



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3555064 B9

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

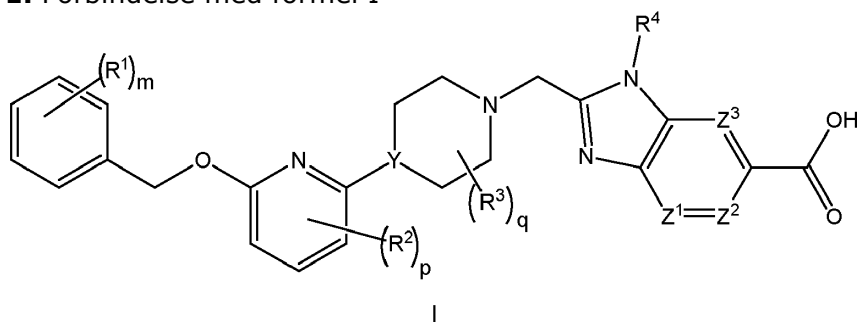
(45)	Translation Published	2023.01.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.23
(86)	European Application Nr.	17817174.0
(86)	European Filing Date	2017.12.01
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.23
(30)	Priority	2016.12.16, US, 201662435533 P
(84)	Designated Contracting States:	AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT; LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR
	Designated Extension States:	BA; ME
	Designated Validation States:	MA; MD; TN
	Correction in the Gazette	2023.06.19
	Correction in EPO	2023.03.01
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, USA
(72)	Inventor	ASPNES, Gary Erik, 160 Clinton Street, Hopkinton, MA 01748, USA BAGLEY, Scott W., 16 Riverbend Drive, Mystic, CT 06355, USA CURTO, John M., 11 Grove Avenue, Mystic, CT 06355, USA DOWLING, Matthew S., 1 Pyrus Court, Old Lyme, CT 06371, USA EDMONDS, David James, 428 Massachusetts Avenue Apt. 6, Arlington, MA 02474, USA FLANAGAN, Mark E., 10 Queen Eleanor Drive, Gales Ferry, CT 06335, USA FUTATSUGI, Kentaro, 10 Faxon Avenue Apt. 808, Quincy, MA 02169, USA GRIFFITH, David A., 55 Maple Avenue, Sudbury, MA 01776, USA HUARD, Kim, 34 Thatcher Street, Medford, MA 02155, USA INGLE, Gajendra, 195 Michelle Lane Apt. 102, Groton, CT 06340, USA JIAO, Wenhua, 151 Beckwith Drive, Salem, CT 06420, USA LIMBERAKIS, Chris, 37 River Crest Drive, Pawcatuck, CT 06379, USA MATHIOWETZ, Alan M., 4 Miller Avenue, Quaker Hill, CT 06375, USA PIOTROWSKI, David W., 19 Beacon Hill Drive, Waterford, CT 06385, USA RUGGERI, Roger B., 53 Twin Lakes Drive, Waterford, CT 06385, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

- (54) Title **GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND USES THEREOF**
- (56) References
Cited: US-A1- 2004 127 504
WO-A1-2011/143365

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here:

