

Евиденциони број уговора: 172016

На основу чл. 10, 97 и 98. Закона о научноистраживачкој делатности ("Службени гласник РС", бр. 110/05, 50/06-испр. и 18/10 - у даљем тексту: Закон), сагласно чл. 29 и 30. Акта о избору, вредновању и финансирању Програма основних истраживања (Програм ОИ) и Програма обезбеђивања и одржавања научноистраживачке опреме и простора за научноистраживачки рад (Програм НОП) за циклус истраживања у периоду 2011-2014. године број 451-01-967/2010-01 од 20. маја 2010. године (у даљем тексту: Акт), након поступка у складу са конкурсом за предлагање пројеката у оквиру финансирања Програма ОИ и Програма НОП објављеним 23. маја 2010. године у дневном листу "Политика", а у складу са одлуком о финансирању број 401-00-9/2011-01 од 25. јануара 2011. године, уговорне стране:

- 1) РЕПУБЛИКА СРБИЈА - Министарство за науку и технолошки развој, Београд, Немањина 22-26, ПИБ 105002818, матични број: 17693794 (у даљем тексту: Министарство), које представља министар за науку и технолошки развој Божидар Ђелић (у даљем тексту: министар)
- 2) РЕАЛИЗАТОРИ ИСТРАЖИВАЊА - учесници у реализацији научноистраживачког пројекта:
  2. 1) Агрономски факултет у Чачку, ПИБ 101122442, матични број: 7281536, кога заступа др Мирослав Спасојевић, декан
  2. 2) Медицински факултет у Крагујевцу, ПИБ 101042779, матични број: 07345496, кога заступа др Небојша Арсенијевић, декан
  2. 3) Природноматематички факултет у Крагујевцу, ПИБ 101041593, матични број: 7232721, кога заступа др Драгослав Никезић, декан
  2. 4) Фармацеутски факултет у Београду, ПИБ 101746950, матични број: 7001975, кога заступа др Нада Ковачевић, декан

закључују

**УГОВОР  
О РЕАЛИЗАЦИЈИ И ФИНАНСИРАЊУ НАУЧНОИСТРАЖИВАЧКОГ  
ПРОЈЕКТА ИЗ ПРОГРАМА ОСНОВНИХ ИСТРАЖИВАЊА И ПРОГРАМА  
ОБЕЗБЕЂИВАЊА И ОДРЖАВАЊА НАУЧНОИСТРАЖИВАЧКЕ ОПРЕМЕ И  
ПРОСТОРА ЗА НАУЧНОИСТРАЖИВАЧКИ РАД  
ЗА ЦИКЛУС ИСТРАЖИВАЊА У ПЕРИОДУ 2011-2014. ГОДИНЕ**

**Члан 1.**

Овим уговором се уређују међусобна права и обавезе уговорних страна и руководиоца пројекта у реализацији и финансирању научноистраживачког пројекта (у даљем тексту: Пројекат) у складу са Законом и Актом:

Наслов: Синтеза, моделовање, физичко-хемијске и биолошке особине органских једињења и одговарајућих комплекса метала;  
Евиденциони број: 172016;  
Руководилац пројекта: др Срећко Трифуновић, редовни професор;  
Реализатор истраживања у коме је запослен руководиоца:  
Природноматематички факултет у Крагујевцу.

87

## **I Финансирање пројекта**

### **Члан 2.**

Министарство финансира Пројекат сагласно расположивим средствима буџета Републике Србије и других извора, у складу са законом.

Овим уговором утврђује се износ и структура буџета Пројекта.

Буџет Пројекта обухвата:

- 2.1) Накнаде за рад истраживача, односно сарадника ангажованих на Пројекту (у даљем тексту: истраживач) у бруто износу, одређене множењем одобрених истраживач-месеци за сваког истраживача, са одговарајућом ценом истраживач-месеца;
- 2.2) Директне материјалне трошкове:
  - директне материјалне трошкове I (у даљем тексту: ДМТ I) попут трошкова електричне енергије, воде, грејања, комуналних трошкова и других.
  - директне материјалне трошкове II (у даљем тексту: ДМТ II) за реализацију научноистраживачког рада попут потрошног материјала, ситне опреме, трошкова путовања, дисеминације резултата и других.
- 2.3) Трошкове обезбеђивања и одржавања научноистраживачке опреме и простора за научноистраживачки рад.

