

Obrazac 2

TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET UNIVERZITET U BEOGRADU

35/207
(Broj zahteva)
27.08.2013.
(datum)

VEĆE NAUČNIH OBLASTI TEHNIČKIH NAUKA

(naziv veća naučne oblasti kome se zahtev upućuje)

Beograd, Studentski trg br. 1

ZAHTEV

za davanje saglasnosti na referat o urađenoj doktorskoj disertaciji

Molimo da, shodno članu 46. st. 5. Statuta Univerziteta u Beogradu ("Glasnik Univerziteta" broj 131/06), date saglasnost na referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata

BOJANA (Đuro) BOŽIĆA
(ime, ime jednog od roditelja i prezime)

KANDIDAT: **BOJAN (Đuro) BOŽIĆ**, prijavio je doktorsku disertaciju pod nazivom:
(ime, ime jednog od roditelja i prezime)

„Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata propanske kiseline”

Iz naučne oblasti: **TEHNOLOŠKO INŽENJERSTVO**

Univerzitet je dana **24.12.2012. godine**, svojim aktom **02 broj 06-21061/30-12**, dao saglasnost na predlog teme doktorske disertacije koja je glasila:

„Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata propanske kiseline”

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata:

BOJANA (Đuro) BOŽIĆA
(ime, ime jednog od roditelja i prezime)

obrazovana je na sednici održanoj **30.05.2013.** odlukom fakulteta pod br. **35/181**, u sastavu:

Ime i prezime člana komisije	Zvanje	Naučna oblast
1. Dr Gordana Ušćumlić	Redovni profesor	Organska hemija
2. Dr Slobodan Petrović	Redovni profesor	Organska hemija
3. Dr Milka Avramov Ivić	Naučni savetnik	Elektrohemijska

Nastavno-naučno veće fakulteta prihvatilo je izveštaj Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije na sednici održanoj dana **27.06.2013. godine**.

DEKAN FAKULTETA

Prof. dr Đorđe Janačković

Prilog:

1. Doktorska disertacija
2. Izeštaj Komisije sa predlogom
3. Akt Nastavno-naučnog veća Fakulteta o usvajanju izveštaja

D IV

Na osnovu čl. 30. stav 3. Zakona o visokom obrazovanju, čl. 38. Statuta TMF i čl. 39. Pravilnika o doktorskim studijama TMF, na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta od 27.06.2013. godine, doneta je

O D L U K A

o prihvatanju Referata o oceni doktorske disertacije

Prihvata se Referat Komisije u sastavu: dr Gordana Ušćumlić, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta, dr Slobodan Petrović, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta, dr Milka Avramov Ivić, naučni savetnik Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju Univerziteta u Beogradu, o pregledu i oceni urađene doktorske disertacije pod nazivom: „**SINTEZA, STRUKTURA I SVOJSTVA POTENCIJALNO BIOLOŠKI AKTIVNIH DERIVATA PROPANSKE KISELINE**“ koju je podneo **BOJAN BOŽIĆ, dipl. inž.** i upućuje se na saglasnost Veću naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu.

Veće naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu dalo je saglasnost na predlog teme doktorske disertacije **Bojana Božića, dipl. inž.**, pod nazivom „**SINTEZA, STRUKTURA I SVOJSTVA POTENCIJALNO BIOLOŠKI AKTIVNIH DERIVATA PROPANSKE KISELINE**“ Odlukom 02 broj 06-21061/30-12 od 24.12.2012. godine.

Radovi u istaknutim međunarodnim časopisima (M22)

1. **B. Božić**, M. Avramov Ivić, N. Trišović, S. Petrović, G. Ušćumlić, „Electrochemical characterization of oxaprozin on bare gold electrode and electrode modified with bovine serum albumin“, International Journal of Electrochemical Science, 7 (11) 11609 (2012), ISSN 1452-3981; IF (2011) = 3.729.

2. **B. Božić**, J. Rogan, D. Poleti, N. Trišović, B. Božić, G. 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 međunarodnim časopisima (M23)

1. **B. Božić**, N. Trišović, N. Valentić, G. Ušćumlić, S. Petrović, „Oksaprozin: Sintaza, SAR-studija, fizičko-hemijska svojstva i farmakologija“, Hemijska Industrija, **65** (5) 551–562 (2011), ISSN 0367-598X; IF (2011) = 0.205.

