



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПФ	29.08.2022.	ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
Ор		И ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
03	380/12	- -

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

*Срђан Симић*  
*Ј. Д.*

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, одржаној 29.06.2022. године (Одлука број 320/XI-3) предложени смо, а на седници Већа за Природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 13.07.2022. године (Одлука број IV-01-521/15), изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом:

**„СИНТЕЗА, АНТИПРОЛИФЕРАТИВНА АКТИВНОСТ И  
ЛИПОФИЛНОСТ НОВИХ ДЕРИВАТА ХИНОЛИН-4-КАРБОКСИЛНЕ  
КИСЕЛИНЕ КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИХ ИНХИБИТОРА ДИХИДРООРОТАТ  
ДЕХИДРОГЕНАЗЕ ”**

кандидата Милене Петровић, мастер хемичара, студента докторских академских студија хемије. На основу података којима располажемо достављамо следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада**

Један од кључних аспеката медицинске органске хемије подразумева примену органских једињења у терапеутске сврхе. Хинолински мотив је веома често заступљен у једињењима која

представљају потенцијалне лекове, самим тим, синтеза таквих агенаса доста доприноси медицинској хемији. Овај хетероциклични прстен је заступљен у многим алкалоидима који се налазе у природи. Као што је већ речено, деривати хинолина имају велики биолошки значај и испољавају бројне фармаколошке активности. Многи потенцијални лекови садрже хинолинско језгро, а њихова улога је разнолика и може бити антиоксидативна, антивирална, антиинфламаторна, антиконвулзивна, антибактеријска, антифунгална, антитуморска, и др. Поред бројних фармаколошких активности, научници су ову класу једињења препознали и као погодну за инхибицију одређених ензима. Посебну пажњу су привукле хинолин-4-карбоксилне киселине чији деривати успешно инхибирају ензим дихидрооротат дехидрогеназу. Овај ензим катализује четврти корак у процесу *de novo* пиримидинске биосинтезе, самим тим, представља идеалну мету за развој антипролиферативних и антиканцерогених лекова.

Имајући у виду наведене чињенице, у оквиру предложене теме за ову докторску дисертацију, предвиђена је синтеза нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине и испитивање њихове биолошке активности. Сва синтетизована једињења биће структурно окарактерисана применом спектроскопских метода (NMR и IR). Такође, липофилност која представља фармакокинетичке и метаболичке особине лека изражена преко вредности  $\log D_{7.4}$  је укључена у ово истраживање, при чему ће за сва једињења бити одређена ова вредност експерименталном *shake flask* методом. Антитуморска активност синтетизованих једињења биће одређена испитивањем цитотоксичности *in vitro* према ћелијским линијама карцинома дојке (MCF-7), меланома (A375) и плућа (A549). У циљу одређивања селективности и терапеутског потенцијала ових једињења биће испитана и њихова токсичност према нормалној ћелијској линији кератиноцита коже (HaCaT). Моћ ензимске инхибиције свих синтетизованих деривата биће упоређена са референтним једињењима Brequinar-ом или Leflunomide-ом. Додатно, молекулско доковање ће приказати интеракције најактивнијих једињења са ензимом дихидрооротат дехидрогеназа. Цитотоксичност хинолинских деривата, као и њихова

инхибиторна активност биће одређена на медицинском факултету Johannes Kepler Универзитета из Линца, Аустрија.

Очекивани резултати у оквиру ове дисертације могу бити од значаја за хемију хетероцикличних једињења, синтетизовањем нових деривата хинолина који могу наћи примену као потенцијални терапеутски агенси.

### Веза са досадашњим истраживањем

Милена Петровић се активно бави научно-истраживачким радом у области органске, биоорганске и медицинске хемије и члан је истраживачке групе проф. Милана Д. Јоксовића која се бави синтезом, карактеризацијом и испитивањем биолошке активности хетероцикличних једињења. Предмет научних истраживања на којима је ангажована Милена Петровић обухвата синтезу нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине, њихову структурну карактеризацију и испитивање биолошке активности. У оквиру докторске дисертације је планирана синтеза нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине, испитивање инхибиторне активности ових једињења према ензиму дихидрооротат дехидрогенази као и одређивање *in vitro* антитуморске активности на различитим туморским ћелијским линијама. Поред тога, биће испитане и липофилне карактеристике синтетизованих деривата.

