

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj 21.06.2012. godine, imenovani smo za članove Komisije za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije, koju je pod nazivom „SINTEZA, STRUKTURA I SVOJSTVA POTENCIJALNO BIOLOŠKI AKTIVNIH DERIVATA PROPANSKE KISELINE“, predložio Bojan Božić, dipl. inženjer tehnologije.

Na osnovu pregleda dokumentacije koju je dostavio kandidat, Komisija podnosi Nastavno-naučnom veću sledeći

I Z V E Š T A J

1. PODACI O KANDIDATU

Opšti biografski podaci

Bojan Božić je rođen 12. oktobra 1984. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu školu i gimnaziju. Na Tehnološko-metalurški fakultet u Beogradu upisao se školske 2003/04. godine. Diplomirao je 2009. godine, na smeru Organska hemijska tehnologija i inženjerstvo polimera (prosečna ocena položenih ispita 8,76) odbranivši diplomski rad na temu „Uticaj rastvarača i supstituenata na azo / hidrazon tautomeriju kod 5-(-4-supstituisanih fenilazo)-6-hidroksi-4-fenil-3-cijano-2-piridona“ sa ocenom 10. Školske 2009/10. godine upisao je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo na Katedri za organsku hemiju, pod mentorstvom prof. dr Gordane Ušćumlić. U okviru doktorskih studija položio je sve ispite predviđene nastavnim planom i programom sa prosečnom ocenom 10, kao i završni ispit na temu „Proučavanje sinteze, strukture i svojstava potencijalno biološki aktivnih derivata propanske kiseline“ sa ocenom 10. Uporedo sa polaganjem ispita na doktorskim studijama intenzivno se bavi naučno-istraživačkim radom.

Položeni ispiti i ostvareni bodovi u okviru doktorskih studija:

Predmet	ESPB	Ocena
Fizička organska hemija	5	10
Principi organske sinteze	6	10
Struktura i reaktivnost organskih molekula	5	10
Organske boje i pigmenti	4	10
Viši kurs termodinamike	5	10
Analogija fenomena prenosa	5	10
Odabrana poglavlja matematičke analize	5	10
Kataliza u organskoj hemiji	5	10
Strukturna analiza organskih molekula	6	10
Hemija heterocikličnih jedinjenja	5	10
Završni ispit na doktorskim studijama	30	10

U toku školske 2009/10. godine angažovan je kao asistent u izvođenju eksperimentalnih vežbi iz predmeta Osnovi organske hemije na Poljoprivrednom fakultetu Univerziteta u Beogradu. U toku školske 2010/11. i 2011/12. godine bio je angažovan za izvođenje vežbi na predmetu Principi fizičke organske hemije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu. U toku školske 2011/12. i 2012/13. godine angažovan je kao asistent u izvođenju eksperimentalnih vežbi iz predmeta Hemija na Šumarskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. U zvanju istraživača-saradnika uključen je u realizaciju naučno-istraživačkog projekta u oblasti osnovnih istraživanja (172013) koji finansira Ministarstvo prosvete i nauke Republike Srbije.

Bojan Božić je koautor sedam radova objavljenih u međunarodnim časopisima (M21 – 1 rad, M22 – 2 rada, M23 – 4 rada), tri rada saopštena na međunarodnim skupovima (M34) i devet radova saopštenih na nacionalnim skupovima (M64). Iz oblasti istraživanja iz koje je predložena tema doktorske disertacije, kandidat je koautor 3 naučna rada objavljena u međunarodnim časopisima i 6 saopštenja na međunarodnim i nacionalnim skupovima.

Bojan Božić govori engleski i italijanski jezik. Osim toga, odlično poznaje rad na računaru i instrumentima koji se koriste za karakterizaciju organskih jedinjenja.

Član je Srpskog hemijskog društva.

