



BUNDESGERICHTSHOF

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

X ZR 90/09

Verkündet am:
3. April 2012
Wermes
Justizamtsinspektor
als Urkundsbeamter
der Geschäftsstelle

in der Patentnichtigkeitssache

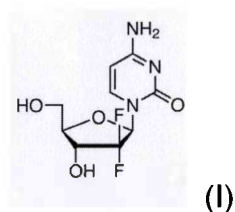
Der X. Zivilsenat des Bundesgerichtshofs hat auf die mündliche Verhandlung vom 3. April 2012 durch den Vorsitzenden Richter Prof. Dr. Meier-Beck, die Richter Gröning, Dr. Bacher und Hoffmann sowie die Richterin Schuster

für Recht erkannt:

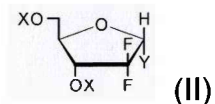
Auf die Berufung der Beklagten wird das am 26. Februar 2009 verkündete Urteil des 3. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts abgeändert.

Das europäische Patent 577 303 wird dadurch teilweise für nichtig erklärt, dass die Patentansprüche folgende Fassung erhalten:

1. Verfahren zur Synthese eines an β -Anomer angereicherten Nukleosids der Formel

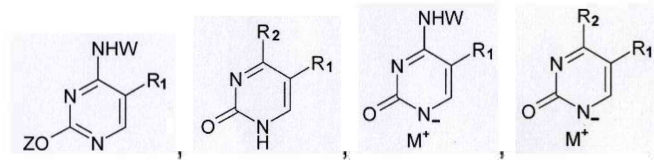


welches, gegebenenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel, das Durchführen einer nucleophilen S_N2 -Substitution einer Sulfonyloxy-Gruppe (Y) aus einem an α -Anomer angereicherten Kohlenhydrat der Formel



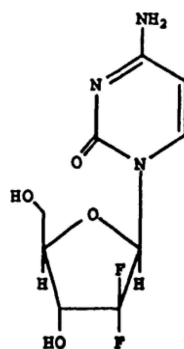
- 3 -

umfasst, wobei X unabhängig ausgewählt ist unter Hydroxy-Schutzgruppen, mit mindestens einem Moläquivalent einer Nukleobase, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



wobei R₁ Wasserstoff, Z eine Hydroxy-Schutzgruppe, W eine Amino-Schutzgruppe und M⁺ ein Kation ist und R₂ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azid, primärem Amin und sekundärem Amin, und Entfernen der Schutzgruppe unter Bildung der Verbindung der Formel (I).

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Katalysator ausgewählt ist unter stark ionisierten Salzen, deren Anion nicht nukleophil ist und die im Lösungsmittel im Wesentlichen löslich sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei dem das Lösungsmittel ausgewählt ist unter polaren, nicht-nukleophilen Lösungsmitteln.
4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktionstemperatur von etwa 100°C bis etwa 160°C beträgt.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), welche die folgende Struktur aufweist



6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Schutzgruppe (X) der Verbindung der Formel (II) Benzoyl ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Sulfonyloxygruppe (Y) der Verbindung der Formel (II) Methansulfonyloxy ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Sulfonyloxygruppe (Y) der Verbindung der Formel (II) Trifluormethansulfonyloxy ist.

Im Übrigen wird die Klage der Klägerin zu 1 abgewiesen.

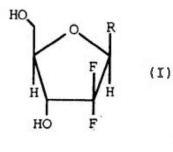
Von den Kosten des Rechtsstreits erster Instanz tragen die Klägerinnen $\frac{3}{4}$, die Beklagte $\frac{1}{4}$. Von den Gerichtskosten und den außergerichtlichen Kosten der Beklagten im Berufungsverfahren tragen die Klägerin zu 1 $\frac{5}{6}$, die Klägerin zu 2 $\frac{1}{6}$; ihre außergerichtlichen Kosten tragen die Klägerinnen jeweils selbst.

Von Rechts wegen

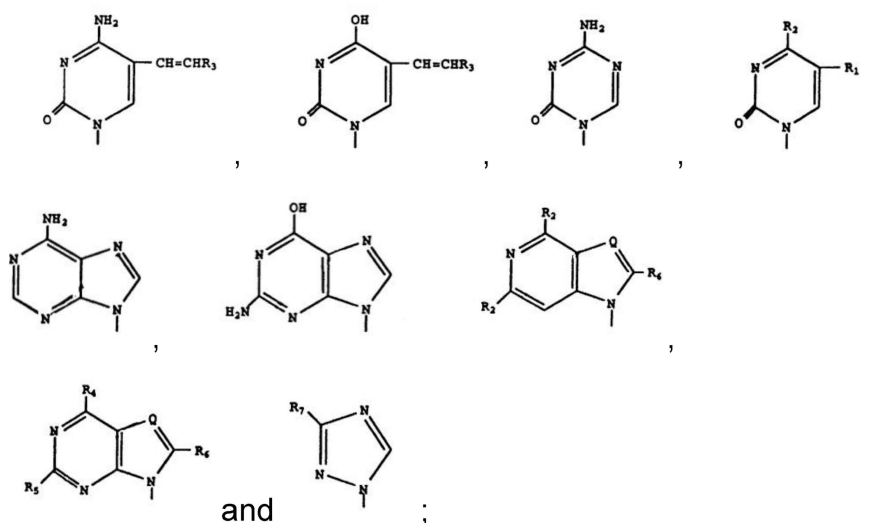
Tatbestand:

- 1 Die Beklagte ist Inhaberin des am 21. Juni 1993 unter Inanspruchnahme mehrerer Unionsprioritäten vom 22. Juni 1992 und 7. April 1993 angemeldeten europäischen Patents 577 303 (Streitpatents), das ein Verfahren zur Stereoselektivglycosylierung betrifft. Das Streitpatent umfasst in der erteilten Fassung zehn Patentansprüche. Patentanspruch 1 lautet in der Verfahrenssprache Englisch wie folgt:

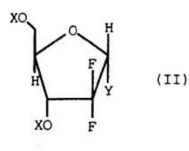
"A process for preparing a β anomer enriched nucleoside of the formula



