



DESENVOLVIMENTO ATRAVÉS DA SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE DERIVADOS 2-AMINO-TIOFÊNICOS-SUBSTITUÍDOS COMO POTENCIAIS FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

Willian Charles da Silva Moura¹, Zilka Nanes Lima², Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior³, Ricardo Olímpio de Moura⁴

RESUMO: A resistência fúngica a agentes terapêuticos disponíveis no mercado tem aumentando significativamente, principalmente devido ao crescimento da população imunocomprometida e do uso indiscriminado de agentes Antifúngicos. O presente trabalho teve por objetivo realizar o desenvolvimento de entidades químicas sintéticas derivados do heterocíclico tiofeno associado a diferentes aldeídos substituídos diclorados, que possam ser utilizadas como potenciais agentes antifúngicos mais seguros, eficazes, potentes e menos tóxicos. O método utilizado para a obtenção dos núcleos partiu da reação de Gewald, já descrita na literatura, onde os núcleos são obtidos inicialmente depois condensados com aldeídos aromáticos em meio ácido e etanólico. Os compostos tiveram suas estruturas comprovadas através de RMN¹H e apresentaram rendimentos entre 55 e 83%. Os compostos serão avaliados frente a diferentes cepas fúngicas ATCC, e aqueles que se apresentarem mais ativos, serão avaliados frente a isolados clínicos.

Unitermos: Síntese Orgânica, Antifúngico, 2-amino-tiofeno.

DEVELOPMENT THROUGH THE SYNTHESIS, ELUCIDATION STRUCTURAL AND BIOLOGICAL EVALUATION OF DERIVATIVES 2-AMINO-TIOFÊNICOS-REPLACED AS POTENTIAL ANTIFUNGAL DRUGS

ABSTRACT: Fungal resistance to therapeutic agents available on the market has increased significantly, mainly due to growth in immunocompromised population and the indiscriminate use of antifungal agents. This study aimed to carry out the development of chemical entities derived synthetic heterocyclic thiophene associated with different aromatic aldehydes substituted dichloro, which can be used as potential antifungal agents, effective, potent and less toxic. The method used to obtain the Gewald cores have been described in the literature where the cores are first obtained, and then condensed with aromatic aldehydes in acid and ethanol. The compounds had their structures evidenced by ¹H NMR and had incomes between 55 and 83%. Compounds are evaluated against different fungal strains ATCC, and those that appear most active, will be tested against clinical isolates.

Uniterms: Organic Synthesis, Antifungal, 2-amino-thiophene.

INTRODUÇÃO

A incidência de infecções fúngicas invasivas causadas por patógenos oportunistas tem aumentando nos últimos 20 anos e são caracterizado por altas taxas de morbidade e mortalidade, isso tem trazido como consequência a crescente utilização de agentes antifúngicos para profilaxia e tratamento, de forma excessiva, indiscriminada e irracional, o que tem colaborado para o aumento

¹Graduando em Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, UEPB. Campina Grande – PB, Brasil. e-mail: williancsmoura@gmail.com. ²Professora MSc Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia, UEPB. Campina Grande – PB, Brasil. e-mail: zilkananeslima@gmail.com. ³Professor DSc Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Biologia, UEPB. João Pessoa – PB, Brasil. e-mail: franciscojbmendonca@yahoo.com.br ⁴Professor DSc Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia, UEPB. Campina Grande – PB, Brasil. e-mail: Ricardo.olimpiodemoura@gmail.com



cada vez mais precoce de resistência. Além disso, a alta toxicidade de alguns antifúngicos disponíveis tem diminuído consideravelmente a utilização desses compostos, o que justifica a necessidade de esforços no desenvolvimento novos agentes terapêuticos para a clínica (CZAICA et al., 2000).

No tocante à busca de novos candidatos a fármacos, a estratégias de modificação molecular de agentes antimicrobianos tem sido, há muitos anos, uma das principais técnicas abordadas, consistindo na realização de pequenas modificações químicas em um composto protótipo matriz, possuidor de estrutura química e atividades biológicas bem conhecidas (mantendo constante seu grupo farmacofórico) obtendo-se novos compostos análogos ou homólogos, sem perda das principais propriedades do composto matriz (MONTANARI, 1995). Além disso, como a resistência consiste no reconhecimento da estrutura do fármaco pelos microorganismo, realizar substituições em fármacos já existentes pode garantir um maior potencial, superando os mecanismos de resistência, como também, diminuindo seus efeitos tóxicos (MADIGAN et al., 2010).

