

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende

5 i) insulina humana o un análogo de insulina humana; y

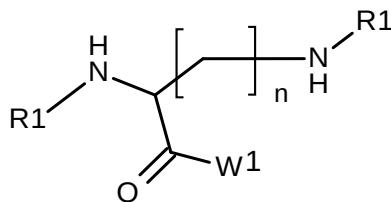
ii) dos o más grupos modificadores M, en donde cada uno de los grupos modificadores M comprende dos restos arilo, en donde un átomo de boro está unido a cada uno de los dos restos arilo; y

10

en donde cada uno de los dos o más grupos modificadores M está unido, opcionalmente a través de un separador, al grupo amino del residuo de aminoácido en el extremo N de la cadena A o la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina humana o al grupo épsilon amino de una lisina en dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y

15

en donde cada uno de los grupos modificadores M se selecciona independientemente del grupo



Fórmula M1

que representa la forma de un *D*- o un *L*-aminoácido, y

20

en donde n representa un número entero en el intervalo de 1 a 4;

en donde W1 está ausente y representa el punto de unión * a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, o W1 representa

NH-CH₂-C(=O)-*,

NH-CH₂CH₂-C(=O)-*,

25

la forma *D* o *L* de NH-CH(COOH)-CH₂CH₂-C(=O)-*,

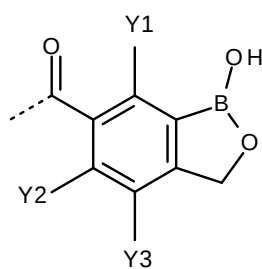
la forma *D* o *L* de NH-CH(COOH)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-*, o

NH-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-CO-*,

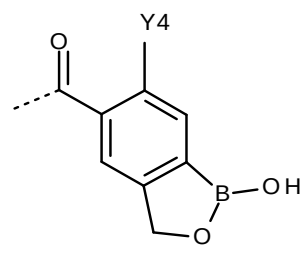
en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y

30

en donde R1 se selecciona de

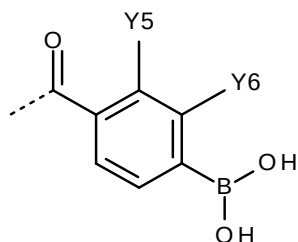


Fórmula R1a



Fórmula R1b

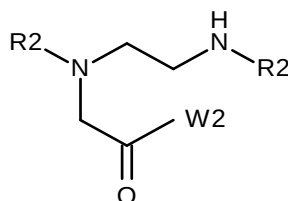
y



Fórmula R1c

en donde Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 y Y6 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, CHF₂ y CF₃;

5

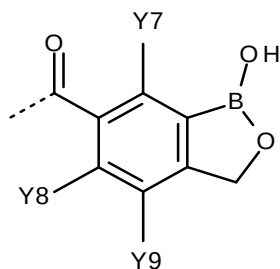


Fórmula M2

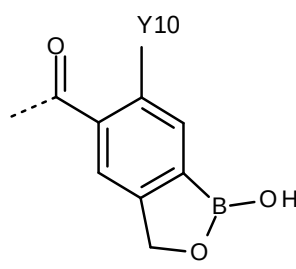
en donde W2 está ausente y representa el punto de unión * a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, o W2 representa la forma *D* o *L* de NH-CH(COOH)-CH₂CH₂-C(=O)-* o NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-*, en donde * representa el punto de unión a dicha

10 insulina humana o análogo de insulina humana; y

en donde R2 se selecciona de

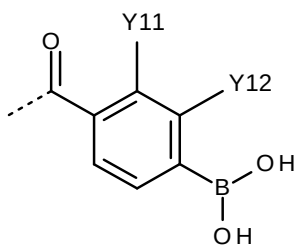


Fórmula R2a



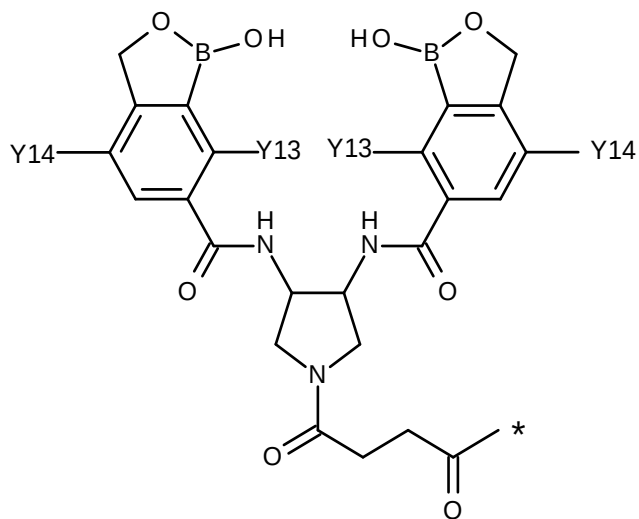
, Fórmula R2b

y



Fórmula R2c

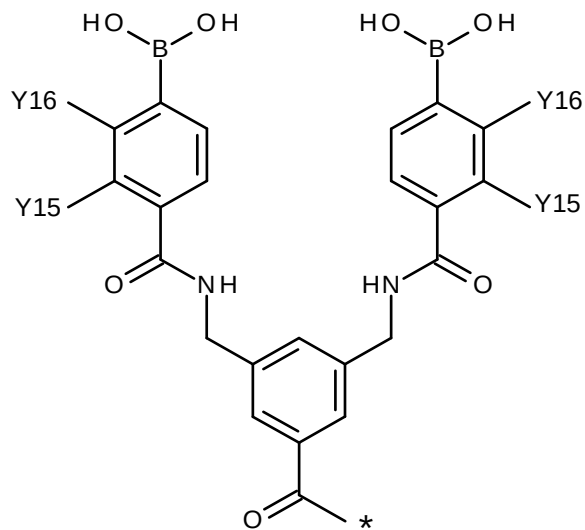
15 en donde Y7, Y8, Y9, Y10, Y11 y Y12 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, CHF₂ y CF₃;



Fórmula M3

que representa un estereoisómero *R,R* o *S,S* o *R,S* de la 3,4-diamino-pirrolidina; y en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y en donde Y13 y Y14 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, CHF₂ y CF₃;

