

REIVINDICACIONES

1. Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende:
un primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y un segundo
heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de
5 cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de
cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;
en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina
están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de
un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de
10 cadena B; y
en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los polipéptidos de
cadena A y los polipéptidos de cadena B está unido covalentemente a un sustituyente,
con la condición de que el resto de unión no incluya un enlace disulfuro.
2. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 1, en el que
15 el agonista parcial del receptor de insulina comprende un primero y segundo heterodímeros de
insulina o análogo de insulina son iguales o en el que el primero y segundo heterodímeros de
insulina o análogo de insulina son diferentes.
3. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 1, en el que
20 los agonistas parciales del receptor de insulina comprenden un resto de unión una
covalentemente el primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y el segundo
heterodímero de insulina o análogo de insulina mediante el grupo amino épsilon de un residuo de
lisina en o cerca del extremo carboxi terminal de sus respectivos polipéptidos de cadena B.
4. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 1, en el que
25 el sustituyente comprende una fórmula general $RC(O)-$, donde R puede ser $R'CH_2$, $R'NH$, $R'O$
y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, polietilenglicol (PEG) y un
sacárido.

30

5. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 1, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en acetilo, fenilacetilo, carbamoilo, isobutilo, metoxiacetilo, glicina, aminoetilglucosa (AEG), AEG-C6, PEG1, PEG2, *N*-dimetilo, y alcoxicarbonilo.

5

6. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 1, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende una primera y segunda insulinas o análogos de insulina, que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en insulina humana nativa, insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina, e insulina glargina.

10

7. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 1, en el que cada polipéptido de cadena A comprende independientemente la secuencia de aminoácidos GX₂X₃EQCCX₈SICSLYQLX₁₇NX₁₉CX₂₃ (SEC ID N.º: 3) y cada polipéptido de cadena B comprende independientemente la secuencia de aminoácidos

15 X₂₅LCGX₂₉X₃₀LVEALYLVCGERGFX₂₇YTX₃₁X₃₂ (SEC ID N.º: 4) o

X₂₂VNQX₂₅X₂₆CGX₂₉X₃₀LVEALYLVCGERGFX₂₇YTX₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅ (SEC ID N.º:

5) en la que X₂ es isoleucina o treonina; X₃ es valina, glicina, o leucina; X₈ es treonina o

histidina; X₁₇ es ácido glutámico o glutamina; X₁₉ es tirosina, 4-metoxi-fenilalanina, alanina, o

4-amino fenilalanina; X₂₃ es asparagina o glicina; X₂₂ es fenilalanina y desamino-fenilalanina;

20 X₂₅ es histidina o treonina; X₂₆ es leucina o glicina; X₂₇ es fenilalanina o ácido aspártico; X₂₉

es alanina, glicina, o serina; X₃₀ es histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido

homocisteico, o ácido cisteico; X₃₁ es ácido aspártico, prolina, o lisina; X₃₂ es lisina o prolina;

X₃₃ es treonina, alanina, o está ausente; X₃₄ es arginina o está ausente; y X₃₅ es arginina o está

ausente; con la condición de que al menos uno de X₃₁ o X₃₂ sea lisina.

25

8. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 1, en el que el resto de unión comprende una cadena de hidrocarburo C1-C20 bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno están remplazadas opcional e independientemente por O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, C(O)O-, OC(O)-, -

$N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R)SO_2-$, $SO_2N(R)-$, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en el que cada aparición de R comprende independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, un resto acilo, resto arilalquilo, resto alifático, resto arilo, resto heteroarilo, o resto heteroalifático y poli(etilenglicol) (PEG).

5

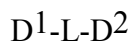
9. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 1, en el que el resto de unión comprende un alquildioílo, $-C(O)(CH_2)_n C(O)-$, en el que $n = 0-4$, un resto acilo, $-C(O)RC(O)-$, en el que R es cadena de alquilo, cadena de poli(etilenglicol) (PEG), cadena que contiene amida, cadena que contiene triazol(es), resto que contiene ciclooctino, una cadena de acilo sustituida, o una cadena de poli(etilenglicol) (PEG).

10

10. Una composición que comprende el agonista parcial del receptor de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

11. Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende la fórmula



en la que D^1 y D^2 son cada uno independientemente un polipéptido de insulina o análogo de insulina,

20 en la que cada polipéptido de insulina es un heterodímero que comprende un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;

L es un resto de unión en el que un extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del grupo carboxilo de D^1 y el otro extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del extremo carboxilo de D^2 con la condición de que L no incluya un enlace disulfuro; y

25

en el que el primero y segundo polipéptidos de insulina o análogo de insulina incluyen un sustituyente unido al extremo amino terminal del polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B.

30

12. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 11, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un D¹ y D² que son iguales o D¹ y D² que son diferentes.
- 5 13. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 11, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un resto de unión que une covalentemente D¹ y D² mediante el grupo amino épsilon de un residuo de lisina en o cerca del extremo carboxi terminal de D¹ y D².
- 10 14. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 11, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un sustituyente que tiene una fórmula general RC(O)-, en la que R puede ser R'CH₂, R'NH, R'O y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, polietilenglicol (PEG) y un sacárido.
- 15 15. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 11, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en acetilo, fenilacetilo, carbamoílo, *N*-alquil carbamoílo, isobutilo, metoxiacetilo, glicina, aminoetilglucosa (AEG), AEG-C6, PEG1, PEG2, *N*-dimetilo, y alcóxicarbonilo.
- 20 16. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 11, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un D¹ y D² que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en insulina humana nativa, insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina, e insulina glargina.
- 25 17. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 11, en el que cada polipéptido de cadena A comprende independientemente la secuencia de aminoácidos GX₂X₃EQCCX₈SICSLYQLX₁₇NX₁₉CX₂₃ (SEC ID N.º: 3) y cada polipéptido de cadena B comprende independientemente la secuencia de aminoácidos
- 30 X₂₅LCGX₂₉X₃₀LVEALYLVCGERGFX₂₇YTX₃₁X₃₂ (SEC ID N.º: 4) o

X₂₂VNQX₂₅X₂₆CGX₂₉X₃₀LVEALYLVCGERGFX₂₇YTX₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅ (SEC ID N.º:

5) en la que X₂ es isoleucina o treonina; X₃ es valina, glicina, o leucina; X₈ es treonina o histidina; X₁₇ es ácido glutámico o glutamina; X₁₉ es tirosina, 4-metoxi-fenilalanina, alanina, o 4-amino fenilalanina; X₂₃ es asparagina o glicina; X₂₂ es fenilalanina y desamino-fenilalanina; X₂₅ es histidina o treonina; X₂₆ es leucina o glicina; X₂₇ es fenilalanina o ácido aspártico; X₂₉ es alanina, glicina, o serina; X₃₀ es histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido homocisteico, o ácido cisteico; X₃₁ es ácido aspártico, prolina, o lisina; X₃₂ es lisina o prolina; X₃₃ es treonina, alanina, o está ausente; X₃₄ es arginina o está ausente; y X₃₅ es arginina o está ausente; con la condición de que al menos uno de X₃₁ o X₃₂ sea lisina.

10

18. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 11, en el que el resto de unión comprende una cadena de hidrocarburo C1-C20 bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno están remplazadas opcional e independientemente por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, C(O)O-, OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)SO₂-, SO₂N(R)-, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en el que cada aparición de R comprende independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, un resto acilo, resto arilalquilo, resto alifático, resto arilo, resto heteroarilo, o resto heteroalifático y poli(etilenglicol) (PEG).

15

20

19. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 11, en el que el resto de unión comprende un alquildioílo, -C(O)(CH₂)_nC(O)-, en el que n = 0-4, un resto acilo, -C(O)RC(O)-, en el que R es cadena de alquilo, cadena de poli(etilenglicol) (PEG), cadena que contiene amida, cadena que contiene triazol(es), resto que contiene ciclooctino, una cadena de acilo sustituida, o una cadena de poli(etilenglicol) (PEG).

25

20. Una composición que comprende el agonista parcial del receptor de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

21. Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende:
un primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;
5 en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B; y
10 opcionalmente en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los polipéptidos de cadena A y los polipéptidos de cadena B del primer polipéptido de insulina o segundo polipéptido de insulina está unido covalentemente a un sustituyente,
con la condición de que (1) el resto de unión no incluya un enlace disulfuro y (2) cuando el extremo amino terminal del polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B no
15 incluye un sustituyente entonces el resto de unión no es un resto oxalilo (C2), un resto suberoílo (C8), o un resto dodecanodioílo (C12).
22. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 21, en el que agonista parcial del receptor de insulina comprende un primero y segundo heterodímeros de
20 insulina o análogo de insulina que son iguales o en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina son diferentes.
23. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 21, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un resto de unión que une
25 covalentemente el primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y el segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina mediante el grupo amino épsilon de un residuo de lisina en o cerca del extremo carboxi terminal de sus respectivos polipéptidos de cadena B.
24. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 21, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un sustituyente que tiene una fórmula
30

general RC(O)-, en la que R puede ser R'CH₂, R'NH, R'O y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, polietilenglicol (PEG) y un sacárido.

25. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 21, en el
5 que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un sustituyente es acetilo, fenilacetilo, carbamoilo, *N*-alquil carbamoilo, isobutilo, metoxiacetilo, glicina, aminoetilglucosa (AEG), AEG-C6, PEG1, PEG2, *N*-dimetilo, y alcóxicarbonilo.

26. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 21, en el
10 que el agonista parcial del receptor de insulina comprende una primera y segunda insulinas o análogos de insulina que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en insulina humana nativa, insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina, e insulina glargina.

27. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 21, en el
15 que cada polipéptido de cadena A comprende independientemente la secuencia de aminoácidos GX₂X₃EQCCX₈SICSLYQLX₁₇NX₁₉CX₂₃ (SEC ID N.º: 3) y cada polipéptido de cadena B comprende independientemente la secuencia de aminoácidos X₂₅LCGX₂₉X₃₀LVEALYLVCGERGFX₂₇YTX₃₁X₃₂ (SEC ID N.º: 4) o X₂₂VNQX₂₅X₂₆CGX₂₉X₃₀LVEALYLVCGERGFX₂₇YTX₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅ (SEC ID N.º:
20 5) en la que X₂ es isoleucina o treonina; X₃ es valina, glicina, o leucina; X₈ es treonina o histidina; X₁₇ es ácido glutámico o glutamina; X₁₉ es tirosina, 4-metoxi-fenilalanina, alanina, o 4-amino fenilalanina; X₂₃ es asparagina o glicina; X₂₂ es fenilalanina y desamino-fenilalanina; X₂₅ es histidina o treonina; X₂₆ es leucina o glicina; X₂₇ es fenilalanina o ácido aspártico; X₂₉ es alanina, glicina, o serina; X₃₀ es histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido
25 homocisteico, o ácido cisteico; X₃₁ es ácido aspártico, prolina, o lisina; X₃₂ es lisina o prolina; X₃₃ es treonina, alanina, o está ausente; X₃₄ es arginina o está ausente; y X₃₅ es arginina o está ausente; con la condición de que al menos uno de X₃₁ o X₃₂ sea lisina.

28. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 21, en el
30 que el resto de unión comprende una cadena de hidrocarburo C1-C20 bivalente, lineal o

ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno están remplazadas opcional e independientemente por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, C(O)O-, OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)SO₂-, SO₂N(R)-, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en el que cada aparición de R comprende
 5 independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, un resto acilo, resto arilalquilo, resto alifático, resto arilo, resto heteroarilo, o resto heteroalifático y poli(etilenglicol) (PEG).

29. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 21, en el que el resto de unión comprende un alquildioílo, -C(O)(CH₂)_nC(O)-, en el que n = 0-4, un resto
 10 acilo, -C(O)RC(O)-, en el que R es cadena de alquilo, cadena de poli(etilenglicol) (PEG), cadena que contiene amida, cadena que contiene triazol(es), resto que contiene ciclooctino, una cadena de acilo sustituida, o una cadena de poli(etilenglicol) (PEG).

30. Una composición que comprende el agonista parcial del receptor de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29 y un vehículo farmacéuticamente
 15 aceptable.

31. Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende la fórmula

$$D^1-L-D^2$$

 20 en la que D¹ y D² son cada uno independientemente un polipéptido de insulina o análogo de insulina, en la que cada polipéptido de insulina es un heterodímero que comprende un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;

L es un resto de unión en el que un extremo del resto de unión está unido a un
 25 residuo de aminoácido en o cerca del grupo carboxilo de D¹ y el otro extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del extremo carboxilo de D² con la condición de que L no incluya un enlace disulfuro; y

opcionalmente, en la que al menos uno de D¹ o D² incluye un sustituyente unido al extremo amino terminal del polipéptido de cadena A o el polipéptido de cadena B de D¹ o D²;

con la condición de que (1) el resto de unión no incluya un enlace disulfuro y (2) cuando la insulina o análogo de insulina no sea insulina o análogo de insulina de un humano y el extremo amino terminal del polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B no incluye un sustituyente entonces el resto de unión no es un resto oxalilo (C2), un resto suberoílo (C8), o un resto dodecanodioílo (C12).

32. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 31, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un D¹ y D² que son iguales o en el que D¹ y D² son diferentes.

33. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 31, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un el resto de unión que une covalentemente D¹ y D² mediante el grupo amino épsilon de un residuo de lisina en o cerca del extremo carboxi terminal de D¹ y D².

34. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 31, en el que el sustituyente comprende una fórmula general RC(O)-, en la que R puede ser R'CH₂, R'NH, R'O y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, polietilenglicol (PEG) y un sacárido.

35. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 31, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en acetilo, fenilacetilo, carbamoílo, *N*-alquil carbamoílo, isobutilo, metoxiacetilo, glicina, aminoetilglucosa (AEG), AEG-C6, PEG1, PEG2, *N*-dimetilo, y alcóxicarbonilo.

36. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 31, en el que agonista parcial del receptor de insulina comprende un D¹ y D² que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en insulina humana nativa, insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina, e insulina glargina.

37. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 31, en el que cada polipéptido de cadena A comprende independientemente la secuencia de aminoácidos $GX_2X_3EQCCX_8SICSLYQLX_{17}NX_{19}CX_{23}$ (SEC ID N.º: 3) y cada polipéptido de cadena B

5 comprende independientemente la secuencia de aminoácidos $X_{25}LCGX_{29}X_{30}LVEALYLVCGERGFX_{27}YTX_{31}X_{32}$ (SEC ID N.º: 4) o $X_{22}VNQX_{25}X_{26}CGX_{29}X_{30}LVEALYLVCGERGFX_{27}YTX_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}$ (SEC ID N.º: 5) en la que X_2 es isoleucina o treonina; X_3 es valina, glicina, o leucina; X_8 es treonina o histidina; X_{17} es ácido glutámico o glutamina; X_{19} es tirosina, 4-metoxi-fenilalanina, alanina, o

10 4-amino fenilalanina; X_{23} es asparagina o glicina; X_{22} es fenilalanina y desamino-fenilalanina; X_{25} es histidina o treonina; X_{26} es leucina o glicina; X_{27} es fenilalanina o ácido aspártico; X_{29} es alanina, glicina, o serina; X_{30} es histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido homocisteico, o ácido cisteico; X_{31} es ácido aspártico, prolina, o lisina; X_{32} es lisina o prolina; X_{33} es treonina, alanina, o está ausente; X_{34} es arginina o está ausente; y X_{35} es arginina o está

15 ausente; con la condición de que al menos uno de X_{31} o X_{32} sea lisina.

38. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 31, en el que el resto de unión comprende una cadena de hidrocarburo $C1-C20$ bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de

20 metileno están remplazadas opcional e independientemente por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $C(O)O-$, $OC(O)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R)SO_2-$, $SO_2N(R)-$, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en el que cada aparición de R comprende independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, un resto acilo, resto arilalquilo, resto alifático, resto arilo, resto heteroarilo, o resto heteroalifático y poli(etilenglicol) (PEG)..

25 39. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 31, en el que el resto de unión comprende un alquildioílo, $-C(O)(CH_2)_nC(O)-$, en el que $n = 0-4$, un resto acilo, $-C(O)RC(O)-$, en el que R es cadena de alquilo, cadena de poli(etilenglicol) (PEG), cadena

que contiene amida, cadena que contiene triazol(es), resto que contiene ciclooctino, una cadena de acilo sustituida, o una cadena de poli(etilenglicol) (PEG).

5 40. Una composición que comprende el agonista parcial del receptor de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 39 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

41. Un dímero de análogo de insulina que comprende:
 10 un primer heterodímero de análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;
 en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de
 15 un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B;
 en el que el análogo de insulina se selecciona entre insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina e insulina glargina; y
 opcionalmente en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los
 20 polipéptidos de cadena A y los polipéptidos de cadena B del primer polipéptido de insulina o segundo polipéptido de insulina está unido covalentemente a un sustituyente,
 con la condición de que el resto de unión no incluya un enlace disulfuro.

42. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 41, en el que el
 25 dímero de análogo de insulina comprende un primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina que son iguales o en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina son diferentes.

43. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 41, en el que el
 30 dímero de análogo de insulina comprende un resto de unión que une covalentemente el primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y el segundo heterodímero de insulina o análogo

de insulina mediante el grupo amino épsilon de un residuo de lisina en o cerca del extremo carboxi terminal de sus respectivos polipéptidos de cadena B.

44. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 41, en el que el
5 sustituyente comprende una fórmula general $RC(O)-$, en la que R puede ser $R'CH_2$, $R'NH$, $R'O$ y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, polietilenglicol (PEG) y un sacárido.

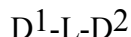
45. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 41, en el que el
10 dímero de insulina comprende al menos uno de la primera y segunda insulina o análogo de insulina conjugado con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en acetilo, fenilacetilo, carbamoilo, *N*-alquil carbamoilo, isobutilo, metoxiacetilo, glicina, aminoetilglucosa (AEG), AEG-C6, PEG1, PEG2, *N*-dimetilo, y alcóxicarbonilo.

15 46. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 41, en el que el resto de unión comprende una cadena de hidrocarburo C1-C20 bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno están
remplazadas opcional e independientemente por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $C(O)O-$, $OC(O)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R)SO_2-$, $SO_2N(R)-$, un grupo heterocíclico, un
20 grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en el que cada aparición de R comprende independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, un resto acilo, resto arilalquilo, resto alifático, resto arilo, resto heteroarilo, o resto heteroalifático y poli(etilenglicol) (PEG).

47. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 41, en el que el resto
25 de unión comprende un alquildioilo, $-C(O)(CH_2)_nC(O)-$, en el que $n = 0-4$, un resto acilo, $-C(O)RC(O)-$, en el que R es cadena de alquilo, cadena de poli(etilenglicol) (PEG), cadena que contiene amida, cadena que contiene triazol(es), resto que contiene ciclooctino, una cadena de acilo sustituida, o una cadena de poli(etilenglicol) (PEG).

30 48. Una composición que comprende el dímero de análogo de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 47 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

49. Un dímero de análogo de insulina que comprende la fórmula



5 en la que D^1 y D^2 son cada uno independientemente un polipéptido de insulina o análogo de insulina, en la que cada polipéptido de insulina es un heterodímero que comprende un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;

L es un resto de unión en el que un extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del grupo carboxilo de D^1 y el otro extremo del resto de unión
10 está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del extremo carboxilo de D^2 con la condición de que L no incluya un enlace disulfuro;

en el que el análogo de insulina se selecciona entre insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina e insulina glargina; y

opcionalmente, en la que al menos uno de D^1 o D^2 incluye un sustituyente unido
15 al extremo amino terminal del polipéptido de cadena A o el polipéptido de cadena B de D^1 o D^2 ; con la condición de que el resto de unión no incluya un enlace disulfuro.

50. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 49, en el que el dímero de análogo de insulina comprende un D^1 y D^2 que son iguales o en el que D^1 y D^2 son
20 diferentes.

51. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 49, en el que el dímero de análogo de insulina comprende un resto de unión que une covalentemente D^1 y D^2 mediante el grupo amino épsilon de un residuo de lisina en o cerca del extremo carboxi terminal
25 de D^1 y D^2 .

52. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 49, en el que el sustituyente comprende una fórmula general $RC(O)-$, en la que R puede ser $R'CH_2$, $R'NH$, $R'O$ y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, polietilenglicol (PEG) y un
30 sacárido.

53. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 49, en el que el dímero de análogo de insulina comprende un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en acetilo, fenilacetilo, carbamoilo, *N*-alquil carbamoilo, isobutilo, metoxiacetilo, glicina, aminoetilglucosa (AEG), AEG-C6, PEG1, PEG2, *N*-dimetilo, y alcóxicarbonilo.

54. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 49, en el que el resto de unión comprende una cadena de hidrocarburo C1-C20 bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno están remplazadas opcional e independientemente por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, C(O)O-, OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)SO₂-, SO₂N(R)-, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en el que cada aparición de R comprende independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, un resto acilo, resto arilalquilo, resto alifático, resto arilo, resto heteroarilo, o resto heteroalifático y poli(etilenglicol) (PEG).

55. El dímero de análogo de insulina de la reivindicación 49, en el que el resto de unión comprende un alquildioilo, -C(O)(CH₂)_nC(O)-, en el que n = 0-4, un resto acilo, -C(O)RC(O)-, en el que R es cadena de alquilo, cadena de poli(etilenglicol) (PEG), cadena que contiene amida, cadena que contiene triazol(es), resto que contiene ciclooctino, una cadena de acilo sustituida, o una cadena de poli(etilenglicol) (PEG).

56. Una composición que comprende el dímero de análogo de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 55 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

57. Un agonista parcial del receptor de insulina, que comprende:
un primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;
en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de

un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B;

opcionalmente en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los polipéptidos de cadena A y los polipéptidos de cadena B del primer polipéptido de insulina o segundo polipéptido de insulina está unido covalentemente a un sustituyente; y en el que el agonista parcial del receptor de insulina tiene una respuesta máxima hacia el receptor de insulina (IR) humana que es aproximadamente el 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, o 70% de la respuesta máxima de insulina humana nativa hacia el IR, determinada por un ensayo de fosforilación funcional.

10

58. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 57, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un resto de unión que no incluye un enlace disulfuro y cuando el extremo amino terminal del polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B no incluye un sustituyente el resto de unión no es un resto oxalilo (C2), un resto suberoílo (C8), o un resto dodecanodioílo (C12).

15

59. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 57, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina que son iguales o en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina son diferentes.

20

60. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 57, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un resto de unión que une covalentemente el primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y el segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina mediante el grupo amino épsilon de un residuo de lisina en o cerca del extremo carboxi terminal de sus respectivos polipéptidos de cadena B.

25

61. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 57, en el que el sustituyente comprende una fórmula general $RC(O)-$, en la que R puede ser $R'CH_2$, $R'NH$, $R'O$ y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, polietilenglicol (PEG) y un sacárido.

30

62. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 57, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en acetilo, fenilacetilo, carbamoílo, *N*-alquil carbamoílo, isobutilo, metoxiacetilo, glicina, aminoetilglucosa (AEG), AEG-C6, PEG1, PEG2, *N*-dimetilo, y alcóxicarbonilo.

63. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 57, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende una primera y segunda insulinas o análogos de insulina que son independientemente insulina humana nativa, insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina, o insulina glargina.

64. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 57, en el que cada polipéptido de cadena A comprende independientemente la secuencia de aminoácidos GX₂X₃EQCCX₈SICSLYQLX₁₇NX₁₉CX₂₃ (SEC ID N.º: 3) y cada polipéptido de cadena B comprende independientemente la secuencia de aminoácidos X₂₅LCGX₂₉X₃₀LVEALYLVCGERGFX₂₇YTX₃₁X₃₂ (SEC ID N.º: 4) o X₂₂VNQX₂₅X₂₆CGX₂₉X₃₀LVEALYLVCGERGFX₂₇YTX₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅ (SEC ID N.º: 5) en la que X₂ es isoleucina o treonina; X₃ es valina, glicina, o leucina; X₈ es treonina o histidina; X₁₇ es ácido glutámico o glutamina; X₁₉ es tirosina, 4-metoxi-fenilalanina, alanina, o 4-amino fenilalanina; X₂₃ es asparagina o glicina; X₂₂ es fenilalanina y desamino-fenilalanina; X₂₅ es histidina o treonina; X₂₆ es leucina o glicina; X₂₇ es fenilalanina o ácido aspártico; X₂₉ es alanina, glicina, o serina; X₃₀ es histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido homocisteico, o ácido cisteico; X₃₁ es ácido aspártico, prolina, o lisina; X₃₂ es lisina o prolina; X₃₃ es treonina, alanina, o está ausente; X₃₄ es arginina o está ausente; y X₃₅ es arginina o está ausente; con la condición de que al menos uno de X₃₁ o X₃₂ sea lisina.

65. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 57, en el que el resto de unión comprende una cadena de hidrocarburo C1-C20 bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de

metileno están remplazadas opcional e independientemente por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, C(O)O-, OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)SO₂-, SO₂N(R)-, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en el que cada aparición de R comprende independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, un resto acilo, resto arilalquilo, resto alifático, resto arilo, resto heteroarilo, o resto heteroalifático y poli(etilenglicol) (PEG).

66. El agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 57, en el que el resto de unión comprende un alquildioílo, -C(O)(CH₂)_nC(O)-, en el que n = 0-4, un resto acilo, -C(O)RC(O)-, en el que R es cadena de alquilo, cadena de poli(etilenglicol) (PEG), cadena que contiene amida, cadena que contiene triazol(es), resto que contiene ciclooctino, una cadena de acilo sustituida, o una cadena de poli(etilenglicol) (PEG).

67. Una composición que comprende el agonista parcial del receptor de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 57 a 66 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

68. Un procedimiento para tratar la diabetes que comprende administrar a un individuo con diabetes una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende el agonista parcial del receptor de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 11-19, 21-29, 31-39, 41-47, 49-55, o 57-66.

