

Processos de Síntese para a Obtenção da Temozolomida, Importante Fármaco Antineoplásico para o Tratamento de Câncer Cerebral

Processes for Obtaining Temozolomide, an Important Antineoplastic Drug for the Treatment of Brain Cancer

Emerson Teixeira da Silva, Gabriel Fernandes de Andrade, Marcus Vinícius Nora de Souza*

Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**mvndesouza@gmail.com*

Submetido em 30/01/2021; Versão revisada em 25/03/2021; Aceito em 06/04/2021

Resumo

O câncer é uma doença de alta morbidade e mortalidade, acometendo todo o mundo sem distinção, com estimativa de aumento de sua incidência para os próximos anos. Acomete vários órgãos e sistemas, sendo de tratamento complexo e altamente custoso para os setores público e privado. Vários fármacos das mais variadas classes químicas são disponíveis para os mais diversos tipos de câncer, todavia todos de alto custo. A Temozolomida é um relevante fármaco utilizado na quimioterapia de câncer cerebral que tem apresentado bons resultados no tratamento, mas o seu preço é muito oneroso. Nessa revisão, os processos de obtenção da Temozolomida são descritos e avaliados, permitindo aferir que medidas ainda são exequíveis em seu processo de obtenção para que possa promover possível redução do custo no produto final.

palavras-chave: Temozolomida, câncer, síntese

Abstract

Cancer is a disease with high morbidity and mortality, affecting the whole world without distinction, with an estimated increase in its incidence for the coming years. It affects several organs and systems, being complex and highly costly to treat for the public and private sectors. Several drugs of the most varied chemical classes are available for the most diverse types of cancer, however all of them are expensive. Temozolomide is a relevant drug used in brain cancer chemotherapy that has shown good results in the treatment, but its price is very expensive. In this review, the processes for obtaining Temozolomide are described and evaluated, making it possible to assess that measures are still feasible in the process of obtaining, so that it can promote possible cost reduction in the final product.

Keywords: Temozolomide, cancer, synthesis

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença de alta morbidade e mortalidade, caracterizada por se apresentar de várias formas e acometer uma grande variedade de órgãos e sistemas (INCAa, 2020). Normalmente, a sua instalação é silenciosa e assintomática, o que a torna bastante peculiar no que tange ao seu diagnóstico e tratamento, uma vez que em casos numerosos a sua descoberta é feita quando a doença já está em estágio avançado, já acometendo outros órgãos (INCAa, 2020). Ditos populares a julgam como uma doença “oportunista, cruel e covarde”. Comumente a morte se dá de forma lenta e dolorosa.

O câncer é desencadeado pelo alto e desordenado crescimento das células do órgão afetado, o que pode levar à invasão de outros órgãos por células estranhas a esses, acarretando o agravamento da enfermidade em todos os sentidos (INCAa, 2020). As células para apresentarem este comportamento anormal têm que ter sofrido algum tipo de interferência em seu material genético, podendo ser um fator interno ou externo. Os fatores internos estão relacionados à própria predisposição genética intrinsecamente ligada à incorporação de defeitos gênicos hereditários ou a alguma disfunção nos diferentes estágios de replicação celular. Os fatores externos estão relacionados à interferência do meio ambiente através de constituintes quaisquer (químicos, luz, radiação e vírus) potencialmente carcinogênicos. Dependendo de sua agressividade, os diferentes tipos de câncer são conceituados em malignos ou benignos (INCAa, 2020).

A Organização Mundial da Saúde estimou para 2030 a incidência de cerca de 24 milhões de casos de câncer com 13 milhões de mortes em todo o mundo e 75 milhões de portadores, afetando principalmente pessoas de baixa e média renda (WHO, 2020). Em 2018, no mundo, ocorreram 18 milhões de casos novos e 9,6 milhões de óbitos. O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo (2,1 milhões) seguido pelo câncer de mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e

próstata (1,3 milhão) (BRAY, 2018). O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e está entre as quatro causas de morte prematura. Segundo a publicação *Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil* (INCAb, 2020) os dados apontam para uma ocorrência de mais de 620 mil casos de câncer entre 2020 e 2022, sendo os câncer de pele, próstata, cólon e reto, traqueia, brônquio e pulmão os mais incidentes entre os homens e os câncer de pele, mama, cólon do útero, cólon e reto os mais incidentes em mulheres. São esperados mais de 309 mil casos novos de câncer para o sexo masculino e mais de 310 mil para o feminino (INCAb, 2020).

O aumento da expectativa de vida da população, aliado ao crescimento tecnológico em todos os setores, expõe ainda mais os seres humanos aos fatores de risco desencadeadores de câncer, aumentando a incidência e promovendo um impacto extremamente significativo em curto e médio prazo, tanto no setor público quanto no privado. Estudos indicam que os gastos com câncer no Brasil aumentam exponencialmente, mesmo ainda estando abaixo do atendimento das necessidades (MÉDICE, 2018). Entre 2009 e 2015, os gastos somente com o tratamento aumentaram de 470 milhões para 3,3 bilhões de reais, sendo um crescimento de setes vezes em seis anos. Cerca de dois terços destes gastos estão relacionados à quimioterapia (MÉDICE, 2018). As despesas somente do INCA em 2020 foi em torno de 300 milhões de reais (INCA, 2020c).

A Portaria nº 2.048 de 3 de setembro de 2009, que define a Política Nacional de Atenção Oncológica, prevê abrangente controle do câncer, considerando várias vertentes, desde as ações profiláticas até a assistência de alta complexidade, integradas em redes. Tal ação tem o objetivo de reduzir a incidência e a mortalidade por câncer em todos os aspectos.

Diversidade estrutural dos principais fármacos anticâncer

Na Tabela 1 encontram-se exemplos da diversidade estrutural dos principais fármacos mais

utilizados na quimioterapia das mais variadas formas de câncer no Brasil (ANVISAa, 2020). Estão listados os representantes de classes obtidos por via sintética, excluídos os obtidos por semi-síntese e os diretamente obtidos por processos fermentativos ou extrativos. Encontram-se representantes para quase todas as classes químicas, como estruturas contendo o núcleo piridinamina, como o Imatinibe, o núcleo pirimidinona, como a Gencitabina, o núcleo triazina, como a Temozolomida, o núcleo fenantreno parcialmente hidrolisado, como o Fulvestranto, o núcleo da isatina, como o Sunitinibe, o núcleo da xantina, como a Fludarabina, o núcleo triazol, como o Anastazol, complexos de platina, como a Carboplatina, dentre outros. É interessante constatar que as estruturas destes compostos, em sua maioria, não são por demais complexas, sendo que um bom número é estruturalmente simples, como a Ifosfamida, a Citarabina, a Dacarbazina, a Hidroxiuréia, a Fluoruracila, etc. Apesar de não se ter necessariamente uma correlação entre a complexidade estrutural dos fármacos e a praticabilidade na obtenção desses, o menor número de etapas sintéticas para obtê-los é um fator amenizante quando se pensa em processos de síntese. Entretanto, estruturas menos complexas desses fármacos não significam menor preço do produto farmacêutico final. Por exemplo, o menor tratamento com a Dacarbazina (10 dias, ANVISAb, 2020), para o melanoma maligno metastático, empregando o medicamento com o menor preço no mercado nacional (Evodazin[®] 200 mg inj c/10 frascos, Preço de fábrica-PF sem ICMS), custa R\$ 814,37, isto quando não é necessário repetir este esquema a cada quatro semanas. Tal fármaco é relativamente antigo e sem proteção patentária.

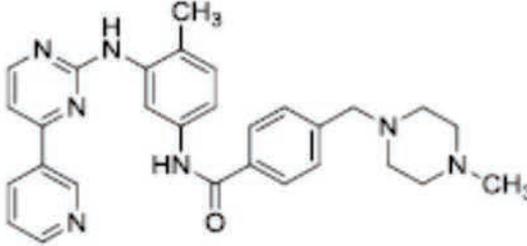
Dos vinte e dois fármacos listados na Tabela 1, a grande maioria (19) não são mais protegidos por patentes, sendo que para os fármacos Anastrozol, Carboplatina, Citarabina, Dacarbazina, Fluoruracila,

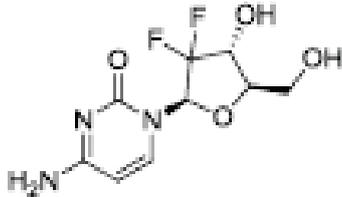
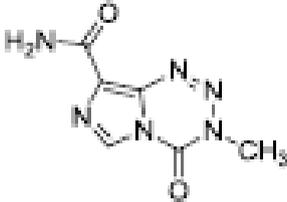
Fulvestranto, Gencitabina, Imatinibe, Irinotecano, Metotrexato, Pemetrexede, Tamoxifeno e Temozolomida, apresentam, pelo menos, cinco ou mais empresas produtoras para as suas formas farmacêuticas. O número de laboratórios farmacêuticos que comercializam medicamentos para esses fármacos é considerável, são trinta e oito. No passado, há cerca de dez anos, percebia-se claramente uma concentração na produção desses medicamentos. Atualmente, com a inserção de novas empresas nesse ramo, como a Accord, Farmarin, Mylan, Sun do Brasil, Cristália, e Nova Química, bem como o reforço nessa posição de outras empresas, tais como Blau, Libbs, Eurofarma e EMS, culminou, com a competitividade, numa redução sensível dos preços.

