 metanol: acetonitrila, submetida ao turbilhonamento de 30 segundos, filtrado e injetado.

[00110] Romil metanol e acetonitrila foram usados do começo ao fim.

[00111] Método HPLC:

[00112] Bomba de água 2695 HPLC:

[00113] Gradiente de solvente:

Tempo (min.)	% 10 mm de ácido fórmico em acetonitrila	% 10 mm de ácido fórmico em água	% de acetonitrila	Taxa de fluxo
0,0	35,0	65,0	0,0	0,20
5,0	35,0	65,0	0,0	0,20
20,0	45,0	55,0	0,0	0,20
25,0	95,0	5,0	0,0	0,20
30,0	0,0	0,0	100,0	0,30

34,0	0,0	0,0	100,0	0,30
35,0	35,0	65,0	0,0	0,25
45,0	35,0	65,0	0,0	0,20

Coluna: Hypersil Gold Dim 150 x 2,1 mm, 3 μ do tamanho da partícula.

Temperatura da coluna: 40 ° C

Revelação:

Condições UV:

Waters 996 PDA

Início do comprimento de onda (nm) : 200

Final do comprimento de onda (nm) : 450

Resolução (nm) : 1,2

Taxa de amostragem: espectro de 1,00 por segundo

Condições MS:

Micromass Quattro LC

Cone (Volts): 25

Tempo de avaliação (s): 1,50

Atraso na inter varredura (segundos): 0,10

Modo: ESI +

Avaliação total: 100 a 600 m/z
(Centroid)

Fonte (°C): 120

Tabela 15

Composto →	Chinensin aftol (5)	Suchilact ona (6)	Justicidi na A (4)	Éster metílico de retrochinesi- naftol (7)	5-metóxi- justicidina A (3)
Tempo de retenção	10,4	15,9	18,8	22,9	25,07

M+1	381	369	395	395	425
Amostras ↓					
<i>M. angustifolia</i>	Presente	presente	Presente	Presente	Presente
<i>M. galpinii</i>	Presente	Presente	Presente	Não presente	Não Presente
<i>M. brevisstrata</i>	presente	Presente	presente	Presente	Presente

[00114] A presente invenção pode, pelo menos potencialmente, ser considerada como tendo as seguintes propriedades benéficas:

a) Um tratamento para a disfunção erétil bem como pelo aumento da libido masculina ser fornecido;

b) Extratos de plantas que induzem o relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso pré-contraído demonstram um tratamento especial para a disfunção erétil;

c) Os compostos 3, 5, 6, e 7 isolados a partir de extratos de plantas que demonstram um potencial para o tratamento da disfunção erétil através do relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso pré-contraído sem a inibição da enzima de fosfodiesterase 5, deste modo reduzindo qualquer efeito colateral não desejado que pode ocorrer através da inibição destas enzimas; e

d) Os extratos e compostos para o tratamento tanto da disfunção erétil quanto para o aumento da libido masculina.

Referências:

- i. Siani, A. C., Zoghbi, M. das G. B., Wolter, E.L.A. and Vencato, I., 1998. *J. Nat. Prod.*, 61, 796-797.
- ii. Asano, J., Chiba, K., Tada, M., and Yoshii, T., 1996. *Phytochemistry*, 42, 713-717.
- iii. Gonzalez, A.G., Perez, T.P. and Trujillo, J.M., 1978. *Tetrahedron*, 34, 1011-1013.
- iv. Chen, C., Hsin, W., Ko, F., Huang, Y., Ou, J. and Teng, C., 1996, *J. Nat. Prod.* 59, 1149-1150.
- v. Fukamiya, N. and Lee, K., 1986. *J. Nat. Prod.* 49, 348-350.
Okigawa, M., Maeda, T. and Kawano, N., 1970. *Tetrahedron*, 26, 4301 - 4305.
- vi. Badheka, L.P., Prabhu, B.R. and
Mulchandani, N.B., 1986. *Phytochemistry*, 25, 487-489.
- vii. Horri, Z., Ohkawa, K., Kim, S. and Momose, T., 1968. *Chem. Commun.*, 653-655.
- ix. Ghosal, S., Chauhan, R.P.S. and Srivastava, R.S., 1974. *Phytochemistry*, 13, 1933-1936.
- x. Horii, Z., Ohkawa, K., Kim, S.W. and Momose, T. 1971. *Chem. Pharm. Bull.*, 19, 535-537.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um material de planta, ou o uso de um extrato do dito material de planta, em que dito material de planta é um material de planta de uma espécie de planta do gênero *Monsonia*, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento ou preparação para o tratamento terapêutico ou profilático da disfunção erétil ou para a intensificação da libido no corpo humano ou animal masculino.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o material de planta é material de planta de *M. angustifolia*.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o extrato é selecionado de extratos orgânicos e aquosos.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o extrato é selecionado de extratos orgânicos obtidos pela extração de material de planta com um solvente orgânico selecionado do grupo que consiste em éter dietílico, éter isopropílico, metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, hexano e misturas adequadas de dois ou mais dos mesmos ou misturas dos mesmos com água, e extratos aquosos obtidos pela extração de material de planta com água.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o extrato é um extrato obtido pela extração de material de planta com um fluido supercrítico.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o fluido supercrítico é dióxido de carbono supercrítico.

7. Uso de um composto selecionado de:

9-(1',3'-benzodioxol-5'-il)-4,5,6,7-tetrametoxinafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona (*Composto 3*)

9-(3',4'-dimetoxifenil)-4-hidróxi-6,7-metilenodioxinafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona (*Composto 5*)

3-(1',3'-benzodioxol-5'-ilmetileno)-4-(3'',4''-dimetoxibenzil)-diidrofuran-2(5H)-ona (*Composto 6*)

4-(3',4'-dimetoxifenil)-9-metóxi-6,7-metilenodioxinafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona (*Composto 7*)

caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento por terapia ou profilaxia de disfunção erétil ou a intensificação da libido no indivíduo humano ou animal masculino.