EP3555064

1

Patentkrav**1. Forbindelse med formel I**

- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori
 hver R^1 uavhengig er halogen, -CN, -C₁₋₃alkyl eller -OC₁₋₃alkyl, hvori alkylet i C₁₋₃alkyl og OC₁₋₃alkyl er substituert med 0 til 3 F-atomer;
 m er 0, 1, 2 eller 3;
 hver R^2 uavhengig er F, Cl eller -CN;
 10 p er 0, 1 eller 2;
 hver R^3 uavhengig er F, -OH, -CN, -C₁₋₃alkyl, -OC₁₋₃alkyl eller -C₃₋₄sykloalkyl eller
 2 R^3 s sammen kan syklisere for å danne -C₃₋₄spiro sykloalkyl, hvori alkylet i C₁₋₃alkyl og OC₁₋₃alkyl, sykloalkyl eller spiro sykloalkyl når valensen tillater det kan
 være substituert med 0 til 3 F-atomer og med 0 til 1 -OH;
 15 q er 0, 1 eller 2;
 Y er CH eller N;
 R^4 er -C₁₋₃alkyl, -C₀₋₃alkylen-C₃₋₆sykloalkyl, -C₀₋₃alkylen- R^5 eller -C₁₋₃alkylen- R^6 ,
 hvori alkylet når valensen tillater det kan være substituert med 0 til 3 substituent
 uavhengig valgt fra 0 til 3 F-atomer og 0 til 1 substituent valgt fra -C₀₋₁alkylen-
 20 CN, -C₀₋₁alkylen-OR[°] og -N(R^N)₂, og
 hvori alkylene og sykloalkylet når valensen tillater det kan være uavhengig
 substituert med 0 til 2 substituent uavhengig valgt fra 0 til 2 F-atomer og 0 til 1
 substituent valgt fra -C₀₋₁alkylen-CN, -C₀₋₁alkylen-OR[°], og -N(R^N)₂;
 R^5 er et 4- til 6-leddet heterosykloalkyl, hvori heterosykloalkylet når valensen
 25 tillater det kan være substituert med 0 til 2 substituent uavhengig valgt fra:
 0 til 1 okso (=O),
 0 til 1 -CN,

EP3555064

2

0 til 2 F-atomer og

0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra $-C_{1-3}alkyl$ og $-OC_{1-3}alkyl$, hvori alkylet i $C_{1-3}alkyl$ og $OC_{1-3}alkyl$ når valensen tillater det kan være substituert med 0 til 3 substituenten uavhengig valgt fra:

5 0 til 3 F-atomer,

0 til 1 $-CN$ og

0 til 1 $-OR^o$;

R^6 er et 5- til 6-leddet heteroaryl, hvori heteroarylet når valensen tillater det kan være substituert med 0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra:

10 0 til 2 halogener,

0 til 1 substituenten valgt fra $-OR^o$ og $-N(R^N)_2$, og

0 til 2 $-C_{1-3}alkyl$, hvori alkylet når valensen tillater det kan være substituert med 0 til 3 substituenten uavhengig valgt fra:

0 til 3 F-atomer og

15 0 til 1 $-OR^o$;

hver R^o uavhengig er H eller $-C_{1-3}alkyl$, hvori $C_{1-3}alkyl$ kan være substituert med 0 til 3 F-atomer;

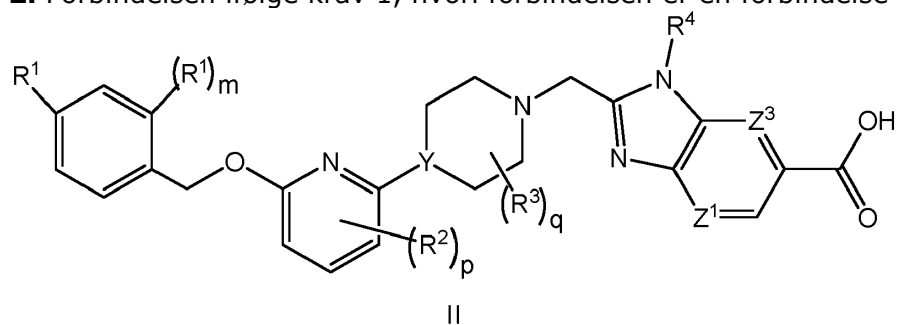
hver R^N uavhengig er H eller $-C_{1-3}alkyl$;

Z^1 er CH eller N;

20 Z^2 og Z^3 hver uavhengig er $-CR^Z$ eller N, forutsatt at når Z^1 eller Z^3 er N, er $Z^2 - CR^Z$; og

hver R^Z uavhengig er H, F, Cl eller $-CH_3$.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel II



25

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

m er 0 eller 1;

EP3555064

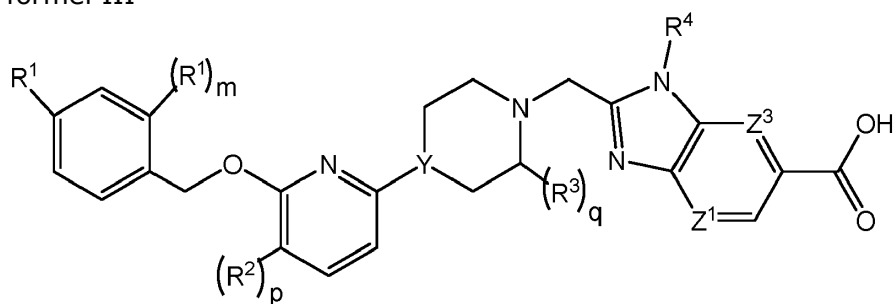
3

R^2 er F;

p er 0 eller 1; og

q er 0 eller 1.