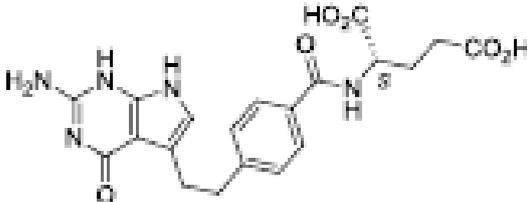
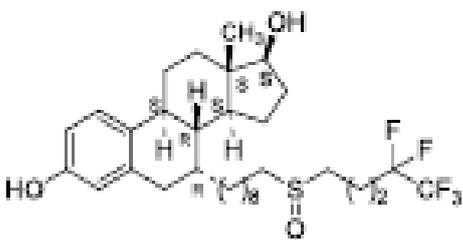
As empresas listadas na Tabela acima somente processam a formulação farmacêutica dos medicamentos listados, sem, no entanto, terem domínio da produção farmoquímica, onde ocorre a transformação química de um dado insumo químico em outro com maior valor agregado (há pouco tempo, a Cristália inaugurou uma planta farmoquímica oncológica no Brasil). Todavia, tradicionalmente, as margens de lucro do segmento farmacêutico são superiores às do setor farmoquímico (DA COSTA, 2014). Apesar de existir aproximadamente 490 empresas farmacêuticas no Brasil (SINDUSFARMA, 2017) foram identificadas somente 49 que atuam no ramo farmoquímico, sendo 20 produzindo produtos sintéticos (ANVISA, 2020c). A dependência de Insumos farmacêuticos importados é um grave fator que afeta a balança comercial nesse setor e que pode colocar em risco a saúde da população numa situação que promova desabastecimento (ALMEIDA, 2020). Cerca de 90% dos insumos farmacêuticos consumidos pelos laboratórios instalados no país são importados (ALMEIDA, 2020). Para mudar essa situação é necessário um forte investimento em Pesquisa aplicada e Inovação, com parcerias entre Universidades e Indústrias mais incentivo estatal.

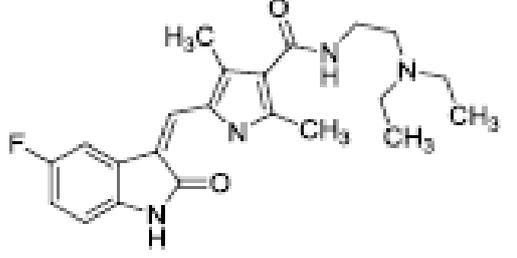
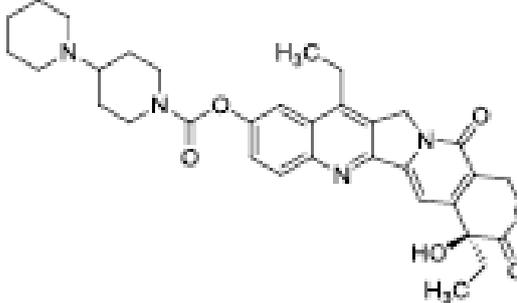
Tabela 1

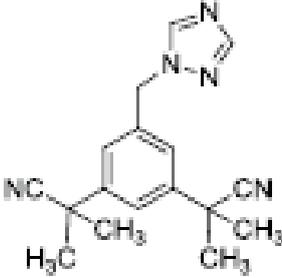
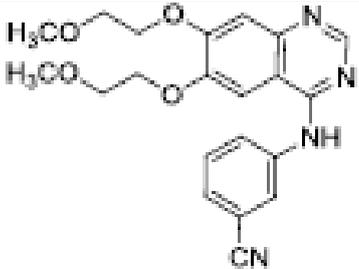
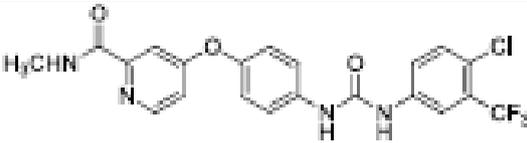
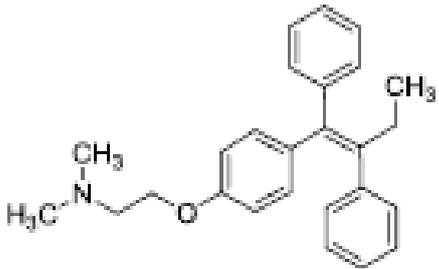
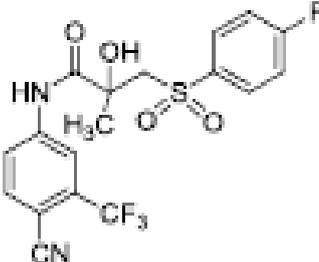
Exemplos da diversidade estrutural dos principais fármacos utilizados na quimioterapia do câncer no Brasil e seus fabricantes

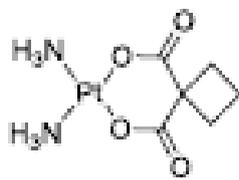
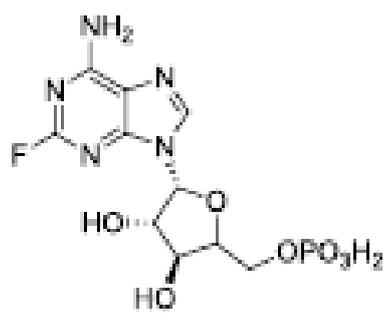
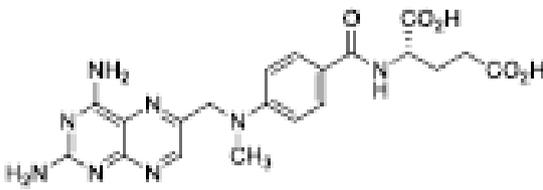
Fármaco	Estrutura (referente à base livre)	Uso principal (no Brasil)	Fabricantes (nomes comerciais) ^a
<p>Imatinibe</p>		<p>Leucemia mielóide crônica, leucemia linfoblástica aguda, tumores estomacais gastrintestinais (GIST)</p>	<p>Cristália (Genérico) EMS (Genérico, Glimatin[®]) Eurofarma (Genérico) Fiocruz (Genérico) IVB (Genérico) Legrand Pharma (Leuphila[®]) Novartis (Glivec[®]) Ranbaxy (Genérico) Sun do Brasil (Genérico, Pluto[®])</p>
			<p>Accord (Genérico, Genabix[®]) Bergamo (Gencix[®]) Blau (Genérico) Camber (Genérico, Hetgem[®]) Eli-Lilly (Gemzar[®]) Eurofarma (Genérico)</p>

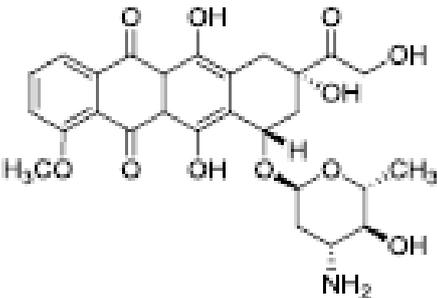
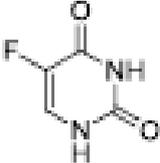
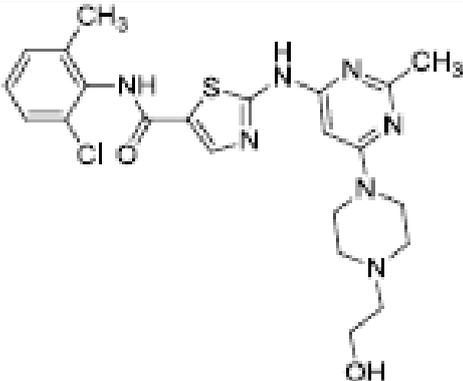
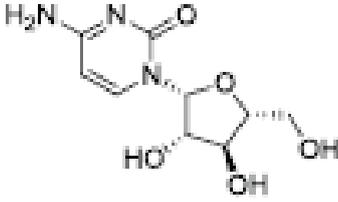
<p>Gencitabina</p>	 <p>The chemical structure of Gencitabina (gemcitabine) is a pyrimidine nucleoside. It consists of a pyrimidine ring with an amino group at the 2-position and a cytosine base at the 1-position. The 5-position of the pyrimidine ring is linked to a ribose sugar ring. The ribose sugar has a hydroxyl group at the 2' position and a hydroxymethyl group at the 3' position. The 4' position of the ribose sugar is substituted with two fluorine atoms.</p>	<p>Câncer de bexiga, mama pulmão e pâncreas</p>	<p>Farma Vision (Genérico) Famarin (Evozar[®]) Libbs (Genlibbs[®]) Mylan (Mytzar[®]) Sandoz (Gemcit[®]) Sun do Brasil (Emtaz[®]) Zodiac (Pamigen[®]) Zydus Nikkho (Genérico)</p>
<p>Temozolomida</p>	 <p>The chemical structure of Temozolomida (temozolomide) is a pyrimidine nucleoside. It consists of a pyrimidine ring with a methyl group at the 2-position and a cytosine base at the 1-position. The 5-position of the pyrimidine ring is linked to a ribose sugar ring. The ribose sugar has a hydroxyl group at the 2' position and a hydroxymethyl group at the 3' position. The 4' position of the ribose sugar is substituted with two fluorine atoms.</p>	<p>Glioma maligno, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme recém- diagnosticado, melanoma maligno metastático em estágio avançado</p>	<p>Bergamo (Temolida[®]) Eurofama (Genérico) Rambaxy (Telma[®]) Schering-Plough (Temodal[®], Genérico) Sun do Brasil (Temozod[®], Genérico) Zodiac (Zabrux[®], Genérico)</p>
			<p>Accord (Genérico, Pemtryx[®]) Bergamo (Genérico, Plexeden[®]) Blau</p>