Dentre esses compostos, destacam-se os heterocíclicos, os quais correspondem a cerca de 65% dos fármacos atualmente empregados na terapêutica, de onde 95% desses apresentam-se nitrogenados, e outros 25% apresentam átomos de enxofre em sua composição química (BARREIRO; FRAGA, 2001). Além disso, estes compostos são possuidores de ampla atividade biológica e possuem vantagem de não terem sido extensivamente estudados.

Derivados benzo(b)tiofenos e 2-(N-haloalquiltiosulfonamido)-tiofenos (EDWARDS, 1976) entre outros (NAGAI *et al.*, 1983; SANDMEIER; SECKINGER, 1984; EURKART *et al.*, 1989) demonstram importante atividade antifúngica, com atividade *in vivo* superior às drogas de referência como miconazol e clotrimazol frente à diversos isolados dos gêneros *Candida* e *Trichophyton*. Além desses, tais derivados têm demonstrado um amplo espectro de utilizações, incluindo produtos farmacêuticos, corantes e aplicações agroquímicas (SRIDHAR *et al.*, 2007).

Perezous e colaboradores (2005) concluem que novos agentes podem oferecer maiores opções para o tratamento superficial de infecções por fungos e podem ajudar a superar as várias limitações hoje existentes. Tais derivados são comumente presentes em moléculas biologicamente ativas (RAM et al., 1997 ; FERREIRA et al., 2004), incluindo: antitumorais (NAIR & ABRAHAM, 1993), antivirais (BONINI et al., 2004), antiglaucosomas (BALDWIN et al., 1989; DANTANARAYANA et al., 1997), assim como analgésicas e antiinflamatórias (HARRINGTON et al., 1972; DURETTE et al., 1987; MATSUO et al., 1996; MENG et al., 1998; TALLEY et al., 2006). Destacando-se principalmente as atividades: antibacteriana (HARRINGTON et al., 1972, ELBE et al., 1998, BERGE et al., 2006), antifúngica e herbicida (EDWARDS, 1976; NAGAI et al., 1983; SANDMEIER & SECKINGER, 1984; HIROTA et al., 1984; SHAPIRO, 1984; SHAPIRO, 1985; SHAPIRO, 1987; EURKART et al., 1989; RAM et al., 1997 ; FERREIRA et al., 2004 ; BERGE et al., 2006). Dentre os heterociclos tiofênicos, destacam-se os compostos 2-aminotiofeno, que têm sido bastante relatados nos estudos de investigação de novas drogas, principalmente depois das inovações da rota de síntese da reação de Gewald (PUTEROVÁ, KRUTOSIKOVÁ & VÉGH, 2009).

Os compostos sintetizados através da reação de Gewald, utilizando como base os 2-aminotiofenos são importantes intermediários da síntese de compostos farmacologicamente ativos (CHAKRABARTI et al., 1980; CHAKRABARTI, J. K.; HOTTEN, T. M.; TUPPER, D. E., 1993; CALLIGARO et al., 1998). Tais compostos vêm sendo cada vez mais introduzidos no grupo de compostos com atividade farmacológica (HUANG & DOMLING, 2011), como por exemplo, o caso da substituição do grupo fenila (presente em fármacos ativos) pelo anel tiofênico (PUTEROVÁ, KRUTOSIKOVÁ & VÉGH, 2009). Além disso, esses compostos já foram avaliados frente a cepas fungicas, como *Cryptococcus noformans* e *Candida Krusei*, onde observamos que, de

forma geral, os compostos diclorados apresentaram as atividades mais promissoras (SCOTTI, et al., 2012)

