

**Наставно-научном већу  
Хемијског факултета  
Универзитета у Београду**

**Предмет:** Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације **Иване И. Јевтић**, истраживача приправника Центра за хемију, Института за хемију, технологију и металургију (ИХТМ)

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета, Универзитета у Београду, одржаној 12. 4. 2018. године, изабрани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације **Иване И. Јевтић**, истраживача приправника Центра за хемију, Института за хемију, технологију и металургију (ИХТМ), Универзитета у Београду под насловом: „**Синтеза, фармаколошко испитивање и докинг анализа нових анилидопиперидина**“

Пошто смо прегледали поднету дисертацију, подносимо Наставно-научном већу следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

#### **А. Приказ садржаја дисертације**

Докторска дисертација Иване И. Јевтић написана је на 114 страна А4 формата и има 194 литературних навода. Текст дисертације садржи 37 схема, 42 слике и 3 табеле. Дисертација садржи следећа поглавља: 1. Увод, 2. Општи део, 3. Наши радови, 4. Експериментални део, 5. Закључак на српском језику, 6. Закључак на енглеском језику, 7. Литература. Поред наведеног, дисертација садржи: сажетак на српском језику (1 страна), сажетак на енглеском језику (1 страна), листу скраћеница (2 стране), садржај (2 стране), захвалницу (1 страна) као и биографију и библиографију кандидата. Прилог са репродукцијама NMR спектра коначних једињења је доступан посебно, у електронском облику на компакт диску.

У **Уводу** је дефинисан предмет истраживања и укратко је описан значај проналажења нових опиоидних аналгетика, посебно оних анилидопиперидинске структуре. Такође, дат је кратак преглед садржаја свих поглавља дисертације.

У **Општем** делу приказан је преглед литературе који се односи на испитивање односа структуре и активности анилидопиперидинских опиоида као што су фентанил и његови бројни деривати. Такође је дат преглед синтетичких процедура за синтезу ових једињења. Поред тога, приказани су и примери познатих хетеробивалентних лиганата који могу интераговати са хетеродимерима  $\mu$ -опиоидног и других G-протеин спрегнутих рецептора.

Резултати до којих се дошло у овој дисертацији приказани су у делу **Наши радови**. Детаљно је приказана синтеза две групе од по 15 нових једињења. Прву групу чине аналози фентанила са различитим азотним групама у положају C<sub>3</sub>, а другу чине пиперазински деривати фентанила. Укључени су и резултати фармаколошких тестова и то: а) *in vivo* испитивања аналгетичке активности свих новосинтетисаних једињења и б) *in vitro* одређивање афинитета пиперазинских деривата фентанила према допаминергичким D<sub>2</sub> рецепторима (D<sub>2</sub>DR). Изложени су и резултати прелиминарног теоријског проучавања појединих, изабраних једињења, применом методе докинга.

У **Експерименталном** делу детаљно су описане процедуре за синтезу нових једињења, као и нумерички подаци одговарајућих спектра за свако једињење. Приказани су и експериментални поступци извођења фармаколошких тестова, као и детаљи докинг анализе.

**Закључак** садржи најзначајније резултате проистекле из ове докторске дисертације.

**Литература** обухвата потпуни списак оригиналних научних радова, монографија и других извора, коришћених и цитираних у овој докторској дисертацији.

## **Б. Кратак преглед остварених резултата**

У оквиру ове дисертације развијена је и оптимизирана синтеза две структурно различите групе нових 4-анилидопиперидина. Укупно 30 једињења из обе групе представљају, у ширем смислу, структурне аналоге фентанила, изузетно снажног агониста  $\mu$ -опиоидних рецептора. Фентанил се клинички широко користи као опиоидни аналгетик. Прва група једињења обухвата 15 аналога са различитим супституентима у положају C<sub>3</sub> пиперидинског прстена. Сви супституенти садрже функционалну групу са азотом и то: примарну карбоксамидну групу (-CONH<sub>2</sub>), нитрилну (-CN), примарну и секундарну амино групу, ациламино (-NHCOR), карбаматну (-NHCO<sub>2</sub>R) као и цикло-

уреидну (-NHCONHR). Друга група једињења обухвата 4-анилидопиперидине који су повезани, у положају N<sub>1</sub> пиперидинског прстена, са различитим пиперазинима, преко линеарних алкил низова различите дужине. Модификоване су и оптимизоване познате синтетичке методе укључујући аминолизу, N-ациловање, N-алкиловање, редукције, N-формиловање, Hofmann-ово премештање и др., при чему је постигнута задовољавајућа ефикасност и економичност општег поступка за синтезу ових једињења.

