



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00455**

(22) Data de depozit: **11.05.2011**

(66) Prioritate internă:

**30.11.2010 RO A/01249/2010**

(41) Data publicării cererii:

**30.07.2013** BOPI nr. **7/2013**

(71) Solicitant:

• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
TEHNOLOGII CRIOGENICE ȘI IZOTOPICE,  
STR.UZINEI NR.4, RÂMNICU-VÂLCEA, VL,  
RO**

(72) Inventatori:

• **TAMAIAN RADU,  
ALEEA TRANDAFIRILOR NR.1, BL.B 8,  
SC.A, ET.1, AP.5, RÂMNICU VÂLCEA, VL,  
RO;**  
• **NICULESCU VIOLETA- CAROLINA,  
STR.DACIA NR.10, BL. UJCM, SC.B, ET.1,  
AP.8, RÂMNICU VÂLCEA, VL, RO;**  
• **ANGHEL NICOLAE- MIHAI,  
STR.MIHAIL EMINESCU NR.26, BL.B 14,  
SC.D, ET.7, AP.29, RÂMNICU VÂLCEA, VL,  
RO**

(54) **STRUCTURI GHID NAFTALENDIONICE INHIBITOARE ALE  
ADN TOPOIZOMERAZEI II LANȚ ALPHA**

(57) Rezumat:

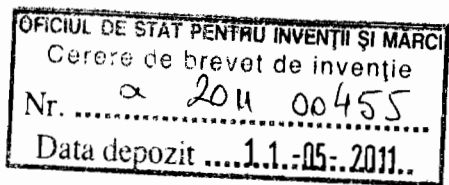
Prezenta invenție se referă la o serie de structuri-ghid, noi derivați naftalendionici tiolați, ce conțin structuri

Markush, cu efect inhibitor asupra ADN topoizomerazei II lanț  $\alpha$  (ADN topo2  $\alpha$ ).

Revendicări: 2

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





**Descrierea invenției:**

Prezenta invenție se referă la o serie de structuri-ghid: noi derivați, naftalendionici tiolați, cu formula generală I (Anexa 1b / Figura 1b), în care R1 este constituit din structuri Markush (Anexa 2b / Figura 2b), respectiv formula generală II (Anexa 1c / Figura 1c), în care R2 este constituit din structuri Markush (Anexa 2c / Figura 2c), cu efect inhibitor asupra ADN topoizomerazei II lanț  $\alpha$  (ADN topo2 $\alpha$ ). ADN topo2 $\alpha$  este încadrată încă din anii '60 în „registru” onco-țintelor (Farber et al., 1960) și, totodată, este considerată o macromoleculă de un real interes pentru dezvoltarea de noi medicamente antiproliferative conform European Bioinformatics Institute (EBI.ac.uk: „DNA Topoisomerase”).

Cele două serii de structuri-ghid virtuale s-au construit pornind de la structura cadru a unui derivat naftalendionic tiolat, cu denumirea IUPAC: N-(1,4-dioxo-3-sulfanil-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamida (Anexa 1a / Figura 1a), care a fost obținut la Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Tehnologii Criogenice și Izotopice în cadrul Proiectului nr. 1885/2007 “Obținerea și caracterizarea de noi medicamente-țintă cu substanță activă de natură naftochinonică – NANOQMED” (ICSI.ro: „Proiect 1885 NANOQMED”) finanțat de Ministerul Educației și Cercetării, Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică, Centrul Național de Management Proiecte în cadrul Planului Național de Cercetare, Dezvoltare și Inovare II (Programul 4 – Parteneriate în domenii prioritare, Domeniul nr. 6 – Biotehnologii) prin Contractul de Finanțare nr. 61-002/2007.

Pe baza structurii chimice a derivatului naftalendionic tiolat s-a alcătuit, cu ajutorul instrumentului software *SmiLib v2.0* (Schüller et al., 2003), care folosește ca date de intrare nomenclatura SMILES, o bibliotecă combinatorială cu derivați virtuali. La construirea bibliotecii combinatoriale s-au folosit ca structuri cadru două fragmente (structuri Markush) din molecula N-(1,4-dioxo-3-sulfanil-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidei: o structură cadru cu formula generală I (Anexa 1b / Figura 1b), respectiv o structură cadru cu formula generală II (Anexa 1c / Figura 1c). Cele două structuri cadru au fost concatenate în pozițiile R1 (formula generală I), respectiv R2 (formula generală II) cu 42 de grupări de substituție (structuri Markush), care reprezintă motive structurale întâlnite adesea în structura medicamentelor anticancer/antitumorale de tip antineoplastic, alchilant, antimetabolic și/sau imunosupresor (Anexa 2a / Figura 2a). Adiția grupărilor de substituție la structurile de bază s-a făcut prin situsul de legare “A” din structura acestora dintâi (Anexa 2a / Figura 2a).

