

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ И  
ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У  
КРАГУЈЕВЦУ**

**Предмет:** Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Милене М. Петровић**

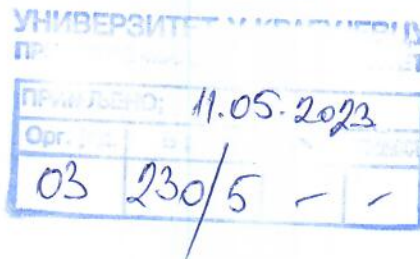
На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној **29.03.2023.** године (број одлуке **160/VIII-1**) и седници Већа за природно-математичке науке одржаној **20.04.2023.** године (број одлуке **IV-01-233/7**) донете су одлуке о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом:

**„Синтеза, антипролиферативна активност и липофилност нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине као потенцијалних инхибитора дихидрооротат дехидрогеназе”**

Кандидата **Милене М. Петровић**, мастер хемичара.

Милена Петровић је предала рукопис докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену и проверу. Чланови Комисије су имали детаљан увид у поменути рукопис, пажљиво га прегледали и проценили научни квалитет докторске дисертације, при чему су дали сугестије, предложили корекције и на тај начин побољшали квалитет научног материјала и добијених резултата у оквиру докторске дисертације.

Такође, на основу Извештаја о провери на плагијаризам докторске дисертације, достављеног дана **13.04.2023.** године и Оцене ментора поменутог извештаја, а поштујући члан 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, чланови комисије су констатовали да је утврђено подударање текста искључиво последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих података и претходно публикованих резултата који су проистекли из докторске дисертације кандидата и уредно су цитирани у складу са академским правилима.



Кандидат је прихватио сугестије чланова Комисије чиме су се стекли услови да Комисија поднесе Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација под насловом „Синтеза, антипролиферативна активност и липофилност нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине као потенцијалних инхибитора дихидрооротат дехидрогеназе” припада научној области Хемија, ужој научној области Органска хемија. Задатак ове докторске дисертације био је синтеза и карактеризација деривата хинолин-4-карбоксилне киселине и биолошко испитивање новосинтетизованих једињења. У оквиру биолошких испитивања задатак је био одређивање инхибиторне активности према ензиму дихидрооротат дехидрогенази и антитуморског потенцијала у *in vitro* условима. Поред тога, испитивање фармаколошких особина је такође био један од задатака ове дисертације при чему су одређене липофилне особине свих једињења, а за неке деривате и солубилне. Додатно, молекулски докинг је приказао најзначајније интеракције једињења које су остварене са ензимом.

Текст рукописа дисертације написан је на 138 страна и састоји се од следећих поглавља: Општи део, Наши радови, Експериментални део, Закључак, Литература, Прилог и Биографија са подацима о досадашњем раду. У оквиру текста дисертације налази се 36 слика, 11 табела и 26 схема.

**Општи део** описује методе којима могу да се синтетишу хинолин и његови деривати, као и улогу и значај ових једињења у медицини. Представљене су синтезе ове класе једињења у различитим реакционим условима као и оптимизација истих при чему се постижу бољи резултати. У оквиру овог дела представљане су структуре фармаколошки значајних агенаса које садрже хинолинско језгро. Поред синтетички добијених једињења, представљена су и она која се могу пронаћи у природи. Истакнуте су најзначајније биолошке активности које испољавају ови деривати као што су антиоксидативна, антиконвулзивна, антиинфламаторна, антитуморска и др., а поред ових, представљена су и једињења код којих је примећена способност инхибиције одређених ензима. У даљем тексту представљена је структура ензима дихидрооротат дехидрогеназе која је предмет овог истраживања. Објашњена је улога овог ензима и значај његове инхибиције са медицинског аспекта и истакнуте су структуре најважнијих инхибитора и њихове карактеристике. Додатно, последње потпоглавље посвећено је фармаколошким особинама што конкретно представља значај ADMET особина током испитивања потенцијалних медицинских агенаса.

