

Auxiliary Request

Exhibit AR1

EP 1 020 461 B1

in Example 2B. Using 2.1 g of the diastereomeric mixture, the more hydrophilic isomer, 760 mg, was obtained in a pure state as a colourless syrup.

[0035] NMR data are given below (3B).

Ex.	Solvent	NMR data δ ppm
2A.	CDCl_3 500 MHz	2.18 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.80 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 5.0 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.2-7.3 (m, 6H), 7.37 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).
2B.	CDCl_3 500 MHz	2.20 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.80 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H).
3A.	CDCl_3 500 MHz	2.19 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.80 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 5.0 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.2-7.3 (m, 6H), 7.37 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).
3B.	CDCl_3 500 MHz	2.20 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.80 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H).

25 Stability towards racemization at different pH:es

[0036] The stability of the optically pure compound of the invention towards racemization has been measured at low concentrations in refrigerator in aqueous buffer solutions at pH 8, 9.3, 10 and 11.2. The stereochemical stability was measured by comparing the optical purity for the (-)-isomer of 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole in buffer solution immediately after dissolving and after several days. The measurement was performed by chromatography on an analytical chiral column. The surprising high stereochemical stability in alkaline conditions for the compound of the invention is exemplified by the fact that no racemization for the test compound was obtained at pH 11.2 even after 21 days. At pH 8, 9.3 and 10, the chemical degradation of the compound is more apparent which makes the racemization measurement more difficult to perform, however at none of these pH values a detectable racemization was obtained after 16 days.

Claims

- 40 1. The use of a magnesium salt of (-)-5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole ((-)-omeprazole) with an optical purity of $\geq 99.8\%$ enantiomeric excess (e.e.) for the manufacture of a medicament for the inhibition of gastric acid secretion.
- 45 2. The use as claimed in Claim 1 wherein the salt is crystalline.
3. The use as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein medicament is for the treatment of a gastric acid-related disease and/or a gastrointestinal inflammatory disease.
- 50 4. The use as claimed in Claim 3 wherein the disease is a gastric ulcer, a duodenal ulcer, reflux esophagitis or gastritis.
5. The use as claimed in Claim 4 wherein the disease is reflux esophagitis.
6. The use as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein the patient is on NSAID therapy, has a gastrinoma and/or has acute upper gastrointestinal bleeding.
- 55 7. The use as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein the medicament is for the treatment of a patient in an intensive care situation and/or is to be used pre- and postoperatively to prevent acid aspiration and stress ulceration.

EP 1 020 461 B1

8. The use as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein the medicament is used in the treatment of a *Helicobacter* infection.
9. A magnesium salt of (-)-5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole ((-)-omeprazole) with an optical purity of $\geq 99,8\%$ enantiomeric excess (e.e.).
10. A salt as claimed in Claim 9 for use in therapy.
11. A salt as claimed in Claim 10 for use in the treatment or prophylaxis of a condition as defined in any one of Claims 3 to 8.
12. A salt as claimed in any one of Claims 9 to 11 which is crystalline.
13. A pharmaceutical composition of a salt as claimed in any one of Claims 9 to 12 together with a pharmaceutically acceptable carrier.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Magnesiumsalzes von (-)-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ((-)-Omeprazol) mit einer optischen Reinheit von $\geq 99,8\%$ Enantiomerenüberschuss (e.e.) zur Herstellung eines Medikaments für die Hemmung der Magensäuresekretion.
2. Verwendung, wie sie im Anspruch 1 beansprucht wird, wobei das Salz kristallin ist.
3. Verwendung, wie sie im Anspruch 1 oder im Anspruch 2 beansprucht wird, wobei das Medikament zur Behandlung einer mit der Magensäure im Zusammenhang stehenden Erkrankung und/oder einer entzündlichen gastrointestinalen Erkrankung gedacht ist.
4. Verwendung, wie sie im Anspruch 3 beansprucht wird, wobei die Erkrankung ein Magengeschwür, ein Zwölffingerdarmgeschwür, eine Refluxösophagitis oder eine Gastritis ist.
5. Verwendung, wie sie im Anspruch 4 beansprucht wird, wobei die Erkrankung eine Refluxösophagitis ist.
6. Verwendung, wie sie im Anspruch 1 oder im Anspruch 2 beansprucht wird, wobei der Patient einer NSAID-Therapie unterzogen wird, ein Gastrinom hat und/oder akute obere gastrointestinale Blutungen hat.
7. Verwendung, wie sie im Anspruch 1 oder im Anspruch 2 beansprucht wird, wobei das Medikament zur Behandlung eines Patienten, der einer intensivbehandlung unterzogen wird, gedacht ist und/oder es pro- und postoperativ zur Verhinderung einer Säureaspiration und Stressulkus-Entstehung verwendet werden soll.
8. Verwendung, wie sie im Anspruch 1 oder im Anspruch 2 beansprucht wird, wobei das Medikament bei der Behandlung einer *Helicobacter*-Infektion eingesetzt wird.
9. Magnesiumsalz von (-)-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ((-)-Omeprazol) mit einer optischen Reinheit von $\geq 99,8\%$ Enantiomerenüberschuss (e.e.).
10. Salz, wie es im Anspruch 9 beansprucht wird, für die Verwendung in der Therapie.
11. Salz, wie es im Anspruch 10 beansprucht wird, für die Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe eines Leidens, wie es in irgendeinem der Ansprüche 3 bis 8 definiert ist.
12. Salz, wie es in irgendeinem der Ansprüche 9 bis 11 beansprucht wird, das kristallin ist.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung aus einem Salz, wie es in irgendeinem der Ansprüche 9 bis 12 beansprucht wird, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.