

QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF METHOTREXATE FULLERENOL RADIONUCLIDE AGENTS OF CANCER THERAPY

**E. A. Dikuser, A. L. Pushkarchuk, T.V. Bezyazychnaya, V.I. Potkin, E.G.
Kosandrovich, A. G. Soldatov, S. A. Kuten, S. G. Stepin, Babichev L. F.,
A.P.Nizovtsev, S.Ya.Kilin**

Институт физико-органической химии НАН Беларуси

НПЦ НАН Беларуси по материаловедению

Институт ядерных проблем БГУ

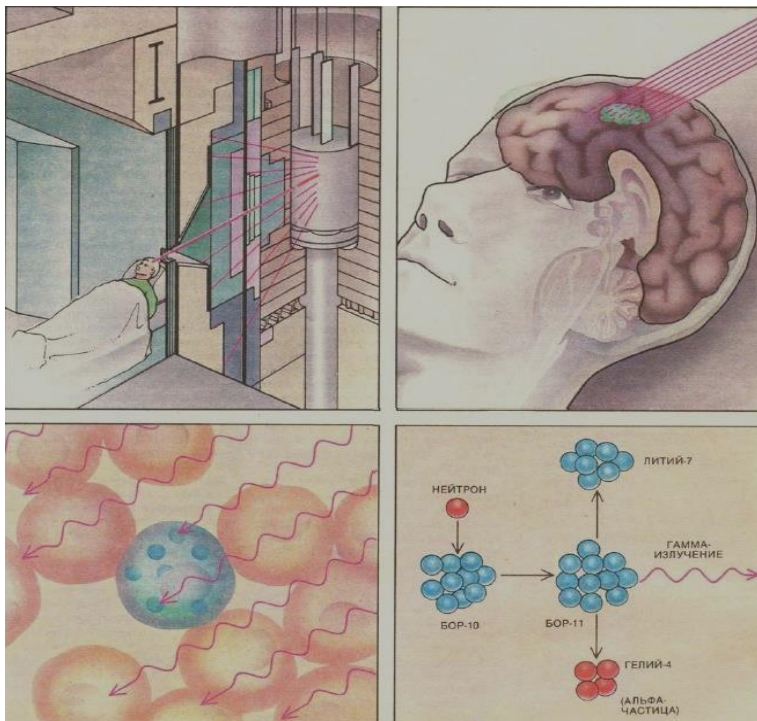
**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет**

**ГНУ Объединенный институт энергетических и ядерных исследований -
Сосны НАН Беларуси**

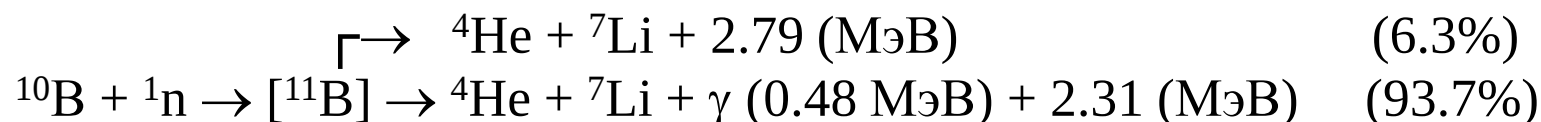
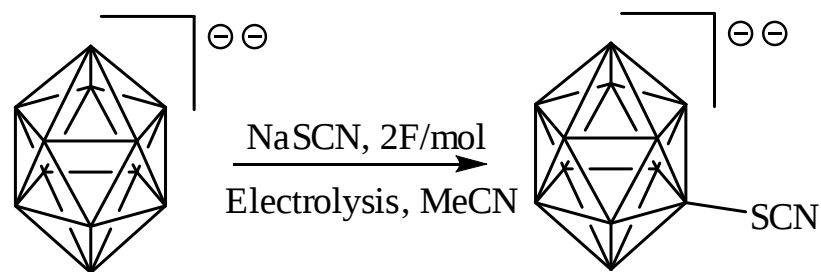
METHODS OF RADIATION AND RADIONUCLIDE THERAPY OF ONCOLOGICAL DISEASES

- **Radiation therapy** – irradiation of the tumor by the directed beams of neutrons or protons
- **Radionuclide therapy** – placement in the tumor specific short-lived radionuclides (Y^{90} , Zr^{95} , Fe^{59} , I^{125} , Eu^{147} , Eu^{148} , Eu^{155} , Tm^{170} , Re^{188} , U^{230} , Pu^{237} , Cm^{240} , Cm^{241} , Es^{253}), for example, encapsulated in a glass microspheres (Y^{90})
- **Binary (or neutron capture) therapy** – selective effect on malignant tumors and the using of trophic to tumors drugs, containing non-radioactive nuclides (B^{10} , Gd^{157}), which by absorbing thermal neutrons are able to generate secondary α -radiation which destructive to the tumor target cells and safe enough for normal, healthy organs and tissues

