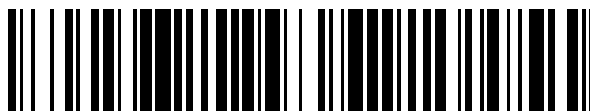


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 738**

51 Int. Cl.:

C07K 14/62 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2007** **E 07728897 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012** **EP 2015770**

54 Título: **Derivado de insulina**

30 Prioridad:

09.05.2006 EP 06113709

01.08.2006 EP 06118260

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
14.02.2013

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.0%)

J. E. PITZNERSVEJ 12

DK-2730 HERLEV, DK

72 Inventor/es:

HUBALEK, FRANTISEK;

HOEG-JENSEN, THOMAS;

JONASSEN, IB;

GARIBAY, PATRICK WILLIAM;

JAKOBSEN, PALLE;

HAVELUND, SVEND y

KODRA, JANOS TIBOR

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 395 738 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de insulina.

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a derivados novedosos de insulina humana los cuales son solubles en valores de pH fisiológico y tienen un perfil de acción prolongado. La invención también se refiere a métodos para proporcionar estos derivados, a composiciones farmacéuticas que los contienen, a métodos para tratar la diabetes e hiperglicemia utilizando los derivados de insulina de la invención y al uso de estos derivados de insulina en el tratamiento de la diabetes e hiperglicemia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Actualmente, el tratamiento de la diabetes, tanto la diabetes tipo 1 como la diabetes tipo 2, depende en un grado creciente del comúnmente llamado tratamiento intensivo con insulina. De acuerdo con este régimen, los pacientes son tratados con múltiples inyecciones diarias de insulina que comprenden una o dos inyecciones diarias de insulina de acción prolongada para cubrir el requerimiento básico de insulina complementado por inyecciones en bolo de insulina de acción rápida para cubrir el requerimiento de insulina relacionado con los alimentos.

[0003] Las composiciones de insulina de acción prolongada son bien conocidas en la técnica. De esta manera, un tipo principal de composiciones de insulina de acción prolongada comprende suspensiones acuosas inyectables de cristales de insulina o insulina amorfa. En estas composiciones, los compuestos de insulina utilizados son típicamente insulina protamina, insulina zinc o insulina protamina zinc.

[0004] Ciertas desventajas están asociadas con el uso de suspensiones de insulina. De esta manera, a fin de asegurar una dosificación precisa, las partículas de insulina deben ser suspendidas de manera homogénea al agitarlas suavemente antes de que un volumen definido de la suspensión sea retirado de un vial o sea expulsado de un cartucho. También, para el almacenamiento de suspensiones de insulina, la temperatura se debe mantener dentro de límites más estrechos que aquellos para las soluciones de insulina a fin de evitar la formación de grumos o coagulación.

[0005] Mientras que al principio se creía que las protaminas no eran inmunógenas, ahora ha resultado que las protaminas pueden ser inmunógenas en el hombre y que su uso para fines médicos puede conducir a la formación de anticuerpos. También, se ha descubierto evidencia de que el complejo de protamina-insulina es inmunógeno por sí mismo. Por lo tanto, con algunos pacientes se debe evitar el uso de composiciones de insulina de acción prolongada que contienen protaminas.

[0006] Otro tipo de composiciones de insulina de acción prolongada son soluciones que tienen un valor de pH inferior al pH fisiológico del cual se precipitará la insulina debido a la elevación en el valor de pH cuando se inyecta la solución. Una desventaja con estas soluciones es que la distribución de tamaño de partícula del producto precipitado que se forma en el tejido con la inyección y de esta manera el perfil de liberación de la medicación, depende del flujo de sangre en el sitio de inyección y otros parámetros de una manera algo impredecible. Una desventaja adicional es que las partículas sólidas de la insulina pueden actuar como un irritante local que causa la inflamación del tejido en el sitio de la inyección.

[0007] La solicitud de patente internacional publicada bajo el número WO 2005/012347 (Novo Nordisk A/S) tiene que ver con derivados de insulina los cuales tienen una cadena lateral unida a ya sea el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B.

[0008] La solicitud de patente internacional No. EP2006/050593 (Novo Nordisk A/S) da a conocer derivados de insulina que tienen un grupo aromático en la cadena lateral.

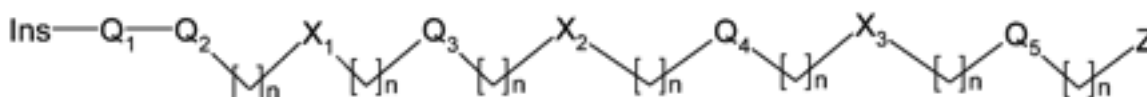
[0009] La solicitud de patente no. EP2006/050594 (Novo Nordisk A/S), da a conocer derivados de insulina que tienen un PEG en la cadena lateral.

[0010] Otros derivados de insulina se dan a conocer en la solicitud de patente japonesa abierta a la inspección pública No. 1-254699 (Kodama Co., Ltd.) y el documento WO 95/07931 (Novo Nordisk A/S).

[0011] Sin embargo, aún existe la necesidad de insulina que tenga un perfil de acción más prolongado que los derivados de insulina conocidos hasta ahora.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0012] En un aspecto de la invención, un derivado de insulina es uno que tiene una fórmula



en donde Ins es una fracción de insulina precursora y $Q_1-Q_2-[CH_2]_n-X_1-[CH_2]_n-Q_3-[CH_2]_n-X_2-[CH_2]_n-Q_4-[CH_2]_n-X_3-[CH_2]_n-Q_5-[CH_2]_n-Z$ es un sustituyente y donde la Ins está unida al sustituyente por vía de un enlace de amida entre el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o un grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins y un grupo CO en Q_1 o Q_2 del sustituyente;

5 cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

Q_1 es:

- una amida de aminoácido de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo el cual forma, con su grupo de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o junto con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de amida de α -aminoácido o de aminoácido como se ha especificado anteriormente unidos por vía de enlaces de amida, cuya cadena - por vía de un enlace de amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- un enlace

Q_2 es:

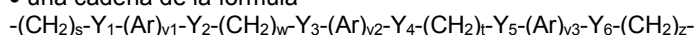
- $-COCH(CONH_2)-$
- $-COCH_2N(CH_2CONH_2)-$
- $-COCH_2N(CH_2CONH_2)COCH_2N(CH_2CONH_2)-$
- $-COCH_2CH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-$
- $-COCH_2CH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-COCH_2CH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-$
- $-COCH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-$
- $-COCH_2CH_2N(CH_2CONH_2)-$
- $-COCH_2OCH_2CONH-$
- $-CO-((CR^5R^6)_{1-6}-NH-CO)_{1-4}-$
- $-CO-((CR^5R^6)_{1-6}-CO-NH)_{1-4}-$, donde R^5 puede ser independientemente H, $-CH_3$, $-(CH_2)_{1-6}CH_3$ o $-CONH_2$ y R^6 puede ser independientemente H, $-CH_3$, $-(CH_2)_{1-6}CH_3$; o
- un enlace

con la condición de que

- por lo menos uno de Q_1 o Q_2 no sea un enlace, y
- Q_2 no sea $-CO-(CH_2)_2-CO-NH-$ cuando n es 0 o 1, X_1 es un enlace y Q_3 es $(CH_2CH_2O)_{2-}$, $(CH_2CH_2O)_{3-}$ o $(CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2O)-$ y
- si una amina en Q_1 o Q_2 forma un enlace con el resto del sustituyente, la amina debe enlazarse al resto del sustituyente por vía de un grupo carbonilo;

Q_3 , Q_4 y Q_5 pueden ser independientemente entre sí

- $-(CH_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
- una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 ó 3 grupos $-CH=CH-$ y un número de grupos - suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32;
- $-CO-((CR^5R^6)_{1-6}-NH-CO)-$;
- $-(CO-(CR^5R^6)_{1-6}-CO-NH)_{1-4}-$, donde R^5 puede ser independientemente H, $-CH_3$, $-(CH_2)_{1-6}CH_3$ o $-CONH_2$ y R^6 puede ser independientemente H, $-CH_3$, $-(CH_2)_{1-6}CH_3$;
- $-CO-(CH_2)_{0-3}-Ar-(CH_2)_{0-3}-$ donde Ar puede ser arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-CH_3$, $-(CH)_{1-6}CH_3$, $-CONR^1R^2$ o $-SO_2NR^1R^2$, donde R^1 y R^2 pueden ser independientemente entre sí H, $-CH_3$ o $-(CH)_{1-6}CH_3$;
- $(CH_2CH_2O)_y-$; $(CH_2CH_2CH_2O)_y-$; $(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_y-$; $(CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2O)_y-$ o $(CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2O)_y-$; $-(CH_2OCH_2)_y-$ donde y es 1-20;
- arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-CH_3$, $-(CH)_{1-6}CH_3$, $-CONR^1R^2$ o $-SO_2NR^1R^2$, donde R^1 y R^2 pueden ser independientemente entre sí H, $-CH_3$ o $-(CH)_{1-6}CH_3$;
- una cadena de la fórmula



en donde Ar es como se definiera anteriormente, $Y_1 - Y_6$ pueden ser independientemente entre sí O, S, S=O, SO_2 o un enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v_1 , v_2 y v_3 pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que $Y_1 - Y_6$ no se unan entre sí y que la estructura $-O-(CH_2)_{1-6}-O-$ no ocurra; o

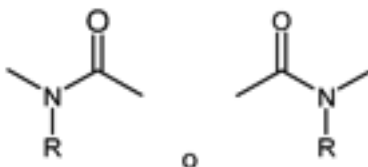
- un enlace;

con la condición de que por lo menos uno de $Q_3 - Q_5$ no sea un enlace;

X_1 , X_2 y X_3 son independientemente entre sí

- O;
- -C=O
- un enlace;
- NCOR¹, donde R¹ puede ser H, -CH₃ o -(CH)₁₋₆-CH₃; o
-
-

5



donde R es hidrógeno, C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alquenilo o C₂₋₃-alquinilo;
con la condición de que X₁, X₂ y X₃ no se puedan enlazar a Z y cuando X₁, X₂ y X₃ sean O, entonces X₁, X₂
y X₃ no se enlazan directamente a O en Q₃, Q₄ y Q₅

10 y X₃
y
Z es:

- COOH;
- CO-Asp;
- CO-Glu;
- CO-Gly;
- CO-Sar;
- CH(COOH)₂;
- N(CH₂COOH)₂;
- SO₃H
- OSO₃H
- OPO₃H₂
- PO₃H₂ o
- tetrazol-5-ilo o
- O-W₁,

15

20

25

donde W₁ es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que
consiste en tetrazo-5-ilo, -COOH, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂, -CONR³R⁴ o -SO₂NR³R⁴, donde R³ y
R⁴ pueden ser independientemente entre sí H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H o -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂; con la condición de que cuando
Z sea -O-W₁ entonces Q₁ debe estar presente
y cualquier complejo de Zn²⁺ del mismo.

30

[0013] En un aspecto de la invención, Q₂ del derivado de insulina se selecciona del grupo que consiste en

35

40

45

- -COCH(CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)COCH₂N(CH₂CONH₂)
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂OCH₂CONH-;
- -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)₁₋₄-; o
- -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y
R⁶ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃.

[0014] En un aspecto de la invención, Q₃ es -(CH₂)_m- donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32 o de 8 a
20 o m es 12, 13, 14, 15 o 16.

[0015] En un aspecto de la invención, Q₁, Q₄, Q₅, X₁, X₂ y X₃ son enlaces y n es cero.

50

[0016] En un aspecto de la invención, Q₃ es -(CH₂)_m- donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32 o de 8 a
20 o m es 12, 13, 14, 15 o 16, Q₁, Q₄, Q₅, X₁, X₂ y X₃ son enlaces, n es cero y Z es -COOH.

[0017] En un aspecto de la invención, uno de Q₃, Q₄ o Q₅ es (CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂CH₂CH₂O)_y-;
(CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y- o (CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y-; -(CH₂OCH₂)_y- donde y es 1-20.

55

[0018] En un aspecto de la invención Q₃ es

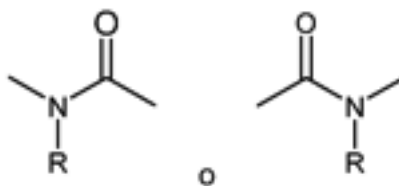
- $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO})-$;
- $-(\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{CO}-\text{NH}))_{1-4}-$, donde R^5 puede ser independientemente H , $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ o $-\text{CONH}_2$ y R^6 puede ser independientemente H , $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$;
- $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_{0-3}-$ donde Ar puede ser arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH})_{1-6}\text{CH}_3$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, donde R^1 y R^2 pueden ser independientemente entre sí H , $-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH})_{1-6}\text{CH}_3$; o
- un enlace

Q₄ es

- $-(\text{CH}_2)_m-$ donde m es un número entero de 4 a 22;
- una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 ó 3 grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y un número de grupos $-\text{CH}_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 22;
- arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH})_{1-6}\text{CH}_3$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, donde R^1 y R^2 pueden ser independientemente entre sí H , $-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH})_{1-6}\text{CH}_3$; o
- una cadena de la fórmula
 $-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}_1-(\text{Ar})_{v_1}-\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_w-\text{Y}_3-(\text{Ar})_{v_2}-\text{Y}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{Y}_5-(\text{Ar})_{v_3}-\text{Y}_6-(\text{CH}_2)_z-$
en donde Ar es como se definiera anteriormente, $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ pueden ser independientemente entre sí O , S , $\text{S}=\text{O}$, SO_2 o un enlace; donde s , w , t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s , w , t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v_1 , v_2 y v_3 pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ no se unan entre sí y que la estructura $-\text{O}-(\text{CH}_2)_1-\text{O}-$ no ocurra;

X₁ es

- O ;
- $-\text{C}=\text{O}$
- NCOR^1 , donde R^1 puede ser H , $-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH})_{1-6}\text{CH}_3$; o
-



donde R es hidrógeno, C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alqueno o C_{2-3} -alquino; con la condición de que cuando X_1 sea O , entonces X_1 no se enlaza directamente a O en Q_4 ;

X_2 , X_3 y Q_5 son enlaces;

[0019] Todos los valores de n son cero; y
 Z es:

- $-\text{COOH}$;
- $-\text{CO}-\text{Asp}$;
- $-\text{CO}-\text{Glu}$;
- $-\text{CO}-\text{Gly}$;
- $-\text{CO}-\text{Sar}$;
- $-\text{CH}(\text{COOH})_2$;
- $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$;
- $-\text{SO}_3\text{H}$
- $-\text{OSO}_3\text{H}$
- $-\text{OPO}_3\text{H}_2$
- $-\text{PO}_3\text{H}_2$ o
- tetrazol-5-ilo o
- $-\text{O}-\text{W}_1$,

donde W_1 no es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en tetrazo-5-ilo, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, donde R^3 y R^4 , pueden ser independientemente entre sí H , $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$ o $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$; y cualquier complejo de Zn^{2+} del mismo.

[0020] En un aspecto de la invención Z es $-\text{COOH}$.

[0021] En un aspecto de la invención, la insulina precursora del derivado de insulina es un análogo de insulina.

[0022] En un aspecto de la invención, la insulina precursora se selecciona del grupo que consiste en: insulina humana desB30, insulina humana GlyA21, insulina humana GlyA21desB30, insulina humana GlyA21ArgB31ArgB32, insulina humana LysB3GluB29, insulina humana LysB28ProB29 e insulina humana ThrB29LysB30.

5 [0023] En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con la invención.

10 [0024] En un aspecto de la invención, se proporciona un método para producir una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con la invención, en donde hasta aproximadamente 10 átomos de zinc por 6 moléculas de derivado de insulina se agregan a la composición farmacéutica.

15 [0025] En un aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar la diabetes en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con la invención.

[0026] En un aspecto de la invención, el derivado de insulina se administra por vía pulmonar.

20 [0027] En un aspecto de la invención, se proporciona una mezcla de un derivado de insulina de acuerdo con la invención y un análogo de insulina de acción rápida seleccionado del grupo que consiste en insulina humana AspB28; insulina humana LysB28ProB29 e insulina humana LysB3GluB29.

25 [0028] En un aspecto de la invención, el derivado de insulina se selecciona del grupo que consiste en:

$N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- γ -L-glutamilamida-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-tetradecanoil- γ -L-glutamilamida-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-tridecanoil- γ -L-glutamilamida-insulina humana desB30,
 30 $N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- γ -alanilo-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- γ -L-aspartilamida-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- γ -aminohexanoil-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- δ -aminopentanoil-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ -10-(4-carboxifenoxi)-decanoil- γ -L-glutamilamida-insulina humana desB30,
 35 $N^{\epsilon B29}$ -4-[11-(4-carboxifenil)undecanoilamino]butirilo-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ -(3-(3-{4-[3-(7-carboxiheptanoilamino)propoxi]butoxi}-propilcarbamoil)-propionil- γ -glutamilamida)-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-tridecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-undecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30,
 40 $N^{\epsilon B29}$ - ω -carboxi-tetradecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ -{4-[10-(4-carboxi-fenoxi)-decanoilamino]-butirilo}-insulina desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ -{4-[(14-carboxi-tetradecanoilamino)-metil]-benzoil}-insulina desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ -{16-(4-carboxi-fenoxi)-hexadecanoil}-insulina desB30,
 $N^{\epsilon B29}$ -{4-[(15-carboxipentadecanoilamino)benzoil]-insulina humana desB30 y
 45 $N^{\epsilon B29}$ -{4-[(15-carboxi-pentadecanoilamino)-metil]-benzoil}-insulina desB30.

DEFINICIONES

50 [0029] Por “análogo de insulina” como se utiliza en este documento se propone un polipéptido el cual tiene una estructura molecular la cual puede derivarse formalmente de la estructura de una insulina de origen natural, por ejemplo aquella de la insulina humana, al suprimir y/o intercambiar por lo menos un residuo de aminoácido que se encuentra en la insulina de origen natural y/o agregar por lo menos un residuo de aminoácido. Los residuos de aminoácidos agregados y/o intercambiados pueden ser ya sea residuos de aminoácidos codificables u otros residuos de origen natural o residuos de aminoácidos netamente sintéticos.

55 [0030] En aspectos de la invención, se ha modificado un máximo de 17 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado un máximo de 15 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado un máximo de 10 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado un máximo de 8 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado un máximo de 7 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado un máximo de 6 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado un máximo de 5 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado un máximo de 4 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado un máximo de 3 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado un máximo de 2 aminoácidos. En aspectos de la invención, se ha modificado 1 aminoácido.

[0031] Con “**insulina desB30**”, “**insulina humana desB30**” se propone una insulina natural o un análogo de la misma que carece del residuo de aminoácido B30. Similarmente, la “**insulina desB29desB30**” o la “**insulina humana desB29desB30**” significa una insulina natural o un análogo de la misma que carece de los residuos de aminoácidos B29 y B30.

[0032] Con “**B1**”, “**A1**” etcétera se propone el residuo de aminoácido en la posición 1 en la cadena B de insulina (contado desde el extremo N-terminal) y el residuo de aminoácido en la posición 1 en la cadena A de insulina (contado desde el extremo N-terminal), respectivamente. El residuo de aminoácido en una posición específica también se puede indicar como por ejemplo PheB1 lo cual significa que el residuo de aminoácido en la posición B1 es un residuo de fenilalanina.

[0033] Con “**insulina**” como se utiliza en este documento se propone insulina humana, insulina de porcino o insulina de bovino con conexiones de disulfuro entre CysA7 y CysB7 y entre CysA20 y CysB19 y una conexión de disulfuro interna entre CysA6 y CysA11.

[0034] Por “**insulina precursora**” se propone una insulina de origen natural tal como la insulina humana o insulina de porcino. Alternativamente, la insulina precursora puede ser un análogo de insulina.

[0035] La expresión “**sin carga**” significa que no estaría presente un grupo o grupos que asumirían una carga en un intervalo de pH de 4 a 9. Por ejemplo, no están presentes ácidos carboxílicos libres.

[0036] Con la “**fracción disfuncionalizada, grasa**” se propone una cadena de carbono de 6 a 32 átomos de carbono que comprende dos grupos funcionales seleccionados de carboxi, amino o hidroxilo.

[0037] El término “**amida no conectiva**” se propone para describir una función de amida presente en una cadena lateral o grupo lateral de un residuo presente en el sustituyente, de tal manera que el enlace de amida no se utilice para conectar los residuos del sustituyente. Se debe entender que un residuo del sustituyente además de la amida no conectiva puede comprender grupos de amida adicionales, por ejemplo amidas que se enlazan a otros residuos del sustituyente.

[0038] Un “**residuo de aminoácido amida**” significa una amida alfa-carboxi de un aminoácido o si el aminoácido contiene un ácido carboxílico en la cadena lateral, “aminoácido amida” significa amida de ya sea el grupo alfa-carboxi o amida del grupo carboxi de cadena lateral, como se especifique.

[0039] Cuando un derivado de insulina de acuerdo con la invención se establece que es “**soluble en valores de pH fisiológico**” significa que el derivado de insulina se puede utilizar para preparar composiciones de insulina que se disuelven completamente en valores de pH fisiológico. Esta solubilidad favorable puede ser ya sea debido a las propiedades inherentes del derivado de insulina solo o un resultado de una interacción favorable entre el derivado de insulina y uno o más ingredientes contenidos en el vehículo.

[0040] El término “**sin embotamiento**” como se utiliza en este documento significa que cuando se elaboran en una formulación tanto la insulina de acción rápida como la insulina acilada tienen un perfil de acción el cual es idéntico o sustancialmente idéntico con el perfil de acción, cuando se administra la insulina de acción rápida y la insulina acilada en formulaciones separadas.

[0041] La expresión “**insulina de peso molecular alto**” o “**hmw**” significa que el peso molecular de un complejo de insulina humana, de un análogo de insulina o de un derivado de insulina es superior a la albúmina de suero humano, superior a un complejo dodecamérico de un análogo de insulina o de un derivado de insulina o mayor que aproximadamente 72 kDalton.

[0042] La expresión “**insulina de peso molecular intermedio**” o “**mmw**” significa que el peso molecular de un complejo de insulina humana, de un análogo de insulina o de un derivado de insulina es de aproximadamente un hexámero de insulina a aproximadamente un dodecamero de insulina entre 24 y 80 kDalton.

[0043] La expresión “**insulina de peso molecular bajo**” o “**lmw**” significa que el peso molecular de una insulina humana, un análogo de insulina o un derivado de insulina es inferior a 24 kDalton.

[0044] Las siguientes abreviaturas se han utilizado en la especificación y los ejemplos:

CV	volumen de columna
HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
HSA	albúmina de suero humano
LC	cromatografía líquida
MALDI	Ionización por Desorción con Rayo Láser Asistida con Matriz
MS	espectrometría de masas
RT	temperatura ambiente

	SEC	cromatografía de exclusión de tamaño
	SPA	Ensayo de Proximidad de Centelleo
	Tris	tris(hidroximetil)aminometano
	O.D.	densidad óptica = absorbancia
5	monómero X2	insulina humana AspB9 GluB27
	DIEA:	N,N-diisopropiletilamina
	DMF:	N,N-dimetilformamida
	Sar:	Sarcosina (N-metil-glicina)
	tBu:	terc-butilo
10	TSTU:	tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	THF:	Tetrahidrofurano
	EtOAc:	Acetato de etilo
	DIPEA:	Diisopropiletilamina
	TEA:	triethylamina
15	TFA:	ácido trifluoracético
	DCM:	diclorometano
	RT:	temperatura ambiente
	PEG:	polietilenglicol
20	GIR:	Velocidad de infusión de glucosa

[0045] Todos los títulos y subtítulos se utilizan en este documento por conveniencia únicamente y de ninguna manera se deben considerar como limitantes de la invención.

[0046] El uso de cualquiera y la totalidad de ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en este documento, se propone solamente para ilustrar mejor la invención y no posee una limitación sobre el alcance de la invención a menos que se reclame lo contrario. Ningún lenguaje en la especificación se debe considerar como que indica que algún elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención.

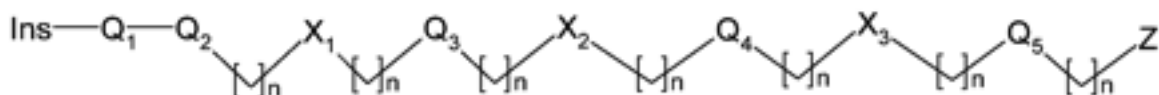
[0047] Esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del contenido citado en las reivindicaciones anexas a la presente como es permitido por la ley aplicable.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

[0048] La presente invención se basa en el reconocimiento de que tener un sustituyente en una molécula de derivado de insulina donde únicamente se carga el grupo terminal, juega un papel importante para la duración de acción in vivo de insulinas de acción prolongada y para la miscibilidad de insulina de acción prolongada con insulina de acción rápida sin embotamiento.

[0049] Ventajosamente, los derivados de insulina de acuerdo con la invención son solubles en valores de pH fisiológico, tienen una potencia la cual es comparable con aquella de la insulina humana y se pueden mezclar con insulinas de acción rápida sin embotamiento. Los perfiles de acción individuales de insulinas mezcladas basales y de bolos se retienen en formulaciones que contienen concentraciones de Zn(II) de hasta o menos de aproximadamente 3 Zn(II) por hexámero de insulina lo cual limita el riesgo de precipitaciones en la formulación, en comparación con formulaciones que contienen más de 3 Zn(II) por hexámero de insulina.

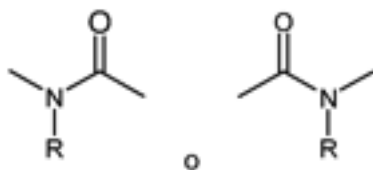
[0050] Un derivado de insulina puede tener una fórmula



en donde Ins es una fracción de insulina precursora y $Q_1-Q_2-[CH_2]_n-X_1-[CH_2]_n-Q_3-[CH_2]_n-X_2-[CH_2]_n-Q_4-[CH_2]_n-X_3-[CH_2]_n-Q_5-[CH_2]_n-Z$ es un sustituyente y donde la Ins está unida al sustituyente por vía de un enlace de amida entre el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o un grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins y un grupo CO en Q_1 o Q_2 del sustituyente; cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; Q_1 es:

- un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo el cual forma, con su grupo de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o junto con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida o aminoácido como se especificara anteriormente unidos por vía de enlaces de amida, la cadena la cual - por vía de un enlace de amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o

- Q₂ es:
- un enlace
 - -COCH(CONH₂)-
 - -COCH₂N(CH₂CONH₂)-
 - -COCH₂N(CH₂CONH₂)COCH₂N(CH₂CONH₂)
 - -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
 - -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
 - -COCH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
 - -COCH₂CH₂N(CH₂CONH₂)-
 - -COCH₂OCH₂CONH-
 - -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)₁₋₄-;
 - -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y R⁶ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃; o
 - un enlace
- con la condición de que
- por lo menos uno de Q₁ o Q₂ no sea un enlace, y
 - Q₂ no sea -CO-(CH₂)₂-CO-NH- cuando n es 0 o 1, X₁ es un enlace y Q₃ es (CH₂CH₂O)₂-, (CH₂CH₂O)₃- o (CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)- y
 - si una amina en Q₁ o Q₂ forma un enlace con el resto del sustituyente, la amina debe enlazarse al resto del sustituyente por vía de un grupo carbonilo;
- Q₃, Q₄ y Q₅ pueden ser independientemente entre sí
- -(CH₂)_m- donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
 - una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos -CH=CH- y un número de grupos -CH₂- suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32;
 - -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)-;
 - -(CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y R⁶ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃;
 - -CO-(CH₂)₀₋₃-Ar-(CH₂)₀₋₃- donde Ar puede ser arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -CH₃, -(CH)₁₋₆-CH₃, -CONR¹R² o -SO₂NR¹R², donde R¹ y R² pueden ser independientemente entre sí H, -CH₃ o -(CH)₁₋₆-CH₃;
 - (CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y- o (CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y-; -(CH₂OCH₂)_y- donde y es 1-20;
 - arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -CH₃, -(CH)₁₋₆-CH₃, -CONR¹R² o -SO₂NR¹R², donde R¹ y R² pueden ser independientemente entre sí H, -CH₃ o -(CH)₁₋₆-CH₃; o
 - una cadena de la fórmula
- $$-(CH_2)_s-Y_1-(Ar)_{v_1}-Y_2-(CH_2)_w-Y_3-(Ar)_{v_2}-Y_4-(CH_2)_t-Y_5-(Ar)_{v_3}-Y_6-(CH_2)_z-$$
- en donde Ar es como se definiera anteriormente, Y₁ - Y₆ pueden ser independientemente entre sí O, S, S=O, SO₂ o un enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v₁, v₂ y v₃ pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que Y₁ - Y₆ no se unan entre sí y que la estructura -O-(CH₂)₁-O- no ocurra; o
- un enlace;
- con la condición de que por lo menos uno de Q₃ - Q₅ no sea un enlace;
- X₁, X₂ y X₃ son independientemente entre sí
- O;
 - -C=O
 - un enlace;
 - NCOR¹, donde R¹ puede ser H, -CH₃ o -(CH)₁₋₆-CH₃; o
 -
 -



donde R es hidrógeno, C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alquénilo o C₂₋₃-alquínilo; con la condición de que

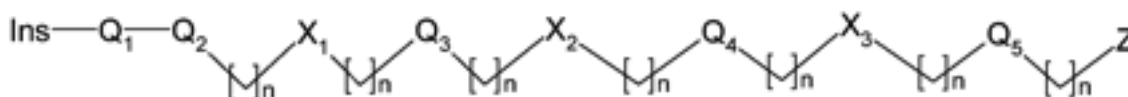
- X₁, X₂ y X₃ no se puedan enlazar a Z y
- cuando X₁, X₂ y X₃ sean O, entonces X₁, X₂ y X₃ no se enlazan directamente a O en Q₃, Q₄ y Q₅

y
Z es:

-COOH;
-CO-Asp;
-CO-Glu;
-CO-Gly;
-CO-Sar;
-CH(COOH)₂;
-N(CH₂COOH)₂;
-SO₃H
-OSO₃H
-OPO₃H₂
-PO₃H₂ o
-tetrazol-5-ilo o
-O-W₁,

donde W₁ es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en tetrazo-5-ilo, -COOH, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂, -CONR³R⁴ o -SO₂NR³R⁴, donde R³ y R⁴ pueden ser independientemente entre sí H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H o -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂; con la condición de que cuando Z sea -O-W₁ entonces Q₁ debe estar presente; y cualquier complejo de Zn²⁺ del mismo.