- 5 **3.** Forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel III



III

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

m er 0 eller 1;

R^2 er F;

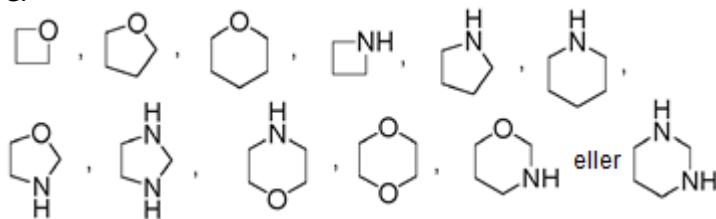
p er 0 eller 1;

R^3 er $-C_{1-2}$ alkyl, hvori C_{1-2} alkyl når valensen tillater det kan være substituert med 0 til 3 F-atomer; og

q er 0 eller 1.

- 15 **4.** Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvori hver R^1 uavhengig er F, Cl, $-CN$, $-CH_3$ eller $-CF_3$ eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 20 **5.** Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4, hvori heterosykloalkylet er



hvori heterosykloalkylet når valensen tillater det kan være substituert med 0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra:

EP3555064

4

0 til 1 okso (O=),

0 til 1 -CN,

0 til 2 F-atomer og

0 til 2 substituent(er) uavhengig valgt fra -C₁₋₃alkyl og -OC₁₋₃alkyl, hvori alkylet i C₁₋₃alkyl og OC₁₋₃alkyl når valensen tillater det kan være uavhengig substituert med

0 til 3 substituenten uafhængig valgt fra:

0 til 3 F-atomer,

0 til 1 -CN og

0 til 1 -OR^o,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5, hvori

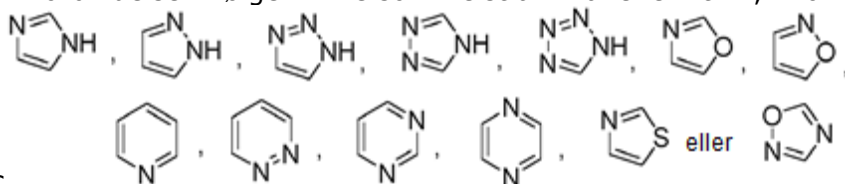
R₄ er -CH₂-R⁵, hvori R⁵ er det 4- til 5-leddede heterosykloalkylet, hvori heterosykloalkylet når valensen tillater det kan være substituert med 0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra:

0 til 2 F-atomer og

0 til 1 substituent valgt fra -OCH₃ og -CH₂OCH₃;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4, hvori heteroarylet er



C

og hvori heteroarylet når valensen tillater det kan være substituert med 0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra:

0 til 2 halogener,

0 til 1 substituenten valgt fra $-OR^o$ og $-N(R^N)_2$, og

0 til 2 -C₁₋₃alkyl, hvori alkylet når valensen tillater det kan være substituert med

0 til 3 substituenten uafhængigt valgt fra:

0 til 3 F-atomer og

0 til 1 -OR°;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

EP3555064

5

8. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4 og 7, hvori R_4 er $-CH_2-R^6$, hvori R^6 er det 5-leddede heteroarylet, hvori heteroarylet når valensen tillater det kan være substituert med 0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra:

0 til 2 halogener, hvori halogenet er uavhengig valgt fra F og Cl, 0 til 1 $-OCH_3$ og 0 til 1 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$ eller $-CH_2CH_2OCH_3$; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelse ifølge krav 1, som er

2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2R)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

2-{[4-(6-{[(4-cyano-2-fluorfenyl)(metyl-d₂)]oksy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]-5-fluorpyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksylsyre;

2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metyl piperazin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1 H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