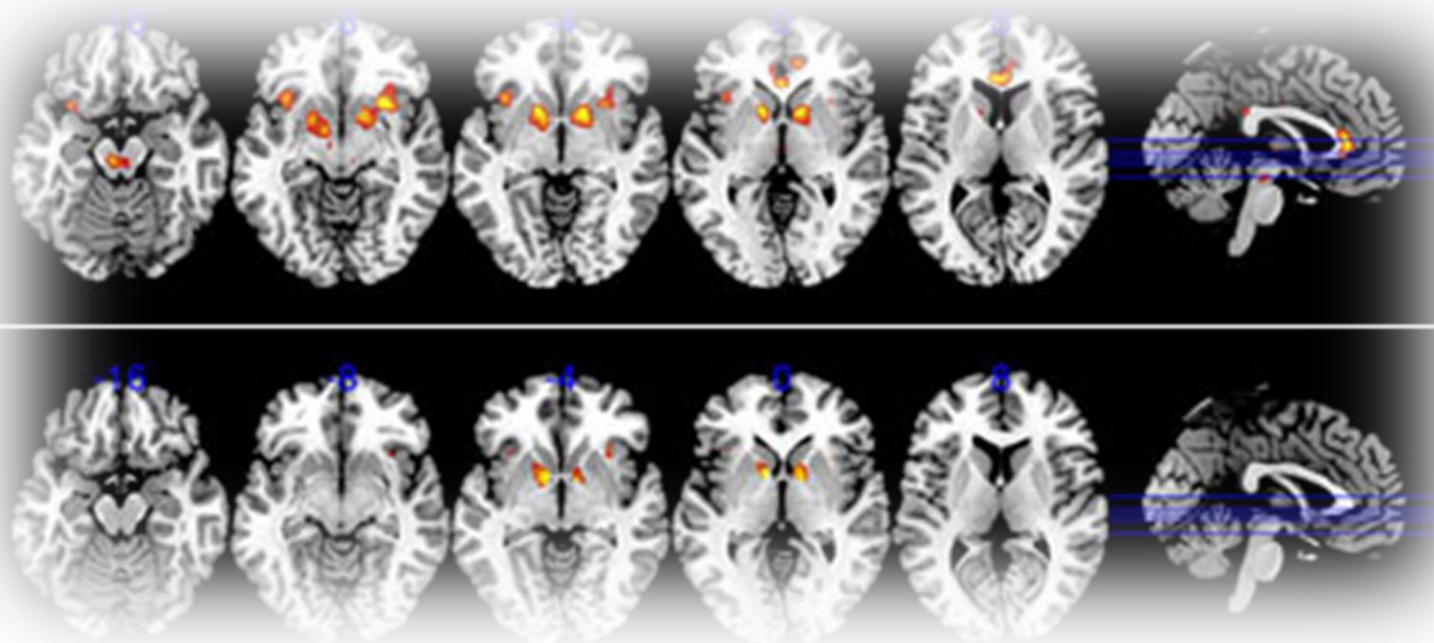
NEUTRON CAPTURE THERAPY (NCT)



- 1) Introduction of substance
- 2) Its accumulation in cancer cells
- 3) Irradiation by thermal neutrons
- 4) Disintegration of nucleus of ^{10}B
- 5) Damage and destruction of cancer cells



NEUTRON CAPTURE THERAPY (NCT)



- [1] **Hosmane, N.S.** Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment / N.S. Hosmane, J.A. Maquire, Y. Zhu – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2012. – 300 p.
- [2] **Котенко, К.В.** Перспективы использования бинарных технологий в медицине / К.В. Котенко, В.Ю. Соловьев, А.Ю. Бушманов, В.А. Перминова // Мед. радиобиол. и радиац. безопаст. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 66-67.
- [3] **Рудаков, Д.А.** Синтез и химические свойства карборанов. Дикарбаундекарбораны, металло- и металакарбораны, азометины, сложные эфиры, пероксиды, соли карборанкарбоновых кислот / Д.А. Рудаков, Е.А. Дикусар, З.П. Зубрейчук – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / OmniScriptum GmbH & Co. KG, 2013. – 436 с.

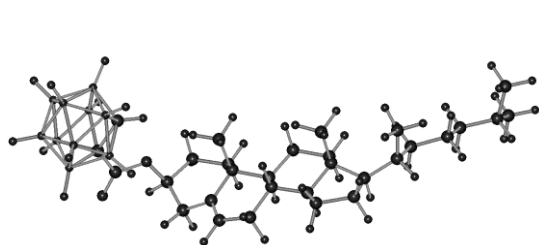
В наших предыдущих работ мы провели квантово – химическое моделирование следующих структур.