### **Члан 3.**

Саставни делови овог уговора су следећи прилози:

- Прилог 1.** Опис, очекивани кључни резултати и значај истраживања Пројекта, програм са динамиком и планом рада, планираним резултатима и роковима реализације за прву годину истраживања, као и за цео период одобрен за реализацију;
- Прилог 2.** Цене истраживач-месеци у складу са категоријом и звањем истраживача, односно сарадника из члана 69. Закона кога су Реализатори истраживања ангажовали у складу са Законом и чл. 22-24. Акта. Министарство може мењати висину цене истраживач-месеци у току трајања Пројекта, у складу са буџетским средствима расположивим за ту намену;
- Прилог 3.** Списак истраживача ангажованих код Реализатора са ознаком категорије у коју су разврстани сагласно чл. 11-18. Акта, са утврђеним накнадама за рад истраживача у бруто износу, које укључују нето износ, порез и доприносе на терет запосленог. Код истраживача који су запослени у институтима чија се основна зарада исплаћује из програма које финансира Министарство, уплаћују се доприноси на терет послодавца, а додатна средства за време проведено на раду само код института чији је оснивач Република Србија.
- Прилог 4.** Одобрени износи ДМТ I и ДМТ II и њихова расподела по Реализаторима истраживања;
- Прилог 5.** Одобрена опрема и средства за реализацију Програма обезбеђивања и одржавања научноистраживачке опреме и простора за научноистраживачки рад;
- Прилог 6.** Уговор којим учесници у реализацији Пројекта уређују својинска права на резултатима истраживања у складу са чл. 107а-107в Закона.

## II Права и обавезе уговорних страна

### Члан 4.

Реализатор истраживања је у обавези да:

- 4.1) истраживања на Пројекту изврши у складу са Прилогом 1;
- 4.2) буџетска и друга средства троши у складу са законом и за намене утврђене буџетом Пројекта;
- 4.3) прати и реализује права и обавезе преузете уговором из Прилога 6, како у односу на Реализатора истраживања, тако и у односу на истраживаче радно ангажоване код тог Реализатора истраживања;
- 4.4) обавести Министарство писаним путем о чињеницама и околностима које су од утицаја на реализацију обавеза преузетих овим уговором, најкасније у року од 15 дана од дана сазнања истих.

### Члан 5.

Обавеза Руководиоца Пројекта је да, у сарадњи са Реализаторима истраживања, достави обједињени годишњи извештај о реализацији Пројекта до краја јануара наредне године у писаној и електронској форми по упутству Министарства.

Извештај из става 1. овог члана чине:

- 5.1) информације о реализацији Пројекта;
- 5.2) информације о примени резултата истраживања остварених у оквиру Пројекта, као и податке који омогућавају идентификацију, евалуацију и заштиту интелектуалне својине у складу са Прилогом 6;
- 5.3) финансијски део извештаја који садржи документацију којом се доказује законито и наменско трошење буџетских и других средстава уплаћених од стране Министарства, а нарочито:
  - 5.3.1) потписани документ истраживача да су примили накнаде у складу са овим уговором;
  - 5.3.2) копије уговора, финансијску документацију које се односи на набавку услуга лица која нису истраживачи из Прилога 1. овог уговора и потписани извештај пружаоца услуга о обављеним активностима;
  - 5.3.3) фактуре за набавку опреме, где се поред овере од стране Реализатора истраживања и аналитичке картице/извода, доставља и копија уговора о куповини опреме, пријемница, картица опреме са инвентарским бројем и контакт подацима лица које непосредно дужи опрему;
  - 5.3.4) документацију о аконтацији и коначном обрачуну утрошка средстава за путовање у иностранство и у земљи истраживача ангажованог на Пројекту, као и за путовање и боравак у Републици Србији истраживача из иностранства ангажованог на пројекту;
- 5.4) Документација о јавним набавкама, коју чине, између осталог:
  - 5.4.1) копија уговора о набавци добара/услуга;
  - 5.4.2) тендерска и друга документација о примењеним прописима о јавним набавкама у поступку конкретне набавке добара/услуга у складу са Законом о јавним набавкама;
  - 5.4.3) потписана и оверена изјава руководиоца Реализатора истраживања да не постоји обавеза примене прописа о јавним набавкама, уз навођења законског основа који ту примену искључује;
- 5.5) Потписана и оверена изјава да ни за један од трошкова приказаних за финансирање по овом уговору (одлазак на научне скупове, публиковање научних радова и монографија и др.) нису обезбеђена средства по основу других програма дефинисаних Законом о научноистраживачкој делатности или било којих других извора.

#### Члан 6.

Руководилац Пројекта планира и организује рад, усмерава истраживања и предузима мере за реализацију планираних резултата истраживања у складу са овим уговором, и сачињава одговарајућу документацију потребну за информисање и извештавање Министарства.