[0051] 2. Un derivado de insulina que tiene la fórmula



en donde Ins es una fracción de insulina precursora y Q₁-Q₂-[CH₂]_n-X₁-[CH₂]_n-Q₃-[CH₂]_n-X₂-[CH₂]_n-Q₄-[CH₂]_n-X₃-[CH₂]_n-Q₅-[CH₂]_n-Z es un sustituyente y donde la Ins está unida al sustituyente por vía de un enlace de amida entre el grupo α-amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o un grupo ε-amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins y un grupo CO en Q₁ o Q₂ del sustituyente; cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

Q₁ es:

- un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo el cual forma, con su grupo de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α-amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o junto con el grupo ε-amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α-aminoácido amida o aminoácido como se especificara anteriormente unidos por vía de enlaces de amida, la cadena la cual - por vía de un enlace de amida - se une al grupo α-amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o al grupo ε-amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- un enlace

Q₂ es:

- -COCH(CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)COCH₂N(CH₂CONH₂)
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂OCH₂CONH-
- -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)₁₋₄-;
- -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y R⁶ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃; o
- un enlace

con la condición de que

- por lo menos uno de Q₁ o Q₂ no sea un enlace, y
- Q₂ no sea -CO-(CH₂)₂-CO-NH- cuando n es 0 o 1, X₁ es un enlace y Q₃ es (CH₂CH₂O)₂-, (CH₂CH₂O)₃- o

(CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)- y

- si una amina en Q₁ o Q₂ forma un enlace con el resto del sustituyente, la amina debe enlazarse al resto del sustituyente por vía de un grupo carbonilo;

Q₃, Q₄ y Q₅ pueden ser independientemente entre sí

- -(CH₂)_m- donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;

• una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y un número de grupos $-\text{CH}_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32;

• $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO})-$;

• $-(\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{CO}-\text{NH}))_{1-4}-$, donde R^5 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ o $-\text{CONH}_2$ y R^6 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$;

• $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_{0-3}-$ donde Ar puede ser arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH})_{1-6}\text{CH}_3$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, donde R^1 y R^2 pueden ser independientemente entre sí H, $-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH})_{1-6}\text{CH}_3$;

• $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$; $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$; $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$; $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$ o $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$; $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_y-$ donde y es 1-20;

• arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH})_{1-6}\text{CH}_3$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, donde R^1 y R^2 pueden ser independientemente entre sí H, $-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH})_{1-6}\text{CH}_3$; o

• una cadena de la fórmula

$-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}_1-(\text{Ar})_{v1}-\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_w-\text{Y}_3-(\text{Ar})_{v2}-\text{Y}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{Y}_5-(\text{Ar})_{v3}-\text{Y}_6-(\text{CH}_2)_z-$

en donde Ar es como se definiera anteriormente, $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ pueden ser independientemente entre sí O, S, S=O, SO_2 o un enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v_1 , v_2 y v_3 pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ no se unan entre sí y que la estructura $-\text{O}-(\text{CH}_2)_1-\text{O}-$ no ocurra; o

• un enlace;

con la condición de que

- por lo menos uno de $\text{Q}_3 - \text{Q}_5$ no sea un enlace y

- Q_2 no es $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO})_{1-4}-$ cuando uno de $\text{Q}_3 - \text{Q}_5$ es arileno o heteroarileno o una cadena de la fórmula

$-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}_1-(\text{C}_6\text{H}_4)_{v1}-\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_w-\text{Y}_3-(\text{C}_6\text{H}_4)_{v2}-\text{Y}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{Y}_5-(\text{C}_6\text{H}_4)_{v3}-\text{Y}_6-(\text{CH}_2)_z-$;

X_1 , X_2 y X_3 son independientemente entre sí

• O;

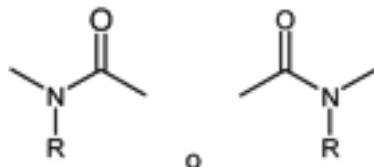
• $-\text{C}=\text{O}$

• un enlace;

• NCOR^1 , donde R^1 puede ser H, $-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH})_{1-6}\text{CH}_3$; o

•

•



donde R es hidrógeno, C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquenilo o C_{2-3} -alquinilo;

con la condición de que

- X_1 , X_2 y X_3 no se puedan enlazar a Z y

- cuando X_1 , X_2 y X_3 sean O, entonces X_1 , X_2 y X_3 no se enlazan directamente a O en Q_3 , Q_4 y Q_5

y
Z es:

$-\text{COOH}$;

$-\text{CO}-\text{Asp}$;

$-\text{CO}-\text{Glu}$;

$-\text{CO}-\text{Gly}$;

$-\text{CO}-\text{Sar}$;

$-\text{CH}(\text{COOH})_2$;

$-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$;

$-\text{SO}_3\text{H}$

$-\text{OSO}_3\text{H}$

$-\text{OPO}_3\text{H}_2$

$-\text{PO}_3\text{H}_2$ o

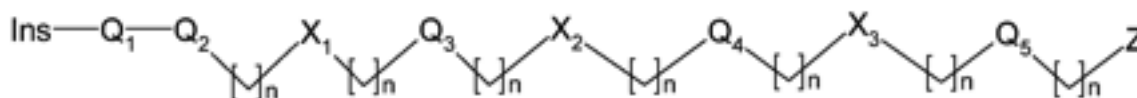
-tetrazol-5-ilo o

$-\text{O}-\text{W}_1$,

donde W_1 es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en tetrazo-5-ilo, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, donde R^3 y R^4 pueden ser independientemente entre sí H, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$ o $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$; con la condición de que cuando Z sea $-\text{O}-\text{W}_1$ entonces Q_1 debe estar presente;

y cualquier complejo de Zn^{2+} del mismo.

[0052] 3. Un derivado de insulina que tiene la fórmula



5 en donde Ins es una fracción de insulina precursora y $\text{Q}_1-\text{Q}_2-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{X}_1-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{Q}_3-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{X}_2-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{Q}_4-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{X}_3-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{Q}_5-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{Z}$ es un sustituyente y donde la Ins está unida al sustituyente por vía de un enlace de amida entre el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o un grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la
10 cadena A o B de Ins y un grupo CO en Q_1 o Q_2 del sustituyente; cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Q_1 es:

- un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo el cual forma, con su grupo de ácido carboxílico, un grupo amida
15 junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o junto con el grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida o aminoácido como se especificara anteriormente unidos por vía de enlaces de amida, la cadena la cual - por vía de un enlace de amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o al grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- un enlace

Q_2 es:

- $-\text{COCH}(\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-$
- $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO})_{1-4}-$;
- $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{CO}-\text{NH})_{1-4}-$, donde R^5 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ o $-\text{CONH}_2$ y R^6 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$; o
- un enlace

con la condición de que

- por lo menos uno de Q_1 o Q_2 no sea un enlace, y
- Q_2 no sea $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-$ cuando n es 0 o 1, X_1 es un enlace y Q_3 es $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{2-}$, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{3-}$ o $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-}$ y
- si una amina en Q_1 o Q_2 forma un enlace con el resto del sustituyente, la amina debe enlazarse
40 al

resto del sustituyente por vía de un grupo carbonilo;

Q_3 , Q_4 y Q_5 pueden ser independientemente entre sí

- $-(\text{CH}_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
- una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y un número de grupos $-\text{CH}_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32;
- $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO})_{1-4}-$;
- $-(\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{CO}-\text{NH})_{1-4}-$, donde R^5 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ o $-\text{CONH}_2$ y R^6 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$;
- $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_{0-3}-$ donde Ar puede ser arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH})_{1-6}-\text{CH}_3$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, donde R^1 y R^2 pueden ser independientemente entre sí H, $-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH})_{1-6}-\text{CH}_3$;
- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y$; $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y$; $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y$; $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y$ o $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y$; $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_y-$ donde y es 1-20;
- arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH})_{1-6}-\text{CH}_3$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, donde R^1 y R^2 pueden ser independientemente entre sí H, $-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH})_{1-6}-\text{CH}_3$; o
- una cadena de la fórmula
55 $-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}_1-(\text{Ar})_{v1}-\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_w-\text{Y}_3-(\text{Ar})_{v2}-\text{Y}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{Y}_5-(\text{Ar})_{v3}-\text{Y}_6-(\text{CH}_2)_z-$
60 en donde Ar es como se definiera anteriormente, Y_1 - Y_6 pueden ser independientemente entre sí O, S,

S=O, SO₂ o un enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v₁, v₂ y v₃ pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que Y₁ - Y₆ no se unan entre sí y que la estructura -O-(CH₂)₁-O- no ocurra; o

• un enlace;

con la condición de que

- por lo menos uno de Q₃ - Q₅ no sea un enlace y

- Q₁ o Q₂ comprenda una amida no conectiva cuando uno de Q₃ - Q₅ es arileno, heteroarileno o una cadena de la fórmula -(CH₂)_s-Y₁-(C₆H₄)_{v1}-Y₂-(CH₂)_w-Y₃-(C₆H₄)_{v2}-Y₄-(CH₂)_t-Y₅-(C₆H₄)_{v3}-Y₆-

(CH₂)_z;

X₁, X₂ y X₃ son independientemente entre sí

• O;

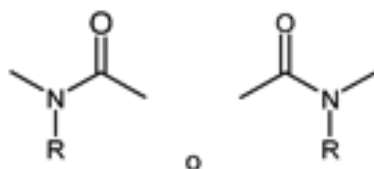
• -C=O

• un enlace;

• NCOR¹, donde R¹ puede ser H, -CH₃ o -(CH)₁₋₆-CH₃; o

•

•



donde R es hidrógeno, C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alquenilo o C₂₋₃-alquinilo; con la condición de que

- X₁, X₂ y X₃ no se puedan enlazar a Z y

- cuando X₁, X₂ y X₃ sean O, entonces X₁, X₂ y X₃ no se enlazan directamente a O en Q₃, Q₄ y Q₅

y
Z es:

-COOH;

-CO-Asp;

-CO-Glu;

-CO-Gly;

-CO-Sar;

-CH(COOH)₂;

-N(CH₂COOH)₂;

-SO₃H

-OSO₃H

-OPO₃H₂

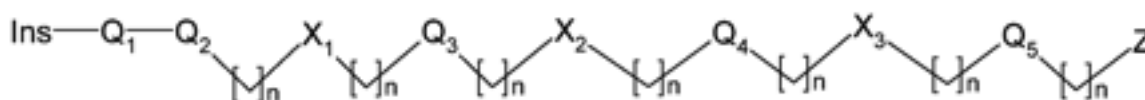
-PO₃H₂ o

-tetrazol-5-ilo o

-O-W₁,

donde W₁ es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en tetrazo-5-ilo, -COOH, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂, -CONR³R⁴ o -SO₂NR³R⁴, donde R³ y R⁴ pueden ser independientemente entre sí H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H o -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂; con la condición de que cuando Z sea -O-W₁ entonces Q₁ debe estar presente; y cualquier complejo de Zn²⁺ del mismo.

[0053] 4. Un derivado de insulina que tiene la fórmula

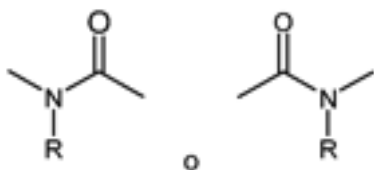


en donde Ins es una fracción de insulina precursora y Q₁-Q₂-[CH₂]_n-X₁-[CH₂]_n-Q₃-[CH₂]_n-X₂-[CH₂]_n-Q₄-[CH₂]_n-X₃-[CH₂]_n-Q₅-[CH₂]_n-Z es un sustituyente y donde la Ins está unida al sustituyente por vía de un enlace de amida entre el grupo α-amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o un grupo ε-amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins y un grupo CO en Q₁ o Q₂ del sustituyente;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Q₁ es:

- un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo el cual forma, con su grupo de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o junto con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- 5 • una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida o aminoácido como se especificara anteriormente unidos por vía de enlaces de amida, la cadena la cual - por vía de un enlace de amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- 10 • un enlace
- Q₂ es:
- -COCH(CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)COCH₂N(CH₂CONH₂)
- 15 • -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂OCH₂CONH-
- 20 • -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y R⁶ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃; o
- un enlace
- con la condición de que
- por lo menos uno de Q₁ o Q₂ no sea un enlace, y
- Q₂ no sea -CO-(CH₂)₂-CO-NH- cuando n es 0 o 1, X₁ es un enlace y Q₃ es (CH₂CH₂O)₂-,
- 25 (CH₂CH₂O)₃- o (CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)- y
- si una amina en Q₁ o Q₂ forma un enlace con el resto del sustituyente, la amina debe enlazarse al
- resto del sustituyente por vía de un grupo carbonilo;
- Q₃, Q₄ y Q₅ pueden ser independientemente entre sí
- 30 • -(CH₂)_m- donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
- una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos -CH=CH- y un número de grupos -CH₂- suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32;
- 35 • -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)-;
- -(CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y R⁶ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃;
- -CO-(CH₂)₀₋₃-Ar-(CH₂)₀₋₃- donde Ar puede ser arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -CH₃, -(CH)₁₋₆-CH₃, -CONR¹R² o -SO₂NR¹R², donde R¹ y R² pueden ser independientemente entre sí H, -CH₃ o -(CH)₁₋₆-CH₃;
- 40 • (CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y- o (CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y-; -(CH₂OCH₂)_y- donde y es 1-20;
- arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -CH₃, -(CH)₁₋₆-CH₃, -CONR¹R² o -SO₂NR¹R², donde R¹ y R² pueden ser independientemente entre sí H, -CH₃ o -(CH)₁₋₆-CH₃; o
- 45 • una cadena de la fórmula
- (CH₂)_s-Y₁-(Ar)_{v1}-Y₂-(CH₂)_w-Y₃-(Ar)_{v2}-Y₄-(CH₂)_t-Y₅-(Ar)_{v3}-Y₆-(CH₂)_z-
- en donde Ar es como se definiera anteriormente, Y₁ - Y₆ pueden ser independientemente entre sí O, S, S=O, SO₂ o un enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v₁, v₂ y v₃ pueden ser
- 50 independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que Y₁ - Y₆ no se unan entre sí y que la estructura -O-(CH₂)₁-O- no ocurra; o
- un enlace;
- con la condición de que por lo menos uno de Q₃ - Q₅ no sea un enlace;
- X₁, X₂ y X₃ son independientemente entre sí
- 55 • O;
- -C=O
- un enlace;
- NCOR¹, donde R¹ puede ser H, -CH₃ o -(CH)₁₋₆-CH₃; o



donde R es hidrógeno, C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alqueno o C₂₋₃-alquino; con la condición de que

- X₁, X₂ y X₃ no se puedan enlazar a Z y
- cuando X₁, X₂ y X₃ sean O, entonces X₁, X₂ y X₃ no se enlazan directamente a O en Q₃, Q₄ y Q₅

Y
Z es:

- COOH;
- CO-Asp;
- CO-Glu;
- CO-Gly;
- CO-Sar;
- CH(COOH)₂;
- N(CH₂COOH)₂;
- SO₃H
- OSO₃H
- OPO₃H₂
- PO₃H₂ o
- tetrazol-5-ilo o
- O-W₁,

donde W₁ es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en tetrazo-5-ilo, -COOH, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂, -CONR³R⁴ o -SO₂NR³R⁴, donde R³ y R⁴ pueden ser independientemente entre sí H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H o -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂; con la condición de que cuando Z sea -O-W₁ entonces Q₁ debe estar presente y cualquier complejo de Zn²⁺ del mismo.

[0054] 5. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-4, en donde Q₁ es un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo de aminoácido amida o el residuo de aminoácido tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

[0055] 6. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1-5, en donde Q₁ se selecciona del grupo que consiste en β-D-Asp-amida, β-L-Asp-amida, γ-L-Glu-amida y γ-D-Glu-amida.

[0056] 7. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-4, en donde Q₁ es una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α-aminoácido amida o residuos de aminoácido con una cadena lateral sin carga.

[0057] 8. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-4 o 7, en donde Q₁ es una cadena de dos residuos de aminoácido amida seleccionados del grupo que consiste en β-L-Asp-amida-β-L-Asp-amida, β-L-Asp-amida-γ-L-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-γ-L-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-β-L-Asp-amida, β-L-Asp-amida-β-D-Asp-amida, β-L-Asp-amida-γ-D-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-γ-D-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-β-D-Asp-amida, β-D-Asp-amida-β-L-Asp-amida, β-D-Asp-amida-γ-L-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-γ-L-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-β-L-Asp-amida, β-D-Asp-amida-β-D-Asp-amida, β-D-Asp-amida-γ-D-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-γ-D-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-β-D-Asp-amida.

[0058] 9. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1-8, en donde Q₂ es un enlace.

[0059] 10. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1-3 o 5-8, en donde Q₂ es -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)₁₋₄-.

[0060] 11. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 10, donde Q₂ se selecciona del grupo que consiste en -CO-((CH₂)₂-NH-CO)₁-, -CO-((CH₂)₃-NH-CO)₁- y -CO-((CH₂)₄-NH-CO)₁-, -CO-((CH₂)₅-NH-CO)₁-.

[0061] 12. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1, 3 o 10-11, en donde Q₁ es un enlace.

[0062] 13. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-3, en donde Q₁ es:

- un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo el cual forma, con su grupo de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α-amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o junto con el grupo

ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o

- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida o aminoácido como se especificara anteriormente unidos por vía de enlaces de amida, la cadena la cual - por vía de un enlace de amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- un enlace

Q₂ es:

- -COCH(CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)COCH₂N(CH₂CONH₂)
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂OCH₂CONH-
- -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)₁₋₄-;
- -(CO-(CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y R⁶ puede ser H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃; o
- un enlace

con la condición de que por lo menos uno de Q₁ o Q₂ no sea un enlace y que si una amina en Q₁ o Q₂ forma un enlace con el resto del sustituyente, la amina debe enlazarse al resto del sustituyente por vía de un grupo carbonilo; Q₃ es

- -(CH₂)_m- donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
- una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos -CH=CH- y un número de grupos -CH₂- suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32; o
- una cadena de hidrocarburo divalente de la fórmula -(CH₂)_sC₆H₄(CH₂)_w- en donde v y w son números enteros o uno de éstos es cero de manera que la suma de s y w está en el intervalo de 6 a 30;

X₁ puede ser -C=O o un enlace;

Q₄, Q₅, X₂ y X₃ son enlaces;

Todos los valores de n son cero; y

Z es:

- COOH;
- CO-Asp;
- CO-Glu;
- CO-Gly;
- CO-Sar;
- CH(COOH)₂;
- N(CH₂COOH)₂;
- SO₃H
- OSO₃H
- OPO₃H₂
- PO₃H₂ o
- tetrazol-5-ilo o

y cualquier complejo de Zn²⁺ del mismo.

[0063] 14. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 13, en donde Q₁ es un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo de aminoácido amida o el residuo de aminoácido tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

[0064] 15. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 13-14, en donde Q₁ se selecciona del grupo que consiste en β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida, γ -L-Glu-amida y γ -D-Glu-amida.

[0065] 16. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 13, en donde Q₁ es una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida y/o residuos de aminoácido con una cadena lateral sin carga.

[0066] 17. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 13 o 16, en donde Q₁ es una cadena de dos residuos de aminoácido amida seleccionados del grupo que consiste en β -L-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -D-Asp-amida.

[0067] 18. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 13-17, en donde Q₂ es un enlace.

[0068] 19. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 13-17, en donde Q₂ se selecciona del grupo que consiste en

- -COCH(CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)COCH₂N(CH₂CONH₂)
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂OCH₂CONH-;
- -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)₁₋₄-; o
- -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y R⁶ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃.

[0069] 20. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 19, en donde Q₂ se selecciona del grupo que consiste en -COCH₂OCH₂CONH-, -CO-((CH₂)₂-NH-CO)₁-, -CO-((CH₂)₃-NH-CO)₁-, -CO-((CH₂)₄-NH-CO)₁- y -CO-((CH₂)₅-NH-CO)₁-.

[0070] 21. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 13 o 19-21, en donde Q₁ es un enlace.

[0071] 22. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 13-21, en donde X₁ es -C=O.

[0072] 23. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 13-22, en donde Q₃ es -(CH₂)_m- donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32 o de 8 a 20.

[0073] 24. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 23, donde m es 12, 13, 14, 15 o 16.

[0074] 25. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 13-22, en donde Q₃ es una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos -CH=CH- o un número de grupos -CH₂- suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32.

[0075] 26. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 13-25, en donde Z es -COOH.

[0076] 27. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 13-25, en donde Z es -CH(COOH)₂.

[0077] 28. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 13-25, en donde Z es -N(CH₂COOH)₂.

[0078] 29. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 13-25, en donde Z es -SO₃H.

[0079] 30. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 13-25, en donde Z es -PO₃H.

[0080] 31. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 13-30, en donde el derivado de insulina se selecciona del grupo que consiste en

- N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30,
- N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-γ-amino-butanoil-insulina humana desB30,
- N^{εB29}-ω-carboxi-tetradecanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30,
- N^{εB29}-ω-carboxi-tridecanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30,
- N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-β-alanilo-insulina humana desB30,
- N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-γ-L-aspartilamida-insulina humana desB30,
- N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-ε-aminohexanoil-insulina humana desB30,
- N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-δ-aminopentanoil-insulina humana desB30,
- N^{εB29}-ω-carboxi-tridecanoil-γ-amino-butanoil-insulina humana desB30,
- N^{εB29}-ω-carboxi-undecanoil-δ-amino-butanoil-insulina humana desB30,
- N^{εB29}-ω-carboxi-tetradecanoil-γ-amino-butanoil-insulina humana desB30,

[0081] 32. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 2 o 4, en donde Q₃ es

- -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)-;
- -(CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y R⁶ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃;
- -CO-(CH₂)₀₋₃-Ar-(CH₂)₀₋₃- donde Ar puede ser arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -CH₃, -(CH)₁₋₆-CH₃, -CONR¹R² o -SO₂NR¹R², donde R¹ y R² pueden ser independientemente entre sí H, -CH₃ o -(CH)₁₋₆-CH₃; o

Q₄ es

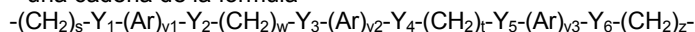
- un enlace

- $-(CH_2)_m-$ donde m es un número entero de 4 a 22;

- una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos $-CH=CH-$ y un número de grupos $-CH_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 22;

- arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-CH_3$, $-(CH)_{1-6}-CH_3$, $-CONR^1R^2$ o $-SO_2NR^1R^2$, donde R^1 y R^2 pueden ser independientemente entre sí H, $-CH_3$ o $-(CH)_{1-6}-CH_3$; o

- una cadena de la fórmula



en donde Ar es como se definiera anteriormente, $Y_1 - Y_6$ pueden ser independientemente entre sí O, S, S=O, SO₂ o un enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v_1 , v_2 y v_3 pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que $Y_1 - Y_6$ no se unan entre sí y que la estructura $-O-(CH_2)_1-O-$ no ocurra;

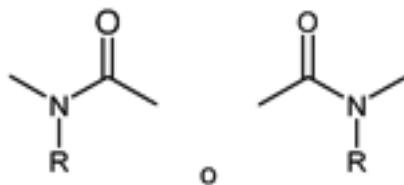
X₁ es

- O;

- $-C=O$

- $NCOR^1$, donde R^1 puede ser H, $-CH_3$ o $-(CH)_{1-6}-CH_3$; o

-



donde R es hidrógeno, C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alqueno o C₂₋₃-alquino;

con la condición de que cuando X₁ sea O, entonces X₁ no se enlaza directamente a O en Q₄;

X₂, X₃ y Q₅ son enlaces;

Todos los valores de n son cero; y

Z es:

$-COOH$;

$-CO-Asp$;

$-CO-Glu$;

$-CO-Gly$;

$-CO-Sar$;

$-CH(COOH)_2$;

$-N(CH_2COOH)_2$;

$-SO_3H$

$-OSO_3H$

$-OPO_3H_2$

$-PO_3H_2$ o

$-tetrazol-5-ilo$ o

$-O-W_1$,

donde W₁ es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en tetrazo-5-ilo, $-COOH$, $-SO_3H$, $-(CH_2)_{1-6}-SO_3H$, $-(CH_2)_{1-6}-O-PO_3H_2$, $-CONR^3R^4$ o $-SO_2NR^3R^4$, donde R^3 y R^4 , pueden ser independientemente entre sí H, $-(CH_2)_{1-6}-SO_3H$ o $-(CH_2)_{1-6}-O-PO_3H_2$;

y cualquier complejo de Zn²⁺ del mismo.

[0082] 33. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 2, 4 ó 32, en donde Q₁ es un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo de aminoácido amida o el residuo de aminoácido tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

[0083] 34. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 2, 4 o 33, en donde Q₁ se selecciona del grupo que consiste en β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida, γ -L-Glu-amida y γ -D-Glu-amida.

[0084] 35. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 2, 4 o 34, en donde Q₁ es una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida o residuos de aminoácido con una cadena lateral sin carga.

[0085] 36. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 2, 4 o 35, en donde Q₁ es una cadena de dos residuos de aminoácido amida seleccionados del grupo que consiste en β -L-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-

amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -D-Asp-amida.

5 [0086] 37. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 2, 4 o 32-36, en donde Q_2 es un enlace.

10 [0087] 38. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 2, 4 o 32-36, en donde Q_2 es $-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{CHCONH}_2)-\text{NH}-\text{CO}-$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-(\text{CHCONH}_2)-\text{NH}-\text{CO}-$ o $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-(\text{CHCONH}_2)-\text{NH}-\text{CO}-$.

[0088] 39. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 2, 4 o 38, en donde Q_1 es un enlace.

15 [0089] 40. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 32-39, en donde Q_3 es $-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}_1-(\text{Ar})_{v1}-\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_w-\text{Y}_3-(\text{Ar})_{v2}-\text{Y}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{Y}_5-(\text{Ar})_{v3}-\text{Y}_6-(\text{CH}_2)_z-$ en donde Ar es como se definiera anteriormente, $Y_1 - Y_6$ pueden ser independientemente entre sí O, S, S=O, SO_2 o un enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v_1, v_2 y v_3 pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que $Y_1 - Y_6$ no se unan entre sí y que la estructura $-\text{O}-(\text{CH}_2)_1-\text{O}-$ no ocurra.

20 [0090] 41. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera del párrafo 40, en donde por lo menos dos de v_1, v_2 o v_3 son cero.

25 [0091] 42. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 40-41, en donde $Y_1 - Y_6$ son enlaces.

[0092] 43. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 40-41, en donde por lo menos uno de $Y_1 - Y_6$ es O o S.

30 [0093] 44. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 40-41 o 43, en donde Y_1 es O o S y v_1 es uno.

[0094] 45. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 40-44, en donde s es 6, 7, 8, 9 ó 10.

35 [0095] 46. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 40-45, en donde X_1, X_2, X_3, Q_4 y Q_5 son enlaces y Ar es C_6H_4 .

[0096] 47. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 32-46, en donde n es cero.

40 [0097] 48. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 32-47, en donde Z es $-\text{COOH}$.

[0098] 49. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 32-47, en donde Z es $-\text{CH}(\text{COOH})_2$.

45 [0099] 50. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 32-47, en donde Z es $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$.

[0100] 51. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 32-47, en donde Z es $-\text{SO}_3\text{H}$.

50 [0101] 52. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 32-47, en donde Z es $-\text{PO}_3\text{H}$.

[0102] 53. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 32-47, en donde Z es $-\text{O}-\text{W}_1$, donde W_1 es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en tetrazo-5-ilo, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{14}$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, donde R^{13} y R^{14} pueden ser independientemente entre sí H, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$ o $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$.

55 [0103] 54. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 32-53, en donde el derivado de insulina es $\text{N}^{\text{B29}}-10-(4\text{-carboxifenoxi})\text{-decanoil-}\gamma\text{-L-glutamilamida-insulina humana desB30}$.

60 [0104] 55. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 1, en donde Q_1 es un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo de aminoácido amida o el residuo de aminoácido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

[0105] 56. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 o 55, en donde Q_1 se selecciona del grupo que consiste en β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida, γ -L-Glu-amida y γ -D-Glu-amida.

65

[0106] 57. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 1, en donde Q_1 es una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida o residuos de aminoácido con una cadena lateral sin carga.

[0107] 58. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1 o 57, en donde Q_1 es una cadena de dos residuos de aminoácido amida seleccionados del grupo que consiste en β -L-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -D-Asp-amida.

[0108] 59. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 o 55-58, en donde Q_2 es un enlace.

[0109] 60. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 o 55-58, en donde Q_2 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CO}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO}-$ y $-(\text{CO}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{CO}-\text{NH})_{1-4}-$, donde R^5 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ o $-\text{CONH}_2$ y R^6 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$.

[0110] 61. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1 o 60, donde Q_2 es $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO})-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{CHCONH}_2)-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-(\text{CHCONH}_2)-\text{NH}-\text{CO})-$ o $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_3-(\text{CHCONH}_2)-\text{NH}-\text{CO})-$.

[0111] 62. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1 o 60-61, en donde Q_1 es un enlace.

[0112] 63. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 55-62, en donde Q_3 es $-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}_1-(\text{Ar})_{v1}-\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_w-\text{Y}_3-(\text{Ar})_{v2}-\text{Y}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{Y}_5-(\text{Ar})_{v3}-\text{Y}_6-(\text{CH}_2)_z-$ en donde Ar es como se definiera anteriormente, $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ pueden ser independientemente entre sí O, S, S=O, SO_2 o un enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v_1, v_2 y v_3 pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ no se unan entre sí y que la estructura $-\text{O}-(\text{CH}_2)_1-\text{O}-$ no ocurra.

[0113] 64. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 63, en donde por lo menos dos de v_1, v_2 o v_3 son cero.

[0114] 65. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 63-64, en donde $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ son enlaces.

[0115] 66. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 63-64, en donde por lo menos uno de $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ es O o S.

[0116] 67. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 63-64 o 66, en donde Y_1 es O o S y v_1 es uno.

[0117] 68. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 63-67, en donde s es 6, 7, 8, 9 o 10.

[0118] 69. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 55-68, en donde X_1, X_2, X_3, Q_4 y Q_5 son enlaces y Ar es C_6H_4 .

[0119] 70. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 55-69, en donde n es cero.

[0120] 71. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 55-70, en donde Z es $-\text{COOH}$.