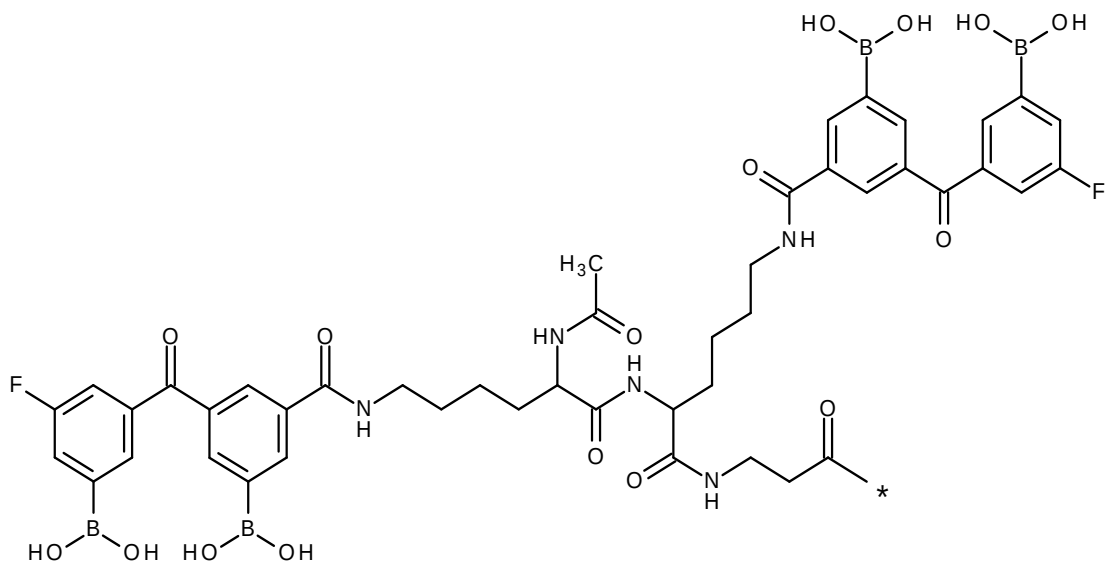
5



Fórmula M4

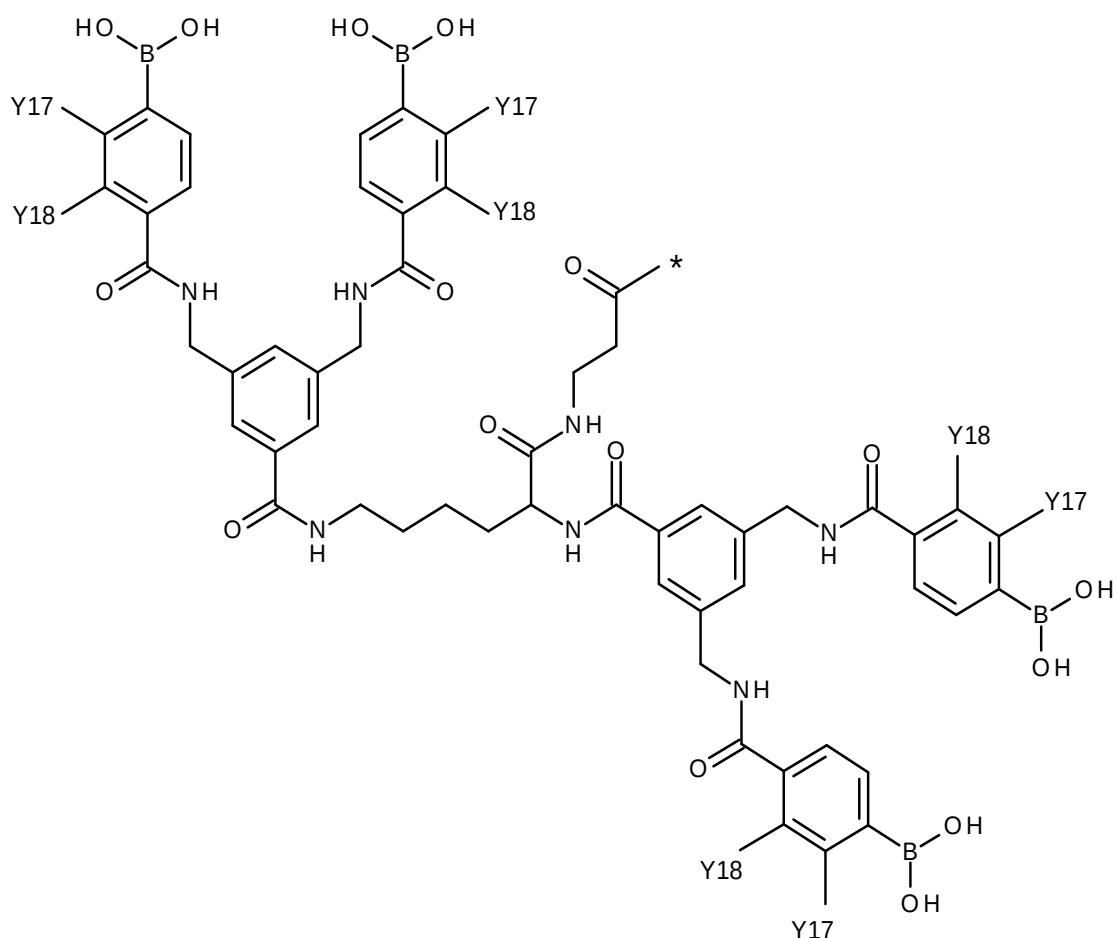
en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, y en donde Y15 y Y16 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, CHF₂ y CF₃;

10



Fórmula M5

en donde cada uno de los residuos de aminoácidos representa la forma de un *D*- o un *L*-aminoácido, y en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana;

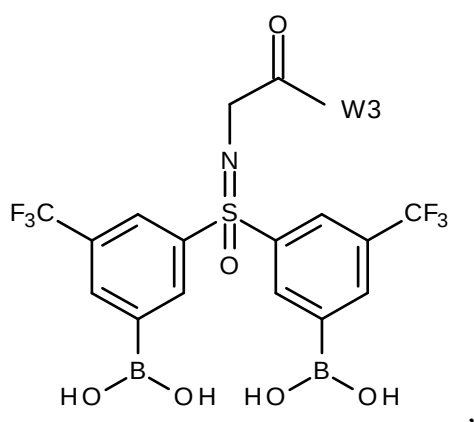


5

Fórmula M6

en donde el residuo de α -aminoácido representa la forma de un *D*- o un *L*-aminoácido, y en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y en donde Y17 y Y18 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, CHF₂ y CF₃;

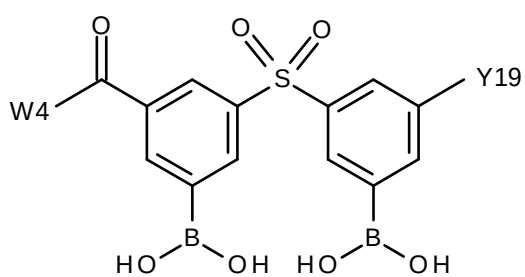
10



Fórmula M7

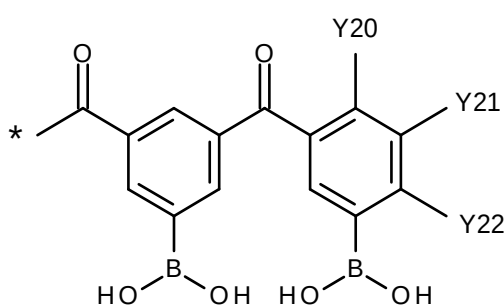
en donde W3 está ausente y representa el punto de unión * a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, o W3 representa la forma *D* o *L* de NH-CH(COOH)-CH₂CH₂-C(=O)-*, en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana;

