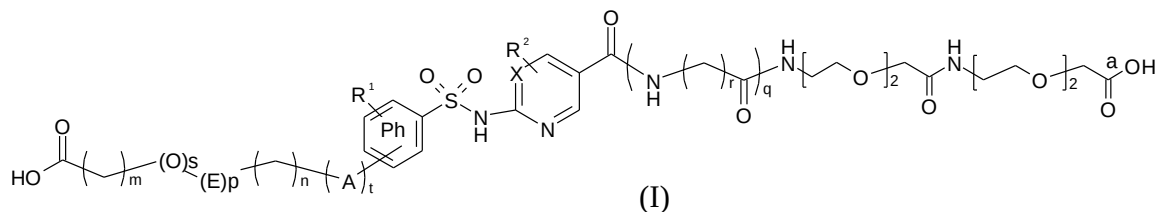


Reivindicaciones

1. Un conjugado que comprende un análogo de insulina y una sulfonamida de fórmula (I)



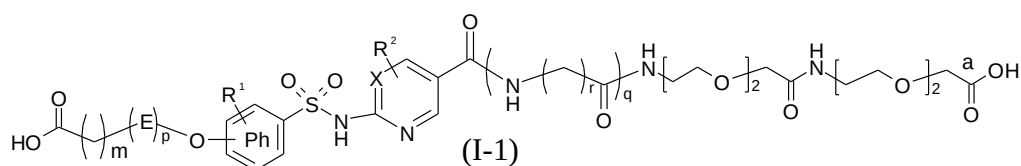
en donde:

- A se selecciona del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, grupo -CH₂CH₂-, grupo -OCH₂- y grupo -CH₂O-;
- E representa un grupo -C₆H₃R- en donde R es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en donde el átomo de halógeno se selecciona del grupo que consiste en un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo;
- X representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH-;
- m es un número entero en el intervalo de 5 a 17;
- n es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 3;
- p es cero o 1;
- q es cero o 1;
- r es un número entero en el intervalo de 1 a 6;
- s es cero o 1;
- t es cero o 1;
- R¹ representa por lo menos un residuo seleccionado del grupo de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo alquilo C1 a C3 y grupo alquilo C1 a C3 halogenado;

R^2 representa por lo menos un residuo seleccionado del grupo de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo alquilo C1 a C3 y grupo alquilo C1 a C3 halogenado,

en donde la sulfonamida de fórmula (I) está covalentemente unida al análogo de insulina dado que el grupo carboxi terminal “a” de la sulfonamida de fórmula (I) está covalentemente unido a un grupo amino del análogo de insulina.

2. El conjugado según la reivindicación 1, en donde la sulfonamida tiene la fórmula (I-1)



en donde:

E representa un grupo $-C_6H_3R-$ en donde R es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en donde el átomo de halógeno se selecciona del grupo que consiste en un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo;

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CH-$;

p es cero o 1;

q es cero o 1;

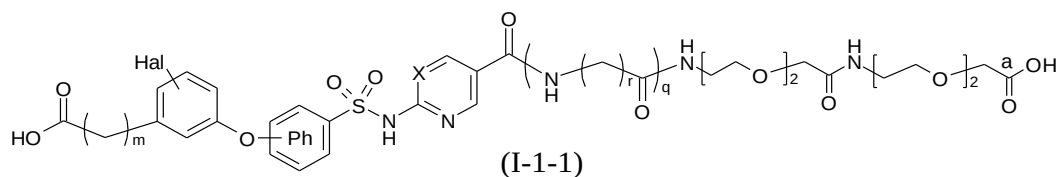
r es un número entero en el intervalo de 1 a 6;

R^1 representa por lo menos un residuo seleccionado del grupo de átomo de hidrógeno y átomo de halógeno;

R^2 representa por lo menos un residuo seleccionado del grupo de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C1 a C3 y grupo alquilo C1 a C3 halogenado;

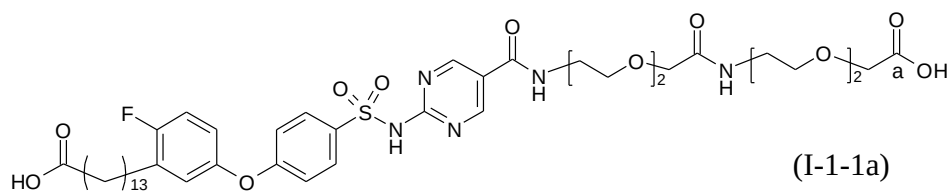
en donde m es un número entero en el intervalo de 5 a 15 si p es cero, o m es un número entero en el intervalo de 7 a 15 si p es 1.