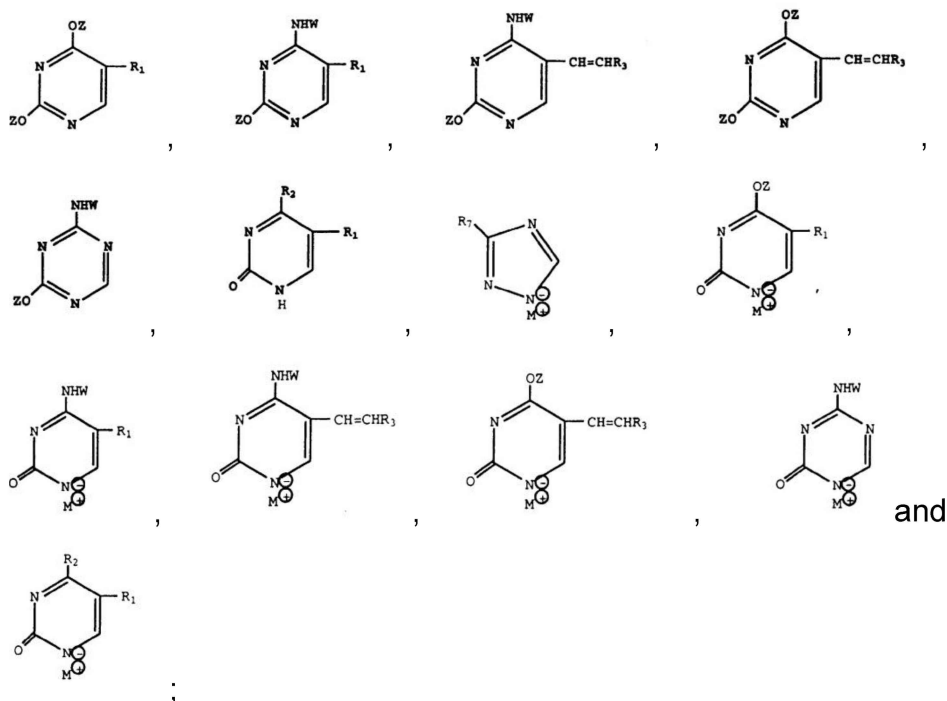
wherein R is a nucleobase from the group consisting of



wherein R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl and halo; R_2 is selected from the group consisting of hydroxyl, halo, azido, primary amino and secondary amino; R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and halo; R_7 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, thioalkyl, thiocarboxamido and carboxamido comprising conducting the S_N2 displacement optionally in a suitable solvent of a sulfonyloxy group (Y) from an α anomer enriched carbohydrate of the formula



wherein X is independently selected from hydroxyl protecting groups; with at least a molar equivalent of a nucleobase (R'') selected from the group consisting of



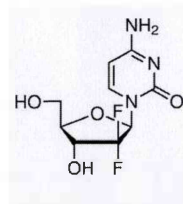
wherein R₁ through R₇ and Q are as defined above and; Z is a hydroxy protecting group; W is an amino protecting group; and M⁺ is a cation; and deblocking to from the compound of the formula (I)."

- 2 Wegen des Wortlauts der übrigen, Patentanspruch 1 untergeordneten neun Patentansprüche wird auf die Streitpatentschrift verwiesen.
- 3 Die Klägerinnen haben geltend gemacht, der Gegenstand des Streitpatents sei nicht patentfähig.
- 4 Die Beklagte hat das Streitpatent mit Patentansprüchen 1 bis 8 in deutscher Sprache beschränkt verteidigt.

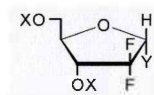
5 Das Patentgericht hat nach Verbindung der beiden Klageverfahren das Streitpatent antragsgemäß für nichtig erklärt.

6 Hiergegen richtet sich die Berufung der Beklagten, mit der sie, nachdem die Klägerin zu 2 die Klage nach Einlegung der Berufung zurückgenommen hat, weiterhin die Abweisung der Klage der Klägerin zu 1 erstrebt, soweit sie das Streitpatent verteidigt. Nach ihrem Hauptantrag, zu dem sie fünf Hilfsanträge formuliert hat, soll Patentanspruch 1 folgende Fassung erhalten:

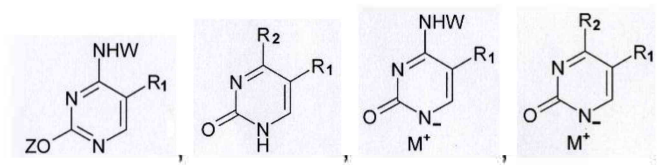
"Verfahren zur Synthese eines an β -Anomer angereicherten Nukleosids der Formel (I)



welches, gegebenenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel, das Durchführen einer nukleophilen S_N2 -Substitution einer Sulfonyloxy-Gruppe (Y) aus einem an α -Anomer angereicherten Kohlenhydrat der Formel (II)



umfasst, wobei X unabhängig ausgewählt ist unter Hydroxy-Schutzgruppen, mit mindestens einem Moläquivalent einer Nukleobase, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



wobei R_1 Wasserstoff, Z eine Hydroxy-Schutzgruppe, W eine Amino-Schutzgruppe und M^+ ein Kation ist und R_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azid, primärem Amin und sekundärem Amin, und Entfernen der Schutzgruppe unter Bildung der Verbindung der Formel (I)."

7 Als gerichtlicher Sachverständiger hat Prof. Dr. E. , Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der G. -Universität F. , ein schriftliches Gutachten erstattet, das er in der mündlichen Verhandlung erläutert und ergänzt hat. Die Parteien haben Privatgutachten von Prof. Dr. S. , Prof. Dr. V. , Prof. Dr. Sch. , Prof. Dr. C. und Prof. F. vorgelegt.

