

Наставно–научном већу
Универзитета у Београду – Хемијског факултета

Предмет: Извештај Комисије за преглед и оцену докторске дисертације **Катарине Коматовић**, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 09. маја 2025. године, изабрани смо за чланове Комисије за преглед и оцену докторске дисертације (одлука бр. 724/7) кандидата **Катарине Коматовић**, мастер хемичара, студента докторских студија и асистента Универзитета у Београду – Хемијског факултета, под насловом:

„Синтеза хибрида аминокхинолина и адамантана и њихова *in vitro* инхибиторна активност на ензиме од значаја за симптоматску терапију Алцхајмерове болести”

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној 26. октобра 2023. године на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (евиденциони број 61206-3817/2-23). Комисија је докторску дисертацију прегледала и Наставно-научном већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Катарине Коматовић написана је на 103 стране А4 формата (фонт Times New Roman, величина 12 pt, проред 1, маргине 2 cm) и садржи 150 литературних навода. Текст дисертације садржи 17 схема, 34 слике и 16 табела. Дисертација се састоји од следећих поглавља: 1. Увод (1 страна), 2. Општи део (15 страна), 3. Наши радови (38 страна), 4. Експериментални део (37 страна), 5. Закључак (2 стране), 6. Литература (6 страна), 7. Прилог I (4 стране). Поред наведеног, дисертација садржи: Насловну страну на српском и енглеском језику, Страну са информацијама о менторима и члановима Комисије, Захвалницу (2 стране), Сажетак на српском језику и енглеском језику, Листу скраћеница (2 стране), Садржај (2 стране), Биографију кандидата (1 страна), Изјаву о ауторству (1 страна), Изјаву о истоветности о штампаној и електронској верзији (1 страна), Изјаву о коришћењу (2 стране). Прилог II са репродукцијама NMR спектра и HPLC хроматограма доступан је посебно, у електронском облику на компакт диску.

У **УВОДУ** укратко су наведени основни подаци о Алцхајмеровој болести, наведени су лекови који се користе у симптоматској терапији болести и дефинисан предмет истраживања дисертације. Поред тога дат је и кратак преглед садржаја свих поглавља.

У **ОПШТЕМ ДЕЛУ** презентована је детаљна анализа литературних података, подељена у три поглавља која се односе на Алцхајмерову болест, опис развоја вишедирекционих лекова за третман Алцхајмерове болести. Посебна пажња је посвећена прегледу испитиваних једињења која садрже хинолинско језгро као структурни мотив као вишедирекционих инхибитора холинестераза.

У поглављу **НАШИ РАДОВИ** приказани су резултати ове дисертације. Детаљно је приказана синтеза 29 хибрида 4-аминохинолина и адамантана од којих је 26 нових једињења. Синтетисана једињења су подељена у две групе. Прву групу чини 15 хибрида 4-аминохинолина и адамантана код којих је мењана структура линкера који повезује два дела структуре. Другу групу чини 14 хибрида код којих је задржан *n*-октиленски линкер, а промене су извршене увођењем додатних арил- или хетероарил група на терминалној амино-групи или увођењем додатног супституента на адамантанском делу структуре. Синтетисана једињења су окарактерисана методама инструменталне анализе, а једињењима предвиђеним за биолошка тестирања одређена је и HPLC чистоћа. За потребе биолошких тестирања и целовитије анализе утицаја односа структура–активност уступљено је 9 хибрида 4-аминохинолина и адамантана, који су раније описани у литератури, чиме је добијена серија од укупно 38 хибрида којима је по први пут одређивана инхибиторна активност према рекомбинантној *h*AChE и прочишћеној *h*BChE. У наставку су приказани резултати *in vitro* испитивања инхибиторне активности једињења према холинестеразама, антиоксидативног потенцијала, способност хелатације јона биометала укључених у дисхомеостазу болести и резултати анализе физичко-хемијских особина испитиваних једињења одређених *in silico* методама које указују на потенцијал примене као лека и пролазак кроз крвно–мождану баријеру. Додатно је урађен молекулски докинг најактивнијих једињења у активно место холинестераза којим су предвиђене интеракције које доприносе инхибиторним активностима.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** дат је детаљан опис поступака за синтезу нових једињења, као и нумерички подаци релевантних спектра за свако синтетисано једињење у оквиру ове дисертације.