3. El conjugado según la reivindicación 1 o 2, en donde la sulfonamida tiene la fórmula (I-1-1)

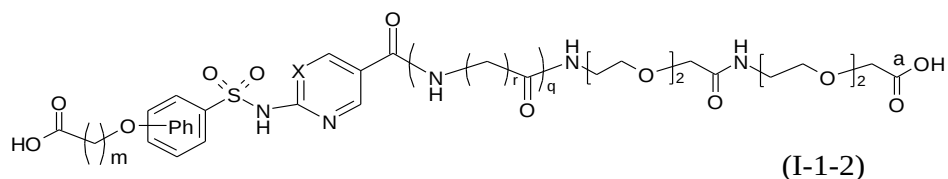


en donde X es un átomo de nitrógeno o un grupo-CH-; m es un número entero en el intervalo de 7 a 15; r es un número entero en el intervalo de 1 a 6; q es cero o 1; Hal es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo; y el grupo HOOC-(CH₂)_m-C₆H₃Hal-O- está situado en la posición meta o para en el anillo fenilo Ph con respecto al grupo -S(O)₂-.

4. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sulfonamida tiene la fórmula (I-1-1a)

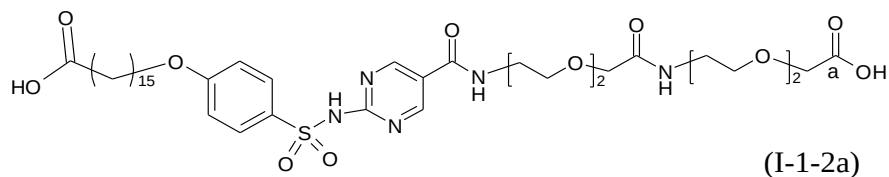


5. El conjugado según la reivindicación 1 o 2, en donde la sulfonamida tiene la fórmula (I-1-2)

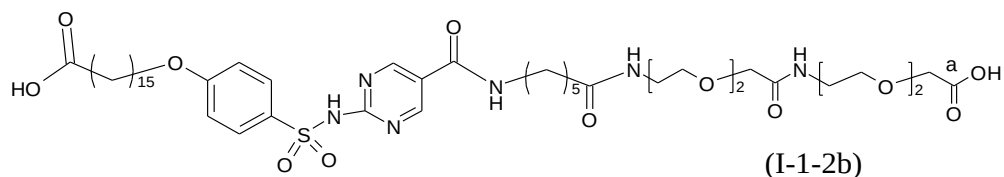


en donde X es un átomo de nitrógeno o un grupo -CH-; m es un número entero en el intervalo de 5 a 15; r es un número entero en el intervalo de 1 a 6; q es cero o 1; y el grupo HOOC-(CH₂)_m-O- está situado en la posición meta o para en el anillo fenilo Ph con respecto al grupo -S(O)₂-.

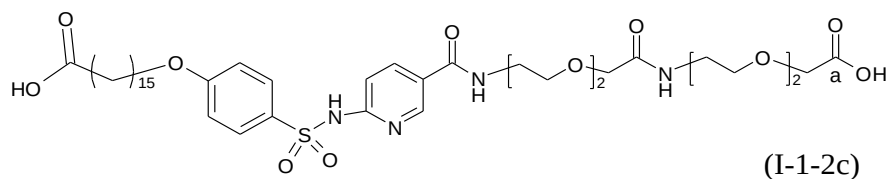
6. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o 5, en donde la sulfonamida tiene la fórmula (I-1-2a)



o la fórmula (I-1-2b)



o la fórmula (I-1-2c)



7. El conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el análogo de insulina comprende por lo menos una mutación relativa a la insulina original, en donde el análogo de insulina comprende una mutación en la posición B16 que está sustituida con un aminoácido hidrófobo y/o una mutación en la posición B25 que está sustituida con un aminoácido hidrófobo, y opcionalmente, en donde dicho análogo de insulina comprende además una mutación en la posición A14 que está sustituida con un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido glutámico (Glu), ácido aspártico (Asp) e histidina (His) y/o una mutación en la posición B30.
8. El conjugado según la reivindicación 7, en donde la insulina original es insulina humana, insulina porcina o insulina bovina, y/o en donde el aminoácido hidrófobo es

un aminoácido de cadena ramificada, tal como un aminoácido de cadena ramificada seleccionado del grupo que consiste en valina (Val), isoleucina (Ile) y leucina (Leu).

