

Empagliflozina, Inibidor do SGLT2 no Tratamento da Diabetes do Tipo 2

>
Catarina Gamito
Chiara La Guidara
João R. Costa*

Empagliflozin, SGLT2 Inhibitor in the Treatment of Diabetes Type 2. *The discovery of empagliflozin, commercialized as Jardiance®, revolutionized the global anti-diabetes drug market, being one of the most potent and selective drugs for treating diabetes mellitus type 2, a chronic metabolic disease considered as a major public health problem worldwide. By acting as an inhibitor of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), this drug reduces renal reabsorption of glucose and increases urinary glucose excretion. Furthermore, Jardiance® represents the only diabetes treatment approved by FDA to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults. This review describes the development of empagliflozin, from its target identification to commercialization, including the synthetic process, pharmacokinetics and the pharmacodynamics.*

A descoberta da empagliflozina, comercializada como Jardiance®, revolucionou o mercado global de fármacos antidiabéticos, sendo um dos fármacos mais potentes e seletivos para o tratamento da diabetes mellitus do tipo 2 (DMT2), uma doença metabólica crónica considerada um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo. Ao atuar como inibidor do co-transportador de sódio-glucose 2 (SGLT2), este fármaco reduz a reabsorção renal de glucose e aumenta a sua excreção urinária. Além disso, o Jardiance® representa o único tratamento para diabetes aprovado pela FDA para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em adultos. Neste artigo de revisão é descrito o desenvolvimento da empagliflozina, desde a identificação do alvo até à comercialização, incluindo o processo de síntese, a farmacocinética e a farmacodinâmica.

Introdução

A diabetes e as suas complicações são preocupações relevantes de saúde pública, atingindo proporções epidémicas em todo o mundo [1]. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo são afetadas pela diabetes, a maioria vivendo em países de baixo e médio rendimento, e 1,5 milhões de mortes são diretamente atribuídas a esta doença, anualmente. Tanto o número de casos quanto a prevalência da diabetes têm aumentado constantemente nas últimas décadas [2]. Entre os países europeus, Portugal tem a segunda maior prevalência padronizada de diabetes, com cerca de 13,3% da população portuguesa com idade entre os 20 e os 79 anos sofrendo desta doença, o que corresponde a mais de um milhão de indivíduos, de acordo com dados do Observatório Nacional da Diabetes [3].

A diabetes *mellitus* é um distúrbio metabólico caracterizado por níveis elevados de glucose no sangue, que ocorre quando o pâncreas não produz

insulina suficiente ou quando a insulina não funciona eficientemente no corpo devido a mecanismos de resistência [1]. A insulina é uma hormona peptídica que regula a glucose no sangue e o efeito mais comum, ao longo do tempo, da diabetes descontrolada, chamada de hiperglicemia, traduz-se em graves complicações de saúde a nível do coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e sistema nervoso [2].

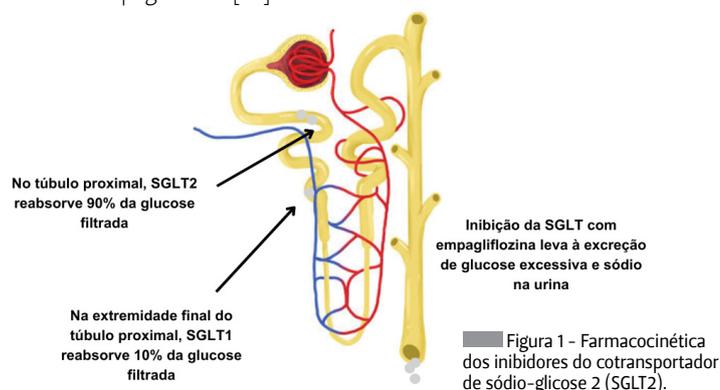
Segundo a OMS [4] e a Associação Americana de Diabetes (ADA) [5], a diabetes pode ser classificada em quatro grupos principais: diabetes *mellitus* do tipo 1 (DMT1), diabetes *mellitus* do tipo 2 (DMT2), diabetes gestacional e outros tipos mais específicos de diabetes. A DMT1 é também conhecida como diabetes juvenil, sendo uma das doenças crónicas mais comuns na infância [6]. A DMT1 é causada pela destruição autoimune das células β pancreáticas, mediada por células T, resultando numa deficiência absoluta em insulina. A DMT2 é caracterizada pela desregulação do metabolismo de proteínas, hidratos de carbono e

lípidos devido à secreção comprometida de insulina ou à resistência à hormona, podendo ser também uma combinação de ambas. Entre os diferentes tipos de diabetes, a DMT2 é a mais prevalente e representa mais de 90% dos casos [1].