Spisak objavljenih naučnih radova

Radovi u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21)

1. Adel Alimmari, Dušan Mijin, Radovan Vukićević, **Bojan Božić**, Nataša Valentić, Vesna Vitnik, Željko Vitnik, Gordana Ušćumlić, „Synthesis, structure and solvatochromic properties of some novel 5-arylazo-6-hydroxy-4-phenyl-3-cyano-2-pyridone dyes”, Chemistry Central Journal, doi:10.1186/1752-153X-6-71 (2012), ISSN 1752-153X; IF (2011) = 3,281.

Radovi u istaknutom međunarodnom časopisu (M22)

1. **Bojan Božić**, Milka Avramović, Nemanja Trišović, Slobodan Petrović, Gordana Ušćumlić, „Electrochemical characterization of oxaprozin on bare gold electrode and electrode modified with bovine serum albumin“, International Journal of Electrochemical Science, prihvaćen za štampu (2012), ISSN 1452-3981; IF (2011) = 3,729.

2. **Bojan Božić**, Jelena Rogan, Dejan Poleti, Nemanja Trišović, Biljana Božić, Gordana Ušćumlić, „Synthesis, characterization and antiproliferative activity of transition metal complexes with 3-(4,5-diphenyl-1,3-oxazol-2-yl)propanoic acid (oxaprozin)“, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **60** (7) 865-869 (2012), ISSN 0009-2363; IF (2011) = 1,592.

Radovi u međunarodnom časopisu (M23)

1. **Bojan Božić**, Nemanja Trišović, Nataša Valentić, Gordana Ušćumlić, Slobodan Petrović, „Oksaprozin: Sintaza, SAR-studija, fizičko-hemijska svojstva i farmakologija“, Hemijska Industrija, **65** (5) 551–562 (2011), ISSN 0367-598X; IF (2011) = 0,205.

2. Nemanja Trišović, **Bojan Božić**, Ana Obradović, Olgica Stefanović, Snežana Marković, Ljiljana Čomić, Biljana Božić, Gordana Ušćumlić, „Structure-activity relationships of 3-substituted-5,5-diphenylhydantoins as potential antiproliferative and antimicrobial agents“, Journal of the Serbian Chemical Society, **76** (12) 1597-1606 (2011), ISSN 0352-5139; IF (2011) = 0,879.

3. Adel Alimmari, **Bojan Božić**, Aleksandar Marinković, Dušan Mijin, Gordana Ušćumlić, „Solvent and Structural Effects on the UV-Vis Absorption Spectra of Some 4,6-Disubstituted-3-Cyano-2-Pyridones”, Journal of Solution Chemistry, doi: 10.1007/s10953-012-9897-1 (2012), ISSN 0095-9782; ; IF (2011) = 1,415.

4. Sleem Hmuda, Nebojša Banjac, Nemanja Trišović, **Bojan Božić**, Nataša Valentić, Gordana Ušćumlić, „Solvent effects on the absorption spectra of potentially pharmacologically active 5-alkyl-5-arylhydantoins: a structure–property relationship study“, Journal of the Serbian Chemical Society, doi: 10.2298/JSC120719118H (2012), ISSN 0352-5139; IF (2011) = 0,879.

Naučna saopštenja:

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu (M34)

1. **B. Božić**, A. Alimmari, D. Mijin, G. Ušćumlić, „Synthesis, structure and solvatochromic properties of novel dyes derived from 4-nitrophenyl-6-hydroxy-3-cyano-2-pyridone“, 17th European Symposium on Organic Chemistry, 17th ESOC 2011, 2011, Greece, Hersonissos, July 10-15, p.146, 2011.

2. A. Alimmari, **B. Božić**, D. Mijin, G. Ušćumlić, „Solvent and structural effects on the azo-hydrazone tautomerism of 5-(4-substituted phenylazo)-4-(4-methoxyphenyl)-6-hydroxy-3-cyano-2-pyridones“, 17th European Symposium on Organic Chemistry, 17th ESOC 2011, 2011, Greece, Hersonissos, July 10-15, p.149, 2011.

3. M. Avramov Ivić, **B. Božić**, N. Trišović, S. Petrović, G. Ušćumlić, „Electrochemical characterization of oxaprozin on bare gold electrode and electrode modified with serum albumin“, The 63rd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, 2012, Czech Republic, Prague, Aug. 19-24, p.121143, 2012.