15



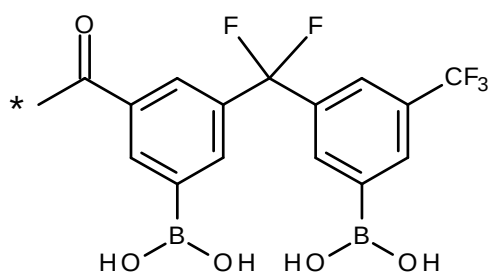
Fórmula M8

en donde W4 está ausente y representa el punto de unión * a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, o W4 representa $\text{NH-CH}_2\text{-C(=O)-}$ *, en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y en donde Y19 es H, F, Cl, CHF_2 y CF_3 o SF_5 ;



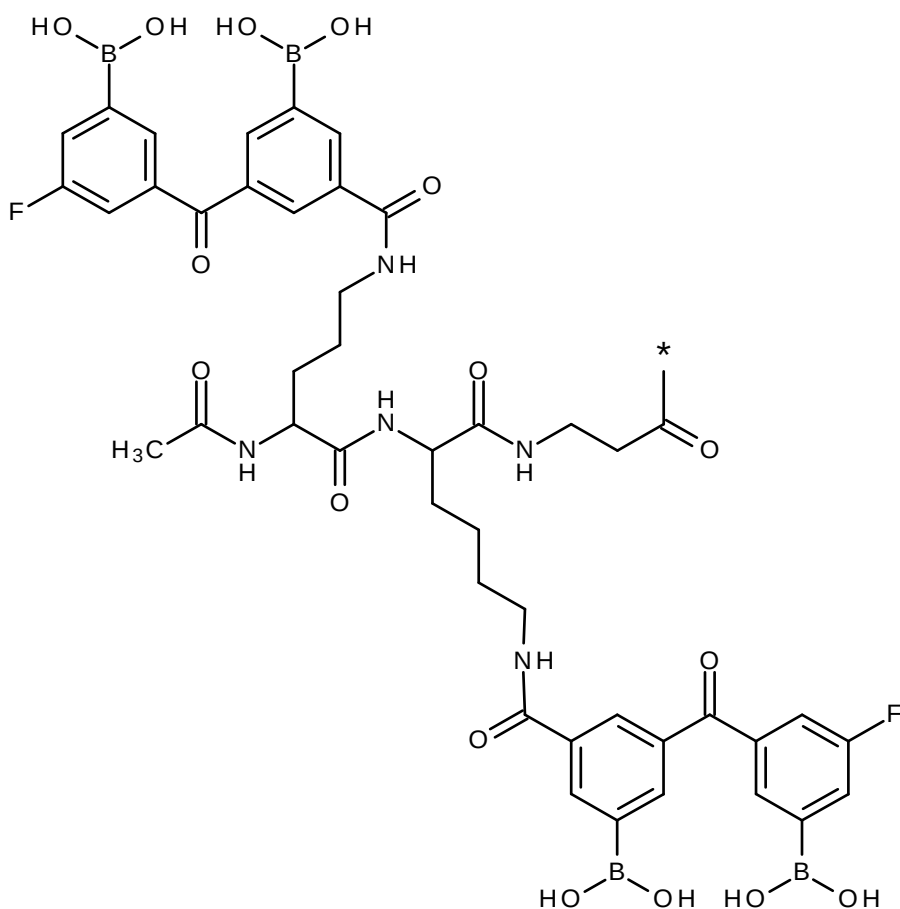
Fórmula M9

en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y en donde cada uno de Y20, Y21 y Y22 se selecciona independientemente de H, F, Cl, CHF_2 y CF_3 ;



Fórmula M10

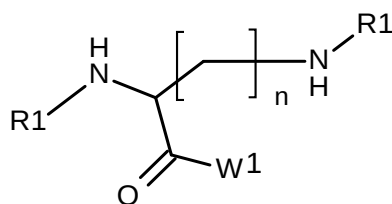
en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y



Fórmula M11

en donde cada uno de los residuos de aminoácidos representa la forma de un *D*- o un *L*-aminoácido, y en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana.

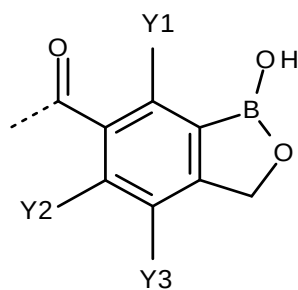
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de los grupos modificadores M se selecciona independientemente del grupo de



Fórmula M1

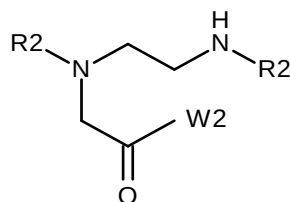
que representa la forma de un *D*- o un *L*-aminoácido, y en donde n es 1;

W₁ representa NH-CH₂CH₂-C(=O)-* o la forma *D*- o *L* de NH-CH(COOH)-CH₂CH₂-C(=O)-*, en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y



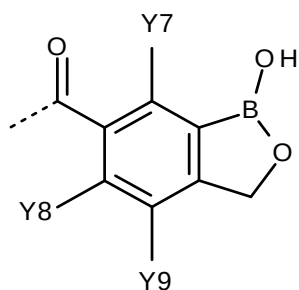
R1 es de Fórmula R1a

en donde Y1 y Y2 son H; y Y3 es F o CF₃;



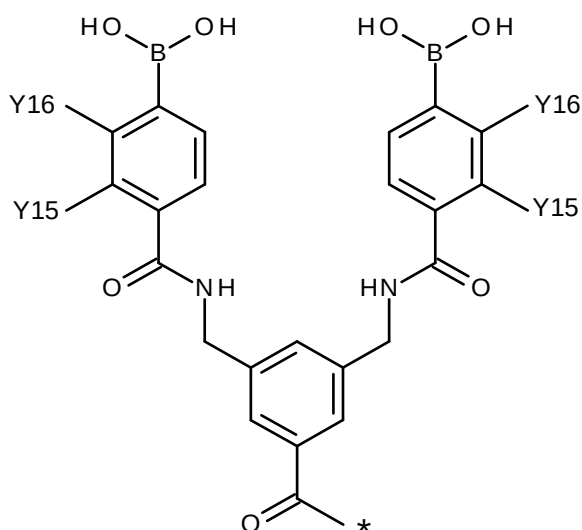
Fórmula M2

- 5 en donde W2 está ausente y representa el punto de unión * a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, o W2 representa la forma *D* o *L* de NH-CH(COOH)-CH₂CH₂-C(=O)-*, en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y



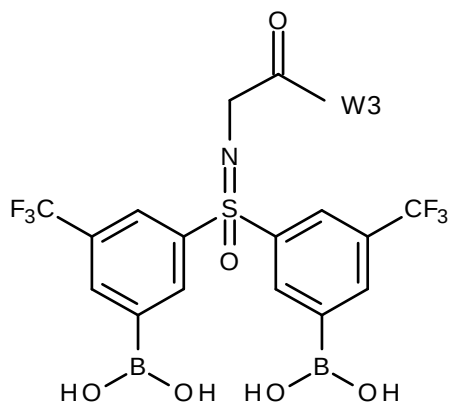
en donde R2 es de Fórmula R2a

- 10 en donde Y7 y Y8 son H; y Y9 es Cl, CHF₂ o CF₃;