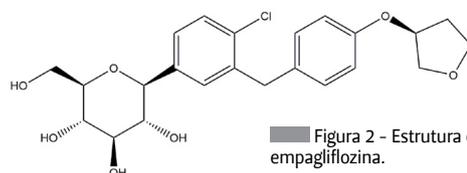
O mercado global de fármacos antidiabéticos, dominado principalmente por grandes empresas farmacêuticas como a Novo Nordisk (Dinamarca), Sanofi (França), Eli Lilly (EUA) e Merck (EUA), é estimado em US\$ 73,46 mil milhões em 2024 [7]. Atualmente, diversos agentes hipoglicêmicos são comercializados para o tratamento da DMT2, além da insulina, incluindo biguanidas (e.g., metformina), tiazolidinadionas (e.g., pioglitazona), inibidores da dipeptidil peptidase-IV (DPP-4) (e.g., alogliptina), inibidores da α -glucosidase (e.g., miglitol), glinidas (e.g., repaglinida), inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2) (e.g., empagliflozina, canagliflozina) e sulfonilureias (e.g., glicazida) [1]. Mais detalhadamente, os inibidores do SGLT2 entraram oficialmente no mercado em 2013 com a aprovação da canagliflozina pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, seguida da dapagliflozina e da empagliflozina em 2014 [8]. No entanto, a florizina, um composto natural isolado em 1835 da casca de árvores frutíferas, foi reconhecida como o primeiro inibidor de SGLT descoberto [1]. Apesar deste composto ter desempenhado um papel importante na elucidação do mecanismo de absorção renal da glucose e como prova inicial do SGLT2 como um alvo para diabetes, foi superado por análogos sintéticos mais seletivos, como a empagliflozina, que apresentaram maior potência, tempo de meia-vida mais longo e melhor biodisponibilidade oral [8,9].

Em geral, o mecanismo de ação comum de todos os inibidores de SGLT2 consiste em reduzir a hiperglicemia inibindo o SGLT2 [1] (Figura 1). Nos rins de indivíduos saudáveis, a D-glucose é filtrada nos glomérulos e completamente reabsorvida pelos túbulos proximais, de modo que a concentração de glucose no filtrado glomerular não exceda a capacidade de recuperação renal [1]. Graças ao transporte mediado por SGLT2 e SGLT1, quase toda a glucose filtrada é reabsorvida nos túbulos proximais, embora o SGLT2 seja responsável por aproximadamente 90% dessa reabsorção [1]. Por outro lado, pacientes com DMT2 apresentam maior expressão e atividade de SGLT2 e, conseqüentemente, a reabsorção de glucose ocorre a níveis acima do normal, o que contribui para a manutenção da hiperglicemia na corrente sanguínea [1]. Nesse contexto, os inibidores de SGLT2 providenciam uma estratégia não dependente de insulina que minimiza os níveis de açúcar no sangue, impedindo a reabsorção renal de glucose e promovendo a excreção urinária de glucose (UGE, do inglês *Urinary Glucose Excretion*). Além do controlo de glucose, os inibidores de SGLT2 estão associados à perda de

peso, à redução da pressão arterial e não aumentam o risco de hipoglicemia [10].



A empagliflozina (Figura 2) é um inibidor potente e seletivo do SGLT2 para o tratamento da DMT2 em adultos, que está aprovado na Europa, nos EUA e em outros mercados [11]. Em 2016, a FDA aprovou uma nova indicação para o Jardiance® (empagliflozina) na redução do risco de morte cardiovascular em pacientes adultos com DMT2 e doença cardiovascular [12]. Em contraste com outros conhecidos inibidores de SGLT2, como a luseogliflozina [13], a ipragliflozina [14], a canagliflozina [15] e a dapagliflozina [16], a empagliflozina é o primeiro fármaco para DMT2 aprovado para usos adicionais e o único princípio ativo para DMT2 que até à data mostrou fornecer benefício cardiovascular em ensaios clínicos [16,17].



O objetivo deste artigo é fornecer uma visão completa sobre a empagliflozina, delineando as etapas mais importantes, desde a descoberta do fármaco até à sua entrada no mercado.

Farmacodinâmica

A fração glicosídica da empagliflozina liga-se ao sítio de ligação da glucose no hSGLT2, como observado na Figura 3. É fácil observar as diferentes interações entre os grupos hidroxilo que compõem a fração glicosídica, enquanto a fração de aglicona se liga maioritariamente à região extracelular do recetor. O C2-OH da fração glicosídica estabelece ligações de hidrogénio com N75 e E99, assim como interações eletrostáticas com K321. Por sua vez, E99 interage eletrostaticamente com K321 levando a um maior estreitamento do sítio de ligação. Por outro lado, C3-OH estabelece ligações de hidrogénio com o grupo carbonilo da cadeia principal de F98, bem como interação eletrostática com a cadeia