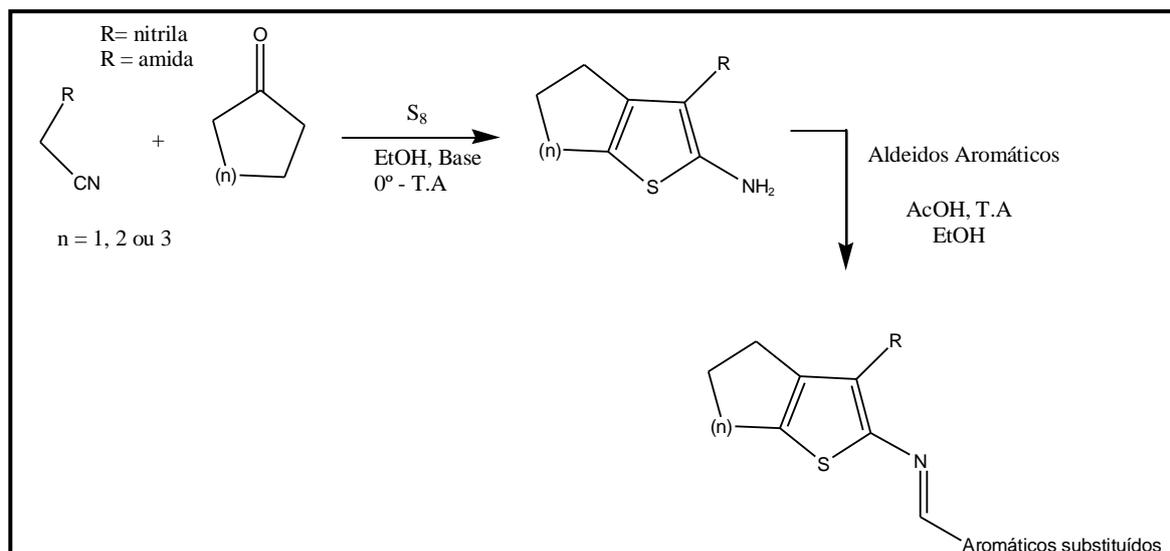
Dentro desse contexto, moléculas contendo 2-amino-tiofenicossustituídos são conhecidas por serem importantes intermediários sintéticos de diversos compostos agroquímicos, corantes e bioativos.

OBJETIVOS

Sintetizar, determinar as propriedades físico-químicas, caracterizar estruturalmente novos derivados 2-amino-tiofênicos que possam ser utilizados como candidatos a novos fármacos com possível atividade antifúngica, frente a cepas ATCC e a diferentes isolados clínicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esses 2-amino-tiofenos substituídos foram obtidos através da clássica reação de Gewald, (GEWALD, 1965), que se trata de uma rota convergente, que utiliza condições brandas, reagentes de baixo custo, e resulta nos compostos com bons rendimentos. Os compostos finais foram obtidos a partir da condensação desses aductos com aldeídos aromáticos substituídos em meio ácido de acordo com a Esquema 1.



Esquema 1 - Rotas sintéticas dos derivados tiofênicos-substituídos

Tabela 1 – Novos derivados e seus respectivos aldeídos

Composto	Nomenclatura IUPAC	Aldeído
WM01	(E)-2-((2,4-diclorobenzilideno)amino)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila	2,4-dicloro-benzaldeído
WM02	(E)-2-((2,4-diclorobenzilideno)amino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila	2,4-dicloro-benzaldeído



WM03	(E)-2-((2,4-diclorobenzilideno)amino)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-3-carbonitrila	2,4-dicloro-benzaldeído
WM04	(E)-2-((2,4-diclorobenzilideno)amino)-4,5,6,7,8,9-hexahidrocicloocta[b]tiofeno-3-carbonitrila	2,4-dicloro-benzaldeído

Depois de sintetizados, os derivados foram purificados por diferentes métodos de purificação, a depender do composto, incluindo: destilação, recristalização usando co-solventes, e técnicas cromatográficas de coluna, ou placa preparativa.

Em seguida todos os compostos tiveram suas características físico-químicas determinadas, que se fazem saber: aparência, solubilidade, cálculo do fator de retenção (Rf), faixa de fusão e/ou destilação. E por último, tiveram suas estruturas comprovadas através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) (figura 1)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 2 apresenta as principais características físico-químicas dos compostos da série sintetizada.

Tabela 2 – Características físico-químicas dos compostos sintetizados.

Compos.	Aparência e Cor	Rend. (%)	PF (°C)	Rf	FM	PM (g/mol)	Log P
WM01	Pó amarelo	69	179 - 183	0,64	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ S	319,99	5,98
WM02	Pó amarelo	55	183 - 185	0,7	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ S	334,01	6,39
WM03	Pó amarelo	82	177 - 179	0,79	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ S	348,03	6,81
WM04	Pó amarelo	58	178- 180	0,73	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ S	362,04	7,23

LEGENDA: PF – Ponto de Fusão; Rf – Fator de Retenção (sistema de eluição: hex/ACoEt 9:1); FM – Fórmula Molecular; PM – Peso Molecular; Log P – Coeficiente de Partição.

