

# **DEDICATION**

**TO MY PARENTS and LITTLE FAMILY**

With lots of love

## **AKNLOWDEGMENT**

I would like to thank God, then my supervisors: Prof. Dr. Ahmed E.M. Saeed and my co supervisor Dr. Mohamed O. M. Ahmed El-Faki for their kind advice throughout the preparation of the whole work. My appreciation also extended to SUST for sponsoring this research.

I would like to express my gratitude to my parents and children, Ahmed and Alaa who were generous enough to accept that would be away from the for some time. In addition, they have always encouraged me to reach higher, and this work is a result of their encouragement.

Finally, I would like to thank all those who facilitate the typing of this thesis.

## Abstract

Agents that complex DNA have been established as one of the most effective classes of anticancer agents in clinical use today, with broad application against a number of malignant diseases. The anthracyclines, primarily Daunorubicin and doxorubicin, are representative of this class and are widely utilized clinically. Cumulative cardio toxicity, however, has limited their use. Subsequently, a considerable effort has been made to develop newer anthracycline analogues and other types of DNA- complexing agents in the hope that high levels of broad spectrum anticancer activity might be retained with a relatively low potential for cardio toxicity. Among these latter agents under clinical evaluation are the anthrapyrazoles, a novel class of chromophore-modified anthracenediones related to Mitoxantrone.

In this thesis an approach to develop a quantitative structure-activity relationship (QSAR) model (s) that could correlate (s) the structural features of anthrapyrazole (AP) based compounds with their physicochemical, steric, electronic, and structural molecular descriptors was attempted.

A set of 18 desoxy anthrapyrazole and 18 dihydroxy anthrapyrazole compounds were used in the models development, where 12 of these compounds were in the training set and the remaining 6 compounds of each were used as cross validation (external) sets. The development of the QSAR models involved the use of the multiple linear regression analysis (MLRA) method. Based on the method, two models were chosen to be the best ones for prediction purposes, a desoxy model with  $r^2$  value,  $r^2$  (CV) value and  $r^2$  prediction value of 0.87, 0.71 and 0.70 and a dihydroxy model with  $r^2$  value,  $r^2$  (CV) value and  $r^2$  prediction value of 0.674, 0.586 and 0.213 were obtained.

## مستخلص

تعتبر العوامل التي تكون معقدات مع الحمض النووي DNA واحدة من الفئات الأكثر فعالية من بين العوامل المضادة للسرطان في الاستخدام السريري اليوم، بالإضافة الى تطبيقات واسعة النطاق ضد عدد من الأمراض الخبيثة. وتعد مجموعة الانثراسايكلين، كالداونوروبيسين والدوكسوروبيسين من اوائل المركبات التي تمثل هذه الفئة، و قد استخدمت سريريا على نطاق واسع. الا ان سمية تراكمية القلب ، قد حدثت من استعمالها. وفي وقت لاحق، تم بذل المزيد من الجهد لتطوير نظائر من الأنثراسايكلين وأنواع أخرى من العوامل التي تكون معقدات مع الحمض النووي على أمل المحافظة على المستويات العالية من النشاط واسع الطيف المضاد للسرطان في وجود امكانية ضئيلة نسبيا لسمية تراكمية للقلب، من بين هذه العوامل و التي لا تزال تخضع للتقييم السريري الانثرابرازولات anthrapyrazoles، و هي فئة جديدة من anthracenediones الانثرادايونات المعدلة ذات العلاقة بالميتوكسانترون

في هذه الأطروحة جرت محاولة لوضع نموذج كمي للعلاقة بين البنية والنشاط الحيوي (QSAR) والتي يمكن أن تربط بين السمات البنوية للمركبات المشتقة من الانثرابيرزولات anthrapyrazoles (AP) مع مواصفاتها الفيزيوكيميائية، الفراغية، الإلكترونية، والهيكلية الجزيئية. استخدمت مجموعة مكونة من 18 من الانثرابيرزولات منزوعة الأكسجين desoxy anthrapyrazoles و 18 من الانثرابيرزولات ثنائية الهيدروكسيل dihydroxy anthrapyrazoles لتطوير النماذج حيث اعتبرت 12 من هذه المركبات مجموعة التدريب واعتبرت الـ 6 مركبات المتبقية مجموعة التحقق.

يتطلب تطوير نماذج QSAR استخدام أسلوب تحليل الانحدار الخطي المتعدد (MLRA). استنادا إلى هذا الأسلوب، فقد تم اختيار نموذجين باعتبارها الأفضل لأغراض التنبؤ، اعطى نموذج المركبات منزوعة الأكسجين القيم التالية  $r^2$  ،  $r^2 (CV)$  0.87 ، 0.71 و وثنائي هيدروكسي نمودجا منزوع الأكسجين مع قيمة  $R^2$ ، تم الحصول على  $r^2 (CV)$  0.87 ، 0.71.