Cei 84 derivații virtuali (scriși ca notații liniare SMILES) din biblioteca combinatorie au fost testați *in silico* folosind aplicația on-line FAF-Drugs (FAF-Drugs: „ADMETox web-based software”) pentru similitudine cu stucturile-ghid folosind următorii metrici: greutatea moleculară (maxim 460 Da), numărul de acceptori de legături de hidrogen (maxim 9), numărul de donori de legături de hidrogen (maxim 5), log P (maxim 4,2), aria topologică a suprafeței polare (maxim 150 Å<sup>2</sup>), numărul de legături rotabile sau flexibile (maxim 10) și numărul de inele chimice (maxim 4). Dintre toți derivații virtuali testați cu FAF-Drugs s-au calificat, conform condițiilor specificate, un număr de 72 de compuși (Anexa 3).

O ultimă etapă a constituit-o calificarea derivaților virtuali similari cu structurile-ghid (în număr de 72) ca inhibitori ai ADN topo2 $\alpha$ . Calificarea s-a efectuat *in silico*, folosind un instrument software dedicat screening-ului virtual: AutoDock Vina (Trott & Olson, 2010). Cu AutoDock Vina s-a determinat, prin metoda andocării moleculare (Jorgensen, 1991), dacă cei 72 de derivați virtuali se leagă de ADN topo2 $\alpha$  și s-a calculat energia de legare minimă pe care o necesită aceștia pentru a se

Two handwritten signatures are present at the bottom left. To the right is a circular official stamp of the Institute for Research and Development in Cryogenic and Isotopic Technologies (Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Tehnologii Criogenice și Izotopice) with a handwritten signature over it.

combina cu topoizomeraza. Toți cei 72 de derivați virtuali supuși screening-ului virtual (Anexa 3) s-au calificat ca inhibitori ai ADN topo2 $\alpha$  prin metoda andocării moleculare.

**Revendicări: 2**

**Anexe: 3**

**Figuri (în anexe): 6**



**Referințe:**

Farber S, D'Angio G, Evans A, Mitus A – Clinical studies of actinomycin D with special reference to Wilms' tumor in children. Annu NY Acad Sci 1960; 89:421-424.

Jorgensen WL – Rusting of the lock and key model for protein-ligand binding. Science 1991; 254(5034):954-955.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ – Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev 1997; 23:4-25.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ – Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings<sup>1</sup>. Adv Drug Deliv Rev 2001; 46(1-3):3-26.

Schüller A, Schneider G, Byvatov E – SMILIB: Rapid Assembly of Combinatorial Libraries in SMILES Notation, QSAR Comb Sci 2003; 22:719-721.

Trott O, Olson AJ – AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. J Comput Chem 2010; 31(2):455-461.

**Referințe web:**

EBI.ac.uk: „DNA Topoisomerase”, accesat ultima oară în data de 11-10-2010:

[http://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006\\_1/Page1.htm](http://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_1/Page1.htm)

[http://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006\\_1/Page2.htm](http://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_1/Page2.htm)

FAF-Drugs: „ADMETox web-based software”, accesat ultima oară în data de 11-10-2010:

<http://mobylye.rpbs.univparis-diderot.fr/cgi-bin/portal.py>



Revendicări

1. Se revendică **derivații naftalendionici tiolați** care au structura moleculară rezumată de notațiile liniare SMILES ("simplified molecular input line entry specification") și calificați drept inhibitori ai ADN topo2α pe baza energiei de legare minime.