Описане су експерименталне процедуре *in vitro* биолошких експеримената, експеримената одређивања антиоксидативног потенцијала и хелатације јона биометала, као и методе коришћене за извођење докинг-анализе.

У **ЗАКЉУЧКУ** су сумирани најзначајнији резултати који су проистекли из ове докторске дисертације.

У поглављу **ЛИТЕРАТУРА** налази се списак научних радова и других извора коришћених и цитираних у оквиру ове докторске дисертације, наведених према редоследу појављивања у тексту.

Б. Кратак опис остварених резултата

Хибриди синтетисани за потребе реализације ове тезе дизајнирани су као потенцијални инхибитори холинестераза, употребом хинолинског структурног мотива за које је познато да остварује интеракције са активним местом ензима. С обзиром да је познато да Аβ агрегати представљају битну

патолошку промену код Алцхајмерове болести, приликом дизајна једињења пажња је усмерена и на могућност остваривања интеракција и са периферним ањонским местом ацетилхолин-естеразе, који утиче на формирање А β агрегата.

У оквиру ове дисертације синтетисано је 29 хибрида 4-аминохинолина и адамантана од којих је 26 нових једињења. Синтетисана једињења су подељена у две групе. Прву групу чини 15 хибрида 4-аминохинолина и адамантана код којих је мењана структура линкера који повезује два дела структуре. Промене су извршене изменом дужине линкера или увођењем нормалног или рачвастог алкил-низа, увођењем амидне групе и променама конформационе флексибилности, стерних и електронских фактора и базних особина. Другу групу чини 14 хибрида код којих је задржан *n*-октиленски линкер, а промене су извршене увођењем додатних ароматичних и хетероароматичних група као трећег супституента на терминалној амино-групи. Овој групи припадају и три деривата добијена увођењем додатног супституента, -ОН, -Br или -CH₂CONH₂ на адамантанском делу структуре. За синтезу свих описаних једињења примењени су модификовани и оптимизовани поступци познатих синтетичких метода, који укључују реакције редукције, оксидације, *N*-алканоиловања, редуктивног аминавања, стварања везе угљеник–хетероатом, као и реакције супституције на хетероцикличном језгру. У неколико случајева, модификација синтетских поступака је подразумевала систематично испитивање реакционих услова чак и када су коришћени поступци са структурно сличним системима. У поступцима где је то било неопходно извршене су привремене заштите функционалних група. Потпуна структурна карактеризација за сва синтетисана једињења извршена је коришћењем 1D и 2D метода нуклеарне магнетне резонанције (NMR ¹H, ¹³C, COSY, HSQC), инфрацрвене спектроскопије (FTIR) и масене спектрометрије високе резолуције (HRMS). Једињењима која су одабрана за *in vitro* биолошке тестове, одређена је чистоћа течном хроматографијом високих перформанси (HPLC).

За потребе биолошких тестирања и целовитије анализе утицаја односа структура–активност синтетисаним једињењима је придружено 9 уступљених хибрида 4-аминохинолина и адамантана, који су раније описани у литератури. Тиме је добијена јединствена серија од укупно 38 хибрида којима су по први пут одређене инхибиторне активности према рекомбинантној *hAChE* и прочишћеној *hBChE*, као и друге активности које су од значаја за развој лиганада усмерених да делују према више мета од значаја за симптоматску терапију Алцхајмерове болести. Инхибиторна активност свих 38 хибрида према холинестеразама (*hAChE* и *hBChE*) одређена је коришћењем Ellman-ове методе. Сви тестирани хибриди су реверзибилно инхибирани оба ензима. На основу добијених резултата *in vitro* инхибиције холинестераза уочено је да: 1) способност инхибиције расте продужењем линкера и повећањем његове флексибилности; 2) промена супституента у положају C(7) хинолина нема значајан утицај на активност; 3) додатни ароматични или хетероароматични супституент на терминалној амино-групи значајно утиче на способност инхибиције; 4) активност деривата са сродним хетероцикличним системом је зависила у већој мери од положаја супституције, него од врсте хетероатома (S, N или O); 5) додатни супституент на адамантил-групи доприноси доброј инхибицији оба ензима. Кинетичким испитивањима утврђено је да тестирана једињења показују три типа инхибиције, компетитивни или некомпетитивни или мешовити тип инхибиције. На основу приказаних резултата није уочена

