



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3806955 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.08.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.05.31
(86)	European Application Nr.	19733151.5
(86)	European Filing Date	2019.06.11
(87)	The European Application's Publication Date	2021.04.21
(30)	Priority	2018.06.13, US, 201862684696 P 2019.05.13, US, 201962846944 P 2019.05.22, US, 201962851206 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	2021.01.13
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, USA
(72)	Inventor	ASPNES, Gary Erik, Karpfengasse 19, 88400 Biberach an der Riss, Tyskland BAGLEY, Scott W., c/o Pfizer Inc. 445 Eastern Point Road, Bldg. 98, Groton, CT 06340, USA CURTO, John M., c/o Pfizer Inc. 445 Eastern Point Road, Bldg. 98, Groton, CT 06340, USA EDMONDS, David James, c/o Pfizer Inc. 610 Main Street, Cambridge, MA 02139, USA FLANAGAN, Mark E., c/o Pfizer Inc. 445 Eastern Point Road, Bldg. 98, Groton, CT 06340, USA FUTATSUGI, Kentaro, c/o Pfizer Inc. 610 Main Street, Cambridge, MA 02139, USA GRIFFITH, David A., c/o Pfizer Inc. 610 Main Street, Cambridge, MA 02139, USA HUARD, Kim, 2139 Spaulding Avenue, Berkeley, CA 94703, USA LIAN, Yajing, c/o Pfizer Inc. 445 Eastern Point Road, Bldg. 98, Groton, CT 06340, USA LIMBERAKIS, Chris, c/o Pfizer Inc. 445 Eastern Point Road, Bldg. 98, Groton, CT 06340, USA LONDREGAN, Allyn T., c/o Pfizer Inc. 445 Eastern Point Road, Bldg. 98, Groton, CT 06340, USA MATHIOWETZ, Alan M., c/o Pfizer Inc. 610 Main Street, Cambridge, MA 02139, USA

PIOTROWSKI, David W., c/o Pfizer Inc. 445 Eastern Point Road, Bldg. 98, Groton,
CT 06340, USA

RUGGERI, Roger B., 53 Twin Lakes Drive, Waterford, CT 06385, USA

(74) Agent or Attorney

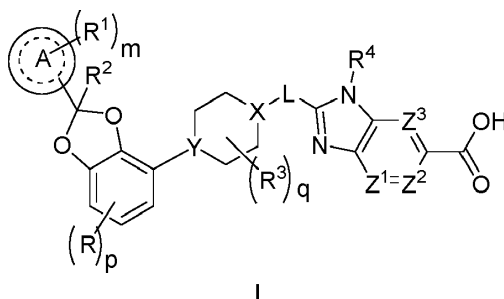
ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND USES THEREOF**

(56) References

Cited: CA-A1- 3 038 479
WO-A1-2010/114824

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: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav**1.** En forbindelse med formel I,

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

R er F, Cl, eller -CN;

p er 0 eller 1;

Ring A er fenyl eller en 6-leddet heteroaryl;

10 m er 0, 1, 2, eller 3;

hver R¹ er uavhengig valgt fra halogen, -CN, -C₁₋₃alkyl, eller -OC₁₋₃alkyl,

hvor alkyl-en av C₁₋₃alkyl og OC₁₋₃alkyl er substituert med 0 til 3 F-atomer;

R² er H eller -C₁₋₃alkyl, hvor alkyl er substituert med 0 til 1 OH;

15 hver R³ er uavhengig F, -OH, -CN, -C₁₋₃alkyl, -OC₁₋₃alkyl, eller -C₃₋₄sykloalkyl, eller 2 R³s kan sammen syklisere for å danne -C₃₋₄spiro-

sykloalkyl, hvor alkyl-en av C₁₋₃alkyl og OC₁₋₃alkyl, sykloalkyl, eller spiro-

sykloalkyl kan være substituert som valensen tillater med 0 til 3 F-atomer

og med 0 til 1 -OH;

q er 0, 1, eller 2;

20 X-L er N-CH₂, CHCH₂, eller syklopropyl;

Y er CH eller N;