Entscheidungsgründe:

8 Die zulässige Berufung der Beklagten hat Erfolg.

9 I. Das Patentgericht hat seine Entscheidung im Wesentlichen wie folgt begründet:

10 Die dem verteidigten Patentanspruch zugrunde liegende Aufgabe sei darin zu erkennen, ein Verfahren zur Herstellung von Gemcitabin zur Verfügung

zu stellen, bei dem bereits im Zuge der N-Glykosylierungsreaktion ein Überschuss an dem gewünschten pharmazeutisch aktiven β -Anomeren anfalle.

11

Die im Streitpatent vorgesehene Lösung dieser Aufgabe sei für den Fachmann unter Berücksichtigung und Anwendung der sich aus der europäischen Patentanmeldung 306 190 (BM5) und der europäischen Patentanmeldung 577 302 (BM6) ergebenden Erkenntnisse betreffend die stereoselektive Synthese von β -Nukleosiden allein schon aufgrund seines organisch-chemischen Grundwissens nahegelegt. Bekannt seien die Wirksamkeit von Gemcitabin in der β -anomeren Form sowie die Umsetzung geeigneter, vorzugsweise mit Sulfonyloxy-Austrittsgruppen versehener, geschützter Zuckerderivate mit einem Cytosinderivat zu Gemcitabin. Als bekannt vorauszusetzen sei daneben auch das nach dem Patentanspruch 1 des Streitpatents nicht ausgeschlossene Erfordernis der Reinigung und Abtrennung des unerwünschten α -Anomeren unter Anwendung üblicher Arbeitsweisen sowie die Möglichkeit der Bereitstellung eines geeigneten Zuckerredukts mit einem Überschuss an α -Anomeren.

12

Ausgehend von diesen für den Fachmann selbstverständlichen Grundlagen fordere der verteidigte Patentanspruch nichts anderes als einen Reaktionsweg, der zu einem in seiner Höhe von den genauen Reaktionsbedingungen abhängigen Überschuss an β -Nukleosid führe. Dass ein solcher Reaktionsweg die Durchführung einer S_N2 -Substitution einer Sulfonyloxygruppe des Zuckerderivats umfasse, mit der eine Konfigurationsumkehr am C_1 -Kohlenstoffatom des Zuckers einhergehe, zähle zu den Grundlagen der organischen Chemie und liege für den Fachmann auf der Hand. Dieser habe deshalb allein schon aufgrund seines bei der Ausbildung zum Diplom-Chemiker erworbenen Grundwissens ohne erfinderisches Zutun zur Erfindung gelangen können.

13 Für den Fachmann sei es auch offensichtlich gewesen, dass er als Edukt ein geeignetes Zuckerderivat mit einem Überschuss des α -Anomeren wählen müssen. Unter Bedingungen, die eine Substitution nach einem S_N2 -Mechanismus begünstigten, sei eine Umsetzung mit je nach den Gegebenheiten des Einzelfalls unterschiedlicher hoher Stereoselektivität aufgrund des konzertierten nukleophilen Angriffs der Nukleobase und des Austritts der Abgangsgruppe und damit ein dementsprechender Überschuss an β -Nukleosid zu erwarten gewesen. Auch die Bereitstellung des Zuckeredukts mit einem Überschuss an dem α -Anomeren habe für den Fachmann kein Problem dargestellt, da die Auftrennung der beiden Anomeren mittels üblicher HPLC oder selektiver Kristallisation, wenn ihm nicht ohnehin geläufig, bereits vorgeschrieben gewesen sei.

14 Schließlich sei auch der Einsatz einer geeigneten Austrittsgruppe unabdingbar. Dabei verstehe sich die Verwendung einer Sulfonyloxygruppe, die zu den üblichen Austrittsgruppen zähle, für den Fachmann ebenso von selbst wie die Verwendung geeigneter Schutzgruppen.

15 Im Übrigen stoße der Fachmann im Stand der Technik auf erfolgreiche stereoselektive Synthesen strukturell ähnlicher β -Nukleoside.

16 Der Fachmann sei nicht durch die Schriften im Stand der Technik, die sich mit der Herstellung von Gemcitabin durch Umsetzung eines geeigneten Zuckerderivats mit geeigneten Derivaten der Nukleobase Cytosin befassen (Chou et al., Stereospecific Synthesis of 2-Deoxy-2,2-difluororibonolactone and Its Use in the Preparation of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro- β -D-ribofuranosyl Pyrimidine Nucleosides: The Key Role of Selective Crystallization, in Synthesis 1992, 565 [D1 = KSVR3, "Chou" im englischen Verfahren]; Hertel et al., Synthesis of 2-Deoxy-2,2-difluoro-D-ribose and 2-Deoxy-2,2-difluoro-D-ribofuranosyl Nucleosides, in J. Org. Chem. 1988, 2406 [D10, "Hertel 3" im englischen Verfahren],

BM5 und BM10), davon abgehalten worden, den allgemeinen Grundprinzipien organisch-chemischer nukleophiler Reaktionsmechanismen zu folgen und Bedingungen zu wählen, die eine Umsetzung nach dem S_N2 -Mechanismus begünstigten. Auch wenn in den Veröffentlichungen zu Gemcitabin ein S_N1 -Mechanismus zugrunde gelegt worden sei, ergebe sich daraus kein Vorurteil. Der Fachmann habe nicht umhin gekonnt, den in den Vorveröffentlichungen zur Verbesserung der Gesamtausbeute verwendeten Vorbrüggen-Katalysator beiseite zu lassen und sich den ihm aus dem organisch-chemischen Fachwissen geläufigen grundlegenden Reaktionsbedingungen zuzuwenden, die eine Reaktion nach dem S_N2 -Mechanismus begünstigten und eine Stereoselektion aufgrund der dabei zu beobachtenden Konfigurationsumkehr erwarten ließen. Hiervon habe den Fachmann auch nicht die Disubstitution am C-2-Kohlenstoff des Zuckeredukts durch Fluor abhalten können.

