(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. November 2007 (01.11.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/121883 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07H 19/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/003332

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. April 2007 (05.04.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 018 912.4 19. April 2006 (19.04.2006) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **ANALYTICON DISCOVERY GMBH** [DE/DE]; Hermannswerder Haus 17, 14473 Potsdam (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **MÜLLER-KUHRT, Lutz** [DE/DE]; Karl-Marx-Strasse 18, 14482 Potsdam (DE). **SCHIEWE, Hajo** [DE/DE]; Zum Lausebusch 2, 14669 Postdam (DE). **SCHUNK, Stefan** [DE/DE]; Augustastrasse 9, 52070 Aachen (DE). **WALDMANN, Herbert** [DE/DE]; Vinklöther Mark 32, 44265 Dortmund (DE). **PRINZ, Heino** [DE/DE]; Arneckestrasse 9, 44139 Dortmund (DE). **SCHWALBE, Harald** [DE/DE]; Eichkopfstrasse 19, 61449 Steinbach im Taunus (DE). **SAXENA, Krishna** [DE/DE]; Melemstrasse 4, 60322 Frankfurt (DE).

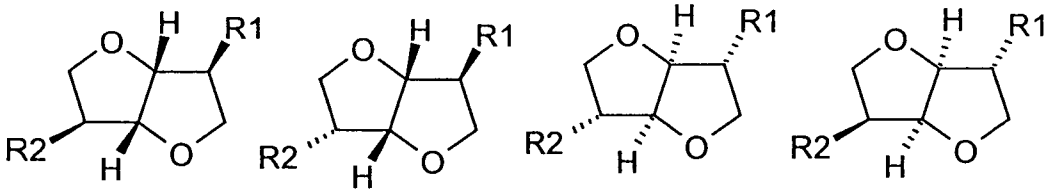
(74) Anwälte: **NEIGENFINK, Jan** usw.; Gulde Hengelhaupt Ziebig & Schneider, Wallstrasse 58/59, 10179 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 1,4:3,6-DIANHYDROMANNITOL DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: 1,4:3,6-DIANHYDROMANNITOL-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG



Ia Ib Ic Id

(57) **Abstract:** The invention relates, amongst other things, to the use of 1,4:3,6-dianhydromannitol derivatives of formulae (Ia) - (Id) where R1 is a group selected from: (i) substituted or unsubstituted tetrazoyl; (ii) substituted or unsubstituted triazoyl; (iii) substituted or unsubstituted thiophen-2-yl-acetylamino; (iv) substituted or unsubstituted pyrimidin-2-ylamino and R2, for compounds of formulae (Ia) and (Ic), is NHR3, where R3 is a group selected from (i) H; (ii) alkyl or cycloalkyl; (iii) COR' with R' selected from alkyl, heteroaryl, aryl or alkylcarboxylic acid; (iv) CONR'R" with R' and R" independently selected from H, alkyl, cycloalkyl, heteroaryl or aryl; (v) CSNR'R" with R' and R" independently selected from H, alkyl, cycloalkyl, heteroaryl or aryl; (vi) SO2R' with R' selected from alkyl, cycloalkyl, heteroaryl or aryl; or R2, in compounds of formulae (Ib) and (Id), is OR4, where R4 is a group selected from (vii) alkyl, cycloalkyl, heteroaryl or aryl; (viii) CONR'R" with R' and R" independently selected from H, alkyl, cycloalkyl, heteroaryl or aryl as therapeutic agents.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft u. a. die Verwendung von 1,4:3,6-Dianhydromannitol- Derivaten der Formeln (Ia) - (Id) worin R1 steht für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe: (i) substituierter oder unsubstituierter Tetrazoyl; (ii) substituierter oder unsubstituierter Triazoyl; (iii) substituierter oder unsubstituierter Thiophen-2-yl-acetylamino; (iv) substituierter oder unsubstituierter Pyrimidin-2-ylamino; und R2 bei Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ic) für NHR3 steht, worin R3 steht für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe (O H; (ii) Alkyl oder Cycloalkyl; (iii) COR1 mit R' ausgewählt aus der Gruppe Alkyl, Heteroaryl, Aryl oder Alkylcarbonsäure; (iv) CONR'R" mit R1 und R" unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl; (v) CSNR'R" mit R' und R" unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl; (vi) SO2R' mit R1 ausgewählt aus der Gruppe Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl; oder R2 bei Verbindungen der Formeln (Ib) und (Id) für OR4 steht, worin R4 steht für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe (vii) Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl; (viii) CONR'R" mit R' und R" unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl; als therapeutische Wirkstoffe.

