

## Two specific publications/ research papers relevant to the research work

1. Hybridization of fluoro-amodiaquine (FAQ) with pyrimidines: Synthesis, *in vitro* and *in vivo* antimalarial potency of FAQ-pyrimidines; Mohit Tripathi, Dale Taylor, Shabana I. Khan, Babu L. Tekwani, Prija Ponnann, Thirumurthy Velpandian, Ujjalkumar Das, [Diwan S. Rawat\\*](#) **ACS Med. Chem. Lett.** 10, 714–719 (2019), **Impact factor: 3.975. Citations: 15**

### Hybridization of Fluoro-amodiaquine (FAQ) with Pyrimidines: Synthesis and Antimalarial Efficacy of FAQ–Pyrimidines

Mohit Tripathi,<sup>†</sup> Dale Taylor,<sup>‡</sup> Shabana I. Khan,<sup>§</sup> Babu L. Tekwani,<sup>§</sup> Prija Ponnann,<sup>†</sup> Ujjalkumar Subhash Das,<sup>#</sup> Thirumurthy Velpandian,<sup>#</sup> and Diwan S. Rawat<sup>\*,†,§</sup>

<sup>†</sup>Department of Chemistry, University of Delhi, Delhi 110007, India

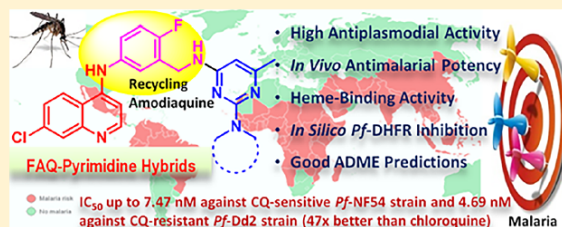
<sup>‡</sup>Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, University of Cape Town, Rondebosch 7700, South Africa

<sup>§</sup>National Center for Natural Products Research, University of Mississippi, Oxford, Mississippi 38677, United States

<sup>#</sup>Department of Ocular Pharmacology, Dr. R.P. Centre for Ophthalmic Sciences, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar East, Aurobindo Marg, New Delhi 110029, India

#### Supporting Information

**ABSTRACT:** To evade the possible toxicity associated with the formation of quinone-imine metabolite in amodiaquine (AQ), the *para*-hydroxyl group was replaced with a –F atom, and the resulting 4'-fluoro-amodiaquine (FAQ) was hybridized with substituted pyrimidines. The synthesized FAQ–pyrimidines displayed better *in vitro* potency than chloroquine (CQ) against the resistant *P. falciparum* strain (Dd2), exhibiting up to 47.3-fold better activity (IC<sub>50</sub>: 4.69 nM) than CQ (IC<sub>50</sub>: 222 nM) and 2.8-fold better potency than artesunate (IC<sub>50</sub>: 13.0 nM). Twelve compounds exhibited




2. Novel 4-aminoquinoline-pyrimidine based hybrids with improved *in vitro* and *in vivo* antimalarial activity, Sunny Manohar, U. Chinna Rajesh, Shabana I. Khan, Babu L. Tekwani, [Diwan S. Rawat\\*](#), **ACS Med. Chem. Lett.** 3, 555–559 (2012). **Impact factor: 3.975. Citations: 131**

## Novel 4-Aminoquinoline-Pyrimidine Based Hybrids with Improved in Vitro and in Vivo Antimalarial Activity

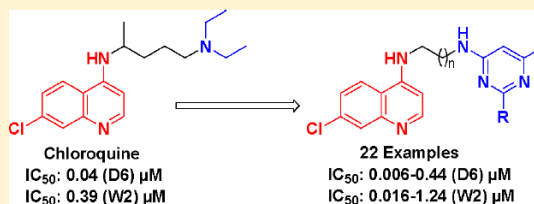
Sunny Manohar,<sup>†</sup> U. Chinna Rajesh,<sup>†</sup> Shabana I. Khan,<sup>‡,§</sup> Babu L. Tekwani,<sup>‡,||</sup> and Diwan S. Rawat<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Department of Chemistry, University of Delhi, Delhi-110007, India

<sup>‡</sup>National Center for Natural Products Research, <sup>§</sup>Department of Pharmacognosy, and <sup>||</sup>Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of Mississippi, Mississippi 38677, United States