Расчеты проводились на суперкомпьютере в Соснах

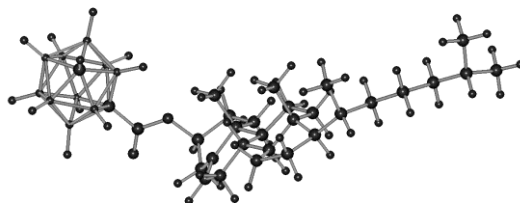
Карборан – содержащие структуры были в дальнейшем (после моделирования) синтезированы и исследованы в Медицинском радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.



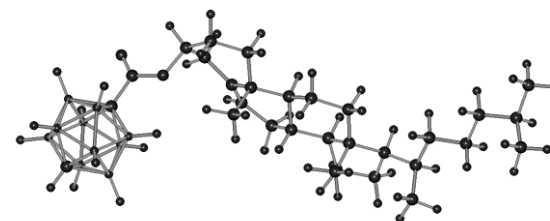
QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF CHOLESTERYL ESTERS *O*-, *M*-AND *P*-CARBORANE-*C*-CARBOXYLIC ACIDS



ortho-



meta-

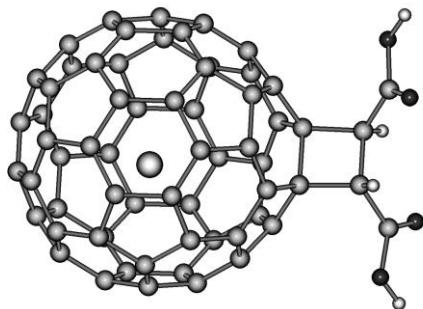


para-

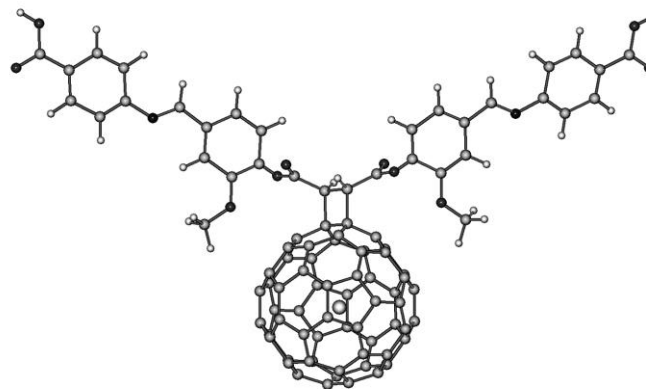
DFT B3LYP1/6-31⁺⁺(d, p) models of cholesteryl esters carborane-*C*-carboxylic acids

[1] **Дикусар, Е.А.** Разработка и квантово-химическое моделирование агентов для бор-нейтронозахватной диагностики и терапии онкологических заболеваний – холестерина эфиров карборан-*C*-карбоновых кислот / Е.А. Дикусар, А.Л. Пушкарчук, В.М. Зеленковский, В.И. Поткин, Д.А. Рудаков, С.Г. Стёпин // Вестник фармации. – 2013. – № 1-58. – С. 20-23.

QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF GADOLINIUM-CONTAINING ENDOHEDRAL DERIVATIVES BUCKMINSTERFULLERENE $\text{Gd@C}_{60}(\text{CHR})_2$ AND $\text{Gd@C}_{80}(\text{CHR})_2$



Structure of compounds
 $\text{Gd@C}_{60}(\text{CHR})_2$



Structure of compounds
 $\text{Gd@C}_{60}(\text{CHR})_2$

- [1] Дикусар, Е.А. Квантовохимическое моделирование эндоэдрических производных бакминстерфуллеренов $\text{Gd@C}_{60}(\text{CHR})_2$ и $\text{Gd@C}_{80}(\text{CHR})_2$ / Е.А. Дикусар, В.М. Зеленковский, В.И. Поткин, А.А. Юдин // Теорет. и эксперим. химия. – 2010. – Т. 46, № 4. – С. 208-211.
- [2] **Dikumar, E.A.** Quantum-Chemistry Projecting of the Radio-Nuclide Carborane and Fullerene Nano-Cluster Agents for Diagnostics and Therapy of Oncological Diseases / E.A. Dikumar, V.M. Zelenkovski, V.I. Potkin, D.A. Rudakov, S.A. Kuten, A.G. Soldatov // Proceedings of International Conference Nanomeeting – 2013. Physics, Chemistry and Application of Nanostructures. Reviews and Short Notes. – Minsk, Belarus, 24-27 May 2013. – Ed. V.E. Borisenko, S.V. Gaponenko, V.S. Gurin, C.H. Kam, 2013. – P. 324-327.