17

II. Diese Beurteilung hält der Überprüfung im Berufungsverfahren nicht stand.

18

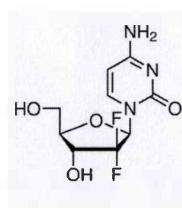
1. Das Streitpatent betrifft in der verteidigten Fassung ein Verfahren zur Synthese von Gemcitabin, einem Zytostatikum, das als therapeutisches Mittel zur Behandlung von viralen und krebsartigen Erkrankungen eingesetzt wird. Es besitzt die oben dargestellte Strukturformel (I). Wie das Patentgericht ausgeführt hat, ist nach der Patentbeschreibung Gemcitabin im Stand der Technik aus der europäischen Patentanmeldung 211 354 und der US-Patentschrift 4 526 988 bekannt. Die Verfahren zur Herstellung von 2'Deoxyfluornukleosiden, zu denen auch Gemcitabin gehörte, sind gewöhnlich nicht stereoselektiv, d.h. dabei werden Gemische von α - und β -Nukleosiden gebildet, oft in ungünstigen α -zu- β -Anomerverhältnissen wie beispielsweise 4:1. Wünschenswert ist, einen Überschuss an dem pharmazeutisch aktiven β -Anomeren wie

Gemcitabin zu erreichen und derartige Verbindungen in hohen Ausbeuten bereitzustellen.

19

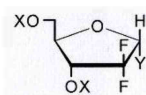
2. Dazu wird in dem verteidigten Patentanspruch 1 ein Verfahren mit folgenden Merkmalen vorgeschlagen:

1. Das Verfahren dient zur Synthese eines Nukleosids der Formel (I)

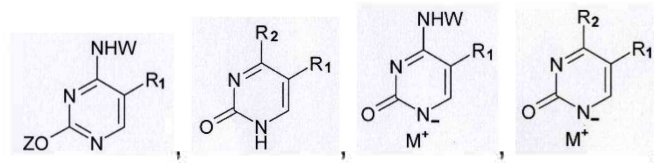


- 1.1 Das Nukleosid ist an β -Anomer angereichert.

2. Bei dem Verfahren wird
 - 2.1 gegebenenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel
 - 2.2 eine nukleophile S_N2 -Substitution einer Sulfonyloxygruppe (Y) durchgeführt,
 - 2.3 aus einem mit einem an α -Anomer angereicherten Kohlenhydrat der Formel (II)



3. wobei X eine unabhängig ausgewählte Hydroxy-Schutzgruppe ist.
4. Die S_N2 -Substitution erfolgt mit einer Nukleobase
 - 4.1 in einer Menge von mindestens einem Moläquivalent
 - 4.2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



4.3 Dabei ist

R_1 Wasserstoff,

Z eine Hydroxy-Schutzgruppe,

W eine Amino-Schutzgruppe,

M^+ ein Kation und

R_2 ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Azid, primärem Amin und sekundärem Amin.

5. Beim Entfernen der Schutzgruppe wird die Verbindung der Formel (I) gebildet.

3. Zur technischen Ausgangslage und zur Bestimmung des Fachmanns sowie seinem allgemeinen Fachwissen wird auf die Ausführungen des Patentgerichts Bezug genommen. Sie stimmen im Wesentlichen mit den Feststellungen überein, die J. Kitchen im englischen Patentnichtigkeitsverfahren in seiner nahezu zeitgleich mit dem angefochtenen Urteil ergangenen Entscheidung vom 27. März 2009 ([2009] EWHC 631 (Pat) - S. T. Ltd. v. E. L. & Co. Rn. 13 f., 26 ff.) getroffen hat.

Für das beanspruchte Verfahren sind nachfolgende Begriffe von Bedeutung, zu deren Erläuterung ergänzend auf das patentgerichtliche Urteil verwiesen wird:

a) Nukleoside gehören zu den natürlichen Bausteinen der DNA. Will man einen Wirkstoff wie Gemcitabin als synthetisches Nukleosid erzeugen, muss er

dieselbe räumliche Struktur wie die natürlichen DNA-Bausteine aufweisen, nämlich einen Zuckerring (Kohlenhydrat) und eine Nukleobase.

23

b) Merkmal 1.1 betrifft die Art der Anordnung der Nukleobase an dem Zuckerring. Anomere sind eine besondere Art von Isomeren, d.h. Verbindungen, die die gleiche Summenformel besitzen, aber unterschiedliche Strukturen haben. Anomere unterscheiden sich in ihrer Anordnung am anomeren Zentrum, das hier das C₁-Kohlenstoffatom bildet. Bei den dem Gemcitabin entsprechenden natürlich vorkommenden DNA-Bausteinen ist die am C₁-Kohlenstoffatom angelagerte Nukleobase wie aus der Formel (I) ersichtlich "nach oben" orientiert. Diese Orientierung wird als β -Orientierung bezeichnet. Die Orientierung der Nukleobase "nach unten" (α -Orientierung) ist pharmazeutisch nicht wirksam und soll deshalb in dem synthetisch hergestellten Wirkstoff in möglichst geringem Umfang vorhanden sein.

24

c) Die Merkmale 2.2 und 4 betreffen eine, wie der gerichtliche Sachverständige ausgeführt hat, in der organischen Chemie grundlegende Betrachtungsweise von chemischen Reaktionen, bei der Teile eines Moleküls ausgetauscht ("substituiert") werden. Ausgetauscht wird hier die Sulfonyloxygruppe (Y), die in dem Kohlenhydrat der Formel (II) enthalten ist, gegen die Nukleobase. Bei dieser Reaktion ist zu unterscheiden, ob die Sulfonyloxygruppe das Molekül vor dem Zeitpunkt verlässt, zu dem die Base andockt und damit dieser ermöglicht, alternativ an beiden Seiten des C₁-Kohlenstoffatoms anzugreifen (nukleophile Substitution vom Typ 1. Ordnung, S_N1-Substitution) oder ob der Abgang von Y und das Andocken der Base gleichzeitig ablaufen, so dass die Base nur an der nicht mit Y besetzten, oberen Seite andocken kann (nukleophile Substitution vom Typ 2. Ordnung, S_N2-Substitution).