Odluku dostaviti: Veću naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta, mentoru, Službi za nastavno-studentske poslove, Biblioteci i Arhivi fakulteta.

D E K A N

Prof. dr Đorđe Janačković

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

Predmet: Referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Bojana Božića, dipl. inž. tehnologije

Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, održanoj 30.05.2013. godine imenovani smo za članove Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Bojana Božića, dipl. inž. tehnologije, pod naslovom:

„Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata propanske kiseline“

Posle pregleda doktorske disertacije, Komisija podnosi Nastavno-naučnom veću sledeći

**IZVEŠTAJ
o urađenoj doktorskoj disertaciji**

1. UVOD

1.1. Naslov i obim disertacije

Doktorska disertacija Bojana Božića, dipl. inž. tehnologije, pod naslovom: „Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata propanske kiseline“ napisana je na 124 strane, sadrži 47 slika, 11 tabela, 5 shema i 176 literaturnih navoda. Doktorska disertacija ima uobičajenu strukturu: Izvod (na srpskom i engleskom jeziku), Uvod (2 strane), Teorijski deo (44 strane), Eksperimentalni deo (14 strana), Rezultati i diskusija (42 strane), Zaključak (5 strana), Literatura (13 strana) i Prilog (4 strane). Po svojoj formi i sadržaju, podneti rad zadovoljava sve standarde za doktorsku disertaciju.

1.2. Hronologija odobravanja i izrade disertacije

- 29.11.2013. godine na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka o prihvatanju predloga teme doktorske disertacije Bojana Božića, dipl. inž. tehnologije, pod naslovom: „Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki

aktivnih derivata propanske kiseline“, a za mentora je imenovana dr Gordana Ušćumlić, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta.

- 24.12.2013. godine na sednici Veća naučnih oblasti tehničkih nauka, Univerziteta u Beogradu, data je saglasnost na predlog teme doktorske disertacije Bojana Božića, dipl. inž. tehnologije, pod naslovom: „Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata propanske kiseline“.
- 30.05.2013. godine na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka o imenovanju članove Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Bojana Božića, dipl. inž. tehnologije, pod naslovom: „Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata propanske kiseline“.

1.3. Mesto disertacije u odgovarajućoj naučnoj oblasti

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti hemijsko inženjerstvo (uža naučna oblast farmaceutsko inženjerstvo) za koju je matičan Tehnološko-metalurški fakultet, Univerziteta u Beogradu.

1.4. Biografski podaci o kandidatu

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.

U toku školske 2009/10 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 2011/2012 bio je angažovan za izvođenje vežbi na predmetu Principi fizičke organske hemije. U toku školske 2011/2012. i 2012/2013. angažovan je kao asistent u izvođenju eksperimentalnih vežbi iz predmeta Hemija na Šumarskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Angažovan je na izradi doktorskih disertacija libijskih doktoranata. Uključen je u realizaciju naučno-istraživačkog projekta u oblasti osnovnih istraživanja (172013) koji finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja 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 i devet radova saopštenih na nacionalnim skupovima. Iz oblasti istraživanja iz koje je predložena tema doktorske disertacije, kandidat je koautor 2 naučna rada i 1 stručnog rada objavljena u međunarodnim časopisima i 6 saopštenja na međunarodnim i nacionalnim skupovima.

Bojan Božić govori engleski i italijanski jezik. Član je Srpskog hemijskog društva.

2. OPIS DISERTACIJE

2.1. Struktura i sadržaj disertacije

Doktorska disertacija Bojana Božića, dipl. inž. tehnologije, sadrži sledeća poglavlja: Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak, Literatura i Prilog. Na početku disertacije dat je Izvod na srpskom i engleskom jeziku.