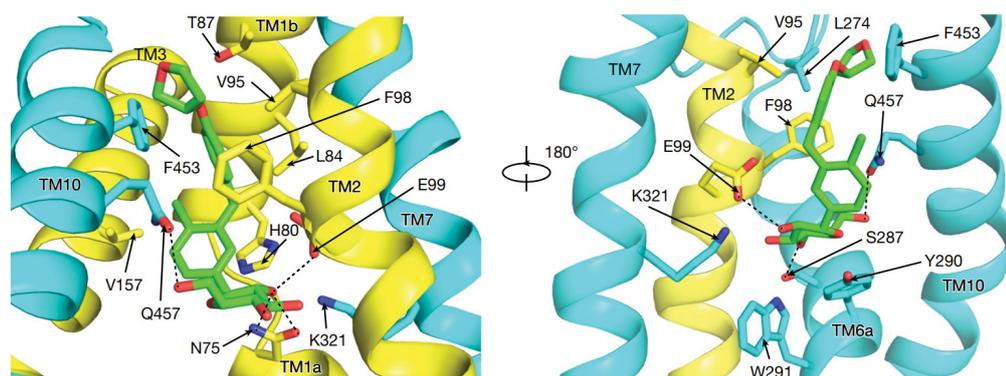


Figura 3 - Interações entre a empagliflozina e o hSGLT2. A empagliflozina e os resíduos interatuantes estão representados como sticks. As ligações por pontes de hidrogénio putativas estão representadas a tracejado. À direita está a imagem rodada 180°. Adaptado da referência [18].

lateral de W291. Estes grupos foram considerados os mais importantes, uma vez que são necessários para a atividade dos inibidores do hSGLT2. A falta destes grupos na 2-desoxi-D-glucose e na 3-desoxi-D-glucose impede o seu transporte. Além disso, é importante observar a alta seletividade dos sítios de ligação à configuração estereoquímica, determinante para a atividade biológica, comprovada pelo facto de que outros açúcares não são transportados pelo hSGLT1 ou hSGLT2. Uma mudança na estereoquímica resulta em disposições espaciais menos propícias a interações fármaco-alvo, conduzindo a uma diminuição da atividade biológica. Os restantes grupos hidroxilo, C4-OH e C6-OH, estabelecem ligações de hidrogénio com S287 e Q457, respetivamente [18].

Com base na aglicona da florizina com um grupo fenilo, diversas moléculas foram desenvolvidas por vários autores, com foco na exploração de outras regiões de ligação. No caso da empagliflozina, o grupo fenilo substituído com cloro estabelece interações de empilhamento π com H80, enquanto o grupo fenilo adjacente faz uma interação de empilhamento π "T-shaped" e interações hidrofóbicas com F98 e V95, L84 e F453, respetivamente. O oxigénio que conecta o tetra-hidrofurano e o grupo fenilo interage por ponte de hidrogénio com T87 e por meio de interações hidrofóbicas com F98 e L274. Nyu *et al.* realizaram mutações em F98 e F453 (ambos fenilalaninas) para alaninas e descobriram que não só reduzem a atividade inibitória da empagliflozina em hSGLT2, como também prejudicam a inibição na captação de glucose-1-NB-DG (um análogo de glucose fluorescente usado em estudos *in vivo*) pelo hSGLT2 [18]. Foi sugerido que a seletividade da empagliflozina para o SGLT2 resulta das funções importantes de V95, V157 e L283, que, quando mutados para os resíduos correspondentes de hSGLT1, reduzem a potência da empagliflozina. O mecanismo de inibição pela empagliflozina também é caracterizado pela interação entre os domínios transmembranares TM1, TM2, TM6 e TM10 envolvidos nos mecanismos de acesso (*rocking-bananas*), bloqueando o transportador na conformação aberta para fora [18]. Este bloqueio

resulta no aumento da concentração de sódio na mácula densa (células sensíveis à concentração de NaCl), levando à ativação de recetores de adenosina provocando a vasoconstrição das arteríolas aferentes e, conseqüentemente, reduzindo a hiperfiltração glomerular (responsável por danos renais) recorrente em pacientes com DMT2 (apesar de proteger o córtex renal, podem danificar estruturas medulares) [19]. Um benefício cardiovascular indireto foi verificado, apesar de não ser totalmente compreendido o mecanismo pelo qual ocorre. Numa das possibilidades, o aumento de corpos cetónicos em circulação leva a uma maior função mitocondrial que, por sua vez, origina maior produção de ATP e uma melhor capacidade de contração ventricular. A redução do sódio em circulação provoca maior vasodilatação, assim como uma melhor função endotelial coronária. Foi verificado que os inibidores hSGLT2 reduzem a atividade do permutador de sódio hidrogénio 1 (NHE-1; do inglês *Sodium/Hydrogen Exchanger-1*) prevenindo que haja uma elevada concentração de sódio nos cardiomiócitos relacionada com uma alteração da biofísica da contração muscular devido ao aumento do *stress oxidativo* em cardiomiócitos e células endoteliais. Verifica-se também uma redução da inflamação por ativação moderada do inflamassoma NLRP3 (do inglês *NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*) [19].

Embora não estejam completamente esclarecidos os potenciais mecanismos responsáveis pelo benefício cardíaco, assume-se que a perda de peso resultante da secreção de glucose na urina induz a diminuição do excesso de tecido adiposo epicardial (inibindo a libertação de agentes pro-inflamatórios), levando a uma diminuição da rigidez arterial e da fibrose miocárdica [19].

