

REIVINDICACIONES

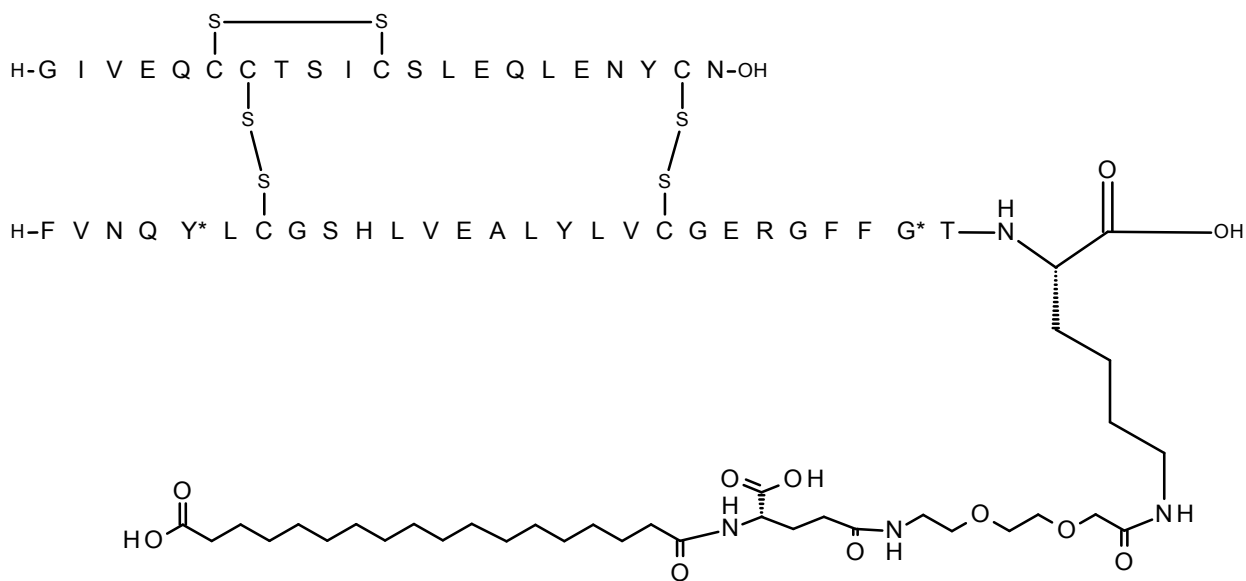
1. Un derivado de insulina, en donde dicho derivado de insulina comprende B5Y o B5F y un sustituyente que comprende un grupo acilo, o una sal, amida o éster aceptable farmacéuticamente de este.
- 5
2. El derivado de insulina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho derivado de insulina comprende además B26G o B26A.
3. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho sustituyente que comprende un grupo acilo se une a B28K, B26K o B29K.
- 10
4. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho sustituyente tiene la fórmula (I) siguiente:
- 15
- Acy-L1-L2-L3
- en donde:
- Acy es un grupo acilo y se representa por ácido litocólico o comprende al menos un grupo funcional de fórmulas:
- Químico 1: $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-\text{COOH}$; o
- 20
- Químico 2: $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_x\text{-tetrazolilo}$;
- en donde x representa un número entero en el intervalo de 12 a 20; y el grupo tetrazolilo es 1H-tetrazol-5-ilo.
- o es un ácido graso de fórmula:
- Químico 3: $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-\text{CH}_3$
- 25
- en donde x representa un número entero en el intervalo de 8 a 16,
- L1 está ausente y representa un enlace covalente o representa OEG, gGlu, DgGlu o sulfonimida C-4
 - L2 está ausente y representa un enlace covalente o representa OEG, gGlu, DgGlu o sulfonimida C-4
 - L3 está ausente y representa un enlace covalente o representa OEG, gGlu, DgGlu o sulfonimida C-4
- 30
- en donde gGlu representa un residuo de ácido gamma glutámico y OEG representa [2-(2-aminoetoxi)etoxi]acetilo.
- 35
5. El derivado de insulina de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde dicho derivado de insulina comprende además A14E y/o desB30 y/o desB29-30 y/o desB27-30.

6. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dichas sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en:
 - i. A14E, B5Y, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 4)
 - ii. A14E, B5Y, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 5)
 - 5 iii. B5Y, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 7)
 - iv. B5Y, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 8)
 - v. B5Y, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 9)
 - vi. A14E, B5F, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 10)
 - vii. B5F, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 11)
 - 10 viii. B5Y, B26K, desB27-desB30 (SEQ ID NO: 1 y 12)
 - ix. B5Y, desB30 (SEQ ID NO: 1 y 13)
 - x. B5Y, B26G, desB30 (SEQ ID NO: 1 y 14)
 - xi. B5Y, B26A, desB30 (SEQ ID NO: 1 y 15)
 - xii. B5F, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 6)
 - 15 xiii. B5Y, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 4)
 - xiv. B5Y, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 5)
 - xv. B5F, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 10)
 - xvi. A14E, B5F, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 6)
 - xvii. A14E, B5Y, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 7)
 - 20 xviii. A14E, B5Y, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 8)
 - xix. A14E, B5Y, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 9)
 - xx. A14E, B5F, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 11)
 - xxi. A14E, B5Y, B26K, desB27-desB30 (SEQ ID NO: 3 y 12)
 - xxii. A14E, B5Y, desB30 (SEQ ID NO: 3 y 13)
 - 25 xxiii. A14E, B5Y, B26G, desB30 (SEQ ID NO: 3 y 14)
 - xxiv. A14E, B5Y, B26A, desB30 (SEQ ID NO: 3 y 15)
7. El derivado de insulina de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Acy se selecciona del grupo que consiste en: ácido litocólico, ácido 1,16-hexadecanodioico, ácido 1,18-octadecanodioico, ácido 1,20-eicosanodioico, tetrazol-C16, tetrazol-C17, tetrazol C18 y ácido tetradecanoico.

30
8. El derivado de insulina de acuerdo con la reivindicación 6, en donde -L1-L2-L3 representa un grupo de unión divalente seleccionado de DgGlu, gGlu, gGlu-gGlu, gGlu-OEG, gGlu-OEG-OEG, OEG, sulfonimida-C4, y sulfonimiida-C4-sulfonimida-C4.

35
9. El derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho derivado de insulina es el compuesto del Ejemplo 15: N{Epsilon-B28}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-

carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-
 [GluA14,TyrB5,GlyB26,LysB28],des-(B29-B30)-Insulina



- 5

10.

Un producto intermedio que comprende una estructura principal seleccionada del grupo que consiste en:
- 10

i.

A14E, B5Y, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 4)

ii.

A14E, B5Y, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 5)

iii.

B5Y, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 7)

iv.

B5Y, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 8)

v.

B5Y, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 9)

vi.

A14E, B5F, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 10)

vii.

B5F, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 11)

viii.

B5Y, B26K, desB27-desB30 (SEQ ID NO: 1 y 12)

15

ix.

B5Y, desB30 (SEQ ID NO: 1 y 13)

x.

B5Y, B26G, desB30 (SEQ ID NO: 1 y 14)

xi.

B5Y, B26A, desB30 (SEQ ID NO: 1 y 15)

xii.

B5F, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 6)

xiii.

B5Y, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 4)

20

xiv.

B5Y, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 5)

xv.

B5F, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 1 y 10)

xvi.

A14E, B5F, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 6)

xvii.

A14E, B5Y, B26A, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 7)

xviii.

A14E, B5Y, B26G, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 8)

25

xix.

A14E, B5Y, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 9)

xx.

A14E, B5F, B28K, desB29-30 (SEQ ID NO: 3 y 11)

xxi.

A14E, B5Y, B26K, desB27-desB30 (SEQ ID NO: 3 y 12)

xxii.

A14E, B5Y, desB30 (SEQ ID NO: 3 y 13)

xxiii.

A14E, B5Y, B26G, desB30 (SEQ ID NO: 3 y 14)

30

xxiv.

A14E, B5Y, B26A, desB30 (SEQ ID NO: 3 y 15)

o una sal, amida o éster aceptable farmacéuticamente de este.

11. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso como un medicamento.

5

12. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en la prevención o tratamiento de diabetes, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, y/o disfunción endotelial y/o para prevenir o reducir el contenido de triglicéridos hepáticos y/o para prevenir o reducir la ganancia de peso corporal.

10

13. Uso de un derivado de la insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes, diabetes de Tipo 1, diabetes del Tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, hiperglicemia, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico (síndrome metabólico X, síndrome de resistencia a la insulina), hipertensión, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trastornos cardiovasculares, enfermedad cardíaca coronaria, síndrome intestinal inflamatorio, dispepsia, hipotensión o úlceras gástricas.

15

14. Un método para el tratamiento o la prevención de diabetes, diabetes de Tipo 1, diabetes de Tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, hiperglicemia, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico (síndrome metabólico X, síndrome de resistencia a la insulina), hipertensión, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trastornos cardiovasculares, dispepsia, hipotensión o úlceras gástricas, que el método comprende la administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un análogo de insulina de la reivindicación 10.

20

25

15. Un método para determinar la selectividad de un compuesto de insulina que comprende los siguientes pasos:

30

- medir la fosforilación de AKT máxima que induce dicho compuesto de insulina con relación a la insulina humana
- medir la activación de ERK máxima que induce dicho compuesto de insulina con relación a la insulina humana,

35

en donde la relación ERK/AKT es menor que 1.