## **2. Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућују да је предложена тема од значаја за развој науке**

### Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће

- Хинолин представља хетероциклично ароматично органско једињење чија је бруто формула  $C_9H_7N$  и молекулска маса 129,16 g/mol. Услед његовог значаја у медицини,

хинолински систем је изучаван више од једног века. Често је присутан као структурни мотив у многим природним производима (*Cinchona* алкалоидима) и биоактивним лековима.

- Деривати хинолина испољавају многобројне фармаколошке активности, самим тим имају значајну примену у фармацеутској хемији.
- Једињења која показују добру цитотоксичну активност имају велики значај. Из тог разлога комбинација хинолина са другим биоактивним фармакофорама може бити добар начин за добијање деривата који би као резултат њихових синергистичких ефеката показивали бољу активност.
- Планирана синтетичка студија обухватиће оптимизацију услова за добијање хинолинских деривата.
- Испитивања спектроскопских карактеристика синтетизованих једињења биће базирана на одређивању и тумачењу резултата добијених применом савремених техника као што су IR и NMR спектроскопија.
- Антитуморска активност синтетизованих једињења биће одређена на основу испитивања цитотоксичности на различитим ћелијским линијама тумора *in vitro*.
- Ензим дихидрооротат дехидрогеназа представља идеалну мету за синтетизована једињења, самим тим ће у оквиру ове дисертације бити одређена инхибиторна активност свих деривата.

#### Методe истраживања

Карактеризација једињења захтева коришћење инфрацрвене (IR) спектроскопије и  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектроскопије. Испитивање инхибиторне активности биће урађено помоћу hDNODH биохемијског експеримента, док ће антитуморска активност бити испитивана на туморским (MCF-7, A375, A549) и нормалним (HaCaT) ћелијским линијама при *in vitro* условима помоћу MTT теста. Молекулске докинг студије ће приказати интеракције

најактивнијих једињења са ензимом. Липофилност, која представља фармакокинетичке и метаболичке особине лека изражена преко вредности  $\log D_{7.4}$ , биће одређена експерименталном *shake flask* методом.

### Оквирни садржај докторске дисертације

У Општем делу докторске дисертације биће представљена досадашња истраживања повезана са хемијом хинолина која се односе на методе за синтезу ове класе једињења. Такође, посебно ће бити изражен биолошки потенцијал хинолина и његових деривата. У делу који се односи на Дискусију резултата ће бити презентоване коришћене методе синтезе и карактеризације, затим ће детаљно бити представљени и продискутовани добијени резултати испитиване инхибиције ензима дихидрооротат дехидрогеназа. Додатно, у овом делу биће представљени и продискутовани и резултати антипролиферативне активности *in vitro*. У Експерименталном делу ће детаљно бити описани поступци коришћени за синтезу новосинтетизованих једињења. У овом делу ће бити описане и методе карактеризације добијених једињења, као и методе коришћене за испитивање њихове биолошке активности.

### **3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригинал начин анализирања проблема**

Увидом у истраживања и резултате кандидата Милене Петровић, Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације: „ **СИНТЕЗА, АНТИПРОЛИФЕРАТИВНА АКТИВНОСТ И ЛИПОФИЛНОСТ НОВИХ ДЕРИВАТА ХИНОЛИН-4-КАРБОКСИЛНЕ КИСЕЛИНЕ КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИХ ИНХИБИТОРА ДИХИДРООРТАТ ДЕХИДРОГЕНАЗЕ** ” оригинална идеја.

#### **4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извода података, методе анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације**

Синтеза хетероцикличних једињења и испитивање њихових биолошких потенцијала има велики значај у науци и привлачи пажњу научника из свих области хемије јер су ова једињења широко распрострањена у фармацеутској индустрији, индустрији боја, хемији материјала и многим другим. Деривати хинолин-4-карбоксилне киселине припадају хетероцикличним једињењима и показују широк спектар биолошких активности као што су антитуморска, антивирална, антибактеријска, антиконвулзивна, антиоксидативна, антиинфламаторна и др. Такође, у литературним подацима су ови деривати окарактерисани и као добри инхибитори одређених ензима, међу којима је и дихидрооротат дехидрогеназа. Улога овог ензима у ћелијском циклусу је од изузетне важности, самим тим је његова инхибиција подстакла многе научнике за развој потенцијалних инхибитора. Имајући то у виду, синтеза нових агенаса који би показали бољу активност и већу селективност је стално актуелна тема многих истраживања. Такође, дизајн и синтеза нових медицинских препарата са антитуморским дејством има велики значај у свету науке услед присуства нежељених дејстава већ познатих цитостатика који се примењују у терапијама. Како би се нека супстанца показала као добар кандидат за клиничка испитивања потребно је да поседује задовољавајући фармаколошки профил, па је студија липофилности заузела јако важан корак у испитивању особина потенцијалних лекова.