значајнија селективност испитаних хибрида ни према једном од ензима. Највећу инхибиторну активност показали су деривати са *n*-октиленским линкером, **41** ($K_i = 0,075 \mu\text{M}$ за *hAChE* и $K_i = 0,091 \mu\text{M}$ за *hBChE*), који показује мешовити тип инхибиције, и **67**, који садржи и *N*-метилиндолско језгро ($K_i = 0,097 \mu\text{M}$ за *hAChE* и $K_i = 0,082 \mu\text{M}$ за *hBChE*), који показује компетитивни (*hAChE*) и некомпетитивни (*hBChE*) тип инхибиције.

По добром *in vitro* антиоксидативном потенцијалу истиче се хибрид **49**, са нафталенским прстеном у линкеру. Умерену антиоксидативну активност показују деривати **47** и **48** (дисупституисано бензеново језгро у линкеру), као и **61**, са *n*-октиленским линкером и **67**, који садржи *N*-метилиндолско језгро.

Утврђено је да најактивнији инхибитори холинестераза, **41** и **67**, затим хибрид **62**, као и хибриди **72** и **73**, који садрже додатно функционализован адантански део, добро комплексирају јоне Cu^{2+} и Fe^{2+} , а да дериват **71**, који садржи имидазолско језгро као додатни супституент комплексира и јоне Zn^{2+} .

Молекулски докинг лиганда **41** у активно место *hAChE* и *hBChE* предвиђа истовремено остваривање интеракција у каталитичком активном месту (CAS) и периферном анијонском месту (PAS), што упућује на могућност дуалног начина везивања овог хибрида за обе холинестеразе. Резултати молекулског докинга једињења **72**, **73** и **74** предвиђају њихову различиту оријентацију у активном месту *hAChE*, што је условљено специфичним интеракцијама које остварује супституент на адамантил-групи са аминокиселинама у CAS и PAS.

Применом две методе за *in silico* анализу физичко-хемијских параметара утврђено је да већина хибрида испитиваних у овој тези показује слаб потенцијал примене као лека. Методом заснованој на правилима Липинског, утврђено је да девет једињења не крши ниједно правило и могу се означити као орално активни. Применом друге методе заснованој на CNS MPO алгоритму, ових девет једињења је показало умерену способност проласка кроз крвно–мождану баријеру.

На основу свих приказаних једињења идентификована су два перспективна новосинтетисана хибрида – **41** и **67**, који су показали вишедирекциону активност, као потентни инхибитори холинестераза са способношћу комплексирања јона Cu^{2+} и Fe^{2+} . Хибрид **67** поседује и умерен антиоксидативни капацитет. Молекулски докинг предвиђа дуални начин везивања лиганда **41** у активно место обе холинестеразе.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Алцхајмерова болест је неизлечиво неуродегенеративно обољење које прогресивно и неповратно води према оштећењу мозга пацијента и губитку когнитивних способности и као крајњи исход има смрт пацијента. Етиологија болести је сложена и манифестује се значајним смањењем количине ацетилхолина у мозгу пацијента услед повећане активности ацетилхолин-естеразе и бутирилхолин-естеразе (*AChE* и *BChE*), формирањем амилоидних- β ($\text{A}\beta$) пептидних плакова, акумулацијом полифосфорисаних тау-протеина, дисхомеостазом катјона биометала, оксидативним стресом и повишеном стимулацијом NMDA рецептора.[1, 2] Овако сложена етиологија налаже нов приступ у