У извршењу послова из става 1. овог члана, Руководилац Пројекта се обавезује да:

- 6.1) организује и прати реализацију Пројекта у складу са прилозима из члана 3. овог уговора;
- 6.2) обавести Министарство о променама и проблемима у вези са реализацијом Пројекта у року од 15 дана од сазнања о насталој промени (престанак рада појединих истраживача, њихово одсуство дуже од три месеца у једној години, промена реализатора истраживања код кога је запослен, одлазак у пензију и др.). Руководилац Пројекта је у обавези да у року од 7 дана од сазнања, обавести Министарство да се исплата бруто средстава истраживачу од стране Реализатора истраживања у коме је запослен не врши или да се неосновано умањује;
- 6.3) прибави претходну сагласност Министарства за свако преусмеравање средстава у оквиру Пројекта а у складу са наменским трошењем финансијских средстава;
- 6.4) се договара са Реализатором истраживања око одсуства истраживача (стручно усавршавање и други случајеви у складу са Актом и законом). У случају одобреног одсуства Министарство исплаћује надокнаду у трајању до три месеца у току једне календарске године;

У извршењу послова из става 1. овог члана, Руководилац Пројекта има право да:

- 6.5) предложи Министарству, уз сагласност Реализатора истраживања, да се из пројекта искључи истраживач који не испуњава преузете обавезе;
- 6.6) предложи Министарству, уз сагласност Реализатора истраживања, укључење новог компетентног истраживача током реализације Пројекта;
- 6.7) укључи, на предлог Министарства, стипендисту на Пројекат, спроводи програм усавршавања и извештава Министарство о постигнутим резултатима стипендисте;
- 6.8) предложи, уз сагласност Реализатора истраживања, учешће у Пројекту младог истраживача који стекне титулу мастер или дипломирани-мастер, а који је уписао докторске студије, или ће их уписати у току календарске године у којој се пријављује за пројекат, а у складу са чланом 8. став 3. Акта;
- 6.9) промени Реализатора истраживања у коме је запослен, уз претходну одлуку Министарства, и настави руковођење Пројектом, о чему се закључује анекс уговора.

#### Члан 7.

Руководилац Пројекта и Реализатори истраживања обавезују се да:

- 7.1) обавесте све истраживаче ангажоване на Пројекту о садржини овог уговора, као и о обавезама и одговорностима у току реализације;
- 7.2) предузму неопходне мере да се проналасци до којих се дође у току реализације Пројекта одмах по њиховом настанку заштите патентом, односно малим патентом у Републици Србији. Обавезни су да, узимајући у обзир комерцијалну применљивост проналазака, испитају оправданост њихове заштите у иностранству и да благовремено предузму одговарајуће мере за такву заштиту. О поднетим домаћим и међународним пријавама патената, дужни су да обавесте Министарство, на начин и у року сагласно уговору из Прилога 6;

87

- 7.3) наведу приликом јавне презентације/објављивања појединих, односно укупних резултата истраживања остварених на Пројекту пун назив и/или евиденциони број Пројекта и назначе да су средства за његово остваривање обезбеђена од стране Министарства;
- 7.4) наводе приликом презентације/објављивања научних радова пуну афилијацију, која подразумева и податке о научноистраживачкој или иновационој организацији у складу са Законом, као и универзитетска припадност свуда где постоји, у којој су истраживачи из пројектног тима ангажовани. Радови у којима нису испуњени претходно наведени услови неће бити узети у обзир приликом оцењивања Пројекта и истраживача.
- 7.5) уложи најмање 5% од ДМТ II у дисеминацију резултата истраживања (организација и презентовање научних публикација, издавање посебних публикација, фестивал науке и сл). Елементи и начин дисеминације резултата истраживања регулисаће се актом Министарства.

#### **Члан 8.**

Министарство се обавезује да:

- 8.1) уплати средства за остваривање Пројекта Реализаторима истраживања према одредбама овог уговора, у складу са расположивим средствима буџета Републике Србије - раздео Министарства;
- 8.2) прати остваривање и врши оцену резултата Пројекта на основу годишњег извештаја у смислу члана 5. овог уговора;
- 8.3) изврши у првој половини 2013. године нову категоризацију истраживача са пресеком стања на дан 31.12.2012. године, у складу са Актом;
- 8.4) одлучи о евентуалном престанку финансирања Пројекта, делимично или у целини, на основу контроле наменског трошења средстава или на основу незадовољавајућих резултата истраживања.

Министарство може, посебном одлуком и уз сагласност свих учесника на Пројекту, пренети део материјалних трошкова на организацију која обавља заједничке послове од интереса за истраживања.

У случају статусних промена Реализатора истраживања, Министарство одлучује о начину и условима пројектног финансирања по овом уговору.

### **III Праћење реализације Пројекта**

#### **Члан 9.**

Праћење реализације Пројекта обавља се на основу годишњих и завршног извештаја.