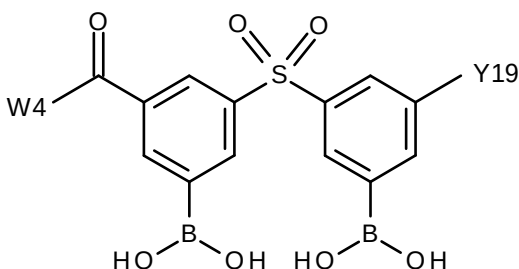
Fórmula M4

en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, y en donde Y15 es H y Y16 es F;



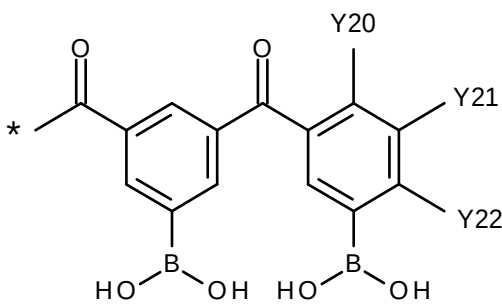
Fórmula M7

en donde W3 está ausente y representa el punto de unión * a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, o W3 representa la forma *D* o *L* de NH-CH(COOH)-CH₂CH₂-C(=O)-*, en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana;



Fórmula M8

en donde W4 está ausente y representa el punto de unión * a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, o W4 representa NH-CH₂-C(=O)-*, en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y en donde Y19 es CF₃; y



Fórmula M9

en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y en donde cada uno de Y20, Y21 y Y22 se selecciona independientemente de H y F; con la condición de que cuando Y21 es F, entonces Y20 y Y22 son H; y cuando Y21 es H, entonces Y20 y Y22 son F.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicha insulina humana o análogo de insulina humana comprende opcionalmente un espaciador que se selecciona del grupo de

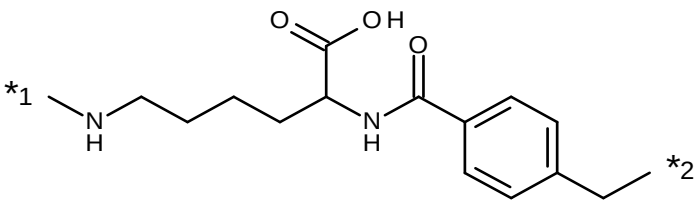
a) un espaciador peptídico en el extremo C de la cadena A de dicha insulina humana o análogo de insulina humana,
 en donde dicho espaciador peptídico comprende (GES)_pK, en donde p es un número entero de 3 a 12; o

5

b) un espaciador peptídico o un enlazador L en el extremo N de la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina humana;
 en donde dicho espaciador peptídico comprende GKPG, GKP(G₄S)_q, KP(G₄S)_r, GKPRGFFYTP(G₄S)_s o TYFFGRKPD(G₄S)_t, en donde cada uno de q, r, s y t se selecciona independientemente de un número entero de 1 a 5; y

10

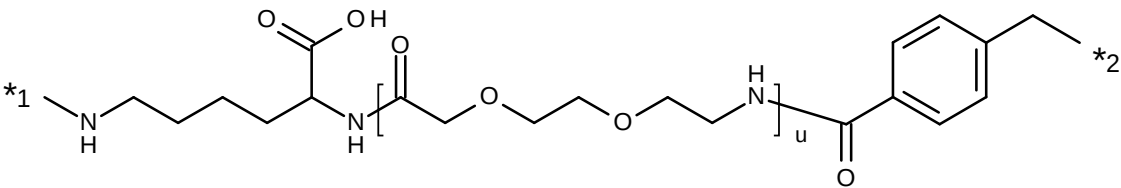
en donde dicho enlazador L se selecciona de



Fórmula L1,

15

en donde *1 denota el punto de unión al grupo modificador M y *2 denota el punto de unión al grupo amino del residuo de aminoácido en el extremo N de la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina humana;

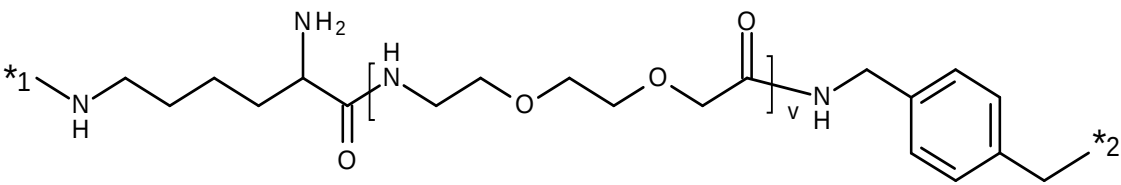


20

Fórmula L2,

en donde *1 denota el punto de unión al grupo modificador M y *2 denota el punto de unión al grupo amino del residuo de aminoácido en el extremo N de la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina humana, y
 en donde u es 1, 2 o 3; y

25



Fórmula L3,

en donde *1 denota el punto de unión al grupo modificador M y *2 denota el punto de unión al grupo amino del residuo de aminoácido en el extremo N de la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina humana, y

30

en donde v es 2 o 3.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde q es un número entero que se selecciona de 1 a 3; r es 3; s es 2; y t es 3.

5

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde cada grupo modificador M está unido a un punto de unión que se selecciona de uno de los siguientes grupos:

- 10 a) el grupo amino del residuo de aminoácido en el extremo N de la cadena A de dicha insulina humana o análogo de insulina humana;
- b) el grupo épsilon amino de una lisina en la posición 22 de la cadena A de dicho análogo de insulina humana; o
el grupo épsilon amino de la lisina en dicho espaciador peptídico opcional en el extremo C de la cadena A de dicha insulina humana o análogo de insulina humana;
- 15 c) el grupo amino del residuo de aminoácido en el extremo N de la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina humana;
el grupo épsilon amino de un residuo de lisina en la posición 1 o la posición 4 de la cadena B de dicho análogo de insulina humana;
- 20 el grupo épsilon amino de una lisina en dicho espaciador peptídico opcional en el extremo N de la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina humana; o
el grupo amino distal marcado con *1 en dicho enlazador L opcional en el extremo N de la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina humana;
- 25 d) el grupo épsilon amino de una lisina en la posición 22 o la posición 29 de la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina humana.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene exactamente dos, tres o cuatro grupos modificadores M.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha insulina humana o análogo de insulina humana es un análogo de insulina humana que se selecciona del grupo de

35 insulina humana desB30;
insulina humana A21Q desB30;
insulina humana A14E B25H desB30;
insulina humana A14E B1K B2P B25H desB27 desB30;
insulina humana A14E A22K B25H desB27 desB30;
40 insulina humana A14E A22K B25H B27P B28G desB30;

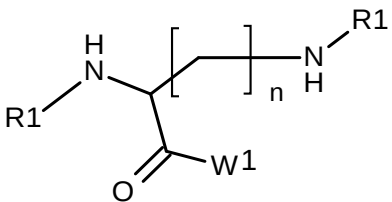
insulina humana A14E desB1-B2 B4K B5P desB30;
 insulina humana A14E desB1-B2 B3G B4K B5P desB30;
 insulina humana A14E B-1G B1K B2P desB30;
 insulina humana A22K desB30;
 5 insulina humana A22K B29R desB30;
 insulina humana A22K B22K B29R desB30; e
 insulina humana A-2K A-1P desB30.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que
 10 comprende

i).insulina humana o un análogo de insulina humana, en donde dicha insulina humana
 o análogo de insulina humana comprende opcionalmente un espaciador peptídico en
 el extremo N de la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina
 15 humana;