развоју будућих лекова за третман болести који ће бити усмерени према више мета (*multi-target directed ligands* - MTDL). Нови подаци у литератури показују да су инхибитори холинестераза и даље међу најважнијим облицима терапије Алцхајмерове болести и да од пет лекова који су у употреби за ублажавање когнитивних симптома, четири су инхибитори холинестераза (донепрезил, ривастигмин, галантамин и бензгалантамин као пролек галантамина).[3, 4] Пети лек је мемантин, амино-дериват адамантана који делује као NMDA антагонист.[5] Иако већина развијених инхибитора смањује дејство AChE интеракцијом са њеним CAS, инхибиција деловања AChE може се десити и кроз интеракције са PAS. Такав начин инхибиције има додатне предности за успоравање прогресије Алцхајмерове болести, јер је PAS укључен у формирање стабилног AChE–Aβ комплекса који је још токсичнији од самих амилоидних-β пептидних плакова.[6] Такође, секреција Aβ је под холинергичком контролом, на начин да повећање нивоа ACh изазива супресију производње амилоида.[7] Коначно, ACh доприноси упали због ометања холинергичке каскаде у одговору имуног система.[8] Принцип развоја вишедирекционих лиганата најчешће се заснива на синтези молекулских хибрида који се састоје из две или више фармакофора, међусобно директно повезаних или распоређених на специфичним деловима структуре таквог хибрида, а за које је познато да остварују интеракције са холинестеразама и/или другим важним метама у патогенези Алцхајмерове болести. У литератури преовладавају деривати такрина и одговарајући хибриди као инхибитори холинестераза и у значајно мањој мери су присутни деривати хинолина. До сада описани малобројни деривати 4-аминохинолина показују ниске наномоларне и микроларне инхибиторне активност према холинестеразама,[9] чиме је породица 4-аминохинолина постала једна од перспективних група за развој нових вишедирекционих лиганата. На основу података из литературе може се видети да су основни постављени циљеви ове тезе, развој хибрида 4-аминохинолина и адамантана као вишедирекционих лиганата, у складу са најновијим подацима у научној литератури. Спајањем ове две фармакофоре, 4-аминохинолина и адамантана, добијају се потенцијални вишедирекциони лиганди који би могли истовремено деловати на две или више мета које су укључене у патогенезу Алцхајмерове болести. До израде ове тезе у литератури је био описан један хибрид хинолина и адамантана [10] и постојао је простор за систематско изучавање нових хибрида. Сет од 38 хибрида испитаних у оквиру ове тезе, је од значаја за органску и медицинску хемију. Сви тестирани хибриди су реверзibilно инхибирали оба ензима и утврђен је утицај свих структурних модификација на инхибиторну активност хибрида. Први пут су систематски испитане и друге особине, као што су антиоксидативни потенцијал, способност хелатације, као и *in silico* параметри који су од важности за утврђивање потенцијала једињења као вишедирекционих лиганата и њихове примене као лека. Докинг-анализом најактивнијих једињења предвиђено је истовремено везивање у CAS и PAS холинестераза што упућује на могућност дуалног начина везивања ових хибрида и потенцијал за спречавање формирања AChE–Aβ комплекса. Такође, предвиђене су најважније интеракције између лиганата и ензима које доприносе доброј инхибиторној активности. Иако резултати *in silico* прорачуна тестираних хибрида у оквиру ове тезе указују на њихову ниску оралну активност и слаб потенцијал проласка кроз крвно–мождану баријеру, пре свега услед високе липофилности, добијени укупни

резултати уједно дају путоказ за побољшање фармаколошког профила циљаним структурним модификацијама.

