# Project summary

Contemporary computer-aided drug design such, as 3D-*Quantitative Structure Activity Relationship*, *Quantitative Structure Property Relationship*, ligand based virtual screening, structure based virtual screening , virtual docking and *in silico* prediction of pharmacokinetic properties, to obtain a new and active chemical group of ligands acting on single target or on multiple targets, which gives good perspectives for future therapeutic usage in the treatment of current civilization disease, i.e., hypertension, neurodegenerative diseases and cancer disease. Development of novel bioinformatics databases for determination of new targets and to better define the existing targets and areas suitable for the intervention by small molecules, agonists or antagonists, or activators or inhibitors. Analysis of the biological macromolecules sequence-receptor and testing the potential protein-protein interactions (receptor-receptor, dimerization, or oligomerization) and identification of the protein domains (binding sites) involved in the interactions. Synthesis of the selected compounds, novel tocopherol / tocotrienol derivatives with an enhanced antioxidative and antianticancer activity. Synthesis of novel agonists of the I1-imidazole receptors with potential cytostatic activity. Confirmation of their antiproliferative and pro-apoptotic activity with the *in vitro* tests on a number of different cancer cell lines. Synthesis of new dual acting ligands, multipotent inhibitors of cholinesterase/monoamine oxidase, which affect complex neurodegenerative illnesses with a number of different yet simultaneous mechanisms. Assessment of insufficiently tested or known of physicochemical and biopharmaceutical properties of ligands. Development and optimization of experimental chromatographic systems and other analytical systems mimicking biological system.Testing of permeability through the blood-brain barrier by using the *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay* method and *Biopartitioning Micellar Chromatography* , study of the interaction of the analyzed compounds with the alpha-acid glycoprotein (AGP) and human serum albumin (HSA) . The performed analytical studies will be complemented by chemometric analyses which are going to include: study of quantitative structure-retention relationships (QSRR), the analysis of linear solvation energy relationships (LSER) and study of quantitative structure-property relationships (QSPR). Investigation on the development of new chemometrically supported analytical and bioanalytical methods of isolation, purification and determination of the content and activity of potential pharmacologically active substances. Development of new electrochemical methods using different electrodes (mercury and the glassy carbon electrode) and the DNK biosensors for monitoring electrochemical behavior and determination of compounds in biological systems. Development and optimization of the separation methods (HPTLC-MS, HPLC, UPLC, CE, and others) for the evaluation of the synthesis yields and the purity levels with newly obtained molecules.

Keywords: 3D-Quantitative Structure Activity Relationship, Quantitative Structure Property Relationship, in silico design of novel compounds, Drug analysis

# Sažetak projekta

Istraživanja na Projektu su fokusirana na: trodimenzionalni kvantitativan odnos strukture i aktivnosti jedinjenja, kvantitativan odnos strukture i osobina jedinjenja, pretraživanje baza hemijskih jedinjenja u odnosu na model molekul, pretraživanje baza hemijskih jedinjenja u odnosu na ciljno mesto dejstva*,* ispitivanje interakcije liganada u aktivnom centru ciljnog mesta dejstva i *in silico* predviđanje farmakokinetičkih osobina. *In silico* dizajn i izbor novih liganada, selektovanih za dalja ispitivanja, kao potencijalno snažnijih i bezbednijih antihipertenziva, lekova za tretman neurodegenerativnih bolesti i citostatika. Razvoj bioinformatičke baza podataka i rezultata proteomičkih i genomičkih eksperimenata koji se koriste da bi se odredili novi target molekuli ili bolje definisali postojeći. Analiza sekvenci bioloških makromolekula-receptora i ispitivanje potencijalne interakcije protein-protein kao i identifikacije proteinskih domena uključenih u interakcije. Sinteza odabranih novih jedinjenja derivata tokoferola/tokotrienola sa pojačanom antioksidativnom i citostatičkom aktivnosti. Sineza novih agonista I1-imidazolinskih receptora sa potencijalnom aktivnosti citostatika. Potvrda aktivnosti novosintetisanih jedinjenja sa *in vivo* testovima i ispitivanjem na različitim ćelijskim linijam karcinoma. Sinteza novih liganada sa dvojnim istovremenim mehanizmom dejstva inhibitora enzima holinestereze i inhibitora enzima monoamino oksidaze za tretman kompleksnih neurodegenerativnih bolesti. Određivanje fizičkohemijskih i biofarmaceutskih osobina novo sintetisanih jedinjenja. Razvoj i optimizacija eksperimentalnih hromatografskih sistema i drugih analitičkih sistema koji imitiraju biološke sistema a za procenu fizikohemijskih i biofarmaceutskih osobina strukturno sličnih setova jedinjenja. Određivanje permeabilnosti kroz krv-moždanu barijeru i ispitivanje interakcija analiziranih jedinjenja sa alfa ќiselim glikoproteinom i humanim serum proteinom. Ispitivanje kvantitativnih odnosa strukture i retencije, analiza linearnih odnosa energije i solvatacije i određivanja kvantitativnog odnosa strukture i osobina. Istraživanja na razvoju novih hemometrijskom analizom podržanih analitičkih i bioanalitičkih metoda za izolovanje, prečišćavanje i određivanje sadržaja i aktivnosti farmakološki aktivnih supstanci. Razvoj novih elektrohemijskih metoda uz korišćenje različitih elektroda (živine i elektrode od staklastog ugljenika) i DNK biosenzora za praćenje elektrohemiskog ponašanja jedinjenja i njihovog određivanja u biološkom sistemu. Razvoj i optimizacija separacionih metoda, hromatografije na tankom sloju, visoko efikasne tečne hromatografije, kapilarne elektorforeze i drugih za procenu analitičke čistoće novo sintetisanih jedinjenja.

Ključne reči: trodimenzionalni kvantitativan odnos strukture i aktivnosti jedinjenja; kvantitativan odnos strukture i osobina jedinjenja; *in silico* dizajn, metode analiza