



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4219487 B9

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

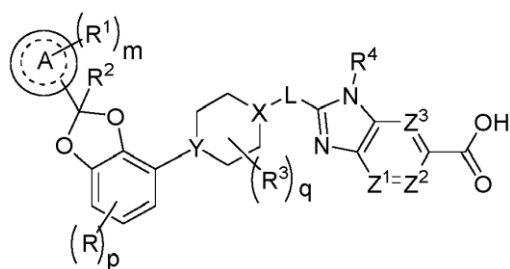
(45)	Translation Published	2025.03.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.12.18
(86)	European Application Nr.	23155747.1
(86)	European Filing Date	2019.06.11
(87)	The European Application's Publication Date	2023.08.02
(30)	Priority	2018.06.13, US, 201862684696 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:	MA ; MD ; TN
	Correction in the Gazette	2025.06.30
	Correction in EPO	2025.03.26
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, USA
(72)	Inventor	ASPINES, Gary Erik, 88400 Biberach an der Riss, Tyskland BAGLEY, Scott W., Groton, CT 06340, USA CURTO, John M., Groton, CT 06340, USA EDMONDS, David James, Cambridge, MA 02139, USA FLANAGAN, Mark E., Groton, CT 06340, USA FUTATSUGI, Kentaro, Cambridge, MA 02139, USA GRIFFITH, David A., Cambridge, MA 02139, USA HUARD, Kim, Berkeley, CA 94703, USA LIAN, Yajing, Groton, CT 06340, USA LIMBERAKIS, Chris, Groton, CT 06340, USA LONDREGAN, Allyn T., Groton, CT 06340, USA MATHIOWETZ, Alan M., Cambridge, MA 02139, USA PIOTROWSKI, David W., Groton, CT 06340, USA RUGGERI, Roger B., 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

I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

R er F, Cl, eller -CN;

p er 0 eller 1;

10 Ring A er fenyl eller en 6-leddet heteroaryl;

m er 0, 1, 2, eller 3;

hver R^1 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-atomer;

R^2 er H eller -C₁₋₃alkyl, hvor alkyl er substituert med 0 til 1 OH;

15 hver R^3 er uavhengig F, -OH, -CN, -C₁₋₃alkyl, -OC₁₋₃alkyl, eller -C₃₋₄sykloalkyl, eller 2 R^3 s kan sammen syklisere for å danne -C₃₋₄spirocykloalkyl, hvor alkyl-en av C₁₋₃alkyl og OC₁₋₃alkyl, sykloalkyl, eller spirocykloalkyl kan være substituert som valensen tillater med 0 til 3-F atomer og med 0 til 1 -OH;

20 q er 0, 1, eller 2;

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

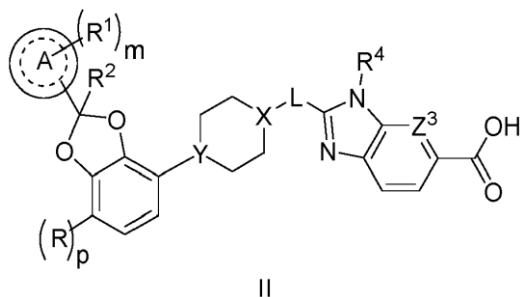
Y er CH eller N;

R^4 er -C₁₋₃alkyl, -C₀₋₃alkylene-C₃₋₆sykloalkyl, -C₀₋₃alkylene- R^5 , eller -C₁₋₃alkylene- R^6 ,

25 hvor nevnte alkyl kan være substituert som valensen tillater med 0 til 3 substituent uavhengig valgt fra 0 til 3 F-atomer og 0 til 1 substituent valgt fra -C₀₋₁alkylene-CN, -C₀₋₁alkylene-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 alkylene 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 $-C_{0-1}alkylene-CN$, $-C_{0-1}alkylene-OR^O$, og $-N(R^N)_2$;
- 5 R^5 er en 4- til 6-leddet heterosykloalkyl, hvor nevnte heterosykloalkyl kan være substituert med 0 til 2 substituent uavhengig valgt fra:
- 0 til 1 okso ($=O$),
- 0 til 1 $-CN$,
- 10 0 til 2 F-atomer, og
- 0 til 2 substituent 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 substituent som valensen tillater uavhengig valgt fra:
- 0 til 3 F-atomer,
- 15 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 substituent som valensen tillater uavhengig valgt fra:
- 20 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 substituent som valensen tillater uavhengig valgt fra:
- 0 til 3 F-atomer, og
- 25 0 til 1 $-OR^O$;
- hver R^O er uavhengig H, eller $-C_{1-3}alkyl$, hvor $C_{1-3}alkyl$ kan være substituert med 0 til 3 F-atomer;
- hver R^N er uavhengig H, eller $-C_{1-3}alkyl$;
- Z^1 , Z^2 , og Z^3 er hver $-CR^Z$, eller
- 30 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 $-CH_3$;
- for anvendelse som et medikament.

2. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i krav 1, hvor forbindelsen er en forbindelse med formel II



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

R er F;

p er 0 eller 1;

Ring A er fenyl eller pyridinyl;

m er 0, 1, eller 2;

10 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-atomer;

R² er H eller CH₃;

X-L er N-CH₂, eller syklopropyl;

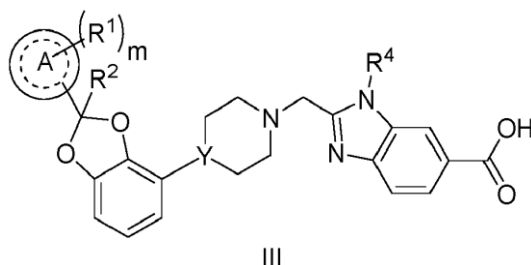
Y er CH eller N;

15 Z³ er -CR^Z eller N; og

R^Z er H, F, Cl, eller -CH₃.

3. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i enten krav 1 eller krav 2, hvor forbindelsen er en forbindelse med formel III

20



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

Ring A er fenyl eller pyridinyl;

m er 0, 1, eller 2;
 hver R^1 er uavhengig valgt fra F, Cl, eller -CN;
 R^2 er H eller CH_3 ; og
 Y er CH eller N.

5

4. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i hvilket som helst av krav 1 til 3, hvor R_4 er $-CH_2-R^5$, hvor R^5 er den 4- til 5-leddede heterosykloalkyl, hvor nevnte heterosykloalkyl kan være substituert med 0 til 2 substituenten som valensen tillater uavhengig valgt fra:

10 0 til 2 F-atomer, og
 0 til 1 substituent valgt fra $-OCH_3$ og $-CH_2OCH_3$;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i hvilket som helst av krav 1 til 3, hvor R_4 er $-CH_2-R^6$, hvor R^6 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,
 0 til 1 $-OCH_3$, og
 20 0 til 1 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, eller $-CH_2CH_2OCH_3$;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

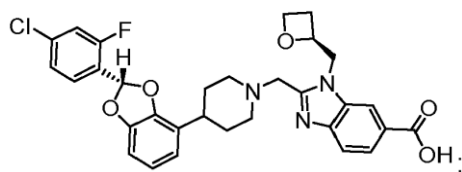
6. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i hvilket som helst av krav 1 til 5, hvor R^2 er CH_3 , eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

7. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i 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-karboksytsyre;
 30 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-karboksytsyre;

- 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-karboksytsyre;
 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-karboksytsyre; eller



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

8. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i 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-karboksytsyre;
 15 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-karboksytsyre;
 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;
 20 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]pyridin-5-karboksytsyre;
 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-karboksytsyre;
 25 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-karboksytsyre;
 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-karboksytsyre;

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

EP 4 219 487-B9

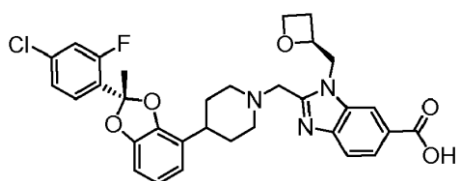
7

2-({4-[(2R)-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-karboksytsyre;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

9. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i krav 1, hvor forbindelsen er



10

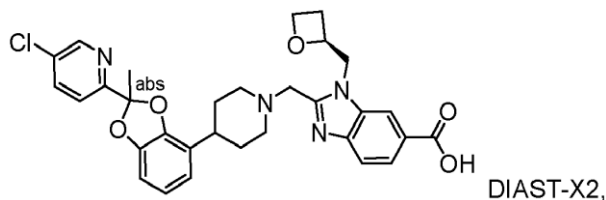
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i krav 1, hvor forbindelsen er

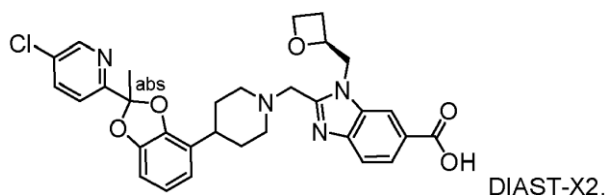
15 2-({4-[2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre;
2-({4-[(2S)-2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]-piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre; eller

20 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-karboksytsyre; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor saltet er et tris salt.

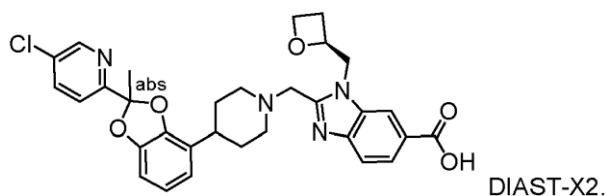
25 **11.** En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i krav 1, hvor forbindelsen er 2-({4-[2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]-piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksytsyre, DIAST-X2:



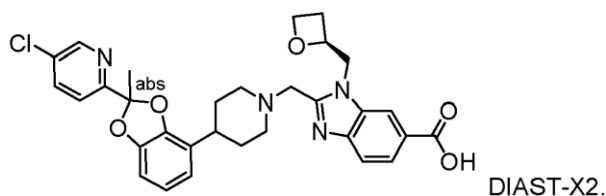
- 12.** En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i krav 11, hvor forbindelsen er et farmasøytisk akseptabelt salt av 2-({4-[2-(5-klorpyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioksol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2S)-oksetan-2-ylmetyl]-1H-benzimidazol-6-karboksylsyre, DIAST-X2:



- 13.** En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i 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:



- 14.** En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i 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. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i krav 8, hvor forbindelsen er 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-karboksytsyre, som har et pulverrøntgen-diffraksjonsmønster (CuK α stråling) som omfatter minst to karakteristiske topper, i form av 2θ , valgt fra ved $3,7 \pm 0,2^\circ$; $7,3 \pm 0,2^\circ$; $8,5 \pm 0,2^\circ$; $10,1 \pm 0,2^\circ$; $14,7 \pm 0,2^\circ$; og $16,9 \pm 0,2^\circ$.

16. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i krav 11, hvor forbindelsen er 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, som har et pulverrøntgen-diffraksjonsmønster (CuK α stråling) som omfatter minst to karakteristiske topper, i form av 2θ , valgt fra ved $7,7 \pm 0,2^\circ$; $15,2 \pm 0,2^\circ$; $15,7 \pm 0,2^\circ$; og $17,6 \pm 0,2^\circ$.

20

17. En forbindelse for anvendelse som et medikament, som angitt i hvilket som helst av krav 1 til 16, hvor forbindelsen er i formen av en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.