2-[(4-{6-[(2,4-difluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

EP3555064

6

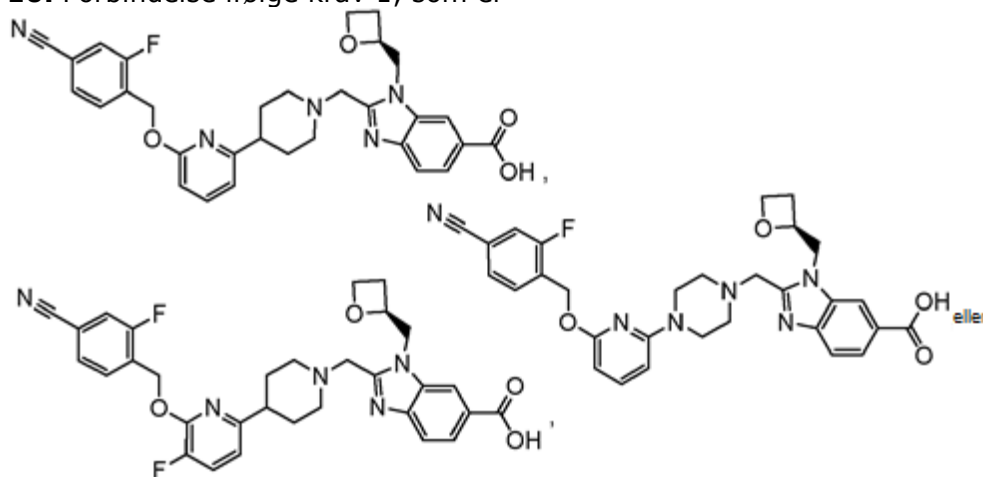
- 2-[(4-{6-[(2,4-difluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 5 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-3-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 10 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-3-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 15 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]-5-fluorpyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 20 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]-5-fluorpyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]-5-fluorpyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 25 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 30 2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-difluorbenzyl)oksy]-5-fluorpyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl)metyl}-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

EP3555064

7

2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-difluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 2-{[(2S)-4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 5 2-{[(2S)-4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-3-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksylsyre;
 2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-3-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksylsyre;
 10 eller
 2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1 H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 **10.** Forbindelse ifølge krav 1, som er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **11.** Forbindelse ifølge krav 1, som er 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelsen ifølge krav 11, som er en fri syre.

EP3555064

8

13. Forbindelsen ifølge krav 11, som er et farmasøytisk akseptabelt salt.

14. Forbindelsen ifølge krav 13, som er et trisalt.

5 **15.** Forbindelse ifølge krav 1, som er 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

10 **16.** Forbindelse ifølge krav 1, som er 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]-5-fluorpyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

15 **17.** Forbindelse ifølge krav 1, som er 2-{[4-(6-{[(4-cyano-2-fluorfenyl)(metyl-d2)]oksy}pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

18. Forbindelse ifølge krav 1, som er
 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 20 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 25 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 30 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metyl-piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;

EP3555064

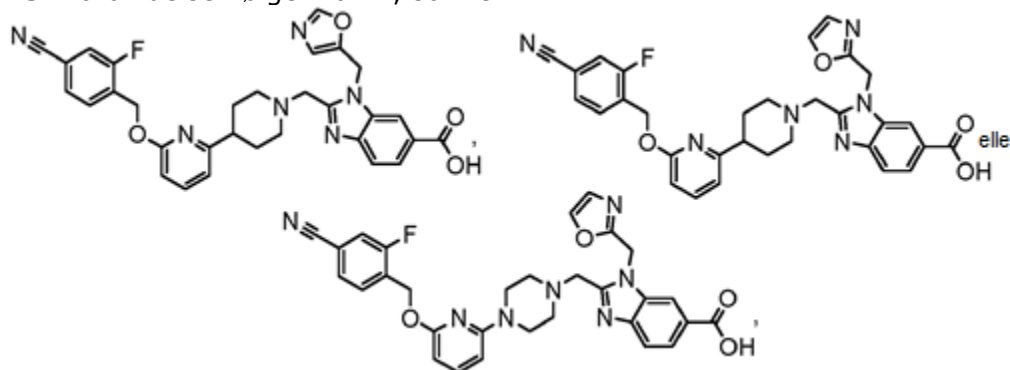
- 2-{[(2S)-4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(1,3-oksazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-{[(2S)-4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 5 2-[(4-{6-[(2,4-difluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(2,4-difluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 10 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 15 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 20 2-[(4-{6-[(2,4-difluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 25 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,2-oksazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-
- 30 (1,2-oksazol-3-ylmetyl)-1 H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
- 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1 H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