Estudo de potenciais inibidores

Neste artigo, faz-se a revisão do estudo da relação estrutura-atividade (SAR, do inglês *structure-activity relationship*) de vários C-glucósidos com anéis heterocíclicos e seus derivados, tendo em conta a potência de inibição (IC_{50} - concentração de inibidor necessária para inibir em 50% a atividade biológica),

assim como a seletividade dos mesmos, obtida pela razão dos IC_{50} entre hSGLT2 e hSGLT1. Para melhor facilidade de comparação das mudanças estruturais e consequente impacto na atividade biológica, foi estruturado o modelo *Markush* (Figura 4). Os resultados obtidos estão compilados na Tabela 1.

Diversos autores verificaram que a presença de grupos metilo, metoxilo, etoxilo em R^1 levam a uma melhor potência, tal como a uma maior seletividade para hSGLT2 [14,15,20,21]. Porém, comprovou-se também que grupos mais volumosos apresentam maior seletividade para hSGLT1. Quando nenhum substituinte foi usado, verificou-se uma maior seletividade para

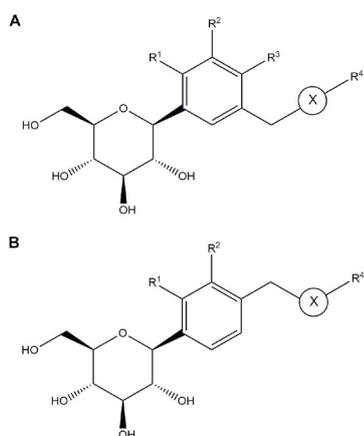


Figura 4 - Estrutura modelo *Markush* para análise SAR. A estrutura **A** aplica-se para todas as alíneas da Tabela 1 com exceção de **1b-f**. A estrutura **B** é aplicável às alíneas relativas ao anel de tiofeno (**1b-f**).

hSGLT2. Além disso, é importante notar que um grupo hidroxilo em R^1 leva a um aumento da potência, enquanto a presença de um átomo de halogênio reduz a potência, apesar de OH estar mais suscetível ao metabolismo de fase II (e.g., compostos **5a-d**) [20,22].

Para a substituição R^2 , foi verificado que a substituição com um átomo de cloro (e.g., **1e**) origina os compostos mais potentes comparativamente ao observado com a introdução de grupos maiores, como o grupo metilo (e.g., **1d**), salientado por Koga *et al.* [21].

Em R^3 , a presença de átomos de halogênio ou grupos alquila (e.g., **2a**, **2b** e **4a-c**) aumenta a potência inibitória e diminui a seletividade para hSGLT1. Também foi concluído que grupos eletroatratores são melhores candidatos do que grupos eletrodoadores. A substituição com um átomo de cloro verificou ser mais eficaz, uma vez que permite evitar a oxidação metabólica no C- R^3 e obter um composto menos tóxico que o obtido por substituição com um átomo de flúor, apesar deste ter apresentado uma boa potência inibitória [23,24]. Muitos estudos introduziram anéis aromáticos variados conectados ao anel aromático, tais como, tiofeno (e.g., **1a-f**), benzotiofeno (e.g., **5a-d**), difenilo (e.g., **4a-c**) e benzociclobutano (e.g., **3a**, **3b**). Koga *et al.*,

Tabela 1 - Exemplos de compostos derivados de gliflozina avaliados nos estudos SAR [6]. Os valores referem-se à potência inibitória relativa ao hSGLT2.

	R^1	R^2	R^3	R^4	X	IC_{50} (nM)
1a	H	H	H	Et		920
1b	H	H	-	Et		17
1c	H	Me	-			7,3
1d	H	Me	-			1,0
1e	H	Cl	-			0,8
1f	H	Cl	-			1,5
2a	OH	H	H	OEt		12,2
2b	OH	H	Cl	OEt		1,03
2c	OH	H	Cl	Me		0,81
2d	OH	H	Cl	Et		0,63
3a	H	H	Me	-		33
3b	H	H	Cl	-		45
4a	H	H	Me	H		1,9
4b	H	H	Cl	H		4,0
4c	H	H	OMe	H		28,5
5a	H	H	H	-		30
5b	OH	H	H	-		9,8
5c	OMe	H	H	-		13
5d	F	H	H	-		47

partindo de derivados de canagliflozina, verificaram que a substituição em R^4 com anéis heteroaromáticos contendo nitrogênio (e.g., **1c-f**) originaram compostos com maior potência e seletividade. Verificou-se também uma maior potência inibitória, bem como seletividade para com hSGLT2, quando o anel adjacente (anel A) ao anel aromático era de seis membros (e.g.,

1e-f). Apesar disso, verificou-se que os compostos contendo benzotiofeno, bifenilo e benzociclobutano são potentes e apresentam maior seletividade para o hSGLT2, sendo que o último exemplo mostrou ser inibidor duplo SGLT2/SGLT1.

Em R⁴, verificou-se que a estabilidade do composto e a sua potência aumentam com substituintes arilo, especialmente se forem substituintes doadores de elétrons e/ou grupos alcoxilo, como OEt e OMe, apresentando potência e seletividade elevadas (e.g., **2b-d**) [22,25]. No entanto, é importante dar especial atenção ao facto do anel de tetra-hidrofurano não ser um bom substituinte (**1a, 1b**), mas no caso da empagliflozina tem um papel importante no efeito cardioprotetor, sendo possivelmente um resultado de serendipidade [26].