9. El conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el análogo de insulina se selecciona entre

Leu(B16)-insulina humana,

Val(B16)-insulina humana,

Ile(B16)-insulina humana,

Leu(B16)Des(B30)-insulina humana,

Val(B16)Des(B30)-insulina humana,

Ile(B16)Des(B30)-insulina humana,

Leu(B25)-insulina humana,

Val(B25)-insulina humana,

Ile(B25)-insulina humana,

Leu(B25)Des(B30)-insulina humana,

Val(B25)Des(B30)-insulina humana,

Ile(B25)Des(B30)-insulina humana,

Glu(A14)Leu(B16)Des(B30)-insulina humana,

Glu(A14)Ile(B16)Des(B30)-insulina humana,

Glu(A14)Val(B16)Des(B30)-insulina humana,

Glu(A14)Leu(B16)-insulina humana,

Glu(A14)Ile(B16)-insulina humana,

Glu(A14)Val(B16)-insulina humana,

Glu(A14)Leu(B25)Des(B30)-insulina humana,

Glu(A14)Ile(B25)Des(B30)-insulina humana,

Glu(A14)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,

Glu(A14)Leu(B25)-insulina humana,
 Glu(A14)Ile(B25)-insulina humana,
 Glu(A14)Val(B25)-insulina humana,
 Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
 Glu(A14)Ile(B16)Ile(B25)Des(B30)-insulina humana,
 Glu(A14)Glu(B3)Ile(B16)Ile(B25)Des(B30)-insulina humana,
 Glu(A14)Ile(B16)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
 Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Ile(B16)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
 Glu(A14)Val(B16)Ile(B25)Des(B30)-insulina humana,
 Glu(A14)Val(B16)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
 Glu(A14)Glu(B3)Val(B16)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
 Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Val(B16)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
 Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Val(B25)-insulina humana,
 Glu(A14)Ile(B16)Ile(B25)-insulina humana,
 Glu(A14)Glu(B3)Ile(B16)Ile(B25)-insulina humana,
 Glu(A14)Ile(B16)Val(B25)-insulina humana,
 Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Ile(B16)Val(B25)-insulina humana,
 Glu(A14)Val(B16)Ile(B25)-insulina humana,
 Glu(A14)Val(B16)Val(B25)-insulina humana,
 Glu(A14)Glu(B3)Val(B16)Val(B25)-insulina humana, y
 Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Val(B16)Val(B25)-insulina humana.

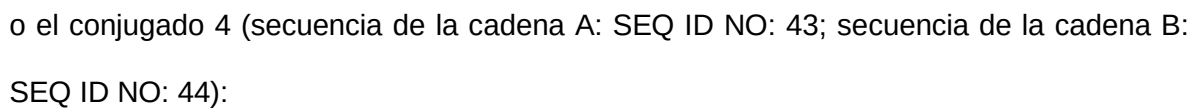
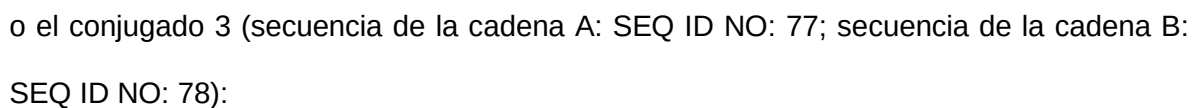
10. El conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el análogo de insulina comprende
 - (a) una cadena A que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 43 (GIVEQCCTSICSLEQLENYCN) y una cadena B que tiene

una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 44 (FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFIYTPK),

(b) una cadena A que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 47 (GIVEQCCTSICSLEQLENYCN) y una cadena B que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 48 (FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFVYTPK), o

(c) una cadena A que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 77 (GIVEQCCTSICSLEQLENYCN) y una cadena B que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 78 (FVEQHLCGSHLVEALVLVCGERGFVYTPK).

11. El conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el grupo amino del análogo de insulina, al que está covalentemente unida la sulfonamida de fórmula (I), es un grupo amino épsilon de una lisina presente en el análogo de insulina o es el grupo amino N-terminal de la cadena B de la insulina o el análogo de insulina, p. ej. en donde el grupo amino es el grupo amino épsilon de lisina presente en la posición B29 de la cadena B.
12. El conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el conjugado es el conjugado 1 (secuencia de la cadena A: SEQ ID NO: 47; secuencia de la cadena B: SEQ ID NO: 48):



13. Composición farmacéutica que comprende en una cantidad farmacéuticamente eficaz del conjugado que comprende una sulfonamida de fórmula (I) y un análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. El conjugado que comprende una sulfonamida de fórmula (I) y un análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso como medicamento.
15. El conjugado que comprende una sulfonamida de fórmula (I) y un análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso como medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes gestacional, diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2 e hiperglucemia y/o para reducir los niveles de glucosa en la sangre.