2.2. Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja

U uvodnom delu je istaknut značaj strukturnih modifikacija na biološku aktivnost lekova, kako bi se dobili molekuli sa višestrukim farmakološkim dejstvom. Ukazano je na najnovija istraživanja u medicinskoj hemiji koja se baziraju na proučavanju lekova sa dva ili više mehanizma delovanja i sa potencijalom da se primenjuju u lečenju različitih bolesti istovremeno. Teorijski deo disertacije sastoji se iz pet poglavlja: *Tumor, njegovo lečenje i prevencija*; *Derivati propanske kiseline*; *Koordinaciona jedinjenja*; *Derivati tiazolidindiona*; *Elektrohemijske metode u ispitivanju farmaceutskih preparata*.

U prvom poglavlju navedeno je da su maligni tumori bolesti koje su među vodećim po rastu incidence širom sveta i predstavljene su najnovije metode za njihovo lečenje i prevenciju. Poseban akcenat je stavljen na hemoterapiju tumora, nesteroidne antiinflamatorne lekove u

prevenciji tumora, komplekse prelaznih metala kao antiproliferativne agense i tiazolidindione kao potencijalne lekove u prevenciji tumora.

U drugom poglavlju predstavljeni su derivati propanske kiseline koji pripadaju grupi nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i predmet su veoma opsežnih istraživanja u cilju pronalaženja novog leka, koji bi posedovao antiinflamatornu aktivnost uz što manji broj sporednih efekata. Kao derivat propanske kiseline predstavljen je oksaprozin, njegova sinteza, fizičko-hemijska svojstva i derivati koji poseduju biološku aktivnost.

U trećem poglavlju predstavljena su svojstva koordinacionih jedinjenja sa posebnim osvrtom na karakteristike elemenata prvog niza prelaznih metala. Istaknuto je da u okviru modernog pristupa modelovanju i sintezi lekova, prelazni metali i njihovi kompleksi sa odgovarajućim ligandima su postali centar interesovanja u medicinskoj hemiji, gde su koordinaciona jedinjenja našla primenu u hemoterapiji, lečenju inflamacija i mnogih drugih oboljenja.

Četvrto poglavlje se odnosi na derivate tiazolidindiona, različite postupke njihove sinteze i potencijalnu biološku aktivnost.

U petom poglavlju predstavljene su elektrohemijske metode za kvalitativno i kvantitativno određivanje lekova na elektrodama od različitih materijala i u različitim elektrolitima. Istaknuto je da se u svetu poslednjih decenija dosta radi na razvoju elektrohemijskih metoda za karakterizaciju lekova, koje su brže, efikasnije i jeftinije od nekih rutinskih primenjivanih metoda i izvanredna su dopuna klasičnim hromatografskim metodama.

Eksperimentalni deo disertacije sadrži tri poglavlja: *Sinteza, struktura, karakterizacija i biološka aktivnost kompleksa prelaznih metala sa oksaprozinom*; *Sinteza, karakterizacija i biološka aktivnost derivata 2-(5-ariliden-2,4-dioksotetrahidrotiazol-3-il)propanske kiseline*; *Elektrohemijsko ispitivanje oksaprozina*. U ovim poglavljlama je navedena sinteza oksaprozina, sinteza kompleksa prelaznih metala sa oksaprozinom i sinteza derivata tiazolidindiona. Navedene su metode karakterizacije, rendgenska strukturna analiza i određivanje antiproliferativne aktivnosti svih sintetizovanih jedinjenja. Na kraju eksperimentalnog dela prikazano je elektrohemijsko određivanje oksaprozina.

U delu disertacije koji se odnosi na Rezultate i diskusiju prikazani su i diskutovani dobijeni rezultati u vezi sa definisanjem strukture i biološkom aktivnošću novosintetisanih derivata propanske kiseline:

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

U Zaključku su sumirani dobijeni rezultati sa posebnim osvrtoma na njihovu inovativnost i potencijalnu primenu. U delu Literatura navedene su reference citirane u disertaciji, uključujući i sve naučne publikacije proistekle istraživanjem u okviru ove disertacije.