#### **Члан 10.**

На основу годишњег извештаја, а на основу мишљења матичног научног одбора (у даљем тексту МНО), министар одлучује о даљем финансирању пројекта. У случају изузетно успешне реализације Пројекта, министар на предлог МНО, може одобрити додатна средства. У случају негативне оцено, МНО може предложити министру прекид финансирања Пројекта. Министар може, по потреби, прибавити независну рецензију извештаја Пројекта.

#### **Члан 11.**

У случају достављања нетачних података и/или ненаменског коришћења средстава од стране Реализатора истраживања, а које неправилности не отклони у року од 15 дана од дана пријема писмене опомене Министарства, Министарство покреће

поступак једностраног раскида овог уговора у односу на све или поједине Реализаторе истраживања.

Уколико дође до грубог кршења уговорних обавеза, Министарство ће затражити и повраћај средстава са припадајућом затезном каматом.

#### **Члан 12.**

Све измене и допуне овог уговора врше се путем писаног анекса који закључе уговорне стране, а који потписује и Руководилац Пројекта.

Овај уговор је сачињен у 8 (осам) истоветних примерака, од којих су 3 (три) за Министарство, а по 1 (један) за Реализаторе истраживања и Руководиоца Пројекта.

У Београду, 31.01.2011.

**УГОВОРНЕ СТРАНЕ:**

1) за Министарство за науку и технолошки развој

Божидар Ђелић, министар



**2) РЕАЛИЗАТОРИ ИСТРАЖИВАЊА:**

Реализатор истраживања

- 2. 1) Агрономски факултет у Чачку
- 2. 2) Медицински факултет у Крагујевцу
- 2. 3) Природноматематички факултет у Крагујевцу
- 2. 4) Фармацеутски факултет у Београду

**РУКОВОДИЛАЦ Пројекта**

др Срећко Трифуновић, редовни професор

Потпис директора / декана

Official stamps of the faculties and the Ministry of Science and Technological Development, along with handwritten signatures of the faculty directors/deans and the project leader.

ВЛАДА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ  
Министарство за науку  
и технолошки развој

Опис, очекивани кључни резултати и значај истраживања

Пројекта, програм са динамиком и планом рада,

планираним резултатима и роковима реализације за прву годину

истраживања,

као и за цео период одобрен за реализацију

Уговорни период: 01.01.2011. - 31.12.2014

Уговор пројекта ЕВБ: 172016

## ПРИЛОГ 1

### Опис пројекта

Циљ овог пројекта је да се испита формирање комплекса између различитих метала и органских молекула који имају примену или потенцијалну примену у медицини, фармацији и у био-технолошким областима. Истраживања у оквиру овог пројекта ће се фокусирати на већи број задатака. Предвиђена је синтеза, моделовање и карактеризација пирозолонских деривата, као и аминских лиганата и лиганда са асиметричним угљениковим атомима. За карактеризацију лиганата користеће се различите физичко-хемијске методе као што су нуклеарно-магнетна резонанца, инфра-црвена и електронско-апсорпциона спектроскопија, рентгенска структурна анализа, а по потреби и друге методе. Неки од новосинтезованих лиганата, као и неки раније синтезирани органски молекули, биће употребљени за добијање одговарајућих комплекса метала. Одређивање константи протоновања лиганата или константи стабилности комплекса ће укључити потенциометријске и/или спектроскопске титрације (UV/Vis или NMR) и анализу података са HYPERQUAD или PSEQUAD програмима. n-Октанол/вода партициони коефицијент лиганата ће бити одређиван коришћењем UV/Vis спектроскопије. Извршиће се синтезе доминантних комплекса у раствору и поређење микробиолошких активности комплекса у односу на одговарајуће лиганд (антирадикалске агенсе флаваноне и антимикробне агенсе хинолоне). Како се комплексирањем међају особине лиганда испитаће се утицај тако промењених физичко-хемијских особина лиганда (липофилност, растворљивост, биодистрибуција) на његову микробиолошку активност. Биодистрибуција јона метала у организму као и утицај дистрибуције јона метала на функцију метало-зависних система у организму (ензима, мембрана и сл.) биће, такође предмет испитивања. Испитиваће се равнотежа комплексирања неких лантанида са групом флаванола и флаванона (морин, хесперидин, хесперетин, рутин, нарингенин) и њиховим дериватима – хинолона. У овом делу вршиће се испитивања флуоресцентних особина флаванона под утицајем тровалентних јона лантанида, а ова особина користиће се за њихово одређивање у фармацеутским формулацијама. Рачунарским симулацијама испитиваће се утицај лиганата типа флаванона и хинолона на специјацију есенцијалних и токсичних елемената у хуманој плазми, а на основу података добијених на основу реакција комплексирања. Извршиће се синтеза и моделовање биосинтетских лиганата и нових комплекса паладијума(II) и платине(II) са аминским лигандима. Испитиваће се њихове антиинфламаторне и антирадикалске активности добијених комплекса и њихових органских прекурсора. Новодобивени комплекси ће бити тестирани као потенцијалне вештачке металопептидазе и инхибитори неких ензима као и њихова каталитичка улога у Хековој реакцији. Очекује се синтеза, карактеризација и биолошка евалуација нових пирозолонских и пирозолонских деривата. Због евидентне биолошке активности, пирозолско језгро је важан структурни фрагмент присутан у бројним фармацеутским активним једињењима у улози инхибитора COX-2, р38 MAP киназе и CDK2/Диклин А киназе. Добро је познато да је механизам деловања неких пирозолонских деривата у лековима за лечење можданих обољења заснован на њиховој способности да неутралишу реактивне кисеоничне врсте (ROS). Након открића антитуморске активности цицлатине синтетисан велики број комплекса метала са потенцијално већом антитуморском а мањом нефротоксичном и неротоксичном активношћу. Стога је предвиђена синтеза нових лиганата едда-типа који су интересантни не само са аспекта различите могућности координације лиганата, већ и са аспекта примене одговарајућих комплекса метала у медицини. Проучавање се механизам Колбе-Шмитове реакције нафтоксида алкалних метала у којој се формирају ароматичне хидроксидне киселине. Производи Колбе-Шмитове реакције имају важну улогу у синтези бројних производа који се користе у фармацеутској и текстилној индустрији, као и у производњи



