



UNIVERSITETI I PRISHTINËS
"HASAN PRISHTINA"
FAKULTETI I SHKENCAVE MATEMATIKE NATYRORE
Rr. Eqrem Çabej, 10000 Prishtinë, Republika e Kosovës
Tel: +381-38-249-873 • E-mail: fshmn@uni-pr.edu • www.uni-pr.edu

FSHMN

Ref. nr. 2754

Prishtinë, Dt. 12. 06. 2023

KËRKESË

Për: Këshillin Mësimor të Departamentit të Kimisë

Këshillin e Studimeve të Doktoratës në FSHMN

Këshillin e Fakultetit të Shkencave Matematiko-Natyrore

Lënda: Formimi i Komisionit për vlerësimin e dorëshkrimit të temës së doktoratës

Sipas Statutit të Universitetit dhe Rregullores ekzistuese të studimeve të Doktoratës, unë Msc. **Aida Buza Hapçiu** student i doktoratës konsideroj që i plotësoj të gjitha kushtet për vlerësim të dorëshkrimit, dhe me këtë i drejtohem titujve të lartpërmendur që të më mundësohet formimi i Komisionit për vlerësimin e dorëshkrimit të temës së doktoratës me titull:

Sinteza e komponimeve të oksim-eterëve të triazol-sulfonamideve të substituara dhe studimi i aktivitetit të tyre ndaj enzimës anhidrazë karbonike I dhe II

Kërkesës ju bashkangjes:

1. Publikimin shkencor të publikuar në revistë ndërkombëtare me faktor të impaktit dhe të indeksuara në platformat më kredibile të kohës, nga lëmia e fushës përkatëse.
2. Dëshmi për pjesëmarrje në konferenca shkencore
3. Kopjet e dorëshkrimit
4. Pëlqimi për dorëzim të dorëshkrimit të temës së doktoratës nga Mentori përkatës

Me: 12.06.2023

email: aida.buza@uni-pr.edu

Emri dhe Mbiemri

Msc. Aida Buza Hapçiu



UNIVERSITETI I PRISHTINËS
"HASAN PRISHTINA"
FAKULTETI I SHKENCAVE MATEMATIKE NATYRORE

Rr. Eqrem Çabej, 10000 Prishtinë, Republika e Kosovës
Tel: +381-38-249-873 • E-mail: fshmn@uni-pr.edu • www.uni-pr.edu

FSHMN

Ref. nr.

2755

Prishtinë, Dt.

12-06-2023

Për : Këshillin Mësimor të Departamentit të Kimisë

Këshillin e Studimeve të Doktoratës në FSHMN

Këshillin e Fakultetit të Shkencave Matematiko-Natyrore

Lënda: Pëlqimi nga mentori për dorëzimin e dorëshkrimit të temës së doktoratës me titull:
"Sinteza e komponimeve të oksimë-eterëve të triazol-sulfonamideve të substituara dhe studimi i aktivitetit të tyre ndaj enzimës anhidrazë karbonike I dhe II "

Mendimi :

Dorëshkrimi i dorëzuar është i përgatitur bazuar në Udhëzimin për përpilimin e punimit të doktoratës nga Universiteti i Prishtinës "Hasan Prishtina". Punimi i Doktoratës është i ndarë në disa kapituj: Pjesa hyrëse, Pjesa eksperimentale, Rezultatet dhe diskutimi, Konkluzionet, Referencat dhe Shtojca.

Në kapitullin Pjesa hyrëse paraqiten të dhënat nga literatura të përqëndruara në studimet e hollësishme të sintezës së triazol sulfonamideve të zëvendësuara si dhe të oksimë-eterëve me grupe të ndryshme funksionale ku dallimet në aktivitetet e tyre ndryshojnë varësisht nga zëvendësimi i grupeve të ndryshme reaktive.

