

Carlacan  
Lubang Timun  
12/1/2026

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО: 12 01. 2026

|           |      |       |        |
|-----------|------|-------|--------|
| Орг. јед. | Број | Датум | Потпис |
| 03        | 70/6 | -     | -      |

ИЈЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Подаци о докторској дисертацији                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 1.1. Наслов докторске дисертације:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности одабраних деривата тетрахидропиримидина                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Докторска дисертација кандидата Емилије Н. Миловић написана је на 204 стране и садржи укупно 149 слике/схеме, 32 табеле и 313 библиографских јединица. Текст је подељен на више целина, и то: Општи део, Резултати и дискусија, Експериментални део, Закључак, Литература, Прилог и Биографија. Текст дисертације је технички исправан и у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације. УДК број докторске дисертације је 547 (Органска хемија). |
| 1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| У оквиру ове докторске дисертације синтетисана су и окарактерисана 44 нова деривата тетрахидропиримидина добијена Biginelli-јевом реакцијом. Истраживање је обухватало испитивање цитотоксичности свих једињења на малигним и здравим ћелијским линијама <i>in vitro</i> . За одабрано једињење је <i>in vivo</i> испитана акутна орална дистрибуција, генотоксичност, биохемијски параметри из серума и маркери оксидативног стреса код експерименталних животиња.          |
| 1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



Једна од полазних хипотеза ове докторске дисертације била је синтеза тетрахидропиримидинских једињења која ће показати изражено цитотоксично дејство. Модификовањем синтетичких поступака, добијене су примењиве методе за добијање жељених производа у високим приносима уз поштовање важнијих еколошких принципа зелене хемије. Међу синтетисаним једињењима се издвојило неколико са добрим цитотоксичним потенцијалом, а поједина једињења су показала и друге значајне биолошке особине попут антибактеријске и антигљивичне активности. Важно је истаћи да је одабрано једињење показало повољне токсиколошке особине и у *in vivo* условима. Имајући у виду дате чињенице, Комисија сматра да су полазне хипотезе одговарајуће и да су предвиђени циљеви ове докторске дисертације испуњени.

#### 1.5.Анализа примењених метода истраживања:

У Biginelli-јевој реакцији, која је проучавана у овој докторској дисертацији, коришћени су конвенционални (рад на собној температури и рефлукс) и неконвенционални (микроталасна синтеза и синтеза без присуства растварача) синтетички приступи. Применом ове мултикомпонентне реакције добијени су тетрахидропиримидински деривати. Једињења серије А су добијена као производ модификације тетрахидропиримидина на С6 атому, док су једињења серија Б и В добијена кондензацијом ароматичних алдехида, углавном деривата ванилина, урее/тиоурее или њихових *N*-метил деривата и активних метиленских једињења. Добијени молекули су описани физичко-хемијским методама карактеризације: NMR, IR, ESI-MS, тачка топљења и рендгенска структурна анализа монокристала. Експерименталним (флуоресцентна спектроскопија, вискозност, диференцијална скенирајућа калориметрија) и компјутерским методама (молекулски докинг) је испитана природа везивања одабраних једињења за биомакромолекуле (ДНК и серум албумини). За испитивање *in vitro* биолошке активности примењене су различите методе, па је цитотоксично дејство испитано применом МТТ методе према различитим туморским ћелијским линијама. Активност једињења серије А тестирана је на карциному грлића материце (HeLa), епителном карциному плућа (A549) и колоректалном аденокарциному (LS174), док је за једињења серија Б и В испитана цитотоксичност према HeLa, K562 (хронична мијелоидна леукемија) и MDA-MB-231 (троструко негативни карцином дојке) малигним ћелијским линијама, а резултати су изражени као IC<sub>50</sub> вредности. За сва једињења је испитана цитотоксичност и према нормалној ћелијској линији феталних фибробласта плућа (MRC-5). Антимикробна активност је одређена применом стандардне дилуционе методе према одабраним бактеријама (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*) и гљивицама (*Trichophyton mentagrophytes*, *Mucor mucedo*, *Penicillium italicum*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*) и изражена као MIC вредност. Развојем 3D-QSAR модела коришћењем Pentacle софтвера су описане интеракције које позитивно и негативно утичу на антипролиферативну активност и *in silico* су предвиђене класе ензима које би потенцијално могле да буду мета за једињења серије А. Реверзно-танкослојном хроматографијом и применом одговарајућих компјутерских алата (Molinspiration, SwissADME, MarvinSketch 21.1 и pkCSM) је одређен ADMET профил једињења. Једињење метил 4-[4'-(хептилокси)-3'-метоксифенил]-1,6-диметил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрахидропиримидин-5-карбоксилат (Б18) је изабрано за испитивања у *in vivo* условима. Одрасли мужјаци албино пацова соја Wistar су третирани поменутиим једињењем како би се испитала акутна орална токсичност. Способност једињења Б18 да испољи антигенотоксичне особине је одређена алкалним Комет тестом. Поред тога, спектрофотометријским мерењима су одређени биохемијски параметри из серума као и ниво оксидативног стреса у јетри експерименталних животиња. Комисија сматра да су коришћене методе релевантне и адекватне за постизање циљева ове докторске дисертације.