Os derivados 2-amino-tiofênicos sintetizados apresentaram rendimentos que variaram de 55% a 82% indicando que a rota sintética utilizada foi satisfatória. As faixas de fusão foram de 177 a 185, tendo variação de 2 a 4 graus, com bom índice de pureza dos produtos obtidos. Os Log P (valores teóricos calculados pelo programa ChemDraw Ultra versão 12), variaram de 5,98 a 7,23 (valores de Log P ideais para candidato a fármacos entre 2 e 5).

Todos os compostos foram obtidos sob forma de pó amorfo, com coloração característica amarelo, tendo oscilações quanto à tonalidade da cor.

As análises espectroscópicas dos compostos sintetizados (RMN¹H) resultaram em espectros como Figura 1 do compostos WM02, que representa os principais picos de hidrogênios característicos da estrutura proposta, onde podemos observar em 8,74 ppm um singlete característico de N=CH da imina, entre 7,30 a 8,29 ppm os picos característicos dos hidrogênios



aromáticos e nas regiões mais blindadas, 1,61 a 2,73 ppm, os hidrogênios cicloalquílicos. Os demais compostos também apresentaram deslocamentos químicos semelhantes o que comprova a existência dos compostos (MENDONÇA-JÚNIOR et al, 2011).

Figura 1 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ^1H do composto WM02

Em seguida são descritos, os resultados da interpretação dos espectros de RMN ^1H .

(E)-2-((2,4-diclorobenzilideno)amino)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila (**WM01**):
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ : 8,45 (1H, s); 7,91-7,96 (2H, m, $J = 6,8\text{Hz}$, H1, H5); 7,46 -7,94 (3H, m, $J = 6,8\text{Hz}$, H2-H4); 2,90 (4H, m, H6, H8) 2,39 - 2,50 (2H, m, H7).

(E)-2-((2,4-diclorobenzilideno)amino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila (**WM02**):
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ : 8,74 (1H, s, N=CH); 8,27 (1H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$); 7,41 (1H, d, $J = 2,0\text{ Hz}$); 7,32 (1H, dd, $J = 8,6, 1,2\text{ Hz}$); 2,64 – 2,73 (4H, m); 1,79 – 1,92 (4H, m).

(E)-2-((2,4-diclorobenzilideno)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-3-carbonitrila (**WM03**):
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ : 8,78 (1H, s); 8,29 (1H, d), $J = 8,6$ 7,44 (1H, d), $J = 2$ 7,34 (1H, dd), $J = 2$; $J = 8,6$; 2,78-2,85 (4H m); 1,85-1,90 (2H, m); 1,64-1,75 (4H, m).

(E)-2-((2,4-diclorobenzilideno)amino)-4,5,6,7,8,9-hexahidrocicloocta[b]tiofeno-3-carbonitrila (**WM04**):
8,78 (1H, s); 7,62 (1H, d, $J = 7,6\text{ Hz}$); 7,80 (1H, s); 8,14 (1H, d, $J = 7,2\text{ Hz}$); 1,39 (4H, s); 1,64 (4H, s); 2,75 (2H, s); 2,88 (2H, s);

Através desses espectros, podemos comprovar a estrutura química dos compostos assim como avaliar a sua pureza, demonstrando assim que a síntese resultou nos produtos desejados.

CONCLUSÃO

Foram sintetizados 4 derivados 2-aminotiofênicos substituídos com aldeídos clorados, apresentando rendimentos e graus de pureza satisfatórios (55 a 83%) caracterizando a rota sintética



como viável. Suas estruturas foram comprovadas por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN¹H), comprovando a existências das moléculas propostas. Seus coeficientes de Partição (LogP) variaram entre 5,98 e 7,23, não se enquadrando com ideais para moléculas candidatas a fármacos, que seria entre 2 e 5, porém existem inúmeros fármacos na clínica médica apresentam valores de Log de P acima dos valores desejados, além de que o grupo vem criando estratégias, através da tecnologia farmacêutica para melhorar a hidrossolubilidade dos mesmos.

REFERÊNCIAS

Baldwin, J.J.; Habecker, C.M.; Graham, S.L.; Halczenko, W.; Hartman, G.D.; Schwan, H.; Ponticello, G.S.; Shapard, K.L. *Thiophene sulfonamide antiglaucoma agents*. us patent n° 4,847,289; 11 de julho de 1989.

Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*. Porto Alegre: Artmed, 2001. 243 p.