3. OCENA DISERTACIJE

3.1. Savremenost, originalnost i značaj

Jedna od najizazovnijih oblasti naučnih istraživanja u medicinskoj i farmaceutskoj hemiji predstavlja dizajniranje postojećih i sinteza novih lekova, kao i proučavanje uticaja njihovih strukturnih modifikacija na biološku aktivnost. U okviru toga, u disertaciji su sintetisane dve serije jedinjenja. U prvoj seriji sintetizovani su novi kompleksi prelaznih metala sa oksaprozinom, nesteroidnim antiinflamatornim lekom. Posle kompletne karakterizacije leka i kompleksa, prvi put je ispitana *in vitro* njihova antiproliferativna aktivnost na tri ćelijske linije humanog karcinoma i melanoma. Kod svih kompleksa uočen je statistički značajan antiproliferativni efekat. Zbog izuzetne aktivnosti, čak i pri nanomolarnim koncentracijama Ni(II)-kompleks se pokazao kao potencijalno značajan antiproliferativni agens.

Drugu seriju jedinjenja čini grupa novih 2-(5-ariliden-2,4-dioksotetrahidritiazol-3-il)propanskih kiselina i odgovarajućih metil estara. Rezultati određivanja antiproliferativne aktivnosti na tri

ćelijske linije humanog karcinoma su pokazali da sintetisani metil estri ispoljavaju bolju aktivnost u odnosu na odgovarajuće kiseline.

U nastavku istraživanja prvi put je urađena elektrohemijska karakterizacija oksaprozina cikličnom voltametrijom na elektrodi od zlata.

Rezultati ostvareni u ovoj disertaciji predstavljaju originalni naučni doprinos proučavanju sinteze, strukture i antiproliferativne aktivnosti novih derivata propanske kiseline i ukazuju na mogućnost potencijalne primene ovih jedinjenja u lečenju tumora.

3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

U doktorskoj disertaciji je citirano 176 literaturnih navoda što ukazuje na detaljan uvid u proučavanu problematiku kao i njenu aktuelnost. Savremena istraživanja objavljena u proučavanim radovima su ukazala na veliki značaj derivata propanske kiseline u lečenju mnogih bolesti. Poznato je da lekovi sa dva ili više mehanizama delovanja i sa potencijalom da se primenjuju u lečenju različitih bolesti, mogu u nekim slučajevima da imaju veću terapijsku korist od lekova koji se koriste za lečenje samo određenog tipa oboljenja. Ovakvi lekovi mogu ispoljiti manji broj neželjenih sporednih efekata za razliku od kombinacija lekova koji pojedinačno deluju na istu bolest. Upravo ova ideja je korišćena u navedenoj disertaciji kako bi se pronašli lekovi koji istovremeno mogu imati višestruku farmakološku aktivnost, uz minimalne neželjene efekte. Ostvarenje ovog cilja je podrazumevalo detaljno poznavanje mehanizama delovanja supstanci sintetisanih u ovom radu kao i utvrđivanje veze između njihove strukture i postizanja željene fiziološke aktivnosti.

3.3. Analiza primenjenih naučnih metoda i njihova adekvatnost za sprovedeno istraživanje

Sva jedinjenja su sintetisana prema originalnim ili modifikovanim metodama navedenim u literaturi. Njihova kompletna strukturna karakterizacija je izvršena elementarnom i TG/DSC analizom, FT-IC, ^1H NMR i ^{13}C NMR i UV-Vis spektroskopijom, merenjem susceptibilnosti rendgenskom strukturnom analizom i cikličnom voltametrijom na elektrodi od zlata.

Biološka aktivnost svih sintetisanih jedinjenja je ispitivana antibakterijskim i antiproliferativnim testovima. MTT testom ispitivana je citotoksičnost jedinjenja, kao o njihova antiproliferativna aktivnost HCT-116, MDA-231 i K-562 ćelijskim linijama. Antimikrobna aktivnost je ispitivana prema različitim mikroorganizmima uključujući gram-pozitivne i gram-negativne bakterije:

Escherichia coli ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 i klinički izolovanih *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans*

Na osnovu primenjenih metoda za strukturnu karakterizaciju svih novosintetisanih jedinjenja i metoda za utvrđivanje njihove antiproliferativne aktivnost veoma uspešno je dovedena u vezu struktura proučavanih molekula i njihova ispoljena biološka aktivnost.