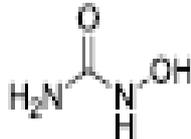
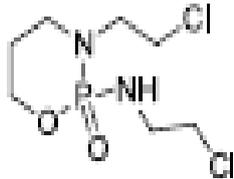
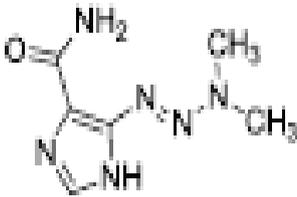
<p>Pemetrexede</p>	 <p>The chemical structure of Pemetrexede consists of a pyrimidopyrimidine ring system. A 4-aminopyrimidin-2(1H)-one ring is fused to a 5-membered imidazole ring. A propyl chain is attached to the 5-position of the imidazole ring, which is further connected to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is linked via a carbonyl group to a chiral center (C5) of a piperidine ring. The piperidine ring also has a carboxylic acid group (-CO₂H) attached to its C2 position.</p>	<p>Câncer de pulmão</p>	<p>(Genérico) Cristália (Mesotem[®]) Dr. Reddy's (Genérico) Eli Lilly (Alimta[®]) Eurofarma (Euroxym[®]) Glenmark (Genérico, Pemeglenn[®]) Libbs (Atred[®]) Sun do Brasil (Genérico, Sukhi[®])</p>
<p>Fulvestranto</p>	 <p>The chemical structure of Fulvestranto features a complex polycyclic steroid-like core. It includes a benzene ring with a hydroxyl group (-OH) at the para position. The core is substituted with a hydroxyl group (-OH) and a methyl group (-CH₃) on one of the rings. A side chain is attached to the core, containing a sulfonamide group (-SO₂-NH-) and a trifluoromethyl group (-CF₃) at the end.</p>	<p>Câncer de mama</p>	<p>AstraZeneca (Faslodex[®]) Dr. Reddy's (Genérico, Eranful[®]) Eurofarma (Seletiv[®], Genérico) Libbs (Poemmy[®]) Mylan (Genérico, Mylveston[®]) Sandoz (Genérico, Vequile[®]) Teva (Genérico, Supreniq[®])</p>

<p>Sunitinibe</p>	 <p>The chemical structure of Sunitinibe features a central benzimidazole ring system. It is substituted with a 4-fluorophenyl group at the 2-position, a methyl group at the 4-position, and a propylamino group at the 5-position. A propyl chain is attached to the nitrogen at the 3-position, which is further substituted with a methyl group.</p>	<p>Câncer renal</p>	<p>Wyeth (Sutent[®])</p>
<p>Irinotecano</p>	 <p>The chemical structure of Irinotecano is a complex molecule. It consists of a piperidine ring connected via a piperazine ring to a piperidine ring. This piperidine ring is linked to a quinoline ring system. The quinoline ring has a methyl group at the 2-position and a butyrate ester group at the 4-position. The butyrate group is further substituted with a hydroxyl group and a methyl group at the 3-position.</p>	<p>Câncer de cólon</p>	<p>Accord (Clonitecan[®], Genérico) Antibióticos do Brasil (Proto-itecan[®]) Bergamo (Trebyxan[®], Camptrix[®]) Blau (Genérico) Fresenius (Genérico) Eurofarma (Genérico) Famarin (Evoterin[®]) Glenmark (Genérico) Pifzer (Camptosar[®]) Teva (Tevairinot[®]) Wyeth (Camptosar[®], Irimac[®]) Zodiac (Tecnotecan[®])</p>
			<p>AstraZeneca (Arimidex[®]) EMS (Arazabi[®], Genérico) Eurofarma</p>

Anastrozol		Câncer de mama	(Genérico) Libbs (Anastrolibbs®) Sandoz (Genérico) Sun do Brasil (Anyal®, Genérico)
Erlotinibe		Câncer de pulmão	Sandoz (Genérico)
Sorafenibe		Câncer renal	Bayer (Nexavar®)
Tamoxifeno		Câncer de mama	AstraZeneca (Nolvadex®) Blau (Taxofen®, Genérico) EMS (Genérico, Tadfen®) Eurofama (Genérico) LQFA (Genérico) Nova Química (Genérico) Sandoz (Genérico)
Bicalutamida		Câncer de próstata	Accord (Bycal®, Genérico) AstraZeneca (Casodex®) Eurofama

			(Genérico)
Carboplatina		Câncer de ovário, cérvice uterina, pulmão, espinocelulares de cabeça e pescoço	Accord (Genérico) Blau (B-Platin®) Famarin (Evocarbo®) Libbs (Fauldcarbo®) Teva (Tevacarbo®) UCB Biopharma (Citoplatina®) Wyeth (Platamine CS®)
Fludarabina		Leucemia linfocítica crônica das células B	Famarin (Evoflubina®) Genzyme do Brasil (Fludara®) Libbs (Fludalibbs®)
Metotrexato		Neoplasias trofoblásticas gestacionais, leucemias linfocíticas agudas, câncer de pulmão, cabeça, pescoço, mama, ossos; leucemia meníngea, linfomas não- Hodgkin e linfoma de Burkitt	Accord (Hytas®) Blau (Genérico, Methotrexato®, MTX®) Libbs (Fauldmetro®) Pfizer (Miantrex CS®) Teva (Tevametho®) Zodiac (Tecnomet®)

<p>Epimubicina</p>	 <p>The structure shows a complex polycyclic system with a central benzene ring fused to a pyridone ring, which is further fused to a piperidine ring. It features a methoxy group (H₃CO), multiple hydroxyl groups (OH), a methyl group (CH₃), and an amino group (NH₂).</p>	<p>Câncer de mama, linfomas, sarcomas de partes moles, carcinoma gástrico, hepático, câncer de pâncreas, reto, pescoço, pulmão, ovário, bexiga e leucemias</p>	<p>Accord (Brecila[®], Genérico) Bergamo (Nuovodox[®]) Wyeth (Famomubicina[®]) Zodiac (Tecnomax[®])</p>
<p>Fluoruracila</p>	 <p>The structure is a pyrimidine ring with a fluorine atom (F) at the 5-position and carbonyl groups (C=O) at the 2 and 4 positions.</p>	<p>Câncer de reto, cólon, mama, estômago, pâncreas, fígado, útero, ovário e bexiga.</p>	<p>Accord (NeuGrast[®], Genérico) Bergamo (Genérico) Eurofama (Flusan[®]) Libbs (Fauldfluor[®]) Valeant do Brasil (Efurix[®])</p>
<p>Dasatinibe</p>	 <p>The structure is a complex heterocyclic molecule featuring a benzimidazole core, a thiazole ring, and a piperazine ring with a hydroxyethyl substituent.</p>	<p>Leucemia mielóide crônica, leucemia linfoblástica aguda</p>	<p>Bristol-Myers Squibb (Sprycel[®])</p>
<p>Citarabina</p>	 <p>The structure shows a pyrimidine ring with an amino group (H₂N) at the 4-position and a carbonyl group (C=O) at the 2-position, attached to a ribose sugar ring.</p>	<p>Leucemia aguda não linfocítica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crônica, incluindo leucemia de alto risco, leucemia refratária e</p>	<p>Accord (Cytos[®], Genérico) Blau (Citarax[®]) Libbs (Fauldcita[®]) Mylan (Genérico) Wyeth</p>

		leucemia recidivante aguda.	(Aracytin [®])
Hidroxicarbamida (Hidroxiureia)		Leucemia mielocítica crônica resistente e melanoma	Bristol-Myers Squibb (Hydrea [®]) EMS (Tepev [®] , Genérico)
Ifosfamida		Câncer de mama, ovário, pulmão, testículo pâncreas, partes moles, rim e linfomas	Baxter (Holoxane [®]) Eurofama (Genérico) Famarin (Evolox [®]) S Libra do Brasil (Lifos [®])
Dacarbazina		Melanoma maligno metastático	Bergamo (Genérico) Blau (Genérico) Eurofama (Dacarb [®]) Famarin (Evodazin [®]) Fresenius (Asercit [®]) Libbs (Fauldacar [®])

Característica Estrutural da Temozolomida

Tanto a Temozolomida como a Dacarbazina são fármacos pertencentes à classe das imidazo-triazinas, que foram concebidas após intensas modificações estruturais em triazinas e triazenos, conhecidas há tempos por terem propriedades antitumorais (Figura 1; STEVENS et al., 1984; LUNT et. al., 1987; LUNT et al., 1993; STEVENS e NEWLANDS, 1993; NEWLANDS et al., 1997). São agentes alquilantes de bases nitrogenadas do DNA, apresentando em suas estruturas três átomos de nitrogênio adjacentes que são responsáveis por suas propriedades. Apresentam comportamentos químicos e físico-químicos muito similares (MARCHESI et al., 2007).