[0121] 72. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 55-70, en donde Z es $-\text{CH}(\text{COOH})_2$.

[0122] 73. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 55-70, en donde Z es $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$.

[0123] 74. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 55-70, en donde Z es $-\text{SO}_3\text{H}$.

[0124] 75. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 55-70, en donde Z es $-\text{PO}_3\text{H}$.

[0125] 76. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 55-70, en donde Z es $-\text{O}-\text{W}_1$, donde W_1 es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en tetrazo-5-ilo, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{14}$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, donde R^{13} y R^{14} pueden ser independientemente entre sí H, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$ o $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$.

[0126] 77. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 o 55-70, en donde el derivado de insulina se selecciona del grupo que consiste en $\text{N}^{\text{B29}}-10-(4\text{-carboxifenoxi})\text{-decanoil-}\gamma\text{-L-glutamilamida-insulina humana desB30}$, $\text{N}^{\text{B29}}-4-[11-(4\text{-carboxifenil})\text{undecanoilamino}]\text{butirilo-insulina humana desB30}$.

[0127] 78. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 3, en donde Q_1 es un aminoácido amida de un

aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

[0128] 79. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 3 o 77, en donde Q_1 se selecciona del grupo que consiste en β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida, γ -L-Glu-amida y γ -D-Glu-amida.

[0129] 80. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 3, en donde Q_1 es una cadena de dos residuos de aminoácido amida seleccionados del grupo que consiste en β -L-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -D-Asp-amida.

[0130] 81. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 3 o 77-79, en donde Q_2 es un enlace.

[0131] 82. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 3 o 77-80, en donde Q_2 se selecciona del grupo que consiste en

- -COCH(CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)COCH₂N(CH₂CONH₂)
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂OCH₂CONH-;
- -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)₁₋₄-; o
- -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y R⁶ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ con la condición de que Q_2 comprenda una amida no conectiva si Q_1 es un enlace.

[0132] 83. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 3 u 82, en donde Q_1 es un enlace.

[0133] 84. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 78-83, en donde Q_3 es $-(CH_2)_s-Y_1-(Ar)_{v1}-Y_2-(CH_2)_w-Y_3-(Ar)_{v2}-Y_4-(CH_2)_t-Y_5-(Ar)_{v3}-Y_6-(CH_2)_z-$ en donde Ar es como se definiera anteriormente, $Y_1 - Y_6$ pueden ser independientemente entre sí O, S, S=O, SO₂ o un enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v_1 , v_2 y v_3 pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que $Y_1 - Y_6$ no se unan entre sí y que la estructura -O-(CH₂)₁-O- no ocurra.

[0134] 85. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 84, en donde por lo menos dos de v_1 , v_2 o v_3 son cero.

[0135] 86. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 84-85, en donde $Y_1 - Y_6$ son enlaces.

[0136] 87. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 84-85, en donde por lo menos uno de $Y_1 - Y_6$ es O o S.

[0137] 88. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 84-85 u 87, en donde Y_1 es O o S y v_1 es uno.

[0138] 89. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 84-88, en donde s es 6, 7, 8, 9 o 10.

[0139] 90. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78-89, en donde X_1 , X_2 , X_3 , Q_4 y Q_5 son enlaces y Ar es C₆H₄.

[0140] 91. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78-90, en donde n es cero.

[0141] 92. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78-91, en donde Z es -COOH.

[0142] 93. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78-91, en donde Z es -CH(COOH)₂.

[0143] 94. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78-91, en donde Z es -N(CH₂COOH)₂.

[0144] 95. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78-91, en donde Z es -SO₃H.

[0145] 96. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78-91, en donde Z es -PO₃H.

[0146] 97. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78-91, en donde Z es -O-W₁, donde W₁ es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en: tetrazo-5-ilo, -COOH, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂, -CONR¹²R¹⁴ o -SO₂NR¹³R¹⁴, donde R¹³ y R¹⁴ pueden ser independientemente entre sí H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H o -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂.

[0147] 98. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 3 o 78-97, en donde el derivado de insulina se selecciona del grupo que consiste en: N^{6B29}-10-(4-carboxifenoxi)-decanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30, N^{6B29}-4-[11-(4-carboxifenil)undecanoilamino]butirilo-insulina humana desB30 y N^{6B29}-{4-[10-(4-carboxifenoxi)-decanoilamino]-butirilo}-insulina desB30.

[0148] 99. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1 o 2, en donde Q₁ es un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo de aminoácido amida o el residuo de aminoácido tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

[0149] 100. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1, 2 o 99, en donde Q₁ se selecciona del grupo que consiste en β-D-Asp-amida, β-L-Asp-amida, γ-L-Glu-amida y γ-D-Glu-amida.

[0150] 101. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 1 o 2, en donde Q₁ es una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α-aminoácido amida o aminoácido con cadenas laterales sin carga.

[0151] 102. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1, 2 o 101, en donde Q₁ es una cadena de dos residuos de aminoácido amida seleccionados del grupo que consiste en β-L-Asp-amida-β-L-Asp-amida, β-L-Asp-amida-γ-L-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-γ-L-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-β-L-Asp-amida, β-L-Asp-amida-β-D-Asp-amida, β-L-Asp-amida-γ-D-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-γ-D-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-β-D-Asp-amida, β-D-Asp-amida-β-L-Asp-amida, β-D-Asp-amida-γ-L-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-γ-L-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-β-L-Asp-amida, β-D-Asp-amida-β-D-Asp-amida, β-D-Asp-amida-γ-D-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-γ-D-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-β-D-Asp-amida.

[0152] 103. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-102, en donde Q₂ es un enlace.

[0153] 104. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1, 2 o 99-102, en donde Q₂ se selecciona del grupo que consiste en -CO-(CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO- y -(CO-(CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R⁵ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂ y R⁶ puede ser independientemente H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃;

[0154] 105. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1, 2 o 99-104, en donde Q₂ es -CO-CH₂-(CHCONH₂)-NH-CO-; -CO-(CH₂)₂-(CHCONH₂)-NH-CO- o -CO-(CH₂)₃-(CHCONH₂)-NH-CO-.

[0155] 106. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1, 2 o 104-105, en donde Q₁ es un enlace.

[0156] 107. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-106, en donde uno de Q₃, Q₄ o Q₅ es -(CH₂)_m- donde m es un número entero en el intervalo de 1 a 32 o 1-12.

[0157] 108. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 107, en donde m es 4, 5, 6, 8, 9, 10 u 11.

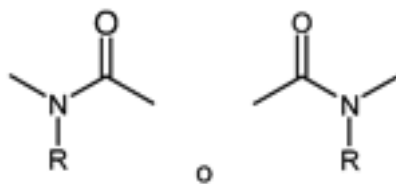
[0158] 109. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-108, en donde uno de Q₃, Q₄ o Q₅ es (CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y- o (CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y-; -(CH₂OCH₂)_y- donde y es 1-20.

[0159] 110. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 109, en donde uno de Q₃, Q₄ o Q₅ es (CH₂CH₂O)_y- o (CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y en donde y está en el intervalo de 1-12, 2-4 o 2-3.

[0160] 111. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 109-110, en donde y es 1.

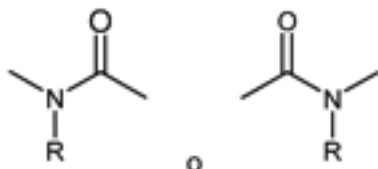
[0161] 112. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-111, en donde X₁, X₂ y X₃ son independientemente entre sí

- O;
- -C=O
- un enlace;
- NCOR¹, donde R¹ puede ser H, -CH₃ o -(CH)₁₋₆-CH₃; o
-



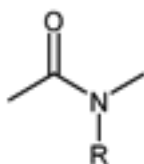
donde R es hidrógeno, C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alqueno o C₂₋₃-alquino;

- 5 [0162] 113. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-112, en donde X₁, X₂ y X₃ son:



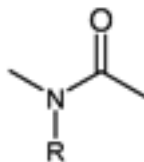
donde R es hidrógeno, C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alqueno o C₂₋₃-alquino;

- 10 [0163] 114. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-113, en donde X₁ es



donde R es H y en donde X₂ es

15



donde R es H.

- 20 [0164] 115. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-114, en donde n es 0, 1, 2 o 3.

[0165] 116. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-115, en donde Z es -COOH.

[0166] 117. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-115, en donde Z es -CH(COOH)₂.

- 25 [0167] 118. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-115, en donde Z es -N(CH₂COOH)₂.

[0168] 119. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-115, en donde Z es -SO₃H.

- 30 [0169] 120. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 99-115, en donde Z es -PO₃H.

[0170] 121. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1-2 o 99-120 en donde el derivado de insulina es N^{B29}-(3-(3-{4-[3-(7-carboxiheptanoilamino)propoxi]butoxi}-propilcarbamoil)-propionil-γ-glutamilamida)-insulina humana desB30.

35

[0171] En un aspecto de la invención, Q₁ es un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo de aminoácido amida o el residuo de aminoácido tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

- 40 [0172] Q₁ también puede ser una cadena compuesta de dos, tres o cuatro aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral y/o un aminoácido con una cadena lateral sin carga. La cadena de aminoácidos puede comprender por lo menos un aminoácido que contiene una amida. De esta manera, Q₁ se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que comprende β-L-Asp-amida, β-D-Asp-amida, γ-L-Glu-amida y γ-D-Glu-amida.

[0173] En un aspecto, Q_1 es una cadena compuesta de dos residuos de aminoácido sin carga, la cual tiene de 4 a 10 átomos de carbono. Los aminoácidos pueden comprender una amida. Los ejemplos de estos residuos de aminoácidos son β -L-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -D-Asp-amida.

[0174] En un aspecto de la invención, Q_1 es una cadena compuesta de tres residuos de aminoácido que tienen independientemente de 4 a 10 átomos de carbono, donde por lo menos uno de los residuos de aminoácido de la cadena se selecciona del grupo de residuos que tienen una amida. La combinación de los tres aminoácidos amidas puede ser cualquiera combinación de β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida, γ -L-Glu-amida y γ -D-Glu-amida, lo cual significa que son posibles 64 combinaciones diferentes.

[0175] En un aspecto adicional, Q_1 es una cadena compuesta de cuatro residuos de aminoácido, que tienen independientemente de 4 a 10 átomos de carbono, donde por lo menos uno de los residuos de aminoácido de la cadena se selecciona del grupo de residuos que tienen una amida. La combinación de los cuatro aminoácidos amidas puede ser cualquier combinación de β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida, γ -L-Glu-amida y γ -D-Glu-amida, lo cual significa que son posibles 256 combinaciones diferentes.

[0176] 122. Un derivado de insulina que tiene un sustituyente unido a la insulina humana desB30 en ya sea el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o en un grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de la insulina humana desB30, sustituyente el cual comprende por lo menos una fracción difuncionalizada grasa con aproximadamente 6 a aproximadamente 32 átomos de carbono y un conector sin carga de la fórmula $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO})_{1-4}$ el cual une la fracción difuncionalizada grasa a la insulina humana desB30, en donde la fracción difuncionalizada grasa comprende un grupo aromático.

[0177] 123. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 122, en donde el conector sin carga se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}$, $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CO})$, $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO})$ y $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_1-\text{NH}-\text{CO})$.

[0178] 124. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 122 o 123, en donde la fracción difuncionalizada grasa es $\text{T}-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}_1(\text{Ar})_{v_1}-\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_w-\text{Y}_3-(\text{Ar})_{v_2}-\text{Y}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{Y}_5-(\text{Ar})_{v_3}-\text{Y}_6-\text{CH}_2-\text{T}$ en donde

- Ar puede ser arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH})_{1-6}-\text{CH}_3$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, donde R^1 y R^2 pueden ser independientemente entre sí H, $-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH})_{1-6}-\text{CH}_3$;
- $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ pueden ser independientemente entre sí O, S, S=O, SO_2 o un enlace;
- s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30,
- v_1 , v_2 y v_3 pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ no se unan entre sí y que la estructura $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-$ no ocurra; y
- T es un grupo funcional seleccionado de los grupos carboxi, amino o hidroxilo.

[0179] 125. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 122-124, en donde el derivado de insulina es $\text{N}^{\text{B29}}-4-[11-(4\text{-carboxifenil})\text{undecanoilamino}]\text{butirilo-insulina humana desB30}$.

[0180] 126. Un derivado de insulina que tiene un sustituyente unido a una fracción de insulina precursora en ya sea el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o en un grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de la fracción de insulina precursora, sustituyente el cual comprende por lo menos una fracción difuncionalizada grasa con aproximadamente 6 a aproximadamente 32 átomos de carbono y un conector sin carga el cual une la fracción difuncionalizada grasa a la insulina precursora, con la condición de que el conector sin carga no comprenda $-(\text{CO}-((\text{CH}_2)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO}))_{1-4}$ si el sustituyente de insulina comprende un grupo aromático y que el sustituyente no comprenda uno o más residuos seleccionados del grupo de $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2)-$, $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2)-$, $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3)-$ y $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2)-$.

[0181] 127. Un derivado de insulina que tiene un sustituyente unido a una fracción de insulina precursora en ya sea el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o en un grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de la fracción de insulina precursora, sustituyente el cual comprende por lo menos una fracción difuncionalizada grasa con aproximadamente 6 a aproximadamente 32 átomos de carbono y un conector sin carga el cual une la fracción difuncionalizada grasa a la insulina precursora, con la condición de que el sustituyente no comprenda uno o más residuos seleccionados del grupo de $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2)-$, $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2)-$, $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3)-$ y $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-$

$\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$.

[0182] 128. Un derivado de insulina que tiene un sustituyente unido a una fracción de insulina precursora en ya sea el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o en un grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de la fracción de insulina precursora, sustituyente el cual comprende por lo menos una fracción difuncionalizada grasa con aproximadamente 6 a aproximadamente 32 átomos de carbono y un conector sin carga el cual une la fracción difuncionalizada grasa a la insulina precursora, con la condición de que el sustituyente no comprenda uno o más residuos seleccionados del grupo de $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-$ y $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ caracterizado por el conector sin carga que se selecciona del grupo que consiste en

- un aminoácido amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo el cual forma, con su grupo de ácido carboxílico, un grupo amida junto con un grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o junto con el grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida o aminoácido como se especificara anteriormente unidos por vía de enlaces de amida, la cadena que - por vía de un enlace de amida- se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o al grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins
- $-\text{COCH}(\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)$
- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-$; o
- $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{CO}-\text{NH})_{1-4}-$, donde R^5 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ o $-\text{CONH}_2$ y R^6 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ con la condición de que si una amina en el conector sin carga forma un enlace con el resto del sustituyente, la amina debe enlazarse al resto del sustituyente por vía de un grupo carbonilo.

[0183] 129. Un derivado de insulina que tiene un sustituyente unido a una fracción de insulina precursora en ya sea el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o en un grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de la fracción de insulina precursora, sustituyente el cual comprende por lo menos una fracción difuncionalizada grasa con aproximadamente 6 a aproximadamente 32 átomos de carbono y un conector sin carga el cual une la fracción difuncionalizada grasa a la insulina precursora, con la condición de que el conector sin carga no comprenda $-(\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO})_{1-4}-$ si el sustituyente de insulina comprende un grupo aromático y que el sustituyente no comprenda uno o más residuos seleccionados del grupo de $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-$ y $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ caracterizado por el conector sin carga que se selecciona del grupo que consiste en

- un aminoácido amida de un aminoácido con ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo el cual forma, con su grupo de ácido carboxílico, un grupo amida junto con un grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena de B de Ins o junto con el grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida o aminoácido como se especificara anteriormente unidos por vía de enlaces de amida, la cadena que - por vía de un enlace de amida- se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o al grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins,
- $-\text{COCH}(\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)$
- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
- $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-$
- $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO})_{1-4}-$; o
- $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{CO}-\text{NH})_{1-4}-$, donde R^5 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ o $-\text{CONH}_2$ y R^6

puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$, con la condición de que si una amina en el conector sin carga forma un enlace con el resto del sustituyente, la amina debe enlazarse al resto del sustituyente por vía de un grupo carbonilo.

[0184] 130. Un derivado de insulina que tiene un sustituyente unido a una fracción de insulina precursora en ya sea el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o en un grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de la fracción de insulina precursora, sustituyente el cual comprende por lo menos una fracción difuncionalizada grasa con aproximadamente 6 a aproximadamente 32 átomos de carbono y un conector sin carga el cual une la fracción difuncionalizada grasa a la insulina precursora, con la condición de que el sustituyente no comprenda uno o más residuos seleccionados del grupo de $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-$ y $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ caracterizado por el conector sin carga que se selecciona del grupo que consiste en

- un aminoácido amida de un aminoácido con ácido carboxílico en la cadena lateral o un aminoácido con una cadena lateral sin carga, el residuo el cual forma, con su grupo de ácido carboxílico, un grupo amida junto con un grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena de B de Ins o junto con el grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins o

- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida o aminoácido como se especificara anteriormente unidos por vía de enlaces de amida, la cadena que - por vía de un enlace de amida- se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o al grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins,

- $-\text{COCH}(\text{CONH}_2)-$

- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$

- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$

- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$

- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$

- $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$

- $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$

- $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-$

- $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{NH}-\text{CO})_{1-4}-$; o

- $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{CO}-\text{NH})_{1-4}-$, donde R^5 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ o $-\text{CONH}_2$ y R^6 puede ser independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$, con la condición de que si una amina en el conector sin carga forma un enlace con el resto del sustituyente, la amina debe enlazarse al resto del sustituyente por vía de un grupo carbonilo.

[0185] 131. Un derivado de insulina que tiene un sustituyente unido a una fracción de insulina precursora en ya sea el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o en un grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de la fracción de insulina precursora, sustituyente el cual comprende por lo menos una fracción difuncionalizada grasa con aproximadamente 6 a aproximadamente 32 átomos de carbono y un conector sin carga el cual une la fracción difuncionalizada grasa a la insulina precursora, con la condición de que una amida no conectiva esté presente en el conector si el sustituyente comprende un grupo aromático y que el sustituyente no comprenda uno o más residuos seleccionados del grupo de $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-$ y $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$.

[0186] 132. Un derivado de insulina que tiene un sustituyente unido a una fracción de insulina precursora en ya sea el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o en un grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de la fracción de insulina precursora, sustituyente el cual comprende por lo menos una fracción difuncionalizada grasa con aproximadamente 6 a aproximadamente 32 átomos de carbono y un conector sin carga el cual une la fracción difuncionalizada grasa a la insulina precursora, con la condición de que la fracción difuncionalizada grasa sea una cadena alifática, una amida no conectiva está presente en el conector.

[0187] 133. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 121-129, en donde el sustituyente se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de la insulina precursora.

[0188] 134. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 121-129, en donde el sustituyente se une al grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de la insulina precursora.

[0189] 135. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 121-129 o 131, en donde el sustituyente se une al grupo ε -amino del residuo de Lys en la posición B29 presente en la cadena B de la insulina precursora.

[0190] 136. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 132, en donde el sustituyente se une al grupo ε -amino del residuo de Lys en la posición B29 en la insulina humana desB30.

[0191] 137. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 121-129, en donde el conector comprende una amida o una amida N-sustituida de la fórmula $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, donde R^7 y R^8 , pueden ser independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

[0192] 138. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 134, donde R^7 y R^8 son hidrógeno.

- [0193] 139. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 121-129, en donde el conector comprende una amida no conectiva.
- 5 [0194] 140. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 121-129, en donde el sustituyente comprende uno o más residuos de etilenglicol, propilenglicol y/o butilenglicol que contienen independientemente en cada terminación un grupo seleccionado de -NH₂ y -COOH, el cual se utiliza para conectar los componentes individuales del sustituyente.
- 10 [0195] 141. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 121-129, en donde el sustituyente comprende por lo menos un grupo aromático.
- [0196] 142. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1-141, en donde la insulina precursora es insulina humana o insulina de porcino.
- 15 [0197] 143. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1-141, en donde la insulina precursora es un análogo de insulina.
- [0198] 144. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 143, en donde el residuo de aminoácido en la posición B30 de la insulina precursora es Lys o ha sido suprimido.
- 20 [0199] 145. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 143-44, en donde la insulina precursora es la insulina humana desB30.
- [0200] 146. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 143-145, en donde el residuo de aminoácido en la posición B1 de la insulina precursora ha sido suprimido.
- 25 [0201] 147. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 143-146, en donde el residuo de aminoácido en la posición A21 de la insulina precursora es Gly o Asn.
- [0202] 148. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 143-147, en donde el residuo de aminoácido en la posición B3 de la insulina precursora es Lys.
- 30 [0203] 149. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 143-148, en donde el residuo de aminoácido en la posición B28 de la insulina precursora es Asp o Lys.
- 35 [0204] 150. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 143-149, en donde el residuo de aminoácido en la posición B29 de la insulina precursora es Pro o Thr.
- [0205] 151. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 149, en donde la insulina precursora es la insulina humana AspB28.
- 40 [0206] 152. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 147, en donde la insulina precursora es la insulina humana GlyA21 o la insulina humana GlyA21desB30 o la insulina humana GlyA21ArgB31ArgB32.
- [0207] 153. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 148, en donde la insulina precursora es la insulina humana LysB3GluB29.
- 45 [0208] 154. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 149-150, en donde la insulina precursora es la insulina humana LysB28ProB29.
- 50 [0209] 155. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 144 y 150, en donde la insulina precursora es la insulina humana ThrB29LysB30.
- [0210] 156. Un complejo de zinc de un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores en donde dos iones de zinc, tres iones de zinc, cuatro iones de zinc, cinco iones de zinc, seis iones de zinc, siete iones de zinc, ocho iones de zinc, nueve iones de zinc o diez iones de zinc se enlazan por seis moléculas de derivado de insulina.
- 55 [0211] 157. Una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-155 o un complejo de zinc de acuerdo con el párrafo 156 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 60 [0212] 158. Una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-155 o un complejo de zinc de acuerdo con el párrafo 156 en una mezcla con una insulina
- 65

[0213] o un análogo de insulina el cual tiene un comienzo de acción rápido, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 [0214] 159. Un método para tratar la diabetes en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-155 o un complejo de zinc de acuerdo con el párrafo 156 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

10 [0215] 160. Un método para tratar la diabetes en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-155 o un complejo de zinc de acuerdo con el párrafo 156 en una mezcla con una insulina o con un análogo de insulina el cual tiene un comienzo de acción rápido, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

15 [0216] 161. Un método de acuerdo con los párrafos 138 o 139 para el tratamiento pulmonar de la diabetes.

[0217] 162. El uso de un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-155 o un complejo de zinc de acuerdo con el párrafo 156 para la manufactura de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia.

20 [0218] 163. El uso de un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-155 o un complejo de zinc de acuerdo con el párrafo 156 en una mezcla con una insulina o un análogo de insulina el cual tiene un comienzo de acción rápido para la manufactura de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia.

25 [0219] 164. Una mezcla de un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1-155 o un complejo de zinc de acuerdo con el párrafo 156 y un análogo de insulina de acción rápida seleccionado del grupo que consiste en insulina humana AspB28; insulina humana LysB28ProB29 e insulina humana LysB3GluB29.

[0220] 165. Un derivado de insulina, en donde el derivado de insulina se selecciona del grupo que consiste en:

30 N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-γ-amino-butanoil-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-ω-carboxi-tetradecanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-ω-carboxi-tridecanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-β-alanilo-insulina humana desB30,
 35 N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-γ-L-aspartilamida-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-ε-aminohexanoil-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-δ-aminopentanoil-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-10-(4-carboxifenoxi)-decanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-4-[11-(4-carboxifenil)undecanoilamino]butirilo-insulina humana desB30,
 40 N^{εB29}-(3-(3-{4-[3-(7-carboxiheptanoilamino)propoxi]butoxi}-propilcarbamoil)-propionil-γ-glutamilamida)-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-ω-carboxi-tridecanoil-γ-amino-butanoil-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-ω-carboxi-undecanoil-γ-amino-butanoil-insulina humana desB30,
 N^{εB29}-ω-carboxi-tetradecanoil-γ-amino-butanoil-insulina humana desB30,
 45 N^{εB29}-4-[10-(4-carboxi-fenoxi)-decanoilamino]-butirilo-insulina desB30,
 N^{εB29}-4-[(14-carboxi-tetradecanoilamino)-metil]-benzoil-insulina desB30,
 N^{εB29}-16-(4-carboxi-fenoxi)-hexadecanoil-insulina desB30,
 N^{εB29}-4-[(15-carboxipentadecanoilamino)benzoil]-insulina humana desB30 y
 N^{εB29}-4-[(15-carboxi-pentadecanoilamino)-metil]-benzoil-insulina desB30
 50 [0221] 166. Un derivado de insulina como se describe en los ejemplos.

[0222] La invención será resumida adicionalmente en los siguientes párrafos:

55 [0223] 1a. Un derivado de insulina que tiene un sustituyente unido a una fracción de insulina precursora en ya sea el grupo α-amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o en un grupo ε-amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la fracción de insulina precursora, el sustituyente el cual comprende por lo menos una fracción difuncionalizada grasa con aproximadamente 6 a aproximadamente 32 átomos de carbono y un conector sin carga el cual une la fracción difuncionalizada grasa a la insulina precursora, con la condición de que el conector sin carga no comprenda -(CO-(CH₂)₂₋₆-NH-CO)₁₋₄ si el sustituyente de insulina comprende un grupo aromático.

60 [0224] 2a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 1a, en donde el sustituyente se une al grupo α-amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de la insulina precursora.

65 [0225] 3a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 1a, en donde el sustituyente se une al grupo ε-amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina precursora.

[0226] 4a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1a o 3a en donde el sustituyente se une al grupo ϵ -amino del residuo de Lys en la posición B29 presente en la cadena B de la insulina precursora.

5 [0227] 5a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 4a, en donde el sustituyente se une al grupo ϵ -amino del residuo de Lys en la posición B29 en la insulina humana LysB29desB30

[0228] 6a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1a-5a, en donde el conector comprende una amida o una amida N-sustituida de la fórmula $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, donde R_7 y R_8 , pueden ser independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

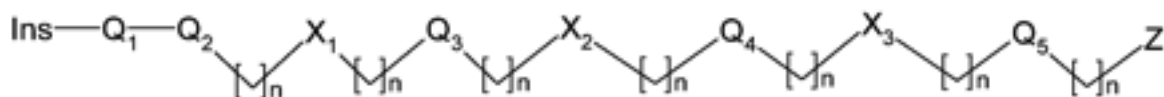
10 [0229] 7a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 6a, donde R_7 y R_8 son hidrógeno.

[0230] 8a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 1, en donde el conector comprende una amida.

15 [0231] 9a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1a-7a, en donde el sustituyente comprende uno o más residuos de etilenglicol, propilenglicol y/o butilenglicol que contienen independientemente en cada terminación un grupo seleccionado de $-\text{NH}_2$ y $-\text{COOH}$.

20 [0232] 10a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1a-7a, en donde el sustituyente comprende por lo menos un grupo aromático.

[0233] 11a. Los derivados de insulina de acuerdo con el párrafo 1a que tienen la fórmula



25 en donde Ins es la fracción de insulina precursora la cual por vía del grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o un grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la fracción de insulina se enlaza a Q_1 o Q_2 en el sustituyente;
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
30 Q_1 es:

- un residuo de α -aminoácido amida que tiene un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente, el residuo el cual forma, con uno de sus grupos de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o junto con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina precursora;
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida unidos por vía de enlaces de amida, la cadena la cual - por vía de un enlace de amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina precursora, los residuos de aminoácido de W se seleccionan del grupo de residuos de aminoácido que tienen un sustituyente neutro y residuos de aminoácido que tienen un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente de manera que W tiene por lo menos un residuo de aminoácido el cual tiene un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente; o
- un enlace

Q_2 es:

- $-\text{COCH}(\text{CONH}_2)-$
 - $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
 - $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
 - $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
 - $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
 - $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
 - $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$
 - $-(\text{CO}-(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{NH}-\text{CO})_{1-4}-$;
 - $-(\text{CO}-(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{CO}-\text{NH})_{1-4}-$;
 - $-(\text{CO}-(\text{CR}_9\text{R}_{10})_{1-6}-\text{CO}-\text{NH})_{1-4}-$, donde R_9 y R_{10} , pueden ser independientemente entre sí H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ o $-\text{CONH}_2$; o
 - un enlace
- con la condición de que por lo menos uno de Q_1 o Q_2 no sea un enlace;
 Q_3 , Q_4 y Q_5 pueden ser independientemente entre sí
- $-(\text{CH}_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 1 a 32;

• una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y un número de grupos $-\text{CH}_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32;

• $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$; $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$; $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$; $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$ o $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$; $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_y-$ donde y es 1-20;

• $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}-(\text{NHCO}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}-\text{NHCO})_{1-2}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}$ o $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}-(\text{CONH}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}-\text{CONH})_{1-2}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}$, $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}-(\text{NHCO}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}-\text{CONH})_{1-2}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}$ o $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}-(\text{CONH}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}-\text{NHCO})_{1-2}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_{1-6}$ donde R_3 y R_4 pueden ser independientemente entre sí e independientemente para cada átomo de carbono H, $-\text{COOH}$ u OH,

• $-(\text{CR}_5\text{R}_6)_{1-6}-$, donde R_5 y R_6 pueden ser independientemente entre sí e independientemente para cada átomo de carbono H, $-\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{COOH}$;

• $-((\text{CR}_1\text{R}_2)_{1-6}-\text{NR}_{15}-\text{CO})_{1-4}-$, donde R_1 , R_2 y R_{15} pueden ser independientemente entre sí H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$ o CONH_2 y R_{15} puede ser arileno el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos de R_1 , R_2 como se definiera anteriormente;

• NR_{15} donde R_{15} es como se definiera anteriormente;

• arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_p$, SO_3H , $-\text{CONR}_1\text{R}_2$ donde R_1 y R_2 pueden ser independientemente entre sí H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH})_{1-6}-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$ o CONH_2 ;

• una cadena de hidrocarburo divalente de la fórmula $-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}_1-(\text{C}_6\text{H}_4)_{v1}-\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_w-\text{Y}_3-(\text{C}_6\text{H}_4)_{v2}-\text{Y}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{Y}_5-(\text{C}_6\text{H}_4)_{v3}-\text{Y}_6-(\text{CH}_2)_z$ donde $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ pueden ser independientemente entre sí O; S o un enlace; donde s , w , t y z está en el intervalo de 4 a 30 y v_1 , v_2 y v_3 pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que $\text{Y}_1 - \text{Y}_6$ no se unan entre sí; o

• un enlace;

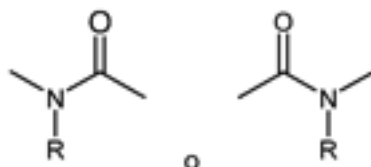
con la condición de que $\text{Q}_3 - \text{Q}_5$ sean diferentes;

X_1 , X_2 y X_3 son independientemente entre sí:

• O;

• $-\text{C}=\text{O}$

• un enlace; o



donde R es hidrógeno, C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alqueno o C_{2-3} -alquino;

Y
 Z es:

$-\text{COOH}$;

$-\text{CO-Asp}$;

$-\text{CO-Glu}$;

$-\text{CO-Gly}$;

$-\text{CO-Sar}$;

$-\text{CH}(\text{COOH})_2$,

$-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$;

$-\text{SO}_3\text{H}$

$-\text{OSO}_3\text{H}$

$-\text{OPO}_3\text{H}_2$

$-\text{PO}_3\text{H}_2$ o

-tetrazol-5-ilo o

$-\text{O-W}_1$,

donde W_1 es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ o $-\text{SO}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{14}$, donde R_{13} y R_{14} pueden ser independientemente entre sí H, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CONH}_2$ o tetrazol-5-ilo; y cualquier complejo de Zn^{2+} del mismo.