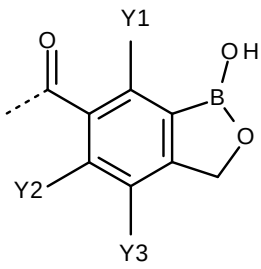
en donde dicho espaciador peptídico comprende GKPG, GKP(G₄S)_q,
 KP(G₄S)_r, GKPRGFFYTP(G₄S)_s o TYFFGRKPD(G₄S)_t, en donde q es un
 número entero de 1 a 3; r es 3; s es 2 y t es 3;

20 ii).dos grupos modificadores M, en donde cada uno de los grupos modificadores M se
 selecciona independientemente del grupo de



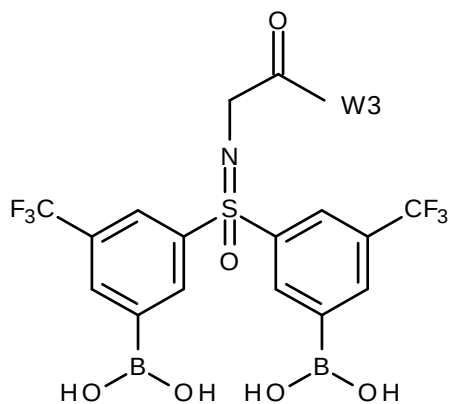
Fórmula M1

que representa la forma de un *D*- o un *L*-aminoácido, y en donde n es 1; W1 representa
 25 NH-CH₂CH₂-C(=O)-*, o la forma *D* o *L* de NH-CH(COOH)-CH₂CH₂-C(=O)-*, en donde *
 representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y
 en donde R1 es de



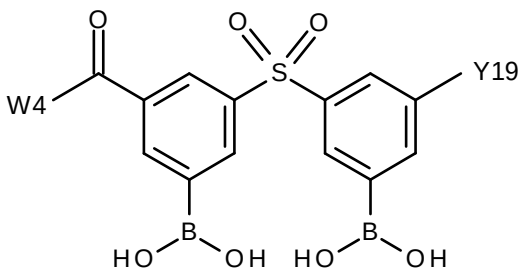
Fórmula R1a

en donde Y1 y Y2 es H, y Y3 es CF₃;
 30



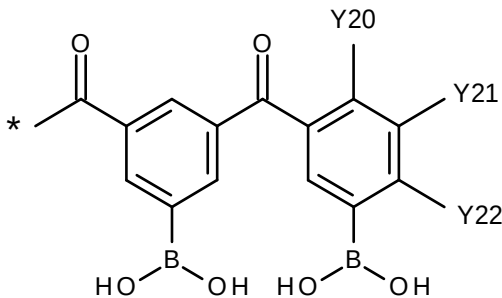
Fórmula M7

en donde W3 está ausente y representa el punto de unión * a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, o W3 representa la forma *D* o *L* de NH-CH(COOH)-CH₂CH₂-C(=O)-*, en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana;



Fórmula M8

en donde W4 está ausente y representa el punto de unión * a dicha insulina humana o análogo de insulina humana, o W4 representa NH-CH₂-C(=O)-*, en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y en donde Y19 es CF₃;



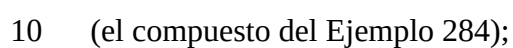
Fórmula M9

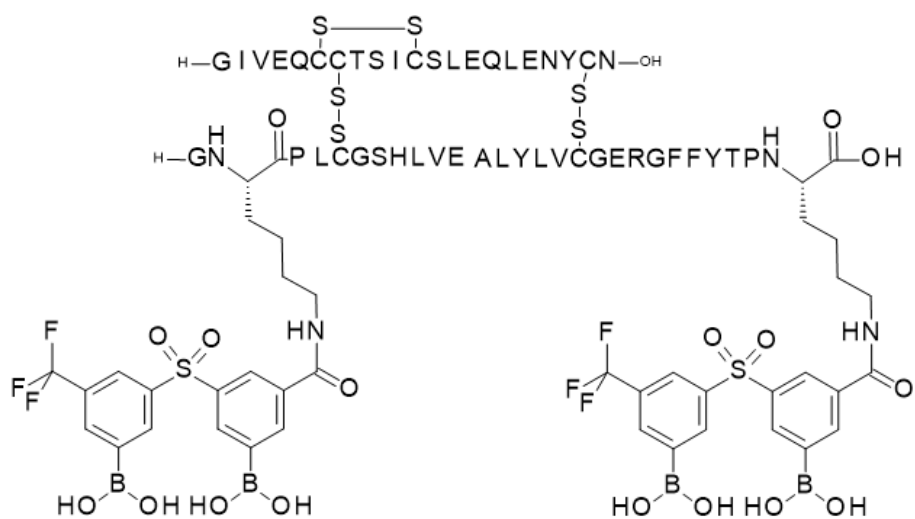
en donde * representa el punto de unión a dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y en donde cada uno de Y20, Y21 y Y22 se selecciona independientemente de H y F; con la condición de que cuando Y21 es F, entonces Y20 y Y22 son H; y cuando Y21 es H, entonces Y20 y Y22 son F; y

en donde un grupo modificador M está unido al grupo épsilon amino de una lisina en la posición 29 de la cadena B de dicha insulina humana o análogo de insulina humana; y un grupo modificador M está unido al

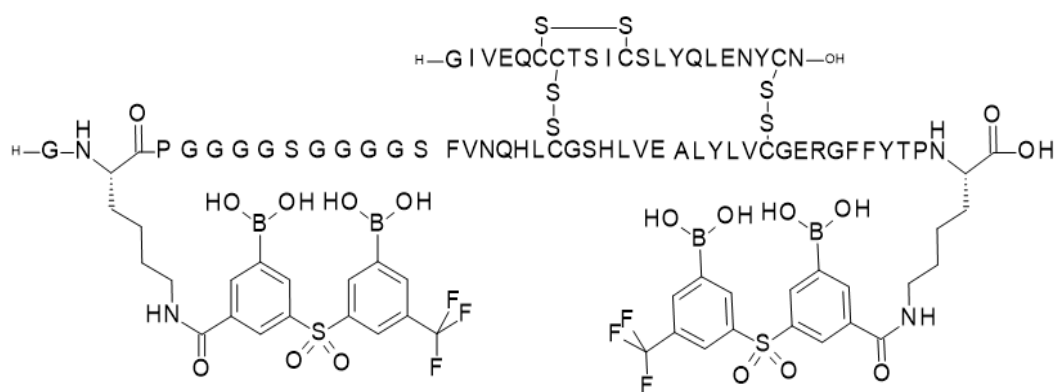
grupo épsilon amino de un residuo de lisina en la posición 1 o la posición 4 de la cadena B de dicho análogo de insulina humana; o

