

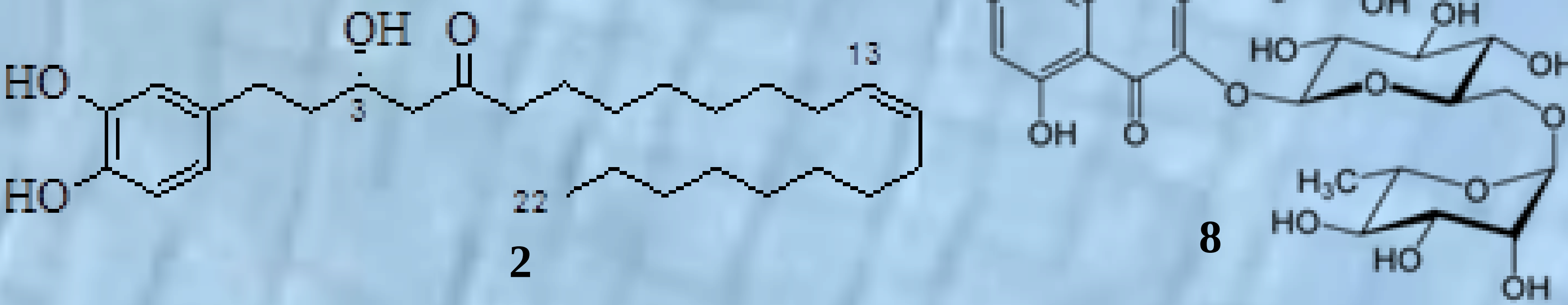


The image shows the chemical structure of brevipólidos and the definitions of their substituents R1, R2, and R3.

Chemical Structure of brevipólidos: A complex molecule featuring a cyclohexadiene ring with a ketone group at position 2, a hydroxyl group at position 1, and a side chain at position 6. The side chain includes a ketone group at position 4, a double bond at position 3, and a phenyl ring at position 2. The phenyl ring has substituents R1 at position 6 and R2 at position 7. The side chain also includes a methoxy group at position 3 and a hydroxyl group at position 1.

Substituents:

- R1:** H (1) = H, G (4) = H, J (5) = OH, C (6) = OH
- R2:** OCH₃, OH, OCH₃, OH
- R3:** 3 = OCH₃, 7 = OH



Esquema 1. Fraccionamiento biodirigido de *Hyptis brevipes* contra *L. amazonensis*, los rendimientos de las fracciones y compuestos puros son respecto al peso del extracto crudo

Resultados. Se aislaron siete compuestos: cuatro brevipólidos (H (**1**), G (**4**), C (**6**) y J (**5**)), un derivado catecol (**2**) y tres flavonoides (crisosfenol C (**3**), tomentina (**7**) y rutina (**8**)) con diferentes perfiles antiparasitarios. El compuesto **2** fue el más citotóxico y activo contra todos los parásitos. La actividad de los brevipólidos fue variable, siendo el brevipólido C (**6**) el más citotóxico y activo sobre *P. falciparum* pero casi inactivo sobre los otros parásitos, mientras que el brevipólido H (**1**) fue el menos citotóxico y activo contra *Leishmania spp.* y *G. lamblia* pero mostró una actividad débil contra *P. falciparum* y *T. cruzi*.

	Parásitos								Células	
	Cepas de <i>Leishmania</i>									
	Lma	Lae	M2904	LbG	Llan	<i>T.c</i>	<i>P.f</i>	<i>G.l</i>	HeLa	PBMCs
Extracto crudo EtOH	5.3±0.4	12.3±1.5	13.1±1.0	10.9±0.5	15.2±7.3	14.6±3.2	18.0±5.0	56.5±10.6	17.3±2.3	
Brevipólido H (1)	7.5±2.7	7.0±1.4	5.0±0.6	13.0±6.0	9.4±0.4	20.2±3.5	13.6±6.4	30.7±4.0	38.0±1.6	2.5±0.1
Derivado catecol (2)	2.9±0.9	1.6±0.1	7.3±3	11.0±2.1	3.2±1.4	3.8±0.4	9.7±4.5	26.0±9.0	9.2±1.3	7.6±1.4
Crisosfenol C (3)	31.0±4.0	19.5±3.4	26.1±11.2	21.3±11.0	27.0±12.0	>100	>50	27.0±3.5	24.1±6.0	
Brevipólido G (4)	24.0±9.0	47.0±6.4	60.1±12.4	>100	60.0±7.0	>100	22.0±3.5	43.0±14.0	32.0±1.8	
Brevipólido J (5)	10.0±3.0	17.3±0.4	50.1±15.1	61.0±14.6	27.0±11.0	62.4±7.2	14.4±5.5	18.0±0.3	29.5±3.9	
Brevipólido C (6)	81.3±3.2	>100	73.4±27.0	67.3±23.8	>100	>100	8.8±3.0	>100	19.0±3.1	
Tomatina (7)	20.0±0.8	30.0±7.3	42.0±7.1	28.0±6.4	20.2±3.4	n.a.	13.1±4.5	70.0±23.0	15.0±1.5	
Miltefosina	5.1±0.1	2.5±0.1	7.4±1.7	13.0±4.0	4.0±0.6				14.0±2.0	27.5±11.4
Anfotericina B	0.3±0.01	0.3±0.1	0.2±0.04	0.3±0.1	0.4±0.1				35.3±8.7	9.6±3.1
Benznidazol						10.7±4.0			143.4±44.1	210.0±50.4
Nifurtimox						1.3±0.5			18.4±4.0	37.2±13.8
Quinina							1.0±0.2		10.0±3.0	
Tinidazol								0.07±0.01	280.1±50.0	

Conclusiones. La evaluación biológica de compuestos de *H. brevipes* permite incluir a algunos de ellos en el grupo de metabolitos antiparasitarios prometedores de origen natural. Los brevipólidos aislados pueden ser usados en estudios antiparasitarios específicos, ya que presentaron de baja a fuerte actividad.

- [1] Limachi I., Condo C., Palma C., Nina N., Salamanca E., Ticona J.C., ... Giménez A. (2019). Antiparasitic Metabolites from *Hyptis brevipes*, a Tacana Medicinal Plant. *Natural Product Communications*, 14(1), 55-58.
- [2] Arévalo-López D., Nina N., Ticona J.C., Limachi I., Salamanca E., Udaeta E., ... Giménez A. (2018). Leishmanicidal and cytotoxic activity from plants used in Tacana traditional medicine (Bolivia). *Journal of Ethnopharmacology*, 216, 120-123.
- [3] CIPTA. (2014). Plan de Gestión Territorial Indígena del Pueblo Tacana "Kema Ejudhes'a A Jakuastas'iatia S'aidha Anime" (El mandato de mi Pueblo para vivir en armonía). 2015-2025. Tumupasa.
- [4] Suarez-Ortiz G.A., Cerdas-Garcia-Rojas C.M., Hernandez-Rojas A., Pereda-Miranda R. (2013). Absolute configuration and conformational analysis of brevipolides bioactive 5,6-dihydro- α -pyrones from *Hyptis brevipes*. *Journal of Natural Products*, 76, 72-78.
- [5] Deng Y., Balunas M.J., Kim J.A., Lantvit D.D., Chin Y.W., Chai H., ...Kingham, A.D. (2009). Bioactive 5,5-Dihydro- α -pyrone derivatives from *Hyptis brevipes*. *Journal of Natural Products*, 72, 1165-1169.