Administração e farmacocinética

A empagliflozina pode ser administrada por via oral, uma vez por dia, sem depender da alimentação e sem a necessidade de ajuste da dose na farmacocinética quando o paciente também tem doenças renais ou hepáticas. Este inibidor é completamente independente do género, índice de massa corporal (IMC) e idade do paciente [6,8,10,27,28,31,32].

A fase de absorção é muito rápida, com uma biodisponibilidade de 78%, atingindo a concentração plasmática máxima (C_{max}) em 1,5 a 2,5 h após a administração [8,10,27,28,31,32].

O volume aparente de distribuição em estado estacionário foi estimado em 73,8 L e aproximadamente 37% de empagliflozina foi encontrada nos glóbulos vermelhos e 86% nas proteínas plasmáticas [8,10,27,28].

Não foram encontrados metabolitos significativos, além de três principais conjugados de glucuronídeo (2-O-, 3-O- e 6-O-glucuronídeo) que representavam menos de 10% do material total do fármaco no plasma, acreditando-se que sejam inativos. No entanto, estudos *in vitro* sugeriram que a principal via de metabolismo da empagliflozina em humanos é a glucuronidação pelas uridinas 50-difosfato-glucuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9 [8,10,27,28].

O tempo de excreção estimado da empagliflozina é de 12,4 a 13,1 h, e aproximadamente 95,6% de empagliflozina marcada radioativamente é eliminada, com a maioria sendo excretada nas fezes (41,2%) e a restante excretada na urina (54,4%), sendo que metade da empagliflozina excretada na urina estava inalterada [6,8,10,27-29,31].

Não foram encontrados quaisquer indícios clínicos de interação farmacocinética entre a empagliflozina e outros fármacos, sendo possível combinar este inibidor com outras terapias. A insulina pode ser eficaz e bem tolerada, enquanto a linagliptina pode complementar os mecanismos de ação para melhorar o controlo

glicémico, aumentar o efeito da incretina, aumentar a secreção de insulina, diminuir a secreção de glucagon, suprimir a taxa elevada de produção hepática de glicose (HGP, do inglês *hepatic glucose production*) e reduzir o limiar elevado para a secreção de glucose na urina. Esta terapia de combinação pode ser muito útil em pacientes intolerantes à metformina ou que já a tomam. A empagliflozina também pode ser combinada com contraceptivos orais, não desencadeando nenhum efeito farmacocinético adverso [8,10,27].

Os benefícios farmacocinéticos exibidos por este inibidor são vários: o longo tempo de meia-vida, que permite uma toma diária, os metabolitos não ativos, as interações limitadas com outros fármacos, a melhoria da função das células β pancreáticas, o aumento da sensibilidade à insulina, a redução na secreção de insulina, a eliminação da glucose tecidual e o aumento na produção endógena de glucose. Além disso, os efeitos secundários benéficos são o aumento da excreção urinária de glucose, a redução do peso em 3%, a redução da pressão arterial e da glucose na hemoglobina, a baixa probabilidade de causar hipoglicemia e a melhoria da saúde cardiovascular e metabólica [6,8,10,27-32].

Os efeitos secundários deste fármaco são as infeções do trato urinário e genital, não sendo recomendado o uso de empagliflozina em pacientes com problemas renais. Quando usada em doses múltiplas, foi observado que 23% da empagliflozina ficou acumulada [6,10,32].

Síntese e comercialização

Vários métodos visando a síntese de empagliflozina foram investigados e reportados na literatura. Em 2014, a Boehringer Ingelheim desenvolveu uma síntese robusta e concisa para produzir empagliflozina à escala de toneladas métricas para comercialização. Wang *et al.* propuseram inicialmente uma análise retrossintética da empagliflozina e, seguindo o plano retrossintético, desenvolveram a síntese, que é baseada numa redução altamente seletiva a um β-glucopiranosídeo de metilo, com silano e promovida por cloreto de alumínio (AlCl₃) (Esquema 1) [33].

O primeiro passo consiste na preparação de cloreto de benzoílo substituído **2** a partir de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico **1** disponível comercialmente. O passo seguinte consiste numa reação de Friedel-Crafts do fluorobenzeno com o intermediário **2**, na presença de cloreto de alumínio, gerando o derivado de fluorobenzofenona **3**. A reação de substituição nucleofílica aromática de **3** com (*S*)-tetra-hidrofuran-3-ol (disponível comercialmente) na presença de *tert*-butóxido de potássio leva à formação do derivado de benzofenona **4**, que é reduzido a **5**, usando 1,1,3,3-tetrametildissiloxano. A reação de troca

Br/Li resultante da litiação de **5** com *n*-butil-lítio e subsequente adição de glucanolactona persililada **6** (disponível comercialmente) gera o metil glucopiranosídeo β -anomérico **7** protegido. Seguidamente ocorre a desproteção dos grupos sililo com o uso de uma solução ácida de metanol e ácido clorídrico, originando o intermediário **7**. A redução de **7** com trietilsilano mediada pelo cloreto de alumínio, em diclorometano/acetonitrilo, gera o produto final **8** [33]. É fundamental realçar que o processo de passo único (“one-pot approach”) envolve quatro transformações de **4** para **8** sem separação de intermediários e com um controlo preciso da pureza final do fármaco [33].