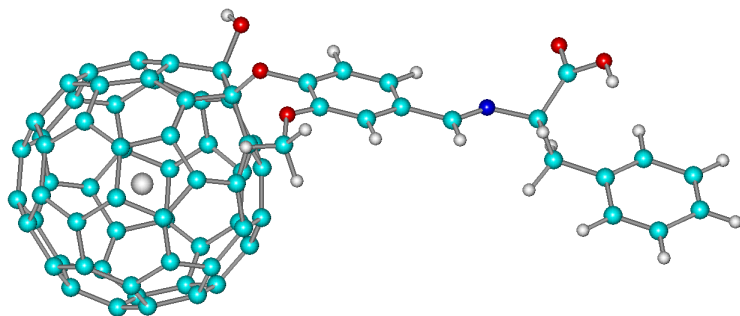
TRIADIC THERAPY

Triadic therapy – is sequential introduction into the body combination of two or more separately inactive and harmless components trophic to the tumor tissue and able to selectively accumulate in them, join each other in a chemical reaction and destroy tumor under the influence of weak external influences sensitizers or radiation.

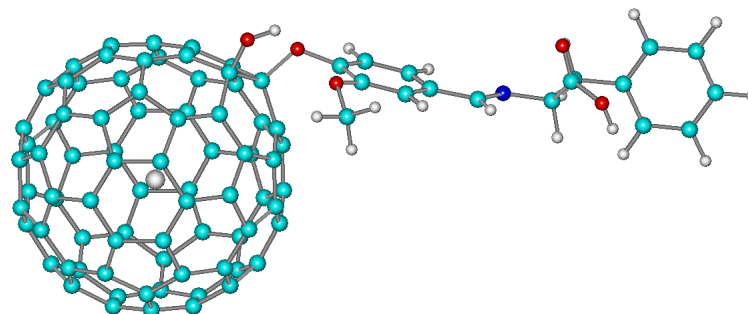
Aspects of creating of agents triadic therapy:

1. Choosing a suitable radionuclide.
2. The container choice for nano-capsulation of the radionuclide.
3. Requirements for the nanocontainer solubility in biological fluids.
4. Selecting external tumor isotropic tissues of functional group of covalently linked to nanocontainers.
5. Develop ways to create this kind agents of triadic therapy.

RADON²²² DERIVATIVES OF BUCKMINSTERFULLERENE C₆₀ И C₈₀



C₆₀ cluster structure

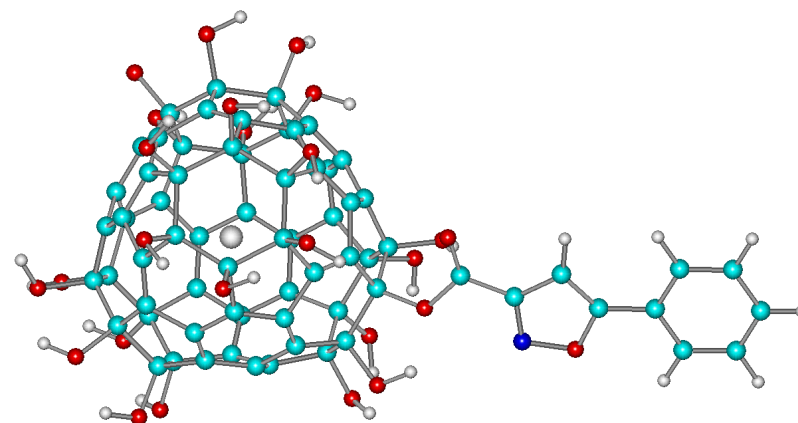
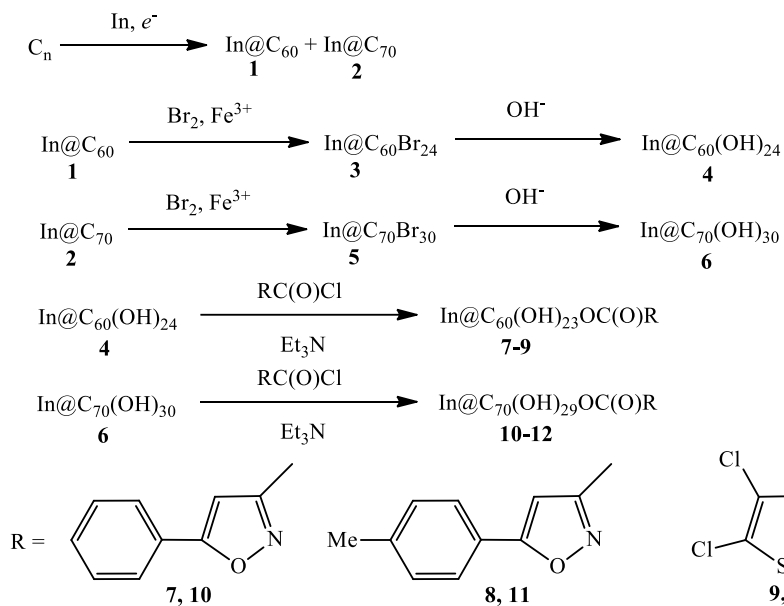


C₈₀ cluster structure

[1] Дикусар Е.А., Зеленковский В.М., Пушкарчук А.Л., Рудаков Д.А., Килин С.Я., Солдатов А.Г., Холопцев А.В., Батраков Г.Ф. Оценка возможности использования эндоэдрических радон²²² содержащих производных бакминстерфуллеренов C₆₀ и C₈₀ в качестве нанороботов – истребителей опухолевых новообразований // Медицинские новости. 2013. № 3 (222). С. 11-12.