25

d) Der an α -Anomer angereicherte Kohlenhydratteil ist als Ausgangspunkt der durchzuführenden Substitution für das beanspruchte Verfahren von

besonderer Bedeutung, da nur im Falle der anomeren Anreicherung die S_N2 -Substitution sinnvoll ist. Ohne Anreicherung des Kohlenhydrateils an α -Anomer erhielte man ausgehend von einem α - β 1:1-Gemisch genau ein α - β -Anomerengemisch des Nukleosids im Verhältnis 1:1 und damit nicht die gewünschte Ausbeute des β -anomeren Wirkstoffs. Patentanspruch 1 gibt in Merkmal 2.3 zwar keine Anleitung zur Herstellung des an α -Anomer angereicherten Kohlenhydrateils nach der Formel (II). Die Patentbeschreibung enthält jedoch Angaben zur Herstellung von an α -Anomer angereicherten Zwischenprodukten der Formel (II) (S. 6 Z. 54 bis S. 8 Z. 34).

26 e) Die Schutzgruppe (Merkmal 3) der Reaktionspartner Zucker (Kohlenhydrat) und Base, die das Nukleosid ergeben, hat eine unterstützende Funktion. Sie soll, wie der Sachverständige angemerkt hat, sicherstellen, dass die Reaktion eindeutig am anomeren Zentrum (C_1 -Kohlenstoffatom) stattfindet.

27 4. Der verteidigte Patentanspruch 1 ist zulässig; insbesondere ist die in ihm enthaltene Lehre identifizierbar und so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen kann.

28 a) Der Bundesgerichtshof hat entschieden, dass eine ausführbare Offenbarung der Erfindung zu verneinen sein kann, wenn der geschützte Gegenstand im Patentanspruch so weit verallgemeinert wird, dass der Patentschutz über die erfindungsgemäße, dem Fachmann in der Beschreibung an die Hand gegebene Lösung hinaus verallgemeinert wird. Schutz kann nur für denjenigen Bereich beansprucht werden, der durch die erfindungsgemäße Lehre zugänglich gemacht worden ist (BGH, Urteil vom 25. Februar 2010 - Xa ZR 100/05, GRUR 2010, 414 - Thermoplastische Zusammensetzung Rn. 23, 24, mit Rechtsprechungsnachweisen auch zum Erteilungsverfahren nach früherem Recht). Danach ist es nicht zu beanstanden, wenn die Beklagte, die hierzu erstmals einen Weg gewiesen hat, die Gemcitabin-Herstellung durch S_N2 -Substitution

einer Sulfonyloxygruppe in der sich aus Patentanspruch 1 ergebenden Allgemeinheit beansprucht (BGH, Urteil vom 3. Mai 2001 - X ZR 168/97, BGHZ 147, 306 - Taxol).

29

Das technische Problem des Streitpatents besteht darin, ein wirtschaftliches Verfahren zur (industriellen) Herstellung von Gemcitabin zur Verfügung zu stellen, d.h. ein Verfahren, das ein Nukleosid mit möglichst hohem β -Anteil bei möglichst hoher Ausbeute erbringt (s. auch J. Kitchin aaO Rn. 111). Gegen diese Formulierung des technischen Problems kann nicht eingewandt werden, unter den Patentanspruch fielen auch Verfahren, die nur einen geringfügigen β -Überschuss und eine geringe Gesamtausbeute erbrächten; eine wirtschaftliche Herstellung sei "nicht garantiert". Entscheidend ist vielmehr, dass es die technischen Anweisungen der Erfindung ermöglichen, ein Syntheseprodukt mit hohem β -Anteil und hoher Ausbeute zu erzielen.

30

b) Das Patentgericht hat offen gelassen, ob eine - wie von der Klägerin zu 1 geltend gemacht - mangelnde Identifizierbarkeit und Abgrenzbarkeit der Lehre des Streitpatents gegenüber dem Stand der Technik zur Nichtigkeitsklärung führen kann. Der Bundesgerichtshof hat entschieden, dass die Identifizierbarkeit im Patentnichtigkeitsverfahren dann von Bedeutung sein kann, wenn ihr Fehlen der ausführbaren Offenbarung der Erfindung entgegensteht. Bei verschiedenen Interpretationsmöglichkeiten eines Patentanspruchs ist dessen Aussagegehalt durch Auslegung zu ermitteln und der Beurteilung der Patentfähigkeit zugrunde zu legen. Ob das Patent in dieser Auslegung die Erfindung ausführbar offenbart, bedarf sodann der Prüfung im Einzelfall (BGH, Urteil vom 30. April 2009 - Xa ZR 156/04, GRUR 2009, 749 - Sicherheitssystem).

31

Das Streitpatent enthält - wie ausgeführt - technische Anweisungen zur Durchführung eines chemischen Syntheseverfahrens, bei dem bestimmte Reaktionsparameter verwendet werden, die eine S_N2 -Substitution einer Sulfonyl-

oxygruppe ermöglichen, wodurch das gewünschte Syntheseprodukt Gemcitabin entsteht. Diese Anweisungen umschreiben und identifizieren das geschützte Verfahren unter Hinweis auf die Verwendung bestimmter Stoffe und Durchführung konkreter Verfahrensschritte in einer Weise, die dem Fachmann das Nacharbeiten ohne weiteres ermöglicht.

32 5. Das Verfahren nach dem verteidigten Patentanspruch 1 ist gegenüber dem Stand der Technik neu (Art. 54 EPÜ). Dies stellt auch die Klägerin in der Berufung nicht mehr in Abrede.

33 6. Das beanspruchte Herstellungsverfahren beruht auf erfinderischer Tätigkeit (Art. 56 EPÜ), da es für den Fachmann nicht nahegelegen hat, hierfür ein an α -Anomeren angereichertes 2-Deoxy-2,2-difluorribosederivat einzusetzen und eine S_N2 -Substitution einer Sulfonyloxygruppe mit einem Cytosinderivat zu versuchen.