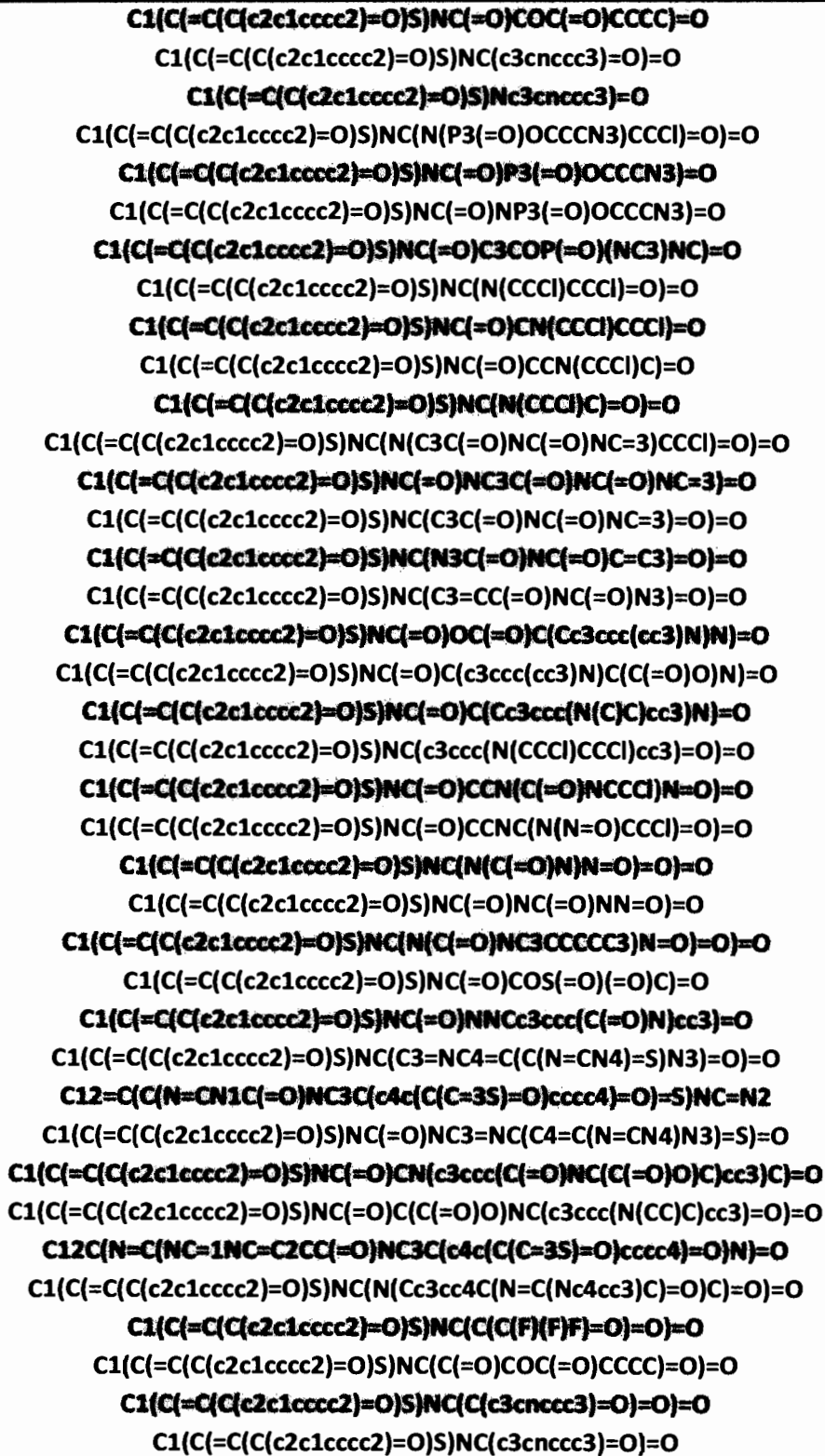
- 
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(P3(=O)OCCCN3)CCCI)=O**