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације се састоје у проналажењу оптималних услова за синтезу деривата хинолин-4-карбоксилне киселине, дефинисању структуре добијених једињења применом спектроскопских метода као и испитивању њихове инхибиторне ензимске активности и антипролиферативног потенцијала. Применом молекулског докинга испитаће се начин везивања за ензим дихидрооротат дехидрогеназу. Ова докторска дисертација ће својим

оквиром допринети бољем разумевању хемије деривата хинолин-4-карбоксилне киселине и њиховог биолошког потенцијала.

## 5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, је за ментора ове докторске дисертације предложио др Милана Д. Јоксовића, редовног професора Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. Образложење: Редовни професор др Милан Д. Јоксовић се бави истраживањем у оквиру уже научне области органска хемија и до сада има 48 публикованих радова у часописима од међународног значаја. До сада је био ментор једне докторске дисертације из уже научне области органска хемија. Успешно се бави синтезом и карактеризацијом различитих хетероцикличних једињења (хинолина, пиразола, пиразолоне, триадиазола и др.) и испитивањем њихове биолошке активности.

На основу горе наведених чињеница, имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Милан Д. Јоксовић испуњава услове за ментора ове 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** = 5.27 за 2020. годину; 9/57; 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: [10.1016/j.bmcl.2021.128194](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128194)

ISSN: 0960-894X

IF = 2,82 за 2020. годину; 25/57; област: Chemistry, Organic.

3. V. Marković, **M. D. Joksović**;

„On water" synthesis of N-unsubstituted pyrazoles: semicarbazide hydrochloride as an alternative to hydrazine for preparation of pyrazole-3-carboxylate derivatives and 3,5-disubstituted pyrazoles.

Green Chem. 17, 842-847, 2015.

DOI: <https://doi.org/10.1039/C4GC02028F>

ISSN: 1463-9262

IF = 8.51 за 2015. годину; 16/163; **M21a**; област: Chemistry, Multidisciplinary.

4. V. Marković, N. Debeljak, T. Stanojković, B. Kolundzija, D. Sladić, M. Vujčić, B. Janović, N. Tanić, M. Perović, V. Tešić, J. Antić, **M. D. Joksović**;

Anthraquinone-chalcone hybrids: Synthesis, preliminary antiproliferative evaluation and DNA-interaction studies.

Eur J. Med. Chem. 89, 401-410, 2015.

DOI: [10.1016/j.ejmech.2014.10.055](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.055)

ISSN: 0223-5234

IF = 3.90 за 2015. годину; 6/59; **M21**; област: Chemistry, Medicinal.

5. V. Marković, A. Janičijević, T. Stanojkovic, B. Kolundzija, D. Sladic, M. Vujčić, B. Janović, Lj. Joksović, P. T. Djurdjević, N. Todorović, S. Trifunović, **M. D. Joksović**;

Synthesis, cytotoxic activity and DNA-interaction studies of novel anthraquinone-thiosemicarbazones with tautomerizable methylene group.

Eur J. Med. Chem. 64, 228-238, 2013.

DOI: [10.1016/j.ejmech.2013.03.071](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.03.071)

ISSN: 0223-5234

IF = 3.50 за 2012. годину; 13/59; **M21**; област: Chemistry, Medicinal.

### Научна област докторске дисертације

Предложена докторска дисертација припада научној области *Хемија*, ужој научној области *Органска хемија*.



## Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањем у области хемије. Др Снежана С. Трифуновић је научни саветник на Хемијском факултету, Универзитета у Београду и бави се истраживањем у оквиру научне области хемија. Део њених истраживања је оријентисан ка ужој научној области органска хемија, што се може видети и из приложених референци. Др Снежана С. Трифуновић има 73 публикована рада у часописима од међународног значаја. Др Милан Д. Јоксовић је редовни професор на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу. Др Иван Дамљановић је доцент на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу. Чланови комисије су објавили већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе из научне области *хемија*.