Сва новосинтетисана једињења су структурно потпуно окарактерисана спектроскопским методама и то: 1D и 2D NMR (HSQC), IC и HRMS. Релативна конфигурација свих *cis/trans* диастеремерних парова одређена је применом 2D NMR-NOESY експеримената.

Једињења из прве групе дизајнирана су као потенцијални  $\mu$ -опиоидни агонисти, док су једињења друге групе конципирана као потенцијални бидентатни лиганди, који могу испољити дуалну фармаколошку активност. Тако се, због присуства 4-анилидопиперидинске групе, може јавити афинитет према  $\mu$ -опиоидним рецепторима ( $\mu$ OR), док присуство N-арилпиперазинске фармакофоре може условити афинитет према D<sub>2</sub>DR.

Аналгетичка активност свих 30 једињења испитана је *in vivo* тестовима на пацовима, потапањем репа у топлу воду као и формалинским тестом. Само су четири нова анилидопиперидина показала опиоидно-аналгетичку активност, одн. сузбијање перцепције болног надражаја (антиноцицепција). Једињење *cis*-**155** је показало ~1,8 пута слабију аналгетичку активност од фентанила, што га чини најактивнијим опиоидним аналгетиком од свих једињења синтетизованих и испитаних у оквиру ове дисертације. Као и фентанил, једињење *cis*-**155** карактерише висока аналгетичка активност, брзо настајање и краткотрајно дејство аналгетичког ефекта, те стога може бити кандидат за будућа фармаколошка испитивања у третману бола. Једињења *cis*-**149**, *trans*-**150** и *trans*-**156** такође су показала брже и краће дејство, са знатно слабијом аналгетичком активношћу у односу на фентанил. Остала испитивана једињења нису показала антиноцицептивну одн. опиоидну активност у дозама до 2 mg/kg. Разлози за то могу бити недовољна липофилност, метаболичка разградња и/или недостатак структурних карактеристика неопходних за оптималне интеракције са рецептором. С обзиром на то да су једињења друге серије дизајнирана као потенцијални  $\mu$ OR/D<sub>2</sub>DR хетеробивалентни лиганди, испитиван је њихов афинитет према D<sub>2</sub>DR, тестом конкуренције користећи [<sup>3</sup>H]-

спиперон као радиоактивни лиганд. Од свих једињења друге серије само су једињења са три метиленске групе у алкил-ланцу, и то **233**, **237** и **243**, показала умерен афинитет према D<sub>2</sub>DR (K<sub>i</sub>=500-900 nM), док остала једињења поседују слаб афинитет везивања за D<sub>2</sub>DR (K<sub>i</sub>>1000 nM).

Прелиминарном докинг анализом јединицења *cis-149*, *trans-150*, *cis-155* и *trans-156*, нађено је да граде кључне интеракције са  $\mu$ OR у складу са литературним подацима. Једињења **233**, **237** и **243** везују се арилпиперазинским делом у ортостерно везивно место D<sub>2</sub>DR, где остварују кључне рецептор-лиганд интеракције, карактеристичне за активне арилпиперазине. Међутим, додатне интеракције које анилидопиперидински део структуре гради са проширеним везивним местом рецептора, негативно утичу на оптимално везивање ових једињења. Могуће је да управо те додатне интеракције условљавају низак афинитет ових једињења према D<sub>2</sub>DR.