---

  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NP3(=O)OCCCN3)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNP3(=O)OCCCN3)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC3COP(=O)(NC3)NC)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(CCCI)CCCI)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCN(CCCI)CCCI)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCCN(CCCI)C)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(CCCI)C)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(C3C(=O)NC(=O)NC=3)CCCI)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNC3C(=O)NC(=O)NC=3)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC3C(=O)NC(=O)NC=3)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN3C(=O)NC(=O)C=C3)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC3=CC(=O)NC(=O)N3)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NOC(=O)C(Cc3ccc(cc3)N)N)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(c3ccc(cc3)N)C(C(=O)O)N)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(Cc3ccc(N(C)C)cc3)N)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)Nc3ccc(N(CCCI)CCCI)cc3)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCCN(C(=O)NCCCI)N=O)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCCNC(N(N=O)CCCI)=O)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(C(=O)N)N=O)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNC(=O)NN=O)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(C(=O)NC3CCCCC3)N=O)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNC3C(OC(C(C3O)O)CO)O)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCOS(=O)(=O)C)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(COS(=O)(=O)C)CCOS(=O)(=O)C)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNNCc3ccc(C(=O)N)cc3)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC3=NC4=C(C(N=CN4)=S)N3)=O**
  - C12=C(C(N=CN1NC3C(c4c(C(C=3S)=O)cccc4)=O)=S)NC=N2**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC3=NC4=C(C(N=C(N4)N)=S)N3)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNC3=NC(C4=C(N=CN4)N3)=S)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCC(=O)NC(C(=O)O)CCC(=O)O)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(Cc3n[c]4[c](nc(nc4N)N)nc3)C)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCN(c3ccc(C(=O)NC(C(=O)O)C)cc3)C)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(C(=O)O)NC(c3ccc(N(CC)C)cc3)=O)=O**
  - C12C(N=C(NC=1NC=C2CNC3C(c4c(C(C=3S)=O)cccc4)=O)N)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(Cc3cc4C(N=C(Nc4cc3)C)=O)C)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNc3[s]c(C(=O)NC(C(=O)O)C)cc3)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)NC(C(=O)O)CCC(=O)O)=O**
  - C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(C(F)(F)F)=O**
- 

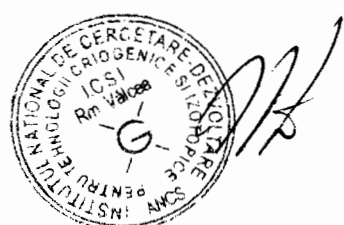
u l u x y m





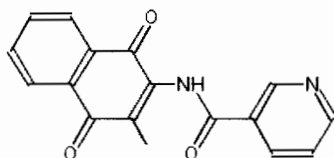
2. Se revendică utilizarea structurii derivațiilor naftalendionici tiolați de la revendicarea 1 ca structuri-ghid pentru dezvoltarea de noi substanțe antiproliferative – inhibitoare ale ADN topo2α.

*[Handwritten signatures]*

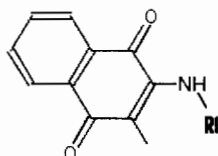


**Anexa 1: Formule generale**

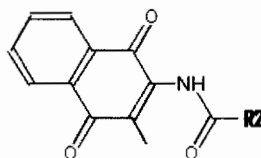
Anexa 1a: Figura 1a – formula și structura derivatului naftalendionic tiolat N-(1,4-dioxo-3-sulfanil-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamida – SMILES (“simplified molecular input line entry specification”): O=C(Nc2c(S)c(=O)c1cccc1c2=O)c3ccncc3



Anexa 1b: Figura 1b – formula generală I și structura pentru formula generală I – enhanced SMILES (“simplified molecular input line entry specification”): O=c1c(S)c(N[R1])c(=O)c2cccc12