Berge, J.; Jarvest, R. ; Frydrych, C.S.V. ;Guiles, J. ; Qiu, J. ; Tarasow, M.T.; bonini, C.; Chiumminto, L.; De Bonis, M.; Funicello, M.. Lupattelli, P. Cottrell, D. M.; Capers, J.; Salem, M. M.; Deluca-fracley, K.; Croft, S. L.; Werbovetz, K.A. *Antikinetoplastid activity of 3-aryl-5-thiocyanatomethyl-1,2,4-oxadiazoles*. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 12, n. 11, pp. 2815-2824, 2006

Bonini, C.; Chiumminto, L.; De Bonis, M.; Funicello, M.; Lupattelli, P. *Synthesis of a first thiophene containing analog of the HIV protease inhibitor nelfinavir*. *Tetrahedron Letters*, v. 45, pp. 2797-9, 2004.

Calligaro, D. O.; Fairhurst, J.; Hotten, T. M.; Nicholas A. Moore, N. A.; Tupper. D. E. *The Synthesis and Biological activity of some known and putative metabolites of the atypical antipsychotic agent olanzapine (Ly170053)*. *Bioor. Med. Chem. Lett.*, vol. 7, n. 1, p. 25-30, 1998.

Chakrabarti, J. K.; Horsman, L.; Totten, T. M.; Pullar, I. A.; Tupper, D. E.; Francesca C. Wright, F. C. *4-Piperazinyl-10H-thieno[2,3b-][1,5]benzodiazepines as potential neuroleptics*. *J. Med. Chem.* vol. 23, n.8, p.878-884, 1980.

Cruz, R. M. D. da. (2011). *Síntese, estudos espectroscópicos e bioensaios de Artemia salina para determinação da citotoxicidade de novos derivados 2- [(benzilideno)amino]-5,6,7,8-tetraidro 4H-ciclohepta[b]tiofeno-3- carbonitrila*. 89p. (Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas)–Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa–PB.

Chakrabarti, J. K.; Hotten, T. M.; Tupper, D. E. *2-Methyl-thienobenzodiazepine*. US Patent n° 5,229,382; 20 jul 1993.

Czaiza, V.; Tiez, H.J.; Schmalreck, A.; Sterry, W.; Schultze, W. *Antifungal susceptibility testing in chronically recurrent vaginal candidosis as basis for effective therapy*. *Mycoses.*, 43:45-0, 2000.



Dantanarayana, A.P.; Dean, T.R.; May, J.A. *Thiophene sulfonamides useful as carbonic anhydrase inhibitors*. US Patent n° 5,646,142; 8 de julho de 1997.

Durette, P.L.; Witzel, B.E.; Rupprecht, K.L.; Tischler, A.L.; Gallagher, T.F. *Anti-inflammatory and analgesic 3-hydroxybenzo(b)thiophene derivatives, compositions, and method of use therefor*. US Patent n° 4,663,344; 5 de maio de 1987.

Edwards, L. H. *Fungicidal 2-(N-haloalkylthiosulfonamido)-thiophenes*. US Patent n° 3,991,081; 9 nov. 1976.

Elbe, H.-D.; Assmann, L.; Tiemann, R.; Ecker, U.; Hanssler, G.; Dehne, H.-W. *Microbicidal compositions based on dibromo-thiophene-carboxylic acid derivatives*. US Patent n° 5,789,437; 4 agosto de 1998.

Eurkart, S.E.; Phillips, R.B.; Roush, D.M. *2-Substituted ethynyl thiophene pesticides*, US Patent n° 4,826,829; 2 de maio de 1989.

Ferreira, I. C. F. R.; Calhelha, R.C.; Estevinho, L.M.; Queiroz, M.-J.R.P. *Screening of antimicrobial activity of diarylamines in the 2,3,5-trimethylbenzo[b]thiophenes series: a structure-activity evaluation study*. Bioor. Med. Chem. Lett., v. 14, p. 5831-5833, 2004.

Gewald, K. *2-Amino-thiophene ausa-Oxo-mercaptanen und Methylenaktiven Nitrile*. Chem Ber. p. 3571-7, 1965.

Harrington, J.K.; Moore, G.L.; Gerster, J.F. *Thiophene derivatives*, US Patent n° 3,696,122; 3 de outubro, 1972.

Hirota, Y.; Shinhana, K.; Sato, K.; Wada, T. *Thiophene derivatives*, US Patent n° 4,454,131; 12 de junho de 1984.