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el
5 compuesto se selecciona del grupo de:

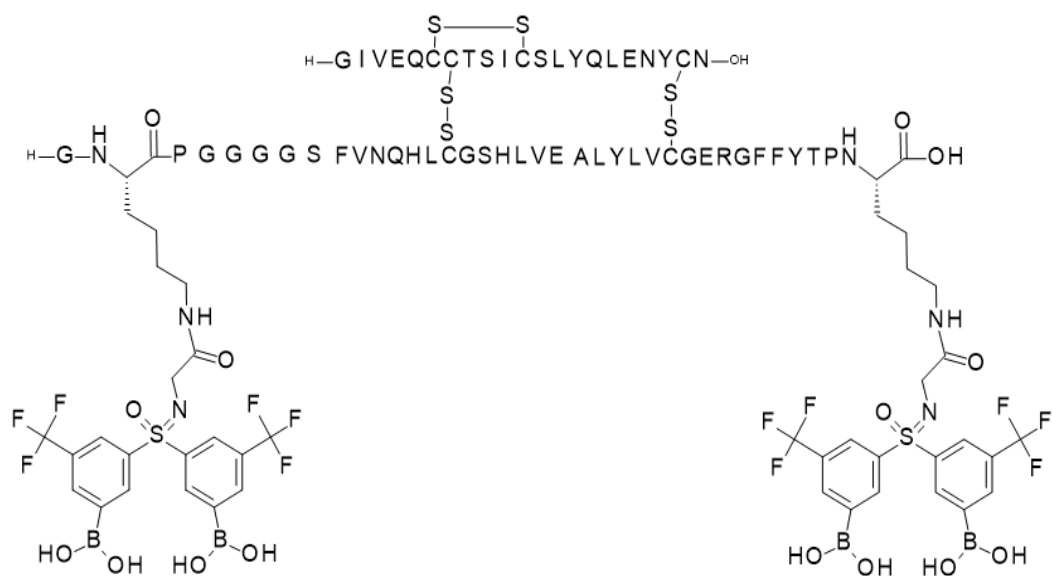




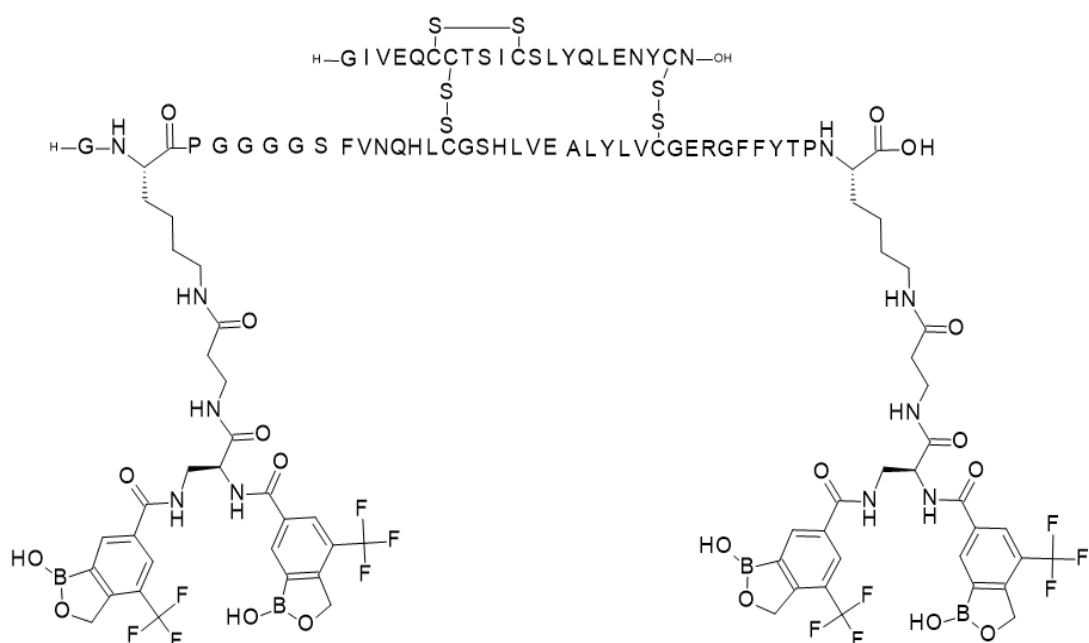
(el compuesto del Ejemplo 285);



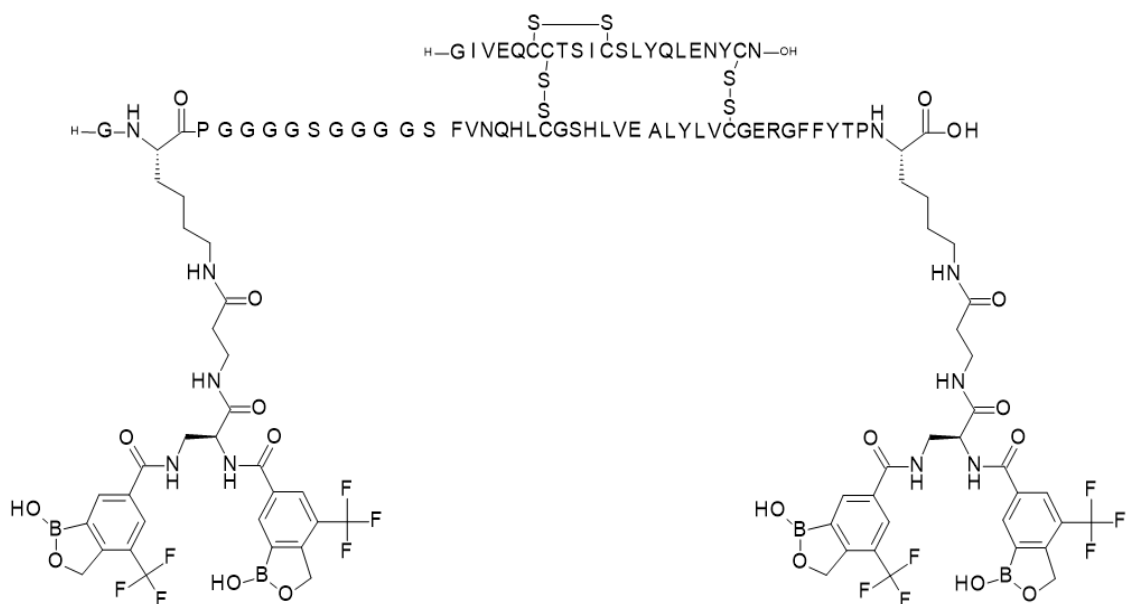
5 (el compuesto del Ejemplo 288);