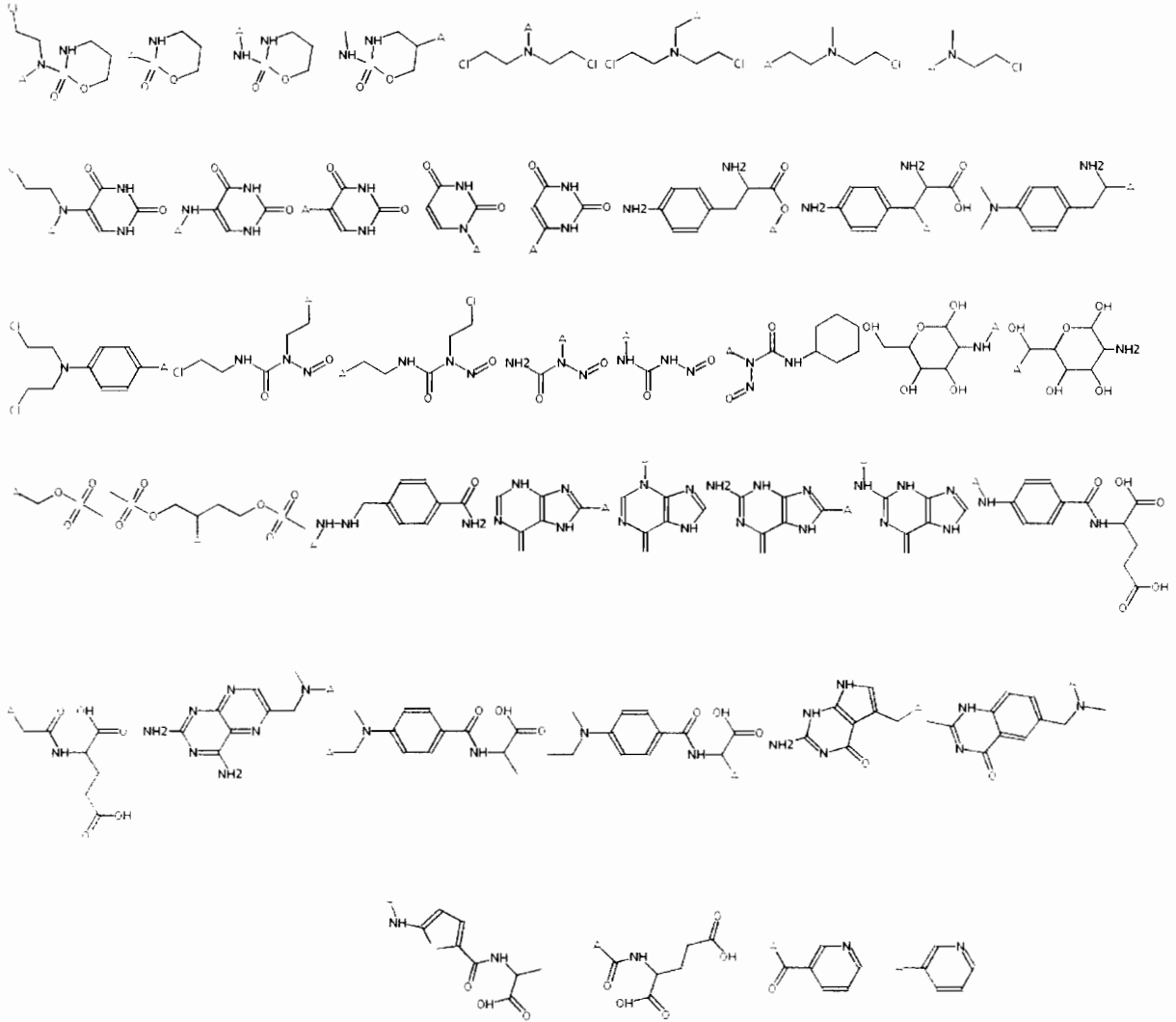


Anexa 1c: Figura 1c – formula generală II și structura pentru formula generală II – enhanced SMILES (“simplified molecular input line entry specification”): O=C([R2])Nc2c(S)c(=O)c1cccc1c2=O




**Anexa 2: Structuri Markush**

Anexa 2a: Figura 2a – Structuri Markush care reprezintă motive structurale întâlnite adesea în structura medicamentelor anticancer/antitumorale de tip antineoplastic, alchilant, antimetabolic și/sau imunosupresor