Поглавље **Наши радови** садржи резултате остварене у оквиру ове тезе као и дискусију. Поред тога, приказани су механизми реакција помоћу којих су синтетизована једињења у оквиру овог истраживања. Представљене су три серије једињења (**A**, **B** и **V**) при чему прве две серије (**A** и **B**) чине деривати 2-супституисане хинолин-4-карбоксилне киселине, а трећу (**V**) 2,3-дисупституисане хинолин-4-карбоксилне киселине. С обзиром на то да су сва једињења подвргнута биолошким испитивањима, у овом поглављу приказани су добијени резултати  $IC_{50}$  вредности инхибиторне активности према ензиму и  $IC_{50}$  вредности антитуморског потенцијала према малигним ћелијским линијама као и према здравој ћелијској линији у *in vitro* условима. У оба случаја, добијене  $IC_{50}$  вредности су упоређене са одговарајућим добијеним за референтна једињења, Leflunomide и/или Brequinar. Такође, представљен је утицај структуре једињења на биолошку активност што је у оквиру дискусије представљено у SAR (енг. *Structure-activity relationship*) студијама. За одређене деривате представљен је и индекс селективности. Такође, у оквиру овог истраживања су одређене липофилне особине изражене преко  $\log D_{7,4}$  вредности. За деривате у оквиру треће серије, приказани су и резултати теста растворљивости и, такође, упоређени са референтним једињењем као и у случају резултата липофилности. Додатно, методом молекулског докинга приказане су најзначајније интеракције које одабрана једињења остварују са ензимом.

**Експериментални део** садржи поступке за синтезу једињења као и методе које су коришћене у биолошким тестовима. У овом делу детаљно су описани начини синтезе, методе изоловања продуката и њихова прекристализација. Приказане су структуре свих једињења добијених у оквиру истраживања као и њихова карактеризација. Такође, ово поглавље садржи и методе које се односе на биолошка испитивања (инхибиција ензима, ћелијске културе и испитивање цитотоксичности). У последњем делу овог поглавља, представљена је метода молекулског докинга.

У поглављу **Закључак** сумирани су резултати истраживања проистекли из ове докторске дисертације. Ови резултати могу допринети синтези нових биолошки значајних деривата хинолин-4-карбоксилне киселине.

У поглављу **Литература** налази се списак од 167 референци које су цитиране у оквиру докторске дисертације.

У **Прилогу** су приложени  $^1H$  и  $^{13}C$  NMR спектри одабраних једињења, као и HPLC хроматограм и HRMS спектар високе резолуције одговарајућег деривата треће серије. Поред тога, ово поглавље садржи и податке о 3 научна рада у оквиру којих су публиковани резултати ове докторске дисертације као и Листу термина и скраћеница коришћених у тексту.

**Биографија са подацима о досадашњем раду** је последње поглавље у тексту дисертације.

## 2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Примена хетероцикличних једињења у медицини је позната од давнина. Хинолин, који припада хетероцикличним ароматичним органским једињењима, има велики значај у фармацији где је веома често присутан као структурни мотив у многим терапеутским агенсима. Поред хинолинских деривата насталих синтетичким путем, једињења која припадају овој класи су често присутна у многим природним производима.

Овој класи једињења се могу приписати бројне биолошке активности попут антиоксидативне, антивиралне, антиинфламаторне, антимикробне, антитуморске итд. Поред тога, ова класа једињења има способност да инхибира одређене ензиме. Имајући у виду распрострањеност хинолинских деривата у фармацевтској индустрији, многе истраживачке групе се активно баве синтезом ових агенаса при чему је циљ добити једињења са што бољим биолошким и фармаколошким особинама. Примарни циљ истраживања у овој области је синтеза једињења са ширим спектром деловања и мањом токсичношћу у односу на већ познате агенсе који се примењују у медицини.

У оквиру ове класе, посебну пажњу су привукле хинолин-4-карбоксилне киселине које су показале јако добру биолошку активност.