Em 2018, Kaushik *et al.* patentearam um processo inovador para a síntese de empagliflozina [34]. Além disso, Hrapchak *et al.* reportaram uma síntese de cinco passos de empagliflozina marcada com carbono-13 e carbono-14 que foi indispensável no estudo do metabolismo do fármaco, no estudo da farmacocinética (DMPK, do inglês *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*) e em outros estudos [35].

A empagliflozina foi aprovada para uso médico nos EUA pela FDA em agosto de 2014 e na União Europeia pela EMA (*European Medicines Agency*) em março de 2014, sendo vendida sob o nome de Jardiance® pela Boehringer Ingelheim e Eli Lilly [36–38].

Em fevereiro de 2022, o Jardiance® foi aprovado pela FDA para reduzir o risco de morte e hospitalização de pacientes com paragem cardíaca e fração de injeção cardíaca reduzida, além do uso, aprovado em 2016, para reduzir o risco de morte em adultos com DMT2 e doenças cardiovasculares [39].

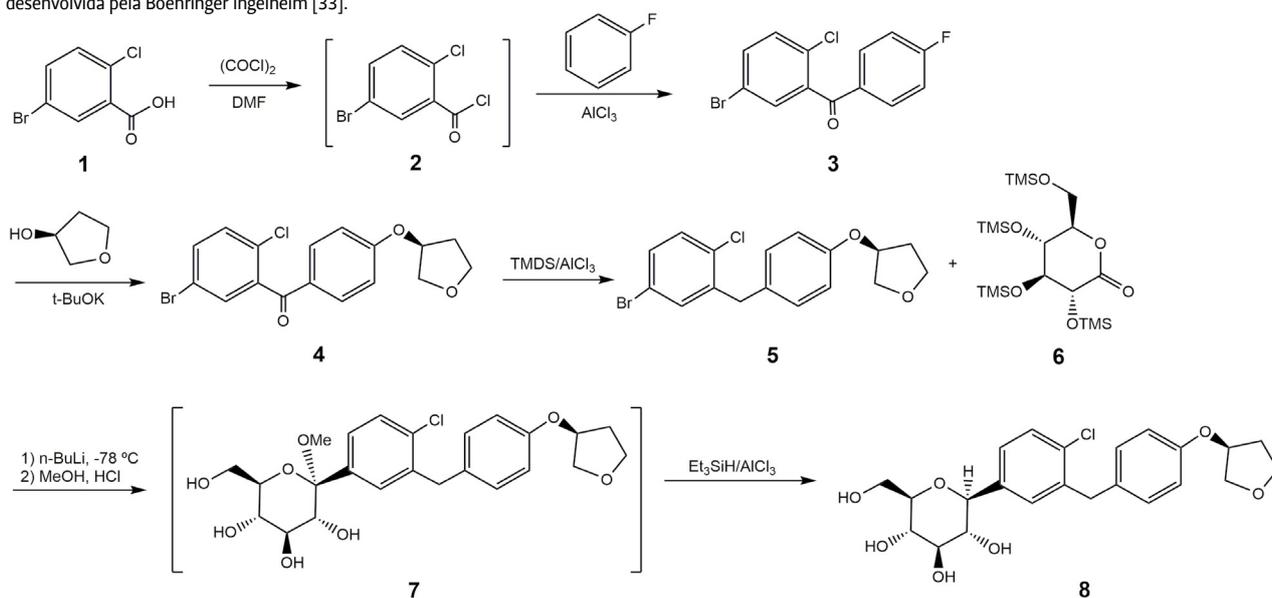
Conclusão

A empagliflozina é um inibidor competitivo, potente e altamente seletivo do SGLT2, aprovado para o tratamento de adultos com diabetes *mellitus* do tipo 2 (DMT2). O fármaco apresenta uma farmacocinética e um perfil metabólico favoráveis, adequados a apenas uma dose diária oral e não demonstra quaisquer interações com outros fármacos. O mecanismo de ação independente de insulina permite o seu uso como monoterapia ou como um dos componentes em terapia de combinação com outros agentes antidiabéticos com modos de ação complementares, melhorando o controlo glicémico em pacientes com DMT2. Além de baixar o nível de glucose, demonstrou propriedades cardioprotetoras e renoprotetoras, em grande parte independentes do controlo glicémico em pacientes com DMT2. Em suma, a empagliflozina contribui e continuará a contribuir amplamente no tratamento de pacientes com DMT2, tendo sido uma descoberta importante no desenvolvimento de glicoflozinas para tratamento de DMT2 com capacidade cardioprotetora (*e.g.*, bexagliflozina) e no uso de glicoflozinas no tratamento de insuficiência cardíaca *e/ou* DMT2 (*e.g.*, sotagliflozina), ambas glicoflozinas aprovadas em 2023 pela FDA.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Professora Doutora Maria Manuel Marques, docente de Química Medicinal do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, por todo o auxílio na escrita deste artigo de revisão.