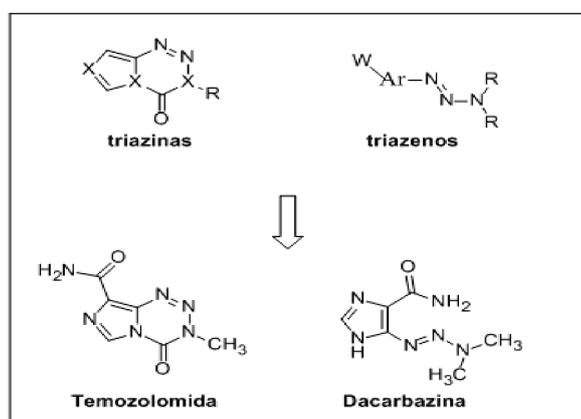


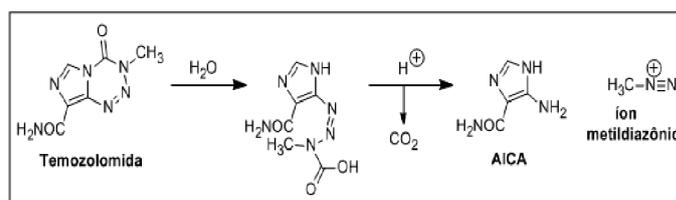
Figura 1: Gênese dos Fármacos Temozolomida e Dacarbazina

A Temozolomida, sintetizada inicialmente em 1984 (STEVENS et al., 1984), ingressou na terapêutica nos EUA em 1999, e em 2000 em outros países (VILLANO, SEERY e BRESSLER, 2009).

No Brasil, a Temozolomida é indicada para o tratamento de gliomas malignos (câncer cerebral), como o glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, recidivante ou progressivo, após terapia padrão. Seu principal uso é no tratamento do glioblastoma multiforme recém-diagnosticado em combinação com radioterapia e em adjuvância posterior, além de ser também indicado para tratar pacientes com melanoma maligno metastático em estágio avançado. A Temozolomida é comercializada no Brasil na forma de cápsulas gelatinosas duras e pó

liofilizado para solução injetável por seis empresas farmacêuticas (ANVISA, 2020).

O mecanismo de ação é devido a propriedade quelante que apresenta, após sua estrutura sofrer hidrólise espontânea no meio biológico (plasma). Assim, é liberado uma molécula extremamente reativa, o íon metildiazônio (Esquema 1) que atua metilando o DNA, especificamente os resíduos *N*¹ e *N*⁷-adenina e *O*⁶-guanina. Tal ação acaba por impedir a multiplicação celular (MARCHESI et al., 2007).



Esquema 1. Hidrólise da Temozolomida *in vivo*

Há cerca de dez anos, somente a Shering comercializava a Temozolomida no Brasil, sendo que, atualmente, são seis empresas. Mesmo com a concorrência atual, o custo da aquisição da Temozolomida ainda é alto, apesar de já ter tido uma redução absoluta nos preços. O menor preço atual de fábrica no Brasil, entre todos os fornecedores, são (sem impostos): R\$ 88,68 (apresentação contendo 5 cápsulas de 5 mg), R\$ 350,56 (apresentação com 5 cápsulas de 20 mg), 1.752,91 (com 5 de 100 mg), 2.442,14 (com 5 de 140 mg), 3.177,40 (com 5 de 180 mg), 4.294,71 (com 5 de 250 mg) (ANVISA, 2020b). O tratamento de um paciente com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado é feito utilizando a dose de 74 mg/m² ao dia por seis semanas (42 dias) concomitantemente à radioterapia, seguida de quatro semanas de descanso e, depois, administração adjuvante por seis ciclos de 28 dias cada (5 dias de tratamento e 23 de descanso). A dose inicial é de 150 mg/m² uma vez ao dia, no primeiro ciclo, até doses de 200 mg/m² ou mais ou menos para 100 mg/m² nos demais ciclos, dependendo do quadro do paciente (ANVISA, 2020a). Os 42 dias de tratamento com Temozolomida de um adulto (70 Kg equivalentes

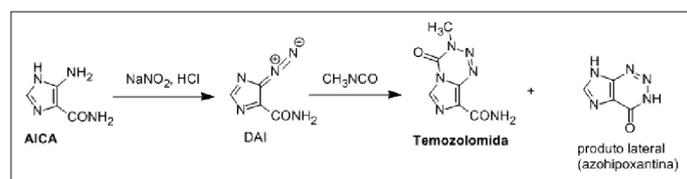
a 1,76 m²) custam R\$ 20.438,79 (uma cápsula de 100 mg + uma cápsula de 20 mg + duas cápsulas de 5 mg por dia). O custo de Temozolomida em cada um dos seis ciclos da fase adjuvante para a menor dose (100 mg/m²), após quatro semanas do encerramento da fase com radioterapia, é de R\$ 3.177,40 aproximadamente (uma cápsula de 180 mg por dia/5 dias). Os quarenta e dois dias mais os seis ciclos de tratamento custam no total R\$ 39.503,19, sem levar em conta os impostos (ANVISA, 2020b).

O emprego da Temozolomida tem evidenciado leves vantagens no tratamento de certos tipos de gliomas, com relação a qualidade de vida do paciente e facilidade na administração (WICK e WINKLER, 2018). Alternativas em tratamentos sempre foi uma questão muito almejada na terapêutica.

PROCESSOS DE OBTENÇÃO DA TEMOZOLOMIDA

Os processos de síntese para obtenção da Temozolomida, normalmente relatados na literatura, descrevem o uso da 5(4)-amino-4(5)-carboxamida-imidazol, denominado AICA (produto de hidrólise *in vivo* do Fármaco, Esquema 1) como material de partida, geralmente não explicitando como preparar tal material (Esquema 2; STEVENS et al., 1984; WANG et al., 1995; WHEELHOUSE et al., 1995; BROWN et al., 2002; PALLE, MARATHE e MANDA, 2007; SRINIVAS, RAO e KANKAN, 2008). Sua primeira síntese foi realizada sem dar-se conta de suas promissoras propriedades antitumorais, culminando posteriormente, em diversos estudos nesse sentido. Tal síntese foi realizada com a diazotização de AICA, com nitrito de sódio em meio ácido, para o diazoimidazol (DAI) formado, e isolado, ser tratado com isocianato de metila em diclorometano e fornecer a Temozolomida após ciclização por longo período de tempo (20 dias), mas com alto rendimento (> 90%), (Esquema 2; STEVENS et al., 1984). Uma das dificuldades descritas, em trabalhos posteriores com essa primeira síntese, foi a formação considerável de um indesejável subproduto na última etapa,

especialmente quando o diazocomposto é estocado por longo período (WANG et al., 1995; Esquema 2). Tal produto lateral é decorrente da participação do grupo carboxamida livre que possibilita a ciclização intramolecular, formando uma azohipoxantina. O isocianato de metila utilizado é caro, altamente perigoso e difícil de manipular, sendo tóxico e explosivo. Esse foi o responsável por um grave incidente numa planta fabril da empresa estadunidense Union Carbide Corporation na Índia em 1984, o que ficou conhecido como o maior desastre Industrial da história, ceifando cerca de 8.000 vidas (MARTINS, 2016).



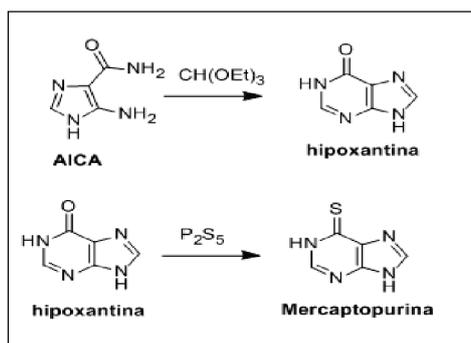
Esquema 2. Síntese clássica da Temozolomida a partir de 5(4)-amino-4(5)-carboxamida-imidazol

Métodos de síntese do intermediário 5(4)-amino-4(5)-carboxamida-imidazol (AICA)

Antes de abordar propriamente todos os processos de obtenção descritos para a Temozolomida, alguns métodos de síntese do principal intermediário 5(4)-amino-4(5)-carboxamida-imidazol (AICA) serão demonstrados.

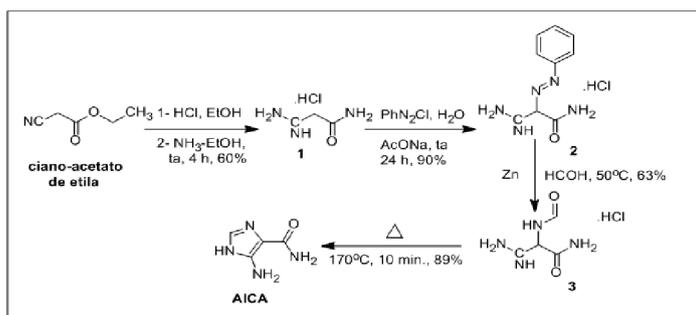
Como já dito, a maioria dos procedimentos descritos para a obtenção do fármaco estudado utiliza AICA como material de partida já preparado/produzido. AICA é conhecido como precursor *in vivo* das purinas na síntese *de novo* de ácidos nucleicos (MARCHESI et al., 2007). Diversos trabalhos relatam sua preparação, muito embora apresentem muitas dificuldades, como o uso de reagentes perigosos, como HCN, e onerosos (HATANO, ITOU e TAKASE, 2004; SHIBASAKI et al., 2004; KUO, 2002; RICHTER, LOEFFLER e TAYLOR, 1960). Apresenta disponibilidade comercial, mas é razoavelmente caro (cerca de R\$ 5.000,00/Kg em média, visto pelos fornecedores disponíveis no

Scfinder, <https://scifinder.cas.org/scifinder/>). Tal intermediário é de suma relevância, uma vez que também é utilizado para a síntese de purinas e de compostos bioativos, como na obtenção da hipoxantina. (Esquema 3, RICHTER, LOEFFLER e TAYLOR, 1960). Essa, por sua vez, pode ser convertida à Mercaptopurina, outro fármaco anticâncer muito utilizado na terapêutica (FUNAHASHI, et al., 2007; Esquema 3).