 Supporting Information

**ABSTRACT:** A class of hybrid molecules consisting of 4-aminoquinoline and pyrimidine were synthesized and tested for antimalarial activity against both chloroquine (CQ)-sensitive (D6) and chloroquine (CQ)-resistant (W2) strains of *Plasmodium falciparum* through an in vitro assay. Eleven hybrids showed better antimalarial activity against both CQ-sensitive and CQ-resistant strains of *P. falciparum* in comparison to standard drug CQ. Four molecules were more potent (7–8-fold) than CQ in D6 strain, and eight molecules were found to be 5–25-fold more active against resistant strain (W2). Several compounds did not show any cytotoxicity up to a high concentration (60  $\mu\text{M}$ ), others exhibited mild toxicities, but the selective index for the antimalarial activity was very high for most of these hybrids. Two compounds selected for in vivo evaluation have shown excellent activity (po) in a mouse model of *Plasmodium berghei* without any apparent toxicity. The X-ray crystal structure of one of the compounds was also determined.



*The molecules reported in these papers have shown low nano-molar activity with excellent PK parameters. This study has opened a new dimension of utilizing these compounds (repurposing) for the treatment of Parkinson disease. Recently it has been taken up by NURRON pharmaceuticals for development as anti-Parkinson drug.*

This work has been protected through Indian and US patents [[Diwan S Rawat\\*](#), Sunny Manohar, Ummadisetty Chinna Rajesh, Deepak Kumar, Anuj Thakur, Mohit Tripathi, Panyala Linga Reddy, Shamseer Kulangara Kandi, Satyapavan Vardhini, Kwang-Soo, and Chun-Hyung Kim, Amino-quinoline based hybrids and uses thereof. **Pub no:** US 2017/0209441 A1 (July 27, 2017); EP Application No. 13758678, filed 10/7/2014; PCT/US2013/28329, filed 2/28/2013; WO2013134047 A3, PCT/US2013/028329 (2013), IN 283657 (2017)].

स्ट्रुइट्स प्रोप्रीसिटी ग्रुप। हाइ-आन-ड्रा फाउंडेशन में शामिल होना

# DU की रिसर्च से पार्किंसंस के इलाज की उम्मीद

## यूएस की फार्मा इंडस्ट्री ने दिखाई इसमें दिलचस्पी, विकसित की जाएगी दवा

Kalyan@Luprath@luprathgroup.com

■ नई दिल्ली: दिल्ली यूनिवर्सिटी की एक रिसर्च टीम ने पार्किंसंस बीमारी के इलाज के लिए बड़ी उम्मीद दी है। डीयू के केमिस्ट्री डिपार्टमेंट के प्रोफेसर डॉ. एस. रावत और उनकी टीम ने ऐसे मॉलिक्यूलस का पता लगाया है, जो नर्वस सिस्टम के इस डिसऑर्डर का इलाज करने में बड़ा रोल निभा सकते हैं।

अब अपनी इस टेक्नोलॉजी को यह रिसर्च टीम यूएस की एक फार्मा इंडस्ट्री के साथ साझा करेगी। इसके लिए, डीयू, उसके पार्टनर नैक्लीन हॉस्पिटल, बोस्टन और बोस्टन की Nupron फार्मास्यूटिकल्स के बीच टेक्नोलॉजी ट्रांसफर एग्रीमेंट भी साइन किया जा चुका है। इस एग्रीमेंट के तहत रिसर्च टीम ने जिन मॉलिक्यूलस का पता लगाया है, उनसे पार्किंसंस बीमारी के इलाज के लिए दवा विकसित की जाएगी।



प्रोफेसर डॉ. एस. रावत

प्रोफेसर रावत बताते हैं कि बेन में डोपामिन न्यूरोन होता है, जब इसकी डेथ होती है तब पार्किंसंस बीमारी होती है। डोपामिन न्यूरोन को स्वस्थ रखने के लिए एक प्रोटीन होता है, जिसे Nupron कहते हैं। मगर इस प्रोटीन के बारे में यह पता नहीं है कि यह किससे बाइंड होकर एक्टिवेट होता है। दरअसल, प्रोटीन जब किसी चीज से बांधता है, तभी काम करता है। यह किसी चीज से बाइंड होकर एक्टिवेट होता है और न्यूरोन की सेल डेथ को कम करता है।

■ केमिस्ट्री विभाग के प्रो. डॉ. एस. रावत और उनकी टीम ने तीन हिट मॉलिक्यूलस का पता लगाया ■ ये मॉलिक्यूलस पार्किंसंस के इलाज में कारगर हो सकते हैं, अभी तक नहीं है इस बीमारी का इलाज