Имајући све наведено у виду, предмет истраживања кандидата Милене Петровић у оквиру докторске дисертације био је усмерен ка синтези и карактеризацији нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине као и испитивање њихових биолошких активности. Истраживање је обухватило испитивање цитотоксичног потенцијала новосинтетизованих једињења према малигним ћелијама у *in vitro* условима, као и испитивање инхибиторне активности према ензиму дихидрооротат дехидрогенази при чему су испитана једињења дала обећавајуће резултате. Додатно, у оквиру рада је окарактерисан и фармаколошки профил једињења помоћу студије липофилности, а за нека једињења су урађени и тестови растворљивости експерименталним методама. Поред тога, студија молекулског докинга је приказала најзначајније интеракције које су једињења остварила са ензимом.

На основу свега наведеног, Комисија констатује да су у овој докторској дисертацији представљени резултати добијени истраживањем врло актуелне области у оквиру Органске хемије, који могу бити од значаја и другим научним гранама.

### 3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

У оквиру докторске дисертације под насловом „Синтеза, антипролиферативна активност и липофилност нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине као потенцијалних инхибитора дихидрооротат дехидрогеназе” кандидата Милене М. Петровић, урађена је синтеза и карактеризација нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине. Синтетизоване су три серије једињења, од којих се прве две састоје од деривата 2-супституисане хинолин-4-карбоксилне киселине (А и Б), док трећу чине деривати 2,3-дисупституисане хинолин-4-карбоксилне киселине (В). Помоћу Doebner-ове реакције добијена су једињења у оквиру прве две серије, док је прекурсор у трећој серији добијен помоћу Pfitzinger-ове циклизационе реакције. Овај прекурсор је подвргнут даљој дериватизацији у положају 3 помоћу Claisen-Schmidt-ове кондензације при чему су добијени финални хинолин-халкон хибриди. У тренутку осмишљавања ове дисертације и отпочињања синтезе планираних једињења није било литературних података о дериватизацији ове киселине у датом положају, што говори о томе да је овакав тип дериватизације 2,3-дисупституисане хинолин-4-карбоксилне киселине извршен први пут. Сва једињења су такође синтетизована први пут, а њихове структуре потврђене су различитим експерименталним методама (IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR, HRMS, елементална микроанализа). Обзиром да су сва једињења препозната као потенцијални инхибитори дихидрооротат дехидрогеназе код човека, одређене су  $\text{IC}_{50}$  вредности при чему су нека једињења показала бољу способност инхибиције од референтног једињења Leflunomide-a. Одређена једињења су показала антитуморску активност, док су се неки деривати издвојили као најмање токсични за здраву ћелијску линију што је од великог значаја. Имајући у виду да је фармаколошки профил једињења веома значајан, у оквиру овог истраживања испитана је липофилност једињења при чему је већина показала оптималне вредности. Додатно, одређени хинолин-халкон хибриди у оквиру последње серије су показали боље солубилне особине од референтног једињења што додатно доприноси њиховом фармаколошком профилу. Поред експерименталних метода, у оквиру рада укључена је и компјутерска метода која се односи на молекулски докинг. Овом методом су приказане најзначајније интеракције које су остварили одабрани деривати са ензимом. Добијени резултати у оквиру ове докторске дисертације су задовољавајући и подстичу на даља испитивања ових једињења и њихову потенцијалну примену у терапеутске сврхе.

На основу Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације и Оцене ментора поменутог извештаја, а поштујући члан 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, Комисија констатује да је утврђено подударање текста искључиво последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих података (ознаке, формуле, једначине, називи метода, уређаја и хемикалија, мерне јединице) и претходно публикованих резултата који су

проистекли из теме докторске дисертације, а уредно су цитирани у складу са академским правилима.

Након разматрања свих наведених чињеница, Комисија је закључила да је ова докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата Милене М. Петровић.

#### 4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

**Милене Петровић** је у досадашњем научно-истраживачком раду постигла значајне резултате из уже научне области Органска хемија, што је потврђено публикованим научним радовима у часописима са SCI-листе од међународног значаја (категорије M21 и M22).