[0234] 12a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 11a, en donde Q_1 es un residuo de aminoácido amida que tiene de 4 a 10 átomos de carbono.

[0235] 13a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 11a-12a, en donde Q_1 se selecciona del grupo que consiste en β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida, γ -L-Glu-amida y γ -D-Glu-amida.

[0236] 14a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 11a, en donde Q_1 es una cadena de residuos de aminoácido amida.

[0237] 15a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 11a o 14a, en donde Q_1 es una cadena de dos residuos de aminoácido amida seleccionados del grupo que consiste en β -L-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -D-Asp-amida.

[0238] 16a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 11a-15a, en donde Q_2 es un enlace.

[0239] 17a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 11a-15a, en donde Q_2 se selecciona del grupo que consiste en $-(CO-(CH_2)_{2-6}-NH-CO)_{1-4}-$; $-(CO-(CH_2)_{2-6}-CO-NH)_{1-4}-$.

[0240] 18a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 17a, en donde Q_2 se selecciona del grupo que consiste en $-(CO-(CH_2)_2-NH-CO)_{1-}$ o $-(CO-(CH_2)_3-NH-CO)_{1-4}-$.

[0241] 19a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 17a-18a, en donde Q_1 es un enlace.

[0242] 20a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 11a en donde Q_1 es:

- un residuo de α -aminoácido amida que tiene un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente, el residuo el cual forma, con uno de sus grupos de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o junto con el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina precursora;
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida unidos por vía de enlaces de amida, la cadena la cual - por vía de un enlace de amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina precursora, los residuos de aminoácido de W se seleccionan del grupo de residuos de aminoácido que tienen un sustituyente neutro y residuos de aminoácido que tienen un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente de manera que W tiene por lo menos un residuo de aminoácido el cual tiene un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente; o
- un enlace

Q_2 es:

- $-COCH(CONH_2)-$
 - $-COCH_2N(CH_2CONH_2)-$
 - $-COCH_2N(CH_2CONH_2)COCH_2N(CH_2CONH_2)-$
 - $-COCH_2CH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-$
 - $-COCH_2CH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-COCH_2CH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-$
 - $-COCH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-$
 - $-COCH_2CH_2N(CH_2CONH_2)-$
 - $-(CO-(CH_2)_{2-6}-NH-CO)_{1-4}-$;
 - $-(CO-(CH_2)_{2-6}-CO-NH)_{1-4}-$;
 - $-(CO-(CR_9R_{10})_{1-6}-CO-NH)_{1-4}-$, donde R_9 y R_{10} , pueden ser independientemente entre sí H, $-CH_3$, $-(CH_2)_{1-6}CH_3$ o $-CONH_2$; o
 - un enlace
- con la condición de que por lo menos uno de Q_1 o Q_2 no sea un enlace;

Q_3 es

- $-(CH_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
 - una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos $-CH=CH$ y un número de grupos $-CH_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32; o
 - una cadena de hidrocarburo divalente de la fórmula $-(CH_2)_sC_6H_4(CH_2)_w-$ en donde v y w son números enteros o uno de éstos es cero de manera que la suma de s y w está en el intervalo de 6 a 30;
- X_1 puede ser $-C=O$ o un enlace;

Q_4 , Q_5 , X_2 y X_3 son enlaces;

Todos los valores de n son cero; y

Z es:

- COOH;
- CO-Asp;
- CO-Glu;
- CO-Gly;
- CO-Sar;

-CH(COOH)₂,
 -N(CH₂COOH)₂;
 -SO₃H
 -OSO₃H
 -OPO₃H₂
 -PO₃H₂ o
 -tetrazol-5-ilo

y cualquier complejo de Zn²⁺ del mismo.

[0243] 21a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 20a, en donde Q₁ es un residuo de aminoácido amida que tiene de 4 a 10 átomos de carbono.

[0244] 22a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20a-21a, en donde Q₁ se selecciona del grupo que consiste en β-D-Asp-amida, β-L-Asp-amida, γ-L-Glu-amida y γ-D-Glu-amida.

[0245] 23a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 20a, en donde Q₁ es una cadena de residuos de aminoácido amida.

[0246] 24a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 20a o 23a, en donde Q₁ es una cadena de dos residuos de aminoácido amida seleccionados del grupo que consiste en β-L-Asp-amida-β-L-Asp-amida, β-L-Asp-amida-γ-L-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-γ-L-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-β-L-Asp-amida, β-L-Asp-amida-β-D-Asp-amida, β-L-Asp-amida-γ-D-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-γ-D-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-β-D-Asp-amida, β-D-Asp-amida-β-L-Asp-amida, β-D-Asp-amida-γ-L-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-γ-L-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-β-L-Asp-amida, β-D-Asp-amida-β-D-Asp-amida, β-D-Asp-amida-γ-D-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-γ-D-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-β-D-Asp-amida.

[0247] 25a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20a-24a, en donde Q₂ es un enlace.

[0248] 26a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 21a-25a, en donde X₁ es -C=O.

[0249] 27a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20a-26a, en donde Q₂ se selecciona del grupo que consiste en CO(CONH₂)CH-; -(CO-(CH₂)₂₋₆-NH-CO)₁₋₄-; -(CO-(CH₂)₂₋₆-CO-NH)₁₋₄-.

[0250] 28a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20a o 27a, en donde Q₂ se selecciona del grupo que consiste en -(CO-(CH₂)₂-NH-CO)₁-, -(CO-(CH₂)₃-NH-CO)₁-, -(CO-(CH₂)₄-NH-CO)₁- o -(CO-(CH₂)₅-NH-CO)₁-.

[0251] 29a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 27a o 28a, en donde Q₁ es un enlace.

[0252] 30a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20a-29a, en donde Q₃ es -(CH₂)_m- donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32 o de 8 a 20.

[0253] 31a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 30a, donde m es 12, 13, 14, 15 o 16.

[0254] 32a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20a-31a, en donde Z es -COOH.

[0255] 33a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20a-31a, en donde Z es -CH(COOH)₂.

[0256] 34a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20a-31a, en donde Z es -N(CH₂COOH)₂.

[0257] 35a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20a-31a, en donde Z es -SO₃H.

[0258] 36a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20a-31a, en donde Z es -PO₃H.

[0259] 37a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores seleccionado del grupo que consiste en N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30, N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-γ-amino-butanil-insulina humana desB30, N^{εB29}-ω-carboxi-tetradecanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30, N^{εB29}-ω-carboxi-tridecanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30, N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-β-alanilo-insulina humana desB30, N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-γ-L-aspartilamida-insulina humana desB30, N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-ε-aminohexanoil-insulina humana desB30, N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-δ-aminopentanoil-insulina humana desB30.

[0260] 38a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 11a, en donde Q₁ es:

• un residuo de α -aminoácido amida que tiene un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente, el residuo el cual forma, con uno de sus grupos de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o junto con el grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina precursora;

• una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α -aminoácido amida unidos por vía de enlaces de amida, la cadena la cual - por vía de un enlace de amida - se une al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ε -amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina precursora, los residuos de aminoácido de W se seleccionan del grupo de residuos de aminoácido que tienen un sustituyente neutro y residuos de aminoácido que tienen un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente de manera que W tiene por lo menos un residuo de aminoácido el cual tiene un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente; o

• un enlace

Q₂ es:

• -COCH(CONH₂)-

• -COCH₂N(CH₂CONH₂)-

• -COCH₂N(CH₂CONH₂)COCH₂N(CH₂CONH₂)

• -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-

• -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-

• -COCH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-

• -COCH₂CH₂N(CH₂CONH₂)-

• -(CO-(CH₂)₂₋₆-NH-CO)₁₋₄-;

• -(CO-(CH₂)₂₋₆-CO-NH)₁₋₄-;

• -(CO-(CR₉R₁₀)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R₉ y R₁₀, pueden ser independientemente entre sí H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂; o

• un enlace

con la condición de que por lo menos uno de Q₁ o Q₂ no sea un enlace;

Q₃ es

• -((CR₁R₂)₁₋₆NR₁₅-CO)₁₋₄-, donde R₁, R₂ y R₁₅ pueden ser independientemente entre sí H, -CH₃, -CH₁₋₆CH₃, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂ o CONH₂ y R₁₅ puede ser arileno el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos de R₁, R₂ es como se definiera anteriormente;

• NR₁₅ donde R₁₅ es como se definiera anteriormente,

• un enlace

Q₄ es

• -(CH₂)_m donde m es un número entero de 4 a 22;

• una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos -CH=CH- y un número de grupos -CH₂- suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 22;

• arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -CH₃, -CH_pCH₃, -SO₃H, -(CH₂)_p-SO₃H, -CONR₁R₂ o -SO₂NR₁R₂, donde R₁ y R₂ pueden ser independientemente entre sí H, -CH₃, -(CH)₁₋₆-CH₃, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -(CH₂)_p-O-PO₃H₂ o CONH₂; o

• una cadena de hidrocarburo divalente de la fórmula -(CH₂)_s-Y₁-(C₆H₄)_{v1}-Y₂-(CH₂)_w-Y₃-(C₆H₄)_{v2}-Y₄-(CH₂)_t-Y₅-(C₆H₄)_{v3}-Y₆-(CH₂)_z-

en donde Y₁ - Y₆ pueden ser independientemente entre sí O; S o un enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v₁, v₂ y v₃ pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la condición de que Y₁ - Y₆ no se unan entre sí; o

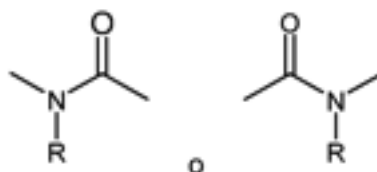
X₁ es

• O;

• -C=O

• un enlace; o

•



donde R es hidrógeno, C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alqueno o C₂₋₃-alquino; y X₂, X₃ y Q₅ son enlaces;
 Todos los valores de n son cero; y

• Z es:

-COOH;
 -CO-Asp;
 -CO-Glu;
 -CO-Gly;
 -CO-Sar;
 -CH(COOH)₂;
 -N(CH₂COOH)₂;
 -SO₃H
 -OSO₃H
 -OPO₃H₂
 -PO₃H₂ o
 -tetrazol-5-ilo o
 -O-W₁,
 donde W₁ no es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos
 seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -CONR₁₃R₁₄ o -SO₂NR₁₂R₁₄,
 donde R₁₃ y R₁₄, pueden ser independientemente entre sí H, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-
 O-PO₃H₂, -CONH₂ o tetrazo-5-ilo;
 y cualquier complejo de Zn²⁺ del mismo.

[0261] 39a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 38a, en donde Q₁ es un residuo de aminoácido amida
 que tiene de 4 a 10 átomos de carbono.

[0262] 40a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a-39a, en donde Q₁ se selecciona
 del grupo que consiste en β-D-Asp-amida, β-L-Asp-amida, γ-L-Glu-amida y γ-D-Glu-amida.

[0263] 41a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 38a, en donde Q₁ es una cadena de residuos de
 aminoácido amida.

[0264] 42a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 38a o 41a, en donde Q₁ es una cadena de dos
 residuos de aminoácido amida seleccionados del grupo que consiste en β-L-Asp-amida-β-L-Asp-amida, β-L-Asp-
 amida-γ-L-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-γ-L-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-β-L-Asp-amida, β-L-Asp-amida-β-D-Asp-amida, β-
 L-Asp-amida-γ-D-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-γ-D-Glu-amida, γ-L-Glu-amida-β-D-Asp-amida, β-D-Asp-amida-β-L-Asp-
 amida, β-D-Asp-amida-γ-L-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-γ-L-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-β-L-Asp-amida, β-D-Asp-amida-
 β-D-Asp-amida, β-D-Asp-amida-γ-D-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-γ-D-Glu-amida, γ-D-Glu-amida-β-D-Asp-amida.

[0265] 43a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a-42a, en donde Q₂ es un enlace.

[0266] 44a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a-42a, en donde Q₂ se selecciona
 del grupo que consiste en CO(CONH₂)CH-; -(CO-(CH₂)₂₋₆-NH-CO)₁₋₄- y -(CO-(CH₂)₂₋₆-CO-NH)₁₋₄-.

[0267] 45a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 44a, en donde Q₁ es un enlace.

[0268] 46a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a, 44a o 45a, en donde Q₂ se
 selecciona del grupo que consiste en -(CO-(CH₂)₂-NH-CO)₁- o -(CO-(CH₂)₃-NH-CO)₁₋₄-.

[0269] 47a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 37a, en donde Q₄ es -(CH₂)_s-Y₁-(C₆H₄)_{v1}-Y₂-(CH₂)_w-Y₃-
 (C₆H₄)_{v2}-Y₄-(CH₂)_t-Y₅-(C₆H₄)_{v3}-Y₆-(CH₂)_z- en donde Y₁ - Y₆ pueden ser independientemente entre sí O; S o un
 enlace; donde s, w, t y z son independientemente entre sí cero o un número entero de 1 a 10 de manera que la
 suma de s, w, t y z esté en el intervalo de 4 a 30 y v₁, v₂ y v₃ pueden ser independientemente entre sí cero o 1 con la
 condición de que Y₁ - Y₆ no se unan entre sí.

[0270] 48a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 37a o 46a, en donde por lo menos
 dos de v₁, v₂ o v₃ son cero.

[0271] 49a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a, 47a o 48a, en donde Y₁ - Y₆ son
 enlaces.

[0272] 50a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a, 47a o 48a, en donde por lo
 menos uno de Y₁ - Y₆ es O o S.

[0273] 51a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a o 47a-48a, en donde Y₁ es O o S
 y v₁ es uno.

[0274] 52a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a-51a, en donde Z es -COOH.

[0275] 53a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a-51a, en donde Z es -CH(COOH)₂.

[0276] 54a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a-51a, en donde Z es -N(CH₂COOH)₂.

[0277] 55a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a-51a, en donde Z es -SO₃H.

[0278] 56a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a-51a, en donde Z es -PO₃H.

[0279] 57a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 38a-51a, en donde Z es -O-W₁, donde W₁ es arileno o heteroarileno, el cual puede ser sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -COOH, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -CONR₁₃R₁₄ o -SO₂NR₁₂R₁₄, donde R₁₃ y R₁₄ pueden ser independientemente entre sí H, -SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-SO₃H, -(CH₂)₁₋₆-O-PO₃H₂, -CONH₂ o tetrazo-5-lilo.

[0280] 58a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1a-19a o 38a-57a, en donde el derivado de insulina se selecciona del grupo que consiste en N^{εB29}-10-(4-carboxifenoxi)-decanoil-γ-L-glutamilamida-insulina humana desB30, N^{εB29}-4-[11-(4-Carboxifenil) undecanoilamino]butirilo-insulina humana desB30.

[0281] 59a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 11a en donde

Q₁ es:

- un residuo de α-aminoácido amida que tiene un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente, el residuo el cual forma, con uno de sus grupos de ácido carboxílico, un grupo amida junto con el grupo α-amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o junto con el grupo ε-amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina precursora;
- una cadena compuesta de dos, tres o cuatro residuos de α-aminoácido amida unidos por vía de enlaces de amida, la cadena la cual - por vía de un enlace de amida - se une al grupo α-amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B o al grupo ε-amino de un residuo de Lys presente en la cadena B de la insulina precursora, los residuos de aminoácido de W se seleccionan del grupo de residuos de aminoácido que tienen un sustituyente neutro y residuos de aminoácido que tienen un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente de manera que W tiene por lo menos un residuo de aminoácido el cual tiene un grupo de ácido carboxílico en el sustituyente; o

- un enlace

Q₂ es:

- -COCH(CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CONH₂)COCH₂N(CH₂CONH₂)
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- -COCH₂CH₂N(CH₂CONH₂)-
- -(CO-(CH₂)₂₋₆-NH-CO)₁₋₄-;
- -(CO-(CH₂)₂₋₆-CO-NH)₁₋₄-;
- -(CO-(CR₉R₁₀)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-, donde R₉ y R₁₀, pueden ser independientemente entre sí H, -CH₃, -(CH₂)₁₋₆CH₃ o -CONH₂; o
- un enlace

con la condición de que por lo menos uno de Q₁ o Q₂ no sea un enlace;

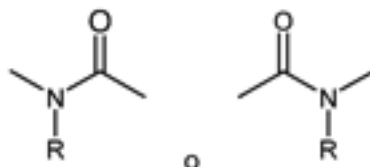
n es independientemente 2 ó 3;

Q₃, Q₄ y Q₅ pueden ser independientemente entre sí

- (CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂CH₂CH₂O)_y-; (CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y- o (CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂O)_y-; -(CH₂OCH₂)_y- donde y es 1-20;
- -(CH₂)_m- donde m es un número entero en el intervalo de 1 a 32;
- una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 o 3 grupos -CH=CH- y un número de grupos -CH₂- suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32;
- -(CR₃R₄)₁₋₆-(NHCO-(CR₃R₄)₁₋₆-NHCO)₁₋₂-(CR₃R₄)₁₋₆ o -(CR₃R₄)₁₋₆-(CONH-(CR₃R₄)₁₋₆-CONH)₁₋₂-(CR₃R₄)₁₋₆, -(CR₃R₄)₁₋₆-(NHCO-(CR₃R₄)₁₋₆-CONH)₁₋₂-(CR₃R₄)₁₋₆ o -(CR₃R₄)₁₋₆-(CONH-(CR₃R₄)₁₋₆-NHCO)₁₋₂-(CR₃R₄)₁₋₆ donde R₃ y R₄ pueden ser independientemente entre sí e independientemente para cada átomo de carbono H, -COOH u OH,
- -(CR₅R₆)₁₋₆-, donde R₅ y R₆ pueden ser independientemente entre sí e independientemente para cada átomo de carbono H, -COOH, (CH₂)₁₋₆COOH; o
- un enlace;

con la condición de que $Q_3 - Q_5$ sean diferentes;
 X_1 , X_2 y X_3 son independientemente entre sí:

- O;
- -C=O
- un enlace; o
-



donde R es hidrógeno, C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquenilo o C_{2-3} -alquinilo; y
 Z es:

- COOH;
- CO-Asp;
- CO-Glu;
- CO-Gly;
- CO-Sar;
- CH(COOH)₂;
- N(CH₂COOH)₂;
- SO₃H
- OSO₃H
- OPO₃H₂
- PO₃H₂ o
- tetrazol-5-ilo

y cualquier complejo de Zn^{2+} del mismo.

[0282] 60a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 59a, en donde Q_1 es un residuo de aminoácido amida que tiene de 4 a 10 átomos de carbono.

[0283] 61a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a-60a, en donde Q_1 se selecciona del grupo que consiste en β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida, γ -L-Glu-amida y γ -D-Glu-amida.

[0284] 62a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 59a, en donde Q_1 es una cadena de residuos de aminoácido amida.

[0285] 63a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 59a o 62a, en donde Q_1 es una cadena de dos residuos de aminoácido amida seleccionados del grupo que consiste en β -L-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -L-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -L-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -L-Glu-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -L-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -L-Asp-amida, β -D-Asp-amida- β -D-Asp-amida, β -D-Asp-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- γ -D-Glu-amida, γ -D-Glu-amida- β -D-Asp-amida.

[0286] 64a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a-63a, en donde Q_2 es un enlace.

[0287] 65a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a-63a, en donde Q_2 se selecciona del grupo que consiste en $CO(CONH_2)CH_2$; $-(CO-(CH_2)_{2-6}-NH-CO)_{1-4}$; $-(CO-(CH_2)_{2-6}-CO-NH)_{1-4}$;

[0288] 66a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a o 65a, en donde Q_2 se selecciona del grupo que consiste en $-(CO-(CH_2)_2-NH-CO)_{1-}$ o $-(CO-(CH_2)_3-NH-CO)_{1-4}$.

[0289] 67a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 65a o 66a, en donde Q_1 es un enlace.

[0290] 68a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a-67a, en donde uno de Q_3 , Q_4 o Q_5 es $-(CH_2)_m$ donde m es un número entero en el intervalo de 1 a 32 o 1-12.

[0291] 69a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a-67a, en donde uno de Q_3 , Q_4 o Q_5 es $(CH_2CH_2O)_y$; $(CH_2CH_2CH_2O)_y$; $(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_y$; $(CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2O)_y$ o $(CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2O)_y$; $-(CH_2OCH_2)_y$ donde y es 1-20.

[0292] 70a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 69a, en donde uno de Q_3 , Q_4 o Q_5 es $(CH_2CH_2O)_y$ o $(CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2O)$ en donde y está en el intervalo de 2-12, 2-4 o 2-3.

- [0293] 71a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a, 69a o 70a, en donde y es 1.
- [0294] 72a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a-71a, en donde Z es -COOH.
- 5 [0295] 73a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a-71a, en donde Z es -CH(COOH)₂.
- [0296] 74a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a-71a, en donde Z es -N(CH₂COOH)₂.
- [0297] 75a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a-71a, en donde Z es -SO₃H.
- 10 [0298] 76a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 59a-71a, en donde Z es -PO₃H.
- [0299] 77a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1a-19a o 59a-76a seleccionado del grupo que consiste en N^{B29}-(3-(3-[3-(7-carboxiheptanoilamino)propoxi]butoxi}propilcarbamoil)-propionil-γ-glutamilamida)-insulina humana desB30.
- 15 [0300] 78a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1a-77a, en donde la insulina precursora es insulina humana o insulina de porcino.
- [0301] 79a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1a-77a, en donde la insulina precursora es un análogo de insulina.
- 20 [0302] 80a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78a-79a, en donde el residuo de aminoácido en la posición B30 de la insulina precursora es Lys o ha sido suprimido.
- 25 [0303] 81a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 80a, en donde la insulina precursora es la insulina humana desB30.
- [0304] 82a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78a-81a, en donde el residuo de aminoácido en la posición B1 de la insulina precursora ha sido suprimido.
- 30 [0305] 83a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78a-82a, en donde el residuo de aminoácido en la posición A21 de la insulina precursora es Gly o Asn.
- [0306] 84a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78a-83a, en donde el residuo de aminoácido en la posición B3 de la insulina precursora es Lys.
- 35 [0307] 85a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78a-84a, en donde el residuo de aminoácido en la posición B28 de la insulina precursora es Asp o Lys.
- 40 [0308] 86a. Un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 78a-85a, en donde el residuo de aminoácido en la posición B29 de la insulina precursora es Pro o Thr.
- [0309] 87a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 85a, en donde la insulina precursora es la insulina humana AspB28.
- 45 [0310] 88a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 83a, en donde la insulina precursora es la insulina humana GlyA21 o GlyA21desB30 o la insulina humana GlyA21ArgB31ArgB32.
- [0311] 89a. Un derivado de insulina de acuerdo con el párrafo 84a, en donde la insulina precursora es la insulina humana LysB3GluB29.
- 50 [0312] 90a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 85a-86a, en donde la insulina precursora es la insulina humana LysB28ProB29.
- 55 [0313] 91a. Un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 80a y 86a, en donde la insulina precursora es la insulina humana ThrB29LysB30.
- [0314] 92a. Un complejo de zinc de un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores en donde cada hexámero de insulina enlaza dos iones de zinc, tres iones de zinc o cuatro iones de zinc,
- 60 [0315] 93a. Una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 65 [0316] 94a. Una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes en un paciente necesitado de este

tratamiento, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores en una mezcla con una insulina o un análogo de insulina el cual tiene un comienzo de acción rápido, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 [0317] 95a. Un método para tratar la diabetes en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con los párrafos 1a-94a junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

10 [0318] 94a. Un método para tratar la diabetes en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina de acuerdo con

[0319] los párrafos 1a-94a en una mezcla con una insulina o con un análogo de insulina el cual tiene un comienzo de acción rápido, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

15 [0320] 97a. Un método de acuerdo con los párrafos 95a o 96a para el tratamiento pulmonar de la diabetes.

[0321] 98a. Una mezcla de un derivado de insulina de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1a-92a y un análogo de insulina de acción rápida seleccionado del grupo que consiste en la insulina humana AspB28; insulina humana LysB28ProB29 e insulina humana LysB3GluB29.

20 [0322] 99a. Un derivado de insulina como se describe en los ejemplos.

[0323] El producto de partida para la acilación, la insulina precursora o el análogo de insulina o un precursor del mismo se puede producir por medio de ya sea la síntesis de péptidos bien conocida o por medio de la producción recombinante bien conocida en microorganismos transformados, adecuados. De esta manera, el producto de partida de insulina se puede producir por medio de un método el cual comprende cultivar una célula hospedante que contiene una secuencia de ADN que codifica el polipéptido y que es capaz de expresar el polipéptido en un medio de nutrientes adecuado bajo condiciones que permiten la expresión del péptido, después de lo cual el péptido resultante se recupera del cultivo.

30 [0324] El medio utilizado para cultivar las células puede ser cualquier medio convencional adecuado para el crecimiento de las células hospedantes, tal como un medio mínimo o complejo que contiene complementos apropiados. Los medios adecuados están disponibles de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con recetas publicadas (*por ejemplo* en los catálogos de the American Type Culture Collection). El péptido producido por las células entonces se puede recuperar del medio de cultivo por medio de procedimientos convencionales que incluyen separar las células hospedantes del medio por medio de la centrifugación o filtración, precipitar los componentes proteínicos del sobrenadante o producto filtrado por medio de una sal, *por ejemplo* sulfato de amonio, la purificación por medio de una variedad de procedimientos cromatográficos, *por ejemplo* la cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de filtración en gel, cromatografía de afinidad o similares, dependiendo del tipo de péptido en cuestión.

[0325] La secuencia de ADN que codifica la insulina precursora puede ser convenientemente de origen genómico o de ADNc, *por ejemplo* se puede obtener por medio de la preparación de una colección genómica o de ADNc y la selección de secuencias de ADN que codifican la totalidad o parte del polipéptido por medio de la hibridación utilizando sondas sintéticas de oligonucleótidos de acuerdo con técnicas estándar (véase, *por ejemplo*, Sambrook, J., Fritsch, EF y Maniatis, T, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York, 1989). La secuencia de ADN que codifica la insulina precursora también se puede preparar de manera sintética por medio de métodos estándar establecidos, *por ejemplo* el método de fosfoamidita descrito por Beaucage y Caruthers, *Tetrahedron Letters* 22 (1981), 1859 - 1869 o el método descrito por Matthes y colaboradores, *EMBO Journal* 3 (1984), 801 - 805. La secuencia de ADN también se puede preparar por medio de la reacción en cadena de la polimerasa utilizando cebadores específicos, *por ejemplo* como se describe en la Patente Norteamericana No. 4,683,202 o en Saiki y colaboradores, *Science* 239 (1988), 487 - 491.

55 [0326] La secuencia de ADN se puede insertar en cualquier vector el cual se puede sujetar convenientemente a procedimientos de ADN recombinante y la selección del vector dependerá frecuentemente de la célula hospedante en la cual se debe introducir. De esta manera, el vector puede ser un vector de replicación autónoma, es decir un vector el cual existe como una entidad extracromosómica, la replicación del cual es independiente de la replicación cromosómica, *por ejemplo* un plásmido. Alternativamente, el vector puede ser uno el cual, cuando se introduce en una célula hospedante, se integra en el genoma de la célula hospedante y se replica junto con el(los) cromosoma(s) en el cual (los cuales) se ha integrado.

[0327] El vector es *por ejemplo* un vector de expresión en el cual la secuencia de ADN que codifica la insulina precursora se une de manera operable a segmentos adicionales requeridos para la transcripción del ADN, tal como un promotor. El promotor puede ser cualquier secuencia de ADN la cual muestre actividad de transcripción en la célula hospedante preferida y se puede derivar de genes que codifican proteínas ya sea homólogas o heterólogas a la célula hospedante. Los ejemplos de promotores adecuados para dirigir la transcripción del ADN que codifica la

insulina precursora en una variedad de células hospedantes son bien conocidos en la técnica, véase por ejemplo Sambrook y colaboradores, supra.

[0328] La secuencia de ADN que codifica la insulina precursora también puede estar conectada de manera operable, si es necesario, a un terminador adecuado, señales de poliadenilación, secuencias intensificadoras de la transcripción y secuencias intensificadoras de la traducción. El vector recombinante de la invención puede comprender además una secuencia de ADN que hace posible que el vector se replique en la célula hospedante en cuestión.

[0329] El vector también puede comprender un marcador seleccionable, *por ejemplo* un gen el producto del cual complementa un defecto en la célula hospedante o un gen el cual confiere resistencia a un fármaco, por ejemplo ampicilina, canamicina, tetraciclina, cloranfenicol, neomicina, higromicina o metotrexato.

[0330] Para dirigir un péptido de la presente invención dentro de la ruta secretora de las células hospedantes, una secuencia de señal secretora (también conocida como una secuencia líder, secuencia prepro o secuencia pre) se puede proporcionar en el vector recombinante. La secuencia de señal secretora se une a la secuencia de ADN que codifica el péptido en el marco de lectura correcto. Las secuencias de señal secretora se colocan comúnmente 5' con respecto a la secuencia de ADN que codifica el péptido. La secuencia de señal secretora puede ser aquella asociada normalmente con el péptido o puede ser de un gen que codifica otra proteína secretada.