डॉ. रावत बताते हैं कि नैक्लीन हॉस्पिटल, बोस्टन में प्रो. किम इस रिसर्च में हमारे डुरस को टेस्ट किया और उनको तीन ऐसे हिट मॉलिक्यूल मिले- क्लोरोक्वीन, एमोडियाक्वीन, ग्लैफेनडाइन, जो प्रोटीन को एक्टिवेट कर रहे थे। उसी दौरान हमारी रिसर्च टीम मलेरिया पर काम कर रही थी और हमारे कंपाउंड और उनके कंपाउंड के स्ट्रक्चर कार्बोनील मेल खाते थे। इसके बाद 2014 में हम दोनों ने एक साथ काम करना शुरू किया और इस जॉइंट प्रोजेक्ट को एमजे

फॉक्स फाउंडेशन ने फंड किया। प्रो. रावत और प्रो. किम ने जॉइंट यूएस पेटेंट और भी कुछ देशों के पेटेंट फाइल किए। प्रो. रावत बताते हैं, हम दिल्ली में कंपाउंड बनाते थे और बोस्टन में बायोलॉजिकल टेस्ट होते थे। इस दौरान हमने 650 कंपाउंड बनाए, जिनमें से 15 हिट मिले, जो Nupron को एक्टिवेट करते हैं। इसमें दो कंपाउंड अब पार्किंसन बीमारी के इलाज की दवा बनाने के लिए यूएस की फार्मा इंडस्ट्री लेना चाहती है और इसी को लेकर टेक्नोलॉजी ट्रांसफर एग्रीमेंट साइन हुआ है। इन कंपाउंड की मदद से अगर दवा निकल जाती है, तो यह दुनिया के लिए बड़ी राहत होगी। दुनिया में 1 करोड़ लोग पार्किंसंस बीमारी से पीड़ित हैं। अभी जिन दवाओं का इस्तेमाल हो रहा है, वो बीमारी के लक्षण को कम करती हैं। ज्यादातर L-DOPA का इस्तेमाल होता है, मगर जैसे-जैसे बीमारी बढ़ती है, दवा भी असरदार नहीं हो पाती।



# Hope for Parkinson's patients? DU team develops drug molecule

Being Checked  
In US After  
8-Year Study

Shradha Chettri  
@timesgroup.com

New Delhi: There is a ray of hope for over 10 million people affected by Parkinson's disease across the world. A Delhi University professor and his team have found an effective drug molecule for the treatment of Parkinson's disease. So far, there is no cure for the disease.

The molecule developed by DU professor has undergone pre-clinical trial, and now been taken up in the US for further studies. Professor D S Rawat of the chemistry department and his team of seven other people were working on this project for the past eight years.

Earlier, the team had developed a molecule for malaria treatment. The results of their experiment were published in ACS Medicinal Chemistry Letters in 2012.

"During the same time, I came across a paper publis-

**Parkinson's disease is a neurological disease that causes a person to lose control over some body functions**

**10 million** people affected by Parkinson's globally

No specific data available on the number of affected people in India



Incidence and prevalence increase with advancing age, being present in 1% of people over the age of 65 years

## MILESTONE IN TREATMENT

► DU chemistry professor DS Rawat and his team have developed a molecule for the treatment of Parkinson's disease

► It is based on hybrid technology involving two drug molecules i.e. chloroquine and another antimalarial drug

► Shows 75 times better activity against malaria, published in ACS Med Chem Lett

► Took eight years to develop (2012-2020)

► Pre-clinical trial successfully completed

► American pharma industry has taken it up for further studies

► Project funded by Fox Foundation, the USA

► ₹40 lakh received by DU as part of the funding

hed by Sanders in 1987 in 'Nature' journal wherein he concluded that chloroquine, a drug for malaria treatment, can retard Parkinson progression. But no one carried forward that work. Since our compounds were better than chloroquine for malaria and had structural similarity with chloroquine, we thought of taking it forward," DS Rawat told TOI.

The team then got in touch with professor Kim at McLean hospital at Boston in the USA. "We started collaboration with him and in 2014, MJ Fox Foundation funded this project. We got exciting results, and our molecule cleared pre-clinical trials, meaning it has an excellent chance to be developed as a drug," said Rawat.

"Out of 10,000 compounds, only one compound comes to market as a drug," Rawat added while explaining the importance of the compound reaching the trial stage.

The molecule developed by the team is based on a hybrid technology. "In this, a medicinal chemist joins two or more drugs for better efficiency than giving drugs in combination," said Rawat.

Certified that this work has not been part of any of the award.



प्रोफेसर दीवान एस रावत  
Professor Diwan S. Rawat  
रसायन विज्ञान विभाग  
Department of Chemistry  
दिल्ली विश्वविद्यालय, दिल्ली-११०००७  
University of Delhi, Delhi-110007