#### 1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

У оквиру ове докторске дисертације успешно су синтетисана четрдесет и четири деривата тетрахиropиримидина чије су структуре потврђене различитим експерименталним методама. Испитивањем цитотоксичног дејства идентификовано је да петнаест једињења остварује IC<sub>50</sub>



вредности испод 20  $\mu\text{M}$  на појединим ћелијским линијама канцера, при чему су поједина једињења испољила и значајан селективни ефекат. Испитивањем оралне дистрибуције одабраног једињења **B18** утврђено је да примењена доза не изазива акутну токсичност код одраслих мужјака Wistar албино пацова нити доводи до промена у понашању, изгледу, стању слузокоже или других клинички значајних симптома. Такође, деловање испитиваног једињења није проузроковало оштећење ДНК, већ је испољило протективни ефекат код оштећења ДНК изазваних дејством угљен-тетрахлорида. Биохемијски параметри одређивани из серума експерименталних животиња и маркери оксидативног стреса даље потврђују да примењене дозе не доводе до значајних физиолошких поремећаја. Добијени ADMET параметри указују на повољан токсиколошки и фармакокинетички профил већине синтетизаних једињења. Остварени резултати представљају значајну основу за даље истраживање ових једињења као потенцијалних кандидата за нове терапеутике. На основу представљених резултата, Комисија сматра да су задати циљеви докторске дисертације у потпуности испуњени.

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

Синтетисани тетрахидропиримидини су добијени применом Biginelli-јеве реакције и окарактерисани савременим спектроскопским и аналитичким методама. Већина једињења је показала значајан цитотоксични ефекат и степен селективности *in vitro*, док је једно изабрано једињење испољило повољна токсиколошка својства *in vivo*. Резултати докторске дисертације Емилије Н. Миловић публиковани су у међународним часописима, и то два из категорије M21a, два категорије M21 и два категорије M22:

1. **Emilija Milović**, Nenad Janković, Goran A. Bogdanović, Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, *On water synthesis of the novel 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines*, *Tetrahedron*, **2021**, 78, 131790. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131790> **M22**
2. **Emilija Milović**, Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Milan Beljkaš, Dušan Ružić, Katarina Nikolić, Milan Vraneš, Aleksandar Tot, Marija Đorđić Crnogorac, Tatjana Stanojković, Nenad Janković, *Anticancer evaluation of the selected tetrahydropyrimidines: 3D-QSAR, cytotoxic activities, mechanism of action, DNA, and BSA interactions*, *Journal of Molecular Structure*, **2022**, 1257, 132621. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132621> **M22**
3. **Emilija Milović**, Nenad Janković, Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Marijana Kosanić, Tatjana Stanojković, Ivana Matić, Nađa Grozdanić, Olivera Klisurić, Srđan Stefanović. *Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of Tetrahydropyrimidines: Dual-Activity and Mechanism of Action*, *Pharmaceutics*, **2022**, 14, 2254. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102254> **M21a**
4. **Emilija Milović**, Jovana Trifunović Ristovski, Srđan Stefanović, Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Ivana Z. Matić, Ana Đurić, Bojana Ilić, Olivera Klisurić, Milica Radan, Katarina Nikolić, Nenad Janković, *Synthesis, in vitro anticancer activity, and pharmacokinetic profiling of the new tetrahydropyrimidines: Part I*, *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, **2024**, 357, e2400403. <https://doi.org/10.1002/ardp.202400403> **M21**
5. **Emilija Milović**, Sanja Lj. Matić, Jelena S. Katanić Stanković, Nikola Srečković, Ignjat Filipović, Jovana Bradić, Anica Petrović, Vladimir Jakovljević, Natalia Busto Vazquez, Nenad Janković, *DNA interaction of selected tetrahydropyrimidine and its effects against CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in vivo: Part II*, *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, **2024**, 357, e2400409. <https://doi.org/10.1002/ardp.202400409> **M21**

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN



6. **Emilija Milović**, Ivana Z. Matić, Nina Petrović, Ivana Pašić, Tatjana Stanojković, Miloš R. Petrović, Goran A. Bogdanović, Ferda Ari, Nenad Janković, Chlorine containing tetrahydropyrimidines: Synthesis, characterization, anticancer activity and mechanism of action, *Bioorganic Chemistry*, 2024, 153, 107907 <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107907> **M21a**

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

На основу Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу дана 18.11.2025. године извршена је провера на плагијаризам докторске дисертације кандидата Емилије Н. Миловић. Као што је наведено у Извештају о провери на плагијаризам докторске дисертације, софтвером којим је извршена провера оригиналости ове докторске дисертације пронађено је подударање текста у износу од 4%. Овај степен подударности искључиво је последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих термина и њихових скраћеница, као и општих форми приказивања појединих резултата које су у таквом облику прихваћене и није адекватно модификовати их. Увидом у публиковане научне радове кандидата Емилије Н. Миловић, Комисија закључује и изјављује да ова докторска дисертација представља оригинално научно дело.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Имајући у виду да је канцер други по реду узрочник смртности светске популације, постоји континуирана потреба за развојем нових и ефикаснијих терапеутика. Због својих изражених биолошких активности, деривати пиримидина представљају значајан структурни фрагмент у дизајну нових лекова. Научни допринос ове дисертације огледа се у развоју и примени ефикасног синтетичког приступа којим је добијено четрдесет и четири нова деривата тетрахидропиримидина. Већина испитиваних једињења показала је значајан цитотоксични ефекат, док су поједини деривати испољили и висок степен селективности. Добијени резултати у *in vitro* и *in vivo* условима указују на повољан токсиколошки и фармаколошки профил синтетисаних једињења и представљају значајан научни помак и полазну основу за даљи развој потенцијалних терапеутика са израженим цитотоксичним дејством у оквиру ове структурне класе.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Докторска дисертација под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности одабраних деривата тетрахидропиримидина” кандидата Емилије Н. Миловић урађена је под менторством др Ненада Јанковића, научног саветника Института за информационе технологије Крагујевац, Универзитета у Крагујевцу. Докторска дисертација обухвата синтезу и карактеризацију тетрахидропиримидинских деривата и испитивање њихове биолошке активности. Квалитет добијених резултата потврђен је објављеним радовима у међународним часописима и то два категорије M21a, два категорије M21 и два категорије M22. На основу наведеног, Комисија сматра да су испуњени научни, стручни и административни услови за одбрану докторске дисертације.

## 2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности одабраних деривата тетрахидропиримидина”, кандидата Емилије Н.