R⁴ er -C₁₋₃alkyl, -C₀₋₃alkylen-C₃₋₆sykloalkyl, -C₀₋₃alkylen-R⁵, eller -C₁₋₃alkylen-R⁶,

hvor nevnte alkyl kan være substituert som valensen tillater med 0 til 3

25 substituent uavhengig valgt fra 0 til 3 F-atomer og 0 til 1 substituent

valgt fra -C₀₋₁alkylen-CN, -C₀₋₁alkylen-OR⁰, -SO₂-N(R^N)₂, -C(O)-N(R^N)₂, -N(C=O)(R^N), og -N(R^N)₂, og

hvor nevnte alkylen og sykloalkyl kan være uavhengig substituert som valensen tillater med 0 til 2 substituent uavhengig valgt fra 0 til 2 F-

atomer og 0 til 1 substituent valgt fra $-C_{0-1}alkylen-CN$, $-C_{0-1}alkylen-OR^O$, og $-N(R^N)_2$;

R^5 er en 4- til 6-leddet heterosykloalkyl, hvor nevnte heterosykloalkyl kan være substituert med 0 til 2 substituenten som valensen tillater uavhengig valgt fra:

0 til 1 okso ($=O$),

0 til 1 $-CN$,

0 til 2 F-atomer, og

0 til 2 substituenten uavhengig valgt fra $-C_{1-3}alkyl$ og $-OC_{1-3}alkyl$, hvor alkyl-en av $C_{1-3}alkyl$ og $OC_{1-3}alkyl$ kan være substituert med 0 til 3 substituenten som valensen tillater uavhengig valgt fra:

0 til 3 F-atomer,

0 til 1 $-CN$, og

0 til 1 $-OR^O$;

R^6 er en 5- til 6-leddet heteroaryl, hvor nevnte heteroaryl kan være substituert med 0 til 2 substituenten som valensen tillater uavhengig valgt fra:

0 til 2 halogener,

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

0 til 2 $-C_{1-3}alkyl$, hvor alkyl-en kan være substituert med 0 til 3 substituenten som valensen tillater uavhengig valgt fra:

0 til 3 F-atomer, og

0 til 1 $-OR^O$;

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

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

Z^1 , Z^2 , og Z^3 er hver $-CR^Z$, eller

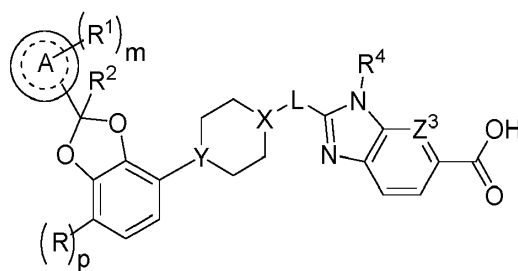
Én av Z^1 , Z^2 , og Z^3 er N og de andre to er $-CR^Z$; og

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

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

EP 3806955

3



II

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

R er F;

5 p er 0 eller 1;

Ring A er fenyl eller pyridinyl;

m er 0, 1, eller 2;

hver R¹ er uavhengig valgt fra halogen, -CN, -C₁₋₃alkyl, or-OC₁₋₃alkyl,

hvor alkyl-en av C₁₋₃alkyl og OC₁₋₃alkyl er substituert med 0 til 3 F-

10 atomer;

R² er H eller CH₃;

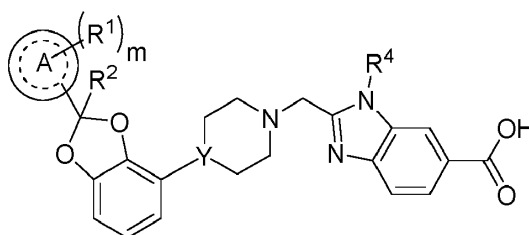
X-L er N-CH₂, eller syklopropyl;

Y er CH eller N;

Z³ er -CR² eller N; og

15 R² er H, F, Cl, eller -CH₃.

3. Forbindelsen ifølge enten krav 1 eller krav 2, hvor forbindelsen er en forbindelse med formel III



III

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

Ring A er fenyl eller pyridinyl;

m er 0, 1, eller 2;

hver R¹ er uavhengig valgt fra F, Cl, eller -CN;

25 R² er H eller CH₃; og

Y er CH eller N.