## **В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе**

Новији литературни наводи недвосмислено показују да 4-анилидопиперидини представљају важну класу фармаколошки активних једињења (*Future Med. Chem.* **2014**, 6, 385–412; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 4683–4688; *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 6185–6194; *Heterocyclic Chem.* **2017**, 54, 1228-1235). Четири од ових једињења и то: фентанил (Fentanyl, Actiq<sup>®</sup>, Abstral<sup>®</sup>), суфентанил (Sufenta<sup>®</sup>), ремифентанил (Ultiva<sup>®</sup>) и алфентанил (Alfenta<sup>®</sup>) користе се у клиничкој пракси као опиоидни аналгетици за привремено сузбијање јаких акутних и хроничних болова. Други, структурно сродни 4-анилидопиперидини, нису опиоиди, али су значајни у терапији симптома различитих обољења. Тако нпр. дроперидол и пимозид су антипсихотици, домперидон је антиеметик, лоркаинид делује као антиантиаритмик а залдарид је антидиареик (*Opioids - Structure and Synthesis*, Izdavač: Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu, **2017**. ISBN 978-86-7220-087-4). Може се претпоставити да поларне, базне или неутралне групе које садже азот, учествују у водоничним и јонским интеракцијама, и тиме утичу на фармаколошку активност 4-анилидопиперидина. Стога, увођење азотних група у положај C<sub>3</sub> 4-анилидопиперидина, потенцијално може утицати и евентуално побољшати фармамадинамику и фармакокинетику нових аналога. Међутим, 4-анилидопиперидини са азотним групама у положају C<sub>3</sub> пиперидинског прстена нису били познати у литератури све до недавно објављеног рада, у оквиру ове дисертације (*Synthesis*, **2017**, 49(14), 3126-3136). Један од разлога за то јесте и њихова неочекивано

тешка синтеза. Стога, развој ефикасног синтетичког приступа таквим структурама представља значајан допринос органској синтези. Фармаколошко испитивање и докинг анализа новосинтетисаних 4-анилидопиперидина могу указати на нове начине везивања за  $\mu$ -опиоидни рецептор, и као такви су од интереса за медицинску хемију (*Nature* **2016**, 537, 185–190).

Други значајан структурни мотив представља *N*-арилпиперазинска група, присутна у многим једињењима која поседују висок афинитет везивања за  $D_2$  и  $D_3DR$ . Тако је Pronoran<sup>®</sup> лек у терапији Паркинсонове болести и других неуродегенеративних поремећаја (*J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7911–7919). Новија истраживања показала су да допамин и слични неуромодулатори могу да интерагују са  $\mu$ -опиоидним агонистима и модификују њихов утицај на когнитивне способности код животиња и човека. Стога имају потенцијал у изучавању познатог феномена физичке зависности, изазване продуженом употребом  $\mu$ -опиоидних агониста (*Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2017**, 1-9; *J. Psychopharmacol.* **2017**, 31(6), 770–783.) Иако постоји веома велики број 4-анилидопиперидина са различитим супституентима на пиперидинском азоту, деривати који садрже *N*-арилпиперазинске прстенове нису шире познати, нити је разрађивана њихова синтеза.

Једињења синтетизована у оквиру ове дисертације, а посебно сам синтетички приступ, имају значаја за органску и медицинску хемију. Једињења прве серије представљају прве познате аналоге фентанила са азотним групама у положају  $C_3$ . Такође, развијени синтетички приступ је од значаја и за синтезу других, функционализованих пиперидина. За једињења друге серије, која су фармаколошки тестирана као потенцијални  $\mu OR/D_2DR$  хетеробивалентни лиганди, нису нађени примери у литератури. Међутим, током писања ове дисертације, публикована је синтеза  $\mu OR/D_2DR$  хетеробивалентних лиганата другачије структуре, који су показали афинитет према наведеним рецепторима (*ChemMedChem* **2018**, 13, 944).

## Г. Научни радови и саопштења који чине део дисертације

### Радови објављени у истакнутим међународним часописима (категорија М22)

1. **Ivana I. Jevtić**, Ljiljana Došen-Mićović, Evica R. Ivanović, Nina M. Todorović, Milovan D. Ivanović, Synthesis of orthogonally protected ( $\pm$ ) 3-amino 4-anilidopiperidines and ( $\pm$ ) 3-N-carbomethoxy fentanyl, *Synthesis*, **2017**, 49(14), 3126-3136.