WO 2007/121883 A2

RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

AnalytiCon Discovery GmbH

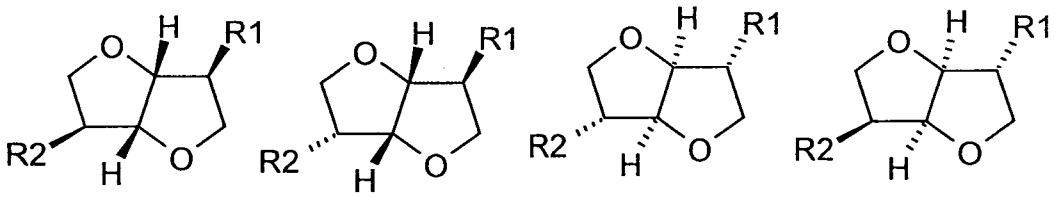
1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivate und deren Verwendung

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue 1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivate und deren medizinische Verwendung.

Protein-Tyrosin-Phosphatasen stellen einen neuen Angriffspunkt für die systemische Behandlung unterschiedlichster Erkrankungen des Menschen dar. Protein-Tyrosin-Phosphatasen scheinen beispielsweise in den biologischen Prozessen bei der Tumorbildung, bei entzündlichen Prozessen und bei Diabetes beteiligt zu sein. Dementsprechend ist der Bedarf an Inhibitoren hoch, mit denen eine Aktivität dieser Enzyme beeinflusst werden kann.

Überaschenderweise hat es sich nun gezeigt, dass 1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivate der Formeln (Ia) -(Id),



Ia Ib Ic Id

worin R1 steht für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe:

(i) substituierter oder unsubstituierter Tetrazoyl;

(ii) substituierter oder unsubstituierter Triazoyl;

(iii) substituierter oder unsubstituierter Thiophen-2-yl-acetylamino;

(iv) substituierter oder unsubstituierter Pyrimidin-2-ylamino;

und R2 bei Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ic) für NHR3 steht,

worin R3 steht für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

(i) H;

(ii) Alkyl oder Cycloalkyl;

(iii) COR' mit R' ausgewählt aus der Gruppe Alkyl, Aryl, Heteroaryl- oder Alkylcarbonsäure;

(iv) CONR'R'' mit R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl;

(v) CSNR'R" mit R' und R" unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl;

(vi) SO_2R' steht, mit R' ausgewählt aus der Gruppe Alkyl, Cycloalkyl Heteroaryl oder Aryl;

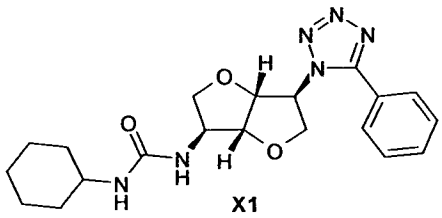
oder R2 bei Verbindungen der Formeln (Ib) und (Id) für OR4 steht,

worin R4 steht für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

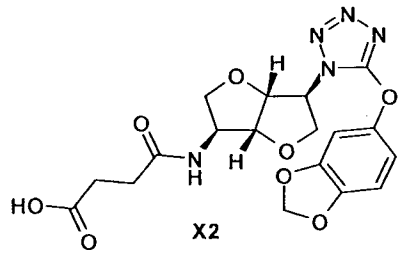
(vii) Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl;

(viii) CONR'R" mit R' und R" unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl;

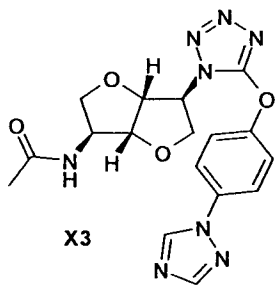
ausgenommen



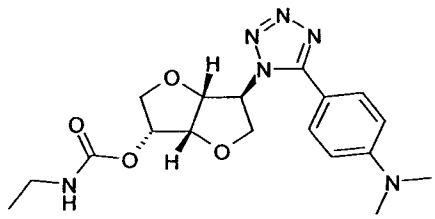
X1



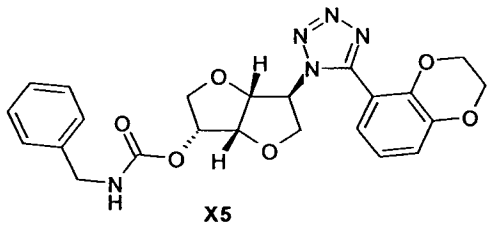
X2



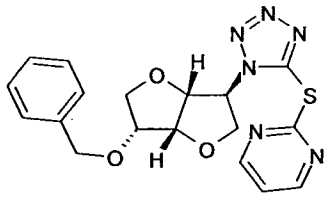
X3



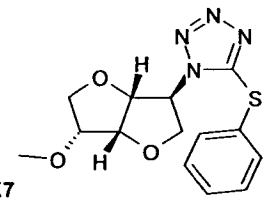
X4



X5



X6



X7

als Inhibitoren von Protein-Tyrosin-Phosphatasen agieren können und dementsprechend als therapeutische Wirkstoffe einsetzbar sind.

Die Verbindungen X1 – X7 wurden anlässlich einer Tagung am 14.2.2005 – 17.2.2005 in San Diego (USA) von der Anmelderin offenbart, jedoch ohne einen Hinweis auf Ihre medizinische Verwendbarkeit.