##### 4.1. Научни радови публиковани у врхунским међународним часописима (M21)

1. **Milena M. Petrović**, Cornelia Roschger, Sidrah Chaudary, Andreas Zierer, Milan Mladenović, Katarina Jakovljević, Violeta Marković, Bruno Botta, Milan D Joksović; Potent human dihydroorotate dehydrogenase inhibitory activity of new quinoline-4-carboxylic acids derived from phenolic aldehydes: Synthesis, cytotoxicity, lipophilicity and molecular docking studies. *Bioorg. Chem.* 105, 104373, 2020.  
DOI: [10.1016/j.bioorg.2020.104373](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104373)  
ISSN: 0045-2068  
IF = 5,32 за 2021. годину; 7/57; област: Chemistry, Organic.

##### 4.2. Научни радови публиковани у истакнутим међународним часописима (M22)

1. **Milena M. Petrović**, Cornelia Roschger, Sidrah Chaudary, Andreas Zierer, Milan Mladenović, Violeta Marković, Snežana Trifunović, Milan D. Joksović. Low cytotoxic quinoline-4-carboxylic acids derived from vanillin precursors as potential human dihydroorotate dehydrogenase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 46, 128194, 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128194>  
ISSN: 0960-894X  
IF = 2,94 за 2021. годину; 23/57; област: Chemistry, Organic.

2. **Milena M. Petrović**, Cornelia Roschger, Kevin Lang, Andreas Zierer, Milan Mladenović, Snežana Trifunović, Boris Mandić, Milan D. Joksović.  
Synthesis and biological evaluation of new quinoline-4-carboxylic acid-chalcone hybrids as dihydroorotate dehydrogenase inhibitors.  
Arch. Pharm. 2, e2200374, 2023.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.202200374>

## 5. Научни резултати из оквира докторске дисертације

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Милене М. Петровић** у оквиру ове докторске дисертације објављени су у међународним часописима (један рад из категорије M21, два рада из категорије M22). Укупан импакт фактор радова проистеклих из теме докторске дисертације је 12,874.

### 5.1. Научни радови публиковани у међународним часописима у оквиру теме докторске дисертације

1. **Milena M. Petrović**, Cornelia Roschger, Sidrah Chaudary, Andreas Zierer, Milan Mladenović, Katarina Jakovljević, Violeta Marković, Bruno Botta, Milan D. Joksović; Potent human dihydroorotate dehydrogenase inhibitory activity of new quinoline-4-carboxylic acids derived from phenolic aldehydes: Synthesis, cytotoxicity, lipophilicity and molecular docking studies.  
Bioorg. Chem. 105, 104373, 2020.  
DOI: [10.1016/j.bioorg.2020.104373](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104373)  
ISSN: 0045-2068  
IF = 5,32 за 2021. годину; 7/57; област: Chemistry, Organic.
2. **Milena M. Petrović**, Cornelia Roschger, Sidrah Chaudary, Andreas Zierer, Milan Mladenović, Violeta Marković, Snežana Trifunović, Milan D. Joksović.  
Low cytotoxic quinoline-4-carboxylic acids derived from vanillin precursors as potential human dihydroorotate dehydrogenase inhibitors.  
Bioorg. Med. Chem. Lett. 46, 128194, 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128194>  
ISSN: 0960-894X  
IF = 2,94 за 2021. годину; 23/57; област: Chemistry, Organic.

3. **Milena M. Petrović**, Cornelia Roschger, Kevin Lang, Andreas Zierer, Milan Mladenović, Snežana Trifunović, Boris Mandić, Milan D. Joksović.

Synthesis and biological evaluation of new quinoline-4-carboxylic acid-chalcone hybrids as dihydroorotate dehydrogenase inhibitors.

Arch. Pharm. 2, e2200374, 2023.

DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.202200374>

ISSN: 0365-6233

IF = 4,61 за 2021. годину; 24/63; област: Chemistry, Medicinal.