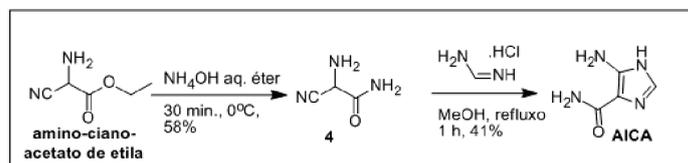
Esquema 3. Exemplo de obtenção de hipoxantina e Mercaptopurina

Procedimento que permite alcançar o intermediário chave AICA, que se mostrou atraente e aplicável em larga escala, além dos apresentados no próximo tópico (Esquema 9), utilizou-se o cianoacetato de etila como material de partida (Esquema 4, SHAW e WOOLLEY, 1949). Tal reagente é de baixo custo, disponível em diversos fornecedores e bastante seguro. Tal processo permitiu a obtenção de AICA em somente 4 etapas, em bom rendimento global, utilizando reagentes acessíveis. Sua síntese é apresentada no Esquema 4, sendo ajustada experimentalmente também por outros pesquisadores (MONTGOMERY et al., 1959). Tal processo foi utilizado nos estudos iniciais para a obtenção das imidazo-triazinas (SHEALY, KRAUTH e MONTGOMERY, 1962).



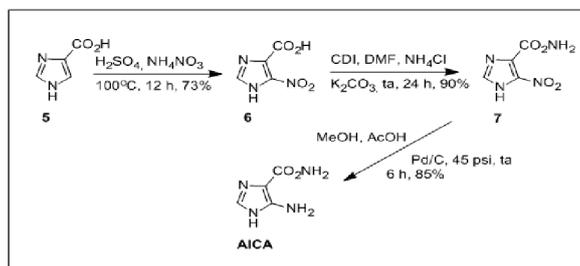
Esquema 4: Obtenção do intermediário chave AICA a partir de cianoacetato de etila

Outra rota presente na literatura e bem interessante, podendo ser adaptada para larga escala, utilizou um composto derivado do material de partida do esquema 4, o amino-cianoacetato de etila (COOK, HEILBRON e SMITH, 1949; Esquema 5). A formamidina, envolvida no processo na última etapa, tem limitados fornecedores, mas pode ser eficientemente obtida a partir de triorto-formato de etila e amônia (TAYLOR, EHRHART, e KAWANISI, 1966). Tal rota sintética pode ainda aproveitar o material de partida da rota anterior (Esquema 4), uma vez que o amino-ciano derivado pode ser obtido a partir de cianoacetato de etila como descrito (LOGEMANN e SHAW, 1980; CHENG e LIGHTNER, 1999).



Esquema 5: Obtenção de AICA a partir de amino-cianoacetato de etila

Um procedimento que permitiu o uso do núcleo imidazólico já construído e comercialmente disponível, utilizou o ácido 4-imidazol-carboxílico **5** como material de partida (Esquema 6; JAIN et al., 2001). Nessa rota sintética, com apenas 3 etapas, AICA foi obtido em bom rendimento global com o uso de reagentes viáveis e acessíveis, em escala de grama, podendo tal rota ser otimizada.



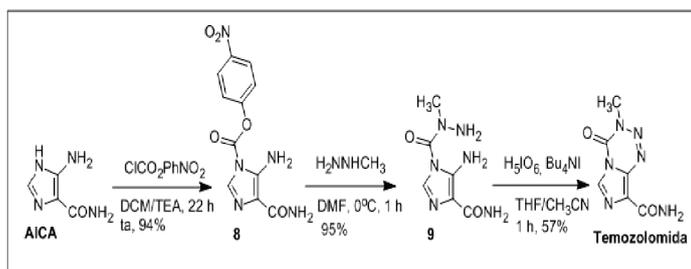
Esquema 6. Obtenção de AICA a partir de ácido 4-imidazol-carboxílico

Métodos alternativos para a obtenção da Temozolomida, com ou sem uso de AICA

Abaixo, os métodos de obtenção da Temozolomida são revisados, com ou sem uso do intermediário AICA, em que processos alternativos foram executados a fim de contornar os problemas

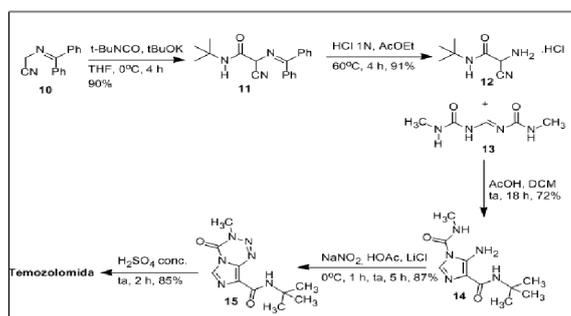
associados à sua preparação. Tais inconvenientes referem-se ao uso do inapropriado e muito tóxico reagente isocianato de metila e formação do indesejável produto lateral, a azohipoxantina.

A fim de contornar o uso do isocianato de metila, evitar a formação do intermediário diazo de AICA e melhorar o processo, na rota descrita na patente original da Sherig (KUO, 2002, Esquema 7, ou KUO, 2005), AICA foi acilado com cloroformato de *p*-nitrofenila, regioselectivamente, para formar o carbamato **8** (Esquema 7). Tal reação foi feita numa mistura de diclorometano (DCM) e trietilamina (TEA), à temperatura ambiente, por 22 horas, para resultar no referido intermediário em 94%. Posteriormente, foi feito reagir com metil-hidrazina em DMF a 0°C por uma hora para levar à formação do precursor **9** em 95%. O derivado hidrazínico **9** resultante foi oxidado e ciclizado com ácido periódico (H_5IO_6), na presença de iodeto de tetrabutil-amônio (Bu_4NI), numa mistura de THF/ CH_3CN por uma hora à temperatura ambiente. Assim sendo, após purificação cromatográfica, a Temozolomida foi obtida em 57% de rendimento (Esquema 7). Srinivas, Rao e Kankan (2008) descreveram uma modificação nessa última etapa, na qual, sob condições de diazotização, eles usaram ácido acético (AcOH) e nitrito de sódio ($NaNO_2$) na presença de Cloreto de lítio (LiCl). Nessas condições, a Temozolomida foi obtida em rendimentos entre 43 a 65%, com adição reversa do reagente de diazotização e uso de extração contínua. Não houve necessidade de purificação cromatográfica como descrito. (Patente CN 2012-10303798 descreveu essa última etapa de ciclização também com essas condições de diazotização utilizando $NaNO_2$ /AcOH na presença de LiCl).



Esquema 7. Obtenção da Temozolomida via uso de metil-hidrazina

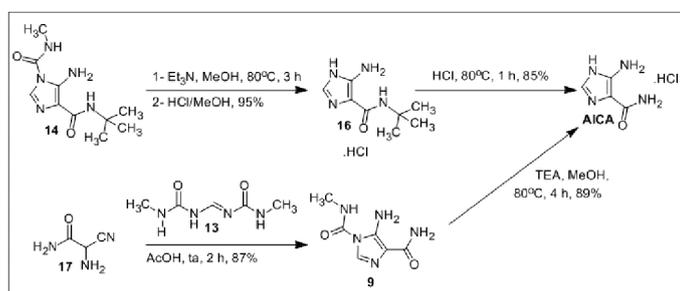
Em descrição de uma outra patente do mesmo grupo acima (KUO, MAS e HOU, 2002; Esquema 8; ou KUO, MAS e HOU, 2006), numa das rotas discriminadas, o anel imidazólico da Temozolomida é construído de forma a obtê-lo com o grupo carboxamida protegido com o grupo *tert*-butila (Esquema 8), considerado um grupo volumoso que impediria a formação de produto lateral indesejado, a azohipoxantina. A difenil-imina **10**, preparada como descrito (O'DONNELL e POLT, 1983) reagiu com isocianato de *tert*-butila na presença de *tert*-butoxido de potássio em THF a 0°C por 4 horas para proporcionar a ciano-imina **11** em 90%. Em seguida, o grupo difenila foi removido com HCl dissolvido em acetato de etila, a 60°C por 4 horas, proporcionando a amina **12**, na forma de cloridrato, em 91%. Tal sal foi submetido a reação com a diureia **13**, preparada como descrito (WHITEHEAD, 1953), em ácido acético à temperatura ambiente por 18 horas. A amino acetamida **14** foi obtida em 72% de rendimento e convertida ao precursor da Temozolomida **15**, após diazotização e ciclização com $NaNO_2$ em meio ácido na presença de LiCl (87%). A Temozolomida foi obtida em 85% de rendimento após a remoção do grupo *tert*-butila empregando ácido sulfúrico por duas horas à temperatura ambiente. Com exceção dessa última etapa, feita em escala de grama, todas as outras foram feitas em escala de centigrama.