69. El procedimiento de la reivindicación 68, en el que la diabetes es diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, o diabetes gestacional.

70. Una composición para el tratamiento de la diabetes que comprende el agonista parcial del receptor de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 11-19, 21-29, 31-39, 41-47, 49-55, o 57-66.

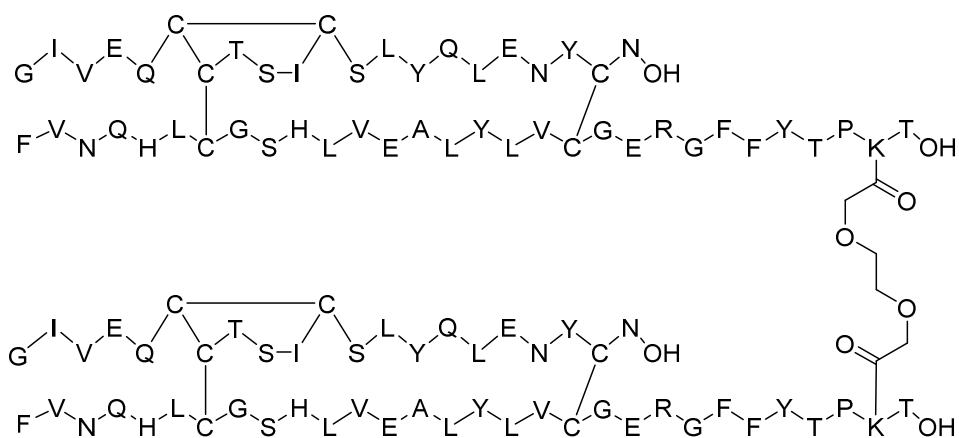
71. La composición de la reivindicación 70, en la que la diabetes es diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, o diabetes gestacional.

72. Uso del agonista parcial del receptor de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 11-19, 21-29, 31-39, 41-47, 49-55, o 57-66 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

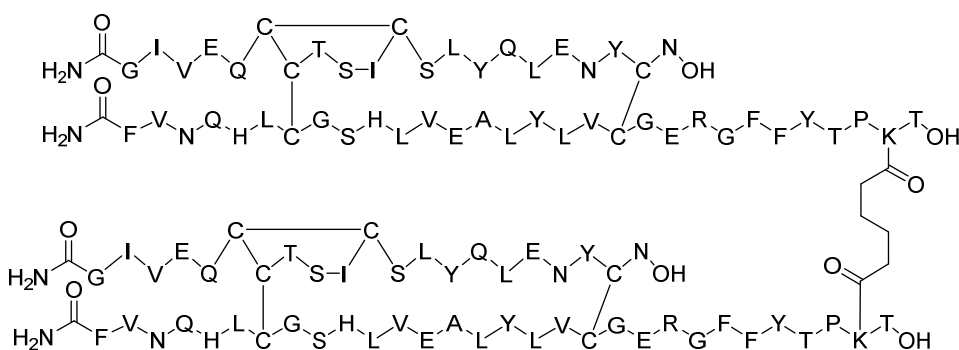
5 73. El uso de la reivindicación 72, en el que la diabetes es diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, o diabetes gestacional.

74. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

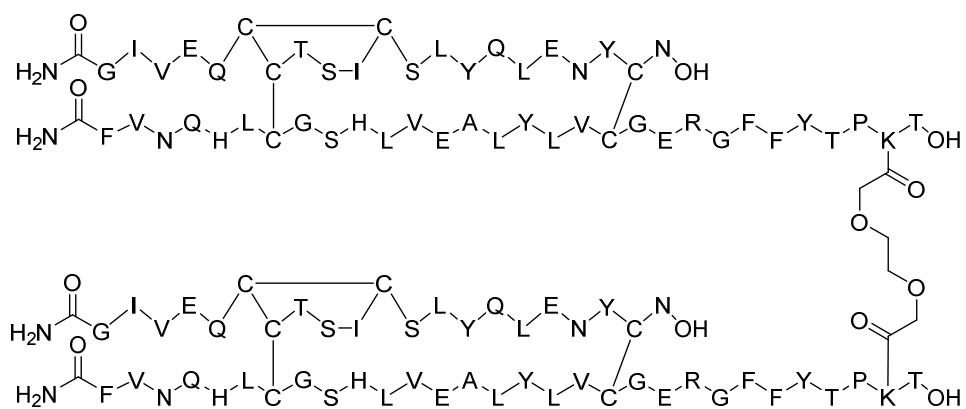
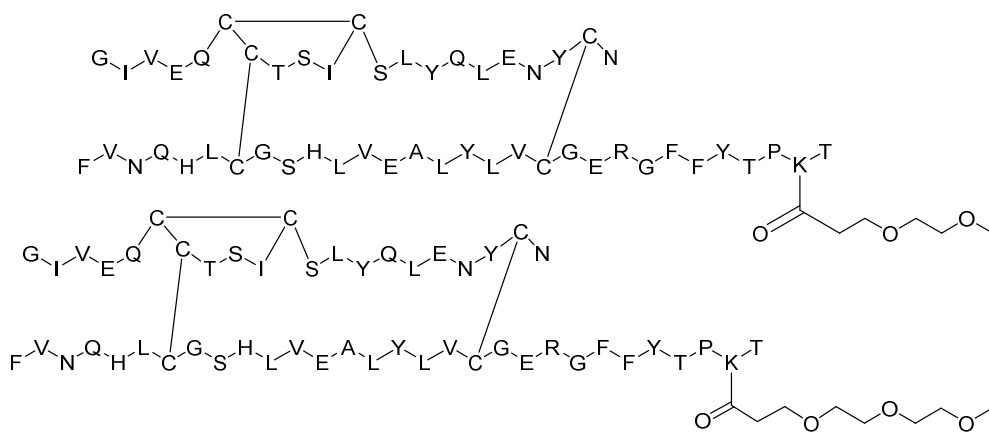
10



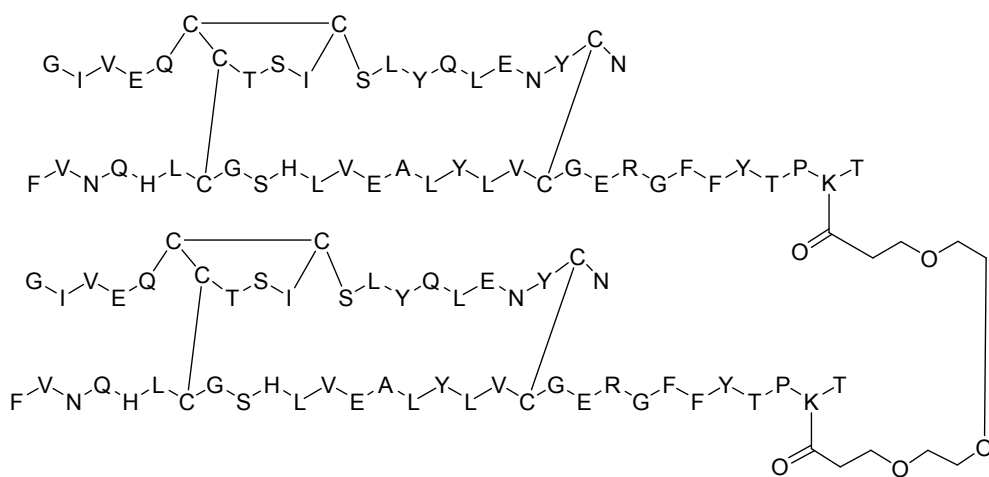
Dímero 1;



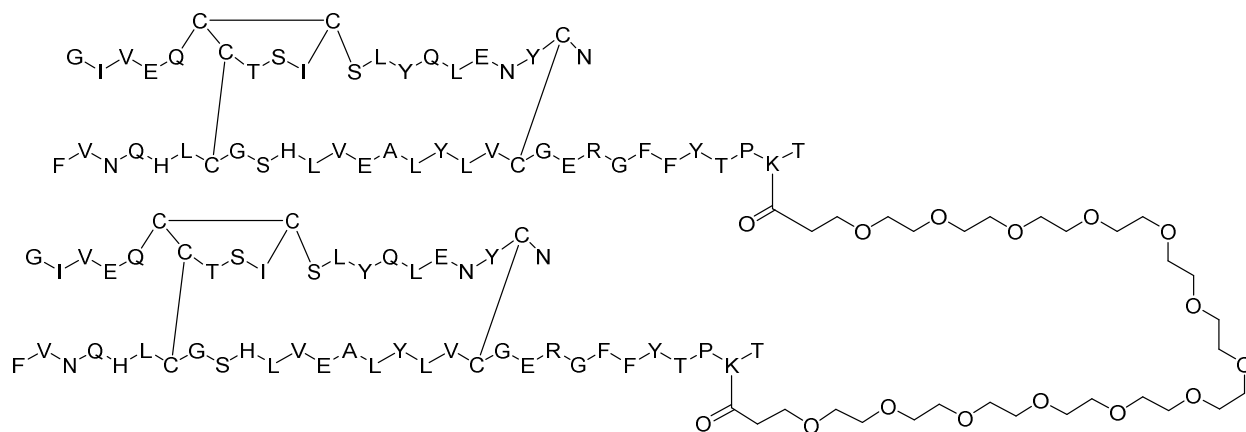
15 **Dímero 2;**

**Dímero 3;**

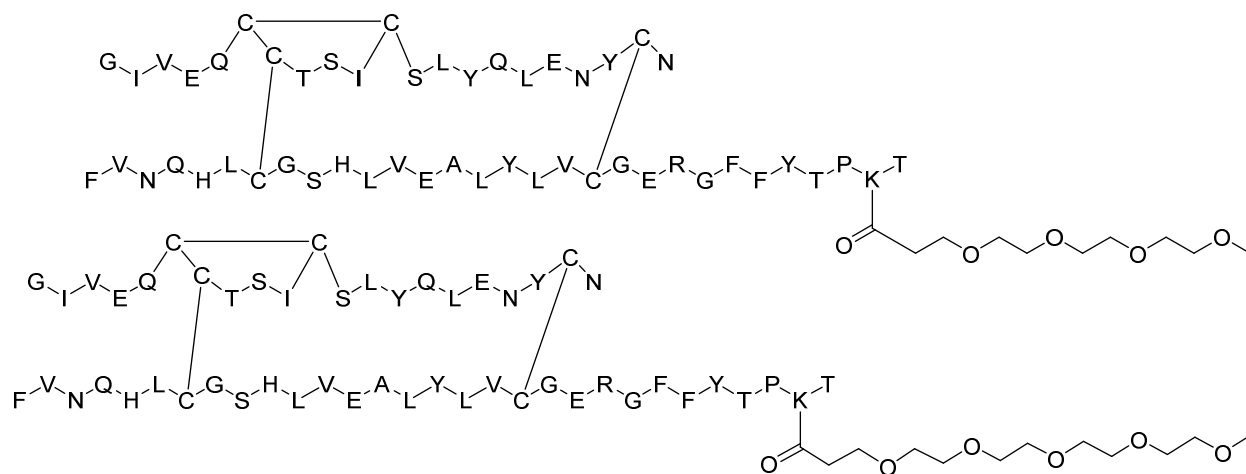
5

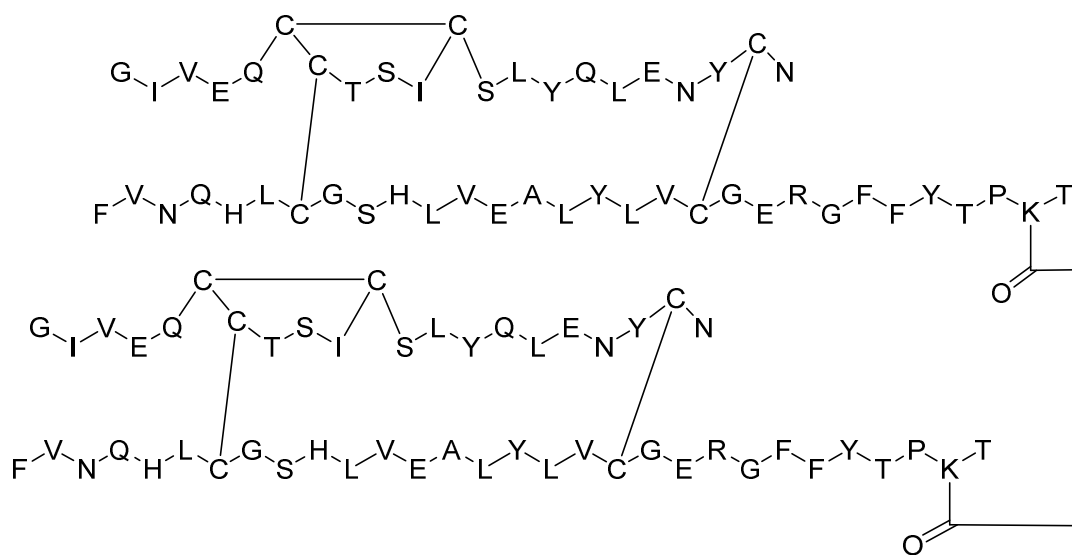
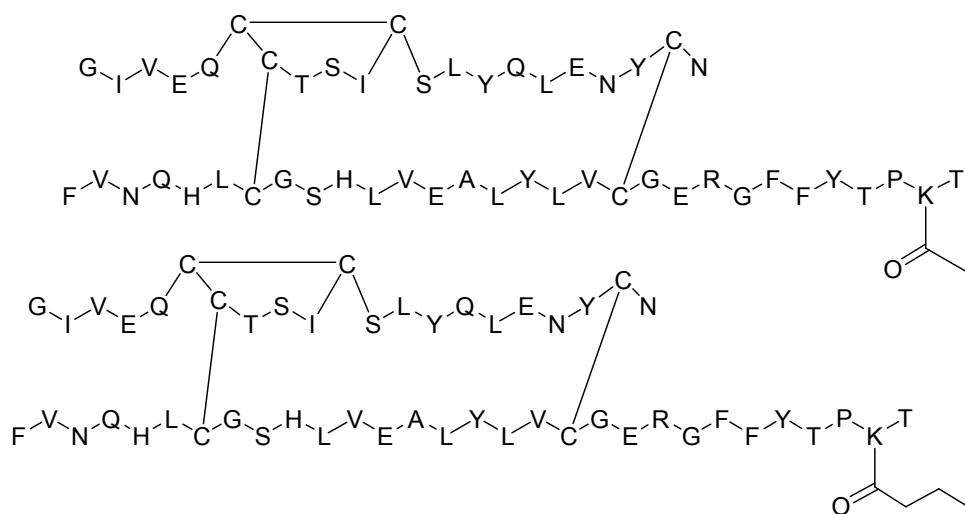
Dímero 4;**Dímero 5;**

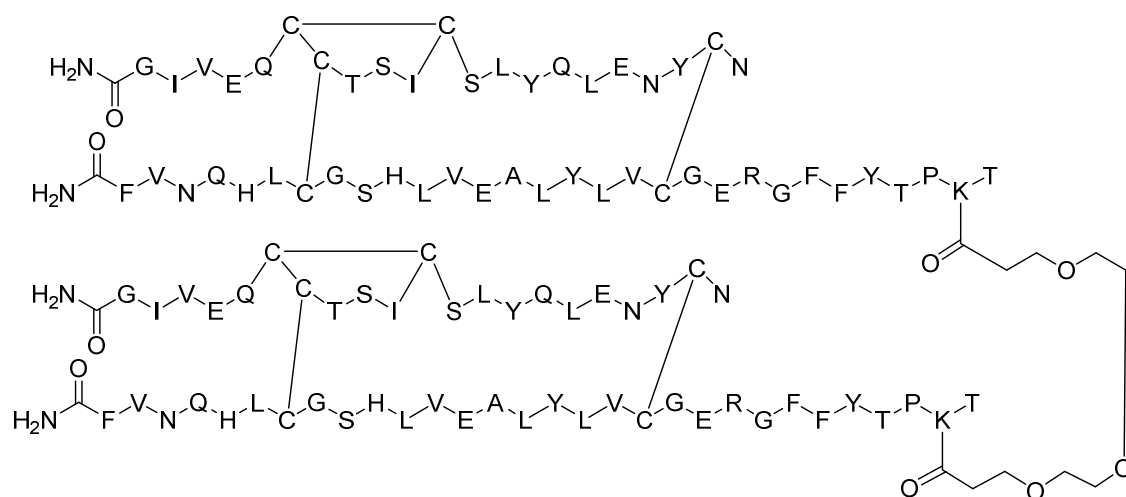
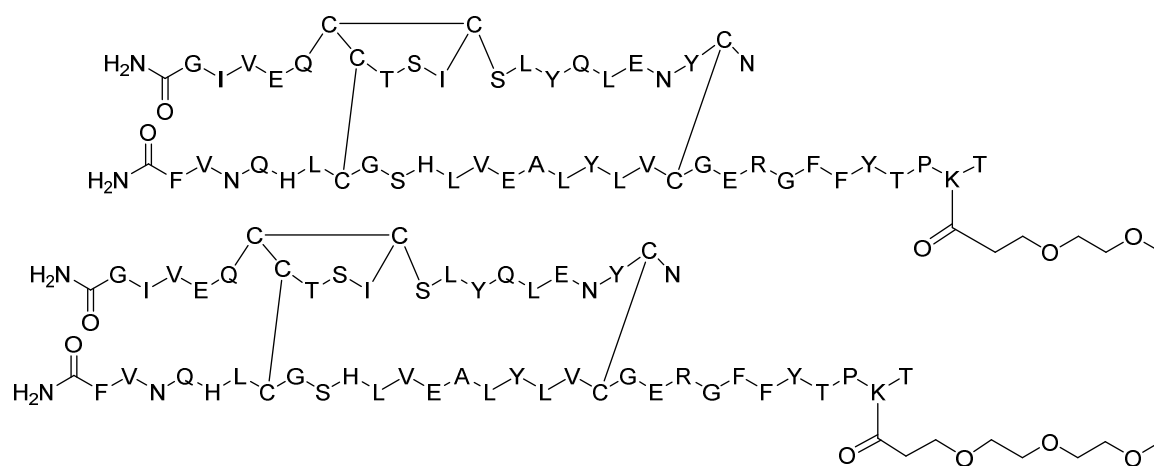
10

**Dímero 6;**

5

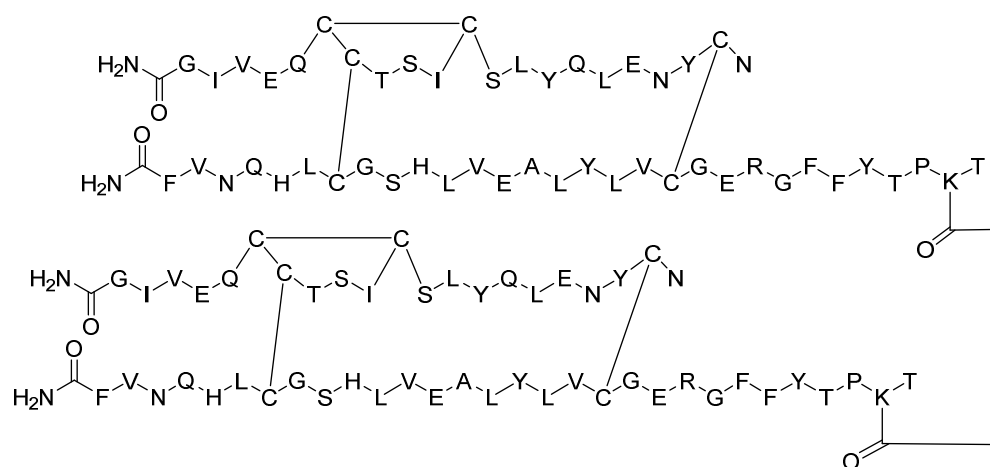
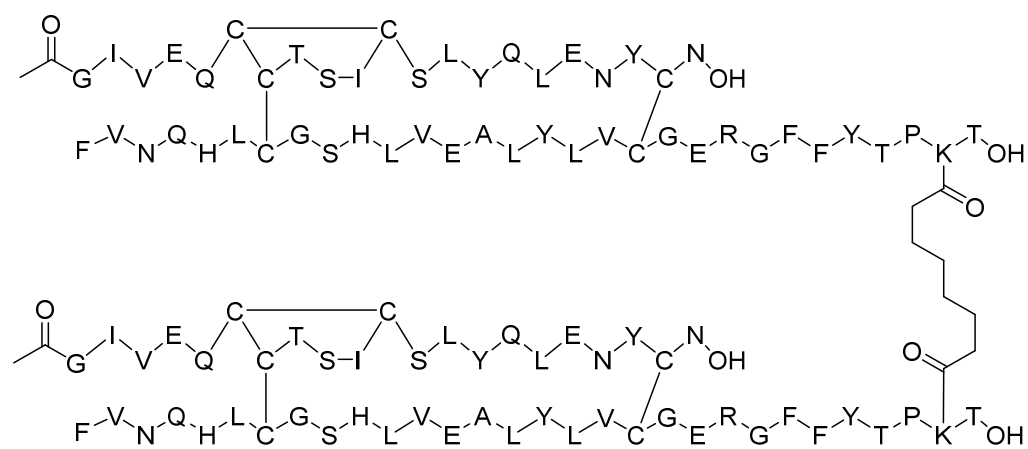
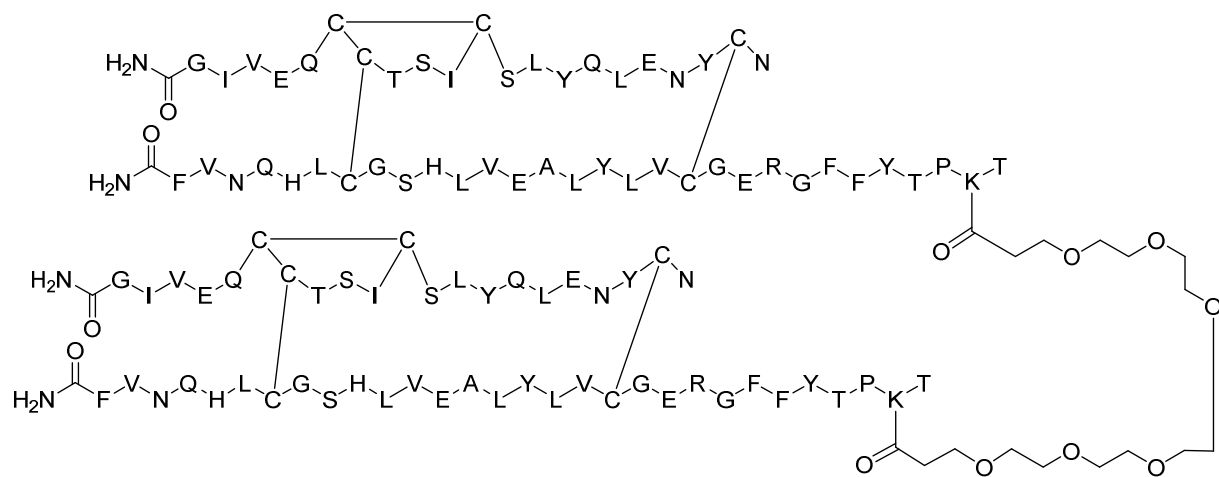
**Dímero 7;**