Në kapitujt Pjesa eksperimentale dhe Rezultatet e diskutimi në mënyrë të detajizuar janë përshkruar konditat eksperimentale të sintetizimit të komponimeve të reja dhe vetitë spektroskopike të tyre. Gjithashtu janë diskutuar aktivitetet e tyre inhibuese (frenuese) ndaj katër llojeve të izoformave të anhidrazave karbonike humane përfshirë dy izoforma citozolike hCA I dhe II, dhe dy transmembranore hCA IX dhe XII. Janë studiuar edhe parametrat SAR, studimet in silico "ADMET", studimet docking dhe studimet e rafinuara me bazë MM-GBSA për 14 derivate të sintetizuara të oksim eterëve të reja duke përdorur alkil dhe aril halogjenure të ndryshme.

Në kapitullin Konkluzionet – bëhet përmbledhja e të gjitha rezultateve dhe krahasimi i tyre në bazë të prioritetit se cili ka treguar aktivitet më të mirë inhibues kundër llojeve të caktuara të hCA -ve I, II, IX dhe XII krahasuar me AAZ si bar referues.

Në dorëshkrim janë paraqitur rreth 100 referenca të ndryshme, me të cilat arsyetohen qëllimi i këtij hulumtimi, rezultatet e fituara dhe përfundimet e nxjerrura.

Në shtojcë janë paraqitur spektrat e inqizuara IK, ¹HRBM, ¹³CRBM dhe spektrat e masës për komponimet e sintetizuara.

Gjatë këtij hulumtimi të punimit të doktoratës, kandidati ka botuar një punim në revistën “**International Journal of Biological Macromolecules**” me impakt faktor 8.025.

1. Aida Buza, Cüneyt Türkes, Mustafa Arslan, Yeliz Demir, Busra Dincer, Arleta Rifati-Nixha, Şükrü Beydemir : *Discovery of novel benzenesulfonamides incorporating 1,2,3-triazole scaffold as carbonic anhydrase I, II, IX, and XII inhibitors*, International Journal of Biological Macromolecules, Volume 239, 1 June, 2023 <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124232>

Gjithashtu nga rezultatet e fituara janë prezantuar 4 kumtesa në konferenca kombëtare dhe ndërkombëtare si prezantime orale dhe poster.

1. Aida Buza¹, Arleta Rifati Nixha^{1*}, Mustafa Arslan², Yeliz Demir³, Cüneyt Türkes³, Sukru Beydemir³, *Synthesis of 1,2,3-triazolo Sulfonamide Substituted Oxime Ether Compounds and their Carbonic Anhydrase I, II, IX dhe XII Enzyme Activity Studies*, International Conference on Pharmaceutical Chemistry, 21 April, 2023, Rome Italy.
2. Aida Buza¹, Arleta Rifati Nixha^{1*}, Mustafa Arslan², Yeliz Demir³, Cüneyt Türkes³, Sukru Beydemir³, *Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,2,3-Triazol Benzensulfonamides Substituted Oxime Ether Compounds as Carbonic Anhydrase I, II, IX and XII Inhibitors*, 10-th INTERNATIONAL MARDIN ARTUKLU SCIENTIFIC RESEARCHES CONFERENCE held on May 19-21, 2023/ Mardin, Turkiye.
3. Aida Buza¹, Arleta Rifati Nixha^{1*}, Mustafa Arslan², Yeliz Demir³, Cüneyt Türkes³, Sukru Beydemir³, *Sinteza e komponimeve të Oksim Etereve të zëvendësuar me 1,2,3-triazol benzensulfonamid dhe studimi i aktivitetit enzimatik të tyre ndaj anhidrazave karbonike I, II, IX dhe XII*, Kongresi Kombëtar i Shkencave Mjekësore 11, 5-7 Maj 2023, Tiranë, Shqipëri.
4. Aida Buza¹, Arleta Rifati Nixha¹ Mustafa Arslan² Cüneyt Türkes³, Yeliz Demir³, Busra Dincer³, S, ükrü Beydemir³, *Discovery of Novel benzenesulfonamides incorporating 1,2,3-triazol scaffold as carbonic anhydrase I, II, IX and XII inhibitors*, International Conference on New Achievements in science, Technology and Arts ICN-STA, 4-5 May 2023, Prishtina, Kosovo.