Saopštenje sa nacionalnog skupa štampano u izvodu (M64)

1. **B. Božić**, A. Marinković, A. Alimmari, J. Đukanović, D. Mijin, G. Ušćumlić, „Uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione spektre 4,6-disupstituisanih piridona“, XLVIII savetovanje srpskog hemijskog društva, Novi Sad, 2010, Kratki izvod radova, s. 168.

2. A. Obradović, N. Trišović, **B. Božić**, O. Stefanović, S. Marković, Lj. Čomić, B. Božić, G. Ušćumlić, „Structure-activity relationships of 3-substituted-5,5-

diphenylhydantoins as potential antiproliferative and antimicrobial agents“, Preclinical testing of active substances and cancer research, Kragujevac, 2011, Kratki izvod radova, s. 14.

3. **B. Božić**, N. Trišović, M. Rančić, G. Ušćumlić, „Sinteza novih derivata propionske kiseline iz 5-ariliden-2,4-dioksotetrahidrotiazola“, XLIX savetovanje srpskog hemijskog društva, Kragujevac, 2011, Kratki izvod radova, s. 126.

4. N. Trišović, **B. Božić**, T. Timić, J. Rogan, D. Poleti, M. Savić, G. Ušćumlić, „Strukturna analiza i antikonvulzivna aktivnost 3,5-disupstituisanih-5-fenilhidantoina“, XVIII konferencija srpskog kristalografskog društva, Andrevlje, 2011, Kratki izvod radova, s. 57.

5. **B. Božić**, J. Rogan, D. Poleti, N. Trišović, B. Božić, G. Ušćumlić, H. Borrmann, „Sinteza, kristalna struktura i antiproliferativna aktivnost metil-2-(5-(4-metoksifenil)metilen-2,4-dioksotetrahidrotiazol-3-il)propionata“, XIX konferencija srpskog kristalografskog društva, Bela Crkva, 2012, Kratki izvod radova, s. 38.

6. S. Hmuda, N. Trišović, **B. Božić**, A. Obradović, J. Rogan, D. Poleti, B. Božić, G. Ušćumlić, „Sinteza, strukturna i bioloska karakterizacija 3-benzil-5-etil-5-fenilhidantoina kao potencijalnog antiproliferativnog agensa“, L savetovanje srpskog hemijskog društva, Beograd, 2012, Kratki izvod radova, s. 156.

7. **B. Božić**, J. Rogan, D. Poleti, N. Trišović, B. Božić, G. Ušćumlić, „Sinteza, karakterizacija i antiproliferativna aktivnost kompleksa prelaznih metala sa 3-(4,5-difenil-1,3-oksazol-2-il)propanskom kiselinom (oksaprozin)“, L savetovanje srpskog hemijskog društva, Beograd, 2012, Kratki izvod radova, s. 75.

8. **B. Božić**, M. Avramov Ivić, N. Trišović, S. Petrović, G. Ušćumlić, „Elektrohemijska karakterizacija oksaprozina na elektrodi od zlata i modifikovanoj bovin serum albuminom (BSA)“, L savetovanje srpskog hemijskog društva, Beograd, 2012, Kratki izvod radova, s. 32.

9. **B. Božić**, N. Trišović, S. Petrović, S. Tadić, M. Avramov Ivić, „Elektrohemijska karakterizacija i određivanje karbamazepina kao farmaceutskog standarda i u tableti Galepsin[®] na elektrodi od zlata“, Prva konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, 2012, Kratki izvod radova, s. 16.

Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Na osnovu dosadašnjeg rada i pokazanih rezultata tokom doktorskih studija i u okviru naučno-istraživačkog rada, Bojan Božić, dipl. inž. tehnologije, pokazao je izuzetan smisao i sposobnost za bavljenje naučno-istraživačkim radom. To se ogleda, pre svega, u potpuno samostalnom kreiranju i realizaciji istraživanja, kako vezanih za temu doktorske disertacije, tako i mnogo šire. Iz oblasti istraživanja, iz koje se predlaže tema doktorske disertacije, već je objavio 3 rada u međunarodnim časopisima (M22 – 2 rada; M23 – 1 rad) i 6 saopštenja na međunarodnim i nacionalnim skupovima, što ukazuje na njegov veoma kvalitetan rad. Na osnovu iznetih podataka može se zaključiti da Bojan Božić ispunjava sve potrebne uslove za rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. PREDMET I CILJ ISTRAŽIVANJA

Inflamacija izazvana različitim faktorima nalazi se u osnovi velikog broja bolesti koje predstavljaju jedan od najvećih zdravstvenih problema u svetu. Kako je efikasnost anti-inflamatornih lekova nesumnjivo postignuta i dokazana, a njihov štetan uticaj na ostatak organizma nije prevaziđen, dalja istraživanja u oblasti anti-inflamatornih lekova upravo predstavljaju značajan izazov.

Anti-inflamatorni lekovi mogu biti steroidni, nesteroidni i imuno selektivni. Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (u daljem tekstu NSAIL) pripadaju grupi lekova sa analgetičkim, antipiretičkim i, pri većim dozama, anti-inflamatornim efektom. Pojam *nesteroidni* koristi se u cilju razlikovanja ovih lekova od steroida, koji takođe deluju anti-inflamatorno, ali utiču i na psihičko stanje pacijenta. Gastrointestinalne komplikacije udružene sa uzimanjem NSAIL-a označene su kao najučestalije i u celini najozbiljnije štetne nuspojave lekova uopšte. Potrošnja NSAIL-a se svakodnevno i rapidno povećava zbog produžavanja životnog veka populacije, a naročito aspirina, koji se sve više koristi u prevenciji cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih oboljenja, kao i karcinoma kolona. NSAIL-i predstavljaju ne samo efikasnu klasu lekova već i jednu od najvećih pojedinačnih grupa lekova koje se koriste u čitavom svetu i godišnje se prodaju u vrednosti od 4,5 milijardi USD.

Derivati propanske kiseline pripadaju klasi NSAIL-a i predmet su veoma opsežnih istraživanja u cilju pronalaženja novog leka koji bi posedovao anti-inflamatornu

aktivnost uz što manji broj sporednih efekata. Najnovija istraživanja pokazala su i potencijalnu anti-proliferativnu aktivnost derivata propanske kiseline.

Širok spektar NSAIL-a koristi se u kliničkoj praksi za lečenje inflamatornih bolesti, uključujući osteoartritis, reumatoidni artritis i ankilozirajući spondilitis, kao i za prevenciju infarkta miokarda i Alchajmerove bolesti [1-5].

Pokazano je da su NSAIL-i inhibitori u sintezi prostaglandina, koji inhibiraju jedan od glavnih enzima u inflamatornoj kaskadi, ciklooksigenazu (COX), koja postoji u dva izomorfna oblika, COX-1 i COX-2 [6,7]. Pokazalo se da jedinjenja koja inhibiraju, COX-1, dovode do gastrointestinalnih iritacija, jer je upravo ovaj enzim uključen u fiziološke funkcije zaštite sluznice želuca [8,9]. Shodno tome, veliki istraživački napori usmereni su ka evoluciji jedinjenja koje će inhibirati sintezu prostaglandina selektivnom inhibicijom COX-2 enzima [10] čime bi se smanjio broj neželjenih efekata. Upravo se ovom sposobnošću NSAIL-a da inhibiraju sintezu COX-2 enzima objašnjava njihova potencijalna anti-proliferativna aktivnost.