- 4.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor R₄ er -CH₂-R⁵, hvor R⁵ er den 4- til 5-leddede heterosykloalkyl, hvor nevnte heterosykloalkyl kan være substituert med 0 til 2 substituenten som valensen tillater uavhengig valgt fra:

0 til 2 F atoms, og

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

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

- 5.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor R₄ er -CH₂-R⁶, hvor R⁶ er den 5-leddede heteroaryl, hvor nevnte heteroaryl kan være substituert med 0 til 2 substituenten som valensen tillater uavhengig valgt fra:

0 til 2 halogener, hvor halogenet er uavhengig valgt fra F og Cl,

15

0 til 1 -OCH₃, og

0 til 1 -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, eller -CH₂CH₂OCH₃;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 6.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor R² er CH₃, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

- 7.** Forbindelsen ifølge krav 1, hvor forbindelsen er

2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

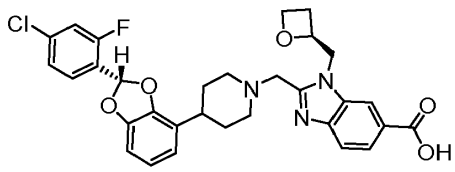
25

2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-fluor-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

2-({4-[(2S)-2-(4-klor-2-fluorfenyl)-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

30

2-({4-[(2S)-2-(4-klor-2-fluorfenyl)-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-fluor-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre; eller



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

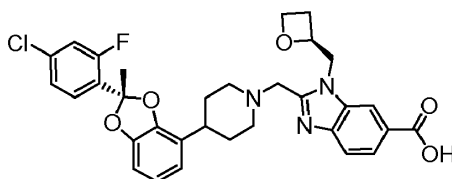
5

8. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor forbindelsen er

- 2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 2-({4-[2-(4-cyano-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-
 10 karboksylsyre;
 2-({4-[2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-3-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-
 15 karboksylsyre;
 2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oksazol-4-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 20 2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oksazol-5-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 25 2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;
 30

- 2-({4-[2-(4-klor-2-fluorfenyl)-7-fluor-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-karboksytsyre;
- 5 2-({4-[2-(4-cyano-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oksazol-2-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-karboksytsyre;
- 2-({4-[(2S)-2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-fluor-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-karboksytsyre;
- 10 2-({4-[(2S)-2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-karboksytsyre;
- 2-({4-[(2S)-2-(4-cyano-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-karboksytsyre;
- 15 2-({4-[(2S)-2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-karboksytsyre;
- 2-({4-[(2S)-2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-1*H*-benzimidazol-6-karboksytsyre;
- 20 2-({4-[(2R)-2-(4-cyano-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-karboksytsyre;
- 2-({4-[(2R)-2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-karboksytsyre; eller
- 25 2-({4-[(2R)-2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-1*H*-benzimidazol-6-karboksytsyre;
- 30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor forbindelsen er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **10.** Forbindelsen ifølge krav 1, hvor forbindelsen er

2-({4-[2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre;

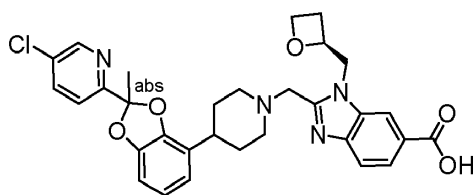
2-({4-[(2S)-2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre; eller

10

2-({4-[(2R)-2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor saltet er et tris salt.

15

11. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor forbindelsen er 2-({4-[2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre, DIAST-X2:



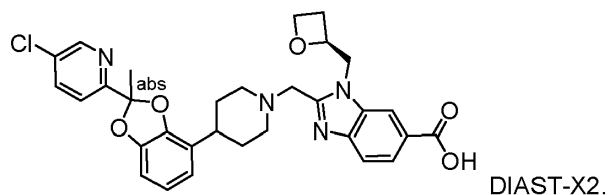
DIAST-X2,

20

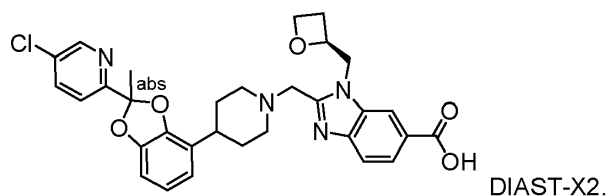
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelsen ifølge krav 11, hvor forbindelsen er et farmasøytisk akseptabelt salt av 2-({4-[2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-xetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre, DIAST-X2:

25



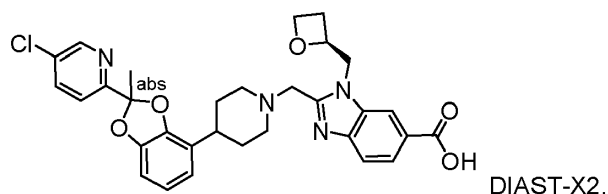
- 5 **13.** Forbindelsen ifølge krav 12, hvor forbindelsen er tris saltet av 2-({4-[2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre, DIAST-X2:



10

- 14.** Forbindelsen ifølge krav 11, hvor forbindelsen er 2-({4-[2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre, DIAST-X2:

15



- 20 **15.** En krystallform (Form I) av vannfri 1,3-dihydroksy-2-(hydroksymetyl)-propan-2-aminiums salt av 2-({4-[(2S)-2-(4-klor-2-fluorfenyl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre, angitt i krav 8, som har et pulverrøntgen-diffraksjonsmønster (CuKα-stråling) som omfatter minst to karakteristiske topper, i form av 2θ, valgt fra ved 3,7 ± 0,2°; 7,3 ± 0,2°; 8,5 ± 0,2°; 10,1 ± 0,2°; 14,7 ± 0,2°; og 16,9 ± 0,2°.

25

16. En krystallform (Form A) av vannfri 1,3-dihydroksy-2-(hydroksymetyl)-propan-2-aminiums salt av 2-({4-[2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre, DIAST-X2, angitt i krav 11, som har et pulverrøntgen-
 5 diffraksjonsmønster (CuK α -stråling) som omfatter minst to karakteristiske topper, i form av 2 θ , valgt fra ved $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; $15,7 \pm 0,2^\circ$; og $17,6 \pm 0,2^\circ$.

17. En farmasøytisk sammensetning som omfatter (1) en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
 10 eller krystallformen ifølge krav 15 eller 16, og (2) en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

18. En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller krystallformen ifølge krav 15 eller 16,
 15 for anvendelse ved behandling av en kardiometabolsk og assosiert sykdom eller forstyrrelse, hvor sykdommen eller forstyrrelsen er valgt fra gruppen bestående av T1D, T2DM, pre-diabetes, idiopatisk T1D, LADA, EOD, YOAD, MODY, underernæringsrelatert diabetes, svangerskapsdiabetes, hyperglykemi, insulinresistens, hepatisk insulinresistens, nedsatt glukosetoleranse, diabetisk nevropati,
 20 diabetisk nefropati, nyresykdom, diabetisk retinopati, adipocyt dysfunksjon, visceral fettavsetning, søvnapne, fedme, spiseforstyrrelser, vektøkning fra bruk av andre midler, overdreven sukkertrang, dyslipidemi, hyperinsulinemi, NAFLD, NASH, fibrose, skrumplever, hepatocellulært karsinom, kardiovaskulær sykdom, aterosklerose, koronararteriesykdom, perifer vaskulær sykdom, hypertensjon,
 25 endotelial dysfunksjon, nedsatt vaskulært samsvar, kongestiv hjertesvikt, myokard infarkt, slag, hemorragisk slag, iskemisk slag, traumatisk hjerneskade, pulmonal hypertensjon, restenose etter angioplastikk, claudicatio intermittens, postprandial lipemi, metabolsk acidose, ketose, artritt, osteoporose, Parkinson sykdom, venstre ventrikelhypertrofi, perifer arteriell sykdom, makulær
 30 degenerasjon, katarakt, glomerulosklerose, kronisk nyresvikt, metabolsk syndrom, syndrom X, premenstruelt syndrom, angina pectoris, trombose, aterosklerose, forbigående iskemiske anfall, vaskulær restenose, nedsatt glukosemetabolisme, tilstander av nedsatt fastende plasmaglukose, hyperurikemi, gikt, erektil dysfunksjon, hud- og bindevevs forstyrrelser, psoriasis,
 35 fotulcerasjoner, ulcerøs kolitt, hyper apo-B lipoproteinemi, Alzheimers sykdom,

schizofreni, nedsatt kognisjon, inflammatorisk tarmsykdom, kort tarmsyndrom, Crohns sykdom, kolitt, irritable tarmsyndrom, forebygging eller behandling av polycystisk ovariesyndrom og behandling av avhengighet.