[2] Дикусар Е.А., Зеленковский В.М., Пушкарчук А.Л., Поткин В.И., Рудаков Д.А., Солдатов А.Г., Холопцев А.В., Стёпин С.Г. Оценка возможности использования эндоэдрических радон²²² содержащих производных бакминстерфуллеренов C₆₀ и C₈₀ в качестве нанороботов-истребителей опухолевых новообразований // Вестник фармации. 2012. № 4 (58). С. 102-105.

INDIUM^{114*} DERIVATIVES OF BUCKMINSTERFULLERENE C₆₀ AND C₇₀



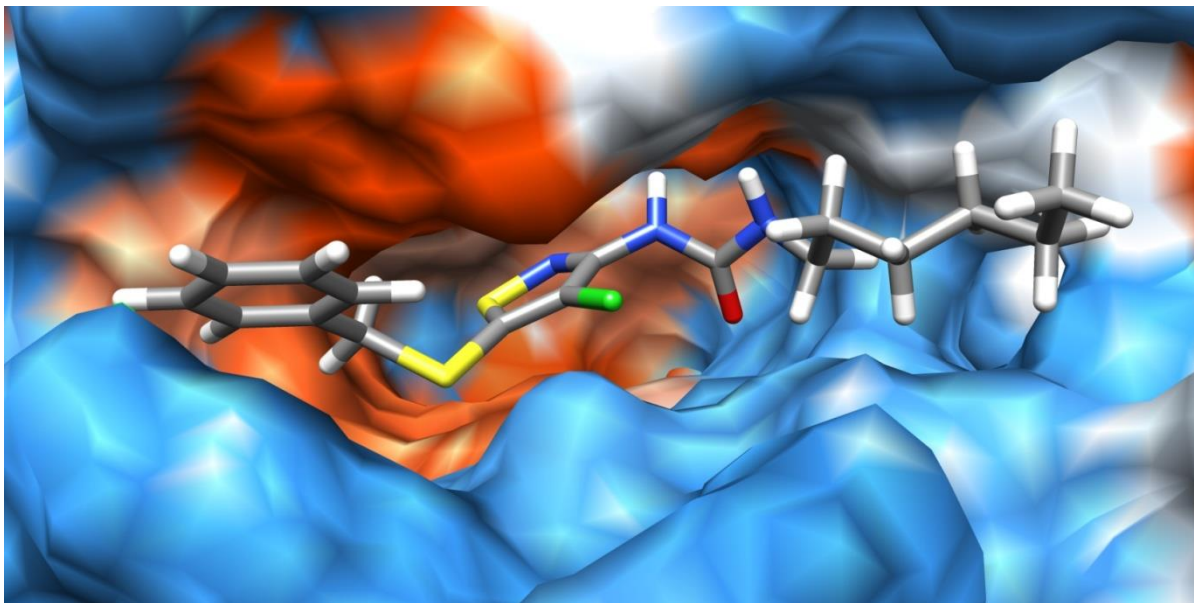
DFT B3LYP/MIDI model compound (7)

THE REASONS FOR CHOOSING DERIVATIVES OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS

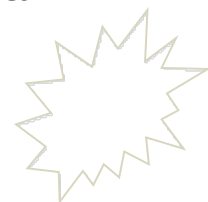
Antitumor activity, isoxazole derivatives and isothiazoles are studies in the laboratory elementoorganic compounds of Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences in collaboration with biologists of Institute of Physiology, National Academy of Sciences. (Kulchitski V.A., Pashkevich S.G.)

Дикусар Е.А. Простые и сложные эфиры в линкерных технологиях. Современные аспекты молекулярного дизайна – от душистых веществ до биологически активных соединений. Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / OmniScriptum GmbH & Co. KG, 2014. – 560 с. – ISBN 978-3-659-54673-0.