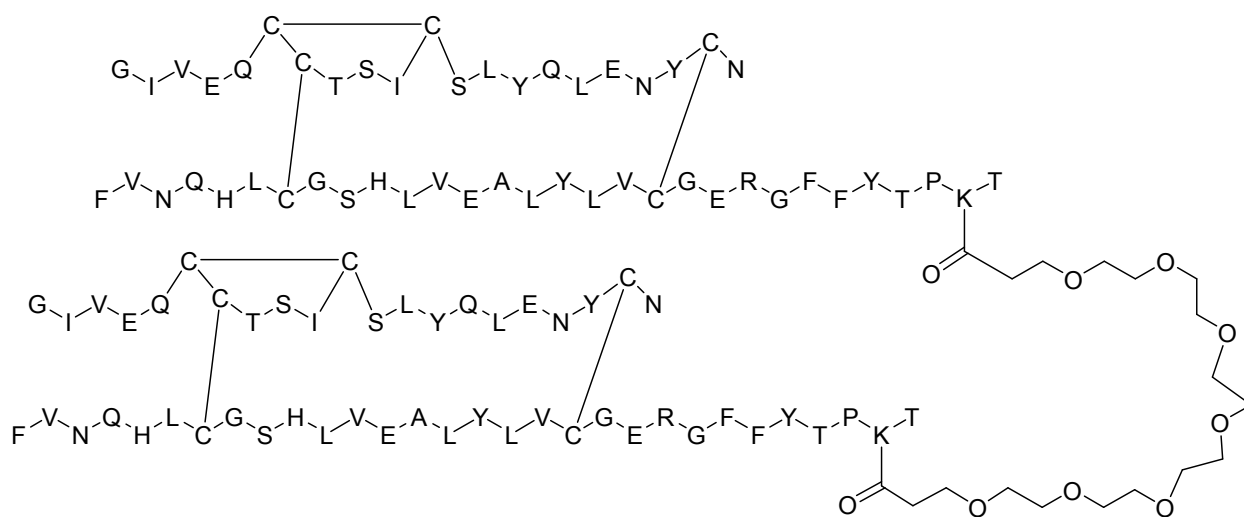
**Dímero 8;****5 Dímero 9;**

**Dímero 10;**

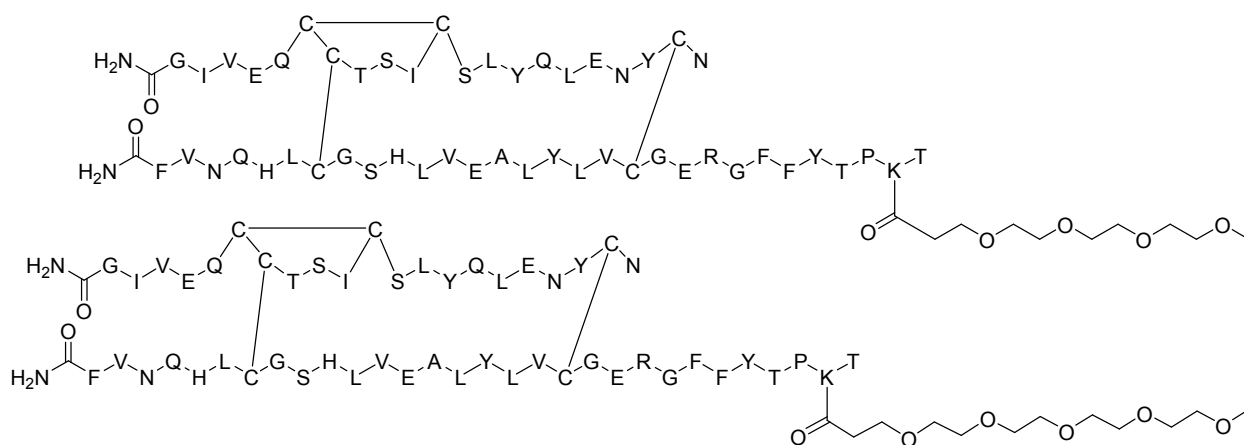
5

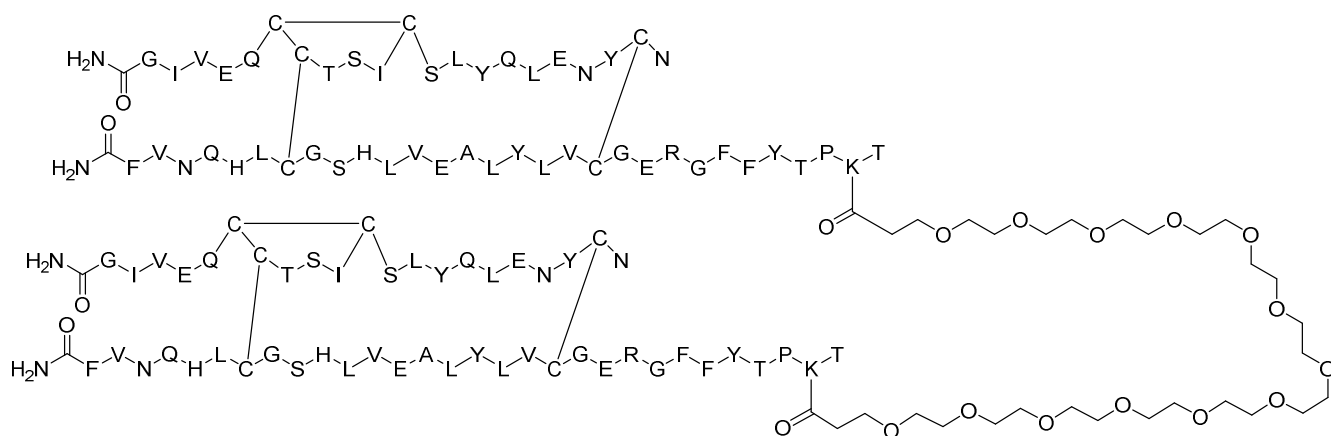
Dímero 11;

**Dímero 12;****Dímero 13;**

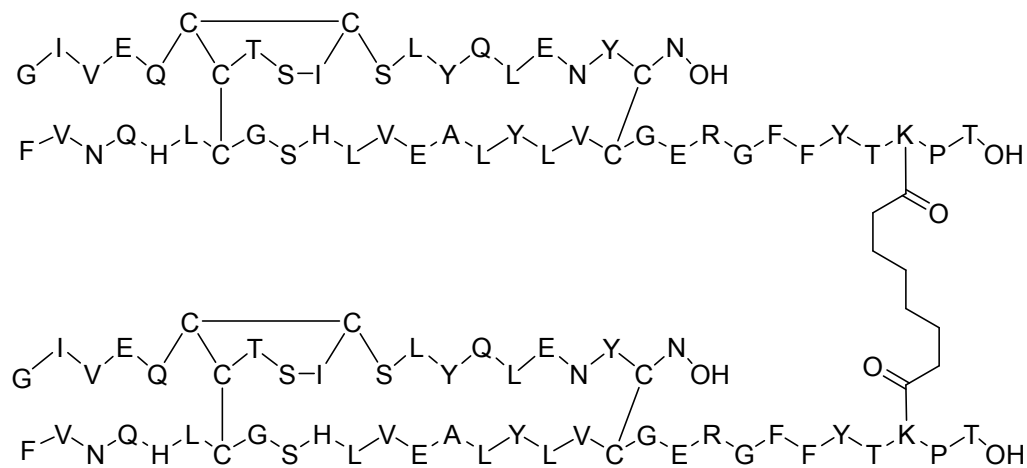
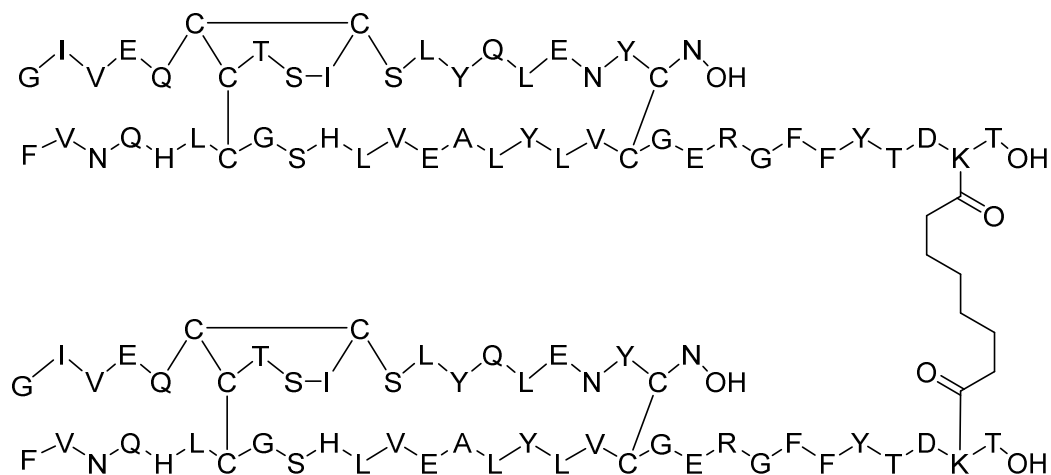
Dímero 14;

5

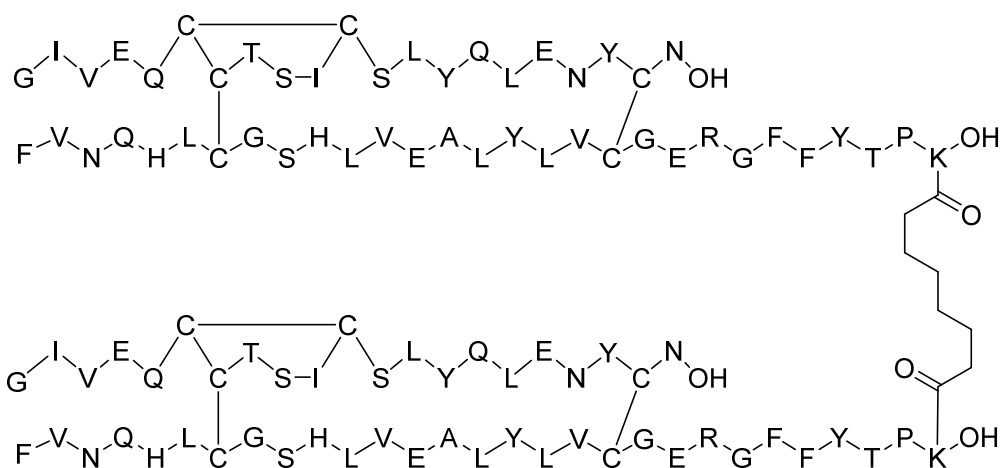
Dímero 15;10 **Dímero 16;**

**Dímero 17;**

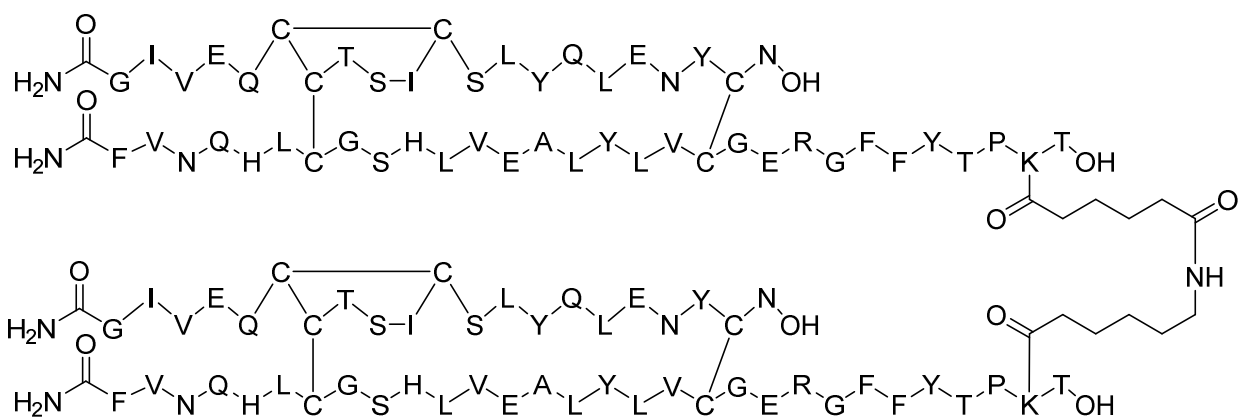
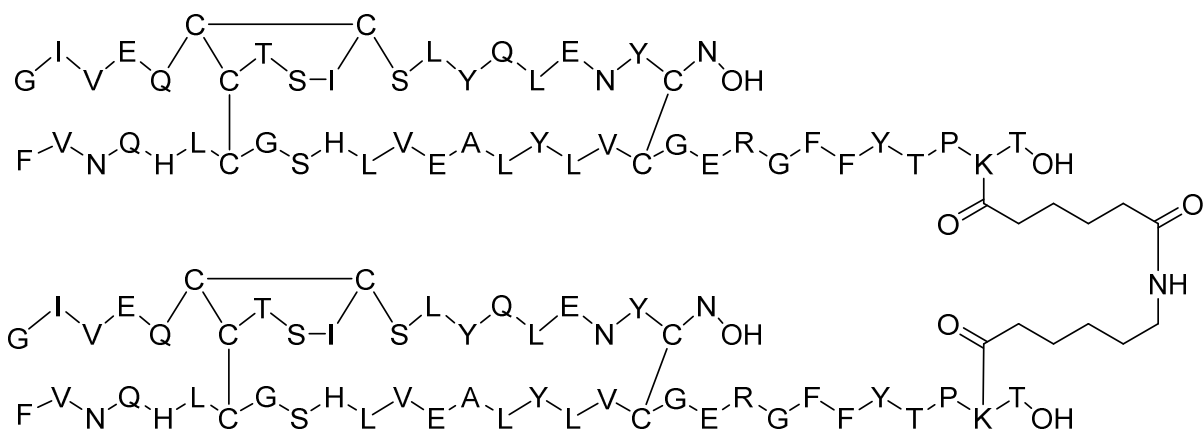
5

**Dímero 18;**

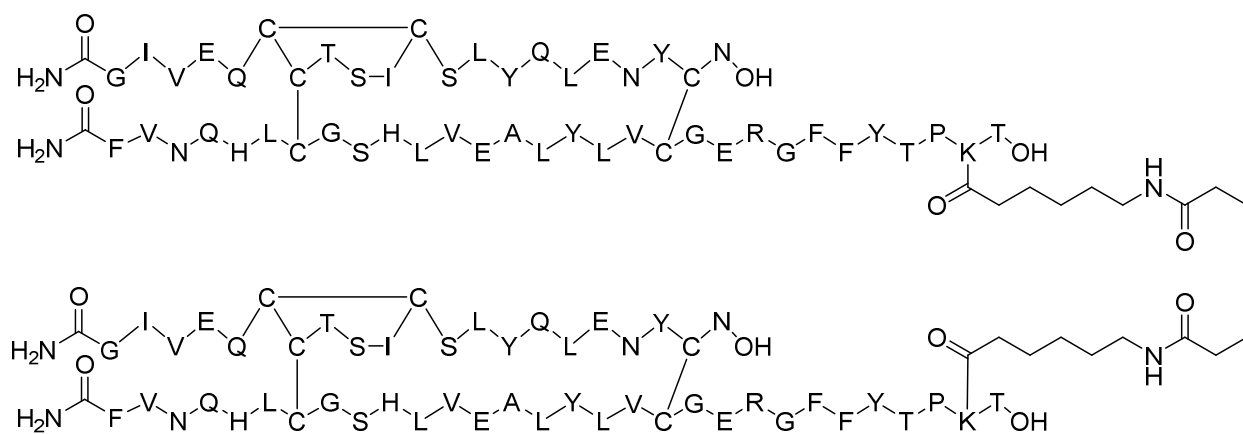
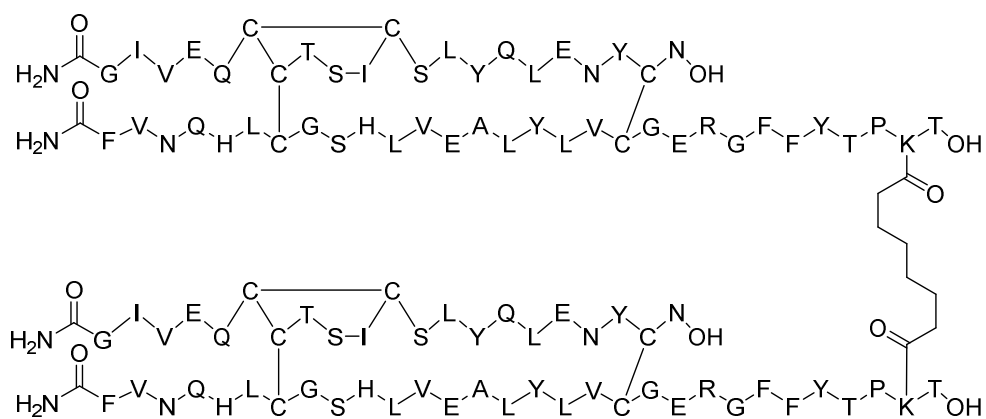
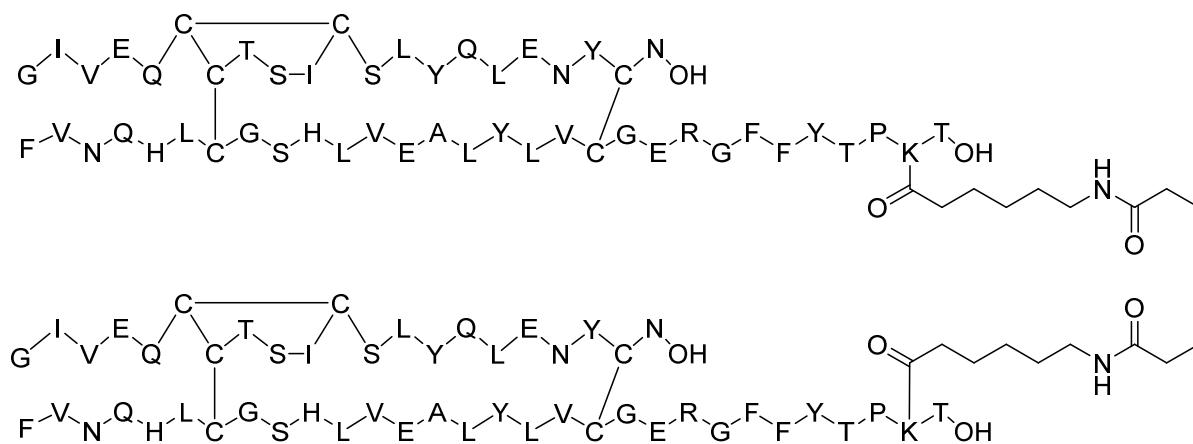
10

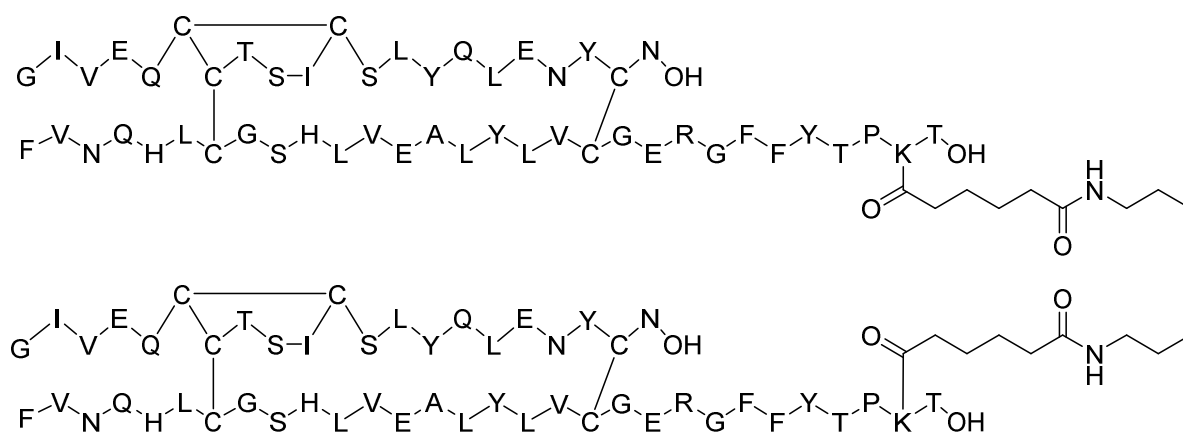
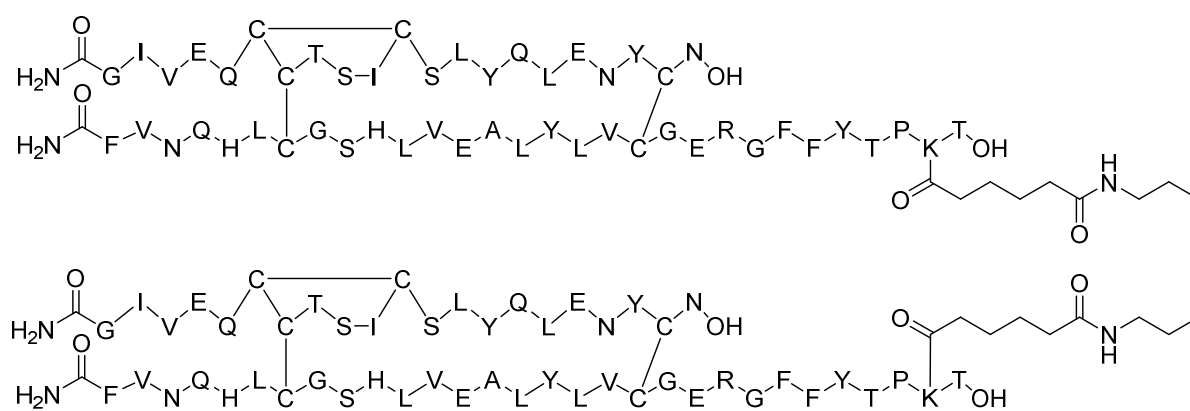
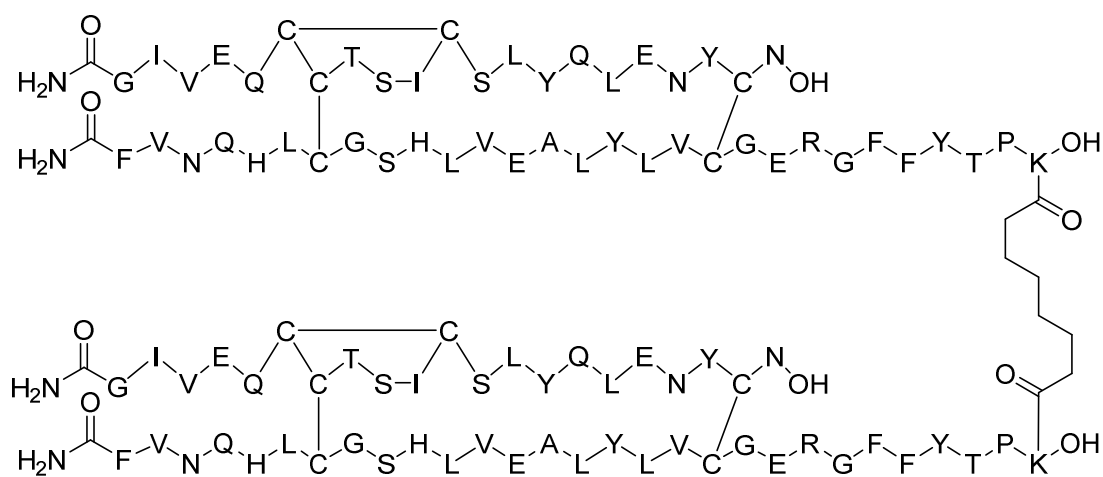
Dímero 19;**Dímero 20;**

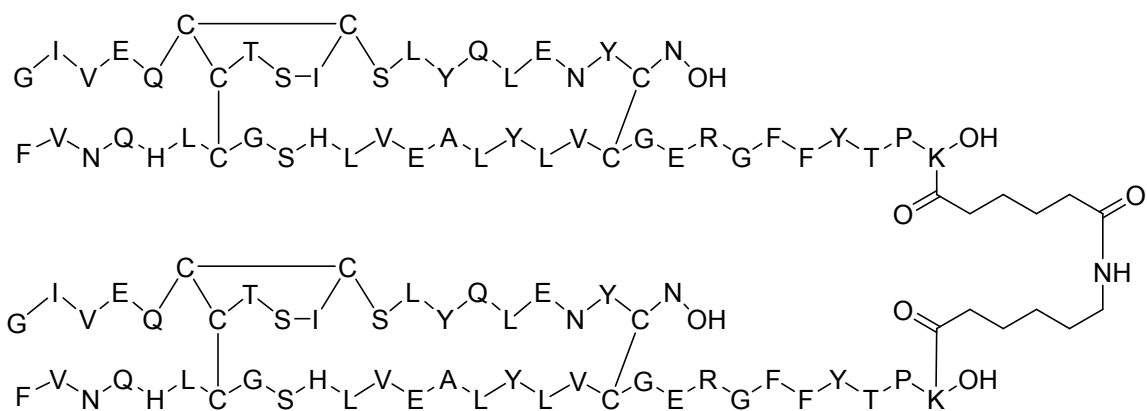
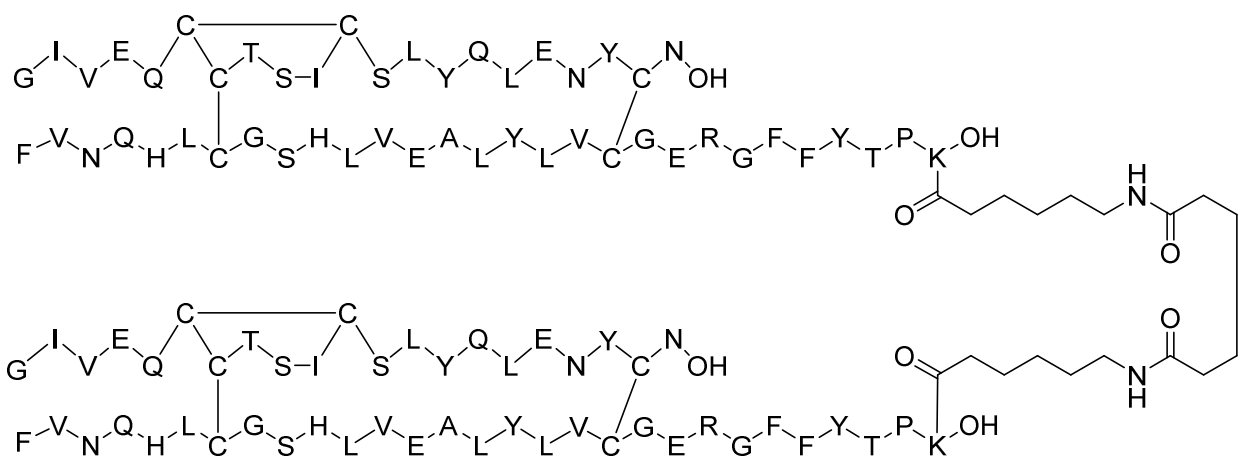
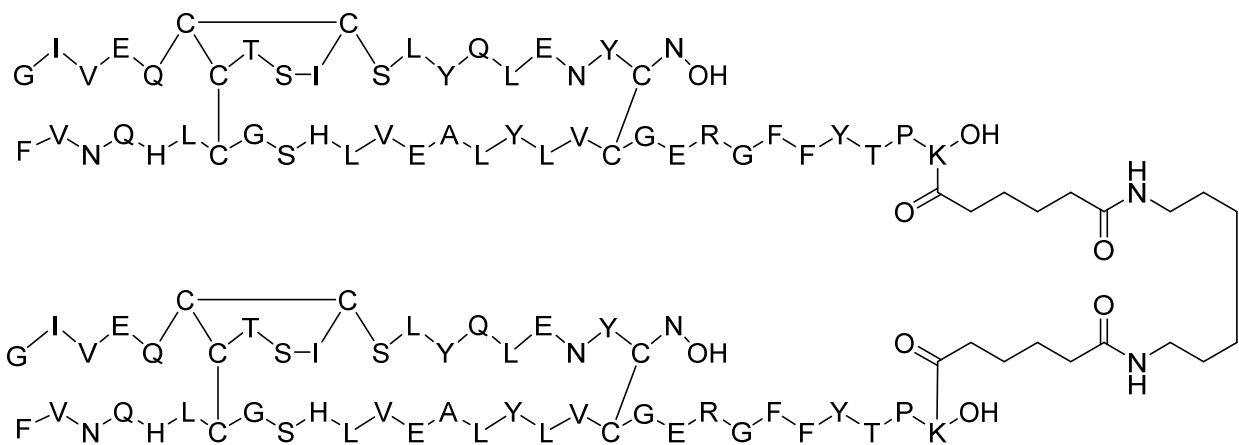
5