Esquema 1 - Síntese de empagliflozina desenvolvida pela Boehringer Ingelheim [33].



Referências

- [1] A. R. Aguillón, A. Mascarello, N. D. Segretti, H. F. Z. de Azevedo, C. R. W. Guimaraes, L. S. M. Miranda, R. O. M. A. de Souza, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 467–488. DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00017.
- [2] World Health Organization (WHO), who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 (acedido em 16/01/2024).
- [3] Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Pandemia Agravou Número de Diabéticos Não Diagnosticados, spmi.pt/pandemia-agravou-numero-de-diabeticos-nao-diagnosticados (acedido em 16/01/2024).
- [4] K. G. Alberti, P. Z. Zimmet, *Diab. Med.* **1998**, *15*, 539–553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [5] American Diabetes Association, *Diabetes Care* **2014**, *37*, S81–S90. DOI: 10.2337/dc14-S081.
- [6] K. Haider, A. Pathak, A. Rohilla, M. R. Haider, K. Ahmad, M. S. Yar, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *184*, 111773. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111773.
- [7] Statista, Anti-Diabetes Drugs – Worldwide, statista.com/outlook/hmo/pharmaceuticals/anti-diabetes-drugs/worldwide (acedido em 16/01/2024).
- [8] G. Chawla, K. K. Chaudhary, *Diabetes Metab. Syndr.* **2019**, *13*, 2001–2008. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.035.
- [9] J. Liu, T. W. Lee, *The Development of GPR119 Agonists for Type 2 Diabetes*, in John E. Macor (ed.) "Annual Reports in Medicinal Chemistry" **2011**, *46*, 103–115. DOI: 10.1016/B978-0-12-386009-5.00020-5.
- [10] J. J. Neumiller, *Drugs Context* **2014**, *3*, 212262. DOI: 10.7573/dic.212262.
- [11] D. Dixit, Y. Yoon, L. R. Volino, R. P. Mansukhani, *Am. J. Health Syst. Pharm.* **2015**, *72*, 1943–1954. DOI: 10.2146/ajhp150071.
- [12] Food and Drug Administration, The U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes*, fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-jardiance-reduce-cardiovascular-death-adults-type-2-diabetes (acedido em 16/01/2024).
- [13] A. Markham, S. Elkinson, *Drugs* **2014**, *74*, 945–950. DOI: 10.1007/s40265-014-0230-8.
- [14] M. Imamura, K. Nakanishi, T. Suzuki, K. Ikegai, R. Shiraki, T. Ogiyama, T. Murakami, E. Kurosaki, A. Noda, Y. Kobayashi, M. Yokota, T. Koide, K. Kosakai, Y. Ohkura, M. Takeuchi, H. Tomiyama, M. Ohtaet, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3263–3279. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.03.051.
- [15] S. Nomura, S. Sakamaki, M. Hongu, E. Kawanishi, Y. Koga, T. Sakamoto, Y. Yamamoto, K. Ueta, H. Kimata, K. Nakayama, M. T.-Tsukimoto, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6355–6360. DOI: 10.1021/jm100332n.
- [16] W. Meng, B. A. Ellsworth, A. A. Nirschl, P. J. McCann, M. Patel, R. N. Girotra, G. Wu, P. M. Sher, E. P. Morrison, S. A. Biller, R. Zahler, P. P. Deshpande, A. Pullockaran, D. L. Hagan, N. Morgan, J. R. Taylor, M. T. Obermeier, W. G. Humphreys, A. Khanna, L. Discenza, J. G. Robertson, A. Wang, S. Han, J. R. Wetterau, E. B. Janovitz, O. P. Flint, J. M. Whaley, W. N. Washburn, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1145–1149. DOI: 10.1021/jm701272q.
- [17] P. Peng, Z. Chuanmeng, Y. Jiangtao, L. Xiao, Y. Jun, Z. Fuli, *Org. Prep. Proced. Int.* **2022**, *54*, 203–219. DOI: 10.1080/00304948.2021.2022922.
- [18] Y. Niu, R. Liu, C. Guan, Y. Zhang, Z. Chen, S. Hoerer, H. Nar, L. Chen, *Nature* **2022**, *601*, 280–284. DOI: 10.1038/s41586-021-04212-9.
- [19] E. Braunwald, *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 2024–2034. DOI: 10.1056/NEJMr2115011.
- [20] H. Kakinuma, T. Oi, Y. H.-Tsuchiya, M. Arai, Y. Kawakita, Y. Fukasawa, I. Iida, N. Hagima, H. Takeuchi, Y. Chino, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3247–3261. DOI: 10.1021/jm901893x.
- [21] Y. Koga, S. Sakamaki, M. Hongu, E. Kawanishi, T. Sakamoto, Y. Yamamoto, H. Kimata, K. Nakayama, C. Kuriyama, Y. Matsushita, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *2*, 5561–5572. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.048.
- [22] K. Ikegai, M. Imamura, T. Suzuki, K. Nakanishi, T. Murakami, E. Kurosaki, A. Noda, Y. Kobayashi, M. Yokota, T. Koide, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *21*, 3934–3948. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.03.067.
- [23] Y. Ding, L. Mao, D. Xu, H. Xie, L. Yang, H. Xu, W. Geng, Y. Gao, C. Xia, X. Zhang, Q. Meng, D. Wu, J. Zhao, W. Hu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2744–2748. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.05.040.
- [24] X. Zhao, B. Sun, H. Zheng, J. Liu, L. Qian, X. Wang, H. Lou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2201–2205. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.04.070.
- [25] G.-H. Kuo, M. D. Gaul, Y. Liang, J. Z. Xu, F. Du, P. Hornby, G. Xu, J. Qi, N. Wallace, S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1182–1187. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.02.057.
- [26] A. Manoj, S. Das, A. K. Ramachandran, A. T. Alex, A. Joseph, *Future Med. Chem.* **2020**, *12*, 1961–1990. DOI: 10.4155/fmc-2020-0154.
- [27] U. A. Ndefo, N. O. Anidiob, E. Basheer, A. T. Eaton, *Drug Forecast* **2015**, *40*, 364–368. PMID: 26045645.
- [28] M. C. Michel, E. Mayoux, V. Vallon, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2015**, *388*, 801–816. DOI: 10.1007/s00210-015-1134-1.
- [29] G. Gyimesi, J. P.-Giménez, Y. Kanai, M. A. Hediger, *Eur. J. Physiol.* **2020**, *472*, 1177–1206. DOI: 10.1007/s00424-020-02433-x.
- [30] S. Macha, T. Brand, T. Meinicke, J. Link, U. C. Broedel, *Clin. Ther.* **2015**, *37*, 1789–1796. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.06.003.
- [31] K. M. Munir, S. N. Davis, *Clin. Pharmacol.: Adv. Appl.* **2016**, *8*, 19–34. DOI: 10.2147/CPAA.S77754.
- [32] M. A. Nauck, *Drug Des. Devel. Ther.* **2014**, *8*, 1335–1380. DOI: 10.2147/DDDT.S50773.
- [33] X. Y. Wang, L. Zhang, D. Byrne, L. Nummy, D. Weber, D. Krishnamurthy, N. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4090–4093. DOI: 10.1021/ol501755h.
- [34] V. K. Kaushik, J. M. C. Tummampally, J. Pothani, R. Dodda, *Process for the Preparation of Empagliflozin*, Patente WO2015101916A1 **2014**, patents.google.com/patent/WO2015101916A1/en.
- [35] M. Hrapchak, B. Latli, X.-J. Wang, H. Lee, S. Campbell, J. J. Song, C. H. Senanayake, *J. Label. Compd. Radiopharm* **2014**, *57*, 687–694. DOI: 10.1002/jlcr.3240.
- [36] U. S. Food and Drug Administration (FDA), Drug Approval Package: Jardiance (empagliflozin) Tablets NDA #204629, accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/204629Orig1s000TOC.cfm (acedido em 16/01/2024).
- [37] U. S. Food and Drug Administration (FDA), Jardiance: FDA-Approved Drugs, accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/204629Orig1s000TOC.cfm (acedido em 16/01/2024).
- [38] European Medicines Agency (EMA), Jardiance EPAR, ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance (acedido em 16/01/2024).
- [39] U.S. Food and Drug Administration (FDA), FDA Approves Treatment for Wider Range of Patients with Heart Failure: fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure (acedido em 16/01/2024).