полиестара, течних кристала и боја.

#### Очекивани кључни резултати

Наша очекивања су усмерена ка синтези, карактеризацији, моделовању, и испитивању биолошких особина комплекса метала и њихових органских прекурсора. Под овим се подразумева испитивање реакција формирања комплекса између различитих метала и органских молекула који имају примену или потенцијалну примену у медицини, фармацији и у био-технолошким областима. Дале, биће синтетизовани нови комплекси паладијума(II) и платине(II) са аминским лигандима и испитана њихова анти-инфламаторна и антирадикалска активност. Новодобивени Pd(II) и Pt(II) комплекси ће, такође, бити тестирани као потенцијалне вештачке металопептидазе и инхибитори сојине липоксигеназе. Очекује се да ће употреба Pd(II) комплекса као катализатора Хекове реакције и нових јонских течности знатно побољшати Хеков реакциони протокол. Осим тога, предвиђа се успешна синтеза неких нових пиразолских и пиразолонских деривата са значајним биолошким потенцијалом. Такође се подразумева њихова спектрална карактеризација као и биолошка евалуација поменутих једињења. Поред тога, очекујемо синтетичку примену Вилсмајерове реакције на дериватима 3-аминопиразола, укључујући и студије њихових таутомерних форми у различитим растварачима. Синтетизоваће се нови комплекси прелазних метала и лиганата едда-типа са асиметричним атомом угљеника у молекулу, и испитати утицај структуре лиганата на особине комплекса. Очекујемо и задовољавајућу *in vitro* антитуморску и антимикробну анктивност појединих комплекса. Биће показано да су флуорантени триплетни дирадикали, док су зетрени и диметиленполиациени синглетни дирадикали. Активационе енергије у Колбе-Шмитовој реакцији нафтоксида свих алкалних метала објасниће реакционе приносе у положајима 1, 3 и 6. У току овог пројекта предвиђено је да неколико младих истраживача приведе крају и одбрани своје докторске дисертације.