Bazuar në atë që u tha më lartë, në cilësi të mentorit mendoj se hulumtimi i përmbush kriteret e punimit të doktoratës. Duke ditur që derivatet e triazol-sulfonamideve janë një klasë e rëndësishme e komponimeve që posedojnë aktivitete biologjike, duke përfshirë vetitë antimikrobiale, antivirale, antituberkulare, antimalarike, antihistaminike, antikancere, antioksidante, potencialë

imunë dhe antiinflamatore, atëherë hulumtimi dhe sinteza e komponimeve të tilla të reja do të sjell benefite në fushën e mjekësisë dhe farmacisë. Prandaj nga të gjitha këto që u prezantuan në detaje, jam e bindur se ky dorëshkrim si i tillë i përmbush kriteret për procedim të mëtutjeshëm sipas rregullores së studimeve të doktoratës në Universitetin e Prishtinës "Hasan Prishtina".

Prishtinë, 12.06.2023

Mentori : Prof. Assoc. Dr. Arleta Rifati-Nixha



PARAQITJA E PUNIMIT TË DOKTORATËS¹

TË DHËNAT E PËRGJITHSHME

Doktoranti:	Aida Buza Hapçiu
Adresa:	Rruga Vicianum, Dragodan
Tel./ fax:	+383 49 888 174
E-mail:	aida.buza@uni-pr.edu
Emërtimi i studimit:	Doktoratë-Programi Kimi
Udhëheqësi i studimit:	Prof.Asoc.Dr. Arleta Rifati-Nixha

TË DHËNAT PËR PUNIMIN E DOKTORATËS

Titulli në gjuhën shqipe	"Sinteza e komponimeve të oksimë-eterëve të triazol-sulfonamideve të substituara dhe studimi i aktivitetit të tyre ndaj enzimës anhidrazë karbonike I dhe II "
Titulli në gjuhën angleze	"Synthesis of triazolo-sulfonamide substituted oxime-ether compounds and their carbonic anhydrase I and II enzyme activity studies"
Fusha e hulumtimit	Kimi Organike

DEKLARATA E MENTORIT/BASHKËMENTORIT

Mendimi :

Dorëshkrimi i dorëzuar është i përgatitur bazuar në Udhëzimin për përpilimin e punimit të doktoratës nga Universiteti i Prishtinës "Hasan Prishtina". Punimi i Doktoratës është i ndarë në disa kapituj: Pjesa hyrëse, Pjesa eksperimentale, Rezultatet dhe diskutimi, Konkluzionet, Referencat dhe Shtojca.

Në kapitullin Pjesa hyrëse paraqiten të dhënat nga literatura të përqëndruara në studimet e hollësishme të sintezës së triazol sulfonamideve të zëvendësuar si dhe të oksimë-eterëve me grupe të ndryshme funksionale ku dallimet në aktivitetet e tyre ndryshojnë varësisht nga zëvendësimi i grupeve të ndryshme reaktive.

Në kapitujt Pjesa eksperimentale dhe Rezultatet e diskutimi në mënyrë të detajizuar janë përshkruar konditat eksperimentale të sintetizimit të komponimeve të reja dhe vetitë spektroskopike të tyre. Gjithashtu janë diskutuar aktivitetet e tyre inhibuese (frenuese) ndaj katër llojeve të izoformave të anhidrazave karbonike humane përfshirë dy izoforma citozolike hCA I dhe II, dhe dy transmembranore hCA IX dhe XII. Janë studiuar edhe parametrat SAR, studimet in silico "ADMET", studimet docking dhe studimet e rafinuara me bazë MM-GBSA për 14 derivate të sintetizuara të oksim eterëve të reja duke përdorur alkil dhe aril halogjenure të ndryshme.

