



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2536742 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
C07K 7/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                       |
|------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2017.10.16                                                                                                                                                                                            |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2017.07.19                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Application Nr.                                             | 11706694.4                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2011.02.17                                                                                                                                                                                            |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2012.12.26                                                                                                                                                                                            |
| (30) | Priority                                                             | 2010.02.17, US, 305465 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                                                                                                                                                                                                 |
| (73) | Proprietor                                                           | Ironwood Pharmaceuticals, Inc., 301 Binney Street, Cambridge, Massachusetts A 02142, US-USA                                                                                                           |
| (72) | Inventor                                                             | FRETZEN, Angelika, 7 Avon Street, Somerville, MA 02143, US-USA<br>ZHAO, Hong, 19 Middlebury Road, Lexington, MA 02121, US-USA<br>KESSLER, Marco, 35 Collins Street Unit 13, Danvers, MA 01923, US-USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                 |

---

(54) Title **TREATMENTS FOR GASTROINTESTINAL DISORDERS**

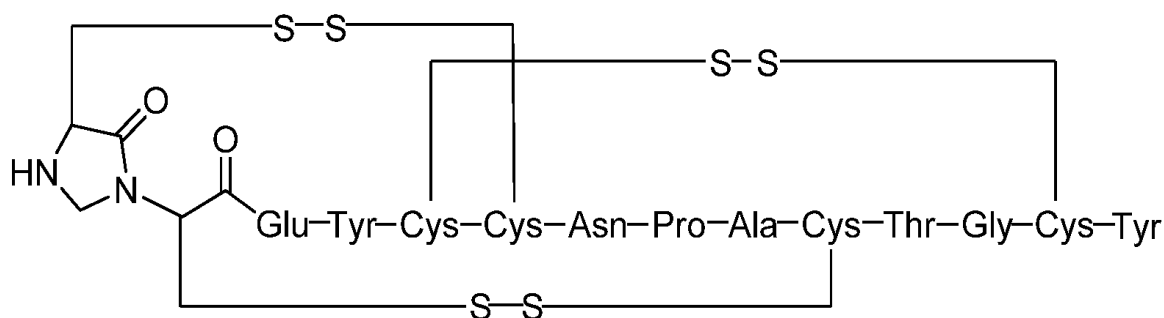
(56) References Cited:

WO-A2-2008/151257  
LEE MICHAEL J ET AL: "Synthesis and biological activity of adipokinetic hormone analogues modified at the C-terminus", PEPTIDES (TARRYTOWN), vol. 17, no. 8, 1996, pages 1285-1290, XP002639848, ISSN: 0196-9781  
MILIC JELENA ET AL: "Sernisynthesis of H-Ras with a glutamic acid methylester at position 61", BIOPOLYMERS, vol. 90, no. 3, 2008, pages 399-405, XP002639849,  
VIOLA ANDRESEN ET AL: "Linaclotide Acetate", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 33, no. 7, 2008, pages 570-576, XP002576431, ISSN: 0377-8282, DOI: DOI:10.1358/DOF.2008.033.07.1214164  
RASMUSSEN G J ET AL: "Prodrugs of peptides. 15. 4-Imidazolidinone prodrug derivatives of enkephalins to prevent aminopeptidase-catalyzed metabolism in plasma and absorptive mucosae", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 76, no. 1-2, 30 September 1991 (1991-09-30), pages 113-122, XP025554342, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/0378-5173(91)90349-S [retrieved on 1991-09-30]  
ALBERT J. R. HECK ET AL: "Modification and Inhibition of Vancomycin Group Antibiotics by Formaldehyde and Acetaldehyde", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 7, no. 4, 16 February 2001 (2001-02-16), pages 910-916, XP55008952, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/1521-3765(20010216)7:4<910::AID-CH EM910>3.0.CO;2-U  
METZ BERNARD ET AL: "Identification of formaldehyde-induced modifications in proteins: reactions with model peptides", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC, US, vol. 279, no. 8, 20 February 2004 (2004-02-20), pages 6235-6243, XP002500628, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M310752200 [retrieved on 2003-11-24]

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. Peptid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen av:



5

2. Peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvori peptidet består av aminosyrestrukturen.

3. Peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, eller krav 2, hvori peptidet  
10 aktiverer guanylatcyklase C -reseptoren.

4. Peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvori peptidet omfatter 30 eller færre aminosyrer; eller peptidet omfatter 20 eller færre aminosyrer.

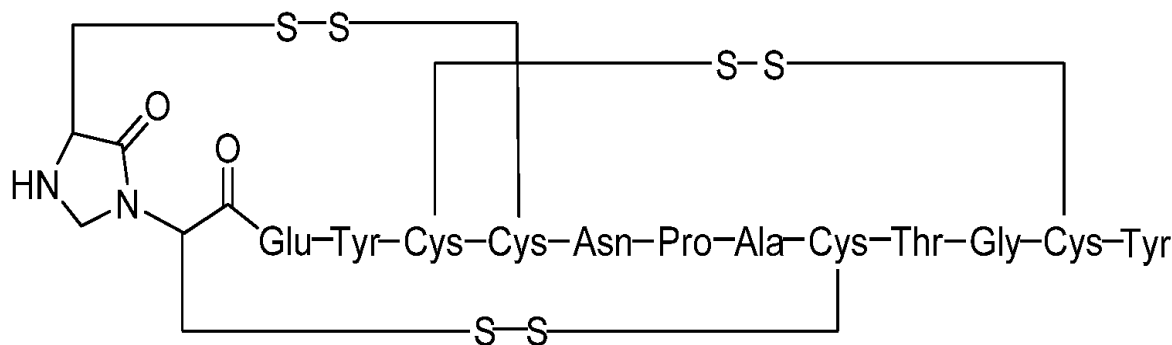
- 15 5. Peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge hvilket som helst av krav 1–4, hvori dette peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav isoleres eller renses.

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende et peptid eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av krav 1–5.

20

7. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge krav 6, hvori den farmasøytiske forbindelsen videre omfatter linaklotid.

8. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge krav 6, hvori peptidet består av aminosyrestrukturen av:



og peptidet omfatter minst 90 % ved vekt sammenlignet med vekten av linaklotid eller en annen guanylatsyklase C-agonist.

5

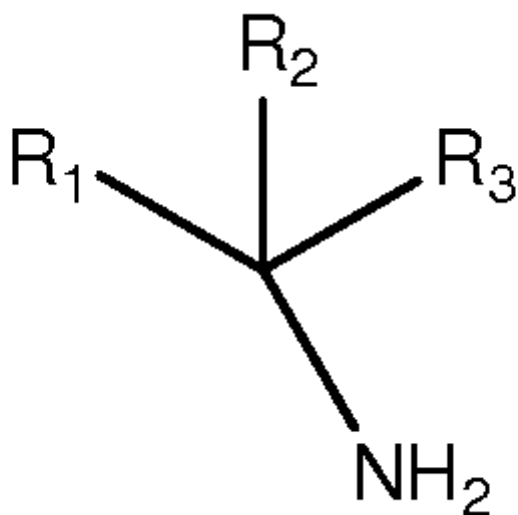
9. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge krav 6, hvori den farmasøytiske forbindelsen hovedsakelig består av peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 6–9, videre omfattende et kation valgt fra  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$  og  $Al^{3+}$ .

11. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge krav 10, hvori  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$  eller  $Al^{3+}$  leveres som magnesiumacetat, magnesiumklorid, magnesiumfosfat, magnesiumsulfat, kalsiumacetat, kalsiumklorid, kalsiumfosfat, kalsiumsulfat, sinkacetat, sinkklorid, sinkfosfat, sinksulfat, manganacetat, manganklorid, manganfosfat, mangansulfat, kaliumacetat, kaliumklorid, kaliumfosfat, kaliumsulfat, natriumacetat, natriumklorid, natriumfosfat, natriumsulfat, aluminiumacetat, aluminiumklorid, aluminiumfosfat eller aluminiumsulfat.

12. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 6–9, videre omfattende et sterisk hindret primært amin, hvori det sterisk hindrede primære aminet er en aminosyre valgt fra en naturlig forekommende aminosyre, en ikke-naturlig forekommende aminosyre og et aminosyrederivat, og hvori den naturlig forekommende aminosyren er histidin, fenylalanin, alanin, glutaminsyre, asparginsyre, glutamin, leucin, metionin, asparagin, tyrosin, treonin, isoleucin, tryptofan eller valin, eller den ikke-naturlig forekommende aminosyren er 1-aminosykloheksan karboksylsyre, lantanin eller teanin.

13. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 6–9, videre omfattende et sterisk hindret primært amin, hvori det sterisk hindrede primære aminet har formelen:



5

hvori  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  velges uavhengig fra: H, C(O)OH, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkyleter, C1-6 alkyltioeter, C1-6 alkyl karboksylsyre, C1-6 alkylkarboksylamid og alkylaryl, hvori enhver gruppe kan alene eller multiflisert substitueres med: halogen eller amin, og forutsatt at ikke mer enn én av  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  er H.

10 14. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 6–9, videre omfattende et sterisk hindret primært amin, hvori det sterisk hindrede primære aminet er sykloheksylamin, 2-metylbutylamin eller et polymeramin, hvori polymeraminet eventuelt er kitosan.

15 15. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 12–14, hvori den farmasøytiske forbindelsen videre omfatter  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$  eller  $Al^{3+}$ .

16. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 6–15, videre omfattende en antioksidant, hvori antioksidanten er BHA, vitamin E eller propylgallat.

17. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 6–16, videre omfattende et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel eller tilsetningsstoff, hvori det farmasøytisk akseptable bindemidlet eller tilsetningsstoffet velges fra polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon (providon), en stivelse, maltodekstrin og en celluloseeter, hvori celluloseeteren velges fra: metylcellulose, etylcellulose, 5 karboksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksyletyl metylcellulose, hydroksypropyl cellulose og hydroksypropyl metylcellulose.
18. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 6–17, videre omfattende et farmasøytisk akseptabelt fyllstoff, hvori det farmasøytisk akseptable fyllstoffet er cellulose, isomalt, 10 mannitol eller dibasisk kalsiumfosfat, hvori cellulosen eventuelt velges fra mikrofin cellulose og mikrokrySTALLIN cellulose.
19. Den farmasøytiske forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 6–18, videre omfattende et ekstra behandlingsmiddel, hvori det ekstra behandlingsmidlet velges fra ett eller flere analgesimidler, 15 antidepressivt legemiddel, et promotilitetsmiddel eller prokinetisk middel, et antiemetisk middel, et antibiotikum, en protonpumpeinhibitor, en syreblokker, en PDE5-inhibitor, en syrepumpeantagonist, en GABA-B-agonist, en gallesyresekvestrant og et slimbesskyttende middel.
20. Doseringsenhet omfattende et farmasøytisk forbindelse ifølge hvilket som helst av krav 6–19, 20 hvori doseringsenheten er en kapsel eller tablett eller omfatter 5 µg til 1 mg av peptidet.
21. Farmasøytisk forbindelse ifølge hvilket som helst av krav 6–19 for bruk i en fremgangsmåte for behandling av en mage-tarmlidelse.
22. Den farmasøytiske forbindelsen for bruk ifølge krav 21, hvori mage-tarmlidelsen velges fra gruppen som består av: colon irritabile, (IBS (Irritable Bowel Syndrome)), hvori colon irritabile er forstoppelse-predominant colin irritabile (c-IBS), diaré-predominant colin irritabile (d-IBS) eller alternerer mellom de to colin irritabile (a-IBS); forstoppelse, hvori forstoppelsen er kronisk forstoppelse, idiopatisk forstoppelse, pga. post-operativ ileus, eller forårsaket av opiatbruk; en funksjonell mage-tarmlidelse; 25 gastroøsofageal reflukssykdom, funksjonell halsbrann; dyspepsi; viseral smerte; gastroparese, hvori gastroparesen er idiopatisk, diabetisk eller post-operativ gastroparese; kronisk tarm pseudo-obstruksjon; kolon pseudo-obstruksjon; Crohns sykdom, ulcerativ kolitt; og colin irritabile-sykdom. 30

23. Farmasøytiske forbindelse ifølge hvilket som helst av krav 6–19 for bruk i en fremgangsmåte for å øke tarmmotilitet i en pasient.