34 a) Der Fachmann, ein promovierter Diplomchemiker der Fachrichtung organische Chemie, der zudem besondere Erfahrung auf dem Gebiet der Zuckerchemie aufweisen kann, verfügte zum Prioritätszeitpunkt über Kenntnisse über die Glykosylierung nach dem S_N1 - und S_N2 -Mechanismus, den regelmäßig nicht stereospezifischen Verlauf der S_N1 -Substitution an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom und den unter Umkehr der Konfiguration regelmäßig stereospezifischen Verlauf der S_N2 -Substitution. Dies steht außer Frage und wird auch von der Beklagten nicht bezweifelt.

35 Wie die Klägerin zu 1 zutreffend ausführt, hängt es von einer Vielzahl von Faktoren ab, welcher der beiden S_N -Mechanismen welchen Anteil an einer Gesamtreaktion hat. Gerade wenn der Fachmann, wie das Patentgericht angenommen hat, auf dem Gebiet der Zuckerchemie besonders erfahren ist, wusste er deshalb nicht nur, dass sich eine gegebene Reaktion durch geeignete Wahl

der Reaktionsbedingungen gegebenenfalls in Richtung auf den S_N1 - oder S_N2 -Typ verschieben lässt - wobei die Entgeghaltung "Organikum - Organisch-chemisches Grundpraktikum 2" (VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. Aufl. Berlin 1976, S. 236 - D11) hierfür einen "Mechanismus im Grenzgebiet zwischen S_N1 und S_N2 " voraussetzt -, sondern auch, dass eine S_N2 -Substitution insbesondere bei Zuckerredukten ohne Sauerstoffgruppe am zweiten Kohlenstoffatom (Zucker ohne 2α -O-Acylgruppe) nicht ohne weiteres "nach Lehrbuch" möglich ist (Hubbard et al., An investigation by ^1H NMR-spectroscopy into the factors determining the $\beta:\alpha$ ratio of the product in 2'-deoxynucleoside synthesis, in Nucleic Acids Research 1984, 6827 f. [BM8 = D2, "Hubbard" im englischen Verfahren]; Vorbrüggen/Ruh-Polenz, Handbook of Nucleoside Synthesis, S. 51 [zitiert nach dem Gutachten V. , Anlage KSVR5, S. 3 oben], ebenso ausführlich Prof. V. in dem erwähnten Gutachten S. 2 f.; auch der gerichtliche Sachverständige kommt zu diesem Ergebnis ["zu lernen ist, dass die S_N2 -Substitution nicht einfach ist"], ebenso J. Kitchin aaO Rn. 50 ff., 108). Spätestens, wenn der Fachmann sich, wie von ihm zu erwarten, mit den bisherigen Bemühungen um ein für die industrielle Herstellung geeignetes Gemcitabin-Syntheseverfahren vertraut machte, stellte er fest, dass die Fachleute trotz Kenntnis der S_N2 -Substitution hierbei auf Schwierigkeiten gestoßen waren.

36

Maßgeblich für die Patentfähigkeit ist damit nicht, ob dem Fachmann die Zurverfügungstellung eines solchen Reaktionswegs wünschenswert erscheinen musste, wovon auch der gerichtliche Sachverständige und der Privatgutachter Prof. S. , ausgehen ("Der Wunsch, ein Nukleosid in natürlicher β -Orientierung zu erlangen, lag auf der Hand.", KSVR13, S. 4 unten), sondern ob eine angemessene Erfolgserwartung ihm Anlass gab, sich um die Realisierung eines solchen Reaktionswegs zu bemühen (BGH, Urteil vom 10. September 2009 - Xa ZR 130/07, GRUR 2010, 123 Rn. 59 - Escitalopram).

37 b) Unter diesem Blickwinkel betrachtet kann nicht angenommen werden, die Bereitstellung des Zuckeredukts mit einem Überschuss an dem α -Anomeren habe für den Fachmann kein Problem dargestellt, da die Auftrennung der beiden Anomeren mittels üblicher Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder selektiver Kristallisation, wenn ihm nicht ohnehin geläufig, bereits vorbeschrieben gewesen sei. Die hierzu vom Patentgericht zitierte europäische Patentanmeldung 577 302 (BM6) nimmt zeitlich dieselbe Priorität wie das Streitpatent in Anspruch und ist am selben Tag wie die Anmeldung des Streitpatents (5. Januar 1994) veröffentlicht worden; ihr Inhalt kann damit nicht als entgegenstehender Stand der Technik berücksichtigt werden.

38 Aus dem Aufsatz von Chou et al., aaO (D1 = KSVR3), dessen Vorveröffentlichung durch die Bestätigung der Universitätsbibliothek Kaiserslautern vom 7. Mai 2007 (BM13) belegt ist, ergibt sich zwar ein Weg für den Erhalt reinen α -Anomers durch selektive Kristallisation des razemischen Zuckergemischs. Gleichwohl stand nur die Hälfte des Ausgangsmaterials für das weitere Verfahren zur Verfügung; dies konnte dem Fachmann jedenfalls für sich allein keinen Anlass zu dem zusätzlichen Aufwand einer Kristallisation bieten. Denn selbst bei einer erreichbaren S_N2 -Reaktion und einer 100-prozentigen Ausbeute hätte sich auf diese Weise das im Stand der Technik beschriebene Verhältnis von α - zu β -Anomeren nicht über 1:1 erhöhen lassen. Dieser Gesichtspunkt wird zutreffend auch im Urteil von J. Kitchen (aaO Rn. 116 f.) angesprochen.

39 c) Selbst wenn der Fachmann einen erfolgversprechenden Weg gesehen oder in naheliegender Weise hätte auffinden können, ein an α -Anomeren angereichertes Ribosederivat zur Verfügung zu stellen (der Privatgutachter der Klägerin Prof. F. , D19 Rn. 34 aE spricht die Möglichkeit des "Recyclings" des β -Mesylats an; s. dazu aber J. Kitchen aaO Rn. 117), hatte er dazu nur dann

Anlass, wenn er auch die begründete Erwartung hatte, mit einer geeigneten Austrittsgruppe erfolgreich eine S_N2 -Substitution zu Wege bringen zu können.