Литература

- [1] Y. Xu, H. Wang, X. Li, S. Dong, W. Liu, Q. Gong, T. Wang, Y. Tang, J. Zhu, J. Li, H. Zhang, F. Mao, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *143*, 33 – 47 (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.025>).
- [2] C. X. Gong, F. Liu, K. Iqbal, *J. Alzheimer's Dis.*, **2018**, *64*, S107 – S117 (<https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.3233/JAD-179921>).
- [3] C. Bakker, J. v. d. Aart, E. P. Hart, E. S. Klaassen, K. R. Bergmann, M. J. v. Esdonk, D. G. Kay, G. J. Groeneveld, *Alzheimer's Dement.*, **2020**, *6*, e12093 (<https://doi.org/10.1002/trc2.12093>).
- [4] J. Cummings, *Drugs*, **2023**, *83*, 569 (<https://doi.org/10.1007/s40265-023-01858-9>).
- [5] S. Alam, K. S. Lingenfelter, A. M. Bender, C. W. Lindsley, *ACS Chem. Neurosci.*, **2017**, *8*, 1823 – 1829 (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscemneuro.7b00270>).
- [6] N. N. Nalivaeva, A. J. Turner, *Chem.-Biol. Interact.*, **2016**, *259*, 301 – 306 (<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.04.009>).
- [7] A. Fisher, *J. Neurochem.*, **2012**, *120*, (Suppl 1), 22 – 23 (<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07507.x>).
- [8] M. Mlakić, I. Odak, I. Faraho, S. Talić, M. Bosnar, K. Lasić, D. Barić, I. Škorić, *Eur. J. Med. Chem.*, **2022**, *241*, 114616 (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114616>).
- [9] Y. F. Han, C. P.-L. Li, E. Chow, H. Wang, Y.-P. Pang, P. R. Carlier, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 2569 – 2575 ([https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(99\)00178-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(99)00178-9)); Y. Chen, Y. Bian, Y. Sun, C. Kang, S. Yu, T. Fu, W. Li, Y. Pei, H. Sun, *PeerJ*, **2016**, *4*, e2140 (<https://doi.org/10.7717/peerj.2140>); J. Mo, H. Yang, T. Chen, Q. Li, H. Lin, F. Feng, W. Liu, W. Qu, Q. Guo, H. Chi, Y. Chen, H. Sun, *Bioorg. Chem.*, **2019**, *93*, 103310 (<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103310>); A. Matošević, D. M. Opsenica, M. Spasić, N. Maraković, A. Zandona, S. Žunec, M. Bartolić, Z. Kovarik, A. Bosak, *Chem.-Biol. Interact.*, **2023**, *382*, 110620 (<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110620>).
- [10] A. Bosak, D. M. Opsenica, G. Šinko, M. Zlatar, Z. Kovarik, *Chem.-Biol. Interact.*, **2019**, *308*, 101 – 109 (<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.05.024>).

Г. Научни радови и саопштења који чине део дисертације

Из резултата ове докторске дисертације проистекла су два научна рада у међународним часописима са SCI листе и четири саопштења на научним конференцијама: један рад објављен у врхунском међународном часопису (M21), један рад објављен у међународном часопису (M23), као и четири саопштења са међународног скупа штампано у изводу (M34).

Рад објављен у врхунском међународном часопису (M21)

1. **K. Komatović**, A. Matošević, N. Terzić-Jovanović, S. Žunec, S. Šegan, M. Zlatović, N. Maraković, A. Bosak, D. M. Opsenica, 4-Aminoquinoline-Based Adamantanes as Potential Anticholinesterase Agents in Symptomatic Treatment of Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics*, **2022**, 14, 1305. <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/6/1305>. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061305.

Рад објављен у међународном часопису (M23)

1. **K. Komatović**, A. Matošević, M. Zlatović, D. Sladić, A. Bosak, D. M. Opsenica, Hybrids of 4-aminoquinolines and adamantane as inhibitors of AChE, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2025**. <https://www.shd-pub.org.rs/index.php/JSCS/article/view/13230/11249>. DOI: 10.2298/JSC250131014K.

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34)

1. **K. Komatović**, A. Matošević, M. Spasić, N. Maraković, A. Bosak, D. Opsenica, D. *Synthesis and biological evaluation of 4-amino-7-chloroquinolines as novel reversible inhibitors of human cholinesterases*, International Congress of the Croatian Society of Biochemistry and Molecular Biology, HDBMB22, Brela, Croatia, 28 September-1 October **2022**, Book of Abstracts, page 96.
2. A. Bosak, D. Opsenica, A. Matošević, **K. Komatović**, N. Terzić-Jovanović, S. Žunec, N. Maraković, *Evaluation of 4-aminoquinolines as potential anticholinesterase agents in the treatment of Alzheimer's disease*, 17th International Symposium on Cholinergic Mechanism, Dubrovnik, Croatia, 8-12 May **2022**, Book of Abstracts, page 23.
3. D. Opsenica, A. Bosak, A. Matošević, **K. Komatović**, N. Maraković, *4-aminoquinolines, a privileged pharmacophore - from antimalarials to inhibition of cholinesterase*, 27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers, Veli Lošinj, Croatia, SL-29, 5-8 October **2021**, Book of Abstracts, page 61.
4. **K. Komatović**, A. Matošević, N. Terzić-Jovanović, A. Bosak, D. M. Opsenica, *Adamantane based derivatives as reversible inhibitors of human AChE and BChE*, The 45th FEBS Congress, Virtual event, 3-8 July 2021, FEBS OPEN BIO, **2021**, 11, Suppl. 1, page 213, poster P-03.2-03, DOI:10.1002/2211-5463.13205; The 20th FEBS Young Scientist's Forum, Virtual event, 15-18 June **2021**, Programme and Abstract Book, page 76.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације проверена је 08.05.2025. 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 количина подударана текста износи 14 % и то, за пет од 25 извора један износи 4%, два по 3%, и два по 1%, а за остале је мањи од 1%. Подударност од 4% утврђена је са докторском дисертацијом др Наташе Терзић-Јовановић цитираним у тези (Деривати