Oksaprozin (Wy-21,743; 3-(4,5-difeniloksazol-2-il)propanska kiselina [11]; CAS-21256-18-8), je prvi reprezentativni član diaril-supstituisanih heterocikličnih jedinjenja koji je našao kliničku upotrebu kao selektivni COX-2 inhibitor [12]. Oksaprozin je dugodelujući NSAIL i koristi se za lečenje brojnih inflamatornih mišićnoskeletnih bolesti, uključujući reumatoidni artritis, osteoartritis, upale tetiva, postoperativnih bolova zuba, ankilozirajući spondilitis i burzitis [13-15]. FDA (Food and Drug Administration) je odobrila zvaničnu upotrebu oksaprozina u oktobru 1992. godine [16]. Karakteristično je da, u poređenju sa ostalim lekovima iz iste klase jedinjenja, oksaprozin poseduje jedinstvena hemijska i farmakokinetička svojstva.

Predmet i cilj ove disertacije je proučavanje sinteze, strukture i svojstava novih derivata propanske kiseline koji imaju potencijalnu biološku aktivnost. U okviru toga biće sintetizovana sledeća jedinjenja:

a) 3-(4,5-difeniloksazol-2-il)propanska kiselina (oksaprozin) i njeni kompleksi sa jonima metala prvog prelaznog niza,

b) tiazolidindioni koji će biti strukturno modifikovani u derivate propanske kiseline, uvođenjem propanskog dela u N(3) položaj tiazolidindionskog prstena.

Cilj ovog istraživanja jeste da se utvrdi na koji način strukturne modifikacije utiču na promenu aktivnosti i broj neželjenih sporednih efekata. Nakon modifikacije lekova koji poseduju drugačiju biološku aktivnost u derivate propanske kiseline biće ispitivana njihova biološka aktivnost, kao potencijalnih novih anti-proliferativnih agenasa, kao i mehanizam njihovog delovanja. Takođe, nakon izvršenih strukturnih modifikacija oksaprozina (NSAIL-a) biće urađena određena biološka ispitivanja, čiji bi rezultati ukazali na prednosti i mane izvršenih modifikacija na biološku aktivnost jedinjenja. Dobijene biološke informacije o aktivnosti jedinjenja i mehanizmu njegovog delovanja iskoristile bi se za dalja modelovanja i sintezu molekula sa potencijalnim anti-proliferativnim efektom i najslabije izraženim sporednim dejstvima.

Literatura

- [1] R. Udassin, I. Ariel, Y. Haskel, N. Kitrassky, M. Chevion, Salicylate as an in vivo free radical trap: studies on ischemic insult to the rat intestine, *Free Rad. Biol.Med.* **10** (1991) 1-6.
- [2] D.J. Schmeling, R.A. Drongowski, A.G. Koran, The beneficial effects of ibuprofen on a lethal live E. coli septic shock model and the relationship of these effects to superoxide radical production, *Prog. Clin. Biol.Res.* **299** (1989) 53-61.
- [3] J. Schreiber, G.L. Foureman, M.F. Hughes, R.P. Mason, T.E. Eling, Detection of glutathione thiy l free radical catalyzed by prostaglandin H synthase present in keratinocytes. Study of co-oxidation in a cellular system, *J. Biol. Chem.* **264** (1989) 7936-43.
- [4] J.R.J. Sorenson, Copper complexes offer a physiological approach to treatment of chronic diseases, *Prog. Med. Chem.* **26** (1989) 437-568.
- [5] D.L. Dewitt, E.A. El-Harith, S.A. Kraemer, M.J. Andrews, E.F. Yao, R.L. Amstrong, L.W. Smith, The aspirin and heme-binding sites of ovine and murine prostaglandin endoperoxide synthases, *J. Biol. Chem.* **265** (1990) 5192-8.
- [6] H.P. Rang, M.M. Dale, *Pharmacology*, Churchill Livingstone, New York, 1987.
- [7] P. Prasit, D. Riendeau, Selective cyclooxygenase-2 inhibitors, *Annu. Rep. Med. Chem.* **32** (1997) 211-20.