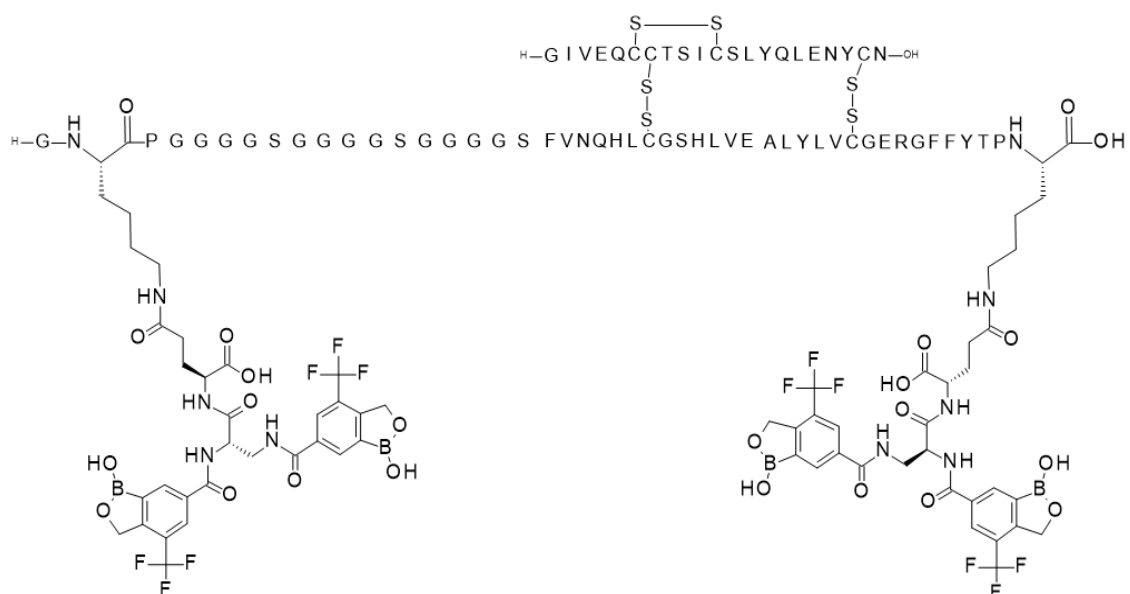
(el compuesto del Ejemplo 291);



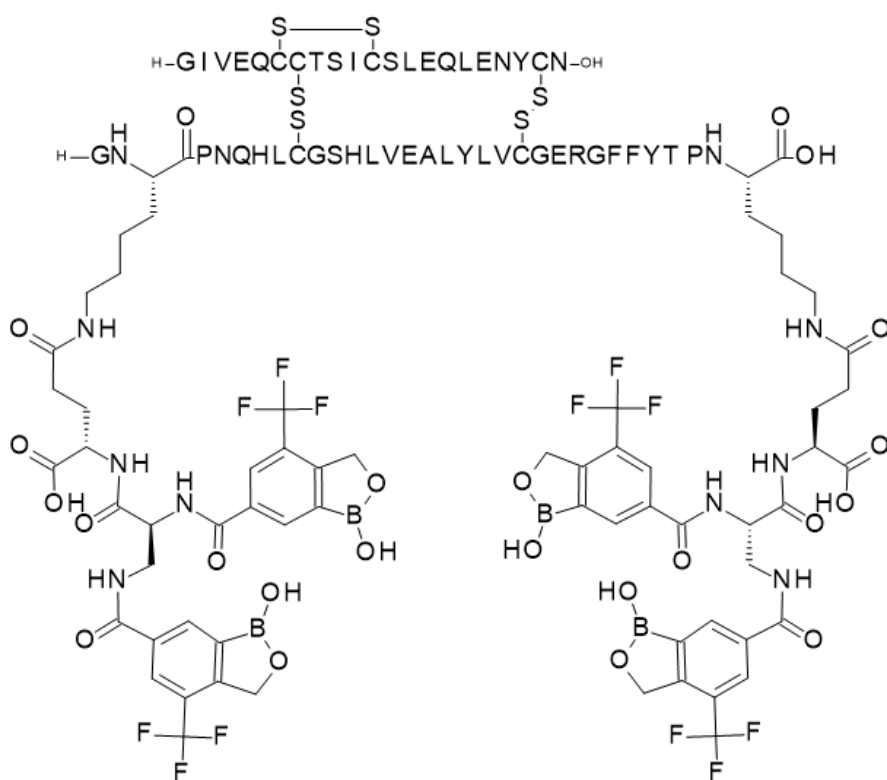
(el compuesto del Ejemplo 300);



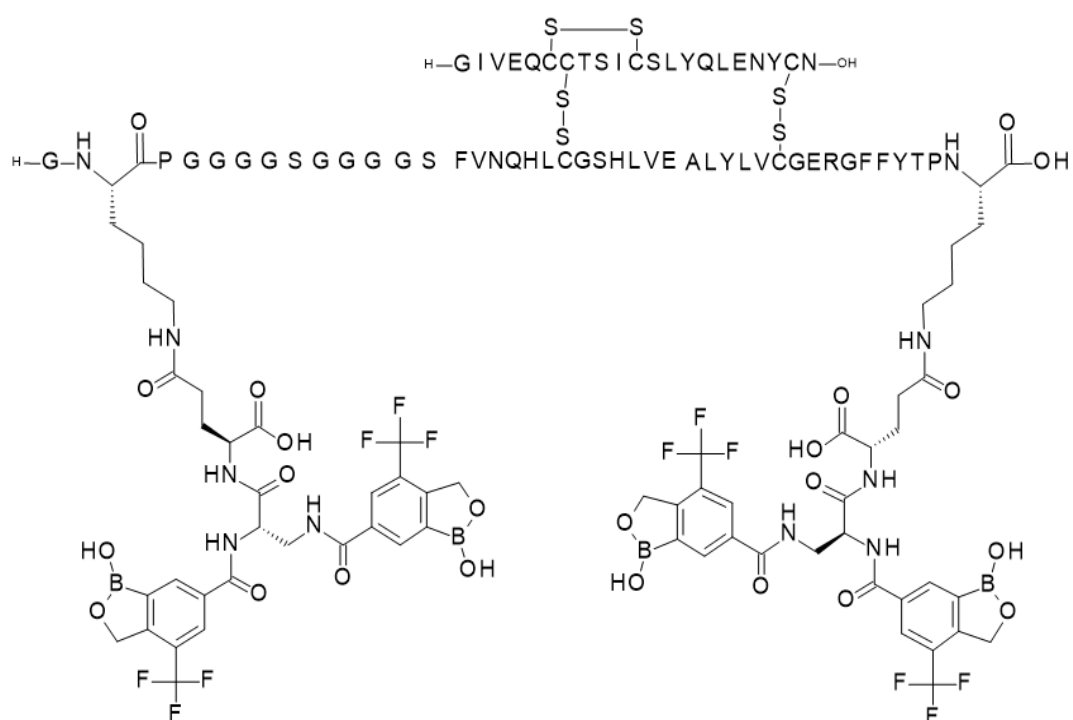
5 (el compuesto del Ejemplo 301);