>

Catarina Gamito

NOVA FCT – Universidade NOVA de Lisboa.
Estudante do Mestrado em Química Bioorgânica. Pertence ao grupo de investigação sobre *Neuroinflammation, Signaling and Neuroregeneration* do iMed. Desenvolve alguns projetos de investigação na área comportamental do uso de substâncias de abuso, principalmente catinonas sintéticas. Com o mestrado em questão, pode aprofundar novos conhecimentos na área da química direcionada ao ser humano.
c.gamito@campus.fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0002-9568-8658

>

Chiara La Guidara

Università di Florença, Dipartimento de Química "Ugo Schiff".
É aluna de licenciatura em *Advanced Molecular Sciences*. De setembro de 2022 a fevereiro de 2023 frequentou o programa ERASMUS na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, onde pôde aprofundar os seus estudos em Química, em particular nas aplicações ligadas à área da saúde.
chiara.laguidara@stud.unifi.it
ORCID.org/0009-0009-8860-5648

>

*João R. Costa

NOVA FCT – Universidade NOVA de Lisboa.
Licenciado em Bioquímica pela FCUL.
Os seus interesses situam-se na área da Química Orgânica, com foco na interpretação de processos bioquímicos e síntese de novos compostos para aplicação na indústria farmacêutica, bem como em biocatálise e Química Verde. Atualmente, encontra-se na empresa farmacêutica Hovione a desenvolver trabalhos conducentes à dissertação no âmbito do Mestrado em Química Bioorgânica da FCT-UNL.
jra.costa@campus.fct.unl.pt
ORCID.org/0009-0006-3462-2803