Sofern der Rest R1 nach den Varianten (i) - (iv) substituiert ist, umfasst dies insbesondere einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroalkyl, Heterocycloalkyl oder Heteroaryl. Der Begriff Alkyl umfasst insbesondere verzweigte oder unverzweigte Substituenten mit 1 – 10 C-Atomen. Der Begriff Cycloalkyl umfasst insbesondere Substituenten mit 3 – 6 C-Atomen. Heteroalkyl-, Heterocycloalkyl- oder Heteroaryl-Substituenten umfassen insbesondere Verbindungen, in denen ein oder mehrere C-Atome durch Heteroatome jeweils ausgewählt aus der Gruppe O, N, oder S ersetzt sind. Ferner kann eine Kombination der genannten Substituenten den Rest R1 definieren, z. B. kann ein unmittelbar an das Grundgerüst gebundener Heteroaryl-Substitiuent einen am aromatischen Ring gebundenen Alkyl-Substituenten aufweisen.

Vorzugsweise ist R1 nach Alternative (i) (3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)tetrazol-1-yl. Beispiele umfassen die weiter unten genannten Verbindungen 1a, 1c bis 1e und 1g.

Vorzugsweise ist R1 nach Alternative (ii) 5-Pyridin-3-yl-[1,2,3]triazol-1-yl. Ein Beispiel umfasst die weiter unten genannte Verbindung 1b.

Vorzugsweise ist R1 nach Alternative (iii) Thiophen-2-yl-acetylamino. Ein Beispiel umfasst die weiter unten genannte Verbindung 1f.

Vorzugsweise ist R1 nach Alternative (iv) ein in 5-Position des Pyrimidinringes mit einem Aromaten oder Heteroaromaten, vorzugsweise Thiophen oder Furan, substituiertes Pyrimidin-2-ylamino.

Vorzugsweise ist R2 bei Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ic) N-Cyclohexylmethyl. Ein Beispiel umfasst die weiter unten genannte Verbindung 1a.

Vorzugsweise ist R2 bei Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ic) Amino. Ein Beispiel umfasst die weiter unten genannte Verbindung 1b.

Vorzugsweise ist R2 bei Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ic) N-Cyclohexylcarbonyl. Ein Beispiel umfasst die weiter unten genannte Verbindung 1c.

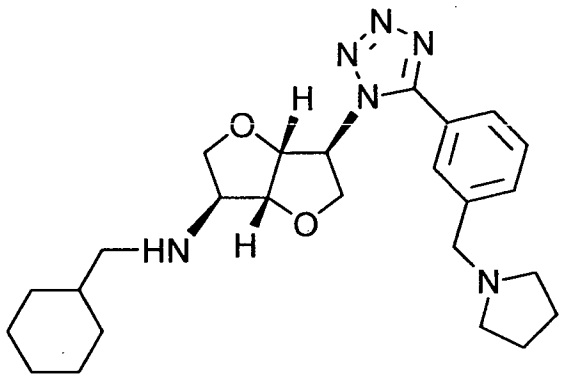
Vorzugsweise ist R2 bei Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ic) N-Cyclohexylureido. Ein Beispiel umfasst die weiter unten genannte Verbindung 1d.

Vorzugsweise ist R2 bei Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ic) 4-Benzoylamino. Ein Beispiel umfasst die weiter unten genannte Verbindung 1e.

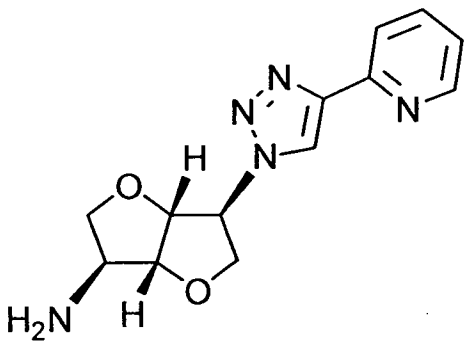
Vorzugsweise ist R2 bei Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ic) Acetylamino. Ein Beispiel umfasst die weiter unten genannte Verbindung 1f.

Die zuvor genannten bevorzugten Substituenten R1 und R2 werden vorzugsweise miteinander kombiniert.

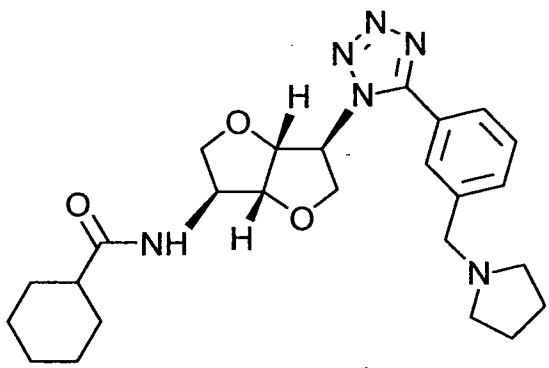
Besonders bevorzugt sind 1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivate, ausgewählt aus der Gruppe