Chemistry, Organic (20/57) **IF=2.722**

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1588985>

### Радови објављени у међународним часописима (категорија М23)

1. **Ivana I. Jevtić**, Jelena Z. Penjišević, Katarina R. Savić-Vujović, Dragana P. Srebro, Sonja M. Vučković, Milovan D. Ivanović, Slađana V. Kostić-Rajačić.  $\mu$ -Opioid/D<sub>2</sub> dopamine receptor pharmacophore containing ligands: Synthesis and pharmacological evaluation, *J. Serb. Chem. Soc.* (2019)

Chemistry, Multidisciplinary (140/172) **IF=0,828**

<https://doi.org/10.2298/JSC190912118J>

2. **Ivana I. Jevtić**, Jelena Z. Penjišević, Milovan D. Ivanović, Slađana V. Kostić-Rajačić. Synthetic route towards potential bivalent ligands possessing opioid and D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> pharmacophores, *J. Serb. Chem. Soc.* **2019**, 84 (7) 639–647.

Chemistry, Multidisciplinary (140/172) **IF=0,828**

<https://doi.org/10.2298/JSC181002105J>

### Саопштења са скупа националног значаја штампана у изводу (категорија М64)

1. **Ivana I. Jevtić**, Jelena Z. Penjišević, Milovan D. Ivanović, Slađana V. Kostić-Rajačić. Optimized synthesis of 4-anilidopiperidine/*N*-arylpiperazine conjugates as potential bivalent ligands for opioid and dopamine receptors. *Sixth Conference of Young Chemists of Serbia*, October 27<sup>th</sup>, **2018**, Belgrade, Serbia. *Book of Abstracts* p.55, ISBN 978-86-7132-072-6.

2. **Ivana I. Jevtić**, Sonja Vučković, Katarina Savić Vujović, Dragana Srebro, Milovan D. Ivanović. 3-Substituted Anilidopiperidines: Synthesis and Antinociceptive Activity, *Fifth Conference of Young Chemists of Serbia*, September 29-30. **2017**. Belgrade, Serbia. *Book of Abstracts* p.94. Publisher: Serbian chemical society, ISBN 978-86-7132-067-2.

3. **Ivana I. Jevtić**, Jelena Z. Penjišević, Milovan D. Ivanović, Slađana V. Kostić-Rajačić. Synthesis and Biological Activity of Newly Synthesized Arylpiperazine Ligands, *Fourth*

*Conference of Young Chemists of Serbia*, November 5. **2016**. Belgrade, Serbia. Book of Abstracts p. 50. Publisher: Serbian chemical society, ISBN 978-86-7132-064-1.

4. **Ivana I. Jevtić**, Jelena B. Popović--Đorđević, Evica R. Ivanovic, Milovan D. Ivanović. Synthesis of novel anilino piperidines as potencial opioid agonists, *53rd Meeting of the Serbian Chemical Society*, June 10-11. **2016**. Kragujevac, Serbia. Book of Abstracts p. 111. Publisher: Serbian chemical society, ISBN 978-86-7132-056-6.

#### **Д. Провера оригиналности докторске дисертације**

Оригиналност ове докторске дисертације је проверена 25.02.2020. године на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204/22.06.2018.). Помоћу програма iThenticate, утврђено је да подударање текста износи 21 %. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података у вези са темом дисертације, као и претходно објављених резултата истраживања проистеклих из дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

Стога сматрамо да је докторска дисертација Иване И. Јевтић у потпуности оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања.

#### **Ђ. Закључак**

На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Хемијског факултета Универзитета у Београду, да поднету дисертацију Иване И. Јевтић под насловом: „Синтеза, фармаколошко испитивање и докинг анализа нових анилидопиперидина” прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

У Београду, 28.02.2020. године

#### **Комисија:**

---

др Милован Д. Ивановић, ванредни професор  
Универзитет у Београду, Хемијски факултет (ментор)

---

др Јелена З. Пењишевић, научни сарадник  
Универзитет у Београду, НУ ИХТМ-Центар за хемију (ментор)

---

др Веселин Р. Маслак, ванредни професор  
Универзитет у Београду, Хемијски факултет

---

др Соња М. Вучковић, редовни професор  
Универзитет у Београду, Медицински факултет

---

др Владимир Б. Шукаловић, научни сарадник  
Универзитет у Београду, НУ ИХТМ-Центар за хемију