[0331] Los procedimientos utilizados para ligar las secuencias de ADN que codifican la insulina precursora, el promotor y opcionalmente la secuencia terminadora y/o de señal secretora, respectivamente, y para insertarlas en los vectores adecuados que contienen la información necesaria para la replicación, son bien conocidos para las personas expertas en la técnica (véase, por ejemplo, Sambrook y colaboradores, supra).

[0332] La célula hospedante en la cual se introduce la secuencia de ADN o el vector recombinante puede ser cualquier célula que sea capaz de producir el presente péptido e incluye bacterias, levadura, hongos y células eucarióticas superiores. Los ejemplos de células hospedantes adecuadas que son bien conocidas y utilizadas en la técnica son, sin limitación, líneas de células de *E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae* o de BHK de mamífero o de CHO.

[0333] La molécula de insulina precursora entonces se convierte en los derivados de insulina de la invención por medio de la introducción del sustituyente relevante en ya sea la posición B1 o en la posición de Lys seleccionada en la cadena B. El sustituyente se puede introducir por medio de cualquier método conveniente y muchos métodos se dan a conocer en la técnica anterior para la acilación de un grupo amino. Más detalles aparecerán a partir de los siguientes ejemplos.

[0334] Los derivados de insulina de acuerdo con la invención se pueden proporcionar en la forma de compuestos esencialmente libres de zinc o en la forma de complejos de zinc. Cuando se proporcionan complejos de zinc de un derivado de insulina de acuerdo con la invención, dos iones de Zn^{2+} , tres iones de Zn^{2+} , cuatro iones de Zn^{2+} , cinco iones de Zn^{2+} , seis iones de Zn^{2+} , siete iones de Zn^{2+} , ocho iones de Zn^{2+} , nueve iones de Zn^{2+} o diez iones de Zn^{2+} se pueden enlazar por seis moléculas de derivado de insulina. Las soluciones de complejos de zinc de los derivados de insulina contendrán mezclas de estas especies.

[0335] En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina o un complejo de zinc del derivado de insulina de acuerdo con la invención opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable y/o un aditivo farmacéuticamente aceptable, la composición que se puede proporcionar para el tratamiento de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia en pacientes necesitados de este tratamiento.

[0336] En un aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende el derivado de insulina o un complejo de zinc del derivado de insulina de acuerdo con la invención opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

[0337] En un aspecto de la invención, se proporciona un método para la manufactura de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia, la composición comprende un derivado de insulina o un complejo de zinc del derivado de insulina de acuerdo con la invención opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

[0338] En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia en un paciente necesitado de este tratamiento, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina o un complejo de zinc del derivado de insulina de acuerdo con la invención en una mezcla con una insulina o un análogo de insulina el cual tiene un comienzo de acción rápido, opcionalmente junto con portadores y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

[0339] En un aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia en un paciente necesitado de este tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende el derivado de insulina o un complejo de zinc del derivado de insulina de acuerdo con la invención en una mezcla con una insulina o un análogo de insulina el cual tiene un comienzo de acción rápido, opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

[0340] En un aspecto de la invención, se proporciona un método para la manufactura de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina o un complejo de zinc del derivado de insulina de acuerdo con la invención en una mezcla con una insulina o un análogo de insulina el cual tiene un comienzo de acción rápido, opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

[0341] En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que es una mezcla de un derivado de insulina o un complejo de zinc del derivado de insulina de acuerdo con la invención y un análogo de insulina de acción rápida seleccionado del grupo que consiste en la insulina humana AspB28; insulina humana LysB28ProB29 e insulina humana LysB3GluB29.

[0342] Un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina o un complejo de zinc del derivado de insulina de acuerdo con la invención opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable y/o un aditivo farmacéuticamente aceptable, la cual se puede proporcionar para el tratamiento pulmonar de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia en pacientes necesitados de este tratamiento.

[0343] En un aspecto, la invención se refiere a la aplicación de una composición farmacéutica para el tratamiento pulmonar de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia en un paciente necesitado de este tratamiento, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina o un complejo de zinc del derivado de insulina de acuerdo con la invención opcionalmente en una mezcla con una insulina o un análogo de insulina el cual tienen un comienzo de acción rápido y opcionalmente junto con portadores y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

[0344] En un aspecto de la invención, se proporciona un método para la manufactura de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y otros estados que causan hiperglicemia, la composición se utiliza por la ruta pulmonar y comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de insulina o un complejo de zinc del derivado de insulina de acuerdo con la invención, opcionalmente en una mezcla con una insulina o un análogo de insulina el cual tiene un comienzo de acción rápido y opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

[0345] El derivado de insulina de acuerdo con la invención y el análogo de insulina de acción rápida se pueden mezclar en una relación de aproximadamente 90/10%; aproximadamente 70/30% o aproximadamente 50/50%.

[0346] En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de insulina de acuerdo con la invención el cual es soluble a valores de pH fisiológico.

[0347] En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de insulina de acuerdo con la invención, el cual es soluble a valores de pH en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,5.

[0348] En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica con un perfil de acción prolongado, la cual comprende un derivado de insulina de acuerdo con la invención.

[0349] En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica la cual es una solución que contiene de aproximadamente 120 nmol/ml a aproximadamente 2400 nmol/ml, de aproximadamente 400 nmol/ml a aproximadamente 2400 nmol/ml, de aproximadamente 400 nmol/ml a aproximadamente 1200 nmol/ml, de aproximadamente 600 nmol/ml a aproximadamente 2400 nmol/ml o de aproximadamente 600 nmol/ml a aproximadamente 1200 nmol/ml de un derivado de insulina de acuerdo con la invención o de una mezcla del derivado de insulina de acuerdo con la invención con un análogo de insulina de acción rápida.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

[0350] Los derivados de insulina de esta invención de la fórmula reclamada, por ejemplo, se pueden administrar por la ruta subcutánea, oral o pulmonar.

[0351] Para la administración subcutánea, los compuestos de la fórmula se elaboran de manera análoga con la formulación de insulinas conocidas. Además, para la administración subcutánea, los compuestos de la fórmula se

administran de manera análoga con la administración de insulinas conocidas y, generalmente, los médicos están familiarizados con este procedimiento.

[0352] Los derivados de insulina de esta invención se pueden administrar por medio de la inhalación de una manera efectiva en la dosis para incrementar los niveles de insulina en circulación y/o para disminuir los niveles de glucosa en circulación. Esta administración puede ser efectiva para tratar trastornos tales como diabetes o hiperglicemia. El logro de dosis efectivas de insulina requiere la administración de una dosis inhalada de un derivado de insulina de esta invención de más de aproximadamente 0,5 µg/kg a aproximadamente 50 µg/kg. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada por un practicante experto, quien tomará en cuenta factores que incluyen el nivel de insulina, los niveles de glucosa en la sangre, la condición física del paciente, el estado pulmonar del paciente o similares.

[0353] La administración por medio de la inhalación puede dar por resultado una farmacocinética comparable a la administración subcutánea de insulinas. Los diferentes dispositivos de inhalación proporcionan típicamente una farmacocinética similar cuando se comparan tamaños de partículas similares y niveles similares de deposición en los pulmones.

[0354] De acuerdo con la invención, el derivado de insulina de esta invención se puede suministrar por medio de cualquiera de una variedad de dispositivos de inhalación conocidos en la técnica para la administración de un agente terapéutico por medio de la inhalación. Estos dispositivos incluyen inhaladores de dosis medidas, nebulizadores, generadores de polvo seco, pulverizadores y similares. Un derivado de insulina de esta invención se suministra por medio de un inhalador de polvo seco o un pulverizador. Existen varias características deseables de un dispositivo de inhalación para administrar un derivado de insulina de esta invención. Por ejemplo, el suministro por medio del dispositivo de inhalación es ventajosamente confiable, reproducible y preciso. El dispositivo de inhalación debe suministrar partículas pequeñas, por ejemplo, menores que aproximadamente 10 µm, por ejemplo aproximadamente 1-5 µm, para una buena posibilidad de respiración. Algunos ejemplos específicos de dispositivos de inhalación comercialmente disponibles que son adecuados para la práctica de esta invención son Turbohaler^{MR} (Astra), Rotahaler^{MR} (Glaxo), Diskus^{MR} (Glaxo), inhalador Spiros^{MR} (Dura), dispositivos comercializados por Inhale Therapeutics, AERx^{MR} (Aradigm), el nebulizador Ultravent^{MR} (Mallinckrodt), el nebulizador Acom II^{MR} (Marquest Medical Products), el inhalador de dosis medidas Ventolin^{MR} (Glaxo), el inhalador de polvo Spinhaler^{MR} (Fisons) o similares.

[0355] Como reconocerán aquellas personas expertas en la técnica, la formulación del derivado de insulina de esta invención, la cantidad de la formulación suministrada y la duración de la administración de una dosis individual dependerá del tipo de dispositivo de inhalación empleado. Para algunos sistemas de suministro de aerosol, tales como nebulizadores, la frecuencia de administración y la longitud de tiempo durante el cual se activa el sistema dependerán principalmente de la concentración del conjugado de insulina en el aerosol. Por ejemplo, los periodos más cortos de administración se pueden utilizar en concentraciones más altas de conjugado de insulina en la solución de nebulizador. Los dispositivos tales como inhaladores de dosis medidas pueden producir concentraciones de aerosol más altas y se pueden operar durante periodos más cortos para suministrar la cantidad deseada de conjugado de insulina. Los dispositivos tales como inhaladores de polvo suministran el agente activo hasta que se expelle una carga dada de agente del dispositivo. En este tipo de inhalador, la cantidad de derivado de insulina de esta invención en una cantidad dada del polvo determina la dosis suministrada en una administración individual.

[0356] El tamaño de partícula del derivado de insulina de esta invención en la formulación suministrada por el dispositivo de inhalación es crítico con respecto a la capacidad de la insulina para entrar en los pulmones y dentro de las vías aéreas inferiores o alvéolos. El derivado de insulina de esta invención se puede formular de manera que por lo menos aproximadamente 10% del conjugado de insulina suministrado sea depositado en los pulmones, por ejemplo de aproximadamente 10 a aproximadamente 20% o más. Se sabe que la eficiencia máxima de la deposición pulmonar para humanos que respiran por la boca se obtiene con tamaños de partícula de aproximadamente 2 µm a aproximadamente 3 µm. Cuando los tamaños de partícula son superiores a aproximadamente 5 µm, la deposición pulmonar disminuye sustancialmente. Los tamaños de partícula inferiores a aproximadamente 1 µm causan que la deposición pulmonar disminuya y hacen difícil que el suministro de partículas con masa suficiente sea terapéuticamente efectivo. De esta manera, las partículas del derivado de insulina suministradas por medio de la inhalación tienen un tamaño de partícula menor que aproximadamente 10 µm, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm. La formulación del derivado de insulina se selecciona para producir el tamaño de partícula deseado en el dispositivo de inhalación seleccionado.

[0357] Ventajosamente para la administración como un polvo seco, un derivado de insulina de esta invención se prepara en una forma particulada con un tamaño de partícula menor que aproximadamente 10 µm, por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 µm. El tamaño de partícula es efectivo para el suministro a los alvéolos de los pulmones del paciente. El polvo seco se compone en gran medida de partículas producidas de manera que la mayoría de las partículas tiene un tamaño en el intervalo deseado. Ventajosamente, por lo menos aproximadamente 50% del polvo seco está hecho de partículas que tienen un diámetro menor que aproximadamente 10 µm. Estas formulaciones se pueden lograr por medio del secado por pulverización, molienda o condensación de punto crítico

de una solución que contiene un conjugado de insulina y otros ingredientes deseados. Otros métodos que también son adecuados para generar partículas útiles en la presente invención son conocidos en la técnica.

[0358] Las partículas se separan usualmente de una formulación de polvo seco en un recipiente y luego se transportan al interior de los pulmones de un paciente por vía de una corriente de aire portadora. Típicamente, en los inhaladores de polvo seco actuales, la fuerza para desintegrar el sólido es proporcionada solamente por la inhalación del paciente. En otro tipo de inhalador, el flujo de aire generado por la inhalación del paciente activa un motor impulsor el cual desaglomera las partículas.

[0359] Las formulaciones de derivados de insulina de esta invención para la administración desde un inhalador de polvo seco incluyen típicamente un polvo seco finamente dividido que contiene el derivado, pero el polvo también puede incluir un agente de carga, portador, excipiente, otro aditivo o similares. Los aditivos se pueden incluir en una formulación de polvo seco de conjugado de insulina, por ejemplo, para diluir el polvo como se requiera para el suministro desde el inhalador de polvo particular, para facilitar el proceso de la formulación, para proporcionar las propiedades ventajosas del polvo a la formulación, para facilitar la dispersión del polvo del dispositivo de inhalación, para estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o tampones), para proporcionar sabor a la formulación o similares. Ventajosamente, el aditivo no afecta de manera adversa las vías aéreas de un paciente. El derivado de insulina se puede mezclar con un aditivo a un nivel molecular o la formulación sólida puede incluir partículas del conjugado de insulinas mezcladas con o revestidas sobre partículas del aditivo. Los aditivos típicos incluyen mono-, di- y polisacáridos; alcoholes de azúcar y otros polioles, tales como, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melicitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol, almidón o combinaciones de los mismos; surfactantes, tales como sorbitoles, difosfatidil-colina o lecitina; o similares. Típicamente, un aditivo, tal como un agente de carga, está presente en una cantidad efectiva para el propósito descrito anteriormente, de manera frecuente de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la formulación. Los agentes adicionales conocidos en la técnica para la formulación de una proteína tal como una proteína análoga de insulina también se pueden incluir en la formulación.

[0360] Una pulverización que incluye los derivados de insulina de esta invención se pueden producir al forzar una suspensión o solución de conjugado de insulina a través de una boquilla bajo presión. El tamaño y la configuración de la boquilla, la presión aplicada y la velocidad de alimentación de líquido se pueden seleccionar para lograr el rendimiento y tamaño de partícula deseados. Una electropulverización se puede producir, por ejemplo, por medio de un campo eléctrico en conexión con una alimentación capilar o de boquilla. Ventajosamente, las partículas de conjugado de insulina suministradas por un pulverizador tienen un tamaño de partícula menor que aproximadamente 10 μm , por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm .

[0361] Las formulaciones de derivados de insulina de esta invención que son adecuadas para el uso con un pulverizador incluirán típicamente el derivado de insulina en una solución acuosa en una concentración de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de conjugado de insulina por ml de solución. La formulación puede incluir agentes tales como un excipiente, tampón, agente de isotonicidad, conservador, surfactante y por ejemplo zinc. La formulación también puede incluir un excipiente o agente para la estabilización del derivado de insulina, tal como un tampón, agente de reducción, proteína en masa o carbohidrato. Las proteínas en masa que son útiles en la formulación de conjugados de insulina incluyen albúmina, protamina o similares. Los carbohidratos típicos que son útiles en la formulación de conjugados de insulina incluyen sacarosa, manitol, lactosa, trehalosa, glucosa o similares. La formulación de derivado de insulina también puede incluir un surfactante, el cual puede reducir o prevenir la agregación inducida por la superficie del conjugado de insulina causada por la atomización de la solución en la formación de un aerosol. Se pueden emplear varios surfactantes convencionales, tales como ésteres y alcoholes de polioxietilén-ácidos grasos y ésteres de polioxietilén-sorbitol-ácidos grasos. Las cantidades variarán generalmente entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 4% en peso de la formulación.

[0362] Las composiciones farmacéuticas que contienen un derivado de insulina de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar por la ruta parenteral a pacientes necesitados de este tratamiento. La administración parenteral se puede realizar mediante una inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa por medio de una jeringa, opcionalmente una jeringa tipo lapicero. Alternativamente, la administración parenteral se puede realizar por medio de una bomba de infusión. Las opciones adicionales son administrar la insulina por la ruta nasal o pulmonar, por ejemplo en composiciones, polvos o líquidos, diseñados específicamente para el propósito.

[0363] Las composiciones inyectables de los derivados de insulina de la invención se pueden preparar utilizando las técnicas convencionales de la industria farmacéutica las cuales implican disolver y mezclar los ingredientes como sea apropiado para proporcionar el producto final deseado. De esta manera, de acuerdo con un procedimiento, un derivado de insulina de acuerdo con la invención se disuelve en una cantidad de agua la cual es algo menor que el volumen final de la composición para ser preparada. Un agente isotónico, un conservador y un tampón se agregan como se requiera y el valor de pH de la solución se ajusta - si es necesario - utilizando un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o una base, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso como sea necesario. Finalmente, el volumen de la solución se ajusta con agua para proporcionar la concentración deseada de los ingredientes.

[0364] En un aspecto adicional de la invención, el tampón se selecciona del grupo que consiste en acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, fosfato diácido de sodio, fosfato ácido de disodio, fosfato de sodio y tris(hidroximetil)-aminometano, bicina, tricina, ácido málico, succinato, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido aspártico o mezclas de los mismos. Cada uno de estos tampones específicos constituyen un aspecto alternativo de la invención.

[0365] En un aspecto adicional de la invención, la formulación comprende además un conservador farmacéuticamente aceptable el cual se puede seleccionar del grupo que consiste en fenol, o-cresol, m-cresol, p-cresol, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, 2-fenoxietanol, p-hidroxibenzoato de butilo, 2-feniletanol, alcohol bencílico, clorobutanol y tiomerosal, bronopol, ácido benzoico, imidurea, clorohexidina, deshidroacetato de sodio, clorocresol, p-hidroxibenzoato de etilo, cloruro de benzetonio, clorfenesina (3p-clorfenoxipropan-1,2-diol) o mezclas de los mismos. En un aspecto adicional de la invención, el conservador está presente en una concentración de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml. En un aspecto adicional de la invención, el conservador está presente en una concentración de 0,1 mg/ml a 5 mg/ml. En un aspecto adicional de la invención, el conservador está presente en una concentración de 5 mg/ml a 10 mg/ml. En un aspecto adicional de la invención, el conservador está presente en una concentración de 10 mg/ml a 20 mg/ml. Cada uno de estos conservadores específicos constituye un aspecto alternativo de la invención. El uso de un conservador en composiciones farmacéuticas es bien conocido para la persona experta. Por conveniencia, se hace referencia a Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edición, 1995.

[0366] En un aspecto adicional de la invención, la formulación comprende además un agente isotónico el cual se puede seleccionar del grupo que consiste en una sal (por ejemplo cloruro de sodio), un azúcar o alcohol de azúcar, un aminoácido (por ejemplo glicina, L-histidina, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano, treonina), un alditol (por ejemplo glicerol (glicerina), 1,2-propanodiol (propilenglicol), 1,3-propanodiol, 1,3-butanodiol) polietilenglicol (por ejemplo PEG400) o mezclas de los mismos. Se puede utilizar cualquier azúcar tal como mono-, di- o polisacáridos o glucanos solubles en agua, que incluyen por ejemplo fructosa, glucosa, manosa, sorbosa, xilosa, maltosa, lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrano, pululano, dextrina, ciclodextrina, almidón soluble, almidón de hidroxietilo y carboximetilcelulosa-Na. En un aspecto, el aditivo de azúcar es sacarosa. El alcohol de azúcar se define como un hidrocarburo de 4 a 8 átomos de carbono que tiene por lo menos un grupo --OH e incluye, por ejemplo, manitol, sorbitol, inositol, galactitol, dulcitol, xilitol y arabitól. En un aspecto, el aditivo de alcohol de azúcar es manitol. Los azúcares o alcoholes de azúcar mencionados anteriormente se pueden utilizar individualmente o en combinación. No existe un límite fijo para la cantidad utilizada, siempre y cuando el azúcar o alcohol de azúcar sea soluble en la preparación líquida y no afecte de manera adversa los efectos de estabilización logrados utilizando los métodos de la invención. En un aspecto, la concentración de azúcar o alcohol de azúcar está entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 150 mg/ml. En un aspecto adicional de la invención, el agente isotónico está presente en una concentración de 1 mg/ml a 50 mg/ml. En un aspecto adicional de la invención, el agente isotónico está presente en una concentración de 1 mg/ml a 7 mg/ml. En un aspecto adicional de la invención, el agente isotónico está presente en una concentración de 8 mg/ml a 24 mg/ml. En un aspecto adicional de la invención, el agente isotónico está presente en una concentración de 25 mg/ml a 50 mg/ml. Cada uno de estos agentes isotónicos específicos constituye un aspecto alternativo de la invención. El uso de un agente isotónico en composiciones farmacéuticas es bien conocido para la persona experta. Por conveniencia, se hace referencia a Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edición, 1995.

[0367] Los agentes isotónicos típicos son cloruro de sodio, manitol, sulfona de dimetilo y glicerol y los conservadores típicos son fenol, m-cresol, p-hidroxibenzoato de metilo y alcohol bencílico.

[0368] Los ejemplos de tampones adecuados son acetato de sodio, glicilglicina, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfónico) y fosfato de sodio.

[0369] Una composición para la administración nasal de un derivado de insulina de acuerdo con la presente invención se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente Europea No. 272097 (de Novo Nordisk A/S).

[0370] Las composiciones que contienen derivados de insulina de esta invención se pueden utilizar en el tratamiento de estados los cuales son sensibles a la insulina. De esta manera, se pueden utilizar en el tratamiento de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e hiperglicemia por ejemplo como se observa algunas veces en personas lesionadas seriamente y personas quienes se han sometido a una cirugía mayor. El nivel de dosis óptimo para cualquier paciente dependerá de una variedad de factores que incluyen la eficacia del derivado de insulina específico empleado, la edad, peso corporal, actividad física y dieta del paciente, de una posible combinación con otros fármacos y de la gravedad del estado que es tratado. Se recomienda que la dosificación diaria del derivado de insulina de esta invención sea determinada para cada paciente individual por aquellas personas expertas en la técnica de una manera similar como para las composiciones de insulina conocidas.

[0371] Donde sea oportuno, los derivados de insulina de esta invención se pueden utilizar en una mezcla con otros tipos de insulina, por ejemplo análogos de insulina con un comienzo de acción más rápido. Los ejemplos de estos

análogos de insulina se describen por ejemplo en las solicitudes de Patente Europea que tienen los números de publicación EP 214826 (Novo Nordisk A/S), EP 375437 (Novo Nordisk A/S) y EP 383472 (Eli Lilly & Co.).

[0372] La presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos los cuales, sin embargo, no se deben considerar como limitantes del alcance de la protección.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

[0373]

Figura 1: Cromatografía de exclusión de tamaño del derivado de insulina en el ejemplo 2 en una mezcla con insulina asparta (insulina humana B28Asp). El contenido de insulina en cada pico individual se cuantifica por medio de la HPLC. El derivado de insulina y Asparta en formulaciones con ya sea 2,1 de Zn(II) por hexámero o 6 de Zn(II) por hexámero se eluye como dos fracciones separadas (insulina de peso molecular alto e insulina de peso molecular intermedio, respectivamente). Los experimentos de SEC se realizan de acuerdo con el ejemplo 20.

Figura 2: Perfil de acción de anclaje después de la inyección subcutánea del derivado de insulina descrito en el ejemplo 2 en diferentes concentraciones y con diferentes concentraciones de Zn(II) que demuestran que el perfil de acción del derivado de insulina es similar si el derivado de insulina se administra con 2,3 o 6 de Zn(II) por seis de insulina o como formulaciones de 600 μ M o 1200 μ M. El experimento de anclaje se realiza de acuerdo con el ejemplo 21.

Figura 3: Perfil de acción de anclaje después de la inyección subcutánea del derivado de insulina descrito en el ejemplo 2 en una mezcla con insulina Asparta o como inyecciones individuales, que demuestran que no existe un embotamiento significativo de los perfiles de acción de insulina individuales. El experimento de anclaje se realiza de acuerdo con el ejemplo 21.

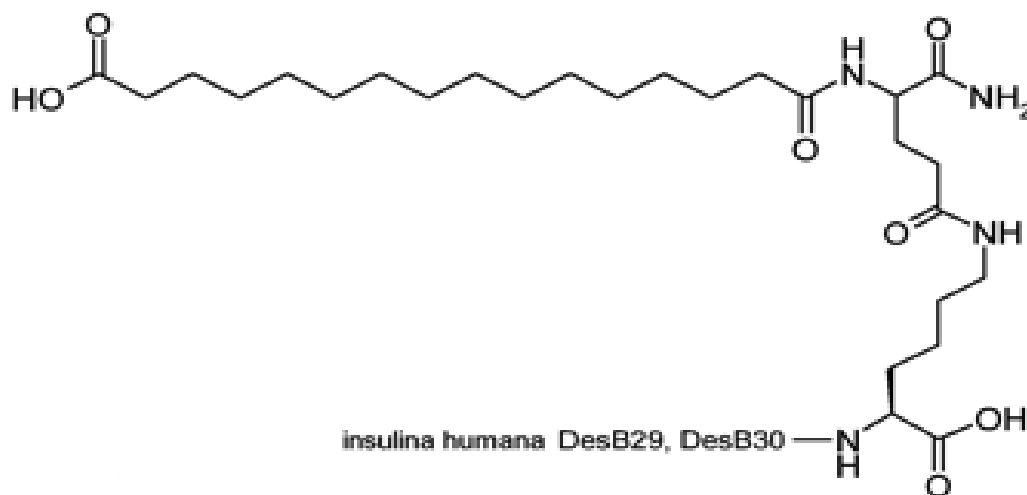
Figura 4: Perfil de acción de anclaje después de la inyección subcutánea del derivado de insulina en el ejemplo 2 en tres dosis que demuestran el efecto prolongado de la acción de insulina. El experimento de anclaje se realiza de acuerdo con el ejemplo 21.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Síntesis de N^εB29- ω -carboxi-pentadecanoil- γ -L-glutamilamida-insulina humana desB30

[0374]



Paso 1: Hexadecandioato de mono-terc-butilo

[0375] El ácido hexadecadioico (40,0 g, 140 mmol) se suspendió en tolueno (250 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. El di-terc-butil acetato de *N,N*-dimetilformamida (76,3 g, 375 mmol) se agregó gota a gota durante 4 horas. La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. El solvente se retiró *in vacuo* a 50°C y el material crudo se suspendió en DCM/AcOEt (500 ml, 1:1) y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos se recolectaron por medio de la filtración y se trituraron con DCM (200 ml). Los productos filtrados se evaporaron *in vacuo* para proporcionar el hexadecandioato de mono-terc-butilo crudo, 30 gramos. Este material se suspendió en DCM (50 ml), se enfrió con hielo durante 10 minutos y se filtró. El solvente se retiró *in vacuo* para dejar 25 gramos de hexadecandioato de mono-terc-butilo crudo, el cual se recrystalizó a partir de heptano (200 ml) para proporcionar el hexadecandioato de mono-terc-butilo, 15,9 g (33%).

[0376] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,35 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,65-1,55 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,34-1,20 (m, 20 H).

Paso 2: Hexadecandioato de succinimidil-terc-butilo

5 [0377] El éster mono-terc-butílico (2 g, 5,8 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se trató con TSTU (2,1 g, 7,0 mmol) y DIEA (1,2 ml, 7,0 mmol) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se filtró y el producto filtrado se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó dos veces con HCl 0,1 M y agua fríos. El secado sobre MgSO_4 y la evaporación *in vacuo* proporcionaron el hexadecandioato de succinimidil-terc-butilo, 2,02 g (79%).

10 [0378] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,84 (s, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,74 (p, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 18H).

Paso 3: ω -terc-butil-carboxi-pentadecanoil-L-glutamilamida

15 [0379] El hexadecandioato de succinimidil-terc-butilo (100 mg, 0,227 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con L-glutamilamida (37 mg, 0,25 mmol) y DIEA (58 μl , 0,34 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. El solvente se evaporó *in vacuo* y el producto crudo se disolvió en AcOEt y se lavó dos veces con HCl 0,2M, con agua y salmuera. El secado sobre MgSO_4 y la evaporación *in vacuo* proporcionaron la ω -terc-butil-carboxi-pentadecanoil-L-glutamilamida, 85 mg (80%).

20 [0380] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,98 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (amplio, 20H).

Paso 4: éster γ -succinimidílico de la ω -terc-butil-carboxi-pentadecanoil-L-glutamilamida

25 [0381] La ω -terc-butil-carboxi-pentadecanoil-L-glutamilamida (85 g, 0,181 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se trató con TSTU (65 g, 0,217 mmol) y DIEA (37 μl , 0,217 mmol) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se filtró y el producto filtrado se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó dos veces con HCl 0,1 M y agua fríos. El secado sobre MgSO_4 y la evaporación *in vacuo* proporcionaron el éster γ -succinimidílico de la ω -terc-butil-carboxi-pentadecanoil-L-glutamilamida, 91 mg (89%).

30 [0382] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,59 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,02-2,94 (dd, 2H), 2,84 (s, 4H), 2,71-2,58 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (amplio, 20H).

Paso 5: N^{B29} - ω -carboxi-pentadecanoil- γ -L-glutamilamida-insulina humana desB30

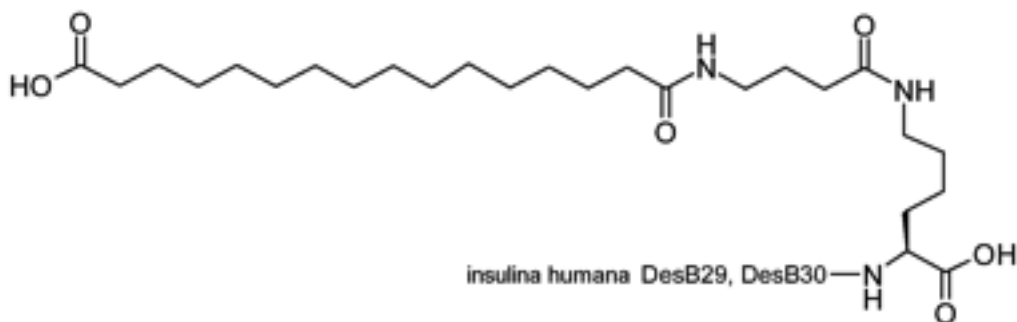
35 [0383] La insulina humana desB30 (500 mg, 0,088 mmol) se disolvió en Na_2CO_3 100 mM (5 ml, pH 10,2) a temperatura ambiente. El éster γ -succinimidílico de ω -terc-butil-carboxi-pentadecanoil-L-glutamilamida (57 mg, 0,105 mmol), se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se agregó subsecuentemente a la solución de insulina. Después de 30 minutos, se agregó metilamina 0,2 M (0,5 ml). El pH se ajustó por medio de HCl a 5,5 y el producto precipitado isoelectrónico se recolectó por medio de la centrifugación y se secó *in vacuo* para proporcionar 423 mg. El rendimiento de acoplamiento fue 42% (HPLC-FI, columna C4; Tampón A: MeCN al 10% en TFA al 0,1%-agua, Tampón B: MeCN al 80% en TFA al 0,1%-agua; gradiente de 20% a 90% de B en 16 minutos). El producto protegido se disolvió en TFA al 95% (12 ml), se dejó durante 30 minutos y se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en agua y se liofilizó.