**Миловић**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

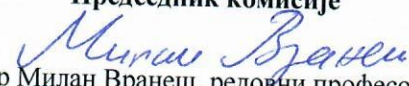
**Чланови комисије:**

  
Академик Велимир Попсавин, редовни професор  
у пензији

Природно-математички факултет, Универзитет у  
Новом Саду

Ужа научна област: Органска хемија и Биохемија

**Председник комисије**

  
др Милан Вранеш, редовни професор

Природно-математички факултет, Универзитет у  
Новом Саду

Ужа научна област: Аналитичка хемија

**Члан комисије**

  
др Катарина Николић, редовни професор

Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду

Ужа научна област: Фармацеутска-медицинска  
хемија и структурна анализа

**Члан комисије**

  
др Виолета Марковић, доцент

Природно-математички факултет, Универзитет у  
Крагујевцу

Ужа научна област: Органска хемија

**Члан комисије**

  
др Ана Рилак Симовић, виши научни сарадник

Институт за информационе технологије  
Крагујевац, Универзитет у Крагујевцу

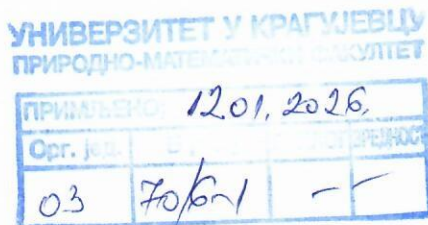
Научна област: Хемијске науке

**Члан комисије**



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, карактеризација и испитивање биолошке активности одабраних деривата тетрахидропиримидина” кандидаткиње Емилије Н. Миловић, 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.



Шеф студија Института за хемију



Електронски потписано

Vladimir Petrović 3913658002216001  
12.01.2026 08:25:48

др Владимир Петровић

**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, карактеризација и испитивање биолошке активности одабраних деривата тетрахидропиримидина” кандидаткиње **Емилије Н. Миловић**, 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.

Шеф студија Института за хемију



Електронски потписано

Vladimir Petrović 3913658002216001  
12.01.2026 08:25:48

др Владимир Петровић



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ



ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ  
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

|                                                                                                                                 |                                                                                                         |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| НАЗИВ<br>ДИСЕРТАЦИЈЕ                                                                                                            | СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И ИСПИТИВАЊЕ<br>БИОЛОШКЕ АКТИВНОСТИ ОДАБРАНИХ ДЕРИВАТА<br>ТЕТРАХИДРОПИРИМИДИНА |  |
| Кандидат                                                                                                                        | Емилија Н. Миловић                                                                                      |  |
| Ментор                                                                                                                          | др Ненад Јанковић                                                                                       |  |
| Коментор                                                                                                                        |                                                                                                         |  |
| Датум пријема потпуног извештаја о<br>провери оригиналности докторске<br>дисертације, односно докторског<br>уметничког пројекта | 18. новембар 2025. године                                                                               |  |

1. Изјављујем да је ова докторска дисертација оригинално дело. Она представља резултат рада докторанда Емилије Миловић.
2. Изјављујем да су у наведеној докторској дисертацији поштована академска правила цитирања и навођења извора.
3. Софтвером којим је извршена провера оригиналности ове докторске дисертације пронађено је подударање текста у износу од 4%. Овај степен подударности искључиво је последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих термина и њихових скраћеница, као и општих форми приказивања појединих резултата које су у таквом облику прихваћене и није адекватно модификовати их. Ставке са највећим процентом подударности (укупно 2%, извор 1) односе се на опште формуле једињења, називе сојева микроорганизама и библиографске податаке о коришћеној литератури. Проценат подударности од 1% (извор 2) односи се на идентификациону страницу аутора, захвалницу, називе инструмената, опште термине код карактеризације једињења и називе класе синтетисаних једињења. Подударност из осталих извора (извори 3 и 4) се односи на опште термине и библиографске податаке о коришћеној литератури. На основу свега наведеног, а у складу са чланом 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити (позитивна оцена).

Датум 19.11.2025.

МЕНТОР

др Ненад Јанковић  
научни саветник  
Институт за Информационе  
технологије Крагујевац