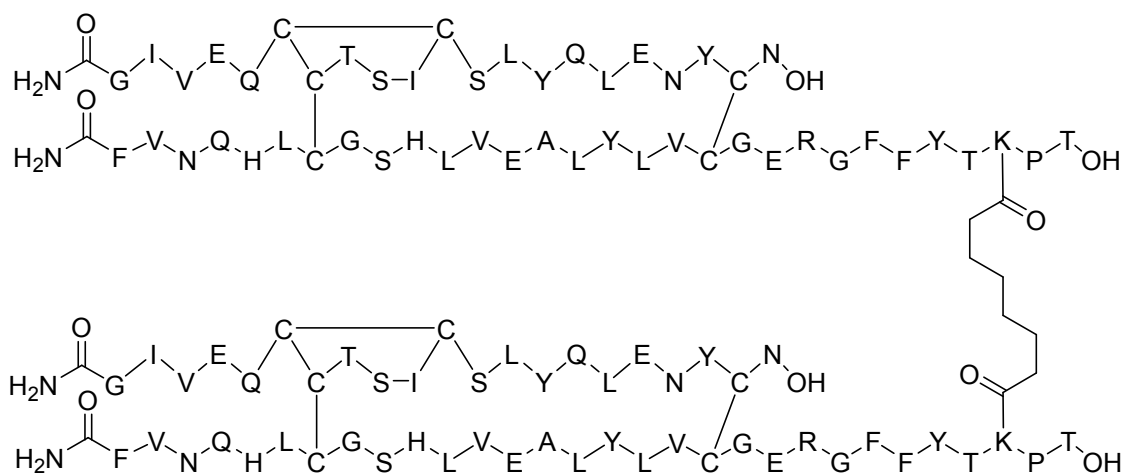
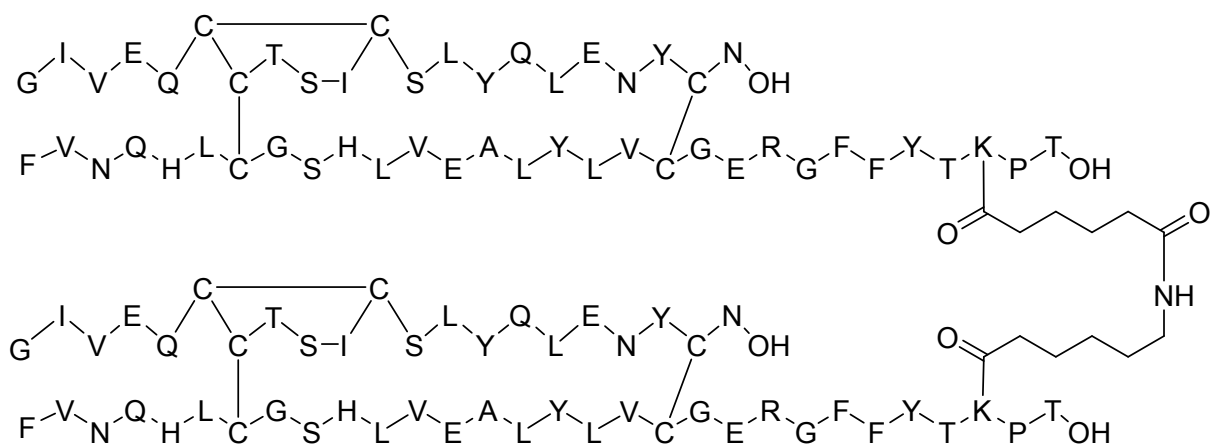
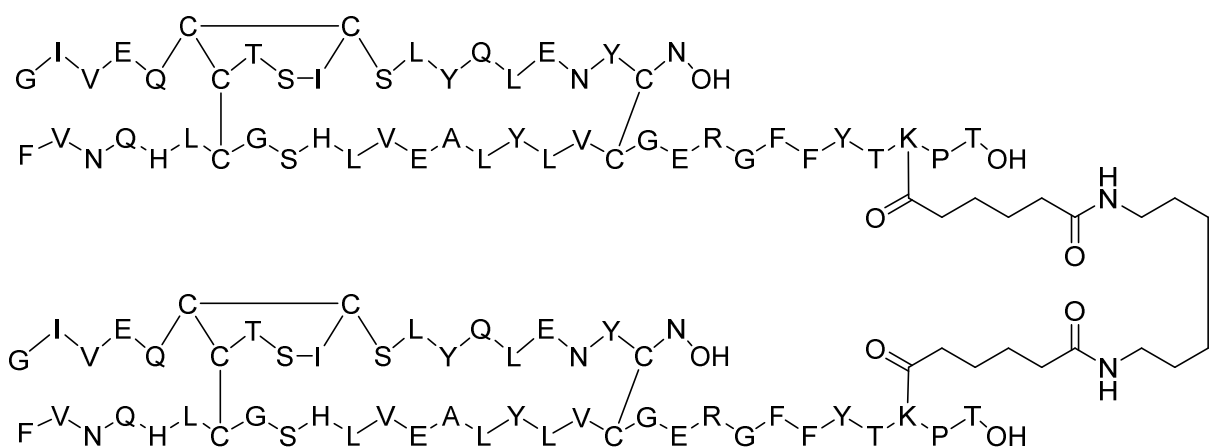
**Dímero 21;****Dímero 22;**

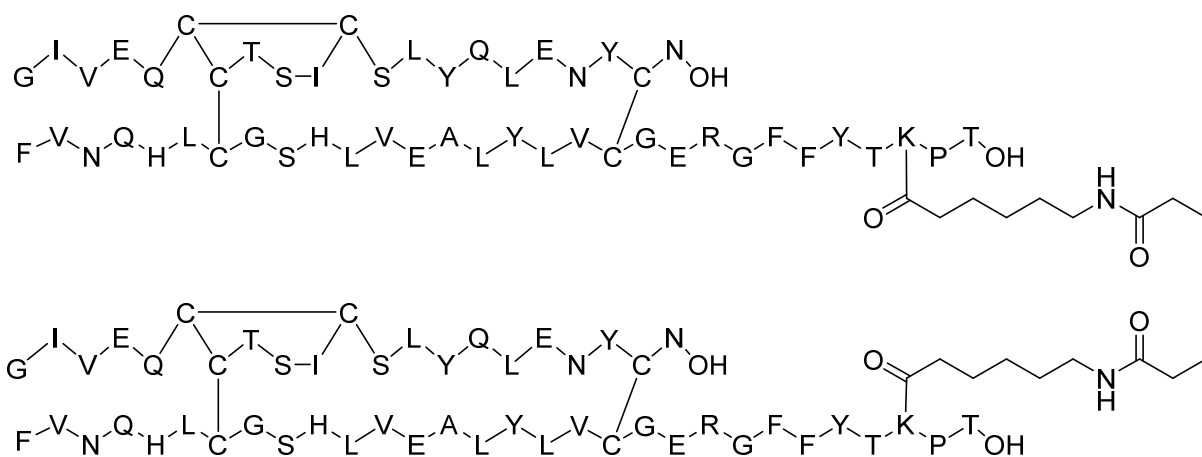
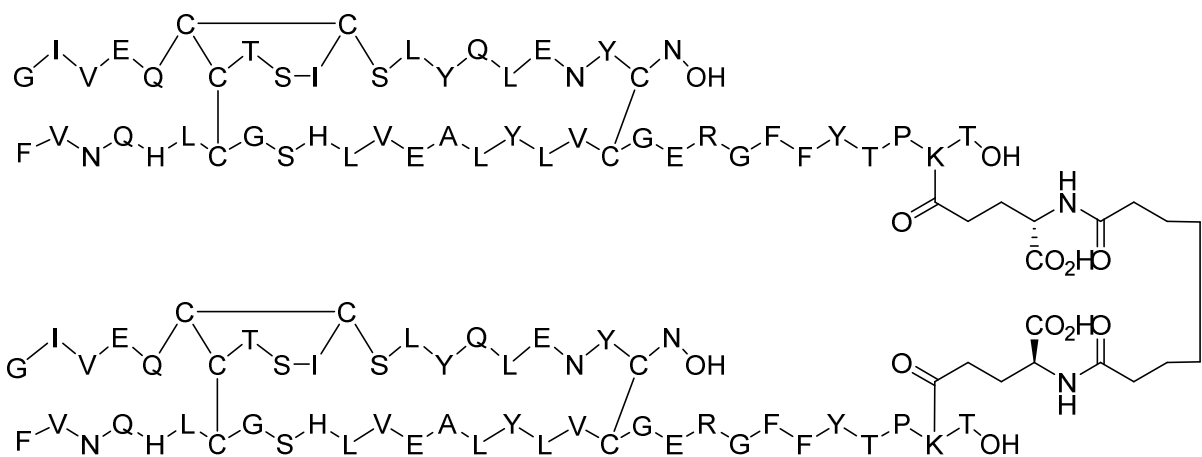
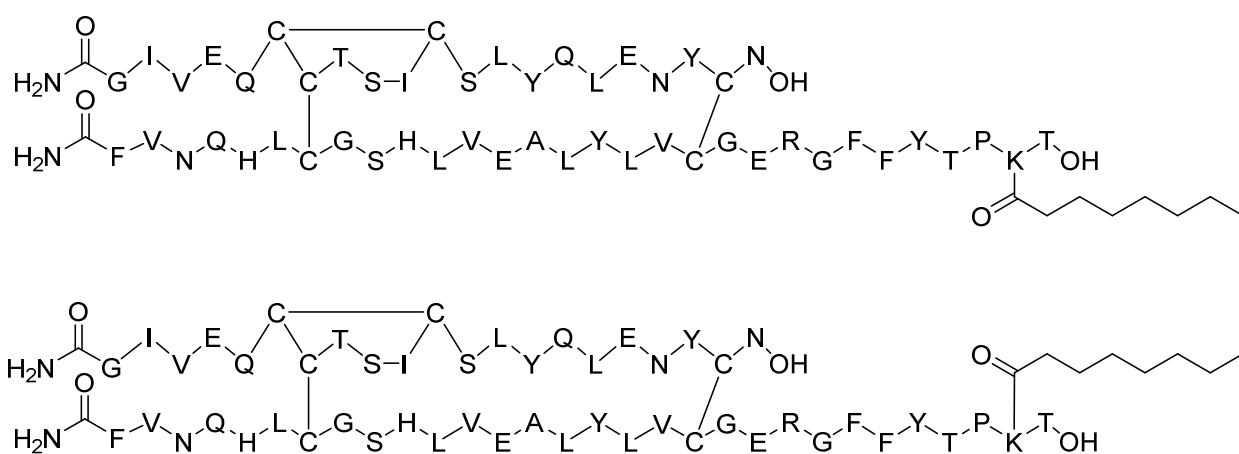
10

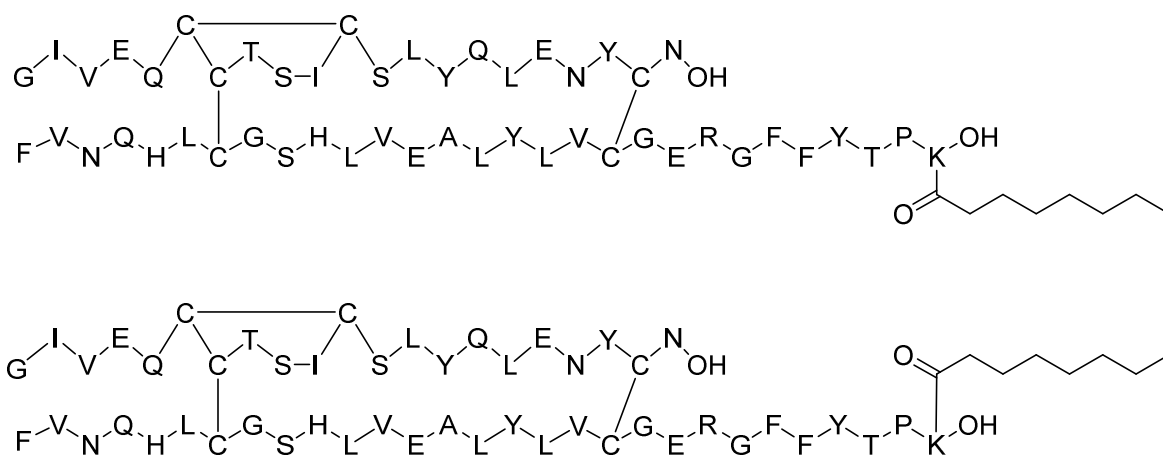
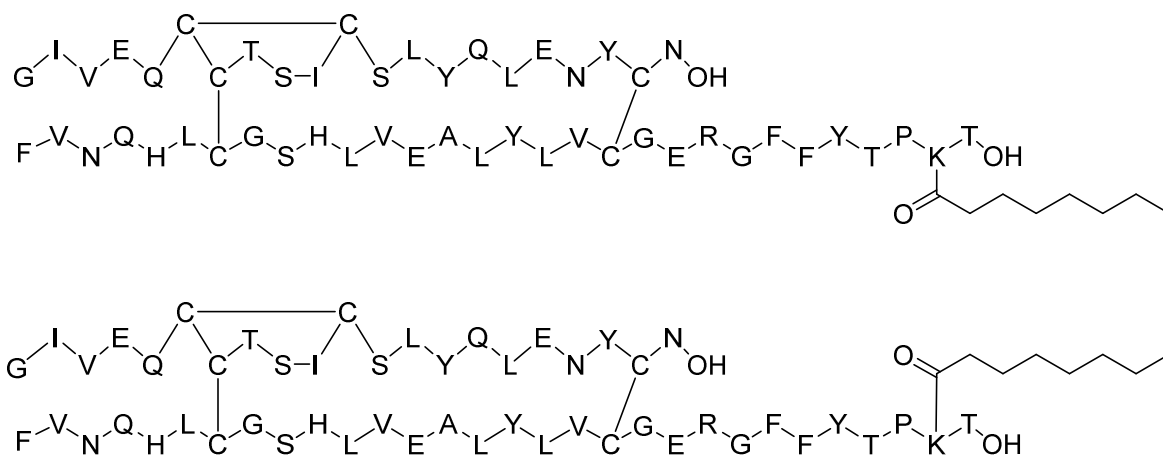
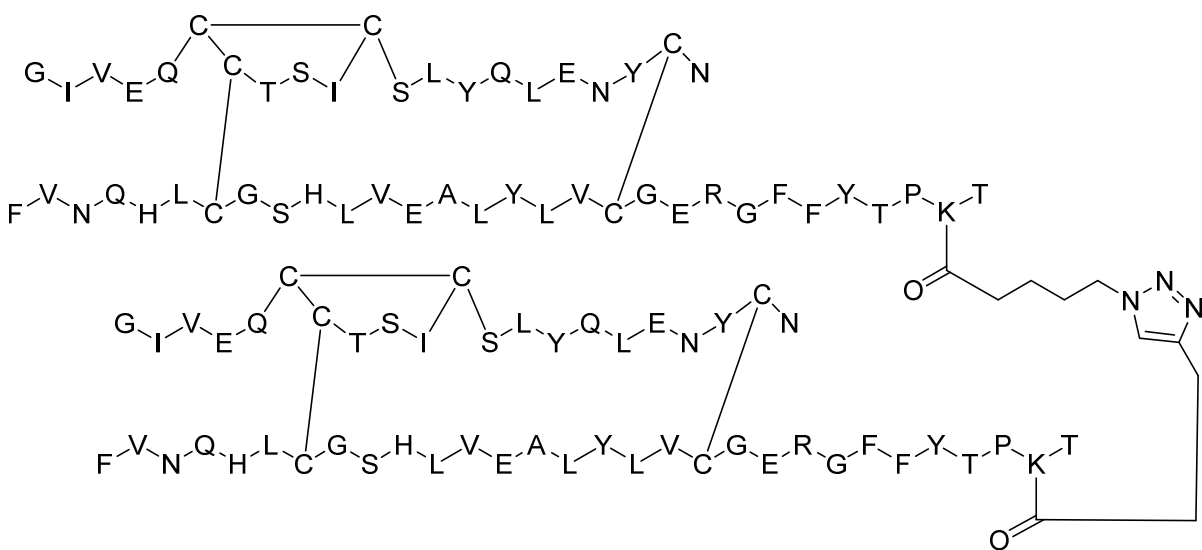
**Dímero 23;**5 **Dímero 24;****Dímero 25;**

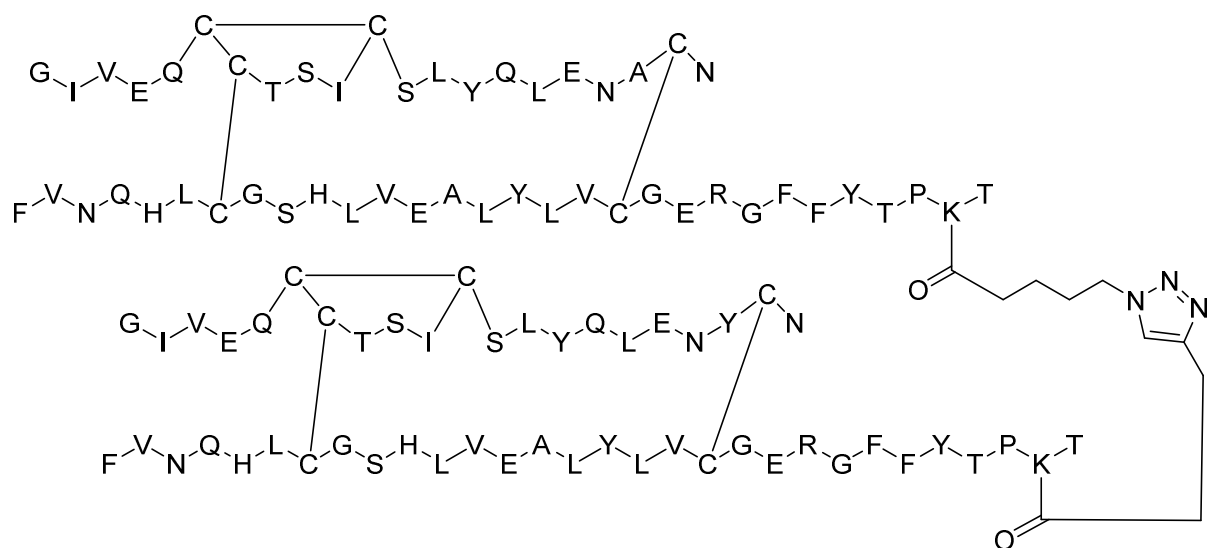
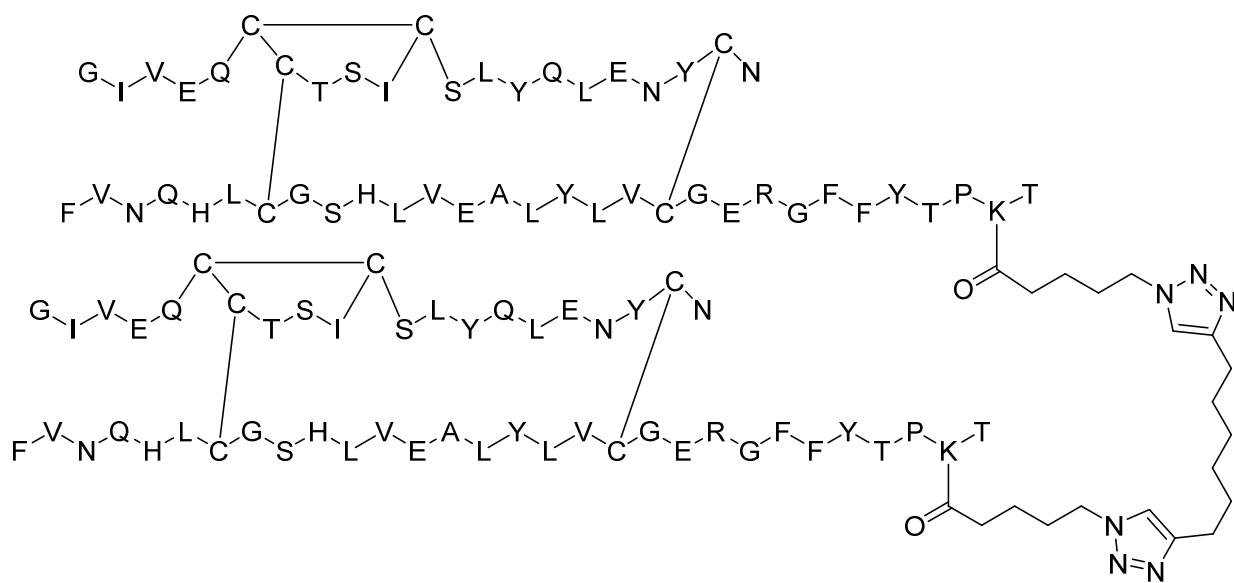
**Dímero 26;**5 **Dímero 27;****Dímero 28;**

**Dímero 29;**5 **Dímero 30;****Dímero 31;**

**Dímero 32;**5 **Dímero 33;****Dímero 34;**

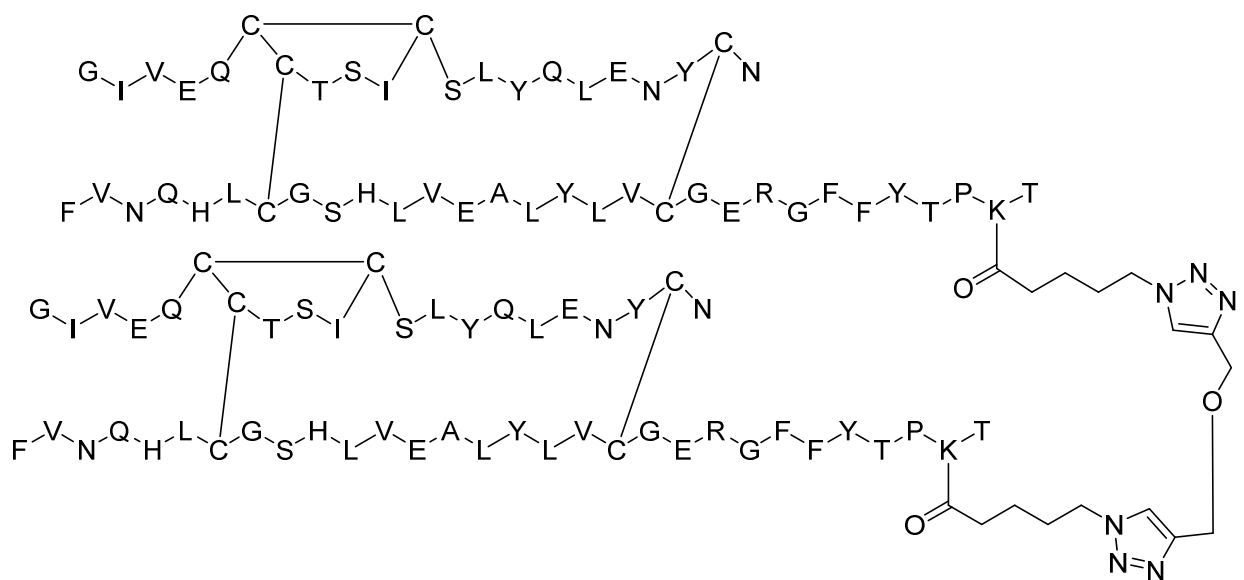
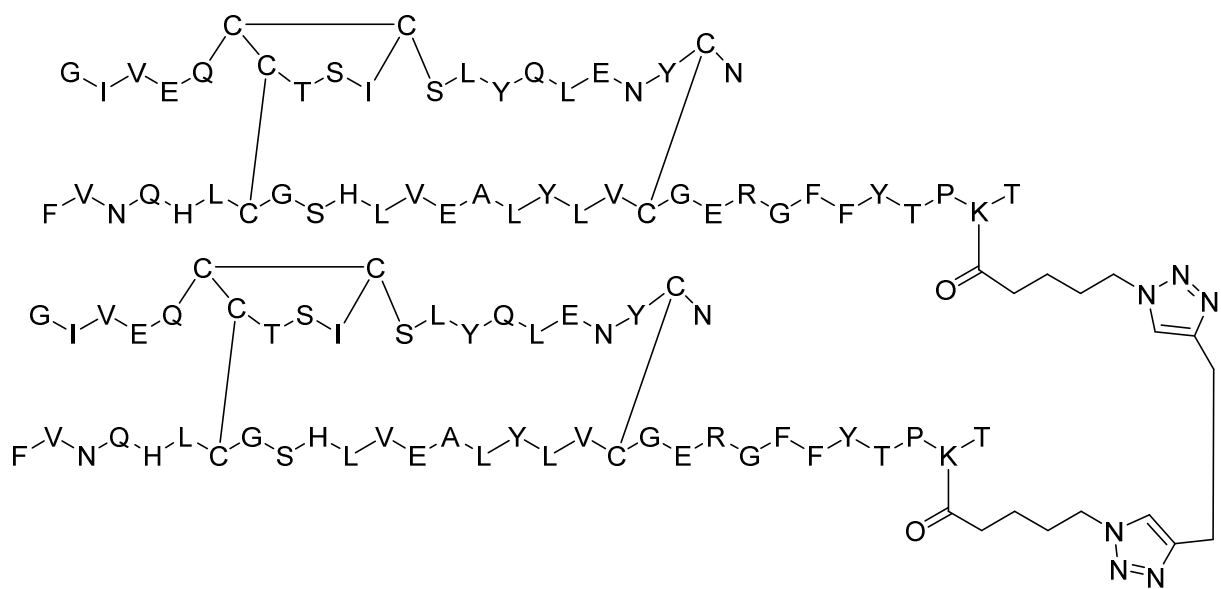
**Dímero 35;**5 **Dímero 36;****Dímero 37;**