40

aa) Dazu hat das Patentgericht darauf verwiesen, der Fachmann stoße im Stand der Technik auf erfolgreiche stereoselektive Synthesen strukturell ähnlicher β -Nukleoside.

41

Die vom Patentgericht angeführten Beispiele erlauben aus fachmännischer Sicht jedoch nicht ohne weiteres Schlüsse auf die Ausführbarkeit der S_N2 -Substitution einer Sulfonyloxy-Abgangsgruppe bei Gemcitabin. Denn weder die Arbeit von Howell et al., Antiviral Nucleosides. A Stereospecific, Total Synthesis of 2'-Fluoro-2'-deoxy- β -D-arabinofuranosyl Nucleosides, in J. Org. Chem. 1988, 85 (BM7 = D5, "Howell" im englischen Verfahren), noch Mansuri et al., 1-(2'-Deoxy-2-fluoro- β -D-arabinofuranosyl)-5-ethyluracil. A Highly Selective Antiherpes Simplex Agent, in J. Med. Chem. 1987, 867 (D6), Hubbard et al. (BM8 = D2) oder Kawakami et al., The Synthesis of -5-Trifluoromethyluridine Utilizing a Coupling Reaction, Heterocycles 1990, 569 (D3, "Kawakami" im englischen Verfahren) offenbaren ein Zuckersubstrat, das am C_2 -Kohlenstoff difluorsubstituiert ist oder am C_1 -Kohlenstoff eine Sulfonyloxy-Abgangsgruppe aufweist.

42

Das Patentgericht meint in diesem Zusammenhang, die Entgegenhaltungen BM7 und D6 zur stereospezifischen Synthese von 2'-Fluor-2'-deoxy- β -D-arabinofuranosyl-Nukleosiden vermittelten dem Fachmann die Lehre, dass bei der Umsetzung des einen Überschuss des α -Anomeren enthaltenden Zuckeredukts mit der Nukleobase mit abnehmender Polarität des Lösungsmittels und damit unter Bedingungen, die der Fachmann sofort als für einen S_N2 -Mechanismus günstig erkenne, der Überschuss an β -Nukleosid zunehme. Dabei lässt das Patentgericht außer Acht, dass Voraussetzung für eine Annahme und Umsetzung dieser Lehre durch den Fachmann zunächst die - damals nicht

gegebene - Erkenntnis ist, ob eine S_N2 -Reaktion überhaupt möglich ist (vgl. auch J. Kitchen aaO Rn. 110 ff., 131).

43

bb) Bei dieser Sachlage überzeugt die vom Patentgericht vorgenommene Prüfung der thematisch sachnäheren Untersuchungen zur Gemcitabin-Synthese im Stand der Technik, die nur unter dem Gesichtspunkt vorgenommen wurde, ob die Untersuchungen den Fachmann von der Verfolgung des S_N2 -Wegs abhalten konnten, nicht.

44

Die Beklagte hat geltend gemacht, dass bis zum Prioritätstag die β -stereoselektive Synthese eines Nukleosids ausgehend von einer difluorierten Desoxyribose nicht gelungen war. Bei 2',2'-Difluorozuckern veränderten die beiden elektronenziehenden Fluorsubstituenten grundlegend das Konformationsgleichgewicht des Zuckers und die elektronische Situation am C_1 -Kohlenstoffatom und somit die Stabilität von Zwischenstufen und Übergangszuständen. Der gerichtliche Sachverständige hat dies bestätigt und hierzu überzeugend ausgeführt, dass das Vorhandensein der beiden Fluoratome die Reaktion unwägbar mache; sie sei insbesondere nicht identisch mit der Reaktion eines Monofluorzuckers. Je mehr Fluor man dem Molekül hinzufüge, desto stärker und in zunehmend unterschiedlicher Weise veränderten sich dessen Eigenschaften; eine rein additive Wirkung trete dabei nicht ein. Zu diesem Ergebnis kommen auch die - von dem gerichtlichen Sachverständigen als ausgewiesene Experten der Nukleosidchemie angesehenen - Privatgutachter Prof. V. (S. 4 f.); Prof. Sch. (S. 23 f.) und Prof. S. (S. 5), der ausführt, dass "ein schmaler Grat der Reaktivität beschritten wurde, da die Abgangsgruppe auch in Gegenwart der beiden Fluorsubstituenten abzuspalten war und der geschwindigkeitsbestimmende Schritt nicht allein vom Zucker bestimmt werden sollte, da sonst eine S_N1 -Reaktion die Folge gewesen wäre".

45 In der Abhandlung D10 stellen die Autoren Hertel et al. ein α : β -Verhältnis von 4:1 fest und sehen die Erwartung eines vorherrschenden S_N2 -Mechanismus enttäuscht ("... NMR spectra ... indicate the α / β ratio at C-1 to be approximately 1:1; therefore the predominant formation of the α -nucleosides must involve facial differences of the sugar towards the nucleophile in an S_N1 type mechanism", D10 S. 2408 li. Sp. oben; vgl. ferner J. Kitchin aaO Rn. 110). Entsprechende Schlussfolgerungen ergeben sich aus der Entgegenhaltung D1 (Chou et al.), in der die Autoren zu der Ansicht gelangen, dass die Reaktion über einen S_N1 -Weg abläuft (S. 566 li. Sp. unten, re. Sp. oben und Mitte). Soweit die Klägerin zu 1 unter Berufung auf Prof. C. (Gutachten S. 6 Mitte) meint, die zwei Fluorsubstituenten sollten einer S_N2 -Reaktion grundsätzlich zu-träglich sein und die schwierige Bildung des Carbokations spreche eher gegen einen S_N1 -Mechanismus, verkennt sie, dass Hertel von derselben Hypothese ausging, sie aber gerade nicht bestätigt fand.