1a

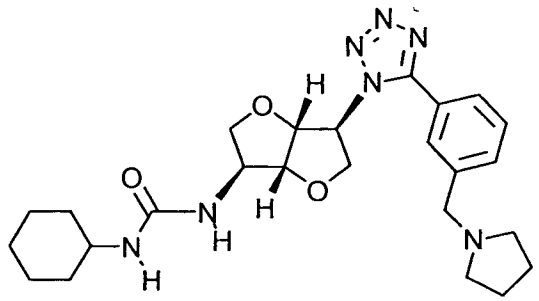


1b

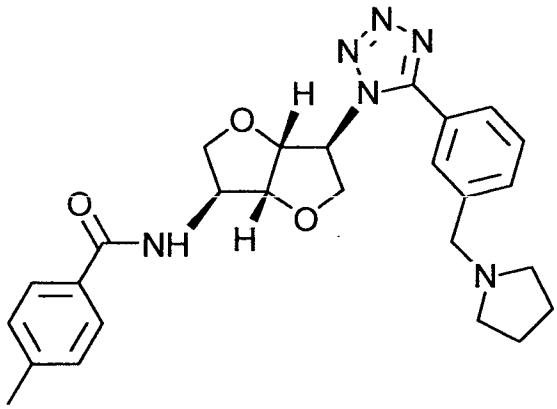


1c

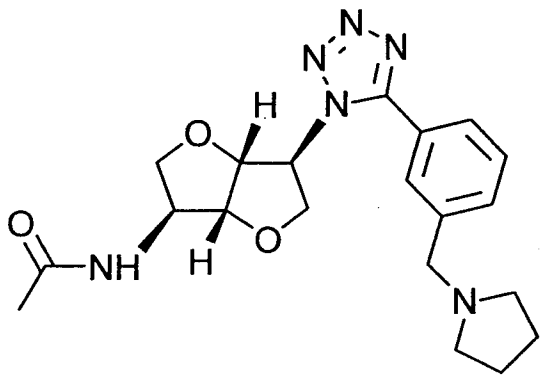
AnalytiCon Discovery GmbH



1d



1e



1f

Es hat sich gezeigt, dass die vorgenannten Verbindungen der Formeln (Ia) - (Id) bzw. der Formeln 1a bis 1f Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase Shp-2 sind. Dieses Enzym ist an Entzündungsprozessen im menschlichen Körper beteiligt. Eine Verwendung einer Verbindung der Formel (Ia) - (Id) / einer Verbindung der Formeln 1a bis 1f bietet sich daher zur Herstellung eines entzündungshemmenden Arzneimittels bzw. eines die Funktion der Protein-Tyrosin-Phosphatasen Shp-2 hemmenden Arzneimittels an. Die vorgenannten Verbindungen der Formeln 1a bis 1f, insbesondere Verbindungen der Formeln 1a bis 1d, zeichnen sich durch eine besonders hohe Affinität zur Protein-Tyrosin-Phosphatase Shp-2 aus.

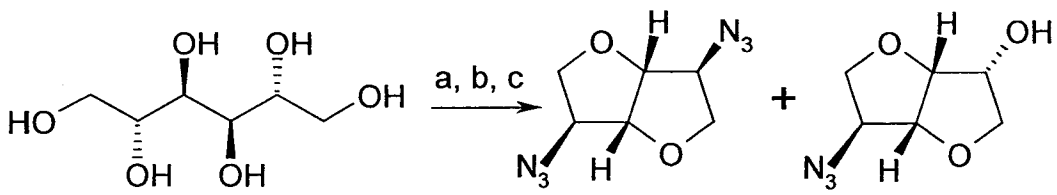
Weiterhin hat es sich gezeigt, dass Verbindungen der Formeln (Ia) - (Id) bzw. Verbindungen der Formeln 1a bis 1f als Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase PTP1B agieren. Dieses Enzym ist unter anderem bei den pathologischen Veränderungen aufgrund von Diabetes im menschlichen Körper beteiligt. Eine Verwendung einer Verbindung der Formeln (Ia) - (Id) / einer Verbindung der Formeln 1a bis 1f bietet sich daher zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes bzw. eines die Funktion von Protein-Tyrosin-Phosphatase PTP1B hemmenden Arzneimittels an. Die vorgenannten Verbindungen der Formeln 1b bis 1f, insbesondere Verbindungen der Formeln 1b bis 1d, zeichnen sich durch eine besonders hohe Affinität zur Protein-Tyrosin-Phosphatase PTP1B aus.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung bezieht sich auf ein Arzneimittel, das Verbindungen entsprechend der Formeln (Ia) - (Id) bzw. eine Verbindung der Formeln 1a bis 1f enthält. Das Arzneimittel kann daneben die üblichen galenischen Zusätze enthalten.

Synthese

Die genannten Verbindungen der Formeln 1a bis 1f sind über die nachfolgend erläuterten Darstellungswege zugänglich. Weitere unter die Formeln (Ia) – (Id) fallende Verbindungen lassen sich in analoger Weise darstellen.

Ausgehend von Mannitol 1 wurden Mono- und Bisazide des 1,4:3,6-Dianhydromannitol (Verbindungen 2a und 2b) dargestellt (siehe auch (a) Tringali, C. In Bioactive Compounds from Natural Sources, Isolation, Characterisation and Biological Properties; Taylor & Francis: London, 1999 (b) Newmann, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. Nat. Prod. Rep. 2000, 17, 215).