**Dímero 38;**5 **Dímero 39;****Dímero 40;**

**Dímero 41;**

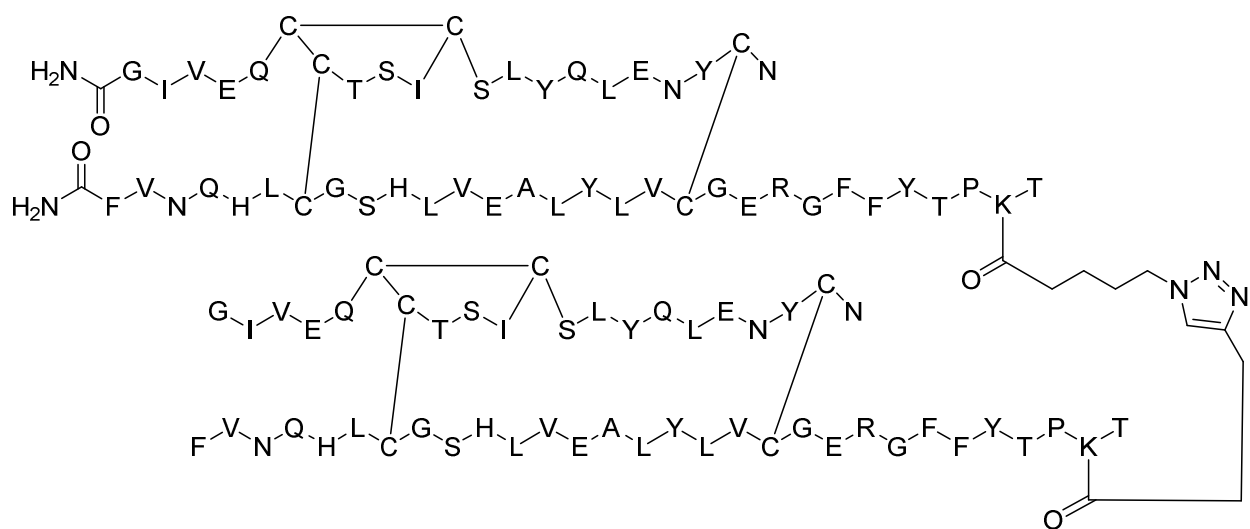
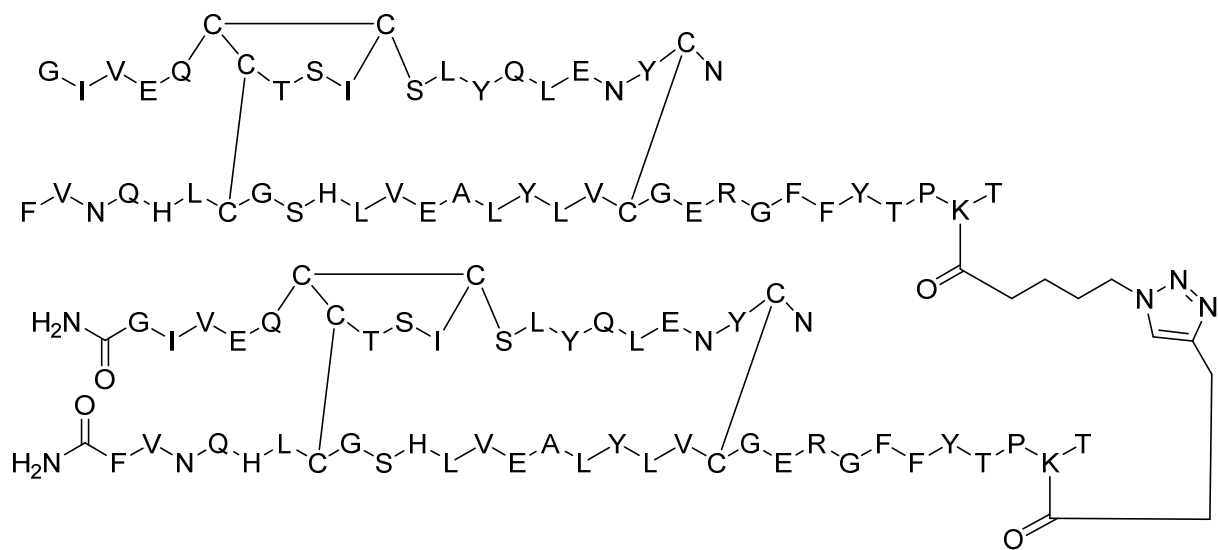
5

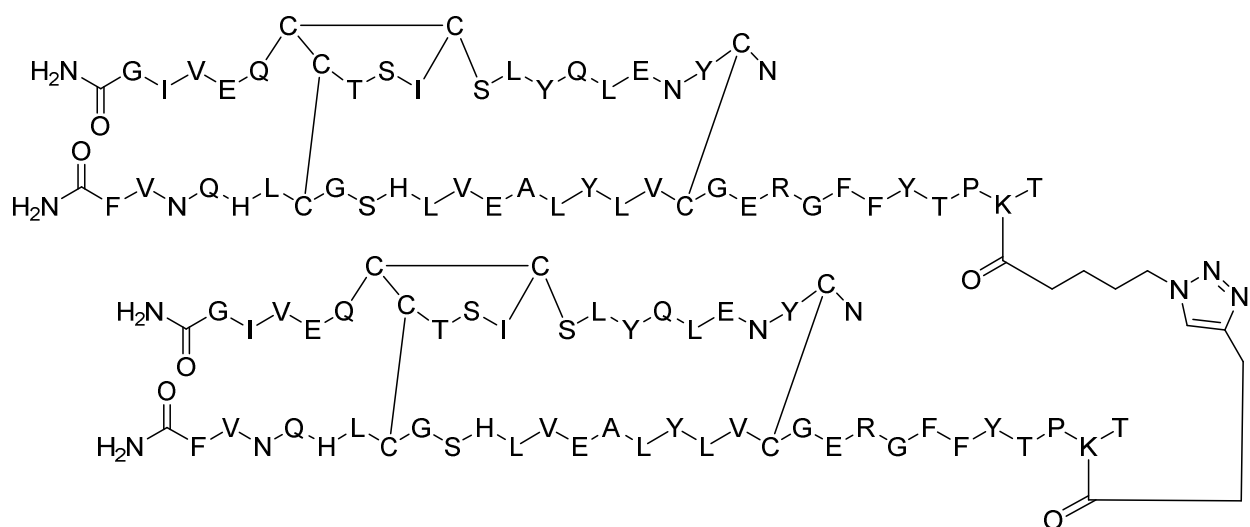
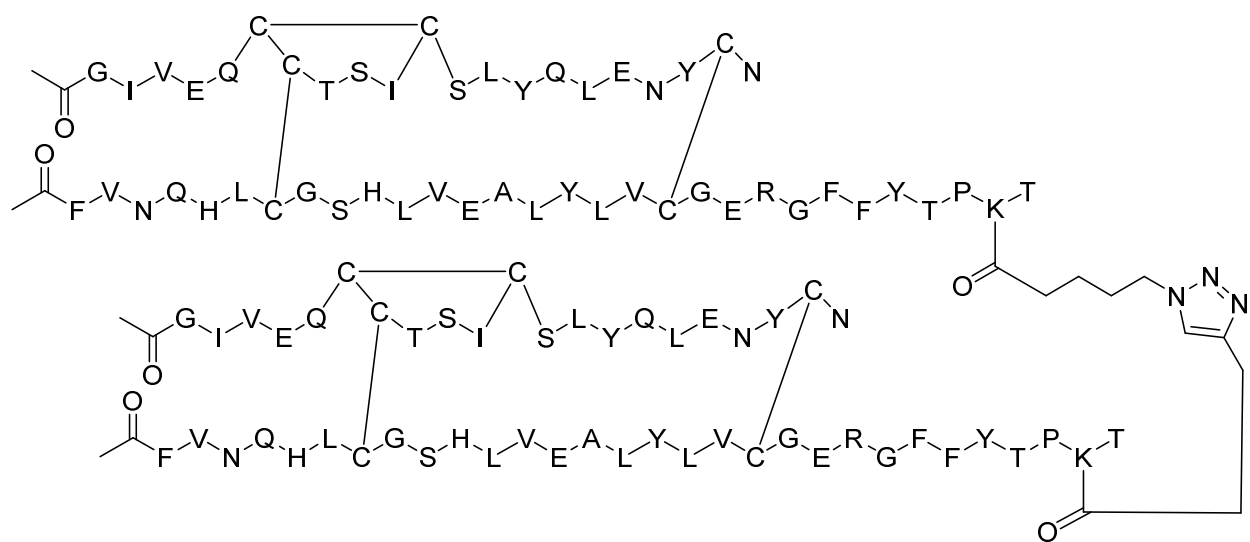
Dímero 42;

**Dímero 43;**

5

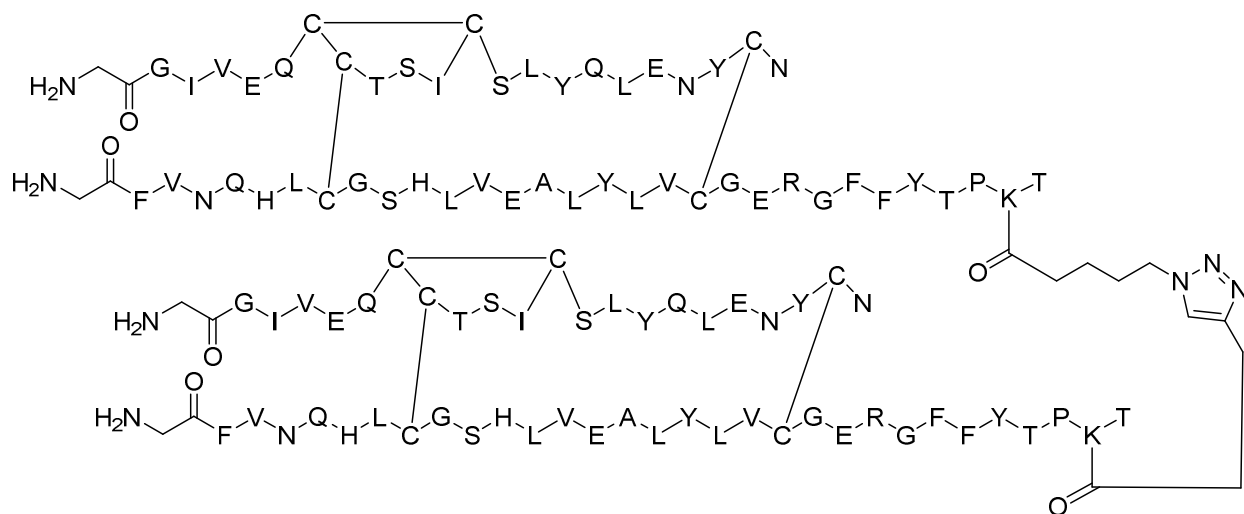
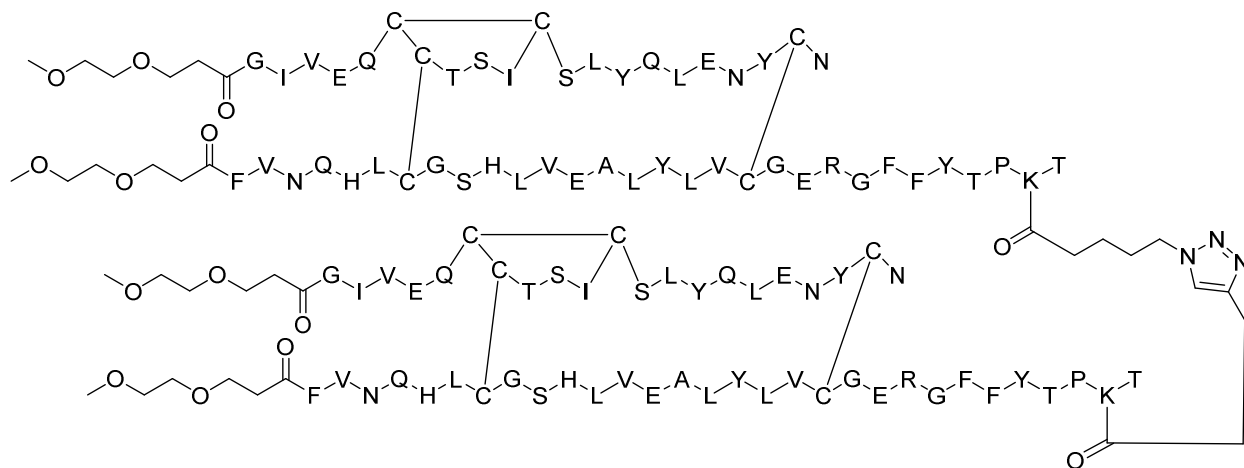
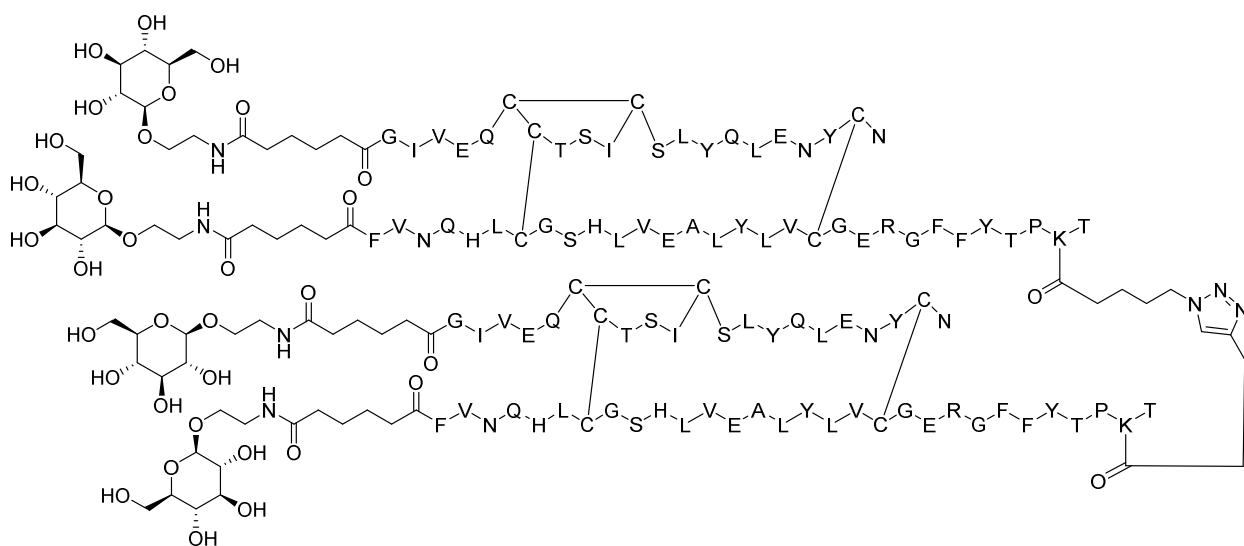
Dímero 44;

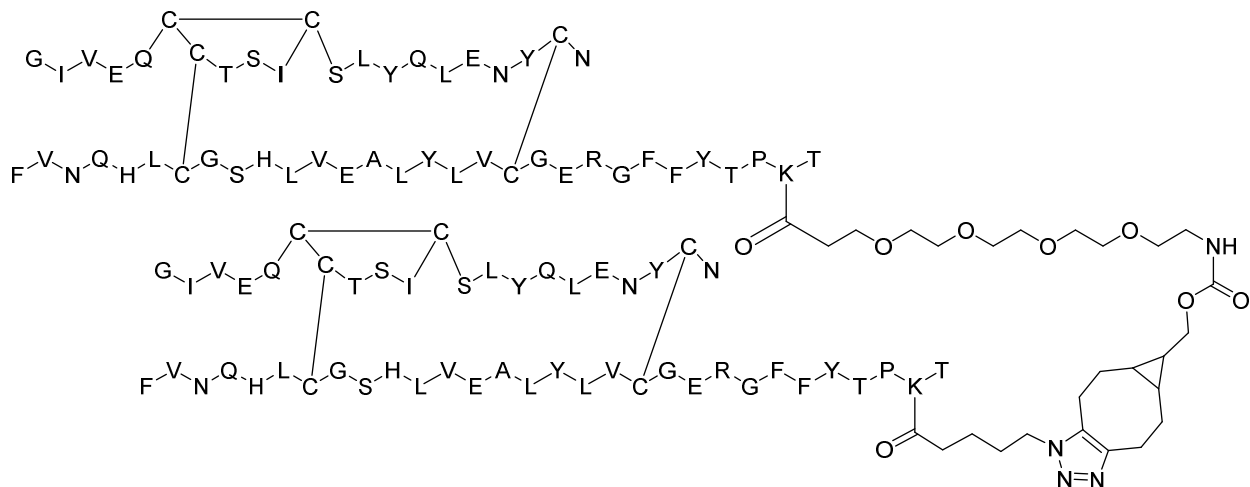
**Dímero 45;****5 Dímero 46;**

**Dímero 47;**

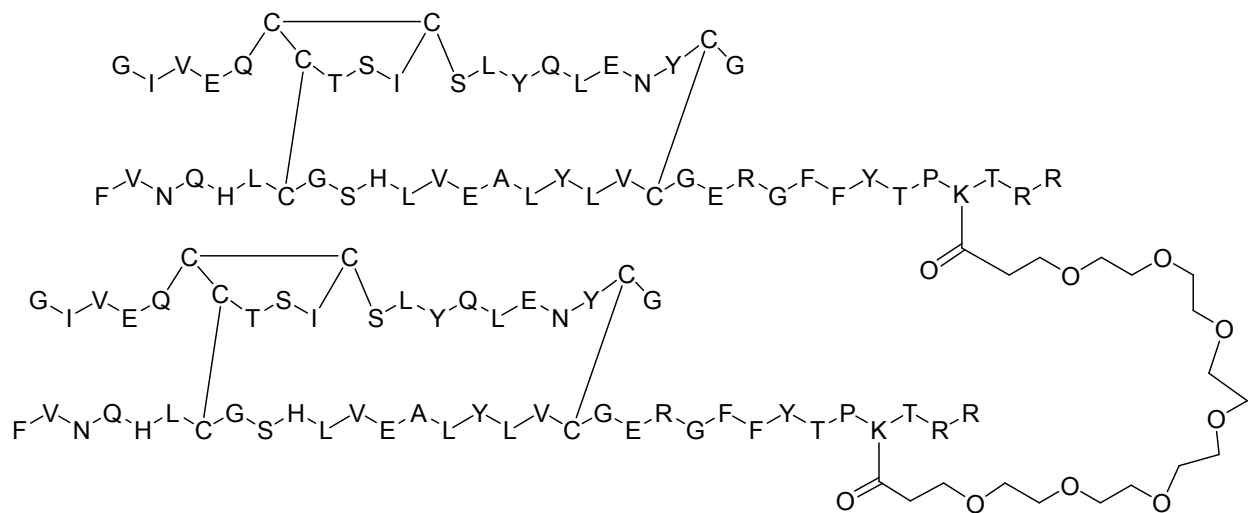
5

Dímero 48;

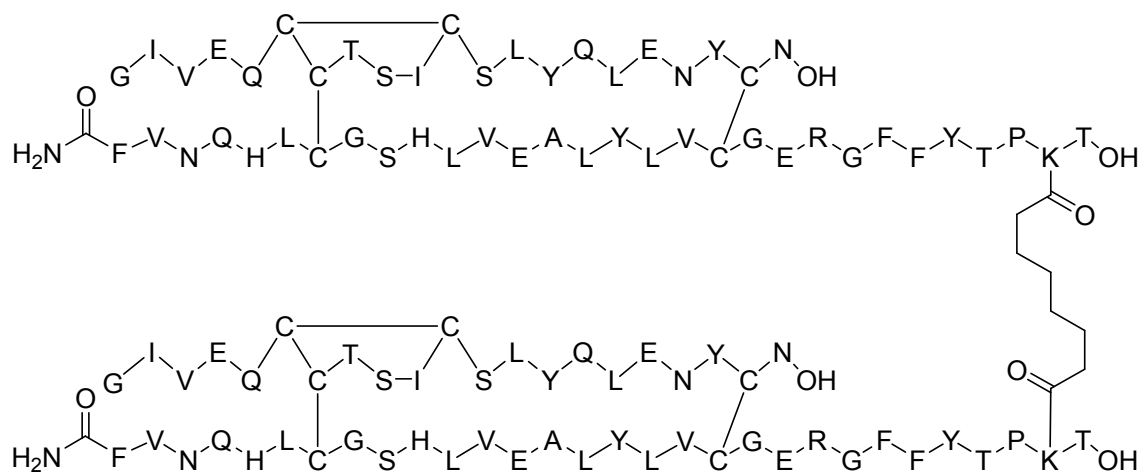
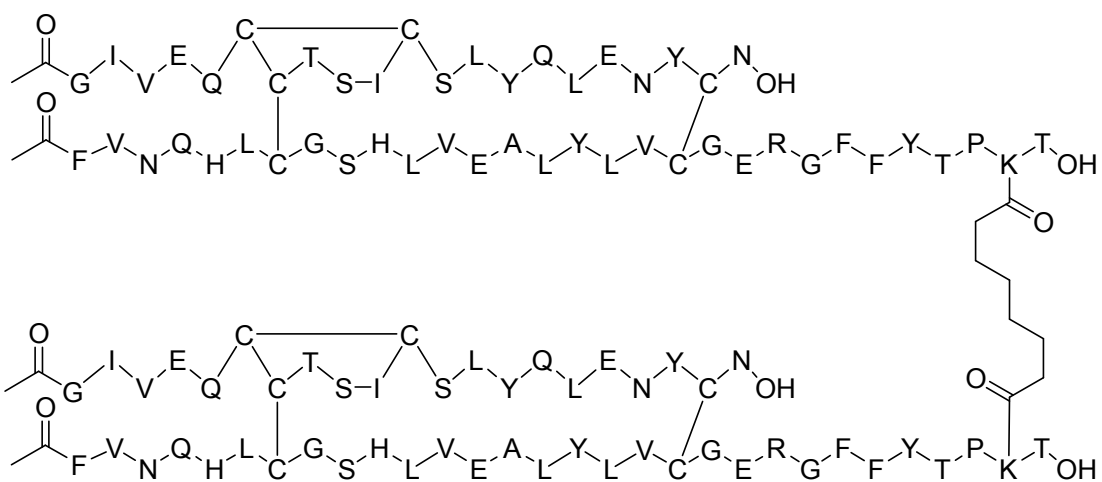
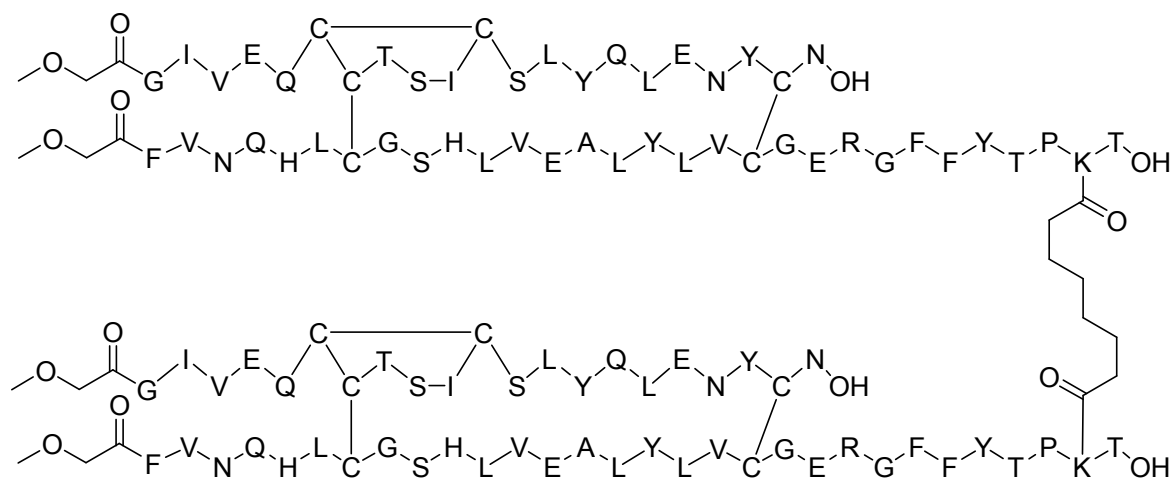
**Dímero 49;****5 Dímero 50;**