#### Значај истраживања

Истраживања обухваћена овим предлогом пројекта прате токове савремене хемије у области синтезе, карактеризације, моделовања, и испитивања биолошких особина једињења и њихове могуће примене. Координациона једињења платине(II) су одавно у употреби као цитостатици али су истраживања последњих година показала да су и једињења платине(IV) примењива као антитуморни агенси на поједине врсте тумора. Стога је предвиђена синтеза нових комплекса платине и лиганата едда-типа са асиметричним атомом угљеника у молекулу, који су интересантни не само са аспекта различитих могућности координације лиганата, већ и са аспекта могуће примене одговарајућих комплекса платине(II) и платине(IV) у хемотерапији. У случају да комплекси покажу задовољавајућу *in vitro* антитуморску активност испитиваће се и њихова *in vivo* антитуморска активност у циљу евентуалне медицинске примене. Комплекси платине(II) и паладијума(II) показали су се, такође, и као интересантни модел-системи за селективну хидролизу пептида. Наиме, изучавања интеракција комплекса ових метала са пептидима и протеинима који у бочном низу садрже сумпор (најчешће цистеин или метионин) или хистидин, нарочито су добила на значају после открића да њихови аква-комплекси могу бити обећавајуће вештачке металопептидазе, односно агенси за селективну хидролизу пептидне везе. Отуда ће се наставити са синтезama и моделовањем нових комплекса паладијума(II) и платине(II) са биоактивним аминским лигандима као и евалуацијом анти-инфламаторне и антирадикалске активности новосинтетизованих комплекса и њихових органских прекурсора. Од значаја је и испитивање каталитичке улоге комплекса паладијума(II) и нових јонских течности у Хековој реакцији, обзиром на чињеницу да се ова реакција све више користи у индустрији као базна реакција при производњи биолошки-активних једињења. Флаванони и њихови деривати (хинолони и флуорохинолони) припадају класи једињења која показују антирадикалску, антимикробну, кардиопротективну и антитуморску активност. У исто време ова једињења су одлични комплексирајући агенси за металне јоне као што је алуминијум. Комплексирање флаванона са металним јонима може довести до промена њихових особина у смислу повећања биодоступности и појачаног дејства, као и промена у биодистрибуцији металних јона у хуманој плазми. Испитиваће се механизам Колбе-Шмитове реакције нафтоксида алкалних метала јер производи Колбе-Шмитове реакције имају важну улогу у синтези бројних производа који се користе у фармацеутској и текстилној индустрији, као и у производњи полиестара, течних кристала и боја. Дирадикалски карактер различитих класа једињења (флуорантена, зетрена,

818

диметилен-полиацетат, итд.) ће бити проучаван јер оваква истраживања повећавају знање у теорији синглетних и триплетних угљоводоника са Кекулеовим структурама, и могу одговорити на питање да ли Кекулеовски систем моће постојати у триплетном основном стању. Од значаја је и синтеза и карактеризација азотних деривата пиразолана (нпр. едаравона и његових аналога), пошто је едаравон већ познат као моћан церебрални неуропротектант и користи се као лек при третману пацијената у акутној фази можданог удара. Бројни деривати 3-аминопиразола су познати као антитуморни агенси са великим терапеутским потенцијалом против различитих врста тумора, у улози хемијских инхибитора циклн-зависних киназа (CDK). У току овог пројекта предвиђено је да неколико младих истраживача приведе крају и одбрани своје докторске дисертације.

#### Опис пројекта за прву годину истраживања

У току прве године истраживања у оквиру овог пројекта предвиђена је реализација неколико задатака. Истражује се равнотеже формирања комплекса између различитих био-метала и органских молекула који имају примену или потенцијалну примену у медицини, фармацији и у био-технолошким областима као што је комплексирање јона бакра и алуминијума са флороксацином и моксифлоксацином. Извршиће се одређивање константи протоновања лиганата и константи стабилности комплекса као и изоловање главних комплекса уз одређивање њихове микробиолошке активности. Одређивање ће укључити потенциометријске и/или спектrophотометријске титрације (UV/Vis или NMR) и анализу података са HYPERQUAD или PSEQUAD програмима. Н-октанол/вода партициони коефицијент лиганата ће бити одређиван коришћењем UV/Vis спектrophотометрије. Извршиће се синтеза и моделовање биоактивних лиганата и нових комплекса палладијума(II) и платине(II) са аминским лигандима, као и евалуација анти-инфламаторне и антирадикалске активности добијених комплекса и њихових органских прекурсора. Новодобивени Pd(II) и Pt(II) комплекси ће бити тестирани као потенцијалне вештачке металопептидазе и инхибитори неких ензима. Испитиваће се каталитичка улога Pd(II) комплекса и нових јонских течности у Хековој реакцији. Хекова реакција је нарочито постала интересантна последњих година, обзиром на чињеницу да се све више користи у индустрији као базна реакција при производњи биолошки-активних једињења. Очекује се синтеза, карактеризација и биолошка евалуација нових пиразолонских и пиразолонских деривата. Због евидентне биолошке активности, пиразолско језгро је важан структурни фрагмент присутан у бројним фармацеутски активним једињењима у улози инхибитора COX-2, p38 MAP киназе и CDK2/Циклин А киназе. Способност лекова базираних на пиразолонским дериватима да неутралишу реактивне кисеоничне врсте (ROS) је добро позната као главни механизам деловања при лечењу можданих обољења. Имајући у виду значај комплекса прелазних метала у третману појединих болести, у оквиру овог пројекта предвидели смо синтезу и карактеризацију лиганата са асиметричним центром и одговарајућих комплекса прелазних метала, испитивање утицаја структуре лиганата као и структуре комплекса метала на њихову антитуморску, антимикробну и антифунгалну активност. Испитиваће се и дирадикалски карактер флуорантена.