Në kapitullin Konkluzionet – bëhet përmbledhja e të gjitha rezultateve dhe krahasimi i tyre në bazë të prioritetit se cili ka treguar aktivitet më të mirë inhibues kundër llojeve të caktuara të hCA -ve I, II, IX dhe XII krahasuar me AAZ si bar referues.

¹ Lutei që ta plotësoni formularin dhe ta dërgoni të nënshkruar me postë elektronike.

Në dorëshkrim janë paraqitur rreth 100 referenca të ndryshme, me të cilat arsyetohen qëllimi i këtij hulumtimi, rezultatet e fituara dhe përfundimet e nxjerrura.

Në shtojcë janë paraqitur spektrat e inqizuara IK, ¹HRBM, ¹³CRBM dhe spektrat e masës për komponimet e sintetizuara.

Gjatë këtij hulumtimi të punimit të doktoratës, kandidati ka botuar një punim në revistën "International Journal of Biological Macromolecules" me impakt faktor 8.025.

1. **Aida Buza**, Cüneyt Türkes, Mustafa Arslan, Yeliz Demir, Busra Dinçer, Arleta Rifati-Nixha, Şükrü Beydemir : *Discovery of novel benzenesulfonamides incorporating 1,2,3-triazole scaffold as carbonic anhydrase I, II, IX, and XII inhibitors*, International Journal of Biological Macromolecules, Volume 239, 1 June, 2023 <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124232>

Gjithashtu nga rezultatet e fituara janë prezantuar 4 kumtesa në konferenca kombëtare dhe ndërkombëtare si prezantime orale dhe poster.

1. **Aida Buza**¹, Arleta Rifati Nixha^{1*}, Mustafa Arslan², Yeliz Demir³, Cüneyt Turkes³, Sukru Beydemir³, *Synthesis of 1,2,3-triazol Triazolo Sulfonamide Substituted Oxime Ether Compounds and their Carbonic Anhydrase I, II, IX dhe XII Enzyme Activity Studies*, International Conference on Pharmaceutical Chemistry, 21 April, 2023, Rome Italy.
2. **Aida Buza**¹, Arleta Rifati Nixha^{1*}, Mustafa Arslan², Yeliz Demir³, Cüneyt Turkes³, Sukru Beydemir³, *Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,2,3-Triazol Benzensulfonamides Substituted Oxime Ether Compounds as Carbonic Anhydrase I, II, IX and XII Inhibitors*, 10-th INTERNATIONAL MARDIN ARTUKLU SCIENTIFIC RESEARCHES CONFERENCE held on May 19-21, 2023/ Mardin, Turkiye.
3. **Aida Buza**¹, Arleta Rifati Nixha^{1*}, Mustafa Arslan², Yeliz Demir³, Cüneyt Turkes³, Sukru Beydemir³, *Sinteza e komponimeve të Oksim Etereve të zëvendësuar me 1,2,3-triazol benzensulfonamid dhe studimi i aktivitetit enzimatik të tyre ndaj anhidrazave karbonike I, II, IX dhe XII*, Kongresi Kombëtar i Shkencave Mjekësore 11, 5-7 Maj 2023, Tiranë, Shqipëri.
4. **Aida Buza**¹, Arleta Rifati Nixha¹, Mustafa Arslan², Cüneyt Türkes³, Yeliz Demir³, Busra Dinçer³, Şükrü Beydemir³, *Discovery of Novel benzenesulfonamides incorporating 1,2,3-triazol scaffold as carbonic anhydrase I, II, IX and XII inhibitors*, International Conference on New Achievements in science, Technology and Arts ICN-STA, 4-5 May 2023, Prishtina, Kosovo.