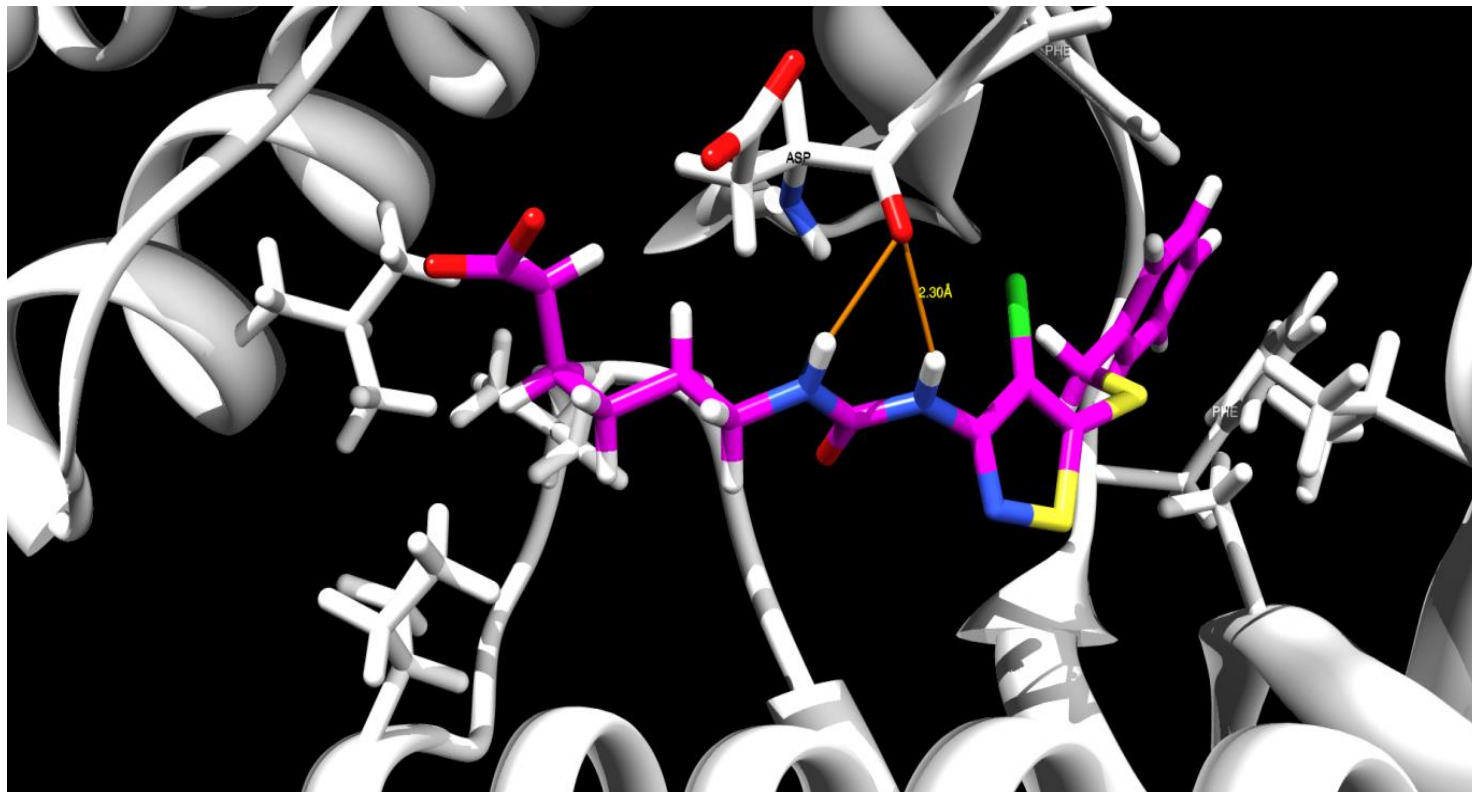
RESULTS DOCKING DERIVATIVES ISOTHIAZOLYLUREAS FOR CYCLIN-DEPENDENT PROTEIN KINASE 2 (CDK2)



Used for protein forcefield AMBER, charges of amino acids from AMBER ff99SB and AM1-BCC. Ligands used for forcefield MMFF94, level of theory B3LYP1/6-311++G. Preparation of ligands held in Avogadro program. Visualization of the results of the docking is made in UCSF Chimera program. *Ab initio* calculations were performed in the software package Firefly, based in part on GAMESS (US). Graphical shell – Gabedit. Docking process itself was carried out in the software package UCSF Dock 6.4.