- [8] H.R. Herschman, Prostaglandin synthase 2, *Biochim. Biophys. Acta* **1299** (1996) 125-40.
- [9] M. Beuk, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A New Generation of Cyclooxygenase Inhibitors, *Angew. Chem. Int. Ed.* **38** (1999) 631-33.
- [10] N.M. Davies, J.Y. Saleh, N.M. Skjodt, Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy, *J. Pharm. Pharm. Sci.* **3** (2000) 137-55.
- [11] Merck Index, An Encyclopedia of Chemical and Pharmaceuticals, 13th ed., Merck & Co Inc Whitehouse station, New Jersey, 2005, p 1095.
- [12] J.J. Talley, D.L. Brown, J.S. Carter, M.J. Graneto, C.M. Koboldt, J.L. Masferrer, W.E. Perkins, R.S. Rogers, A.F. Shaffer, Y.Y. Zhang, B.S. Zweifel, K. Seibert, 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]- benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2, *J. Med. Chem.* **43** (2000) 775-7.
- [13] K. Brown, J.F. Cavalla, D. Green, A.B. Wilson, Diaryloxazole and diarylthiazole alkanoic acids: two novel series of nonsteroidal anti-inflammatory agents, *Nature* **219** (1968) 164.
- [14] L.Jr. Winter, Double-blind comparison of single oral doses of oxaprozin, aspirin, and placebo for relief of postoperative oral surgery pain, *J. Int. Med. Res.* **11** (1983) 308-14.
- [15] W.F. Kean, Oxaprozin: kinetic and dynamic profile in the treatment of pain, *Curr. Med. Res. Opin.* **20** (2004) 1275-77.
- [16] <http://www.medicinenet.com/oxaprozin/article.htm>

3. POLAZNE HIPOTEZE

Poznavanje fizičko-hemijskih faktora koji određuju biološku aktivnost jedinjenja važno je za modelovanje novih lekova i utvrđivanje mehanizma njihovog delovanja.

Gastrointestinalne komplikacije udružene sa uzimanjem NSAIL-a označene su kao najučestalije i u celini najozbiljnije štetne nuspojave lekova uopšte, i iz tog razloga predstavljaju problem koji treba prevazići. Kompleksi NSAIL-a sa jonima metala mogu smanjiti štetan uticaj ovih lekova na organizam. Delotvorni efekti Cu(II)-kompleksa sa NSAIL u smanjivanju inflamacije primećeni su još 40-ih godina prošlog veka pri ispitivanju ovih jedinjenja za lečenje artritisa. Iz tog razloga, dobijanje novih kompleksa

sa već postojećim lekovima ili jedinjenjima koja potencijalno poseduju određenu biološku aktivnost predstavlja put kojim se kreće moderna nauka. Takođe, od 2005. godine došlo je do novih otkrića u vezi sa mehanizmom delovanja NSAIL-a. Pravi mehanizam delovanja i do danas nije u potpunosti razjašnjen, jer postoji više interpretacija, kao i mogućih puteva delovanja. Ono što je zanimljivo i u isto vreme veoma komplikovano, jeste da određenu klasu jedinjenja ili samo jedinjenje ne možemo selektivno klasifikovati kao lek koji se koristi samo za jednu vrstu oboljenja. Najnovija istraživanja upravo predstavljaju reviziju aktivnosti već dostupnih lekova i pokazuju da određene klase jedinjenja ne samo da poseduju prethodno dokazanu aktivnost, već da poseduju i dodatne oblike aktivnosti koje su neretko značajnije i intenzivnije.

Iz tog razloga, ispitivanja koja će biti izvršena u ovom radu doprineće boljem definisanju strukturnih modifikacija koje su odgovorne za biološku aktivnost jedinjenja, ali i neželjene sporedne efekte. Pokazaće se da li određeni derivati pored očekivane, poseduju i dodatnu biološku aktivnost, što bi ih učinilo zanimljivijim za dodatna istraživanja koja bi omogućila bolje razumevanje mehanizma delovanja.

4. NAUČNE METODE ISTRAŽIVANJA

Sva jedinjenja će biti sintetisana prema originalnim ili modifikovanim metodama iz literature. Njihova celokupna strukturna karakterizacija biće izvršena elementarnom i TG/DSC analizom, FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR i UV-Vis spektroskopijom, merenjem magnetne susceptibilnosti, rendgenskom strukturnom analizom i cikličnom voltametrijom na elektrodi od zlata.