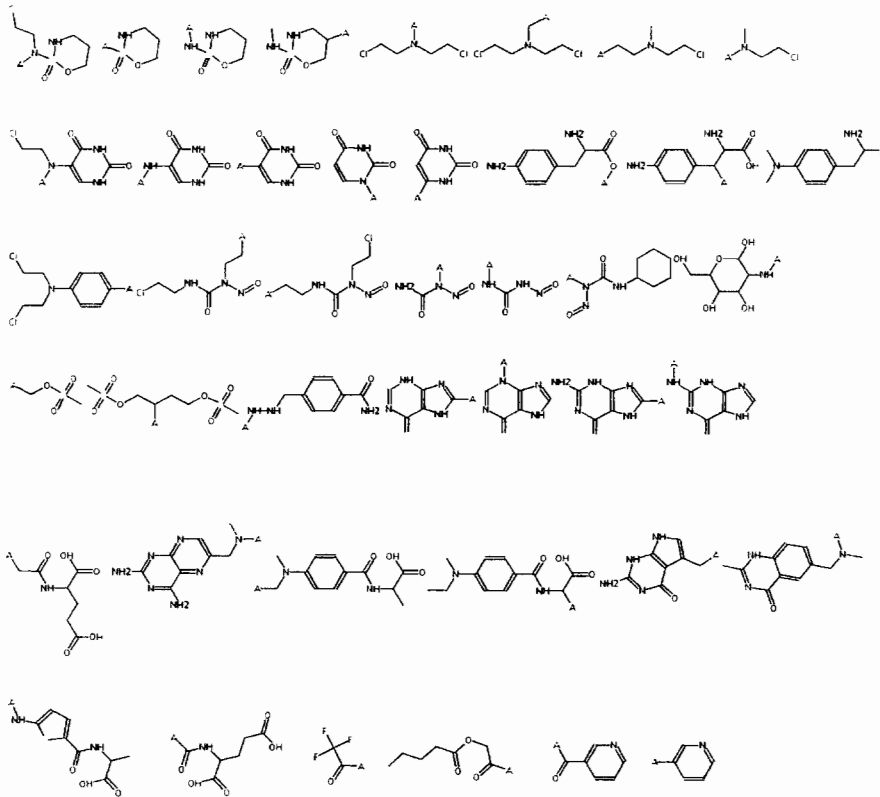


**Legendă:** "A" reprezintă locul de legare a grupării de substituție la structura cadru reprezentată de formula generală I (pentru R1), respectiv II (pentru R2).



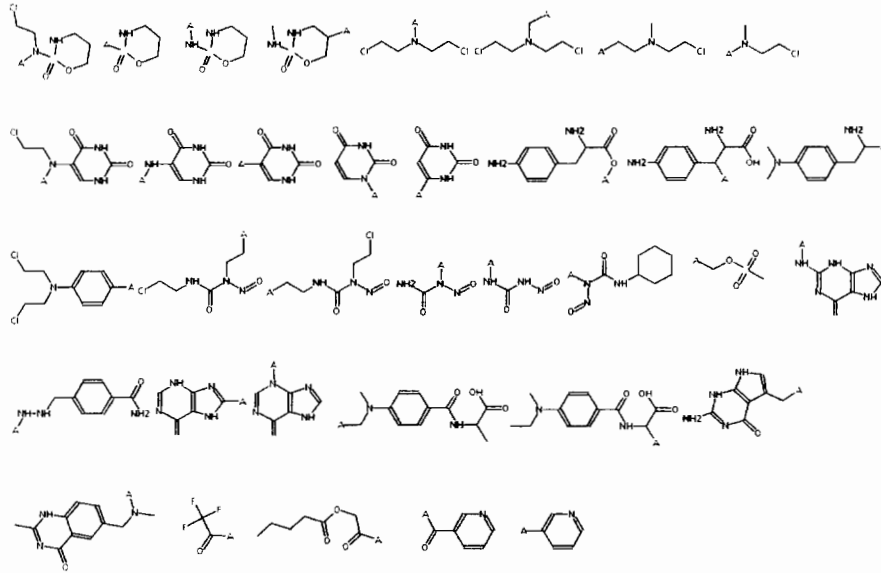


Anexa 2b: Figura 2b – Structuri Markush pentru R1 corespunzătoare formulei generale I



**Legendă:** "A" reprezintă locul de legare a grupării de substituție la structura cadru reprezentată de formula generală I (pentru R1), respectiv II (pentru R2).

Anexa 2c: Figura 2c – Structuri Markush pentru R2 corespunzătoare formulei generale II



**Legendă:** "A" reprezintă locul de legare a grupării de substituție la structura cadru reprezentată de formula generală I (pentru R1), respectiv II (pentru R2).

