

Antileishmanial and Cytotoxic Activity of Synthetic Aromatic Monoterpenes

Edison OSORIO ^{1,2}, Gabriel ARANGO ^{1*}, Sara ROBLEDO ²,
Diana MUÑOZ ², Luz JARAMILLO ^{1,2} & Iván VÉLEZ ²

¹ Grupo de Investigación en Sustancias Bioactivas GISB, Sede de Investigación Universitaria SIU,
Universidad de Antioquia, Calle 62 N° 52-59, Torre II, Lab 22,9. Medellín, Colombia.

² Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales PECET,
Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

SUMMARY. The *in vitro* activity of synthetic monoterpenes were evaluated against promastigotes and amastigotes of *L. (V.) panamensis* and compared to Glucantime®. Cytotoxic activity was determined against U-937 cells. Seven compounds showed low toxicity to U-937 cells (LC₅₀ >100.0 µg/ml) and four of them were active against amastigotes form (EC₅₀ <60.0 µg/ml). No correlation was found between promastigote and amastigote activities, suggesting again that the chemotherapeutic potential of anti-leishmanial drugs depend on their action against amastigotes. The 3-isopropyl-2,5-dimethoxy-6-methyl-phenylamine (T6) compound was the most active showing activity at concentrations similar to those reached in serum by pentavalent antimonials (13.6 µg/ml) but the 5-isopropyl-4-methoxy-2-methyl-3-nitro-phenol (T4) compound was the most selective for *Leishmania* rather than mammal cells (SI = 8.7). This study concludes that monoterpen derivatives show promising antileishmanial potential and could be considered as new lead structures in the search for novel antileishmanial drugs.

RESUMEN. "Actividad Antileishmania y Citotóxica de Monoterpenos Aromáticos Sintéticos". Fue evaluada la actividad antileishmania *in vitro* de monoterpenos sintéticos contra promastigotes y amastigotes de *L. (V.) panamensis* y comparada con la del Glucantime®. La actividad citotóxica fue determinada contra células U-937. Siete compuestos mostraron una baja citotóxicidad en las células U-937 (CL₅₀ >100.0 µg/ml) y cuatro de ellos fueron activos contra la forma amastigote (CE₅₀ <60.0 µg/ml). No se halló correlación entre las actividades contra los promastigotes y amastigotes, sugiriendo una vez más que el potencial quimioterapéutico de fármacos anti-leishmania depende de su acción contra los amastigotes. El más activo de los compuestos fue el derivado 3-isopropil-2,5-dimetoxi-6-metil-fenilamina (T6) mostrando actividad a concentraciones similares a las alcanzadas por los antimoniales pentavalentes a nivel sanguíneo (13.6 (g/ml), sin embargo el compuesto 5-isopropil-4-metoxi-2-metil-3-nitrofenol (T4) presento la mayor selectividad hacia *Leishmania* que hacia las células mamíferas (IS = 8,7). Este estudio concluye que los derivados monoterpénicos muestran una potencial actividad antileishmania y podrían ser considerados en la investigación de nuevos agentes leishmanicidas.

KEY WORDS: Antileishmanial activity, Cytotoxic activity, Intracellular amastigotes and monoterpen.

PALABRAS CLAVE: Actividad antileishmania, Actividad citotóxica, Amastigotes intracelulares y monoterpenos.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: gjarango@quimbaya.udea.edu.co