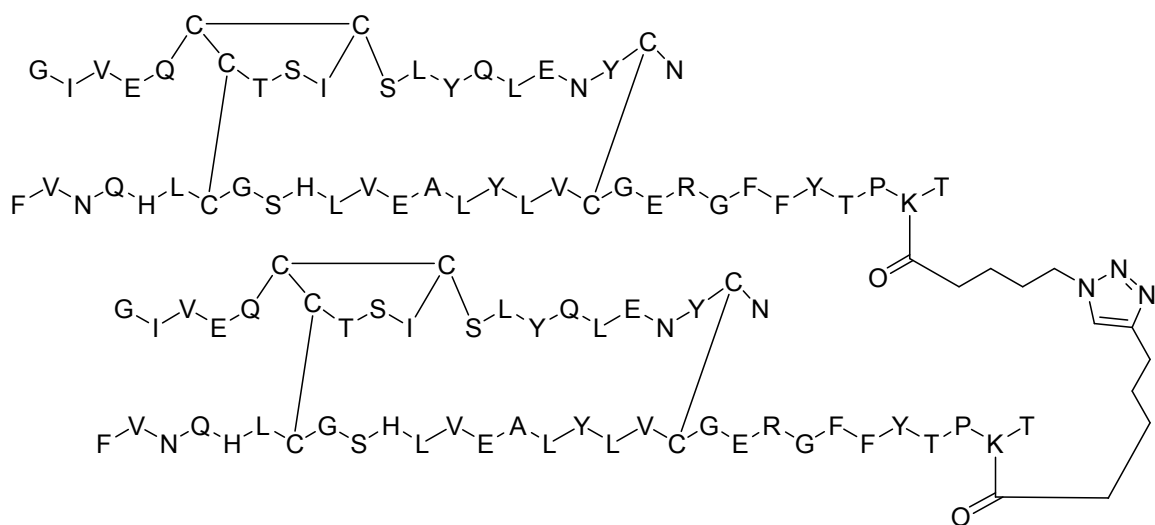
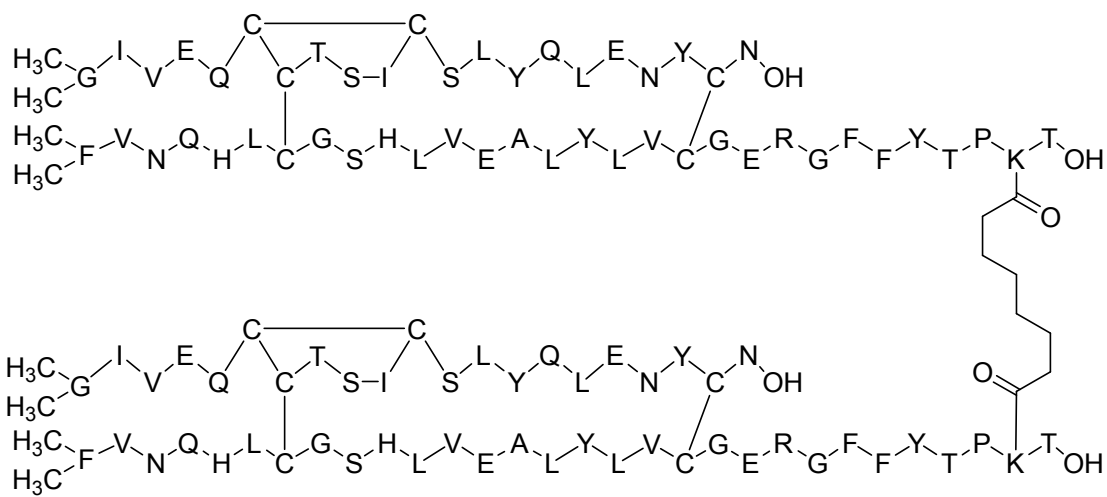


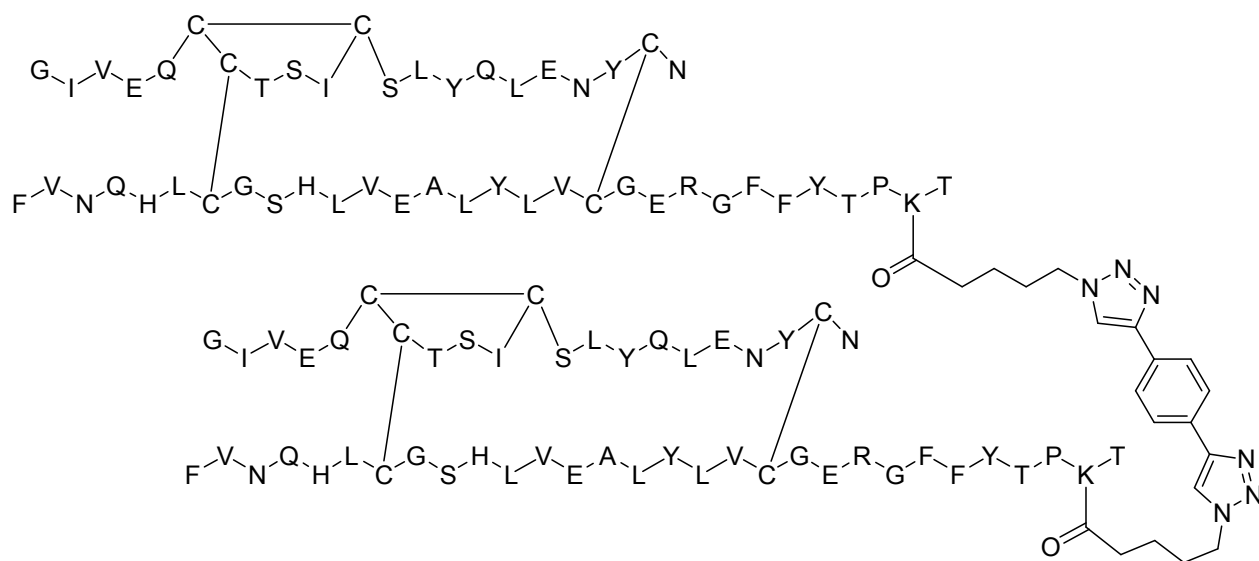
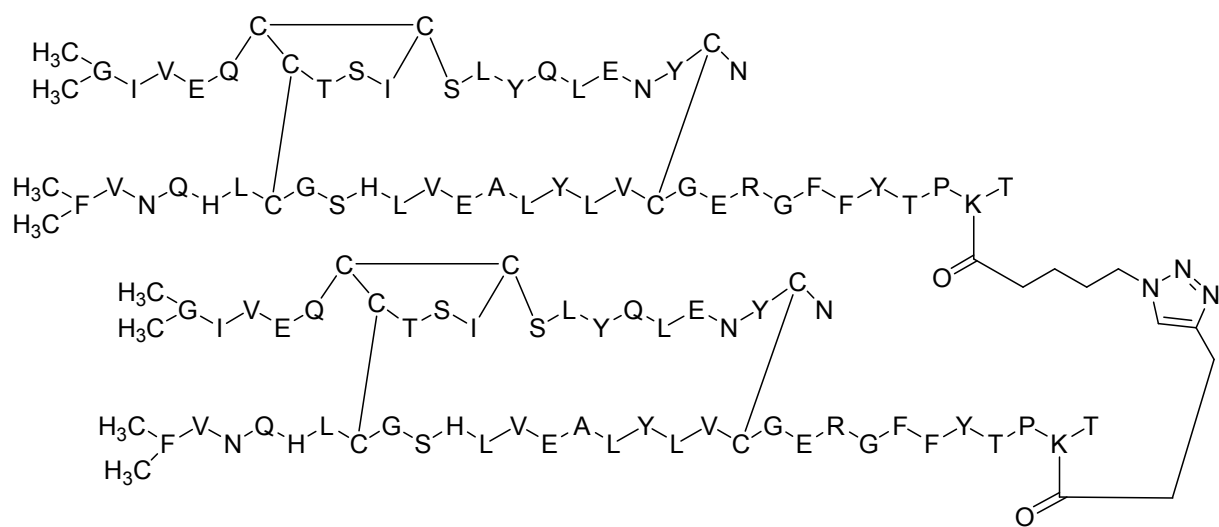
5 Dímero 52;

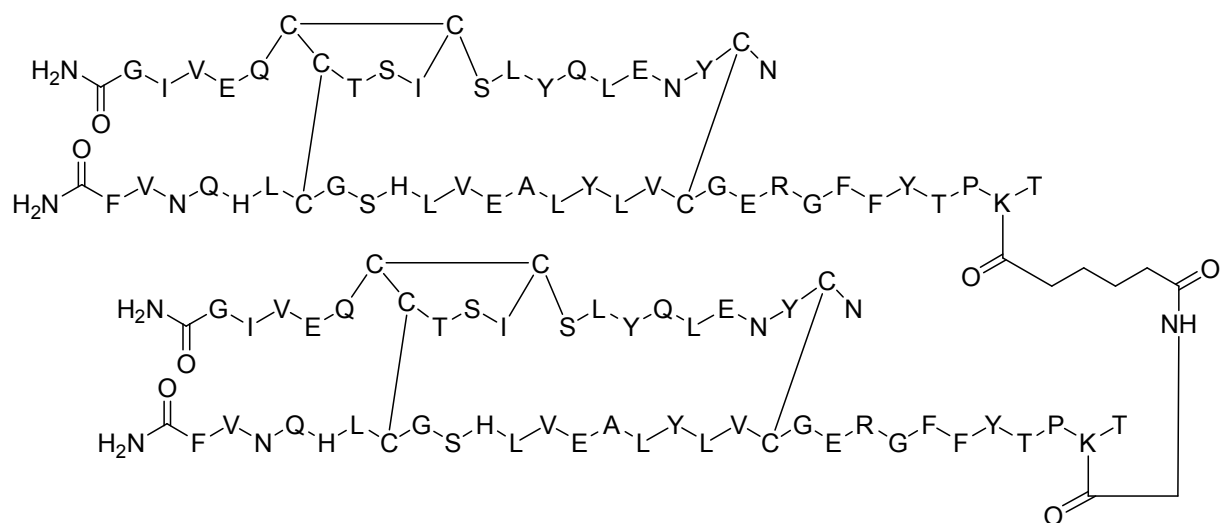
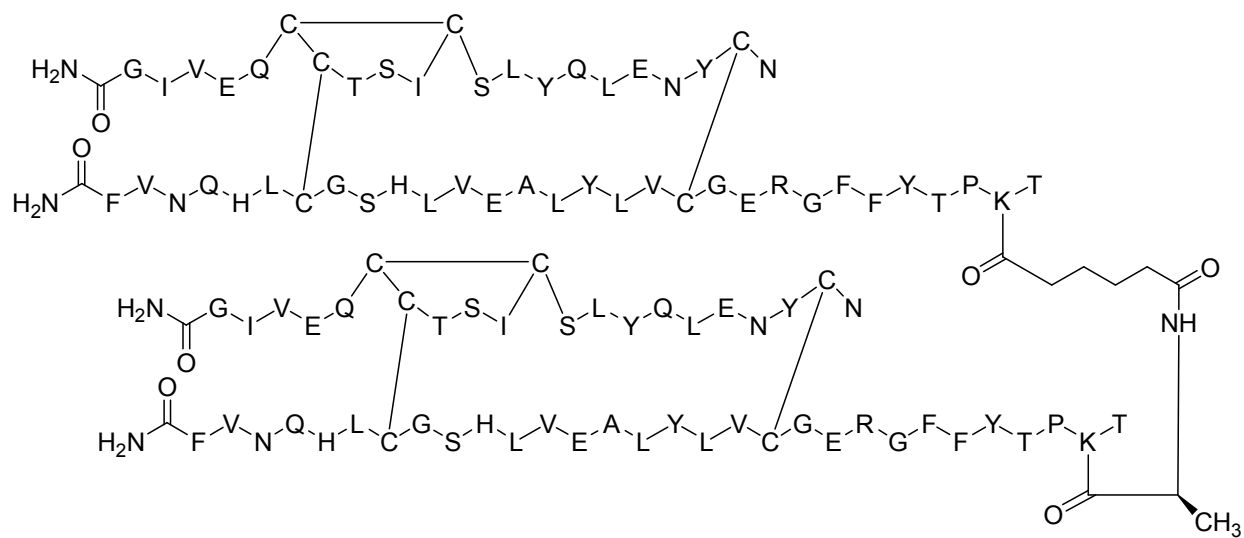


Dímero 53;

**Dímero 54;**5 **Dímero 55;****Dímero 56;**

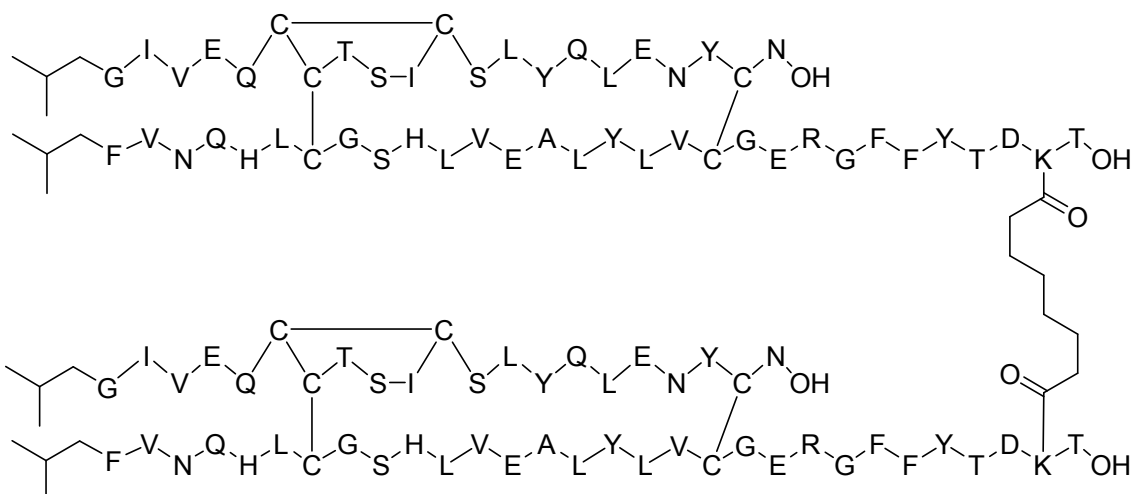
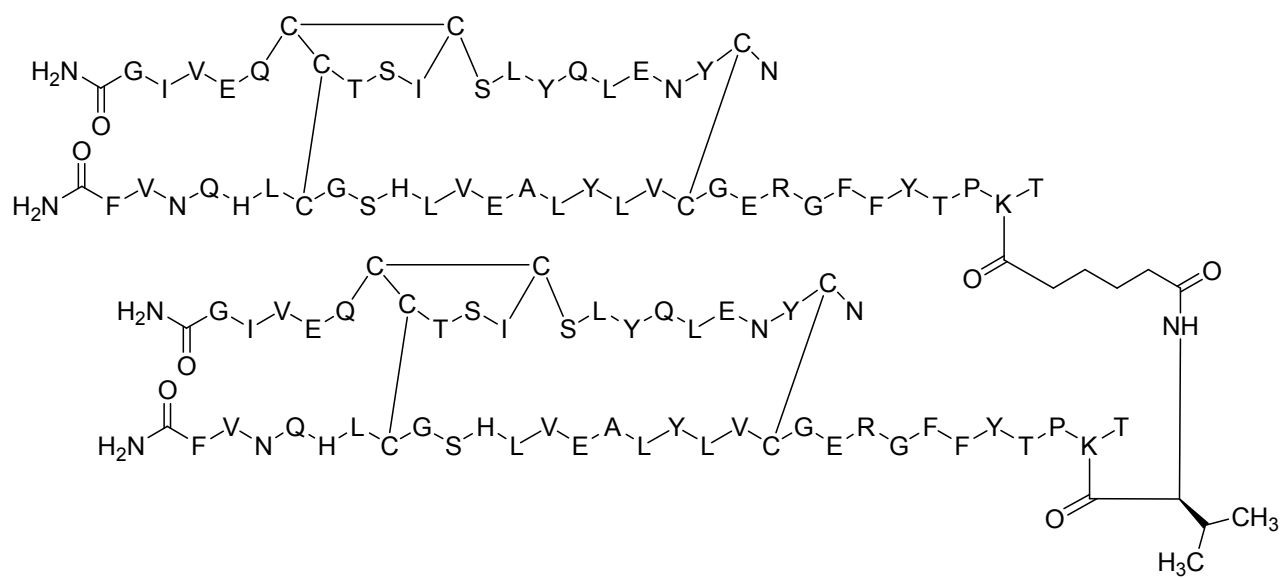
**Dímero 57;****5 Dímero 58;**

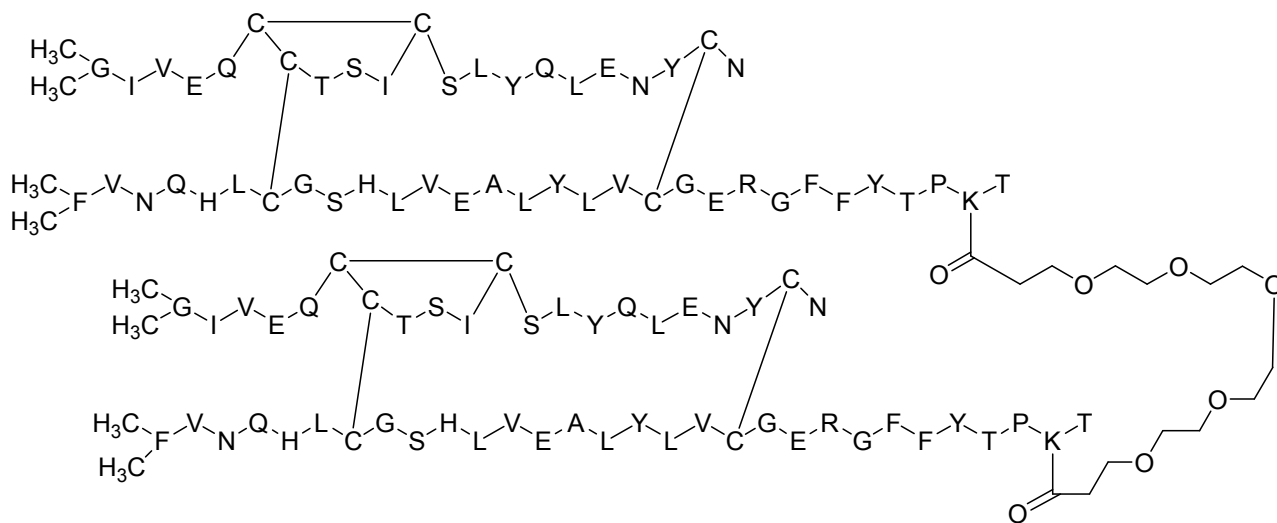
**Dímero 59;****5 Dímero 60;**

**Dímero 61;****5 Dímero 62;**

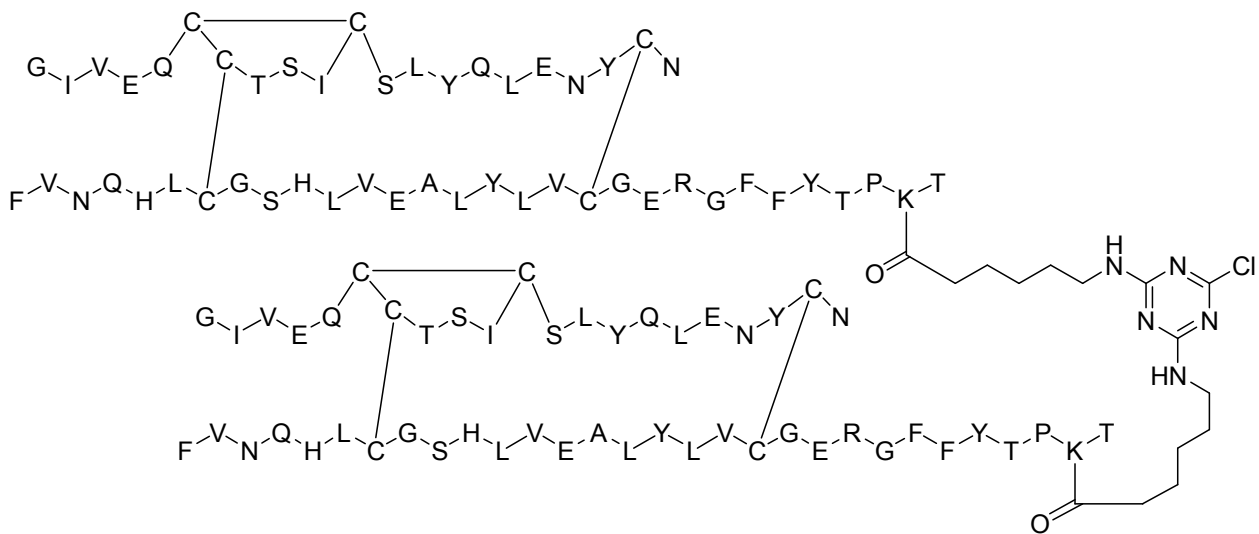
The chemical structure shows a complex molecule with two identical peptide-like chains connected by a central linker. Each chain consists of a backbone of amino acids (G, I, V, E, Q, C, T, S, I, S, L, Y, Q, L, E, N, Y, C, N) and a side chain (F, V, N, Q, H, L, C, G, S, H, L, V, E, A, L, Y, L, V, C, G, E, R, G, F, F, Y, T, P, K, T). The side chain is further modified with a long alkyl chain and a terminal amide group.

5 Dímero 64;

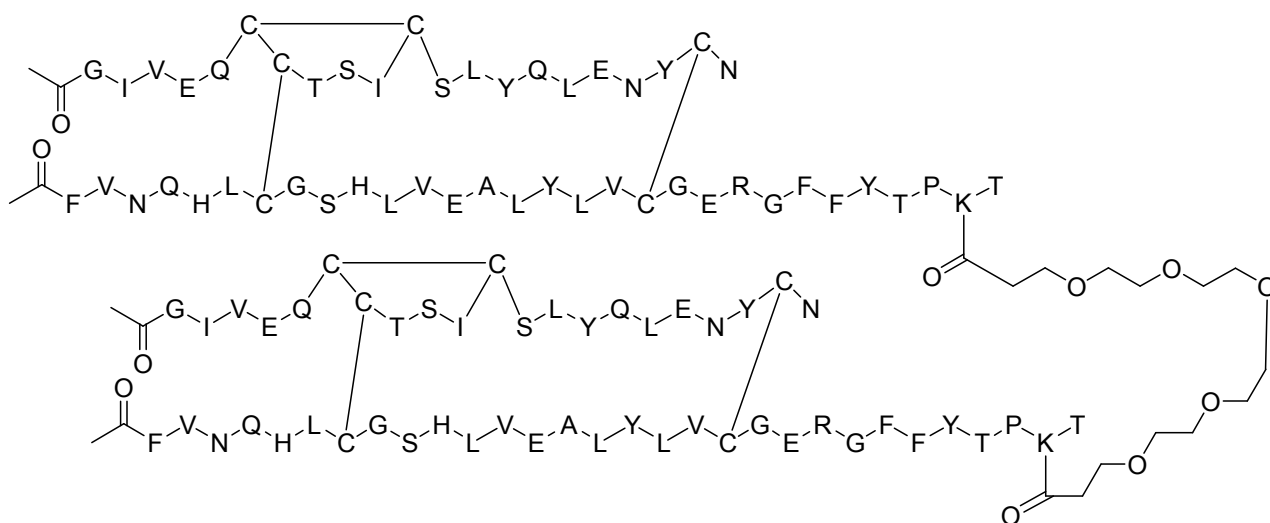
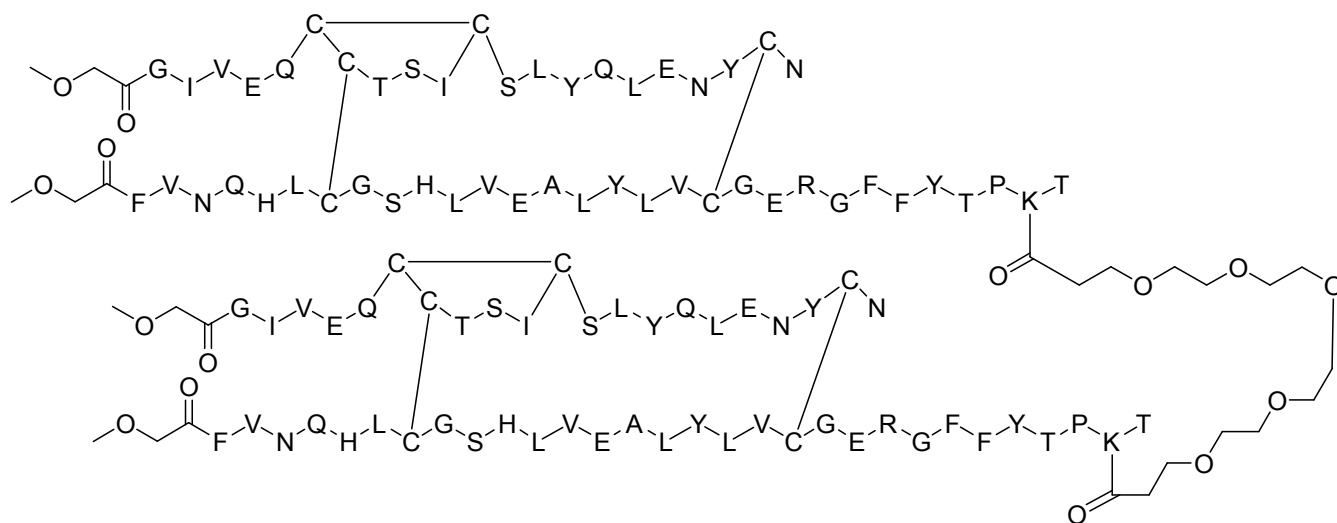
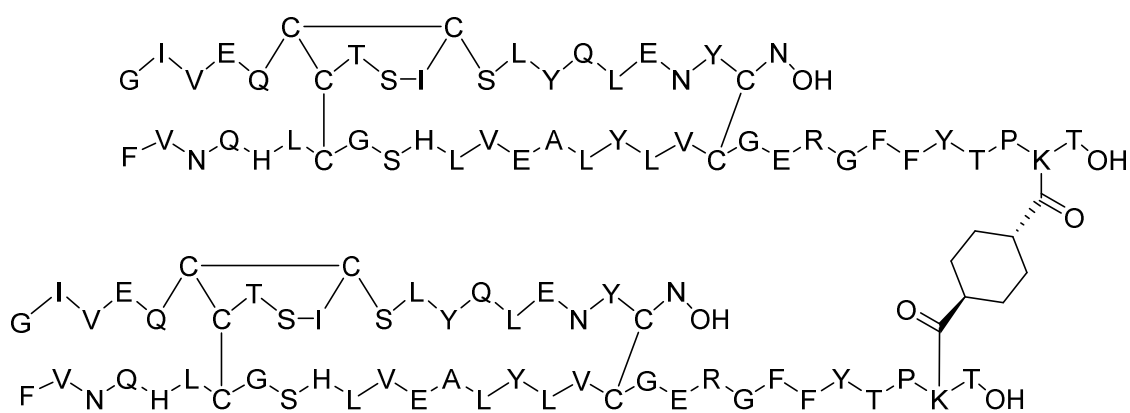
**Dímero 65;****5 Dímero 66;**