Bazuar në atë që u tha më lartë, në cilësi të mentorit mendoj se hulumtimi i përmbush kriteret e punimit të doktoratës. Duke ditur që derivatet e triazol-sulfonamideve janë një klasë e rëndësishme e komponimeve që posedojnë aktivitete biologjike, duke përfshirë vetitë antimikrobiale, antivirale, antituberkulare, antimalarike, antihistaminike, antikancere, antioksidante, potencialë imunë dhe antiinflamatore, atëherë hulumtimi dhe sinteza e komponimeve të tilla të reja do të sjell benefite në fushën e mjekësisë dhe farmacisë. Prandaj nga të gjitha këto që u prezantuan në detaje, jam e bindur se ky dorëshkrim si i tillë i përmbush kriteret për procedim të mëtutjeshëm sipas rregullores së studimeve të doktoratës në Universitetin e Prishtinës "Hasan Prishtina".

Në Prishtinë, 12.06.2023

UNIVERSITETI "PRISHTINES HASAN PRISHTINA"
FAKULTETI I SHKENCAVE MATEMATIKE-NATYRORE
PRISHTINE

Pranuar me: 12.06.2023

Nj. dig.	Numer	Sasia	Vlera
09	2756	4	-

Nënshkrimi _____

(Prof. Asoc. Dr. Arleta Rifati-Nixha)

Nënshkrimi _____

(Prof. Dr. Mustafa Arslan)



UNIVERSITETI I PRISHTINËS
FAKULTETI I SHKENCAVE MATEMATIKO-NATYRORE
DEPARTAMENTI I KIMISË



SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN EDEBİYAT FAKÜLTESİ
KİMYA BÖLÜMÜ

PUNIMI I DIPLOMËS DOKTORATË

Sinteza e komponimeve të oksimë-eterëve të triazol-sulfonamideve të substituara dhe studimi i aktivitetit të tyre ndaj enzimës anhidrazë karbonike I dhe II

UNIVERSITETI I PRISHTINËS "HASAN PRISHTINA"
FAKULTETI I SHKENCAVE MATEMATIKO-NATYRORE
PRISHTINË

Pranuar me 12.06.2023			
Nj. org.	Numër	Sasia	Vlera
01	2752	4	—

Mentori:

Prof. Asoc.Dr. Arleta Rifati Nixha

Kandidati:

Msc. Aida Buza Hapciu

Prishtinë 2023

UNIVERSITY OF PRISTINA
FAULTY OF MATHEMATICS AND NATURAL SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY



SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN EDEBİYAT FAKÜLTESİ
KİMYA BOLÜMÜ

DOCTORATE THESIS

*Synthesis of triazolo-sulfonamide substituted oxime-ether compounds
and their carbonic anhydrase I and II enzyme activity studies*

Supervisor:

Prof. Asoc.Dr. Arleta Rifati Nixha

Candidate:

Msc. Aida Buza Hapciu

Pristina, 2023

9. KONKLUDIME

Si përmbledhje, ky punim raporton hartimin, sintezën dhe karakterizimin e katërmbëdhjetë oksim etereve me bazë 1,2,3-triazol benzensulfonamid dhe studimin e tyre ndaj katër anhidrazave karbnike njerëzore përfshirë: hCA I, II, IX dhe XII.

Derivatet e oksim etereve të zëvendësuar me 1,2,3-triazol benzensulfonamid (6a-n) u testuan për aftësi etyre për të frenuar katër hCA të rëndësishme fiziologjikisht dhe farmakologjikisht, dukepërfshirë hCA citosolike I dhe II, si dhe izoformat transmembranore hCA IX dhe XII, duke përdorur analizën e esterazës në përputhje me metodën Verpoorte. Në përgjithësi, të gjithë derivatet e sintetizuara inhibuan hCA I, II, IX dhe XII të studiuar në rangun e ulët nanomolar. Për më tepër, të gjithë analogët treguan një profil më të mirë inhibimi sesa ilaçi standard AAZ për izoformat hCA. Krahasuar me AAZ komponimi 6e (Kis prej 47.77, 195.90 dhe 116.90 nM) kishte një veprim frenues dukshëm më të fuqishëm kundër izoformës citosolike hCA I dhe izoformave të lidhura me tumrin hCA IX dhe hCA XII. Një tjetër izoformë citosolike hCA II u frenua në mënyrë më efektive nga analogu eti 6b (KI prej 33.19 nM se sa nga AAZ (KI prej 327.30 nM).