45 [0384] La N^{B29} - ω -carboxi-pentadecanoil- γ -L-glutamilamida-insulina humana desB30 se purificó por medio de la HPLC-FI en una columna C4, tampón A: EtOH al 20% + TFA al 0,1%, tampón B: EtOH al 80% + TFA al 0,1%; gradiente de 15-60% de B, seguido por la HPLC en una columna C4, tampón A: Tris 10 mM + sulfato de amonio 15 mM en EtOH al 20%, pH 7,3, tampón B: EtOH al 80%, gradiente de 15-60% de B. Las fracciones recolectadas se desalinizaron en Sep-Pak^{MR} con acetonitrilo al 70% + TFA al 0,1%, se neutralizaron por la adición de amoníaco y se liofilizaron. El rendimiento no optimizado fue 50 mg, 12%. La pureza evaluada por medio de la HPLC fue >98%. CLEM 6102,8; $\text{C}_{274}\text{H}_{412}\text{N}_{66}\text{O}_{80}\text{S}_6$ requiere 6103,1.

Ejemplo 2

Síntesis de N^{B29} - ω -carboxi-pentadecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30

[0385]



[0386] Este compuesto se preparó a partir de ácido hexadecandioico y ácido γ -aminobutírico, en analogía al ejemplo 1.

[0387] Éster succinimidílico del ácido ω -terc-butil-carboxi-pentadecanoil- γ -amino-butírico

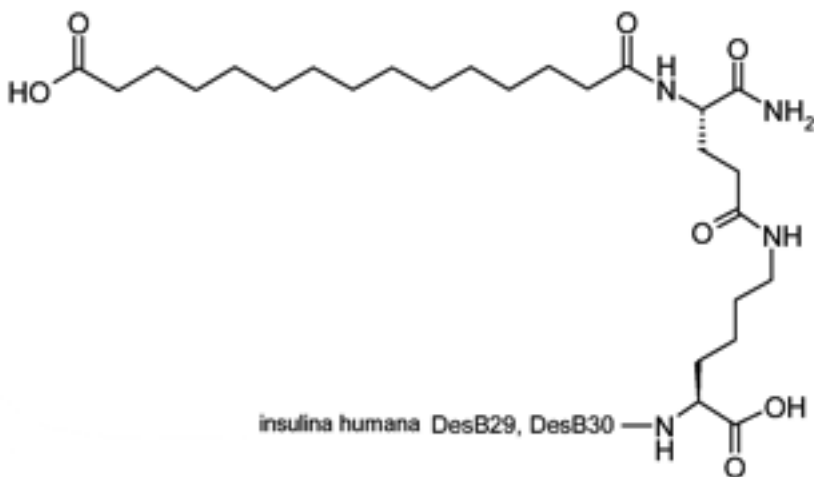
[0388] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,80 (m, 1H), 3,36 (dd, 2H), 2,84 (s, 4H), 2,65 (t, 2H), 2,21-2,13 (m, 4H), 1,99 (p, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,66-1,51 (m, 6H), 1,25 (br, 20H).

N^{B29} - ω -carboxi-pentadecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30 LCMS 6059,9; $\text{C}_{273}\text{H}_{411}\text{N}_{65}\text{O}_{79}\text{S}_6$ requiere 6060,1.

Ejemplo 3

Síntesis de N^{B29} - ω -carboxi-tetradecanoil- γ -L-glutamilamida-insulina humana desB30

[0389]



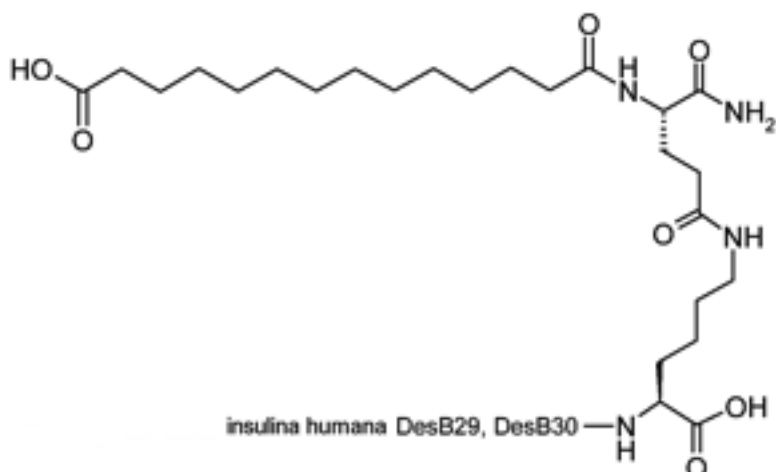
[0390] Este compuesto se preparó a partir de ácido pentadecandioico y L-glutamilamida en analogía al ejemplo 1.

[0391] LCMS 6088,2; $\text{C}_{273}\text{H}_{410}\text{N}_{66}\text{O}_{80}\text{S}_6$ requiere 6089,1.

Ejemplo 4

Síntesis de N^{B29} - ω -carboxi-tridecanoil- γ -L-glutamilamida-insulina humana desB30

[0392]



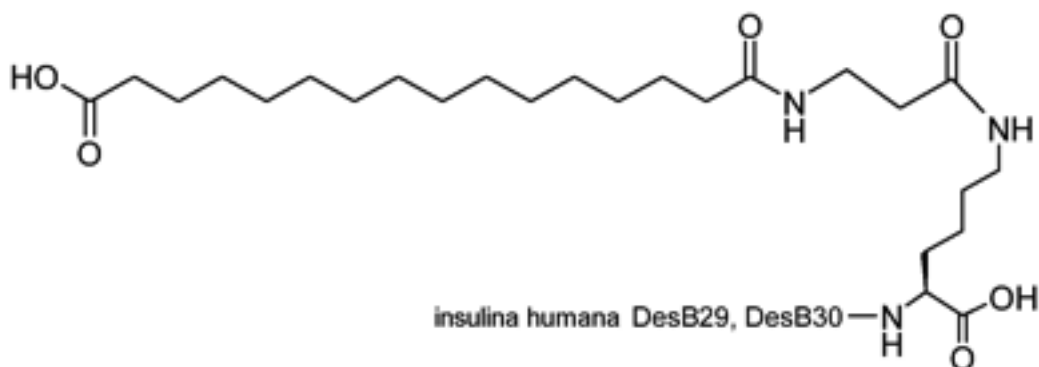
[0393] Este compuesto se preparó a partir de ácidotetradecandioico y L-glutamilamida en analogía al ejemplo 1.

[0394] LCMS 6075,3; $C_{272}H_{408}N_{66}O_{80}S_6$ requiere 6075,1.

Ejemplo 5

Síntesis de N^εB²⁹-ω-carboxi-pentadecanoil-β-alanilo-insulina humana desB30

[0395]



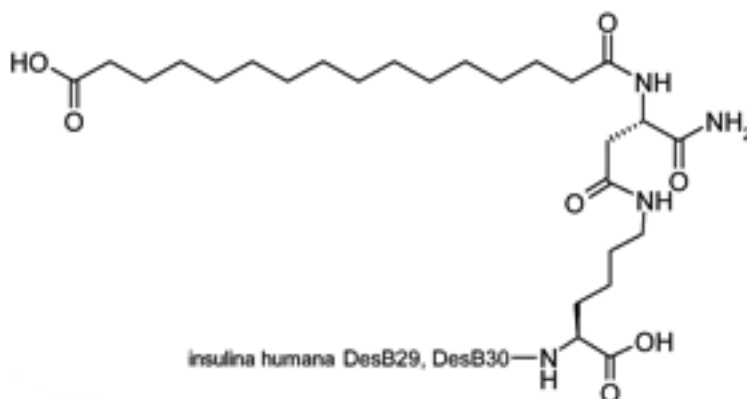
[0396] Este compuesto se preparó a partir de ácido hexadecandioico y β-alanina en analogía al ejemplo 1.

[0397] LCMS 6044,8; $C_{272}H_{409}N_{65}O_{79}S_6$ requiere 6046,1.

Ejemplo 6

Síntesis de N^εB²⁹-ω-carboxi-pentadecanoil-γ-L-aspartilamida-insulina humana desB30

[0398]



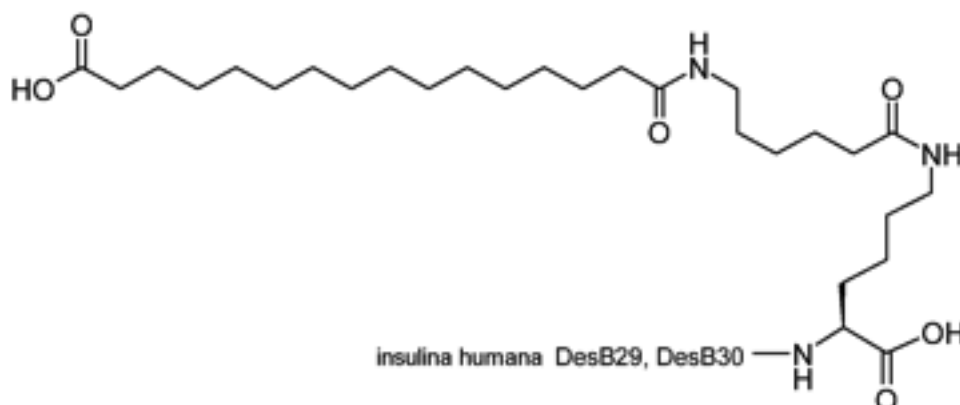
[0399] Este compuesto se preparó a partir de ácido hexadecandioico y L-aspartilamida en analogía al ejemplo 1.

5 [0400] LCMS 6088,8; $C_{273}H_{410}N_{66}O_{80}S_6$ requiere 6089,1.

Ejemplo 7

Síntesis de N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-ε-aminohexanoil-insulina humana desB30

10 [0401]



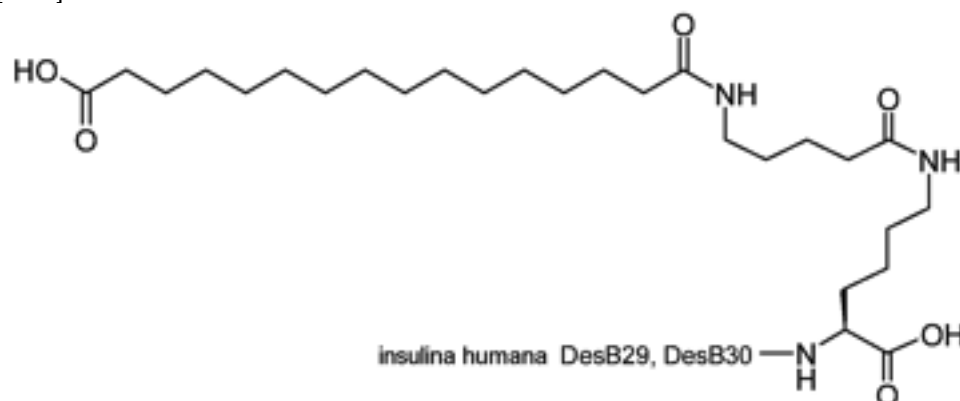
[0402] Este compuesto se preparó a partir de ácido hexadecandioico y ácido ε-amino-hexanoico en analogía al ejemplo 1.

15 [0403] LCMS 6086,1; $C_{275}H_{415}N_{65}O_{79}S_6$ requiere 6088,1.

Ejemplo 8

Síntesis de N^{εB29}-ω-carboxi-pentadecanoil-δ-aminopentanoil-insulina humana desB30

20 [0404]



[0405] Este compuesto se preparó a partir de ácido hexadecandioico y ácido δ -amino-pentanoico en analogía al ejemplo 1.

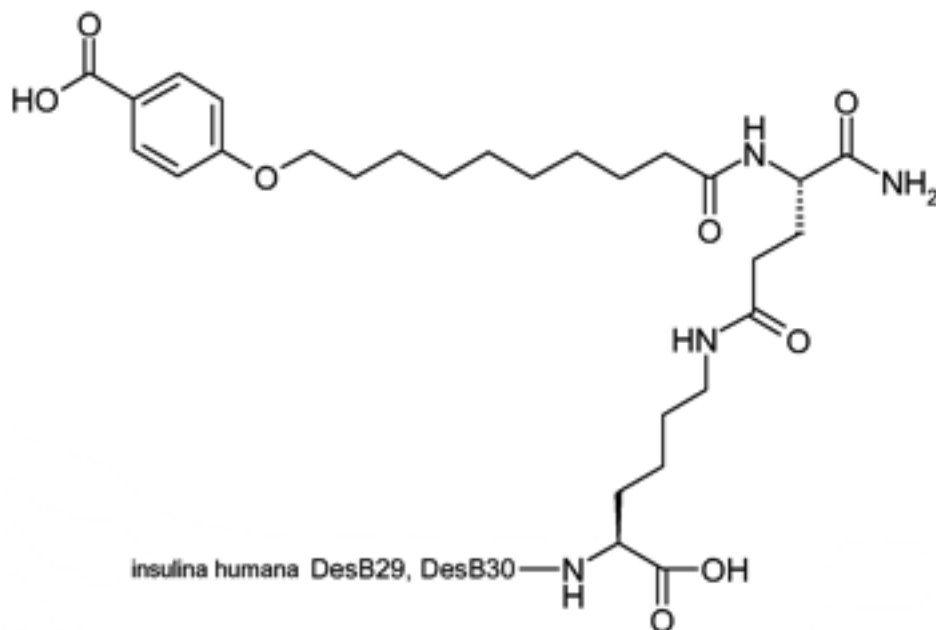
[0406] LCMS 6074,2, $C_{274}H_{413}N_{65}O_{79}S_6$ requiere 6074,1.

5

Ejemplo 9

Síntesis de N^{B29}-10-(4-carboxifenoxi)-decanoil- γ -L-glutamilamida-insulina humana desB30

10 [0407]



Paso 1: Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-benzoico

15

[0408] El ácido 4-hidroxi-benzoico (3 g, 21,7 mmol) se agitó en tolueno (35 ml, secado sobre tamices moleculares). La solución se calentó a 80°C bajo N_2 y se agregó di-terc-butil-acetal de *N,N*-dimetilformamida (10,42 mL, 43,4 mmol) durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora y 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se lavó con agua, dos veces con $NaHCO_3$ saturado y $NaCl$ saturado (15 ml cada una), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir un aceite color amarillo (2,77 g). El producto se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea (380 g de sílice, eluyente: AcOEt/heptano 4:6 (2 L) y AcOEt/heptano 1:1 700 mL) para producir cristales color blanco (2,07 g, rendimiento del 49%).

20

[0409] HPLC-MS m/z: 217 ($M+23$).

25

[0410] 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7,90 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,10 (s, 1H), 1,59 (s, 9H).

Paso 2: Éster terc-butílico del ácido 4-(9-metoxycarbonilnoniloxi)benzoico

30

[0411] El éster terc-butílico del ácido 4-hidroxibenzoico (500 mg, 2,57 mmol) y el éster metílico del ácido 10-bromodecanoico (683 mg, 2,57 mmol) se disolvieron en acetonitrilo y se agregó K_2CO_3 (712 mg, 5,15 mmol). La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el producto filtrado se concentró bajo vacío. El residuo resultante se disolvió en AcOEt (50 ml) y agua (25 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir un aceite incoloro (874 mg, rendimiento del 90%).

35

[0412] HPLC-MS m/z: 402 ($M+23$).

[0413] 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7,92 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,31 (t, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,23-1,40 (amplio, 8H).

40

Paso 3: Éster terc-butílico del ácido 4-(9-carboxinoniloxi)benzoico

[0414] El éster terc-butilico del ácido 4-(9-metoxycarbonilnoniloxi)benzoico (858 mg, 2,27 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se agregó NaOH 1 N (2,27 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. Se agregó AcOEt (40 mL) y HCl 1 N (2,38 ml) en agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo vacío para producir un sólido color blanco (781 mg, rendimiento del 95%).

[0415] HPLC-MS m/z: 387 (M+23).

[0416] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7,92 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,73-1,84 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,24-1,39 (amplio, 8H).

Paso 4: Éster terc-butilico del ácido 4-[9-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxycarbonil)noniloxi]-benzoico

[0417] El éster terc-butilico del ácido 4-(9-carboxinoniloxi)benzoico (779 mg, 2,14 mmol) se disolvió en THF (15 mL) y se agregó DIEA (366 µl, 2,14 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se colocó bajo nitrógeno y se agregó HSTU. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 16 horas. La muestra se concentró bajo vacío y se agregó AcOEt (40 ml). La mezcla se lavó con HCl 0,2 N (2 x 25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo vacío para producir un sólido color ligeramente amarillo. El sólido se recrystalizó a partir de AcOEt para producir un polvo color blanco (276 mg, rendimiento del 28%). El licor madre se concentró para producir un residuo cristalino (430 mg, rendimiento del 43%). Datos para el polvo color blanco:

[0418] HPLC-MS m/z: 484 (M+23).

[0419] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7,93 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,61 (t, 2H), 1,67-1,88 (m, 4H), 1,58 (s, 11H, 9H teórico + agua), 1,27-1,52 (m, 10H).

Paso 5: Éster terc-butilico del ácido 4-[9-((S)-1-carbamoil-3-carboxipropilcarbamoil)noniloxi]benzoico

[0420] El éster terc-butilico del ácido 4-[9-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxycarbonil)noniloxi]benzoico (200 mg, 0,433 mmol) se agitó en DMF (2 mL) y se agregó H-Glu-NH₂ (63 mg). La mezcla no homogénea se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis de LC/MS indicó que la reacción no había llegado a su consumación. Se agregó H-Glu-NH₂ (20 mg) y más de DMF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La muestra se concentró bajo vacío y se agregó AcOEt (50 ml). La solución se agregó con HCl 0,2 N (2 x 25 ml) y agua (25 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo vacío para producir un sólido color blanco (180 mg, rendimiento del 86%).

[0421] HPLC-MS m/z: 493 (M+1).

Paso 6: Éster terc-butilico del ácido 4-[9-((S)-1-carbamoil-3-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxycarbonil)-propilcarbamoil)noniloxi]benzoico

[0422] La activación de HSTU se realizó de manera similar a aquella descrita para el éster terc-butilico del ácido 4-[9-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxycarbonil)noniloxi]benzoico. El producto se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea (AcOE:heptano 1:1 y AcOEt) para producir 18 mg.

[0423] HPLC-MS m/z: 590 (M+1).

Paso 7: N^{B29}-10-(4-carboxifenoxi)decanoil-γ-L-glutamilamida-insulina desB30

[0424] La insulina desB30 (126 mg, 0,022 mmol) se disolvió al agregar Na₂CO₃ 100 mM (1,5 mL) y acetonitrilo (1,5 mL) en un matraz de fondo redondo con capacidad para 10 ml. El éster terc-butilico del ácido 4-[9-((S)-1-carbamoil-3-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxycarbonil)propilcarbamoil)-noniloxi]-benzoico (14 mg, 0,022 mmol) se agregó en acetonitrilo (750 µL) y se agregó Na₂CO₃ (750 µL) de manera que la solución final fue Na₂CO₃ 100 mM/acetonitrilo 50:50. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se transfirió a un tubo de centrifuga con capacidad para 15 ml, lavando con agua Milli-Q (6 ml). La solución se enfrió sobre hielo y el pH se ajustó a 5,1 por medio de la adición de HCl 1 N, lo cual condujo la precipitación. El tubo se centrifugó a 5000 rpm durante 10 minutos a 10°C. El solvente se decantó del sólido. El TFA/agua 95:5 (2,5 ml) se agregó al sólido. La solución se vertió en un matraz de fondo redondo, lavando con más TFA/agua 95:5 (2,5 ml). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. Se agregó DCM y se retiró dos veces y el matraz se colocó bajo vacío a temperatura ambiente. El producto se purificó por medio de la HPLC preparativa (columna C18, acetonitrilo/agua/TFA al 0,05%). Las fracciones relevantes se acumularon (dos lotes) y se diluyeron 1:1 con agua. Las soluciones se enfriaron sobre hielo y la precipitación se indujo al ajustar el pH a aproximadamente 5 con NaOH 1 N. Las muestras se centrifugaron (5000 rpm, 10 minutos, 5°C). El líquido se decantó y los gránulos se liofilizaron para producir un sólido color blanco (22 mg + 12 mg).

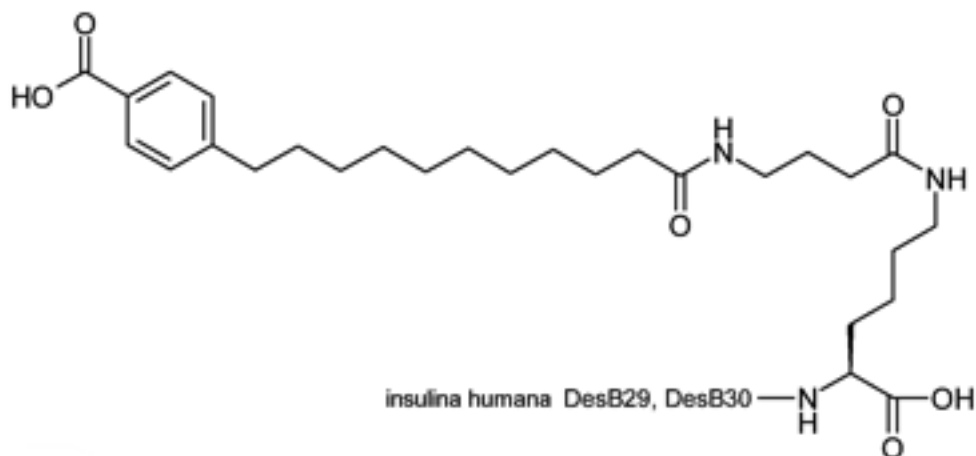
[0425] MALDI-MS (ácido alfa-ciano-4-hidroxicinámico) m/z: 6128,7 (M = 6125,1).

[0426] HPLC-MS m/z: 1532,8 ((M+4)/4 = 1532,2).

Ejemplo 10

Síntesis de la N^{B29}-4-[11-(4-carboxifenil)-undecanoilamino]butirilo-insulina humana desB30

[0427]

Paso 1: Éster terc-butílico del ácido 4-yodobenzoico

[0428] El ácido 4-yodobenzoico (10 g, 40,3 mmol) se disolvió en tolueno seco (100 ml, secado sobre tamices moleculares). La solución se calentó a 70°C bajo un flujo de nitrógeno. Una solución de di-terc-butil-acetal de *N,N*-dimetilformamida (24,6 g, 121 mmol) en tolueno (25 mL) se agregó durante aproximadamente 30 minutos. La reacción se mezcló durante 16 horas. En algún punto falló la unidad de calentamiento, de manera que la reacción se enfrió de 70°C a temperatura ambiente. La solución se calentó a 70°C y se mezcló durante 5 horas. La muestra se concentró bajo vacío y se agregó AcOEt (400 ml). La solución entonces se lavó con NaHCO₃ saturado/agua 1:1 (150 ml) y NaHCO₃ saturado, agua y NaCl saturado (75 mL cada uno). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró bajo vacío para producir un aceite color marrón claro.

[0429] HPLC-MS m/z: 327 (M+23).

[0430] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,77 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 1,58 (s, 9H).Paso 2: Éster metílico del ácido 11-yodoundecanoico

[0431] El éster metílico del ácido 11-bromo-undecanoico (20,2 g, 72,3 mmol) se disolvió en acetona (200 ml). Se agregó yoduro de sodio (54 g, 361 mmol) y la reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, las sales se filtraron. El producto filtrado se concentró bajo vacío y se agregó agua (200 ml). La solución se extrajo con AcOEt (2 x 100 ml) agregando algo de NaCl saturado para ayudar en la separación de fases. Los extractos orgánicos se acumularon y se lavaron con agua (100 ml) más un NaCl poco saturado y NaCl saturado (50 mL). Se secaron sobre MgSO₄. La solución fue de color rojo-anaranjado. Se agregaron tres cucharaditas de carbón vegetal activado. Después del mezclado, la solución se filtró a través de un lecho de celite^{MR}. El producto filtrado se concentró bajo vacío para producir un aceite color amarillo claro (20,96 g, 89%).

[0432] HPLC-MS m/z: 327 (M+1).

[0433] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,67 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,74-1,89 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 2H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,28 (amplio, 10H).Paso 3: Éster terc-butílico del ácido 4-(10-metoxycarbonildecil)benzoico

[0434] Toda la cristalería se secó antes del uso. El THF se secó sobre tamices moleculares. Se agregó LiCl a 150°C durante 1 hora, luego se almacenó en una botella cerrada. Todas las soluciones de reacción se hicieron bajo nitrógeno y las soluciones se transfirieron por vía de una jeringa. El éster terc-butílico del ácido 4-yodobenzoico (1,2 g, 3,95 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y se enfrió a -30°C. Se agregó cloruro de isopropil-magnesio (4,34 mmol, 2M en THF) durante 5 minutos y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente entre -18°C a -25°C. La solución se enfrió a -22°C y luego se agregó una mezcla de CuCN (0,389 g, 4,34 mmol) y LiCl (0,368 g, 8,68 mmol) en THF (4,2 ml). El recipiente de reacción se retiró del enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente (aproximadamente 10 minutos). Se agregó trimetilfosfito (0,95 mL) y después de la agitación durante 5 minutos a

temperatura ambiente, se agregó una solución de éster metílico del ácido 11-yodoundecanoico (1,0 g, 3,16 mmol) en THF (3 ml). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó NH₄Cl saturado (3 ml) y la solución se vertió en agua (60 mL). La solución se extrajo con AcOEt (3 x 35 ml). Los extractos orgánicos se acumularon y se lavaron con agua (30 mL) utilizando NaCl algo saturado para ayudar en la separación de fases. El solvente se retiró bajo vacío para producir un residuo bifásico. Se agregó AcOEt (aproximadamente 2 ml) y el matraz se remolineó suavemente. No todo el residuo espeso color blanco se disolvió. La fracción la cual se disolvió se agregó a una columna de sílice (50 g) y se eluyó con AcOEt: heptano 1:11. Las fracciones apropiadas se concentraron bajo vacío para producir un aceite (1,25 g). El aceite se disolvió en acetona (30 mL) y se agregó piperidina (1 mL). Se agregó NaI (0,8 g) y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró bajo vacío y se dividió entre AcOEt (50 mL) y HCl 1 N (25 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo vacío para producir un aceite incoloro (1,1 g). El producto se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea (eluyente:AcOE:heptano 1:11, 150 g de sílice) para producir un aceite incoloro (0,72 g, 61%).

[0435] HPLC-MS m/z: 399 (M+23).

[0436] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,90 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,48-1,70 (m, 13H), 1,27 (amplio, 12H).

Paso 4: Éster terc-butílico del ácido 4-(10-carboxidecil)benzoico

[0437] El compuesto se preparó en forma análoga al procedimiento utilizado en la preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(9-carboxinonilo)benzoico para producir un sólido color blanco. (0,68 g).

[0438] HPLC-MS m/z: 385 (M+23).

[0439] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,90 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,53-1,71 (m, 13H), 1,28 (amplio, 12H).

Paso 5: Éster terc-butílico del ácido 4-[10-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxycarbonil)decil]benzoico

[0440] El compuesto se preparó en forma análoga al procedimiento utilizado en la preparación del éster terc-butílico del ácido 4-[9-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxycarbonil)nonilo]benzoico.

[0441] HPLC-MS m/z: 482 (M+23).

[0442] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 2,76-2,93 (m, 4H), 2,54-2,68 (m, 2H), 1,67-1,81 (M, 2H), 1,52-1,66 (m, 11H), 1,35-1,43 (M, 2H), 1,19-1,35 (amplio, 10H).

Paso 6: Éster terc-butílico del ácido 4-[10-(3-carboxi-propilcarbamoil)decil]benzoico

[0443] El éster terc-butílico del ácido 4-[10-(2,5-diopirrolidin-1-iloxycarbonil)decil]benzoico (300 mg, 0,65 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) y ácido 4-amino-butírico (67 mg, 0,65 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas bajo nitrógeno. El solvente se retiró bajo vacío y se agregó AcOEt (35 ml). La solución se lavó con HCl 0,2 N y agua (15 ml de cada uno). Se agregó NaHCO₃ saturado (no propuesto) a la fase orgánica. Se agregó DCM (50 ml). Algo de la fase orgánica se retiró y se agregó DCM (100 ml) a la fase acuosa y se dejó reposar durante toda la noche. La mezcla se enfrió sobre hielo y el pH se ajustó a 1,9 con HCl 4 N. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo vacío para producir un aceite (220 mg, rendimiento del 76%).

[0444] HPLC-MS m/z: 470 (M+23).

[0445] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 5,79 (amplio, 1H), 3,27-3,40 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,18 (t, 2H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 13H), 1,35-1,43 (M, 2H), 1,17-1,36 (amplio, 12H).

Paso 7: Éster terc-butílico del ácido 4-[10-[3-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxycarbonil)propilcarbamoil]decil]-benzoico

[0446] El compuesto se preparó en forma análoga al procedimiento utilizado en la preparación del éster terc-butílico del ácido 4-[9-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxycarbonil)nonilo]benzoico, pero se utilizó TSTU en lugar de HSTU. La precipitación (DCM/Heptano) produjo cristales color blanco (180 mg, rendimiento del 70%).

[0447] HPLC-MS m/z: 568 (M+23).

[0448] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 5,83 (amplio, 1H), 3,30-3,43 (m, 2H), 2,85 (amplio, 4H), 2,57-2,73 (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 1,92-2,07 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 13H), 1,18-1,36 (amplio, 12H).

Paso 8: N^{B29}-4-[11-(4-carboxifenil)undecanoilamino]-butiril-insulina humana desB30

[0449] El compuesto se preparó en forma análoga al procedimiento utilizado en la preparación del ejemplo 9 para producir 30 mg.