46 Dabei stellt auch die Klägerin zu 1 nicht in Abrede, dass weder die Arbeiten von Hertel (BM10 und D10) noch die Arbeiten von Chou (BM5 und D1) Anhaltspunkte für einen praktisch relevanten S_N2 -Mechanismus bieten. Dass die Arbeit von Chou "einen S_N2 -Mechanismus für den Fachmann ... nicht sicher" ausschließt, wie die Klägerin zu 1 und ihr Gutachter Prof. C. meinen, mag zutreffen, ändert aber nichts daran, dass sie keinen Hinweis auf einen solchen enthalten.

47 cc) Auch die Annahme des Patentgerichts, der Fachmann sei nicht abgehalten gewesen, mit Sulfonyloxy-Abgangsgruppen zu arbeiten, ist unbelegt. Die vom Patentgericht herangezogenen erfolgreichen stereoselektiven Synthesen (vermeintlich) strukturell ähnlicher β -Nukleoside haben Halogen- (Bromid [Howell et al., BM7 = D5; Mansuri et al., D6] und Chlorid [Kotick et al., Synthesis of 5-S-Substituted 2'-Deoxyuridines, J. Org. Chem. 1969, 3806, KSVR8;

Sanghvi et al., Synthesis of 2',3'-Dideoxyribavirin, Nucleosides & Nucleotides 1987, 761, D7; Hubbard et al., BM8 = D2; Kawakami et al., D3]) und nicht Sulfonyloxy-Abgangsgruppen verwendet; Hertel und Chou, die sie verwendet haben, waren nicht erfolgreich. Dies bestätigt der gerichtliche Sachverständige, der hierzu ausgeführt hat, dass Sulfonyloxygruppen üblicherweise als Standard-Abgangsgruppen bei gängigen Reaktionen verwendet wurden; in der Nukleosidchemie sei dies jedoch nicht der Fall gewesen, da die Sulfonyloxygruppen sehr gute, d.h. sehr schnell reagierende Abgangsgruppen seien und deshalb für die Durchführung einer S_N2-Reaktion eher ungeeignet schienen. In der Nukleosidchemie seien deshalb Halogenid-Abgangsgruppen weitaus gebräuchlicher gewesen (vgl. auch J. Kitchin aaO Rn. 119). Diese Ansicht teilen die Privatgutachter Prof. S. (Schreiben vom 23. November 2009, KSVR13b, S. 2) und im Ergebnis ebenso Prof. F. (D19, Rn. 32 "Halide ions are a little better than sulfonates in this respect ... nevertheless, the effect is not large..."). Nach alledem hat der Fachmann aus dem diskutierten Stand der Technik keine Anregung erhalten, die in der Nukleosidchemie damals ungebräuchlichen und für die Durchführung einer S_N2-Reaktion eher ungünstig erscheinenden Sulfonyloxygruppen als Abgangsgruppen zu verwenden.

48

dd) Dem Patentgericht kann auch nicht darin beigetreten werden, der Fachmann habe "nicht umhin gekonnt", den in den Vorveröffentlichungen zur Verbesserung der Gesamtausbeute verwendeten Vorbrüggen-Katalysator TMS-Triflat beiseite zu lassen und sich den ihm aus dem organisch-chemischen Fachwissen geläufigen grundlegenden Reaktionsbedingungen zuzuwenden, die eine Reaktion nach dem S_N2-Mechanismus begünstigten. Denn der Vorbrüggen-Katalysator dient, wie sich aus der vom Patentgericht zitierten Arbeit von Vorbrüggen et al., Nucleoside Synthesis with Trimethylsilyl Triflate and Perchlorate as Catalysts, Chem. Ber. 1981, 1234 (BM12) ergibt, einer Erhöhung der Ausbeute. Diesen Aspekt außer Acht zu lassen und einen Katalysator wegzuz-

lassen, der als unerlässlich für eine brauchbare Ausbeute angesehen wurde, hatte der Fachmann, der an einer möglichst wirtschaftlichen Gemcitabin-Herstellung interessiert war, keinen Anlass (so einleuchtend der Privatgutachter Prof. S. , KSVR13b, S. 1). Der gerichtliche Sachverständige hat dies bestätigt und beispielsweise zu der Abhandlung von Kawakami (D3) ausgeführt, dass sich dort eine sehr gute β -Selektivität unter Vorbrüggen-Bedingungen, also unter Verwendung des Vorbrüggen-Katalysators, erreichen lasse. Selbst der Privatgutachter der Klägerin Prof. F. äußert sich zum möglichen Weglassen des Katalysators eher zurückhaltend (D19, Rn. 36 aE "I also consider that the TMS triflate would be removed"). Gegen ein Weglassen des Katalysators spricht schließlich die Abhandlung von Hertel et al. (D10, wissenschaftliche Publikation zu der US-Patentschrift 4 526 988, BM10). Dort ist ausgeführt (S. 2407, re. Sp., vorletzter Absatz), dass eine Reaktionsführung unter Einsatz des Vorbrüggen-Katalysators zu einer 40%-Ausbeute des α -Anomers und 10% des β -Anomers führte. Die Reaktionsführung ohne Einsatz des Katalysators habe eine Ausbeute von 20% des α -Anomers und 5% des β -Anomers ergeben. Daraus folgt, dass beide Synthesen ein Anomerenverhältnis von etwa 4:1 ergeben haben, dass jedoch die Ausbeute des β -Anomers bei der Reaktionsführung mit Katalysator doppelt so hoch wie bei der Reaktionsführung ohne Verwendung des Katalysators war.

49

III. Die Kostenentscheidung beruht auf § 121 Abs. 2 PatG und § 92 Abs. 1 Satz 1, § 100 Abs. 1, § 269 Abs. 3 Satz 2 ZPO. Für die Kostenverteilung in 1. Instanz wurde berücksichtigt, dass die Beklagte das Streitpatent beschränkt verteidigt hat. In der 2. Instanz fallen der Klägerin zu 2 wegen zeitiger Rücknahme der Klage nur geringe Anteile der Gerichtskosten und der außergerichtlichen Kosten der Beklagten zur Last.

Meier-Beck

Gröning

Bacher

Hoffmann

Schuster

Vorinstanz:

Bundespatentgericht, Entscheidung vom 26.02.2009 - 3 Ni 44/07 (EU) -