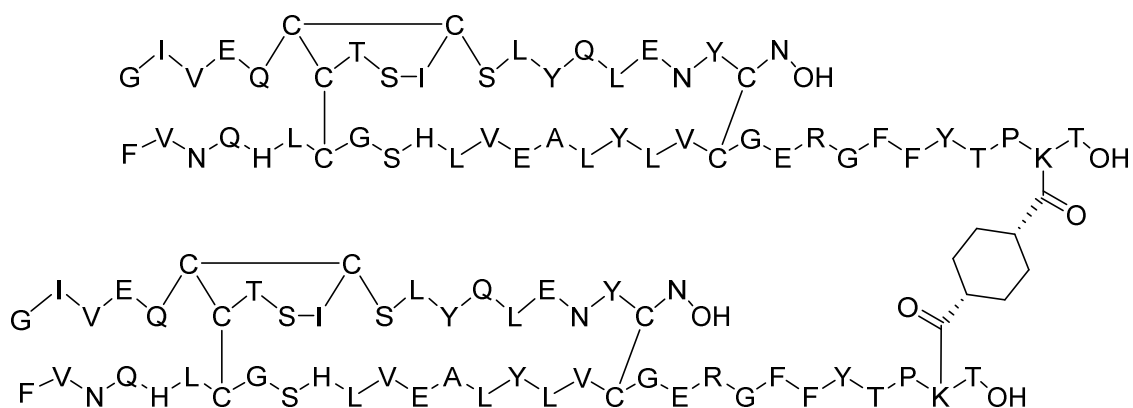
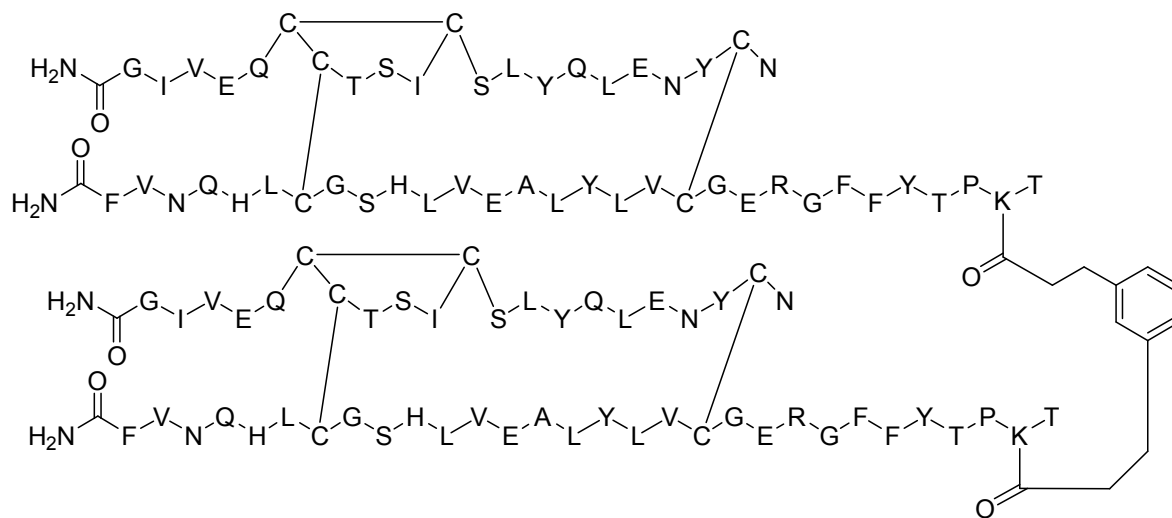
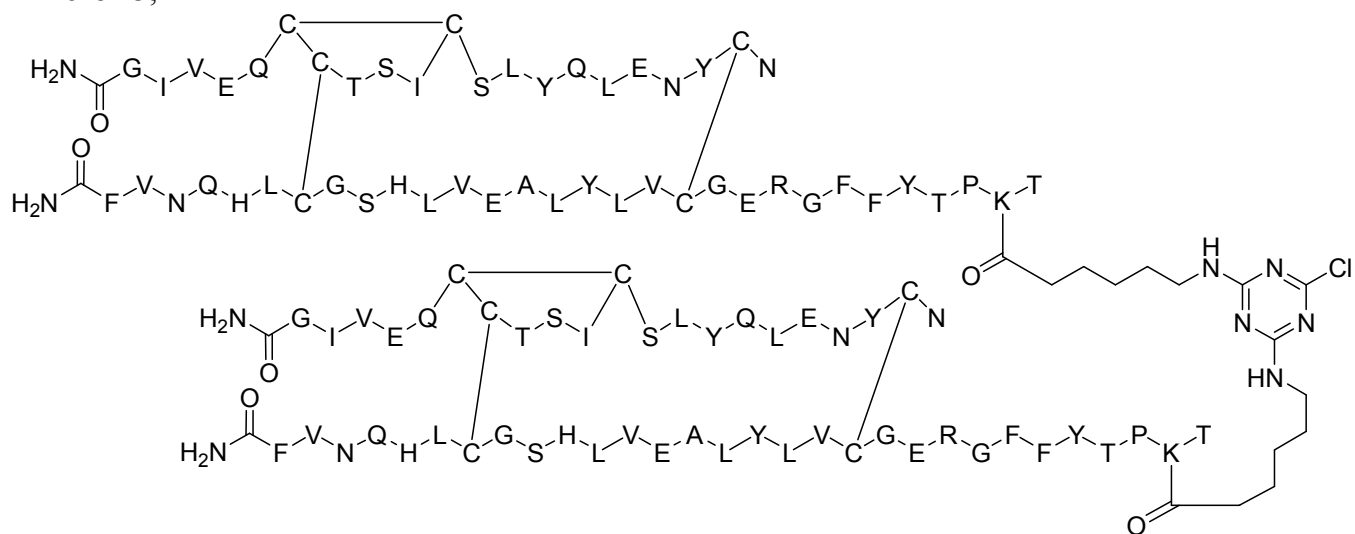


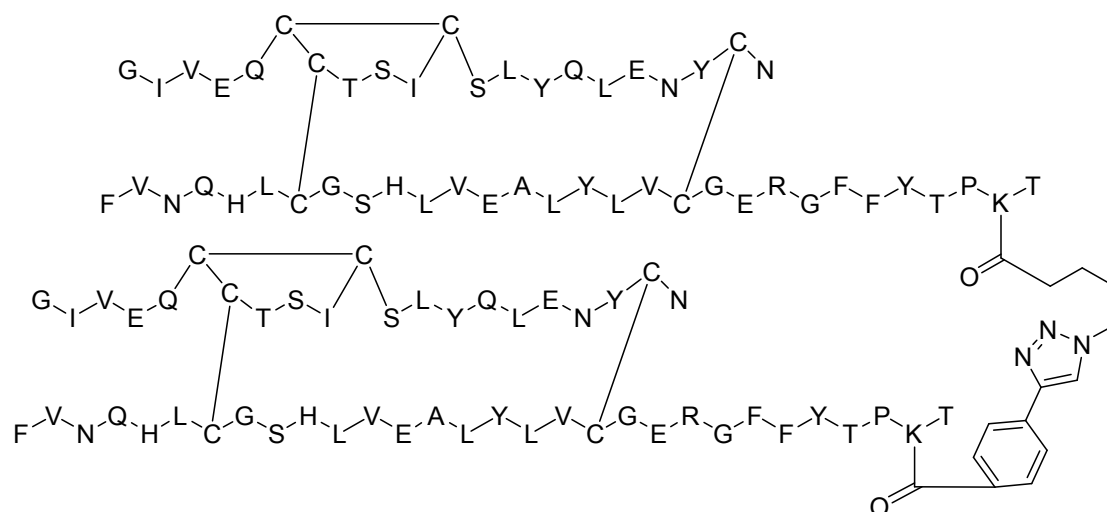
Dímero 67;



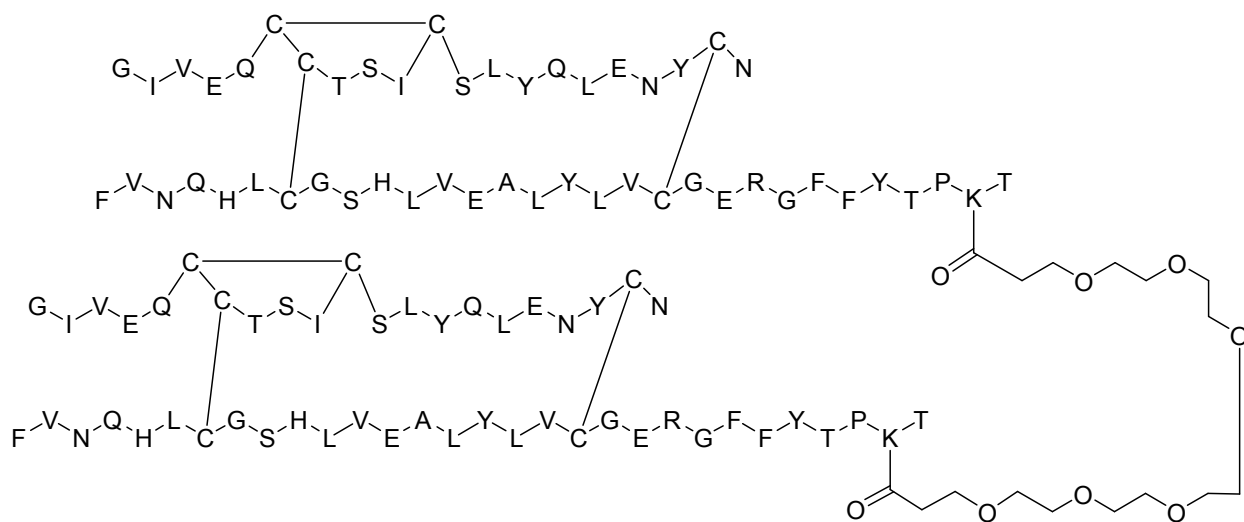
5 Dímero 68;

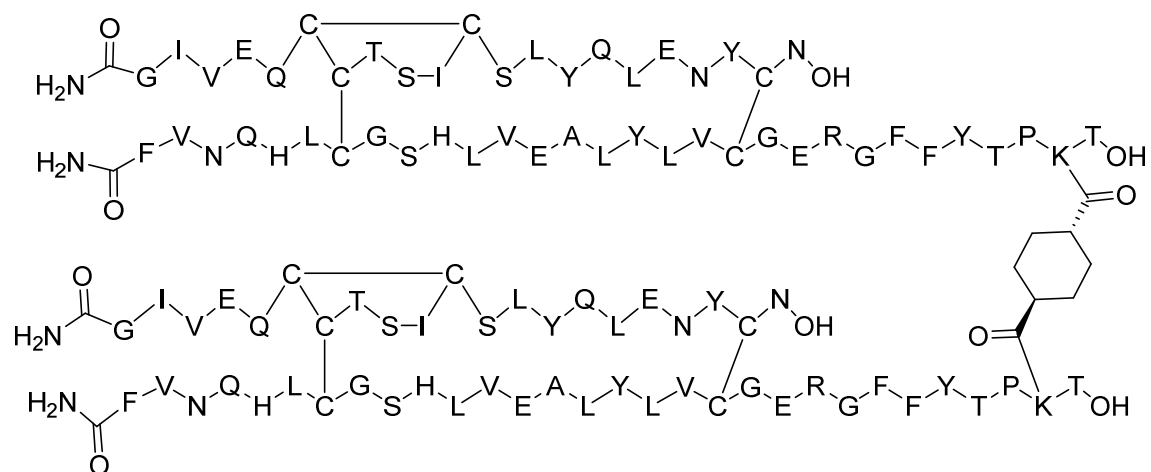
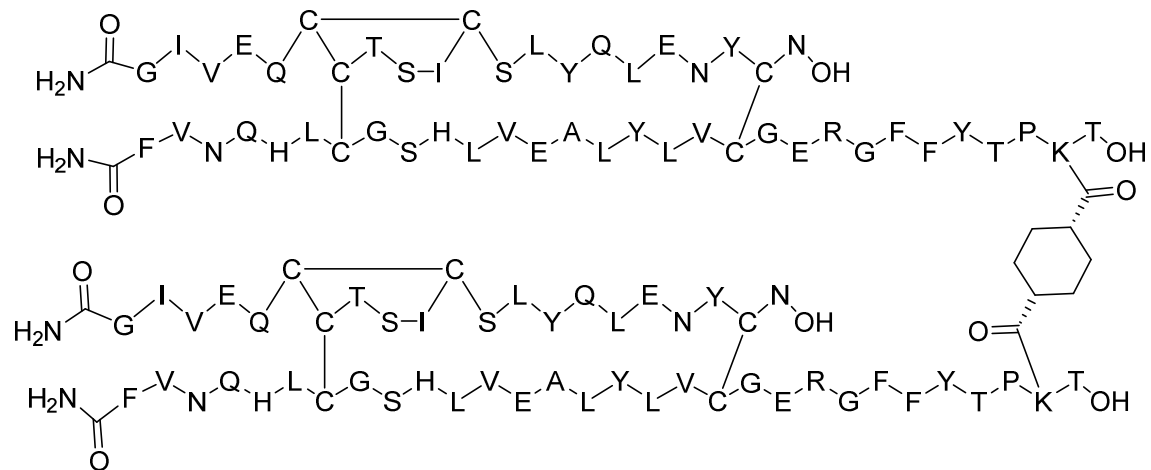
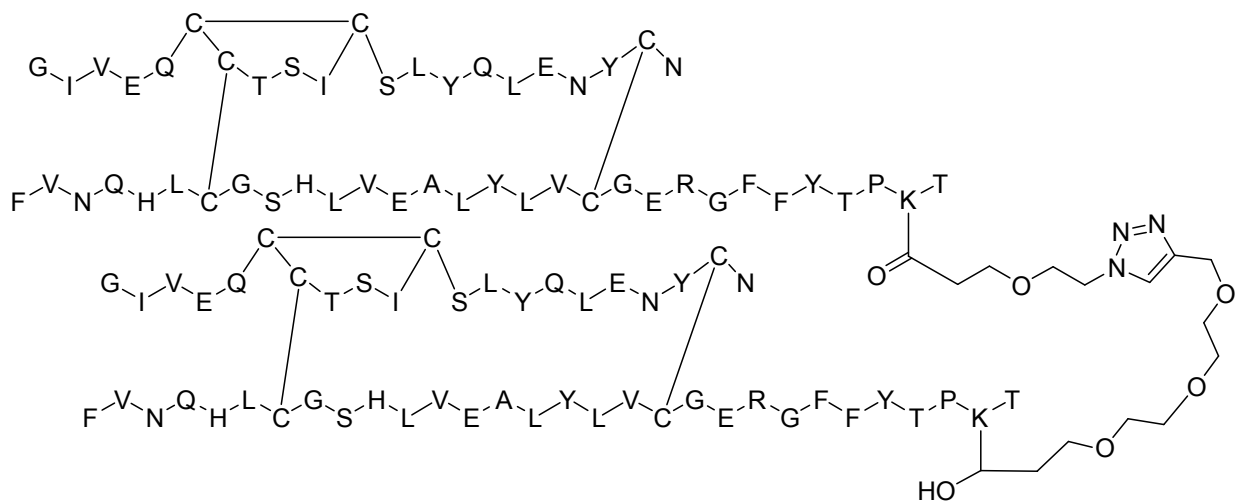
**Dímero 69;****5 Dímero 70;****Dímero 71;**

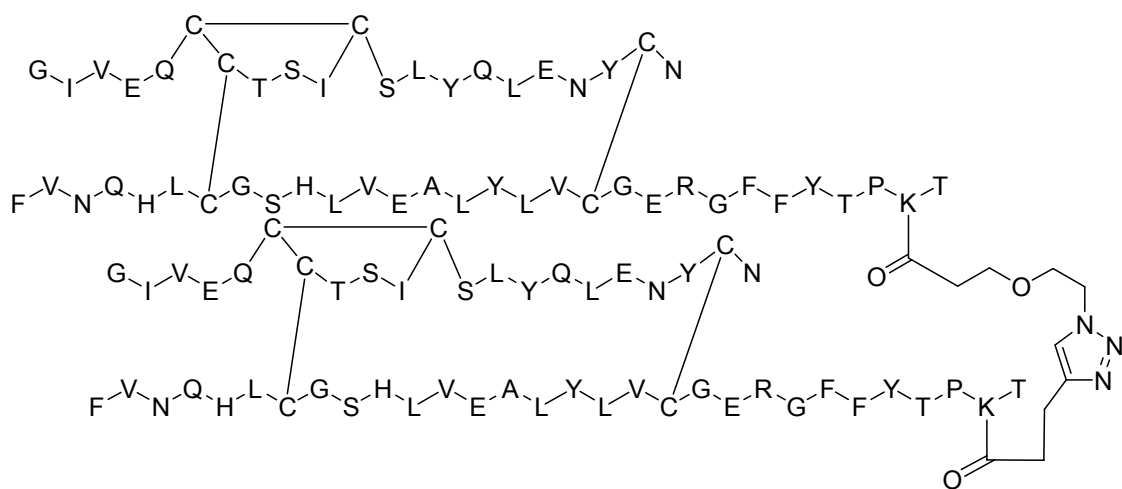
**Dímero 72;****5 Dímero 73;****Dímero 74;**

**Dímero 75;**

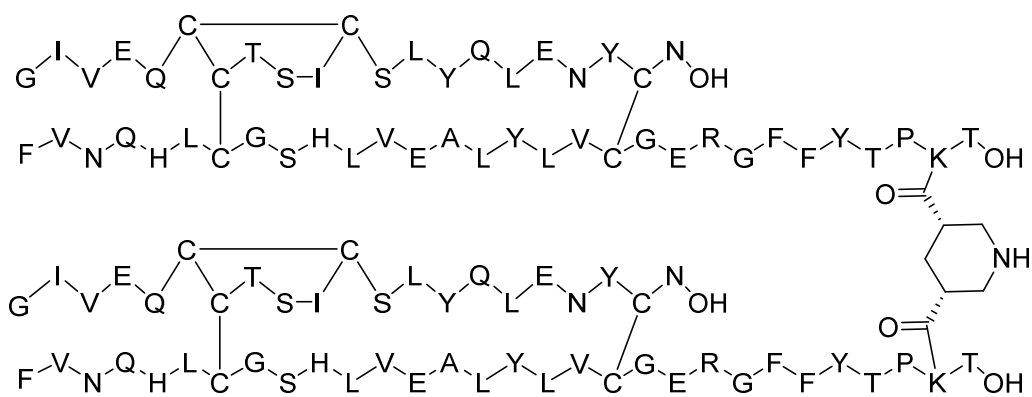
5

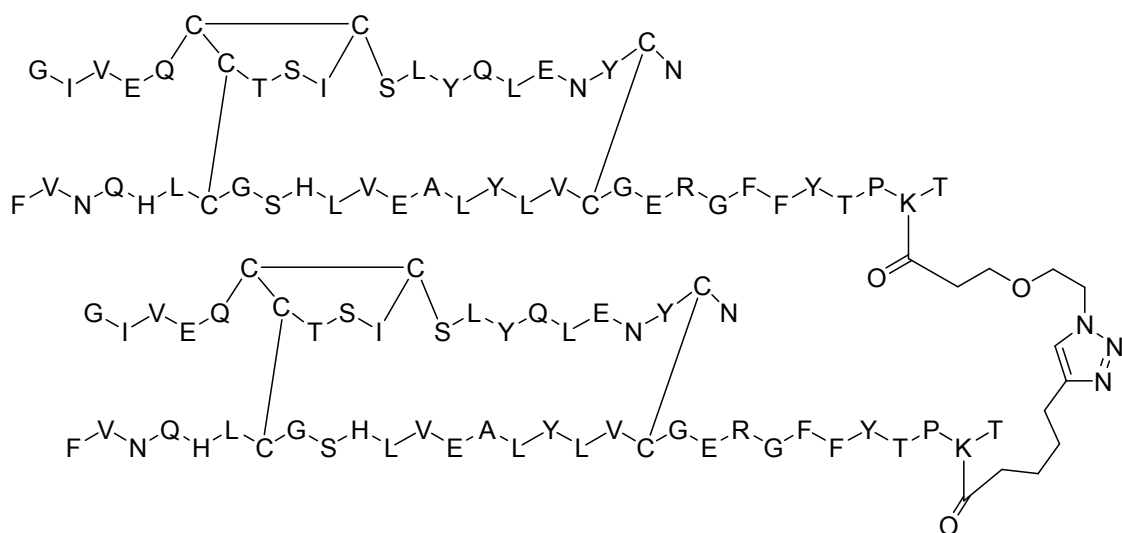
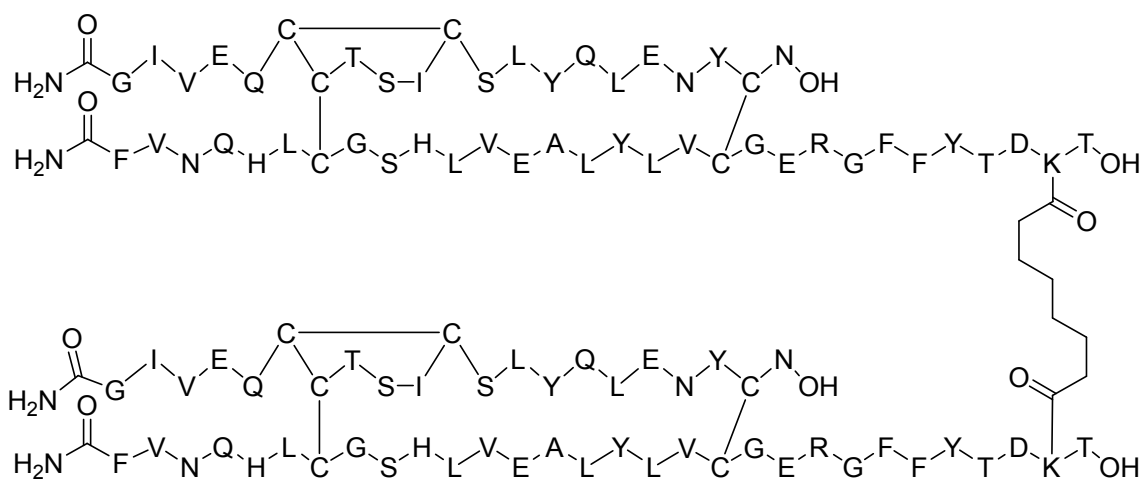
**Dímero 76;**

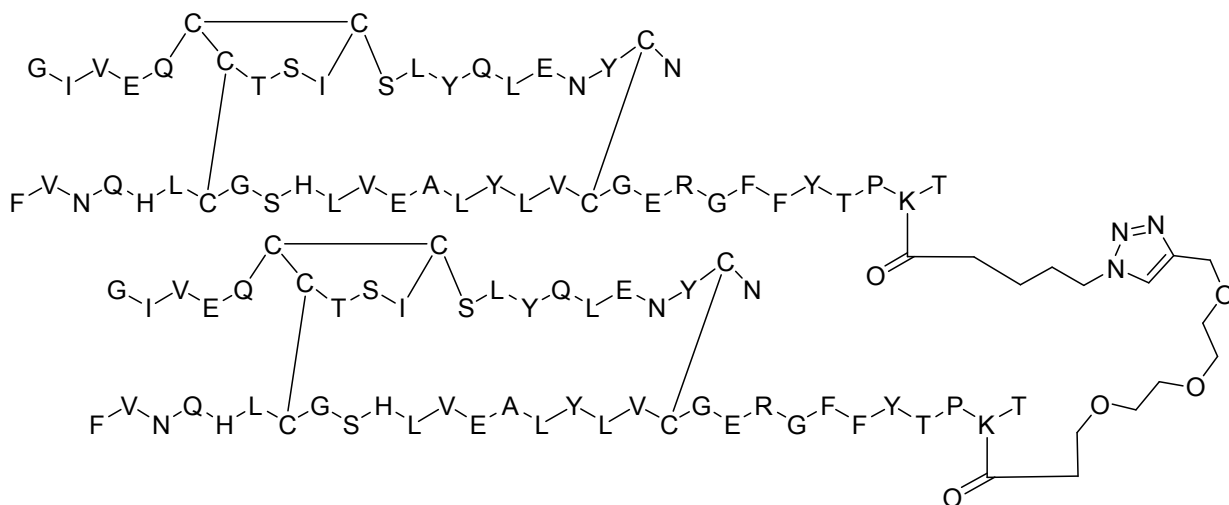
**Dímero 77;**5 **Dímero78;****Dímero 79;**