Esquema 8. Síntese da Temozolomida a partir da difenil-imina 10

Nessa mesma descrição de patente acima (KUO, MAS e HOU, 2002b), os autores também relataram a formação de AICA a partir do intermediário anteriormente obtido **14**, o qual foi tratado com trietilamina em MeOH a 80°C por 3 horas, levando

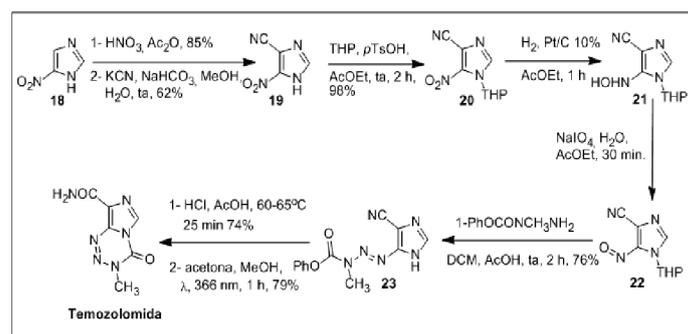
a obtenção do precursor **16**, na forma de cloridrato, em 95% de rendimento (Esquema 9). O radical *tert*-butila de **16** foi removido em meio ácido de HCl a 80°C por 1 hora, para levar à formação de AICA na forma de sal cloridrato em bom rendimento (85%). A outra forma descrita para obter AICA foi a partir do produto comercial amino-ciano-acetamida **17**, que reagiu com a diuréia **13** levando à obtenção do intermediário **9**, após reação em ácido acético por 2 horas à temperatura ambiente. AICA, então, foi obtido em 89%, após tratamento do mencionado precursor com trietilamina em metanol por 4 horas a 80°C. Todas as etapas foram feitas em escala de centígrama.



Esquema 9. Obtenção de AICA, precursor da Temozolomida, por duas rotas distintas

Wanner e colaboradores descreveram a síntese do referido fármaco (WANNER e KOOMEN, 2002; Esquema 10) a partir do nitro-imidazol **18** em uma rota de 8 etapas. O derivado nitro-ciano **19** foi produzido após nitração de **18** com subsequente substituição com cianeto de potássio (KCN) na presença de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) em metanol à temperatura ambiente, em 53%, nessas duas etapas. O nitro-ciano **19** foi *N*-protegido com tetraidropirano (THP), a fim de aumentar a sua solubilidade, em acetato de etila por 2 horas em 98% de rendimento, fornecendo assim **20**. Esse intermediário foi submetido à hidrogenação, sob Pt/C em acetato de etila, e parcialmente oxidado com periodato de sódio (NaIO₄) em uma mistura de H₂O-acetato de etila, sem presença de catalisador de transferência de fase, para formar o nitroso derivado **22** que não foi isolado. Em tal foi incorporada a cadeia triazínica por intermédio do reagente fenil-metil-carbazato que reagiu numa mistura de diclorometano e AcOH, à temperatura

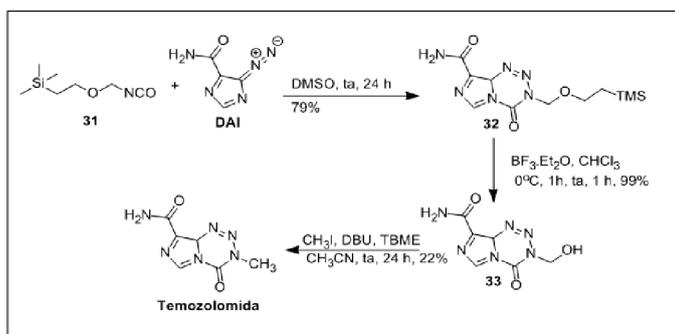
ambiente por 2 horas, para levar à obtenção de **23** em 76% de rendimento (a partir de **20**). O grupo ciano de **23** foi hidrolisado com HCl/AcOH por 25 min. a 60-65°C para formar a carboxamida livre, sendo o produto ciclizado após isomerização da cadeia triazínica sob influência de uma fonte luminosa. Tal ciclização só se procedeu quando houve a conversão do isômero *E* para o *Z*, levando à formação da Temozolomida em 58%, nessas duas etapas. Toda a rota sintética foi feita em escala de grama, sendo o produto final obtido em milígrama.



Esquema 10. Obtenção da Temozolomida a partir do nitro-imidazol **18**

Wang et al. (1997a) descreveram três possíveis métodos de preparar o almejado fármaco (Esquema 11). O amino-ciano-imidazol **24** foi preparado a partir de AICA pelo tratamento com POCl₃ como descrito (Shealy e O' Dell, 1975 *apud* WANG et al., 1997a). Tal foi transformado, após diazotização clássica com NaNO₂ em meio ácido de HCl a 0°C por 2 horas e tratamento com isocianato de metila em DMSO a 25°C por 24 horas, no ciano-derivado **26**, a ciano-temozolomida, em 43% após esses dois passos. Posterior hidrólise do grupo ciano com HCl 10 M a 60°C por 2 horas, levou à obtenção da Temozolomida em 65% de rendimento. Por outro lado, partindo-se da diureia **13**, e ao reagir-la com amino-malononitrila, em ácido acético à temperatura ambiente, os autores obtiveram a ciano-amida **25** em 78% de rendimento. Esse intermediário foi transformado na ciano-temozolomida em 23%, após tratamento com NaNO₂ e ácido acético a 25°C por uma hora e meia. Por sua vez, AICA também pôde ser transformado eficientemente no intermediário **9** em 92% de rendimento, após reação com o isocianato de metila em acetonitrila na presença

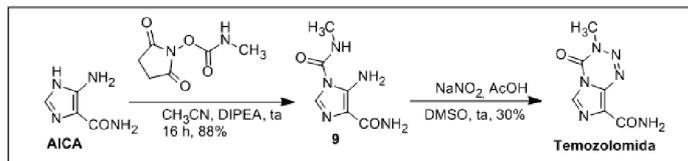
Em descrição feita por Stevens e colaboradores num depósito de patente internacional, (STEVENS et al., 2009) o grupo demonstrou a obtenção de diversos análogos da Temozolomida utilizando variados isocianatos alquílicos e aromáticos, possuindo diversos radicais. Em tal trabalho, a Temozolomida foi feita partindo do trimetilsilil-etoximetil isocianato **31** (Esquema 14). A reação desse reagente com DAI em DMSO à temperatura ambiente, forneceu o respectivo produto ciclizado **32**, após 24 h em 79% de rendimento. A desproteção do TMS com BF_3 -eterato, por duas horas, forneceu o respectivo álcool **33** em 99% de rendimento. Esse intermediário, nas condições de alquilação com iodeto de metila, em CH_3CN , na presença de DBU, sofreu decomposição fornecendo a nortemozolomida *in situ* que foi alquilada com o iodeto de metila. Assim sendo, a Temozolomida foi obtida em 22% após 24 horas de reação (Esquema 14; ver também COUSIN, STEVENS e HUMMERSONE, 2012). Todas as reações foram feitas em escala de grama.



Esquema 14. Obtenção da Temozolomida via isocianato siliado

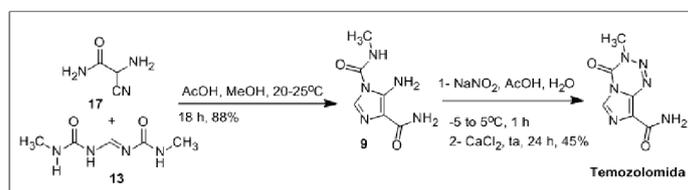
Em outra descrição de Patente (TURCHETTA et al., 2010; Esquema 15), o intermediário precursor, a amino-uréia **9** foi formada a partir da reação do conhecido intermediário chave (AICA) com *N*-metil-carbamato de succinimidila em acetonitrila, na presença de DIPEA, a 25°C por 16 horas. O intermediário metil-uréia **9** foi obtido em 88% de rendimento e ciclizado em condições clássicas, empregando NaNO_2 e AcOH em DMSO, para obter a Temozolomida em 30% de rendimento. O aumento de rendimento do precursor foi descrito com essa alternativa, porém, da mesma forma que observado

anteriormente, ocorreu a formação do produto lateral azohioxantina, afetando o rendimento. A formação de **9** foi feita em escala de centigrama e o produto final obido em escala de grama.



Esquema 15. Obtenção da Temozolomida via emprego de *N*-metil-carbamato de succinimidila

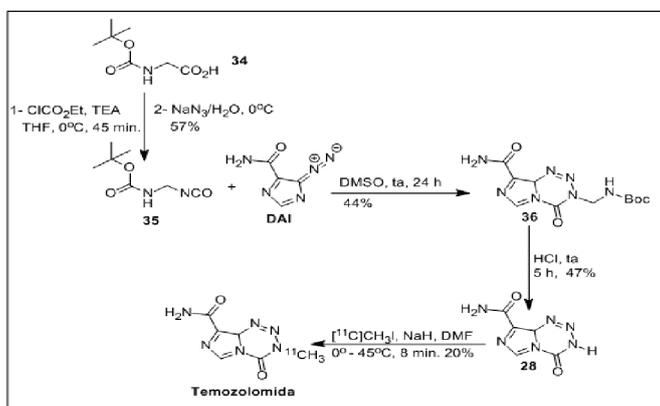
Bhirud et al. (2010) descreveram numa patente o uso e formação do intermediário precursor, a amino-uréia **9**, para obter a Temozolomida (Esquema 16). O composto **9** foi obtido como no Esquema 9, a partir da ciano-amida **17** e a diuréia **13**, sendo que nesse caso adicionou-se metanol ao meio e o produto foi obtido em 88% de rendimento. O precursor foi diazotizado pelas condições clássicas, seguido da ciclização efetuada na presença de CaCl_2 por 24 horas à temperatura ambiente. Assim, a Temozolomida foi obtida em 45% de rendimento em escala de grama.