RESULTS DOCKING DERIVATIVES ISOTHIAZOLYLUREAS FOR VEGFR-2 TYROSINE KINASE



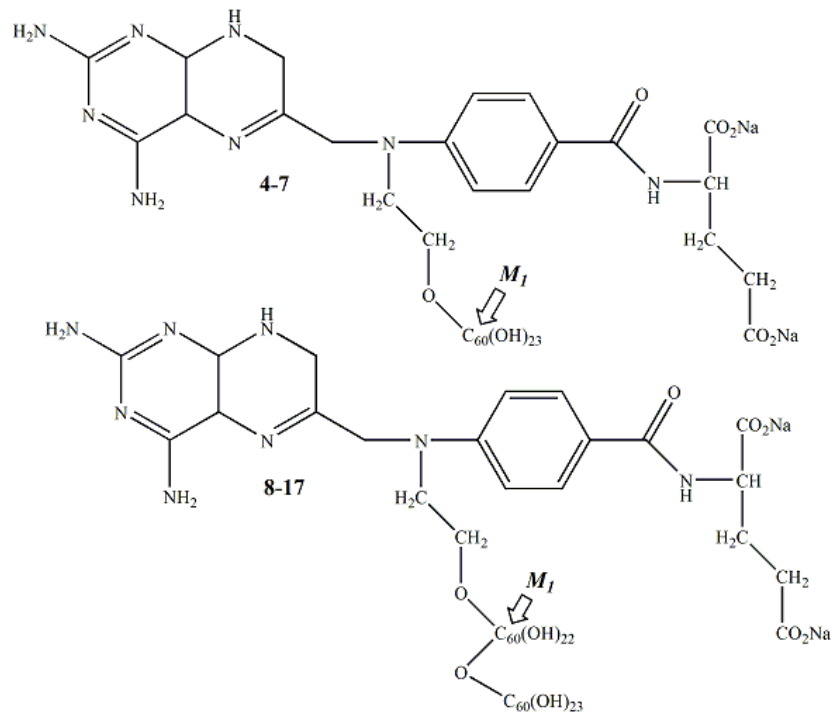
[1] Vladimir A. Kulchitsky, Vladimir I. Potkin, et al. "Cytotoxic Effects of Chemotherapeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors" // [Medicinal Chemistry](#). 2012. Vol. 8. N 1. P. 22-32.

Для повышения эффективности и избирательности действия радионуклидных препаратов перспективным является введение в состав их молекул структурных фрагментов известных лекарственных форм, например, антиметаболита, аналога фолиевой кислоты – метотрексата (*Methotrexate*).

Huennekers, F. M. The methotrexate story: a paradigm development of cancer therapeutic agents / F. M. Huennekers // *Adv. Enzyme Regulation.* – 1994. – Vol. 34, N 1. – P. 392–419.

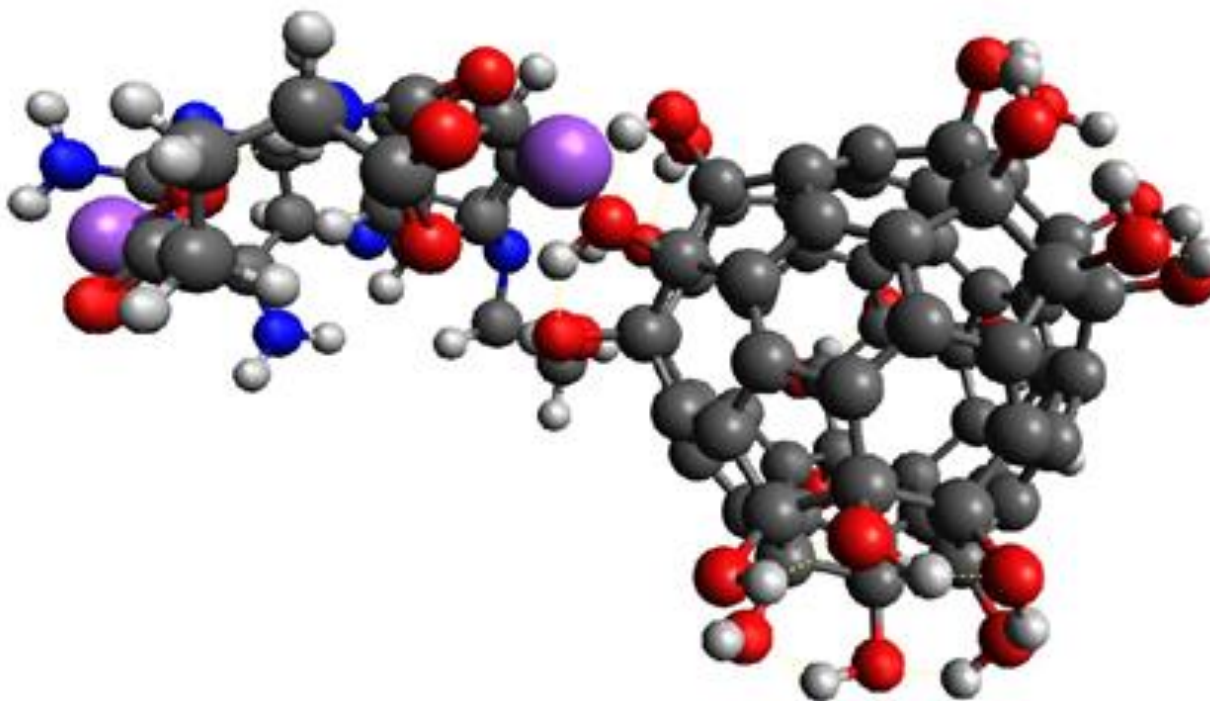
**В связи с этим в докладе
представлены результаты квантово-
химического DFT-моделирования
строения и электронной структуры
следующих соединений**