#### Опис пројекта за наредне године истраживања

Овај пројекат ће се базирати на синтези и моделовању одабраних једињења уз коришћење одређених метода органске синтезе, проучавању њихових физичко-хемијских и биолошких особина као и одговарајућих комплекса метала укључујући различите физичко-хемијске методе за карактеризацију неведених једињења као што су нуклеарна магнетна резонанца, инфрацрвена и електронско-апсорпциона спектrophотометрија, рентгенска структурна анализа а по потреби и друге методе. Циљ пројекта је да изучи формирање комплекса између различитих метала и органских молекула који имају примену или су потенцијално примењиви у медицини, фармацији и у био-технолошким областима. Истраживања у оквиру овог пројекта ће се фокусирати на већи број задатака. Неки од новосинтетизованих лиганата, као и неки раније синтетизовани органски молекули биће употребљени за изучавање реакција формирања комплекса метала. Одређивање константи протоновања лиганата или константи стабилности комплекса ће укључити потенциометријске и/или спектrophотометријске титрације (UV/Vis или NMR) и анализу података са HYPERQUAD или PSEQUAD програмима. Н-октанол/вода партициони коефицијент лиганата ће бити одређиван коришћењем UV/Vis спектrophотометрије. Извршиће се синтеза доминантних комплекса у раствору и поређење микробиолошке активности комплекса у односу на сам лиганд. Испитиваће се равнотежа комплексирања неких лантанида са групом флаванола и флаванона (морин, хесперидин, рутин, нарингенин) и њихових деривата (хинолона). У овом делу вршиће

8/8

се испитивања флуоресцентних особина флаванона под утицајем тровалентних јона лантанида, а ова особина користиће се за њихово одређивање у фармацеутским формулацијама. Рачунарским симулацијама испитиваће се утицај лиганата типа флаванона и њихових деривата хинолона на специјацију есенцијалних и токсичних елемената у хуманој плазми, а на основу података добијених праћењем реакција комплексирања. Ова истраживања имају за циљ испитивање утицаја комплексирања на промену физичко-хемијских особина биоактивних супстанци флаванона (антирадикалских агенаса) и хинолона (антимикробних агенаса) у смислу повећања или губљења њихове биолошке активности, биодистрибуцију јона метала у организму као и утицај дистрибуције јона метала на функцију метало-зависних система у организму (ензима, мембрана и сл.). Извршиће се синтеза и моделовање биоактивних лиганата и нових комплекса паладијума(II) и платине(II) са аминским лигандима, као и евалуација анти-инфламаторне и антирадикалске активности добијених комплекса и њихових органских прекурсора. Новодобивени комплекси ће бити тестирани као потенцијалне вештачке металопептидазе и инхибитори неких ензима, као и њихова каталитичка улога у Хековој реакцији. Очекује се синтеза, карактеризација и биолошка евалуација нових пиразолонских деривата. Због евидентне биолошке активности, пиразолско језгро је важан структурни фрагмент присутан у бројним фармацеутски активним једињењима у улози инхибитора COX-2, p38 MAP киназе и CDK2/Циклин А киназе. Способност неутралисања реактивних кисеоничних врста (ROS) је добро позната као главни механизам деловања неких пиразолонских деривата у лековима за лечење можданих обољења. Након открића антитуморске активности дисплатине је велики број комплекса метала са потенцијално већом антитуморском а мањом нефротоксичном и неуротоксичном активношћу. Од интереса је испитати могућности добијања нових једињења, утврдити њихову геометријску изомерију, испитати *in vitro* антитуморску активност, као и начин уништавања туморских ћелија. Стога је предвиђена синтеза нових лиганата едда-типа који су интересантни не само са аспекта различите могућности координације лиганата већ и са аспекта примене одговарајућих комплекса метала у медицини. У оквиру пројекта предвидели смо и испитивање дирадикалског карактера различитих класа једињења: флуорантена, зетрена, диметиленполиацена, итд. Проучаваће се механизам Колбе-Шмитове реакције нафтоксида алкалних метала у којој се формирају ароматичне хидрокси киселине. Производи Колбе-Шмитове реакције имају важну улогу у синтези бројних производа који се користе у фармацеутској и текстилној индустрији, као и у производњи полиестара, течних кристала и боја.