Biološka aktivnost svih dobijenih jedinjenja biće ispitivana anti-bakteriskim i anti-proliferativnim testovima. MTT testom ispitivaće se citotoksičnost dobijenih jedinjenja, kao i njihova anti-proliferativna aktivnost na HCT116, MDA231 i K562 ćelijskim linijama. Ispitivaće se antimikrobna aktivnost prema različitim mikroorgaizmima uključujući gram-pozitivne i gram-negativne bakterije: *Candida albicans*, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis*, *Klebsiela pneumones* i *Enterococcus faecalis*.

5. OČEKIVANI NAUČNI DOPRINOS

Rezultati i realizacija ove doktorske disertacije doprineli bi:

- razvoju novog potencijalnog anti-proliferativnog agensa;
- ispitivanju oksaprozina (3-(4,5-difeniloksazol-2-il) propionska kiselina), jednog od najviše upotrebljivanih NSAIL-ova, koji se koristi za lečenje brojnih inflamatornih mišićno-skeletnih bolesti, uključujući reumatoidni artritis, osteoartritis, upale tetiva, ankilozirajući spondilitis i burzitis, kao potencijalnog anti-proliferativnog agensa;
- razvoju i karakterizaciji odgovarajućih kompleksa oksaprozina sa jonima prelaznih metala kao potencijalnih anti-proliferativnih agenasa;
- optimizaciji određenog model jedinjenja koje bi imalo povećanu anti-proliferativnu aktivnost sa smanjenim brojem sporednih efekata u odnosu na osnovni molekul oksaprozina, kao pronalaženju jedinjenja koja bi delovala na uzrok, a ne na simptome bolesti;
- proučavanju uticaja strukturnih modifikacija na biološku aktivnost molekula u pokušaju da se modeluje molekul sa željenom aktivnošću i što manjim brojem neželjenih sporednih efekata;
- sintezi derivata propanske kiseline u čijoj osnovi će se nalaziti različita heterociklična jezgra koja su sastavni deo lekova različite namene, i na taj način proširenju dijapazona njihove upotrebe kao potencijalnih anti-proliferativnih i/ili anti-bakterijskih agenasa;
- boljem razumevanju prednosti i mana izvršenih strukturnih modifikacija, čime bi se obezbedile neophodne informacije potrebne za dalja modelovanja i sintezu molekula sa odgovarajućom biološkom aktivnošću;
- elektrohemijskoj karakterizaciji oksaprozina, što bi omogućilo njegovu detekciju u odgovarajućem uzorku primenom ciklične voltametrije.

6. PLAN ISTRAŽIVANJA I STRUKTURA RADA

U cilju proučavanja uticaja strukturnih modifikacija na biološku (anti-proliferativnu i anti-bakterijsku) aktivnost derivata propanske kiseline, u prvom delu rada biće sintetizovane dve grupe jedinjenja. Prvu grupu jedinjenja čine novi kompleksi

oksaprozina sa dvovalentnim jonima metala prvog prelaznog niza elemenata (Mn, Co, Ni, Cu i Zn). Drugu grupu jedinjenja čine tiazolidindioni strukturno modifikovani u derivate propanske kiseline. U ovom delu rada izvršiće se detaljna strukturna karakterizacija novo sintetizovanih jedinjenja i to: elementarnom i TG/DSC analizom, FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR i UV-Vis spektroskopijom, merenjem magnetne susceptibilnosti, rendgenskom strukturnom analizom i cikličnom voltametrijom na elektrodi od zlata.

U drugom delu istraživanja biće ispitivana biološka aktivnost svih sintetizovanih jedinjenja kao potencijalno novih anti-proliferativnih i/ili anti-bakterijskih agenasa, kao i mehanizam njihovog delovanja. Utvrdiće se kako izvršene strukturne modifikacije utiču na biološku aktivnost proučavanih molekula.