3.4. Primenljivost ostvarenih rezultata

Odnos strukture molekula i njihove biološke aktivnosti je značajna oblast koja se intenzivno proučava u medicinskoj i farmaceutskoj hemiji. Pored *in vitro* aktivnosti, potencijalno novi lek mora posedovati i određena fizičko-hemijska svojstva da bi bio primenljiv u organizmu. Rezultati ostvareni u ovoj disertaciji doprinose razvoju fundamentalnih znanja iz oblasti sinteze, strukture i aktivnosti derivata propanske kiseline. Utvrđen značajan antiproliferativni efekat Ni(II)-kompleksa sa oksaprozinom i metil estara 2-(5-ariliden-2,4-dioksotetrahidritiazol-3-il)propanskih kiselina, ukazuje na potencijalnu primenu ovih jedinjenja u lečenju tumora.

3.5. Ocena dostignutih sposobnosti kandidata za samostalan naučni rad

Kandidat Bojan Božić, dipl. inž. tehnologije je tokom izrade doktorske disertacije pokazao izuzetan smisao i sposobnost za bavljenje naučno-istaživačkim radom. To se ogleda, pre svega, u potpuno samostalnom kreiranju i realizaciji istraživanja, kako u vezi sa temom doktorske disertacije, tako i mnogo šire. Iz oblasti istraživanja kojoj pripada tema doktorske disertacije, publikovano je tri rada u međunarodnim časopisima (M22- 2 rada; M23- 1 rad) i 6 saopštenja na međunarodnim i nacionalnim skupovima. Na osnovu iznetih podataka može se zaključiti da B Bojan Božić poseduje sve kvalitete koji su neophodni za samostalan naučni rad.

4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS

4.1. Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa

Istraživanja ostvarena u toku ove disertacije imaju značajan naučni doprinos. Pri čemu se može izdvojiti sledeće:

- razvoj novog potencijalnog antiproliferativnog agensa;

- ispitivanje 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;
- razvoj i karakterizacija odgovarajućih novih kompleksa oksaprozina sa atomima prelaznih metala kao potencijalnih anti-proliferativnih agenasa;
- optimizacija model jedinjenja koje ima povećanu anti-proliferativnu aktivnost sa smanjenim brojem sporednih efekata u odnosu na osnovni molekul oksaprozina, kao i da se pronađu jedinjenja koja bi delovala na uzrok, a ne na simptome bolesti;
- proučavanje uticaja strukturnih modifikacija na biološku aktivnost molekula i pokušaju da se modeluje molekul sa željenom aktivnošću i što manjim brojem neželjenih sporednih efekata;
- sinteza derivata propanske kiseline u čijoj osnovi se nalaze različita heterociklična jezgra, koja su sastavni deo lekova različite namene, i na taj način proširuje dijapazon njihove upotrebe kao potencijalnih anti-proliferativnih i/ili anti-bakterijskih agenasa;
- bolje razumevanje prednosti i mana izvršenih modifikacija i na taj način obezbeđuju neophodne informacije koje su potrebne za dalja modelovanja i sintezu molekula sa odgovarajućom biološkom aktivnošću;
- elektrohemijaska karakterizaciji oksaprozina, što omogućuje njegovu detekciju u odgovarajućem uzorku primenom ciklične voltametrije.

4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja

Definisanjem ciljeva istraživanja utvrđena je metodologija istraživanja primenjena tokom izrade doktorske disertacije. Uvidom u dostupnu literaturu iz ove oblasti istraživanja, pokazano je da se inflamacija izazvana različitim faktorima nalazi u osnovi velikog broja bolesti, koje predstavljaju jedan od najvećih zdravstvenih problema u svetu. Kako je efikasnost antiinflamatornih lekova nesumnjivo postignuta i dokazana, a njihov štetan uticaj na ostatak organizma nije prevaziđen, dalja istraživanja u oblasti antiinflamatornih lekova nesumnjivo predstavljaju značajan izazov. Derivati propanske kiseline pripadaju klasi NSAIL-ova i predmet su veoma opsežnih istraživanja u cilju pronalaženja novog leka koji bi posedovao antiinflamatornu aktivnost uz što manji broj sporednih efekata. Najnovija istraživanja su pokazala i potencijalnu antiproliferativnu aktivnost