Износи за истраживаче чија се основна зарада исплаћује из програма које финансира МНТР (са уплаћеним доприносима на терет послодавца)		Категорија истраживача					
Научно звање	A1/T1	A2/T2	A3/T3	A4/T4	A5/T5	A6/T6	
Научни саветник	152,176	130,436	117,393	108,697	100,001	86,958	
Виши научни сарадник	141,212	121,039	108,935	100,866	92,797	80,693	
Научни сарадник	129,279	110,810	99,729	92,342	84,955	73,874	
Истраживач сарадник	109,194	93,595	84,236	77,996	71,756	62,397	
Истраживач приправник	102,273	87,662	78,896	73,052	67,208	58,442	
Стручни саветник	98,050	84,043	75,639	70,036	64,433	56,029	
Виши стручни сарадник	91,837	78,718	70,846	65,598	60,350	52,478	
Стручни сарадник	73,917	63,358	57,022	52,798	48,574	42,238	

Износи за истраживаче чија се основна зарада исплаћује по неком другом основу (просвета, одбрана, здравство, приватно, ...)		Категорија истраживача					
Научно звање	A1/T1	A2/T2	A3/T3	A4/T4	A5/T5	A6/T6	
Редовни професор научни саветник	72,801	62,401	56,161	52,001	47,841	41,601	
Ванредни професор виши научни сарадник	67,558	57,907	52,116	48,256	44,396	38,605	
Доцент научни сарадник	61,849	53,014	47,712	44,178	40,644	35,342	
Асистент истраживач сарадник	52,244	44,780	40,302	37,317	34,332	29,854	
Асистент приправник истраживач приправник	48,929	41,939	37,745	34,949	32,153	27,959	
Сарадник у настави	48,929	41,939	37,745	34,949	32,153	27,959	
Стручни саветник	46,909	40,207	36,187	33,506	30,825	26,805	
Виши стручни сарадник	43,936	39,282	35,353	32,735	30,116	26,187	
Стручни сарадник	36,886	31,617	28,455	26,347	24,239	21,077	

Месечни износ се добија множењем одговарајућег износа у табели са БИМ/12

878

## ВЛАДА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

Министарство за науку  
и технолошки развој

## ПРИЛОГ 3

Списак истраживача ангажованих код реализатора за период  
01.01.-31.12.2011.Уговорни период: 01.01.2011. - 31.12.2014.  
Уговор пројекта ЕВБ: 172016

Матични број	Име	Презиме	Звање	Научноистраживачка организација	И.М.	Средства за научноистраживачки рад (бруто)
	Срећко	Трифунковић	Редовни професор	Природноматематички факултет у Крагујевцу	8/A3	
	Предраг	Ђурђевић	Редовни професор	Природноматематички факултет у Крагујевцу	8/A3	
	Светлана	Марковић	Редовни професор	Природноматематички факултет у Крагујевцу	8/A1	
	Милица	Цвијовић	Редовни професор	Агрономски факултет у Чачку	8/A3	
	Милена	Јеликић- Станков	Редовни професор	Фармацеутски факултет у Београду	8/A4	
	Зорица	Петровић	Ванредни професор	Природноматематички факултет у Крагујевцу	8/A3	
	Милан	Јоксовић	Доцент	Природноматематички факултет у Крагујевцу	8/A1	
	Ратомир	Јелић	Доцент	Медицински факултет у Крагујевцу	8/A4	
	Љубинка	Јоксовић	Доцент	Природноматематички факултет у Крагујевцу	8/A4	
	Верица	Глођовић	Асистент	Природноматематички факултет у Крагујевцу	8/A4	
	Гордана	Радић	Истраживач сарадник	Природноматематички факултет у Крагујевцу	12/A3	
	Владимир	Петровић	Истраживач приправник	Природноматематички факултет у Крагујевцу	12/A1	
	Душица	Симићковић	Истраживач приправник	Природноматематички факултет у Крагујевцу	12/A2	
	Виолета	Марковић	Истраживач приправник	Природноматематички факултет у Крагујевцу	12/A2	
	Игор	Ђуровић	Асистент	Агрономски факултет у Чачку	8/A4	
	Андрија	Ђирић	Истраживач приправник	Природноматематички факултет у Крагујевцу	12/A4	
	Иван	Јаковљевић	Истраживач приправник	Природноматематички факултет у Крагујевцу	12/A4	
	Јелена	Вујић	Асистент	Агрономски факултет у Чачку	8/A4	
	Хелена	Просен	Странац	Природноматематички факултет у Крагујевцу	0/A1	

Укупно 168

Део додатних средстава по основу времена provedеног на раду :

Укупна сума за пројекат: 11,028,909

Исплате НИО од стране Министарства (2011)

НИО	Средства за научноистраживачки рад (брuto)	Део додатних средстава по основу времена provedеног на	Укупно
Агрономски факултет у Чачку Медицински факултет у Крагујевцу Природнонаукотоматички факултет у Крагујевцу Фармацеутски факултет у Београду			
Укупно			

13

#### **Прилог 4.**

Одобрени износи ДМТ I и ДМТ II и њихова расподела по Реализаторима истраживања.

Овај Прилог ће дефинисати Министарство до 31.3.2011. године (за период 01.01.2011. до 31.03.2011. године предвиђена је аконтација).

84