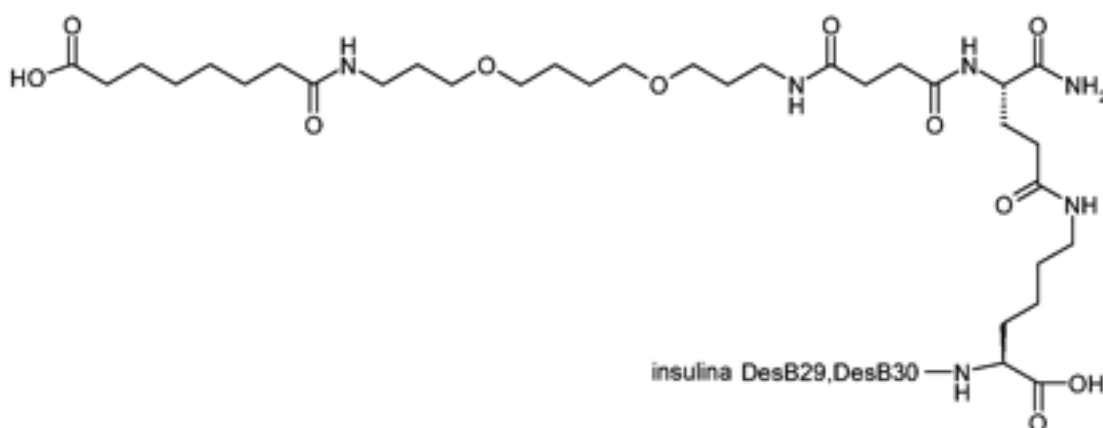
[0450] MALDI-MS (ácido alfa-ciano-4-hidroxicinámico) m/z: 6067 (M = 6080, el estándar de referencia (M=5706) mostró M-13).

[0451] HPLC-MS m/z: 1520,9 ((M+4)/4 = 1521).

Ejemplo 11

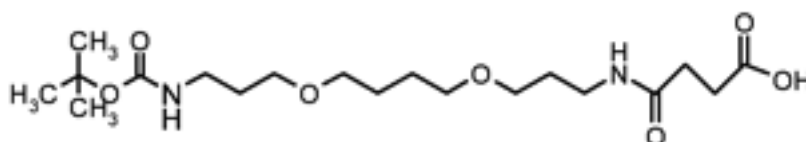
Síntesis de la N^{B29}-(3-(3-{4-[3-(7-carboxiheptanoilamino)propoxi]butoxi}propilcarbamoil)-propionil-γ-glutamilamida)-insulina humana desB30

[0452]



Paso 1: Ácido N-{3-[4-(3-terc-butoxicarbonilaminopropoxi)-butoxil-propil]succinámico

[0453] 123-0000-3007



[0454] La 1-(terc-butoxicarbonilamino)-4,9-dioxa-12-dodecanamina (5,0 g, 16,45 mmol) se disolvió en THF (30 mL), se agregó anhídrido succínico (1,81 g, 18,1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas y se agitó subsecuentemente a temperatura ambiente durante toda la noche.

[0455] La mezcla se evaporó a sequedad y se agregó EtAc (50 mL).

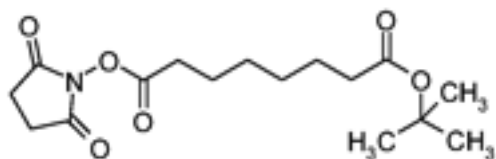
[0456] La fase de EtAc se lavó con HCl (0,1 M) 3 veces, se secó con MgSO₄ y subsecuentemente la fase orgánica se evaporó a sequedad lo cual proporcionó 5,86 g (88%) de un aceite espeso.

[0457] LCMS: Rt 2,86 minutos; m/z (M+1) 405. Calculado: 405.

[0458] Este producto se utilizó sin purificación adicional.

Paso 2: Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del éster terc-butílico del ácido octanodioico

[0459]



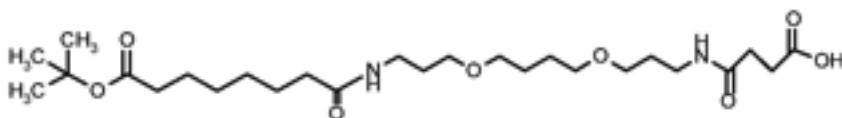
[0460] El éster mono-terc-butílico del ácido octanodioico (3,14 g, 13,63 mmol) se disolvió en THF (100 mL). Se agregó TSTU (4,9 g, 16,3 mmol) y el pH se ajustó a 8,5 con DIPEA (2,85 mL).

5 [0461] La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante toda la noche, se evaporó a sequedad, se disolvió en EtAc (50 mL) y se extrajo subsecuentemente 2 veces con HCL (0,1 M). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó dando por resultado un aceite color ligeramente amarillo (5 g, que contenía pequeñas cantidades de solvente).

10 [0462] LCMS: Rt 6,56 minutos; m/z (M+1) 328. Calculado: 328.

Paso 3: Éster terc-butílico del ácido 7-(3-{4-[3-(3-carboxipropionilamino)propoxi]butoxi}propilcarbamoil)-heptanoico

[0463] 123-0000-3012



15 [0464] El ácido N-{3-[4-(3-terc-butoxicarbonilaminopropoxi)-butoxi]-propil}succinámico (4,60 g, 11,37 mmol) se agitó con TFA (20 mL) a temperatura ambiente durante 60 minutos, después de la evaporación el residuo se eliminó con DCM (30 mL x2) y se evaporó a sequedad.

20 [0465] El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (30 mL) y se agregó éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del éster terc-butílico del ácido octanodioico (4,46 g, 13,6 mmol) en DMF (20 mL).

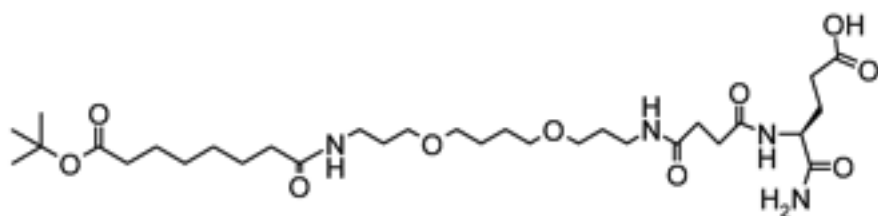
25 [0466] El pH se ajustó a 8,5 con DIPEA y la mezcla se agitó durante toda la noche bajo nitrógeno. La mezcla se evaporó subsecuentemente a sequedad y se disolvió de nuevo en EtOAc (50 mL). La fase de EtOAc se extrajo x3 con HCl (0,1 M), la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó dando por resultado un aceite cristalino color ligeramente amarillo (6,5 g, contenido de residuos de solvente).

30 [0467] LCMS: Rt 4,31 minutos; m/z (M+1) 517. Calculado: 517.

[0468] El producto crudo se utilizó para la reacción adicional sin purificación adicional.

Paso 4: Éster terc-butílico del ácido 7-[3-(4-[3-[3-((S)-1-carbamoil-3-carboxipropilcarbamoil)propionilamino]-propoxi]butoxi)propilcarbamoil]-heptanoico

35 [0469] 0123-0000-3078



40 [0470] El éster terc-butílico del ácido 7-(3-{4-[3-(3-carboxipropionilamino)propoxi]butoxi}propilcarbamoil)-heptanoico (2,4 g), el producto crudo del paso 3 se disolvió en THF (60 mL), se agregó TSTU (2,11 g, 6,97 mmol) junto con DMF (10 mL), el pH se ajustó a 8,2 con DIPEA (0,8 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche bajo nitrógeno.

45 [0471] La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc el cual se extrajo con HCl (0,1 M) 3 veces. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el producto filtrado se evaporó para proporcionar 3,2 g de un aceite.

[0472] LCMS: Rt 4,57 minutos; m/z 614, que corresponde al ácido activado.

[0473] Este producto crudo se disolvió en acetonitrilo (40 mL) y se agregó amida del ácido L-glutámico (0,6 g, 4,1 mmol) junto con DMF (5 mL), el pH se ajustó a 8,2 con DIPEA (1,4 mL).

[0474] La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, la filtración seguida por la evaporación proporcionó un aceite espeso color amarillo.

[0475] Este se extrajo entre EtOAc y HCl (0,1 M) como se reportara anteriormente y la capa seca, resultante de EtOAc proporcionó 1,66 g de producto crudo con la evaporación.

[0476] LCMS: Rt 3,62 minutos; m/z (M+1) 645. El producto crudo se purificó por medio de la HPLC preparativa utilizando acetonitrilo/agua/TFA al 0,1% como eluyente en una columna C18 (Jones, Kromasil RP18 5 μ m 15x225 mm). Gradiente: 0,0-10,0 minutos, 35% de acetonitrilo A; 10,0 - 30,0 minutos 35-90% de A; El producto se recolectó en fracciones de 16-18 minutos. Las fracciones combinadas se evaporaron generando el producto deseado (1,0 g). LCMS: Rt 3,59 minutos; m/z (M+1) 645, calculado 645.

Paso 5: N^{B29}-(3-(3-{4-[3-(7-carboxiheptanoil-amino)propoxi]butoxi}propilcarbamoil)-propionil- γ -L-glutamamida)-insulina humana desB30

[0477] El éster terc-butílico del ácido 7-[3-(4-{3-[3-((S)-1-carbamoil-3-carboxipropilcarbamoil)propionilamino]-propoxi]butoxi}-propilcarbamoil)]heptanoico del paso 4 (1,0 g, 1,55 mmol) se disolvió en THF (20 mL), se agregó TSTU (0,51 g, 1,7 mmol) y el pH se ajustó a >8 con DIPEA (0,27 mL).

[0478] La mezcla se agitó durante toda la noche bajo nitrógeno. La evaporación seguida por la extracción entre EtOAc y HCl (0,1 M), el secado de la fase orgánica (MgSO₄) seguido por la evaporación a sequedad proporcionaron 21 mg de aceite, LCMS: Rt. 4,34 minutos, m/z 742.

[0479] Este producto crudo se disolvió en acetonitrilo (10 mL), el pH se ajustó a 8 con Na₂CO₃ (0,1 M) y se agregó a una solución de insulina humana desB30 (1 g) disuelta en una solución de Na₂CO₃ (15 mL, pH 10,2).

[0480] La mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego el pH se ajustó a 5,4 por medio de HCl (2M) dando por resultado la precipitación. La mezcla se filtró, el producto filtrado se secó por congelamiento y el producto precipitado se secó in vacuo durante toda la noche.

[0481] Ambas fracciones se purificaron en Gilson^{MR} utilizando acetonitrilo/agua/TFA al 0,1% como eluyente en una columna C18 (Jones, Kromasil RP18 5 μ m 15x225 mm).

[0482] Gradiente: 0,0-5,0 minutos 35% de acetonitrilo (A); 5,0 - 25,0 minutos 35-90% de A; El producto se recolectó en fracciones de 12-15 minutos. Las fracciones combinadas se evaporaron, se disolvieron de nuevo en agua y se secaron por congelamiento produciendo 27 mg del producto deseado.

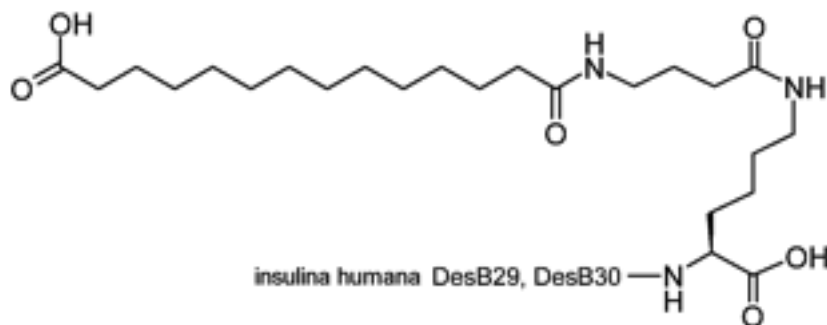
[0483] LCMS: Rt. 7,76 minutos, m/z 1570

[0484] MALDI-MS (ácido sinapínico): 6277; C₂₈₀H₄₂₂N₆₈O₈₄S₆ requiere 6277.

Ejemplo 12

Síntesis de N^{B29}- ω -carboxi-tridecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30

[0485]

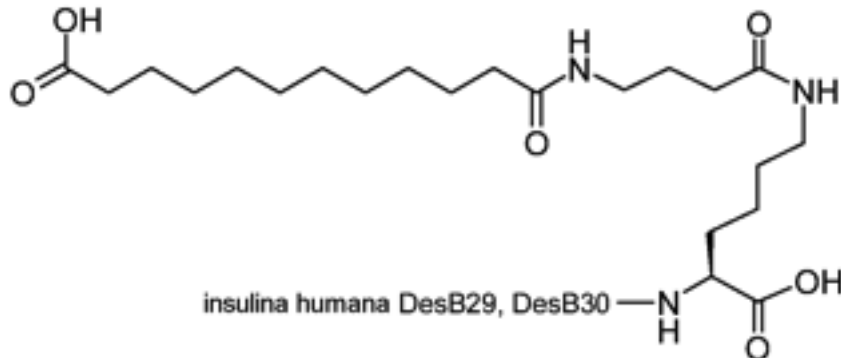


[0486] Este compuesto se preparó a partir de ácido tetradecandioico y ácido γ -amino-butírico en analogía al ejemplo 1.

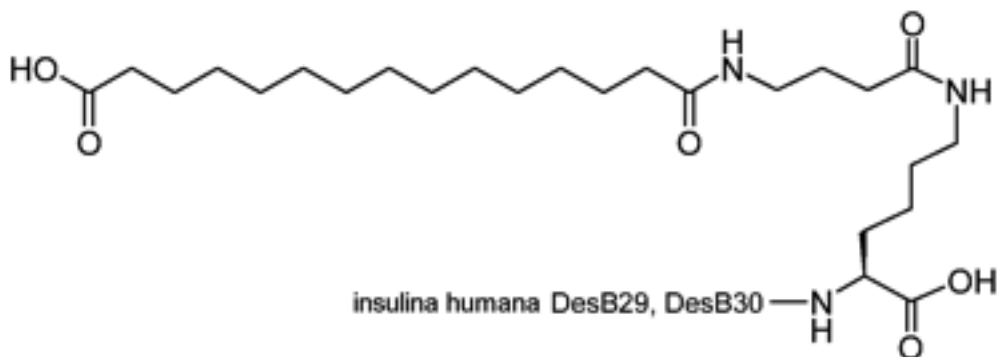
[0487] LCMS 6032,1, C₂₇₁H₄₀₇N₆₅O₇₉S₆ requiere 6032,0.

Ejemplo 13**Síntesis de N^{B29}-ω-carboxi-undecanoil-δ-amino-butanoil-insulina humana desB30**

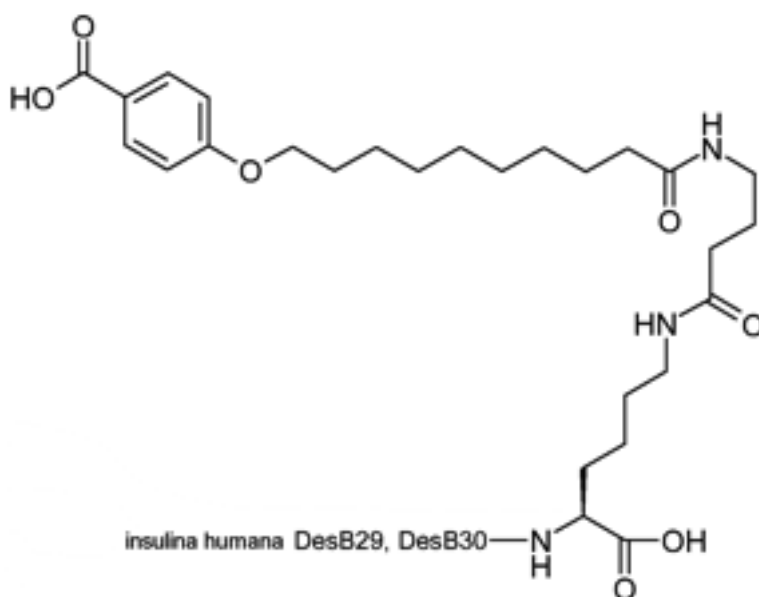
[0488]

[0489] Este compuesto se preparó a partir de ácido dodecandioico y ácido γ -amonobutírico en analogía al ejemplo 1.[0490] LCMS 6003,8, C₂₆₉H₄₀₃N₆₅O₇₉S₆ requiere 6004,0.**Ejemplo 14****Síntesis de N^{B29}-ω-carboxi-tetradecanoil-γ-amino-butanoil-insulina humana desB30**

[0491]

[0492] Este compuesto se preparó a partir de ácido pentadecandioico y ácido γ -aminobutírico en analogía al ejemplo 1.[0493] LCMS 6045,6, C₂₇₂H₄₀₉N₆₅O₇₉S₆ requieres 6046,1.**Ejemplo 15****Síntesis de N^{B29}-{4-[10-(4-carboxi-fenoxi)-decanoilamino]-butirilo}-insulina desB30**

[0494]



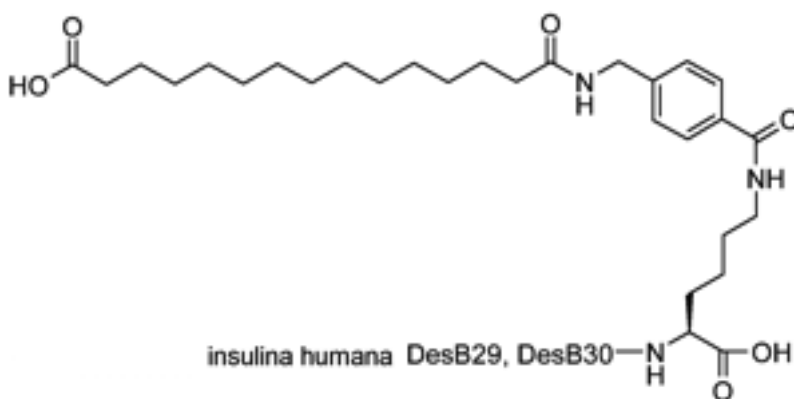
[0495] Este compuesto se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido 4-(9-metoxicarbonilnoniloxy)benzoico en analogía a los ejemplos 9 y 10.

5 [0496] LCMS: 6095,6, $C_{276}H_{409}N_{65}O_{79}S_6$ requiere 6094,1.

Ejemplo 16

Síntesis de N^{B29}-{4-[(14-carboxi-tetradecanoilamino)-metil]-benzoil}-insulina desB30

10 [0497]



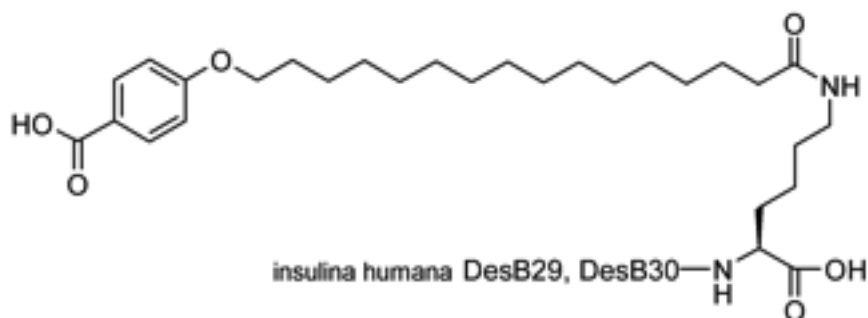
15 [0498] Este compuesto se preparó a partir de ácido 4-aminometilbenzoico en analogía al ejemplo 1.

[0499] LCMS: 6082,0, $C_{275}H_{406}N_{66}O_{81}S_6$ requiere 6082,1.

Ejemplo 17

Síntesis de N^{B29}-[16-(4-carboxi-fenoxi)-hexadecanoil]-insulina desB30

20 [0500]



Paso 1: Éster metílico del ácido 16-bromohexadecanoico

[0501] El ácido 16-bromohexadecanoico (6 g, 17,9 mmol) se disolvió en metanol (35 mL), tolueno (100 mL) y trimetilortoformiato (20 mL). Se agregó Amberlyst 15 y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 16 horas a 55°C. La mezcla se concentró y se disolvió en metanol (aproximadamente 50 mL) y DCM (30 mL). La resina se filtró y el producto filtrado se concentró. El volumen se incrementó a aproximadamente 40 mL con metanol. El enfriamiento produjo cristales los cuales se filtraron, se lavaron con metanol frío y se secaron para producir cristales color blanco (5,61 g, rendimiento del 90%).

[0502] ¹H-NMR (DMSO, 300 MHz) 3,57 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,37 (m, 2H).

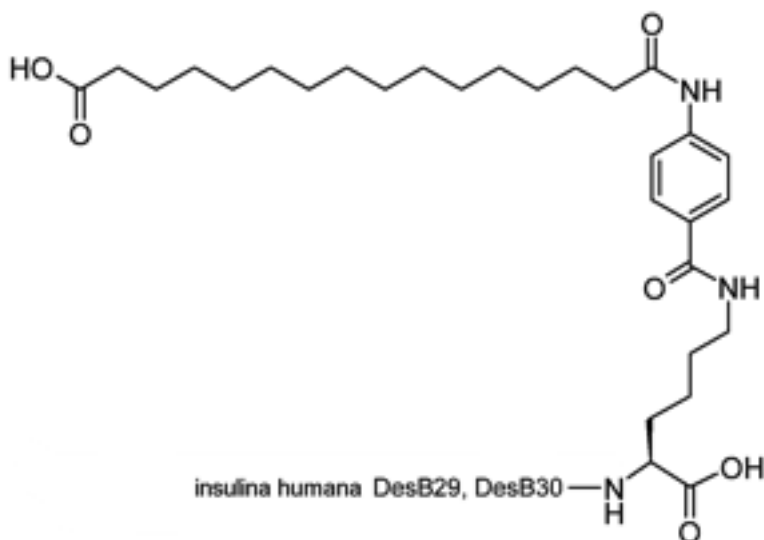
[0503] El resto de los pasos se realizó en analogía al ejemplo 9.

[0504] LCMS: 6081,2, C₂₇₆H₄₁₀N₆₄O₇₉S₆ requiere 6081,1.

Ejemplo 18

Síntesis de N^{6B29}-{4-[(15-carboxipentadecanoil-amino)benzoil]-insulina humana desB30

[0506]



Paso 1: Ácido 4-(15-terc-butoxicarbonil-pentadecanoilamino)benzoico

[0506] El ácido hexadecanoico de hexadecanoato de mono-terc-butilo (400 mg, 1,17 mmol) se disolvió en NMP (6 ml). Se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (223 mg, 1,17 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (156 mg, 1,17 mmol) y la mezcla se calentó a 50 grados celcius durante 90 minutos. Se agregó ácido 4-aminobenzoico (320 mg, 2,34 mmol) y DIEA (0,6 mL, 3,51 mmol) y la mezcla se agitó bajo un flujo de nitrógeno durante toda la noche. La mezcla se transfirió, se separó entre NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y éter dietílico (100 mL). Se agregó NaHSO₄ (50 mL, 10% en agua) y la fase orgánica se aisló, se secó (MgSO₄) y el solvente se retiró in vacuo. El producto crudo se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar el ácido 4-(15-terc-butoxicarbonilpentadecanoilamino)-benzoico.

[0507] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10,18 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,15 (t, 2H), 1,58 (t, 2H), 1,46 (t, 2H), 1,38 (s, 9H) m 1,31-1,20 (m, 20H).

Paso 2: Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del ácido 4-(15-terc-butoxicarbonil-pentadecanoilamino)-benzoico

[0508] El ácido 4-(15-terc-butoxicarbonilpentadecanoilamino)-benzoico (29 mg, 0,063 mmol) se convirtió al éster succinimidílico utilizando TSTU de manera similar a aquella descrita anteriormente.

[0509] HPLC-MS, m/z = 559 ($M+23$, $M+Na$).

Paso 3: N^{B29} -[4-[(15-carboxipentadecanoilamino)-benzoil]-insulina humana desB30

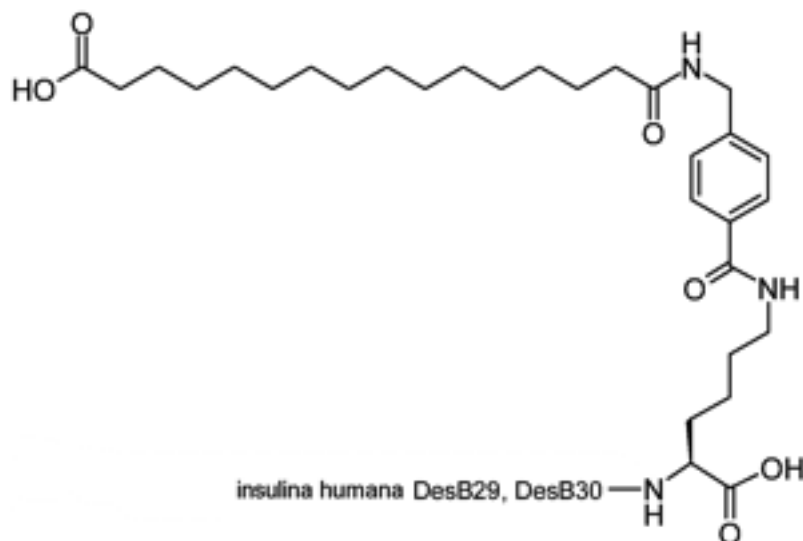
[0510] La insulina humana desB30 (355 mg, 0,062 mmol) se disolvió en DMSO (3,5 mL), se agregó trietilamina (0,622 mmol, 0,087 mL). El éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del ácido 4-(15-terc-butoxicarbonil-pentadecanoilamino)-benzoico (28,3 mg, 0,051 mmol) se disolvió en DMSO (0,5 mL y se agregó). La mezcla se agitó cuidadosamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se congeló por medio del enfriamiento con un baño de hielo y se agregó agua (7 mL) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente hasta que la mezcla congelada se había disuelto. El pH se ajustó a pH = 5,3 utilizando HCl 1 N y el producto precipitado se aisló por medio de una centrifuga, se lavó una vez con agua seguido por la centrifuga. Se agregó ácido trifluoroacético (15 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se vertió en éter dietílico (50 mL) mientras se mantenía en enfriamiento sobre un baño de hielo. El producto crudo se aisló por medio de una centrifuga y se disolvió en TRIS 10 mM + $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 15 mM en EtOH al 20%, pH 7,3 y se sujetó a la purificación en un purificador ÄKTA^{MR} empleando una HPLC de fase inversa, Jupiter 5269^{MR}, C4 250/20 mm, 15 μM , 300 Å. El tampón consistió en el tampón A TRIS 10 mM + $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 15 mM en EtOH al 20%, pH 7,3 y un tampón B de EtOH al 80%. El producto se eluyó con un gradiente de 15-60% de B con 8 ml/minuto. Las fracciones que contenían producto se recolectaron y el pH se ajustó a pH = 5,2. La N^{B29} -[4-[(15-carboxipentadecanoilamino)benzoil]-insulina humana desB30 se aisló por medio de centrifugas y se liofilizó.

[0511] LCMS: 6092,0, $\text{C}_{276}\text{H}_{409}\text{N}_{65}\text{O}_{79}\text{S}_6$ requiere 6094,1.

Ejemplo 19

Síntesis de N^{B29} -(4-[(15-carboxi-pentadecanoil-amino)-metil]-benzoil)-insulina desB30

[0512]



Paso 1: Ácido 4-[(15-terc-butoxicarbonilpentadecanoilamino)metil]benzoico

[0513] El éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del éster terc-butilico del ácido hexadecanodioico (370 mg, 0,842 mmol) se disolvió en NMP (8 mL), se agregó ácido 4-aminometil-benzoico (127,2 mg, 0,842 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, seguida por el calentamiento durante 2 horas a 50 grados celcius. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua. El producto aislado por medio de la filtración se secó y se utilizó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

[0514] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) (señales seleccionadas) δ : 7,88 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,31 (d, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,23 (s amplio, 2H), 1,38 (S, 9H).

[0515] HPLC-MS: $m/z = 498$ (M+Na).

Paso 2: N^{6B29}-{4-[(15-carboxi-pentadecanoilamino)-metil]-benzoil}-insulina desB30

[0516] El ácido 4-[(15-terc-butoxicarbonilpentadecanoilamino)metil]benzoico se convirtió al éster succinimidílico y se hizo reaccionar con la insulina humana DesB30 de manera similar a aquella descrita anteriormente. El producto se purificó en un purificador ÄKTA^{MR} empleando una HPLC de fase inversa, Jupiter 5269^{MR}, C4 250/20 mm, 15 μ M, 300 Å. El tampón consistió en el tampón A TRIS 10 mM + (NH₄)₂SO₄ 15 mM en EtOH al 20%, pH 7,3 y un tampón B de EtOH al 80%. El producto se eluyó con un gradiente de 15-60% de B con 8 ml/minuto. Seguido por la purificación con HPLC-FI en Waters Prep LC2000^{MR}, en una columna C18, 5cmx20cm, flujo 20 ml/minuto utilizando acetonitrilo/agua gradiente de 36-42% que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y se liofilizaron. Al material liofilizado se agregó agua (7,2 mL) y el pH se ajustó a 8,98 con NaOH 1 N+0,1 N. El pH se ajustó nuevamente a 5,2-5,5 con HCl 0,1 N. El producto se precipitó, se aisló por medio de una centrifuga y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título.

[0517] LCMS: 6108,0, C₂₇₇H₄₁₁N₆₅O₇₉S₆ 6108,1.

Ejemplo 20:

Hidrofobicidad, afinidad hacia albúmina, autoasociación y miscibilidad de insulinas de acción prolongada y acción corta

Análisis de propiedades de autoasociación de los derivados de insulina de la invención

[0518] La capacidad de los derivados de insulina de la invención para autoasociarse en complejos grandes pero solubles se analiza utilizando la cromatografía de exclusión de tamaño (SEC, por sus siglas en inglés):

Columna:	Superose TM 6 PC 3,2/30, CV = 2,4 ml (Amerham Biosciences)
Temperatura:	37°C
Tampón de SEC:	NaCl 140 mM, TrisHCl 10 mM, NaN ₃ al 0,01%, pH 7,5
Volumen de inyección:	20 μ l
Flujo:	0,05 ml/minuto
Tiempo de conducción:	60 minutos y equilibrio de 100 minutos adicionales

[0519] Para este análisis, los derivados de insulina de la invención están en una solución que consiste en el derivado 0,6 mM, 2,1 de Zn²⁺/hexámero, fenol 16 mM, fosfato 7 mM, pH 7,8. El tiempo de retención del derivado entonces se compara con los tiempos de retención de las siguientes moléculas estándar: Azul de dextrano (> 5 MDa, K_{AV} 0,0), Tiroglobulina (669 kDa, K_{AV} 0,28), Ferritina (440 kDa, K_{AV} 0,39), Ovalbúmina (44,5 kDa, K_{AV} 0,56), Ribonucleasa (13,7 kDa, K_{AV} 0,69) y una segunda referencia de Albúmina (66 kDa, K_{AV} 0,53), hexámero Co(III)-insulina (35 kDa, K_{AV} 0,61) e insulina monomérica X2 (6 kDa, K_{AV} 0,73).