СХЕМА СТРОЕНИЯ ЭНДОЭДРИЧЕСКИХ ФУЛЛЕРЕНОЛОВЫХ КЛАСТЕРОВ 4-17

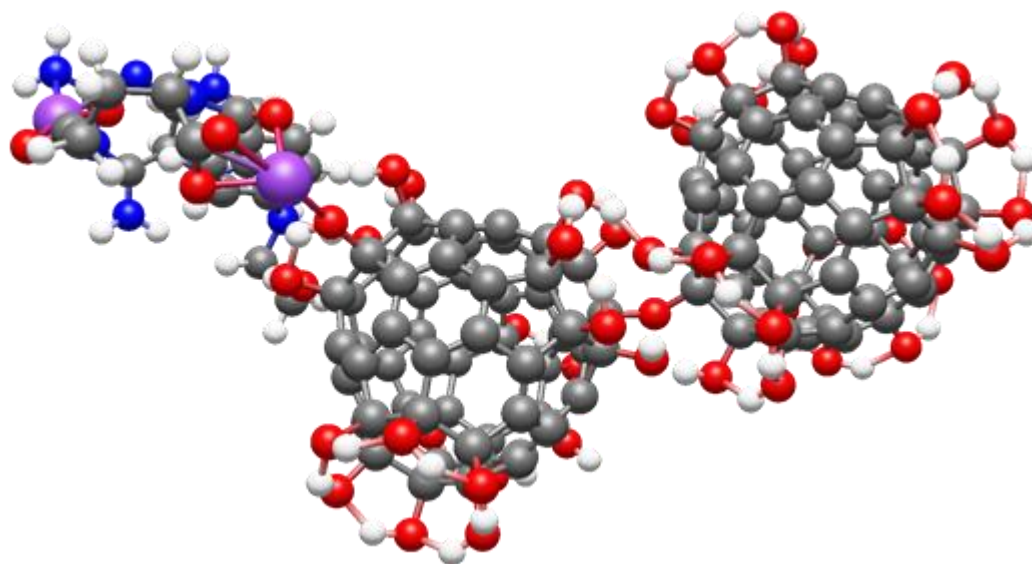


4-7: M_1 – отсутствует (4); $M_1 = Fe^{59}$ (5), Po^{210} (6), Rn^{222} (7);
8-17: M_1 и M_2 – отсутствует (8); M_2 – отсутствует, $M_1 = Fe^{59}$ (9), Po^{210} (10),
 Rn^{222} (11); M_1 – отсутствует, $M_2 = Fe^{59}$ (12), Po^{210} (13), Rn^{222} (14); $M_1 = M_2 =$
 Fe^{59} (15), Po^{210} (16), Rn^{222} (17).

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ «ПУСТОГО»
БИСФУЛЕРЕНОВОЛОГО МЕТОТРЕКСАТ СОДЕРЖАЩЕГО
НАНОКОНТЕЙНЕРА 4 ДЛЯ НАНОКАПСУЛИРОВАНИЯ
РАДИОНУКЛИДОВ (1, 2, 3)**



**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ «ПУСТОГО»
БИСФУЛЕРЕНОЛОВОВОГО МЕТОТРЕКСАТ СОДЕРЖАЩЕГО
НАНОКОНТЕЙНЕРА 8 ДЛЯ НАНОКАПСУЛИРОВАНИЯ
РАДИОНУКЛИДОВ (1, 2, 3)**



ПОЛНЫЕ ЭНЕРГИИ СИСТЕМ (E , А.Е.М.) И ДИПОЛЬНЫЕ МОМЕНТЫ (D , ДБ) СОЕДИНЕНИЙ 1-17

№	E	D	№	E	D	№	E	D
1	-1258.1806975868	0	7	-27836.7147106178	13.25	13	-30654.4225408905	14.72
2	-20624.9882378313	0	8	-10029.4481521369	13.81	14	-31842.4447935164	13.89
3	-21813.0447589198	0	9	-11287.7159860250	14.68	15	-12545.9871565168	13.22
4	-6023.7182325482	13.07	10	-30654.4238832655	14.59	16	-51279.3977724870	15.43
5	-7281.9820386311	13.27	11	-31842.4441283242	13.95	17	-53655.4406238669	14.04
6	-26648.6942364500	13.58	12	-11287.7153864795	13.77			

ВЫВОДЫ

1. Метотрексат содержащие фуллереноловые радионуклидные металлокластеры являются перспективными объектами для разработки на их основе новых агентов диагностики и терапии онкологических заболеваний.

2. Квантово-химическое моделирование электронной структуры и анализ термодинамической устойчивости этих соединений позволяет сделать вывод о возможности их синтеза и практического применения.

Дикусар Е.А., Пушкарчук А.Л., Солдатов А.Г., Кутень С.А., Стёпин С.Г. Квантово-химическое моделирование строения метотрексатсодержащих фуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний. // Вестник фармации. 2017. № 1 (75). С. 52-56.



**THANK YOU FOR YOUR
ATTENTION!**