1 2a 2b

a) H+;

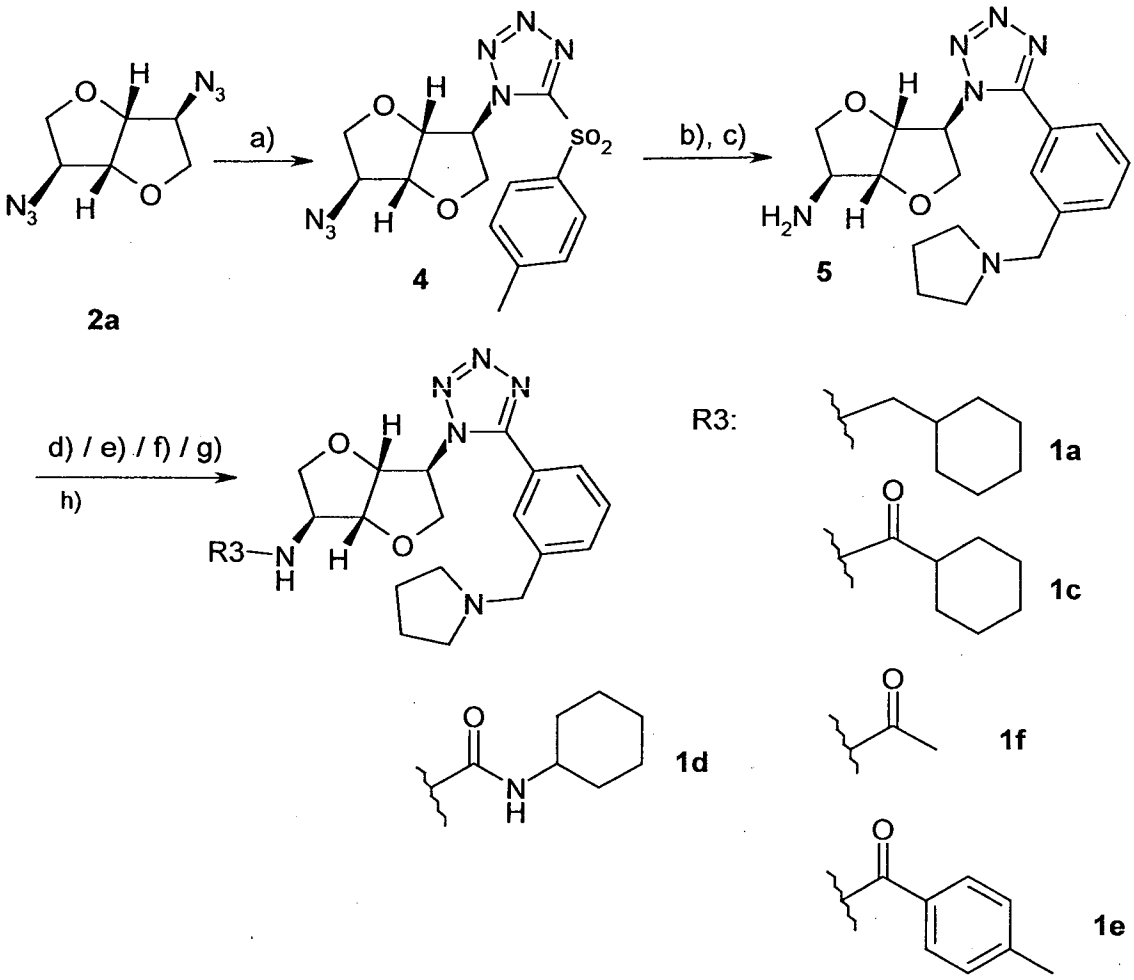
b) TosCl, Hünig's Base, CH_2Cl_2, rt, über Nacht;

c) NaN_3, DMF, 80 °C, über Nacht.

AnalytiCon Discovery GmbH

Synthese der Verbindungen 1a,1c, 1d, 1e, 1f

Die Verbindungen 1a, 1c, 1d, 1e und 1f sind über nachfolgendes Syntheseschema zugänglich.



a) TosCN, 100 °C, 20 h, 95 %;

b) 3-Pyrrolidinomethylphenyl-magnesiumbromid, THF, rt, 2 h, 36 %;

c) $Pd(OH)_2/C$, H_2 (1bar), MeOH, rt, 93 %;