Dobijene informacije o biološkoj aktivnosti jedinjenja biće iskorišćene za uspostavljanje novih QSAR modela koji će doprineti modelovanju i sintezi novih potencijalnih anti-proliferativnih agenasa.

Predviđa se da će u doktorskoj disertaciji biti obrađena sledeća poglavlja: *Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak, Literatura*.

U poglavlju *Uvod* biće reči o nesteroidnim anti-inflamatornim lekovima, o njihovoj konvencionalnoj i potencijalnoj primeni kao i razvoju medicinske hemije.

Teorijski deo doktorske disertacije obuhvatiće analizu prethodnih istraživanja koje se odnose na:

- derivate propanske kiseline koji pripadaju klasi NSAIL-ova;
- konvencionalnu i potencijalnu biološku primenu derivata propanske kiseline;
- derivate oksaprozina, sa akcentom na različite postupke dobijanja;
- derivate tiazolidindiona, sa akcentom na različite postupke dobijanja i na biološku aktivnost;
- komplekse lekova sa jonima prelaznih metala, njihovu karakterizaciju i primenu;
- elektrohemijsku karakterizaciju lekova.

U *Eksperimentalnom delu* biće navedeni:

- polazna jedinjenja korišćena za sintezu derivata propanske kiseline;
- metode i uslovi pri sintezi derivata propanske kiseline;

- metode karakterizacije derivata propanske kiseline;
- metode ispitivanja biološke aktivnosti derivata propanske kiseline;
- metoda elektrohemijske karakterizacije oksaprozina.

U poglavlju *Rezultati i diskusija* biće prikazani i diskutovani dobijeni rezultati u vezi sa strukturom i biološkom aktivnošću novosintetizovanih derivata propanske kiseline:

- prikaz svih podataka dobijenih nakon izvršenih analiza (elementarna i TG/DSC analiza, FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR i UV-Vis spektroskopija, merenje magnetne susceptibilnosti, rendgenska strukturna analiza);
- kompletna analiza i tumačenje dobijenih podataka na osnovu kojih će se odrediti struktura sintetizovanih molekula;
- prikaz kristalnih struktura dobijenih jedinjenja određivanih rendgenskom strukturnom analizom;
- prikaz cikličnih voltamograma oksaprozina na elektrodi od zlata i primena voltametrijske metode u elektroanalitici leka;
- prikaz podataka u vezi sa biološkom (anti-proliferatinom i/ili anti-bakterijskom) aktivnošću sintetizovanih derivata propanske kiseline;
- uspostavljanje korelacije između strukture sintetizovanih molekula i njihove biološke aktivnosti.

U *Zaključku* će biti sumirani dobijeni rezultati, uz osvrt na njihovu inovativnost i potencijalnu primenu. Biće doneti relevantni zaključci, izvedeni na osnovu dosadašnjeg ispitivanja.

U odeljku *Literatura* biće navedene reference citirane u disertaciji, uključujući naučne publikacije proistekle istraživanjem u okviru ove disertacije.

7. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Na osnovu iznetih podataka Komisija smatra da je predložena tema doktorske disertacije Bojana Božića, dipl. inž. tehnologije, „SINTEZA, STRUKTURA I SVOJSTVA POTENCIJALNO BIOLOŠKI AKTIVNIH DERIVATA PROPANSKE KISELINE“, naučno zasnovana i predlaže Nastavno-naučnom veću da je prihvati. Za mentora se predlaže Dr Gordana Ušćumlić, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Istraživanja u okviru ove disertacije pripadaju naučnoj oblasti Hemijsko inženjerstvo za koju je Tehnološko-metalurški fakultet, Univerziteta u Beogradu, matična ustanova.

U Beogradu, 19.11.2012.

ČLANOVI KOMISIJE

Dr Gordana Ušćumlić, red. prof.
Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Dr Slobodan Petrović, red. prof.
Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Dr Dejan Poleti, red. prof.
Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Dr Jelena Rogan, docent
Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Dr Milka Avramov Ivić, naučni savetnik
Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju, Univerziteta u Beogradu