[0520] La siguiente ecuación se utiliza para determinar el valor K_{av} para el derivado:

$$K_{av} = (t - t_0) / (V_t / (f + t_d - t_0))$$

Donde t es el tiempo de retención para un pico proporcionado, t₀ es el tiempo de retención para el Azul de dextrano, V_t es el volumen de columna total (en este punto 2,4 ml), f es el flujo (en este punto 0,04 ml/minuto) y t_d es el tiempo de retención para el Azul de dextrano sin la columna en el sistema.

[0521] El valor K_{av} indica el grado de autoasociación de un derivado, es decir un valor K_{av} similar al valor K_{av} para el hexámero Co(III)-insulina y el monómero de insulina X2 muestra una propensión baja o nula del derivado para formar complejos autoasociados grandes, mientras que un valor K_{av} muy pequeño cercano a cero o aún negativo muestra una gran propensión del derivado para la autoasociación en complejos solubles, grandes.

Datos de hidrofobicidad sobre derivados de insulina de acuerdo con la invención

[0522] La hidrofobicidad (índice hidrófobo) de los derivados de insulina de la invención con relación a la insulina humana, k'_{rel}, se midió en una columna de HPLC LiChrosorb RP18 (5 μ m, 250x4 mm) por medio de una elución isocrática a 40°C utilizando mezclas de A) tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 7,3, que contiene acetonitrilo al 10% y B) acetonitrilo al 50% en agua como eluyentes. La elución se supervisó al seguir la absorción de luz ultravioleta del material eluido a 214 nm. El tiempo de validez t₀, se descubrió al inyectar nitrato de sodio 0,1 mM. El tiempo de retención para la insulina humana, t_{humana}, se ajustó a por lo menos 2t₀ al variar la relación entre las soluciones A y B. k'_{rel} = (t_{derivado} - t₀) / (t_{humana} - t₀). Los valores k'_{rel} encontrados para una variedad de derivados de insulina de acuerdo con la invención se proporcionan en la Tabla 1.

Ensayo de Afinidad hacia Albúmina de Suero Humano

[0523] La constante de enlace relativa del análogo de 125I-TyrA14 a la albúmina de suero humano inmovilizada en partículas Minileak^{MR} y medida a 23°C (detemir = 1 en tampón de solución salina).

Miscibilidad de insulinas de acción prolongada y acción corta analizada por medio de la cromatografía de exclusión de tamaño de mezclas de insulina

[0524] SEC: Miscibilidad de la Insulina Asparta (3 de Zn/6 de insulina, glicerol al 1,6%, fenol 16 mM y m-cresol 16 mM, cloruro de sodio 10 mM, fosfato 7 mM, pH 7,4) e insulina de acción prolongada (2,1 o 6 de Zn/6 de insulina) 30:70, medida al recolectar fracciones de SEC (como se describiera anteriormente) y cuantificar por medio de la HPLC la presencia de insulinas de acción prolongada y acción rápida en la fracción de peso molecular alto (fracción 2, PM > HSA) en la fracción de peso molecular bajo (fracción 3, PM = HSA), respectivamente.

Cuatro fracciones se recolectaron al tamaño de 16 minutos después del retardo, de las cuales la fracción 2 [16-32 minutos] (pico 1) contienen una forma asociada más grande que la albúmina (32 minutos corresponden a K_{AV} 0,46) y la fracción 3 (pico 2) contiene formas dihexaméricas, hexaméricas, diméricas y monoméricas de insulina.

HPLC: Cromatografía de fase inversa en una columna Zorbax Eclipse XDB-C18 2,1*15 mm (1,8 µm) gradiente eluido con el tampón A: fosfato de sodio 0,2 M, fosfato de sodio 0,04 M, acetonitrilo al 10%, pH 7,2 y tampón B: acetonitrilo al 70% a 30°C, 19-34% de B en 4,5 minutos, condición inicial repentina lineal en 5 minutos, tiempo de conducción de 7 minutos, flujo de 0,5 ml/minuto, volumen de inyección de 14 µL y detección de luz ultravioleta a 276 nm utilizando la referencia de Insulina Asparta de 609 µM para ambos análogos.

Compuesto	Hidrofobicidad con relación a la insulina humana	Afinidad hacia receptores de insulina con relación a la insulina humana	Afinidad hacia la albúmina de suero humano con relación a la insulina detemir	Auto-asociación: K _{av} (% de área de pico)
Ejemplo 1	++ 1,366	++ 37%	++ 1,9	+++ 0,0 (87%) 0,74 (13%)
Ejemplo 2	++ 1,933	++ 35%	++ 2,2	+++ 0,0 (94%) 0,75 (6%)
Ejemplo 3	++ 1,095	++ 30%	+ 0,37	+++ 0,08 (76%) 0,74 (24%)
Ejemplo 4	+++ 0,716	+++ 52%	+ 0,069	++ 0,15 (77%) 0,74 (23%)
Ejemplo 5	++ 1,75	++ 30%	++ 1,93	+++ 0,02 (93%) 0,76 (7%)
Ejemplo 6	++ 1,617	++ 33%	++ 1,36	+++ 0,01 (90%)
Ejemplo 7	++ 2,936	++ 37%	+++ 2,62	+++ 0,01 (90%)
Ejemplo 8	++ 2,461	++ 38%	++ 1,95	n.a.
Ejemplo 9	+++ 0,738	++ 58%	+ 0,06	+++ 0,05 (90%) 0,75 (10%)
Ejemplo 10	++ 1,803	++ 43%	+ 0,33	++ 0,26 (48%)
Ejemplo 11	+++ 0,435	++ 43%	n. a.	n. a.
Ejemplo 12	+++ 0,989	+++ 49%	+ 0,25	++ 0,17 (44%) 0,7 (56%)
Ejemplo 13	+++ 0,552	+++ 59%	+ 0,03	+ 0,69 (100%)
Ejemplo 14	++ 1,61	++ 48%	n. a.	n. a.

Ejemplo 15	++ 1,09	++ 47%	+ 0,14	++ 0,28 (42%) 0,72 (58%)
Ejemplo 16	++ 2,21	+++ 88%	++ 1,9	++ 0,3 (28%) 0,52 (72%)
Ejemplo 17	+ 15,9	++ 12%	+++ 2,97	++ 0,12 (87%) 0,79 (13%)
Ejemplo 18	++ 4,16	++ 36%	+++ 5,83	++ 0,33 (24%) 0,5 (76%)
Ejemplo 19	++ 3,73	++ 42%	+++ 5,27	++ 0,33 (24%) 0,51 (76%)
Leyenda de la Tabla: Hidrofobicidad con relación a la insulina humana: $k_{rel} < 1$: +++, 1-10: ++, > 10: + (HI = 1) Afinidad hacia receptores de insulina con relación a la insulina humana: $< 5\%$: +, 5-50%: ++, $> 50\%$: +++ Afinidad hacia la albúmina de suero humano con relación a la insulina detemir: $< 0,5$: +, 0,5-2: ++, > 2: +++ Autoasociación: $K_{av} < 0,1$: +++, $K_{av} < 0,55$: ++ y $K_{av} \geq 0,55$: + $K_{av} = 0,55$ para albúmina de suero humano, $K_{av} = 0,63$ para el Co(III)-hexámero de insulina humana, $K_{av} = 0,72$ para el análogo de insulina monomérico X2. n.a. = no analizado.				

Ejemplo 21:**Anclaje euglicémico de glucosa después de la administración s.c. de preparaciones de insulina a cerdos**

[0525] Las cerdas, 60-90 kg, se mantuvieron en ayuno durante 18 horas. Durante los experimentos, las cerdas estuvieron libres para moverse en sus corrales. Una dosis de insulina se administró s.c, dependiendo del tamaño de la dosis se dividió frecuentemente en dos depósitos. Cada cerda se mantuvo euglicémica en sus niveles de glucosa en ayuno individuales durante hasta 24 horas por una infusión intravenosa de velocidad variable de una solución de glucosa al 20%. La infusión se suministró a través de un catéter insertado en la vena yugular. Dependiendo de los cambios en las concentraciones de glucosa en el plasma observadas durante la supervisión frecuente de glucosa en el plasma, los ajustes necesarios de la infusión de glucosa se hacen empíricamente. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de vidrio de EDTA cada 15-30 minutos, el plasma se separa para las mediciones de glucosa e insulina. La glucosa se determina dentro de 1,5 minutos de la toma de muestras de sangre con un analizador de glucosa YSI^{MR} (Yellow Springs Instruments) (método de glucosa oxidasa). Los perfiles de la velocidad de infusión de glucosa promedio (GIR, por sus siglas en inglés) y los perfiles de insulina en el plasma promedio se hacen para cada preparación de insulina. (las Figuras 2-4 muestran el promedio $\pm$ SEM).

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS**Ensayo (I)****Enlace al receptor de insulina de los derivados de la insulina de la invención**

[0526] La afinidad de los análogos de insulina de la invención hacia el receptor de insulina humana se determinó por medio de un ensayo SPA (Ensayo de Proximidad de Centelleo) ensayo de captura de anticuerpos en placas de microtítulo. Las perlas de enlace de anticuerpos SPA-PVT, reactivo anti-ratón (Amersham Biosciences, No. de catálogo PRNQ0017) se mezclaron con 25 ml de tampón de enlace (HEPES 100 mM pH 7,8; cloruro de sodio 100 mM, MgSO₄ 10 mM, Tween-20 al 0,025%). La mezcla de reactivos para una placa individual Packard Optiplat (Packard No. 6005190) está compuesta de 2,4 μ l de un receptor de insulina humana recombinante purificado diluido 1:5000 - exon 11, una cantidad de una solución madre de insulina humana A14 Tyr^[125I] que corresponde a 5000 cpm por 100 μ l de mezcla de reactivos, 12 μ l de una dilución 1:1000 del anticuerpo F12, 3 ml de perlas de SPA y tampón de enlace para un total de 12 ml. Entonces se agregó un total de 100 μ l y se hace una serie de diluciones de muestras apropiadas. A la serie de diluciones entonces se agregó 100 μ l de mezcla de reactivos y las muestras se incubaron durante 16 horas mientras se agitaban suavemente. Las fases entonces se separaron por medio de la centrifugación durante 1 minuto y las placas se contaron en un dispositivo Topcounter. Los datos de enlace se ajustaron utilizando el algoritmo de regresión no lineal en el programa GraphPad Prism 2,01 (GraphPad Software, San Diego, CA).

Ensayo (II)**Potencia de los derivados de insulina de la invención con relación a la insulina humana**

[0527] Las ratas macho Sprague Dawley que pesan 238-383 g en el día del experimento se utilizan para el experimento de anclaje. Las ratas tienen libre acceso al alimento bajo condiciones ambientales controladas y ayunan durante toda la noche (desde 3 pm) antes del experimento de anclaje.

Protocolo Experimental

[0528] Las ratas se aclimatan en las instalaciones para animales durante por lo menos 1 semana antes del procedimiento quirúrgico. Aproximadamente 1 semana antes del experimento de anclaje, los catéteres Tygon se insertan bajo anestesia de halotano en la vena yugular (para la infusión) y la arteria carótida (para la toma de muestras de sangre) y se exponen hacia el exterior y se fijan sobre la parte posterior del cuello. A las ratas se les administra Estreptociclina vet. (Boehringer Ingelheim; 0,15 ml/rata, i.m.) después de la cirugía y se colocan en una unidad para el cuidado de animales (25°C) durante el periodo de recuperación. A fin de obtener la analgesia, la Anorfina (0,06 mg/rata, s.c.) se administra durante la anestesia y el Rimadyl (1,5 mg/kg, s.c.) se administra después de la recuperación completa de la anestesia (2-3 horas) y nuevamente una vez al día durante 2 días.

[0529] La técnica de anclaje empleada se adapta de (1). A las 7 am en el día del experimento en ayunas durante toda la noche (desde 3 pm del día previo) las ratas se pesan y se conectan a las jeringas de toma de muestras y el sistema de infusión (bombas Harvard 22 Basic, Harvard y jeringa de vidrio Perfectum Hypodermic, Aldrich) y luego se colocan en jaulas de anclaje individuales donde descansan durante aproximadamente 45 minutos antes del inicio del experimento. Las ratas son capaces de moverse libremente en su alojamiento usual durante el experimento completo y tuvieron libre acceso al agua potable. Después de un periodo básico de 30 minutos durante el cual se midieron los niveles de glucosa en el plasma en intervalos de 10 minutos, el derivado de insulina para ser sometido a prueba y la insulina humana (un nivel de dosis por rata, n = 6-7 por nivel de dosis) se infundieron (i.v.) a una velocidad constante durante 300 minutos. Los niveles de glucosa en el plasma se miden en intervalos de 10 minutos completamente y la infusión de glucosa acuosa al 20% se ajusta por consiguiente a fin de mantener la euglicemia. Las muestras de eritrocitos resuspendidos de cada rata se acumularon y se regresaron en volúmenes de aproximadamente ½ por vía del catéter de la carótida.

[0530] En cada día del experimento, las muestras de las soluciones de los derivados de insulina individuales para ser sometidas a prueba y la solución de insulina humana se toman antes y al final de los experimentos de anclaje y las concentraciones de los péptidos se confirmaron por medio de la HPLC. Las concentraciones en el plasma de insulina y péptido C de rata así como también del derivado de insulina para ser sometido a prueba y la insulina humana se miden en puntos de tiempo relevantes antes y al final de los estudios. Las ratas se sacrifican al final del experimento utilizando una sobredosis de pentobarbital.

[0531] **Compuestos de prueba y dosis:** Las insulinas para ser sometidas a prueba se diluyen de una solución madre que contiene 97 µM del derivado de insulina en fosfato 5 mM, pH 7,7. La concentración final en la solución lista para el uso es 0,45 µM del derivado de insulina, 5 mM de fosfato, 100 mM de cloruro de sodio, 0,007% de polisorbato 20. El pH fue 7,7 y la velocidad de infusión i.v. fue 15 y 20 pmol·minuto⁻¹·kg⁻¹.

[0532] Una solución madre de insulina humana que se utiliza como compuesto de referencia se formuló en un medio similar y se infundió i.v. en 6, 15 o 30 pmol·minuto⁻¹·kg⁻¹.

[0533] Ambas soluciones madre se almacenan a -20°C y se descongelan durante toda la noche a 4°C antes del uso. Las soluciones se voltean al revés suavemente varias veces 15 minutos antes de que sean transferidas a las jeringas de infusión.

Ensayo (III)

Determinación en cerdos del valor T_{50%} de los derivados de insulina de la invención

[0534] El valor T_{50%} es el tiempo cuando 50% de la cantidad inyectada del derivado etiquetado con A14 Tyr^{[125]I} de una insulina para ser sometida a prueba ha desaparecido del sitio de inyección como se mide con un contador γ externo.

[0535] Se siguen los principios del cuidado de animales de laboratorio, las cerdas no diabéticas LYYD, libres de agentes patógenos específicas, cruzadas de Danish Landrace, Yorkshire y Duroc, se utilizan (Holmenlund, Haarlov, Dinamarca) para estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos. Las cerdas están conscientes, tienen 4-5 meses de edad y pesan 70-95 kg. Los animales se mantienen en ayuno durante toda la noche durante 18 horas antes del experimento.

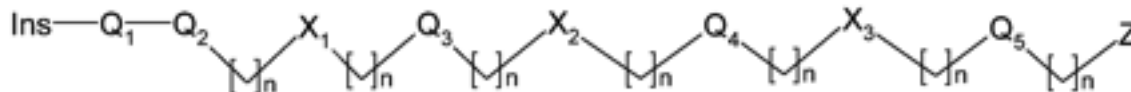
[0536] Las preparaciones formuladas de derivados de insulina etiquetados en Tyr^{A14} con ¹²⁵I se inyectan s.c. En las cerdas como se describiera previamente (Ribbel, U., Jørgensen, K, Brange, J y Henriksen, U. The pig as a model for subcutaneous insulin absorption in man. Serrano-Rios, M y Lefévre, P. J. 891-896. 1985. Amsterdam; Nueva York; Oxford, Elsevier Science Publishers. 1985 (Conference Proceeding)).

[0537] Al inicio de los experimentos, una dosis de 60 nmol del derivado de insulina de acuerdo con la invención (compuesto de prueba) y una dosis de 60 nmol de insulina detemir (ambos etiquetados con ¹²⁵I en Tyr A14) se inyectan en dos sitios separados en el cuello de cada cerda.

5 [0538] La desaparición de la etiqueta radioactiva del sitio de inyección s.c. se supervisa utilizando una modificación del método de gamma-conteo externo tradicional (Ribel, U. Subcutaneous absorption of insulin analogues. Berger, M. y Gries, F. A. 70-77 (1993). Stuttgart; Nueva York, Georg Thime Verlag (Conference Proceeding)). Con este
10 método modificado, es posible medir continuamente la desaparición de radioactividad de un depósito subcutáneo durante varios días utilizando un dispositivo portátil inalámbrico (Scancys Laboratorieteknik, Værløse, DK-3500, Dinamarca). Las mediciones se realizan en intervalos de 1 minuto y los valores contados son corregidos por la actividad de fondo.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de insulina, caracterizado porque tiene una fórmula



en donde Ins es una fracción de insulina precursora y $\text{Q}_1-\text{Q}_2-[\text{CH}_2]_n-\text{X}_1-[\text{CH}_2]_n-\text{Q}_3-[\text{CH}_2]_n-\text{X}_2-[\text{CH}_2]_n-\text{Q}_4-[\text{CH}_2]_n-\text{X}_3-[\text{CH}_2]_n-\text{Q}_5-[\text{CH}_2]_n-\text{Z}$ es un sustituyente y donde la Ins está unida al sustituyente por vía de un enlace de amida entre el grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal de la cadena B de Ins o un grupo ϵ -amino de un residuo de Lys presente en la cadena A o B de Ins y un grupo CO en Q_1 o Q_2 del sustituyente;

Q_1 es:

- un enlace

Q_2 es:

- $-\text{CO}-((\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-6}-\text{CO}-\text{NH})_{1-4}-$, donde R^5 puede ser H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$ o $-\text{CONH}_2$ y R^6 puede ser H, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CH}_3$;

con la condición de que si una amina en Q_2 forma un enlace con el resto del sustituyente, la amina debe enlazarse al resto del sustituyente por vía de un grupo carbonilo;

Q_3 es:

- $-(\text{CH}_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32;
- una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 ó 3 grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y un número de grupos $-\text{CH}_2-$ suficiente para proporcionar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32; o
- una cadena de hidrocarburo divalente de la fórmula $-(\text{CH}_2)_s\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_w-$ donde v y w son números enteros o uno de ellos es cero de manera que la suma de s y w está en el intervalo de 6 a 30;

X_1 puede ser $-\text{C}=\text{O}$ o un enlace;

Q_4 , Q_5 , X_2 y X_3 son enlaces;

n es cero; y

Z es:

- COOH;
- CO-Asp;
- CO-Glu;
- CO-Gly;
- CO-Sar;
- $-\text{CH}(\text{COOH})_2$;
- $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$;
- $-\text{SO}_3\text{H}$
- $-\text{OSO}_3\text{H}$
- $-\text{OPO}_3\text{H}_2$
- $-\text{PO}_3\text{H}_2$ o
- tetrazol-5-ilo

y cualquier complejo de Zn^{2+} del mismo

donde el derivado de insulina es mezclable con insulina de acción rápida sin embotamiento.

2. Derivado de insulina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Q_2 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CO})_{1-}$, $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO})_{1-}$, $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{CO})_{1-}$ y $-\text{CO}-((\text{CH}_2)_5-\text{NH}-\text{CO})_{1-}$.

3. Derivado de insulina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque Q_3 es $-(\text{CH}_2)_m-$ donde m es un número entero en el intervalo de 6 a 32 o de 8 a 20.

4. Derivado de insulina de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque m es 12, 13, 14, 15 o 16.

5. Derivado de insulina de conformidad con las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque Q_3 es una cadena de hidrocarburo divalente que comprende 1, 2 ó 3 grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y un número de grupos $-\text{CH}_2-$ suficiente para dar un número total de átomos de carbono en la cadena en el intervalo de 4 a 32.

6. Derivado de insulina de conformidad con las reivindicaciones 1-13, donde Z es $-\text{COOH}$.

7. Derivado de insulina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde Z es $-\text{CH}(\text{COOH})_2$.

8. Derivado de insulina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde Z es $-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$.

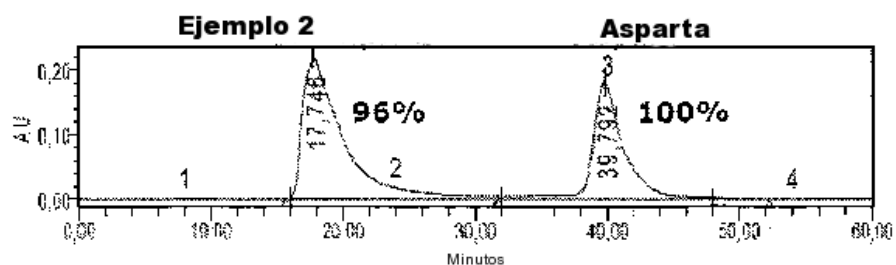
9. Derivado de insulina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde Z es $-\text{SO}_3\text{H}$.

10. Derivado de insulina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde Z es $-\text{PO}_3\text{H}$.

5 11. Derivado de insulina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el derivado de insulina se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30,
 $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- β -alanil-insulina humana desB30,
 $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- β -L-aspartilamida-insulina humana desB30,
 $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- ϵ -aminohexanoil-insulina humana desB30,
 $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}$ - ω -carboxi-pentadecanoil- δ -aminopentanoil-insulina humana desB30,
 $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}$ - ω -carboxi-tridecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30,
15 $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}$ - ω -carboxi-undecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30,
 $\text{N}^{\epsilon\text{B29}}$ - ω -carboxi-tetradecanoil- γ -amino-butanoil-insulina humana desB30,

Análisis SEC de una mezcla del derivado de insulina del ejemplo 2 con insulina asparta en una proporción de 70/30 con 2,1 Zn(II) por 6 derivados de insulina



Análisis SEC de una mezcla del derivado de insulina del ejemplo 2 con insulina asparta en una proporción de 70/30 con 6 Zn(II) por 6 derivados de insulina

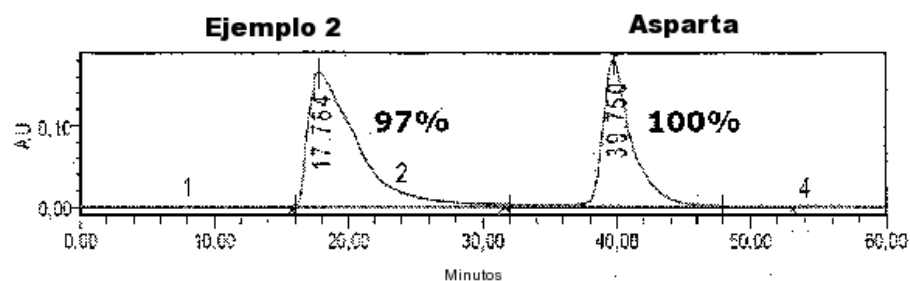


Fig. 1/4

Perfil de acción del derivado de insulina del ejemplo 2 en diferentes concentraciones y formulaciones de Zn.

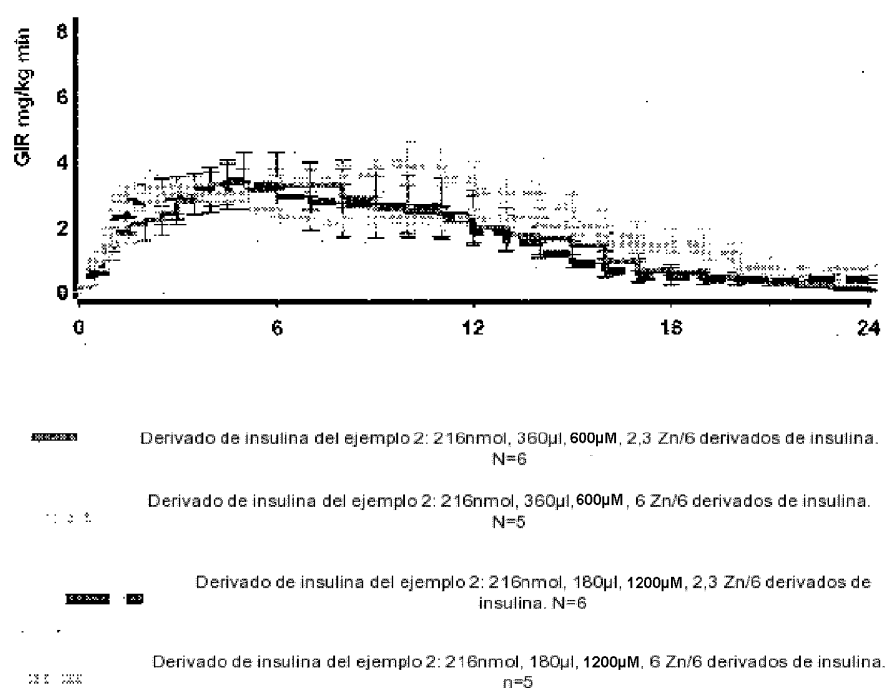


Fig. 2/4

Anclaje después de inyección subcutánea en cerdos de insulina asparta mezclada con el derivado de insulina del ejemplo 2, o insulina asparta y el derivado de insulina del ejemplo 2 inyectados por separado.

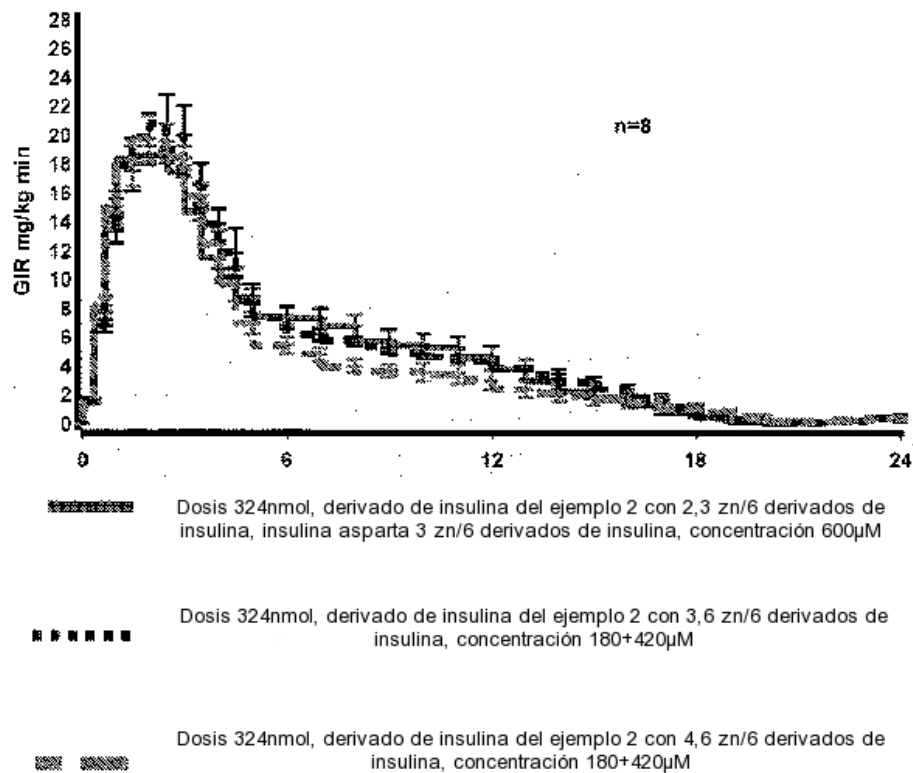


Fig. 3/4

Anclaje tras inyección subcutánea en cerdos del ejemplo 2 en tres dosis diferentes.

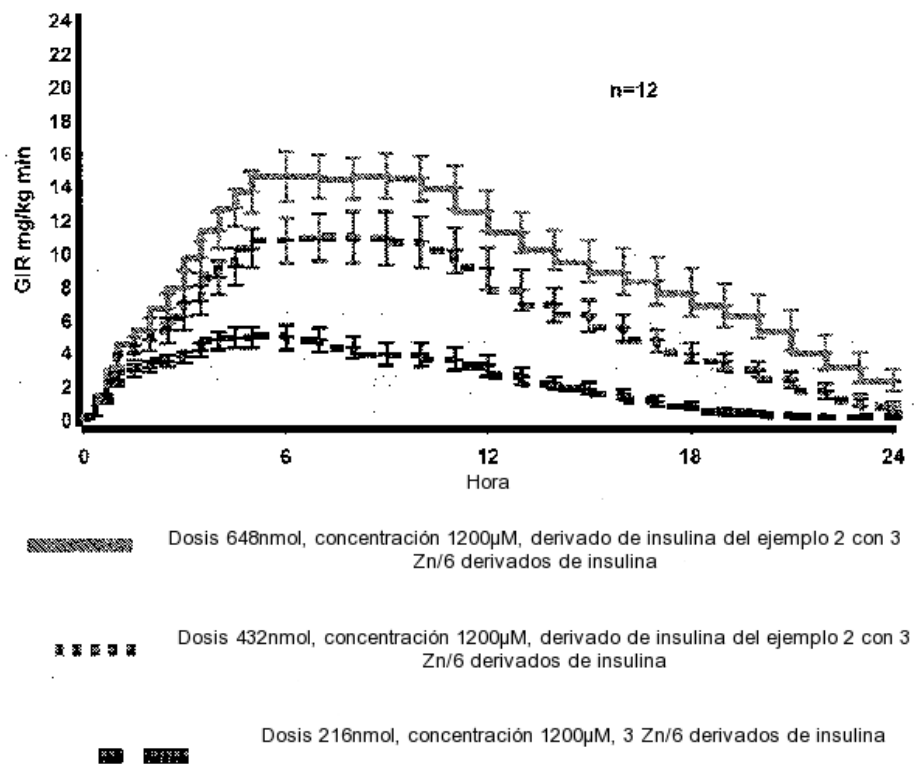


Fig. 4/4