d) Cyclohexylcarbaldehyd, Boran-Pyridin-Komplex, THF, Rückfluss, 24 h,

e) Cyclohexylcarbonsäurechlorid, Pyridin, rt, über Nacht, 46 %; oder

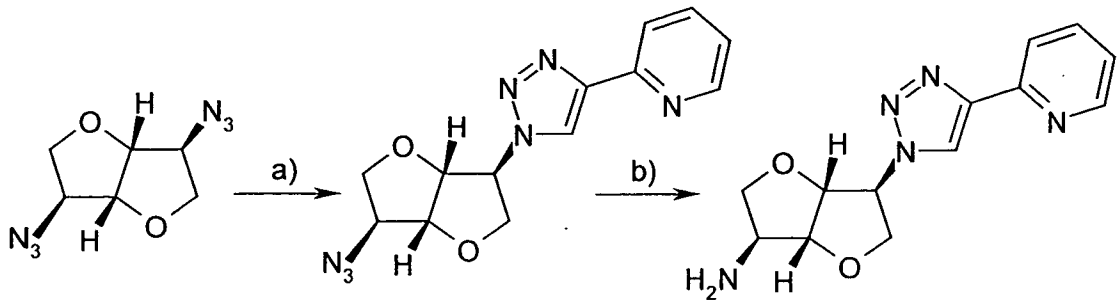
f) Acetylchlorid, Pyridin, rt, über Nacht, 35 %; oder

g) p-Methylphenylcarbonsäurechlorid, Pyridin, rt, über Nacht, 60 %; oder

h) Cyclohexylisocyanat, Pyridin, rt, über Nacht, 59 %.

Synthese der Verbindung 1b

Verbindung 1b kann über nachfolgendes Syntheseschema erhalten werden.



2a **3** **1b**

a) 2-Ethinylpyridin, $CuSO_4$, Na-Ascorbat, t-BuOH / H_2O, rt, über Nacht, 49 %;

b) $NaBH_4$ / $Sn(BDT)_2$, THF, H_2O, rt, 91 %.

BDT: Benzyliden-1,2-dithion

Verbindung 1a

LC-MS: M+1=453,5; 425,3; 410,5; 354,5.

Verbindung 1b

LC-MS: 296,3; M+1=274,4; 246,1; 119,3.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8,72 (s, 1 H); 8,62 (bd, 1 H, *J* = 4,5 Hz); 8,39 (bs, 2 H); 8,05 (bd, 1 H, J = 7,6 Hz); 7,93 (dd, 1 H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7.6 Hz); 7,38 (dd, 1 H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,5 Hz), 5,39 (bs, 1 H); 5,09 (bd, 1H, J = 4,0 Hz); 4,91 (bd, 1 H, J = 4,0 Hz); 4,28 (dd, 1 H, J = 10,1 Hz, J = 5,6 Hz); 4,18 (dd, 1 H, J = 10,1 Hz, J = 3,5 Hz); 3,92 (dd, 1 H, J = 10,6 Hz, J = 5,1 Hz); 3,87 (dd, 1 H, J = 10,6 Hz, J = 2,5 Hz).

Verbindung 1c

LC-MS: -Q1: (M-1) 465; 228,1; 200,3; +Q1: 468,5; 439,1; 368,5.

Verbindung 1d

LC-MS: -Q1: (M-1) 480,1; 325,4; 228,1; +Q1: 483,1; 454,4, 329,3.

Verbindung 1e

LC-MS: -Q1: (M-1) 473,3; 228,1; 200,3; +Q1: (M+1) 475,0; 447,5, 376,0.

Verbindung 1f

LC-MS: +Q1: (M+1) 399,1; 371,3; 300,5.

Messung der Affinität ausgewählter Verbindungen

Enzymproben von Protein-Tyrosin-Phosphatasen des Typs SHP-2 und PTP1B wurden mit einer automatisierten Messanlage vermessen. Die Reaktionsvolumina betrugen jeweils 10 µl. Eingeleitet wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 µl P-Nitrophenylphosphat zu 5 µl einer die Enzyme enthaltenden Lösung, die zuvor für 10 bis 15 Minuten mit der verschiedenen Konzentration einer doppelten Verdünnungsreihe der Inhibitoren inkubiert wurde.

Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde anhand des Verlaufs der sich ändernden Absorption bei einer Wellenlänge von 405 nm erfasst und mit Kontrollmessungen ohne Inhibitoren korreliert. IC_{50}-Werte wurden durch lineare Extrapolation der Reaktionsgeschwindigkeit als Funktion der logarithmischen Konzentration errechnet.

Die gepufferten Lösungen enthielten 2 mM DTE (1,4-Dithio-D,L-threitol wurde am Tag des Experiments aus einer 100 mM Vorlage zugesetzt) und 0,025% (v/v) des Detergents NP-40 (Calbiochem 492015). Alle Reaktionen wurden vierfach mit identischen Lösungen durchgeführt (1:10 in Puffern aus 10 mM DMSO-Stammlösungen).

Die Ergebnisse der Untersuchungen für Verbindungen der Formeln 1a bis 1f lassen sich der nachfolgenden Tabelle entnehmen.