Esquema 16. Ciclização de **9** à Temozolomida na presença de cloreto de cálcio

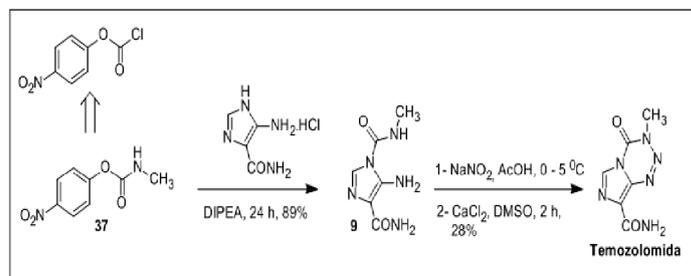
Uma Patente de 2012 descreveu a preparação da Temozolomida (LEE & WEI, 2012) com a geração *in situ* do isocianato de metila através da reação de cianato de sódio com sulfato de dimetila em diclorobenzeno sob aquecimento de 160°C. Tal reagente formado reage com o azoimidazol DAI em DMF à temperatura ambiente, obtendo-se assim, a Temozolomida em 80% de rendimento em escala de quilograma. Fu, Li e Chen (2012) descreveram a obtenção do isocianato de metila *in situ* a partir da decomposição de cloreto de carbamoíla em meio básico, bem como Narode et al. (2013).

Moseley et al. (2012) descreveram a obtenção de Temozolomida marcada para fins de estudo de seu mecanismo de ação e biodistribuição (Esquema 17). O átomo marcado foi o carbono da metila ligada ao anel triazênico. Nessa síntese, o azoimidazol DAI reagiu com o isociano-metilcarbamato de *tert*-butila **35**, preparado a partir da glicina *N*-protegida **34** em duas etapas em 57% de rendimento. A reação com o isocianato foi feita em DMSO à temperatura ambiente levando à formação do produto ciclizado e protegido **36** em 44% de rendimento (ver também COUSIN, STEVENS e HUMMERSONE, 2012). Esse intermediário foi *N*-desprotegido, com HCl à temperatura ambiente por 5 horas, para levar à obtenção do precursor nortemozolomida **28**, anteriormente obtido, em 47% de rendimento (HUMMERSONE e COUSIN, 2011). A metilação com iodeto de metila marcado foi efetuada, com NaH em DMF a 0-45°C, fornecendo assim, após oito minutos, o fármaco isotopicamente marcado (Esquema 17, MOSELEY et al., 2012). Todas as reações foram feitas em escala de grama.



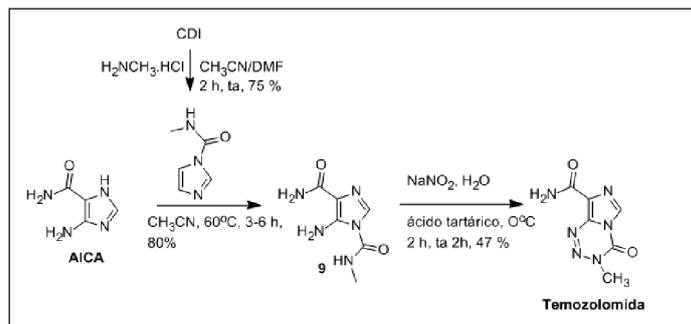
Esquema 17. Radiosíntese da Temozolomida

Vetukuri et al. (2016) descreveram a formação inicial do 4-nitrofenil-metilcarbamato **37** objetivando a sua reação com o AICA, formando assim, a conhecida amida-ureia **9** em 89% de rendimento (Esquema 18). Esse intermediário foi diazotizado, nas condições clássicas, fornecendo o fármaco em 28% de rendimento, após ciclização na presença de CaCl₂ em DMSO (Esquema 18; ver também Rapolu et al. 2018).



Esquema 18. Formação da Temozolomida via 4-nitrofenil-metilcarbamato 37

Pacheco et al. (2018) elaboraram um processo em que AICA reage com *N*-metil carbamoilimidazol em acetonitrila a 60°C, por até 6 horas, para a formação do intermediário carbamoil-AICA **9** em 80% de rendimento (Esquema 19). Foi descrito que *N*-metil carbamoilimidazol, sólido fácil de se manipular, pode ser obtido a partir de carbonildiimidazol (CDI) e cloridrato de metilamina numa mistura de acetonitrila e DMF em 75% de rendimento, após duas horas à temperatura ambiente. A Temozolomida foi obtida em 47% de rendimento, nesse mesmo tempo e temperatura, pelo tratamento de *N*-metil carbamoil-AICA **9** com NaNO₂ em meio aquoso na presença de ácido tartárico. As reações foram feitas em escala de grama.



Esquema 19. Preparação da Temozolomida via uso de carbonildiimidazol

CONCLUSÃO

A Temozolomida é um fármaco que permite, por ser administrado oralmente, fácil adesão dos pacientes ao tratamento que a utiliza. Estudos têm evidenciado benefícios no seu emprego, com relação às nitrosoureas, no tratamento de gliomas. O seu acesso, no entanto, ainda é dificultado pelo preço que apresenta no mercado. Contudo, ainda há espaço para

melhorias no seu processo de síntese que permite impactar positivamente o custo do produto final.

Todos os métodos de obtenção da Temozolomida apresentam algum problema de ordem sintética que impede de obtê-la de forma eficiente, embora existam procedimentos que conseguem contornar sérios problemas inicialmente encontrados, como a manipulação do reagente isocianato de metila. Em certos casos, a formação do produto lateral azohioxantina, pode ser amenizado pelo correto acondicionamento do intermediário diazoimidazol DAI, bem como o controle experimental nas reações que a utilizam, como temperatura em torno de 25°C, DMSO como solvente e a ordem de adição dos reagentes quando da sua preparação. A presença desse produto lateral é uma constante nos processos que empregam DAI, mas devida purificação, incluindo recristalização do produto final, a elimina completamente.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, H. Covid-19 expõe dependência do Brasil em remédios importados-Química Fina *in* **Química e Derivados**, Rio de Janeiro, ano LV, n. 617, p.34-37, 2020.

ANVISAa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas**. Anvisa, Ministério da Saúde. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>>. Acesso em: 12 de out. 2020.

ANVISAb, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de Preços de Medicamentos**. Anvisa, Ministério da Saúde. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>>. Acesso em: 12 de out. 2020.

ANVISAc, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Revisão Anual das Inspeções em Farmoquímicas Nacionais**, Período de revisão: 2019. Anvisa, Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/211json-file-1>>. Acesso em: 12 de out. 2020.

BHIRUD, S.B. et al. **Improved Process for Preparing**

Temozolomide, WO 2010/140168 A1, 2 jun 2010, 09 dec 2010.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BROWN, G. D. et al. Antitumor Imidazotetrazines. 40.1 Radiosyntheses of [4-11C-Carbonyl]- and [3-N-11C-Methyl]-8-carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (Temozolomide) for Positron Emission Tomography (PET) Studies. **J Med Chem**, Washington, vol. 45, p. 5448-5457, 2002.

CHENG, L. J.; LIGHTNER, D. A. Synthesis of Cyanopyrroles. **Synth**, Cambridge, p.46-48, 1999.

COOK, A. H.; HEILBRON, I.; SMITH, E. Azole Series XVII. Preparation and Cyclization Reactions of Aminocynoacetamide. **J Chem Soc**, Washington, p.1440-1442, 1949.

COUSIN, D.; STEVENS, M.F.G.; HUMMERSONE, M.G. Antitumor imidazotetrazines. Synthesis and chemistry of 4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide (nortemozolomide): an intermediate for the preparation of the antitumor drug temozolomide and analogs, avoiding the use of isocyanates. **MedChemComm**, Cambridge, vol.3, n.11, p.1419-1422, 2012.

Da COSTA, J.C.S. et al. Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva. **Rev Eletron de Comun Inf Inov Saúde**, Rio de Janeiro, vol.8, n.4, p.443-460, 2014.

CREDIT CHEMWERTH PHARMACEUTICAL CO., Ltd (CH) FU, L.; LI, X.; CHEN, G. **A process for preparing temozolomide**. CN 2011-10105917, 12 set. 2012, 26 abr, 2012.

FUNAHASHI, Y. et al. **Nitrogen-Containing Aromatic Derivatives**. US 7253286 B2, 18 abr. 2003, 7 ago. 2007.

PHARMINOX LTD. (UK) HUMMERSONE, M.G.; COUSIN, D. **Process for preparation of nortemozolomide and analogs thereof**. WO 2011107726, 25 feb 2011, 9 set 2011.