Derivatet e naftilit (6m, SI prej 10.27) dhe metilit (6a, SI prej 11.72) (mbi hCA IX) dhe propili (6c, SI prej 2.71) dhe pentili (6d, SI prej 6.60) (mbi hCA XII) shfaqin një selektivitet të jashtëzakonshëm për izoformat citosolike hCA I dhe II.

Nga spektri ¹H NMR i të gjitha komponimeve të sintetizuara, ne zbuluam grupin NH₂ të sulfonamidit dhe majat e protonit =CH të unazave në rezonanca magnetike rreth 7.60 ppm dhe midis 7.00-8.00 ppm. Protonet e grupeve metilike shihen midis intervalit 2-2.5 ppm, dhe grupeve metil CH₃ dhe metilene i lidhur me oksim eterin shihen rreth 4.0 ppm. Në spektrat infra të kuqe të përbërjeve 6a-n, ishte e mundur të vëzhgohen absorbimet midis 3200 dhe 3350 cm⁻¹ në lidhje me majat e NH₂. Të gjitha spektrat mbështesin strukturën e përbërjeve të sintetizuara.

10. SUMMARY

A novel series of 1,2,3-triazole benzenesulfonamide substituted oxime ethers (**6a-n**) was designed in the current study using the tail method. This was accomplished through the molecular hybridization of the zinc-binding 4-benzenesulfonamide moiety with the 1,2,3-triazole scaffold. However, the oxime moiety was used to build the hydrophobic tail. The target 1,2,3-triazole benzenesulfonamide substituted oxime ether derivatives (**6a-n**) were examined for their capacity to inhibit the four physiologically and pharmacologically significant *h*CAs, including the cytosolic *h*CA I and II, as well as the transmembrane isoforms *h*CA IX and XII, using the esterase assay in accordance to Verpoorte's method. Compared to AAZ, compound **6e** (K_{iS} of 47.77, 195.90, and 116.90 nM, respectively) had significantly more potent inhibitory action against cytosolic isoform *h*CA I and tumor-associated isoforms *h*CA IX and *h*CA XII. Another cytosolic isoform *h*CA II was more effectively inhibited by ethyl analogue **6b** (K_I of 33.19 nM) than by AAZ (K_I of 327.30 nM). The naphthyl (**6m**, S_I of 10.27), and methyl (**6a**, S_I of 11.72) derivatives (over *h*CA IX) and propyl (**6c**, S_I of 2.71), and pentyl (**6d**, S_I of 6.60) derivatives (over *h*CA XII) exhibited a remarkable selectivity for cytosolic isoforms *h*CA I and II, respectively.

From the ^1H NMR spectra of the all synthesized compounds we detected NH_2 of sulfanilamide group and the $=\text{CH}$ proton peaks on aromatic ring resonances are at around 7.60 ppm and between 7.00 and 8.00 ppm, respectively. CH_3 protons are seen between 2-2.5 ppm, and methyl or methylene attached to oxime-ether comes around 4.0 ppm. In the infrared spectra of compounds **6a-n**, it was possible to observe the absorptions between 3200 and 3350 cm^{-1} relating to NH_2 peaks. As seen in the literature,^[42] two peaks are assigned to SO_2 as symmetric and asymmetric stretching. The asymmetric and symmetric stretch peaks appeared around 1350 and 1160 cm^{-1} , respectively. All spectra support the structure of the synthesized compounds.