EP3555064

10

2-[[[(2S)-4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metyl piperazin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 5 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
 2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksytsyre; eller
 10 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-3-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksytsyre;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 **19.** Forbindelse ifølge krav 1, som er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **20.** Forbindelse ifølge krav 1, som er 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 **21.** Forbindelse ifølge krav 1, som er 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

EP3555064

11

22. Forbindelse ifølge krav 1, som er 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **23.** Forbindelse ifølge krav 1, som er

2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-7-fluor-1-(2-metoksyetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;

2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-7-fluor-1-(2-metoksyetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;

10 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)metyl]-1-(2-metoksyetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;

2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoksyetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;

15 2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyano-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoksyetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;

2-{[(2S)-4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]-5-fluorpyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoksyetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;

20 2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyanobenzyl)oksy]-5-fluorpyridin-2-yl}-2-metyl]piperazin-1-yl)metyl}-1-(2-metoksyetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;

2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(2-metoksyetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre; eller

2-[(4-{6-[(4-klor-2-fluorbenzyl)oksy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(1-metoksyisyklobutyl)metyl]-1 H-benzimidazol-6-karboksytsyre;

25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

24. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge formel I ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 23 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et farmasøytisk akseptabelt eksipient.

30

25. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 23 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kardiometabolsk og tilknyttede sykdommer omfattende administrering til et

EP3555064

12

- 5 pattedyr med behov for slik behandling av en terapeutisk effektiv mengde, hvori sykdommen er valgt fra T1D, T2DM, pre-diabetes, idiopatisk T1D, LADA, EOD, YOAD, MODY, feilernæringrelatert diabetes, svangerskapsdiabetes, hyperglykemi, insulinresistens, hepatisk insulinresistens, svekket glukosetoleranse, diabetisk nevropati, diabetisk nevropati, nyresykdom, diabetisk retinopati, adipocytisk dysfunksjon, visceral fettavleiring, søvnapné, fedme, spiseforstyrrelser, vektøkning som skyldes bruk av andre midler, overdrevet sukkerbehov, dyslipidemi, hyperinsulinemi, NAFLD, NASH, fibrose, cirrhose, hepatocellulært karsinom, kardiovaskulær sykdom, aterosklerose, koronararteriesykdom, perifer vaskulær sykdom, hypertensjon, endotelial dysfunksjon, svekket vaskulær elastisitet, kongestiv hjertesvikt, myokardialt infarkt, slag, hemorragisk slag, iskemisk slag, traumatisk hjerneskade, pulmonal hypertensjon, restenose etter angioplasti, claudicatio intermittens, postprandial lipemi, metabolsk acidose, ketose, artritt, osteoporose, Parkinsons sykdom, hypertrofi i venstre ventrikel, 10 perifer arteriell sykdom, makuladegenerasjon, katarakt, glomerulosklerose, kronisk nyresvikt, metabolsk syndrom, syndrom X, premenstruelt syndrom, angina pectoris, trombose, aterosklerose, transiente iskemiske anfall, vaskulær restenose, svekket glukosemetabolisme, tilstander med svekket fastende plasmaglukose, hyperurikemi, gikt, erektil dysfunksjon, hud- og bindevevslidelser, 20 psoriasis, fotsår, ulcerøs kolitt, hyperapo B-lipoproteinemi, Alzheimers sykdom, schizofreni, svekket kognisjon, inflammatorisk tarmsykdom, kort tarm-syndrom, Crohns sykdom, kolitt, irritabel tarm-syndrom, forebygging eller behandling av polycystisk ovariesyndrom og behandling av avhengighet.
- 25 **26.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 25, hvori sykdommen er T2DM, NASH, NAFLD eller fedme.
- 30 **27.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 25 eller 26, hvori pattedyret er et menneske.