INCAa. Instituto Nacional do Câncer. **O que é câncer?**

- Inca, Ministério da Saúde. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/> >. Acesso em: 10 out. 2020.
- INCAb. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2020**. Inca, Ministério da Saúde. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/introducao> >. Acesso em: 10 out. 2020.
- INCAc. Instituto Nacional do Câncer. **Despesas**. Inca, Ministério da Saúde. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/acesso-a-informacao/despesas> >. Acesso em: 10 out. 2020.
- JAIN, M.L. et al. A Facile Synthesis of [N1,NH₂-¹⁵N₂]-, [N3,NH₂-¹⁵N₂]-, and [N1,N3,NH₂-¹⁵N₃]-Labeled Adenine. **J Org Chem**, Washington, vol.66, p.6472-6475, 2001.
- SHERING PLOUGH CORP. (US) KUO, S-C. **Synthesis of Temozolomide and Analogs**. WO 02/057268 A1, 16 jan. 2002, 25 jul. 2002.
- SHERING PLOUGH CORP. (US) KUO, S-C; MAS, J. L.; HOU, D. **Synthesis of Temozolomide and Analogs**. US 20020095036A1, 16 jan. 2002, 18 jul. 2002.
- SHERING PLOUGH CORP. (US) Kuo, S-C. **Synthesis of Temozolomide and Analogs**. US 6844434, 16 jan. 2002, 18 jan. 2005.
- SHERING PLOUGH CORP. (US) Kuo, S-C; Mas, J.L.; Hou, D. **Synthesis of Temozolomide and Analogs**. US, 7087751, 16 jan. 2002, 8 ago. 2006.
- FORMOSA LABORATORIES INC. (Taiwan). LEE, M-J; WEI, C-P, **Process for Preparing Temozolomide**. US 0108811 A1, 28 oct 2010, 03 Mai 2012.
- LOGEMANN, F. I.; SHAW, G. Improved Syntheses of Ethyl α -amino- α -cyanoacetate and α -amino- α -cyanoacetamide. **Chem Ind**, Chichester, p.541-542, 1980.
- LUNT, E. et al. Antitumor Imidazotetrazines. 14. Synthesis and Antitumor Activity of 6- and 8-Substituted Imidazo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazinones and 8-substituted Pyrazolo[5,1-*d*]- 1,2,3,5-tetrazinones. **J Med Chem**, Washington, vol.30, p.357-366, 1987 e referências citadas.
- CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY Ltd (UK) LUNT, E. et al. **Tetrazine Derivatives**. US 5260291, 18 oct. 1991, 11 sept. 1993.
- MARTINS, B.S. Revisitando o desastre de Bhopal: os tempos da violência e as latitudes da memória. **Sociol**, Porto Alegre, vol. 18, n°43, p.116-148, 2016.
- MARCHESI, F. et al. Triazene Compounds: Mechanism of Action and Related DNA Repair Systems. **Pharmacol Res**, Amsterdam, vol.56, p.275-287, 2007.
- MÉDICI, A. **Custos do tratamento do câncer no Brasil: como melhorar o foco**. Portal Hospitais Brasil. Disponível em: <<https://portalhospitaisbrasil.com.br/artigo-custos-do-tratamento-do-cancer-no-brasil-como-melhorar-o-foco>>. Acesso em: 12 de out. de 2020.
- MONTGOMERY, J.A. et al. Convenient Synthesis of 4(5)-amino-5(4)-imidazolecarboxamide Hydrochloride. **J Org Chem**, Washington, p.256-257, 1959.
- MOSELEY, C. K. et al. An Efficient and Practical Radiosynthesis of [¹¹C]Temozolomide. **Org Lett**, Washington, v.14, n.23, p. 5872-5875, 2012.
- CADILA HEALTHCARE LIMITED (INDIA) NARODE, S. D. et al. **Improved processes for the preparation of temozolomide**. IN 2012MUOO162, 18 jan 2012, 19 jul. 2013.
- NEULANDS, E. S. et al. Temozolomide: a Review of its Discovery, Chemical Properties, Pre-clinical Development and Clinical Trials. **Cancer Treat Rev**, Amsterdam, v.23, p.35-61, 1997.
- CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICO FARMACÊUTICOS Ltda (Brazil) PACHECO, O.C. et al. **Processo para a Preparação da Temozolomida e de um Intermediário**. BR102016029945-4 A2, 20 dez 2016, 17 jul 2018.
- O'DONNELL, M.J.; POLT, R.L. A Mild and Efficient Route to Schiff Base Derivatives of Amino Acids. **J Org Chem**, Washington, vol. 47, p.2663-2666, 1982.
- DR. REDDY'S LABORATORIES INC. (EUA) PALLE, R. V.; MARATHE, A. M.; MANDA, A. **Process for Preparing Temozolomide**. US 2007225496 A1, 18 Jul. 2006, 27 set. 2007.
- RAPOLU, R.K. et al. An Alternate and Scalable Process for the Synthesis of Temozolomide. **Heterocycl Lett**, Jaipur, vol. 8, n. 2, p. 325-331, 2018.
- RICHTER, E.; LOEFFLER, J.E.; TAYLOR, E.C. Studies in Purine Chemistry. VIII. A Convenient Synthesis of Hypoxanthines and Adenines. **J Am Chem Soc**,

- Washington, vol.82, p.3144-3146, 1960.
- SHAW, E. WOOLLEY, D.W. A New and Convenient Synthesis of Aminoimidazole Carboxamide. **J Biol Chem**, Baltimore, p.89-93, 1949.
- NIPPON SODA CO. LTD. (Tokyo) SHIBASAKI, H. et al. **Processes for the Preparation of 4(5)-amino-5(4)-carboxamidoimidazoles and Intermediates Thereof**. US 6797828 B1, 20 set. 2000, 28 set. 2004.
- SINDUSFARMA, Sindicato das Indústrias Farmacêuticas, **Perfil da Indústria Farmacêutica e aspectos relevantes do setor**. Informativo 2017. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/Perfil_IF2017.pdf>.
- CIPLA LIMITED (ÍNDIA) SRINIVAS, P.L.; RAO, D.R.; KANKAN, R. N. **Process for Preparation of Temozolomide and Analogs**. WO 2008038031 A1, 28 set. 2007, 3 abr. 2008.
- STEVENS, M.F.G. et al. Antitumor Imidazotetrazines. 1. Synthesis and Chemistry of 8-Carbamoyl-3-(2-chloroethyl) imidazo 5[1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one, Novel Broad-spectrum Antitumor Agent. **J Med Chem**, Washington, v.27, p.196-201, 1984, e referências citadas.
- STEVENS, M.F.G.; NEWLANDS, E. S. From Triazines and Triazenos to Temozolomide, **Eur J Cancer**, Part A, Oxford, vol.29A, p.1045-1047, 1993.
- PHARMINOX LIMITED (UK) STEVENS, M.F.G. et al. **3-substituted-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-D]-1,2,3,5-tetrazine-8-carboxylic Acid amides and their use**, International Application WO 2009/077741 A2, 16 dec. 2008, 25 jun 2009.
- TAYLOR, E.C.; EHRHART, W.A.; KAWANISI, M. Formamidine Acetate, **Org Synth Coll**, vol.46, p.39-40, 1966.
- TAKASE, M.; HATANO, M.; ITOU, Y. **Process for Preparation of N-(2-amino-1,2-dicyanovinyl) Formamidine Derivatives**. PCTWO 2004035529, 2004.
- TURCHETTA, S. et al.. **Process for Preparing Temozolomide**, European Patent Application, EP 2151442A2, 22 jul. 2009, 10 fev. 2010.
- GRANULES INDIA LIMITED (INDIA). VETUKURI, P.R.V.N.K.V. et al. **Preparation of Temozolomide**. IN201641044499, 27 dec. 2016, 29 jun. 2018.
- VILLANO, J. L.; SEERY, T. E.; BRESSLER, L. R. Temozolomide in Malignant Gliomas: Current Use and Future Targets, **Cancer Chemother Pharmacol**, Berlin, v. 64, p. 647-655, 2009.
- WANNER, M. J.; KOOMEN, G-J. A New Synthesis of Temozolomide. **J Chem Soc, Perkin Trans I**, Cambridge, p.1877-1880, 2002.
- WANG, Y.; STEVENS, M.F.G. Synthetic studies of 8-carbamoylimidazo-[5,1-D]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one: a key derivative of antitumor drug temozolomide. **Bioorg Med Chem Lett**, Oxford, vol.6, n.2, p.185-188; 1996.
- WANG, Y. et al. Antitumor Imidazotetrazines. 35. New Synthetic Routes to the Antitumor Drug Temozolomide, **J Org Chem**, Washington, vol. 62, p.7288-7294, 1997. (a)
- WANG, Y et al.. New Route to the Antitumor Drug Temozolomide, but not Thiotemozolomide. **Chem Commun**, Cambridge, p.363-364, 1997. (b)
- WANG, Y. et al. Antitumor Imidazotetrazines. Part 33. New Syntheses of the Antitumor Drug Temozolomide Using 'Masked' Methyl Isocyanates, **J Chem Soc, Perkin Trans I**, Cambridge, p. 2783-2787, 1995.
- WANG Y.; STEVENS, M.F.G.; THOMSON, W. Alternative Synthesis of the Antitumor Drug Temozolomide Avoiding the Use of Methyl Isocyanate. **J Chem Soc, Chem Comm**, Cambridge, p.1687-1688, 1994.
- WHEELHOUSE, R.T. et al. Antitumor Imidazotetrazines. Part 31. The Synthesis of Isotopically Labelled Temozolomide and a Multinuclear (¹H, ¹³C, ¹⁵N) Magnetic Resonance Investigation of Temozolomide and Mitozolomide, **J Chem Soc, Perkin Trans I**, Cambridge, p. 249-252, 1995.
- WHITEHEAD, C.W. The reactions of orthoesters with ureas. A new synthesis of pyrimidines. **J Am Chem Soc**, Washington, vol. 75, p.671-675, 1953.
- WHO, 2020. Organização Mundial da Saúde, **Cancer Tomorrow**, Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>>. Acesso em: 10 out. 2020.
- WICK, W; WINKLER, F. Regimen of Procarbazine, Lomustine and Vincristine versus Temozolomide for gliomas, **Cancer**, v. 124, n. 13, p. 2674-2678, 2018.