диаминоалкиладамантана са супституисаним хинолинима као инхибитори паразита *Plasmodium falciparum* и ботулин неуротоксина, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, 2017). Подударност од 3% је утврђена са докторском дисертацијом др Јелене М. Константиновић (Дизајн и синтеза инхибитора ботулинум неуротоксина А и паразита *Plasmodium falciparum*, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, 2018) и радом цитираним у тези (I. Aleksić et al. *ACS Chem. Biol.*, **2019**, *14*, 2800-2809. DOI: 10.1021/acscchembio.9b00682). Подударност од 1% је утврђена са докторским дисертацијама др Милице Селаковић (Развој нових инхибитора пролиферације паразита *Plasmodium falciparum* и малигних ћелија, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, 2019) и др Dickson Mambwe (Repositioning of Astemizole for Malaria, University of Cape Town, 2021). Утврђене подударности могу се описати као последица цитата, афилијација, назива једињења и скраћеница, назива коришћених материјала и метода и њиховог начина извођења, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација Катарине Коматовић оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ђ. Закључак

Прегледом докторске дисертације, Комисија је закључила да докторска дисертација под насловом: „Синтеза хибрида аминокхинолина и адамантана и њихова *in vitro* инхибиторна активност на ензиме од значаја за симптоматску терапију Алцхајмерове болести” кандидата Катарине Коматовић, мастер хемичара представља научно вредан допринос у развоју реверзибилних инхибитора холинестераза, у циљу добијања лиганата усмерених према више мета која су од значаја за симптоматски третман Алцхајмерове болести. Комисија је закључила да је кандидаткиња успешно испунила све задате циљеве у оквиру којих је синтетисано и потпуно структурно окарактерисано 26 нових једињења, хибрида 4-аминокхинолина и адамантана. Резултати тестова инхибиторне *in vitro* активности, антиоксидативне активности и способности хелатације јона метала који су од значаја за дисхомеостазу болести, детаљно су приказани и анализирани. Додатно је извршена *in silico* анализа физичко-хемијских параметара од значаја за процену примене синтетисаних хибрида као лекова, као и молекулски докинг најактивнијих једињења.

Резултати који су проистекли из поднете докторске дисертације су презентовани академској заједници објављивањем у једном раду у врхунском међународном часопису (M21), једном раду у међународном часопису (M23), као и четири саопштења са међународних скупова штампаних у изводу (M34). Представљени резултати ове дисертације дају значајан допринос и у органској и у медицинској хемији, јер отварају могућност за даљи развој нових активних једињења која би могла, или путем њихове дериватизације или могуће интеракције са другим биолошким метама, постати кандидати за примену у симптоматској терапији пацијената оболелих од Алцхајмерове болести.

На основу свега наведеног, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације и предлаже Наставно–научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета, да поднету докторску дисертацију Катарине Коматовић под насловом „Синтеза хибрида аминокхилолина и адамантана и њихова *in vitro* инхибиторна активност на ензиме од значаја за симптоматску терапију Алцхајмерове болести”, прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

У Београду 12. 5. 2025.

Комисија:

др Деана Б. Андрић, редовни професор
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Зорана Б. Ферјанчић, редовни професор
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Анита Босак, научни саветник
Институт за медицинска истраживања и медицину рада, Загреб, Хрватска