**Dímero 80;**

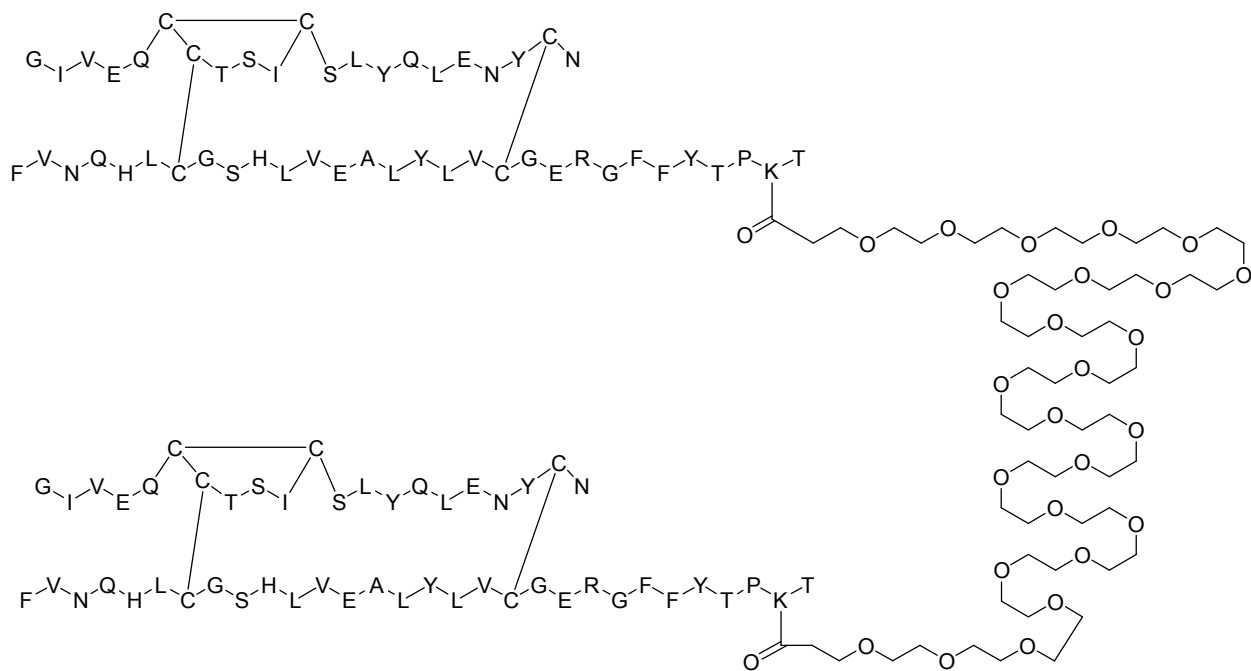
5

**Dímero 81;**

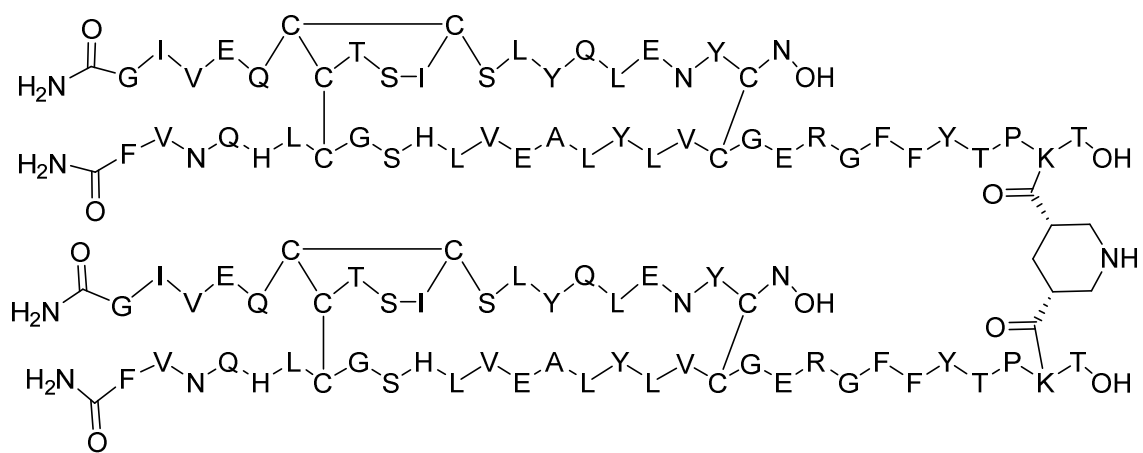
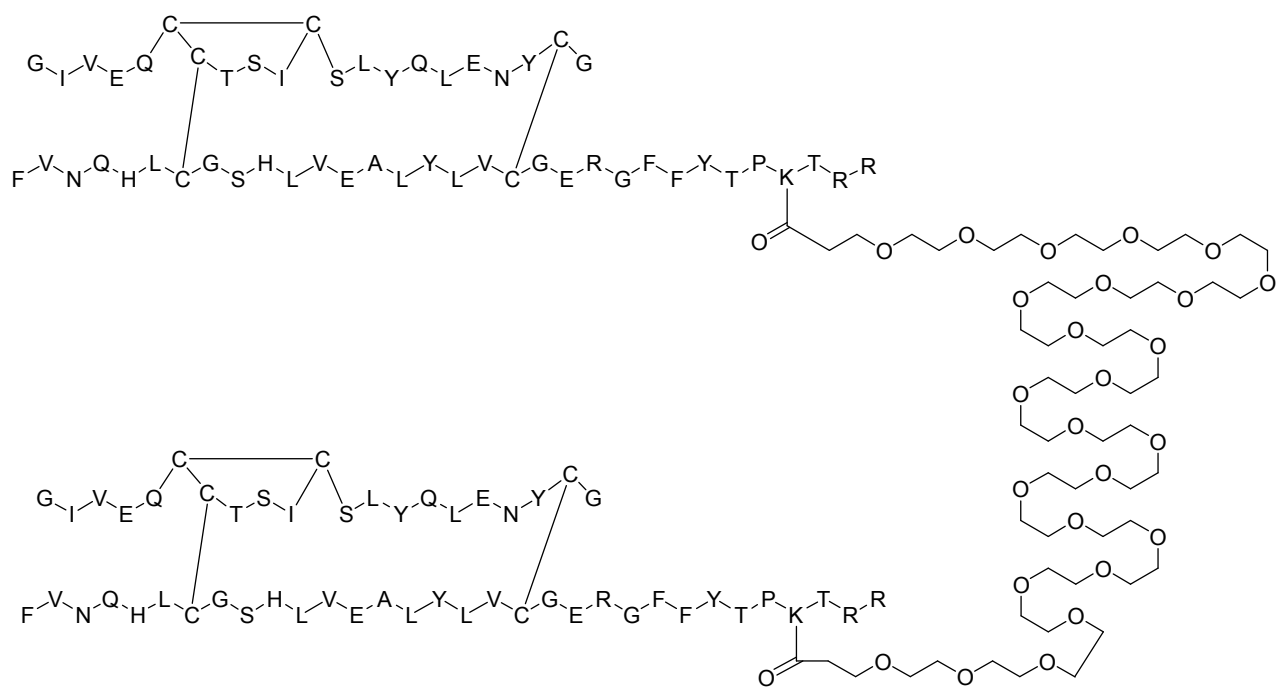
**Dímero 82;**5 **Dímero 83;**

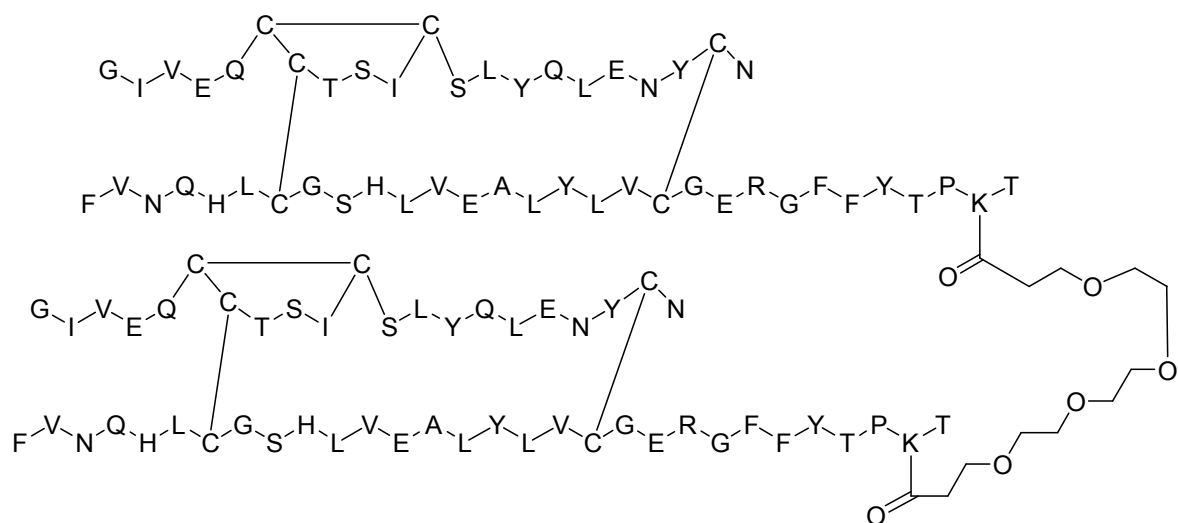


Dímero 84;

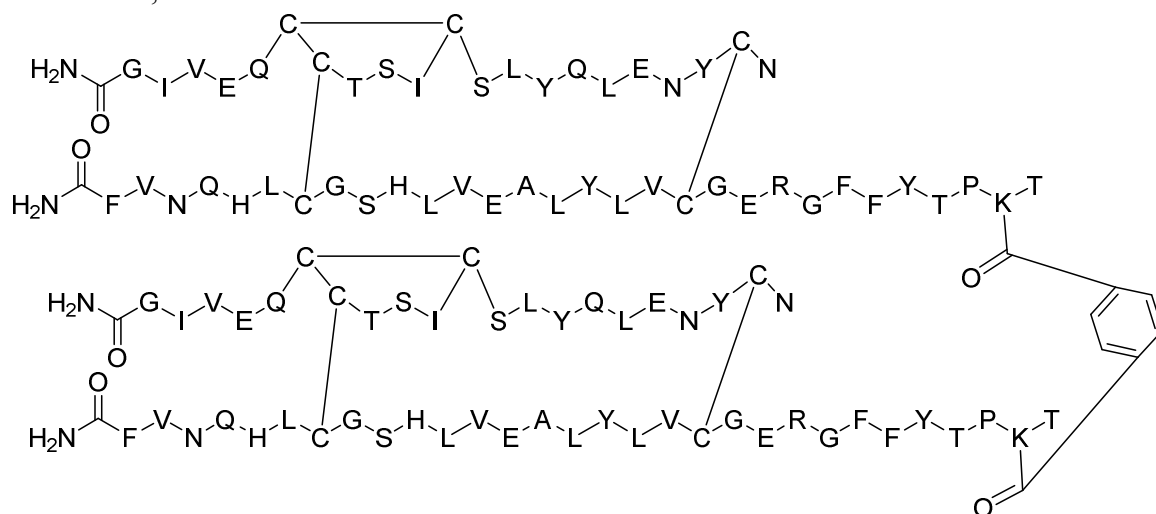


5 Dímero 85;

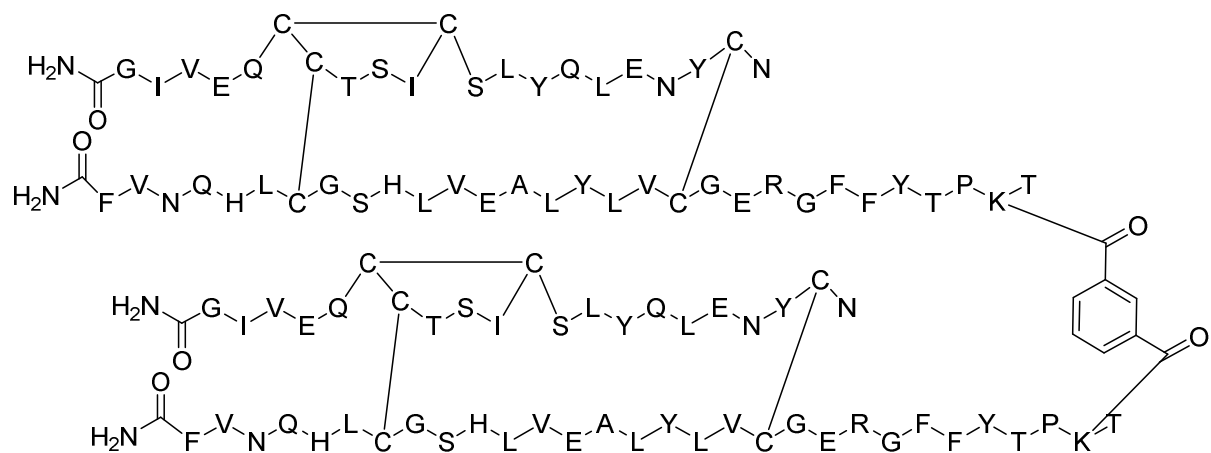
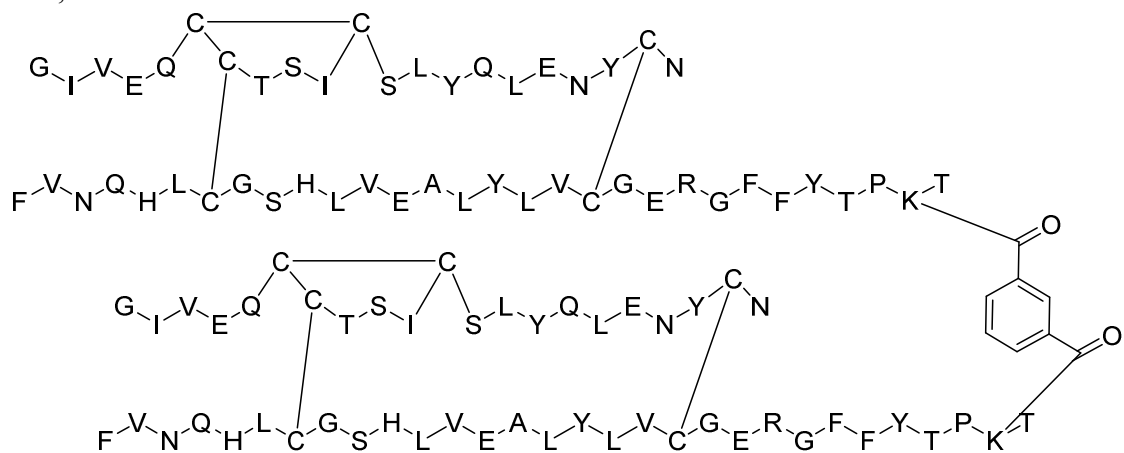
**Dímero 86;****5 Dímero 87;**

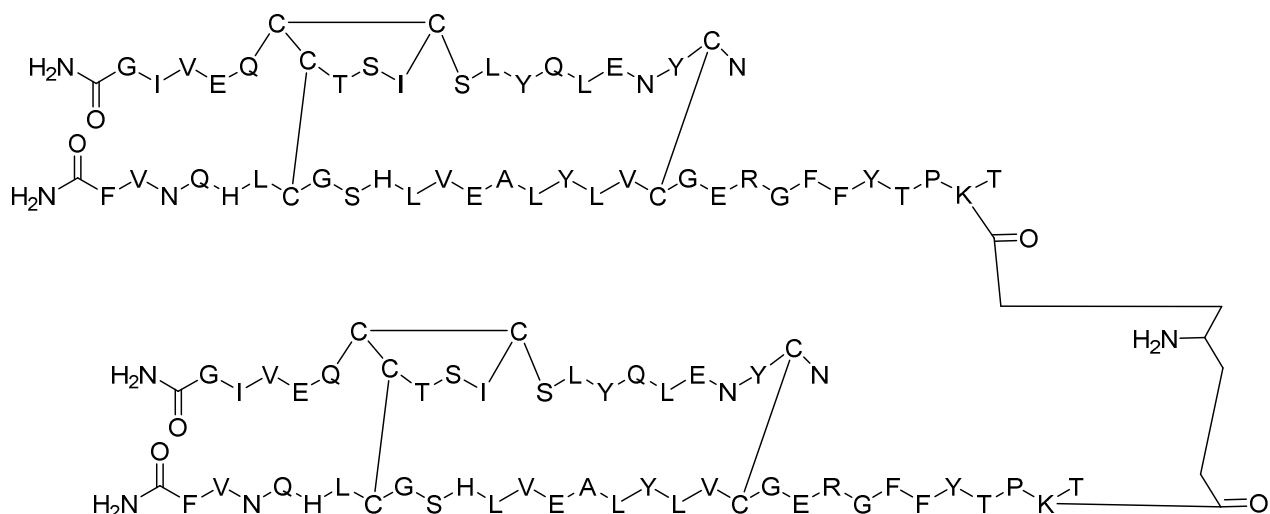
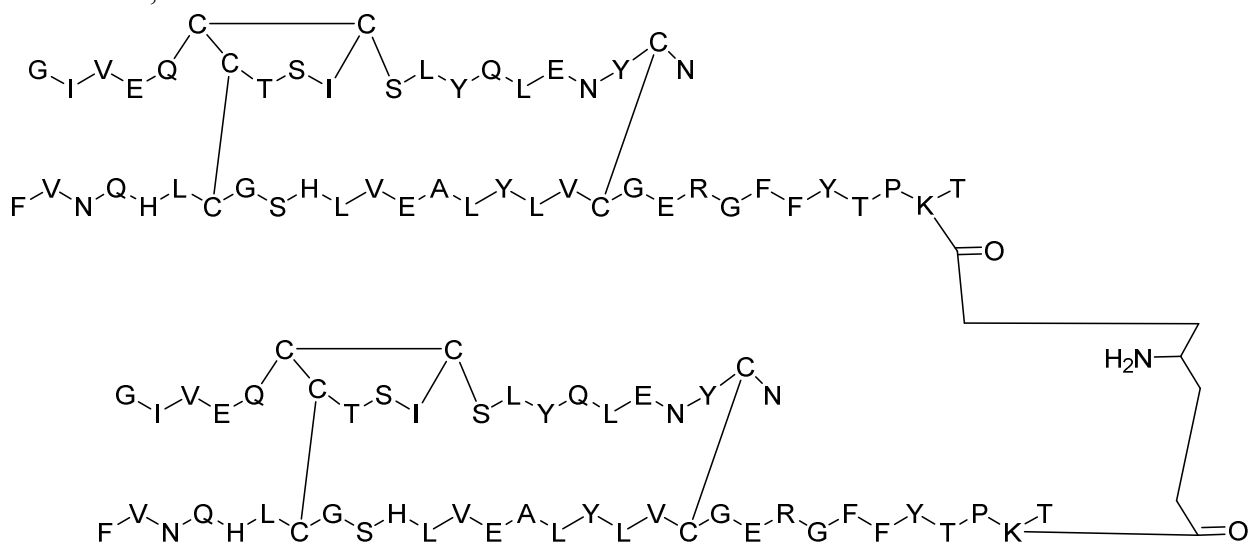


Dímero 88;



Dímero 89;

**Dímero 90;****Dímero 91;**

**Dímero 93;** o**Dímero 94**

- 5 en el que los enlaces disulfuro entre los residuos Cys₆ y Cys₁₁ del polipéptido de cadena A y los enlaces disulfuro entre la Cys₇ y Cys₂₀ de la cadena A con la Cys₇ y Cys₁₉ del polipéptido de cadena B, respectivamente, están representados por la línea sólida entre los mismos; los restos de unión están unidos covalentemente al aminoácido épsilon del residuo de lisina mostrado; el polipéptido de cadena A para los **Dímeros 1-40, 42-52, 54-86 y 88-94** tiene la
- 10 secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.º: 1; el polipéptido de cadena A para el Dímero 41 tiene la secuencia de aminoácidos mostrada para la SEC ID N.º: 11; el polipéptido de cadena B para los **Dímeros 1-17, 21-27, 36, 37, 39-40 y 42-52, 54-82, 84-86, y 88-94** tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.º: 2; el polipéptido de cadena B para los **Dímeros 18 y 32-35** tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.º: 6; el

polipéptido de cadena B para el **Dímero 19 y 83** tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.º: 9; y el polipéptido de cadena B para los **Dímeros 20, 28-31 y 38** tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.º: 10; y el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B para los **Dímeros 53 y 87** son SEC ID N.º: 7 y SEC ID N.º: 8, respectivamente.

75. Una composición que comprende uno o más compuestos de la reivindicación 74 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

76. Un procedimiento para tratar la diabetes que comprende administrar a un individuo con diabetes una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende el agonista parcial del receptor de insulina de la reivindicación 75.

77. El procedimiento de la reivindicación 76, en el que la diabetes es diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, o diabetes gestacional.

78. Una composición para el tratamiento de la diabetes que comprende el compuesto de la reivindicación 74.

79. La composición de la reivindicación 78, en la que la diabetes es diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, o diabetes gestacional.

80. Uso de un compuesto de la reivindicación 74 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

81. El uso de la reivindicación 80, en el que la diabetes es diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, o diabetes gestacional.

82. Un dímero de insulina que comprende:
una primera Lys B28 o B29 de una molécula de primer heterodímero de insulina que tiene un primer polipéptido de cadena A y primer polipéptido de cadena B y una segunda

Lys B28 o B29 de un segundo heterodímero de insulina que tiene un segundo polipéptido de cadena A y segundo polipéptido de cadena B conjugadas conjuntamente por un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 1, Enlazador 2, Enlazador 3, Enlazador 10, Enlazador 11, Enlazador 12, Enlazador 13, Enlazador 14, Enlazador 15, Enlazador 16, Enlazador 17, Enlazador 18, Enlazador 19, Enlazador 20, Enlazador 21, Enlazador 22, Enlazador 23, Enlazador 24, Enlazador 25, Enlazador 26, Enlazador 27, Enlazador 28, Enlazador 29, Enlazador 30, Enlazador 31, Enlazador 32, Enlazador 33, Enlazador 34, Enlazador 35, Enlazador 36, Enlazador 37, Enlazador 38, Enlazador 39, Enlazador 40, Enlazador 41, Enlazador 42, Enlazador 43, Enlazador 44, Enlazador 45, Enlazador 46, Enlazador 47, Enlazador 48, Enlazador 49, y Enlazador 50** con la condición de que cuando el enlazador bifuncional sea **Enlazador 10, Enlazador 11, Enlazador 12, Enlazador 13, o Enlazador 14**, al menos uno de los primer o segundo polipéptidos de cadena A o de cadena B esté conjugado en su aminoácido *N*-terminal con un sustituyente o al menos los aminoácidos *N*-terminales de la molécula de primer heterodímero de insulina estén conjugados con un sustituyente o los aminoácidos *N*-terminales de tanto el primer heterodímero de insulina como el segundo heterodímero de insulina estén conjugados con un sustituyente.

83. El dímero de insulina de la reivindicación 82, en el que el sustituyente comprende un éster de *N*-hidroxisuccinimida unido a un grupo que tiene la fórmula general $RC(O)-$, donde R puede ser $R'CH_2$, $R'NH$, $R'O$, y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, poli(etilenglicol) (PEG), sacáridos.

84. El dímero de insulina de la reivindicación 82, en el que el sustituyente es un grupo carbamoilo, grupo acetilo, glicina, grupo metilo, grupo metoxi, grupo dimetilo, grupo isobutilo, grupo PEG1, grupo AEG, grupo alquilo C6-AEG o grupo PEG2.

85. Un dímero de insulina que comprende:
una primera Lys B28 o B29 de una molécula de primer heterodímero de insulina que tiene un primer polipéptido de cadena A y primer polipéptido de cadena B está conjugada con un primer enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 5 y Enlazador 7** y una segunda Lys B28 o B29 de un segundo heterodímero de insulina que tiene un segundo

polipéptido de cadena A y segundo polipéptido de cadena B conjugada con un segundo enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 4**, **Enlazador 6**, **Enlazador 8**, y **Enlazador 9** conjugados conjuntamente a través del primer enlazador y el segundo enlazador.

5 86. El dímero de insulina de la reivindicación 82, en el que el sustituyente comprende un éster de *N*-hidroxisuccinimida unido a un grupo que tiene la fórmula general $RC(O)-$, donde R puede ser $R'CH_2$, $R'NH$, $R'O$, y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, poli(etilenglicol) (PEG), sacáridos.

10 87. El dímero de insulina de la reivindicación 82, en el que el sustituyente es un grupo carbamoilo, grupo acetilo, glicina, grupo metilo, grupo metoxi, grupo dimetilo, grupo isobutilo, grupo PEG1, grupo AEG, grupo alquilo C6-AEG o grupo PEG2.

15 88. Un dímero de análogo de insulina, que comprende:
una primera Lys B28 o B29 de una molécula de primer heterodímero de insulina que tiene un primer polipéptido de cadena A y primer polipéptido de cadena B conjugada con un primer enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 5** y **Enlazador 7** y una segunda Lys B28 o B29 de un segundo heterodímero de insulina que tiene un segundo polipéptido de cadena A y segundo polipéptido de cadena B conjugada con un segundo
20 enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 5** y **Enlazador 7**, en el que los primer y segundo enlazadores están conjugados conjuntamente a través de un enlazador en puente que tiene una estructura



25 en el que R es un enlace covalente, un átomo de carbono, un fenilo, un heteroátomo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en acilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, y heterociclilo. En aspectos particulares R es un grupo acilo C2, C3, C4, C6, C7, C8, C9 o C10 o un PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10, PEG11, PEG12, PEG13, o PEG25.

30 89. El dímero de insulina de la reivindicación 82, en el que el sustituyente comprende un éster de *N*-hidroxisuccinimida unido a un grupo que tiene la fórmula general

RC(O)-, donde R puede ser R'CH₂, R'NH, R'O, y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, poli(etilenglicol) (PEG), sacáridos.

90. El dímero de insulina de la reivindicación 82, en el que el sustituyente es un grupo carbamoilo, grupo acetilo, glicina, grupo metilo, grupo metoxi, grupo dimetilo, grupo isobutilo, grupo PEG1, grupo AEG, grupo alquilo C6-AEG o grupo PEG2.

91. Un dímero de análogo de insulina, que comprende:
una primera Lys B28 o B29 de una molécula de primer heterodímero de insulina que tiene un primer polipéptido de cadena A y primer polipéptido de cadena B conjugada con un primer enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 4**, **Enlazador 6**, **Enlazador 8**, y **Enlazador 9** y una segunda Lys B28 o B29 de un segundo heterodímero de insulina que tiene un segundo polipéptido de cadena A y segundo polipéptido de cadena B conjugada con un segundo enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 4**, **Enlazador 6**, **Enlazador 8**, y **Enlazador 9**, en el que los primer y segundo enlazadores están conjugados conjuntamente a través de un enlazador en puente que tiene una estructura



en el que R es un enlace covalente, un átomo de carbono, un fenilo, un heteroátomo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en acilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, y heterociclilo. En aspectos particulares R es un grupo acilo C2, C3, C4, C6, C7, C8, C9 o C10 o un PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10, PEG11, PEG12, PEG13, o PEG25.

92. El dímero de insulina de la reivindicación 82, en el que el sustituyente comprende un éster de *N*-hidroxisuccinimida unido a un grupo que tiene la fórmula general RC(O)-, donde R puede ser R'CH₂, R'NH, R'O, y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, poli(etilenglicol) (PEG), sacáridos.

93. El dímero de insulina de la reivindicación 82, en el que el sustituyente es un grupo carbamoilo, grupo acetilo, glicina, grupo metilo, grupo metoxi, grupo dimetilo, grupo isobutilo, grupo PEG1, grupo AEG, grupo alquilo C6-AEG o grupo PEG2.