	IC_{50} [µM][a] Shp2	PTP1B
1a	2.47±0.93	>100
1b	3.95±1.49	5.86±1.35
1c	5.02±1.95	6.12±1.89

AnalytiCon Discovery GmbH

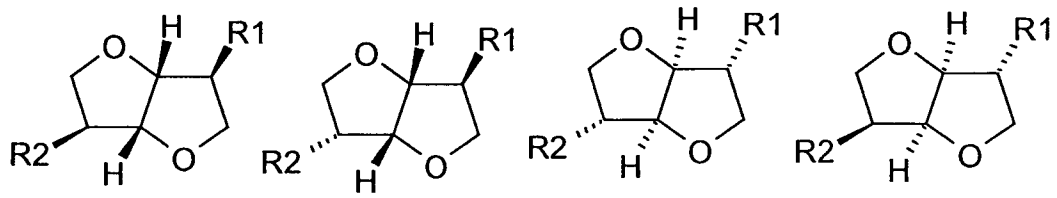
1d	8.11±0.39	2.94±0.81
	IC_{50} [µM][a] **Shp2**	**PTP1B**
1e	34.6±15.8	65.9±4.89
1f	49.1±10.4	78.7±9.44

[a] Alle IC_{50}-Werte wurden anhand wenigstens dreier unabhängiger Messungen berechnet.

AnalytiCon Discovery GmbH

Patentansprüche

1. 1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivate der Formeln (Ia) - (Id)



Ia Ib Ic Id

worin R1 steht für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe:

(i) substituierter oder unsubstituierter Tetrazoyl;

(ii) substituierter oder unsubstituierter Triazoyl;

(iii) substituierter oder unsubstituierter Thiophen-2-yl-acetylamino;

(iv) substituierter oder unsubstituierter Pyrimidin-2-ylamino;

und R2 bei Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ic) für NHR3 steht,

worin R3 steht für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

(i) H;

(ii) Alkyl oder Cycloalkyl;

(iii) COR' mit R' ausgewählt aus der Gruppe Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder Alkylcarbonsäure;

(iv) CONR'R" mit R' und R" unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl;

(v) CSNR'R" mit R' und R" unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl;

(vi) SO_2R' mit R' ausgewählt aus der Gruppe Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl;

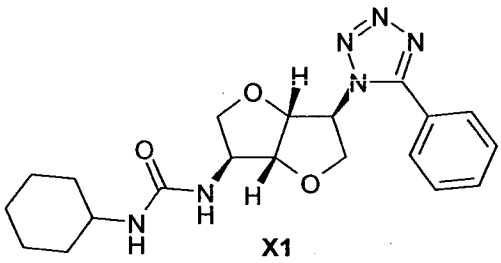
oder R2 bei Verbindungen der Formeln (Ib) und (Id) für OR4 steht,

worin R4 steht für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

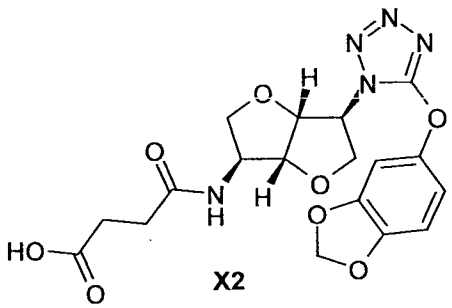
(vii) Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl;

(viii) CONR'R'' mit R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl;