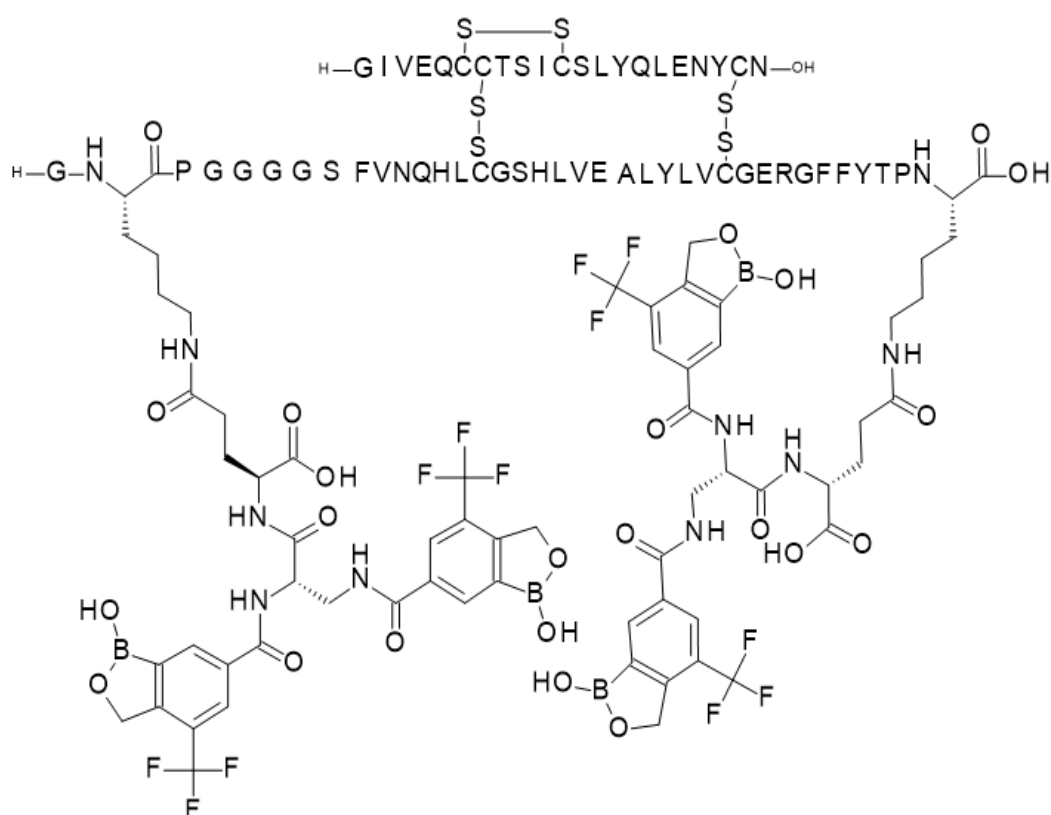
(el compuesto del Ejemplo 324);



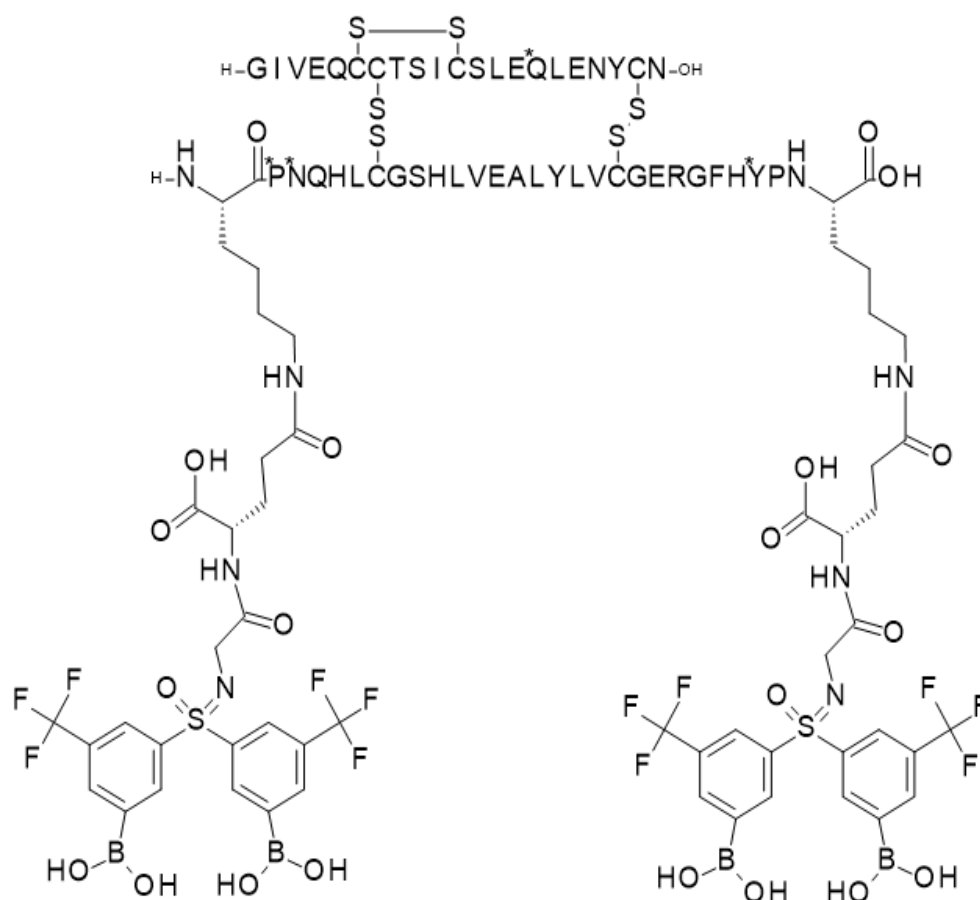
(el compuesto del Ejemplo 327);



(el compuesto del Ejemplo 331);



(el compuesto del Ejemplo 333); y



(el compuesto del Ejemplo 335).

10. Un producto intermedio que se selecciona del grupo que consiste en
 - 5 insulina humana A14E desB1-B2 B4K B5P desB30 (SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 16);
 - insulina humana A14E desB1-B2 B3G B4K B5P desB30 (SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 17);
 - insulina humana A14E B-1G B1K B2P desB30 (SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 18);
 - insulina humana A22K B22K B29R desB30 (SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 20);
 - 10 insulina humana A21Q (GES)3K desB30 (SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 11);
 - insulina humana A21Q (GES)6K desB30 (SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 11);
 - insulina humana A21Q (GES)12K desB30 (SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11);
 - insulina humana B1-KPGGGGSGGGGSGGGGS desB30 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 21);
 - 15 insulina humana B1-KPGGGGSGGGGSGGGGS A14E B25H desB30 (SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 22);
 - insulina humana B1-GKPGGGGSGGGGSGGGGS desB30 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 23);
 - insulina humana B1-GKPGGGGSGGGGS desB30 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 24);
 - 20 insulina humana B1-GKPGGGGS desB30 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 25);
 - insulina humana B1-GKPG desB30 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 26);
 - insulina humana B1-GKPRGFFYTPGGGGSGGGGS desB30 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 27); e

insulina humana B1-TYFFGRKPDGGGGSGGGGSGGGGS desB30 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 28).

11. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

5

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso como un medicamento.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en la prevención o el tratamiento de la diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia y síndrome metabólico (síndrome metabólico X, síndrome de resistencia a la insulina).

14. Un método para el tratamiento o la prevención de la diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, y síndrome metabólico (síndrome metabólico X, síndrome de resistencia a la insulina), cuyo método comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o la composición de acuerdo con la reivindicación 11.

20