6. **Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Комисија је закључила да су сви задаци који су предвиђени приликом пријаве теме за израду докторске дисертације под насловом „**Синтеза, антипролиферативна активност и липофилност нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине као потенцијалних инхибитора дихидрооротат дехидрогеназе**” по обиму и квалитету добијених резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

7. **Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси**

У оквиру ове докторске дисертације успешно су извршене синтезе деривата хинолин-4-карбоксилне киселине и добијени су задовољавајући резултати у оквиру биолошких испитивања. Од укупно 48 тестираних једињења, 22 је показало бољу способност инхибиције ензима од референтног једињења Leflunomide-a. Овај податак може бити од великог значаја приликом синтезе будућих деривата хинолин-4-карбоксилне киселине као потенцијалних терапеутских агенаса. Поред тога, велики број испитаних деривата је показао најмању токсичност за здраву ћелијску линију што такође доприноси овој области истраживања. Добре липофилне и солубилне особине које поседују одређена једињења у оквиру овог рада имају велики значај, а ови подаци представљају подстрек за њихово даље истраживање. У оквиру докторске дисертације, све извршене експерименталне методе су добро описане и могу се даље примењивати. Такође, интеракције које остварују једињења са ензимом представљене су методом молекулског докинга. Сазнања добијена коришћењем ове методе могу бити од значаја приликом даље модификације хинолин-4-карбоксилних киселина и одабира структурних фрагмената будућих потенцијалних инхибитора.

Имајући у виду наведене чињенице, Комисија констатује да су истраживања у оквиру ове докторске дисертације од изузетног значаја пре свега за развој органске и биоорганске хемије. Добијени резултати подстичу на даља испитивања ових деривата и њихову потенцијалну примену у терапији.





## 8. Начин презентовања резултата научној јавности

Научни допринос ове докторске дисертације је потврђен публикавањем резултата у облику три научна рада у часописима са SCI листе (један рад из категорије M21 и два рада из категорије M22).

Докторска дисертација написана је на 138 страна и садржи 36 слика, 11 табела 26 схема и 167 литературних података. Дисертација је по целинама подељена на: **Општи део (1-38)**, **Наши радови (39-72)**, **Експериментални део (73-103)**, **Закључак (104-105)**, **Литературу (106-117)**, **Прилог (118-137)** и **Биографију са подацима о досадашњем раду (138)**.

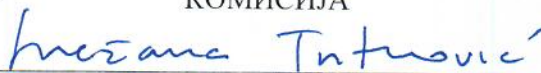
Резултати добијени у оквиру ове дисертације такође ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Поднети рукопис докторске дисертације кандидата **Милене М. Петровић** под насловом „Синтеза, антипролиферативна активност и липофилност нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине као потенцијалних инхибитора дихидрооротат дехидрогеназе” представља оригинални научни рад из уже научне области Органска хемија, урађен под менторством проф. др Милана Д. Јоксовића, редовног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу. Докторска дисертација обухвата синтезу и карактеризацију нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине, испитивање инхибиторне активности према ензиму дихидрооротат дехидрогенази и цитотоксичног потенцијала у *in vitro* условима, липофилности и молекулског докинга. Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације публиковани су у оквиру **три научна рада** у часописима са SCI листе (један рад из категорије M21 и два рада из категорије M22 са укупним импакт фактором 12,874). С обзиром на све наведене чињенице, сматрамо да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. Такође, предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Милени М. Петровић** одобри јавну одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Крагујевцу и Београду  
03.05.2023. године

КОМИСИЈА



Др Снежана С. Трифуновић – научни саветник  
Председник комисије  
Универзитет у Београду, Хемијски факултет,  
Научна област: Хемија



Др Соња Мисирлић Денчић – ванредни професор  
Члан комисије  
Универзитет у Београду, Медицински факултет  
Ужа научна област: Медицинска и клиничка биохемија



Др Иван Дамљановић – доцент  
Члан комисије

Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет  
Ужа научна област: Органска хемија и настава хемије



НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ  
И  
ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА ХЕМИЈУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Синтеза, антипролиферативна активност и липофилност нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине као потенцијалних инхибитора дихидрооротат дехидрогеназе” кандидата Петровић Милене, задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, Правилником о докторским академским студијама на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.

Руководилац докторских студија  
на Институту за хемију  
Digitally signed by Vladimir  
Petrović  
Date: 2023.04.27 12:30:31  
+02'00'

Vladimir  
Petrović

др Владимир Петровић