Huang, Y.; Domling, A. *The Gewald multicomponent reaction*. Mol Divers. v.15, p.3- 33, 2011.

Madigan, M. T. *et al. Microbiologia de Brock*. 12. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1160 p.

Matsuo, M.; Tsuji, K.; Konishi, N.; Nakamura, K. *Thiophene derivatives*, US Patent n° 5,571,810; 5 de novembro de 1996.

Meng, Q.; Slassi, A.. Rakhit, S. *Thiophene-Tryptamine derivatives*, US Patent n° 5,770,742; 1998.

Mendonça Junior, F.J.B.; Lima-Neto, R.G.; de Oliveira, T.B.; Lima, M.C.A.; Pitta, I.R.; Galdino, S.L.; da Cruz, R.M.D.; de Araújo, R.S.A.; Neves, R.P. *Synthesis and evaluation of the antifungal activity of 2-(substituted-amino)-4,5-dialkyl-thiophene-3-carbonitrile derivatives*. Lat. Am. J. Pharm. 2011, 30, 1492–1499.

Montanari, C. A. *Química Medicinal: Contribuição e Perspectiva no Desenvolvimento da Farmacoterapi*. Química Nova, v. 18, p.56-64, 1995.



Monteiro, M. B. (2011). *Síntese, caracterização e avaliação do potencial Antifúngico e antibacteriano de novos derivados 2-amino-4,5,6,7,8,9-hexaidro-cicloocta[b]tiofeno-3-carbonitrila*. 80p. (Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas)–Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa–PB.

Nagai, S.; Yorie, T.; Sugiura, H.; Hibi, T.; Sato, K.; Wada, T.; Miyahara, M.; *Thiophene Derivatives*, US Patent n° 4,421,761; 20 de dezembro de 1983.

Nair, M. G.; Abraham, A. *Thiophene substitutes antitumor antifolates*. US Patent n° 5,260, 9 nov. 1993.

Oliveira, J. G. B. de.(2011). *Síntese, purificação, caracterização estrutural e avaliação da citotoxicidade de novos derivados de 2-[(benzilideno)amino]-5, 6-diidro-4H ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila em bioensaios de Artemia salina*. 45p. (Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas)–Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa–PB.

Puterová, Z.; Krutošíková, A.; Végh, D. *Applications substituted 2- aminothiophenes in drug design*. Nova Biotechnologica, [S.l.], v.9, n.2, p. 167-173, 2009.

Ram, V. J.; Atul Goel, P. K.; Shukla, A. K. A. *Synthesis of thiophenes and thieno[3,2 c]pyran-4-ones as antileishmanial and antifungal agents*. Bioor. Med. Chem. Lett., v. 7, n. 24, p. 3101-3106, 1997.

Ribeiro, F. F. (2011). *Síntese, caracterização e avaliação da citotoxicidade de novos derivados sintéticos 2-[(benzilideno)amino]-4,5,6,7-tetraidro-4h-benzo[b]tiofeno-3-carbonitrila frente à Artemia salina*. 81p. (Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas)–Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa–PB.

Sandmeier, R.; Seckinger, K. *Thiophene Derivatives*, US Patent n° 4,472,425; 18 de setembro de 1984.

Scott, L., et al., *Experimental Methodologies and Evaluations of Computer-Aided Drug Design Methodologies Applied to a Series of 2-Aminothiophene Derivatives with Antifungal Activities*. Molecules, 17, 2298-2315, 2012.

Shapiro, R. *Thiophene or Furan Herbicides*, US Patent n° 4,441,910; 10 de abril de 1984.

Shapiro, R. *Thiophene or furan herbicides*, US Patent n° 4,547,217; 15 de outubro de 1985.

Shapiro, R. *Thiophene or Furan Herbicides*, US Patent n° 4,639, 265; 27 de janeiro de 1987.

Sridhar, M.; Rao, R. M.; Baba, N. H. K.; Kumbhare R.M. *Microwave accelerated Gewald reaction: synthesis of 2-aminothiophenes*. Tetrahedron Letters. v. 48, pp.171–3172, 2007.



ISSN 1983-4209 – Volume 10 – Número 04 – 2014

Talley, J.J.; Bertenshaw, S.R.; Collins, P.W.; Penning, T.D.; Reitz, D.B.; Rogers, R.S. *3,4-Diaril thiophenes and analogs thereof having use as anti-inflammatory agents*. US Patent n° 7,030,153 B2; 18 de abril de 2006.