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



*[Handwritten signature]*

Anexa 3: SMILES ("simplified molecular input line entry specification") pentru noii derivați naftalendionici tiolați, calificați ca inhibitori ai ADN topo2α

- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(P3(=O)OCCCN3)CCCI=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NPP3(=O)OCCCN3=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NPP3(=O)OCCCN3=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC3COP(=O)(NC3)NC=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(CCCI)CCCI=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCN(CCCI)CCCI=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCCN(CCCI)C=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(CCCI)C=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(C3C(=O)NC(=O)NC=3)CCCI=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNC3C(=O)NC(=O)NC=3=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC3C(=O)NC(=O)NC=3=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN3C(=O)NC(=O)C=C3=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC3=CC(=O)NC(=O)N3=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NOC(=O)C(Cc3ccc(cc3)N)N=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(c3ccc(cc3)N)C(C(=O)O)N=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(Cc3ccc(N(C)C)cc3)N=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)Nc3ccc(N(CCCI)CCCI)cc3=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCCN(C(=O)NCCCI)N=O=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCCNC(N(N=O)CCCI)=O=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(C(=O)N)N=O=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNC(=O)NN=O=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(C(=O)NC3CCCC3)N=O=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNC3C(OC(C3O)O)CO)O=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCOS(=O)(=O)C=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(COS(=O)(=O)C)CCOS(=O)(=O)C=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNNCc3ccc(C(=O)N)cc3=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC3=NC4=C(C(N=CN4)=S)N3=O**
- C12=C(C(N=CN1NC3C(c4c(C(C=3S)=O)cccc4)=O)=S)NC=N2**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC3=NC4=C(C(N=C(N4)N)=S)N3=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNC3=NC(C4=C(N=CN4)N3)=S=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCC(=O)NC(C(=O)O)CCC(=O)O=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(Cc3n[c]4[c]{nc(nc4N)N)nc3)C=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NCN(c3ccc(C(=O)NC(C(=O)O)C)cc3)C=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(C(=O)O)NC(c3ccc(N(CC)C)cc3)=O=O**
- C12C(N=C(NC=1NC=C2CNC3C(c4c(C(C=3S)=O)cccc4)=O)N)=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NN(Cc3cc4C(N=C(Nc4cc3)C)=O)C=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NNc3[s]c(C(=O)NC(C(=O)O)C)cc3=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)NC(C(=O)O)CCC(=O)O=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(C(F)(F)F)=O=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)COC(=O)CCCC=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(c3cnccc3)=O=O**
- C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)Nc3cnccc3=O=O**

*[Handwritten signatures]*



**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(N(P3(=O)OCCCN3)CCCl)=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)P3(=O)OCCCN3=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)NP3(=O)OCCCN3=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)C3COP(=O)(NC3)NC=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(N(CCCl)CCCl)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)CN(CCCl)CCCl=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)CCN(CCCl)C=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(N(CCCl)C)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(N(C3C(=O)NC(=O)NC=3)CCCl)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)NC3C(=O)NC(=O)NC=3=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(C3C(=O)NC(=O)NC=3)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(N3C(=O)NC(=O)C=C3)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(C3=CC(=O)NC(=O)N3)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)OC(=O)C(Cc3ccc(cc3)N)N=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)C(c3ccc(cc3)N)C(C(=O)O)N=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)C(Cc3ccc(N(C)C)cc3)N=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(c3ccc(N(CCCl)CCCl)cc3)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)CCN(C(=O)NCCCl)N=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)CCNC(N(N=O)CCCl)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(N(C(=O)N)N=O)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)NC(=O)NN=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(N(C(=O)NC3CCCC3)N=O)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)COS(=O)(=O)C=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)MNCc3ccc(C(=O)N)cc3=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(C3=NC4=C(C(N=CN4)=S)N3)=O=O**  
**C12=C(C(N=CN1C(=O)NC3C(c4c(C(C=3S)=O)cccc4)=O)=S)NC=N2**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)NC3=NC(C4=C(N=CN4)N3)=S=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)CN(c3ccc(C(=O)NC(C(=O)O)C)cc3)C=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(=O)C(C(=O)O)NC(c3ccc(N(CC)C)cc3)=O=O**  
**C12C(N=C(NC=1NC=C2CC(=O)NC3C(c4c(C(C=3S)=O)cccc4)=O)N)=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(N(Cc3cc4C(N=C(Nc4cc3)C)=O)C)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(C(C(F)(FF)=O)=O)=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(C(=O)COC(=O)CCCC)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(C(c3cnccc3)=O)=O=O**  
**C1(C=C(C(c2c1cccc2)=O)S)NC(c3cnccc3)=O=O**