derivata propanske kiseline. Upravo je predmet i cilj ove disertacije bio proučavanje sinteze, strukture i svojstava novih derivata propanske kiseline koji imaju potencijalnu biološku aktivnost uz što manje prisutne neželjene efekte. Istraživanja u ovom radu su pokazala kako odgovarajuće strukturne modifikaciju molekula utiču na promenu njihove aktivnosti i broj neželjenih sporednih dejstava. Nakon izvršenih strukturnih modifikacija oksaprozina (sinteza odgovarajućih kompleksa) i tiazolidindiona (sinteza odgovarajućih kiselina i estara) i određivanje njihove antiproliferativne aktivnosti, pokazani je da derivati propanske kiseline mogu posedovati i druge vrste aktivnosti osim antiinflamatornih, uz smanjenje neželjenih efekata tokom ispoljavanja njihovog biološkog dejstava. Dobijene biološke informacije o aktivnosti jedinjenja, sintetizovanih u ovoj disertaciji, kao i o mehanizmu njihovog delovanja biće iskorišćene za dalja modelovanja i sintezu molekula sa potencijalnim antiproliferativnim efektom, uz najslabije izražena sporedna dejstva.

4.3. Verifikacija naučnih doprinosa

Iz rada na tezi „Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata propanske kiseline“ koju je uradio Bojan Božić, dipl. inž. tehnologije objavljeni su sledeći radovi:

Radovi u istaknutim međunarodnim časopisima (M22)

1. **B. Božić**, M. Avramov Ivić, N. Trišović, S. Petrović, G. Ušćumlić, „Electrochemical characterization of oxaprozine on bare gold electrode and electrode modified with bovine serum albumin“, International Journal of Electrochemical Science, 7 (11) 11609 (2012), ISSN 1452-3981; IF (2011) = 3.729.

2. **B. Božić**, J. Rogan, D. Poleti, N. Trišović, B. Božić, G. Ušćumlić, „Synthesis, characterization and antiproliferative activity of transition metal complexes with 3-(4,5-diphenyl-1,3-oxazol-2-yl)propanoic acid (oxaprozine)“, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 60 (7) 865-869 (2012), ISSN 0009-2363; IF (2011) = 1.592.

Radovi u međunarodnim časopisima (M23)

1. **B. Božić**, N. Trišović, N. Valentić, G. Ušćumlić, S. Petrović, „Oksaprozine: Sinteza, SAR-studija, fizičko-hemijska svojstva i farmakologija“, Hemijska Industrija, 65 (5) 551–562 (2011), ISSN 0367-598X; IF (2011) = 0.205.

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u izvodu (M34)

1. 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, isel21143, 2012.

Saopštenja sa skupova nacionalnog značaja štampana u izvodu (M64)

1. **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, p.126.

2. **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, p.38.

3. **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)propionskom kiselinom (oksaprozin)“, L savetovanje srpskog hemijskog društva, Beograd, 2012, Kratki izvod radova, p.75.

4. **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, p.32.

5. **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, p.16.

5. ZAKLJUČAK

Kratak osvrt na disertaciju u celini

Na osnovu svega izloženog Komisija smatra da doktorska disertacija Bojana Božića, dipl. inž. tehnologije, pod nazivom: „Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata propanske kiseline“ predstavlja originalno naučno delo u oblasti Hemijskog inženjerstva, uža naučna oblast Farmaceutsko inženjerstvo, što je potvrđeno objavljenim radovima u istaknutim međunarodnim časopisima (2 rada) i međunarodnim časopisima (1 rad) kao i saopštenjima na međunarodnim i nacionalnim konferencijama.

Predlog komisije Nastavno-naučnom veću

Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću TMF-a da se doktorska disertacija pod nazivom: „Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata propanske kiseline“ kandidata Bojana Božića, dipl. inž. tehnologije prihvati, izloži na uvid javnosti i uputi na konačno usvajanje Veću naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu, te da nakon završetka ove procedure, pozove kandidata na usmenu odbranu disertacije, pred Komisijom u istom sastavu.

U Beogradu 14.06.2013.

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