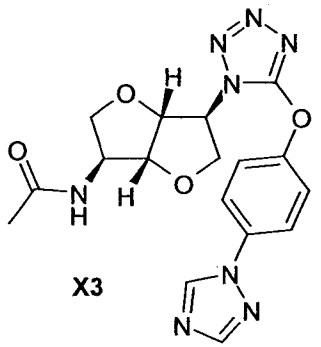
ausgenommen



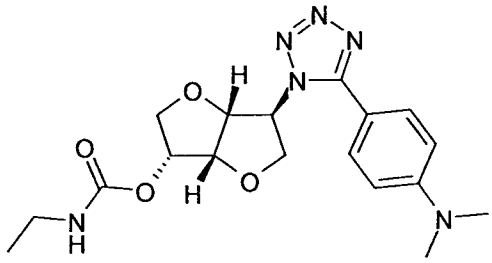
X1



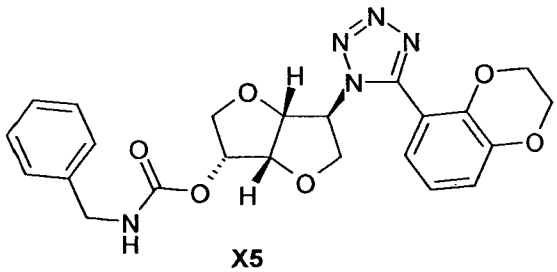
X2



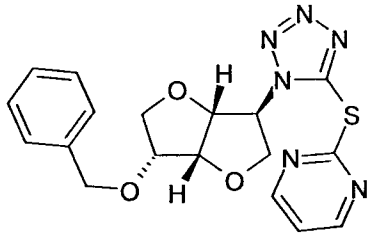
X3



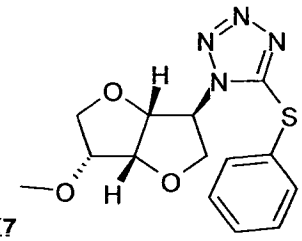
X4



X5



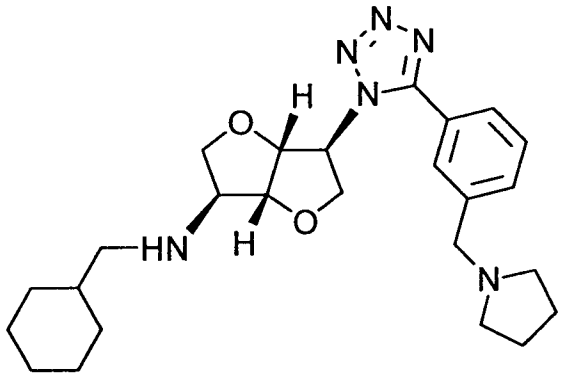
X6



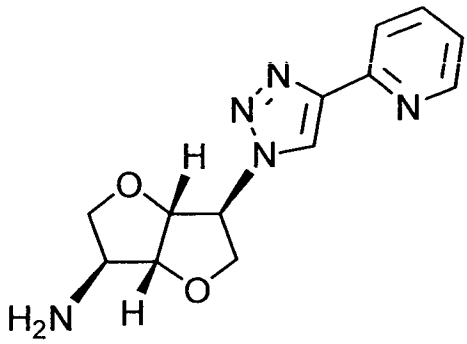
X7

AnalytiCon Discovery GmbH

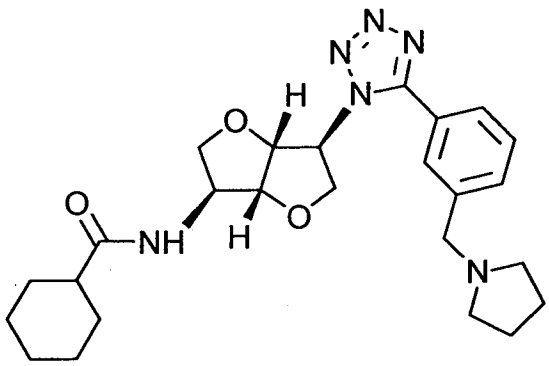
2. 1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivat ausgewählt aus der Gruppe



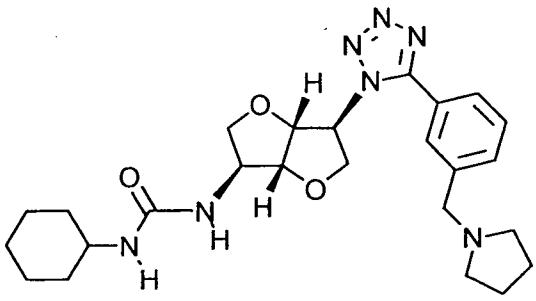
1a



1b

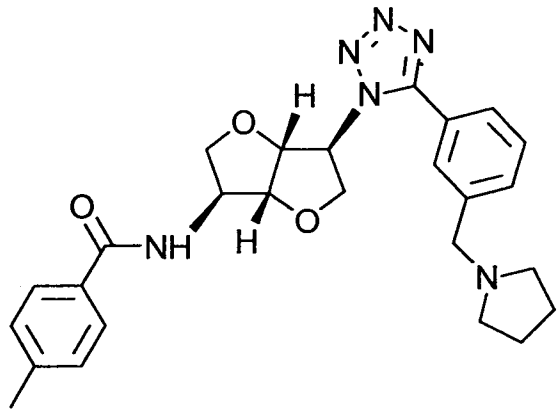


1c

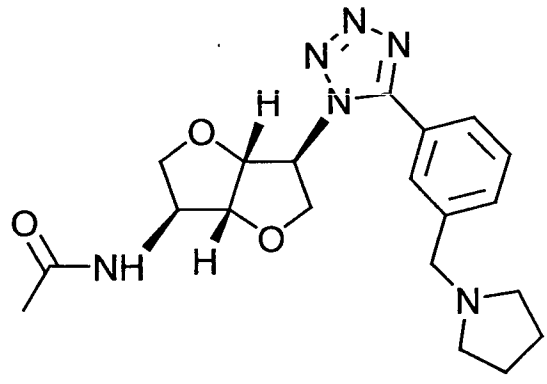


1d

AnalytiCon Discovery GmbH



1e



1f

3. 1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivat nach Anspruch 1 zur Verwendung als therapeutischer Wirkstoff.

4. Verwendung eines 1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivates der Formeln (Ia) - (Id) aus Anspruch 1 zur Herstellung eines entzündungshemmenden Arzneimittels.

5. Verwendung eines 1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivates der Formeln (Ia) - (Id) aus Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes.

6. Verwendung eines 1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivates der Formeln (Ia) - (Id) aus Anspruch 1 zur Herstellung eines die Funktion von Tyrosinphosphatase Shp-2 hemmenden Arzneimittels.

7. Verwendung eines 1,4:3,6-Dianhydromannitol-Derivates der Formeln (Ia) - (Id) aus Anspruch 1 zur Herstellung eines die Funktion von Tyrosinphosphatase PTP1B hemmenden Arzneimittels.

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung entsprechend der Formeln (Ia) - (Id) aus Anspruch 1.