## 6. Кратка биографија кандидата

Милена Петровић је рођена 28.03.1995. у Јагодина. Основну школу „Љубиша Урошевић” завршила је 2010. године у Рибару, а исте године уписала и гимназију „Светозар Марковић” у Јагодина. Дипломирала је 2018. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, студијски програм Хемија, модул Хемичар за истраживање и развој са просечном оценом 9,26. Мастер рад из области органске хемије је одбранила у јулу 2019. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу са просечном оценом 10,00. Докторске академске студије, модул Органска хемија, уписала је на Природно-математичком факултету школске 2019/20. У звање истраживач-приправник је изабрана децембра 2019. године. Као истраживач ангажована је у настави, учествовала је у извођењу вежби из предмета Органска хемија животне средине (школска година 2021/2022). Током студирања била је корисник стипендије за изузетно надарене студенте Фонда за младе таленте под покровитељством Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

Милена Петровић се бави научно-истраживачким радом у области органске, биоорганске и медицинске хемије. Предмет научних истраживања на којима је ангажована је синтеза

хетероцикличних органских молекула, спектроскопска карактеризација новосинтетизованих једињења и испитивање њиховог биолошког потенцијала. Резултати њеног досадашњег научно-истраживачког рада публиковани су у часописима Bioorganic Chemistry (M21) и Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (M22). Тренутно сарађује са Медицинским факултетом Johannes Kepler Универзитета из Линца, Аустрија.

## 7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу података датих у оквиру тачке 6, као и на основу личног познавања кандидата, сматрамо да је кандидат Милена Петровић у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад.

### Објављени радови кандидата:

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

- 1.1. **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 = 5.27 за 2020. годину; 9/57; област: Chemistry, Organic.

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

- 2.1. **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: [10.1016/j.bmcl.2021.128194](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128194)

ISSN: 0960-894X

IF = 2,82 за 2020. годину; 25/57; област: Chemistry, Organic.

## ЗАКЉУЧАК

Милена Петровић има звање мастер хемичар за истраживање и развој. Школске 2019/2020. године је уписала Докторске академске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу на студијској групи хемија (ужа научна област: органска хемија), и до сада је са успехом положила све програмом предвиђене испите са просечном оценом 10. Кандидат активно ради на изради докторске дисертације. До сада је објавила два научна рада у часописима међународног значаја категорија M21 и M22 који се директно односе на тему докторске дисертације.

На основу свега изложеног Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „СИНТЕЗА, АНТИПРОЛИФЕРАТИВНА АКТИВНОСТ И ЛИПОФИЛНОСТ НОВИХ ДЕРИВАТА ХИНОЛИН-4-КАРБОКСИЛНЕ КИСЕЛИНЕ КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИХ ИНХИБИТОРА ДИХИДРООРОТАТ ДЕХИДРОГЕНАЗЕ” оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, комисија сматра да кандидат **Милена Петровић** испуњава све услове за пријаву теме за израду докторске дисертације и да ће са успехом реализовати сва предложена истраживања у оквиру наведене теме. За ментора докторске дисертације се предлаже др Милан Д. Јоксовић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.


У Крагујевцу и Београду,

05.08.2022.

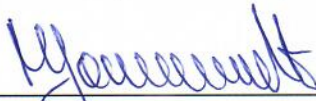
### КОМИСИЈА



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



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



Др Милан Д. Јоксовић, редовни професор  
-предложени ментор-  
Природно-математички факултет,  
Универзитет у Крагујевцу  
Ужа научна област: Органска хемија



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

Извештај о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације са темом: „СИНТЕЗА, АНТИПРОЛИФЕРАТИВНА АКТИВНОСТ И ЛИПОФИЛНОСТ НОВИХ ДЕРИВАТА ХИНОЛИН-4-КАРБОКСИЛНЕ КИСЕЛИНЕ КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИХ ИНХИБИТОРА ДИХИДРООРОТАТ ДЕХИДРОГЕНАЗЕ“ кандидата Милене Петровић, 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

Vladimir  
Petrović

Digitally signed by  
Vladimir Petrović  
Date: 2022.08.24  
11:56:31 +02'00'

др Владимир Петровић