



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

3 Ni 36/05 (EU)

(Aktenzeichen)

An Verkündungs Statt
zugestellt am
31. Oktober 2007

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 0 409 281

(DE 690 33 840)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 21. Juni 2007 unter Mitwirkung der Vorsitzenden Richterin Dr. Schermer sowie der Richter Brandt, Dipl.-Chem. Dr. Egerer, Dipl.-Phys. Dr. Maksymiw und der Richterin Dipl.-Chem. Zettler

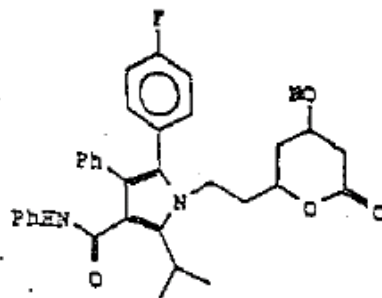
für Recht erkannt:

1. Das europäische Patent 0 409 281 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
2. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
3. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

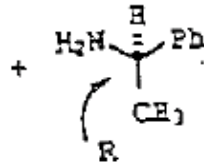
Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 20. Juli 1990 angemeldeten und u. a. mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in der Verfahrenssprache Englisch erteilten europäischen Patents 0 409 281 (EP 0 409 281 B1, Streitpatentschrift), das in der deutschen Übersetzung „(R-(R*R*))-2-(4-Fluorophenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4((phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure, ihre Lactonform und Salze davon“ betrifft und vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 690 33 840 geführt wird. Für das Streitpatent wurde die Priorität der amerikanischen Patentanmeldung US 384187 vom 21. Juli 1989 in Anspruch genommen. Das Streitpatent umfasst in der erteilten Fassung 4 Patentansprüche. Sie lauten in der deutschen Übersetzung DE 690 33 840 T2 wie folgt:

1. Das Hemicalciumsalz von [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)-carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptensäure.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung, die die Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.
3. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit der Eignung zur Behandlung von Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie.
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1 durch
 - A)1) Behandeln eines trans-Racemats der Formel

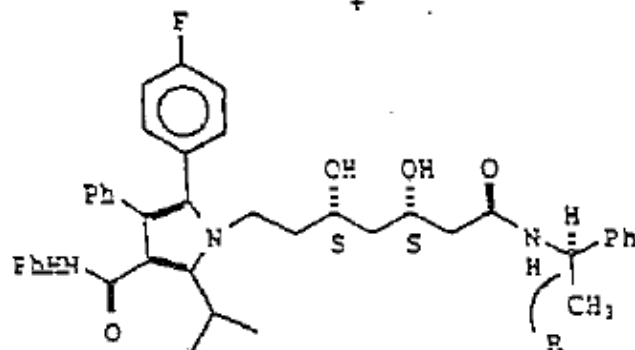
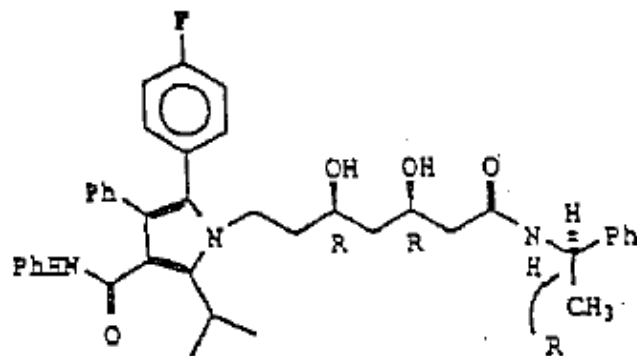


trans-Racemat

mit einer Verbindung der Formel

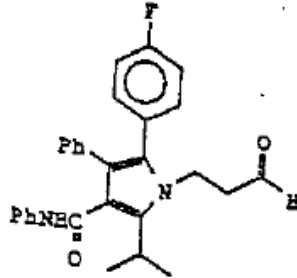


um Verbindungen der folgenden Formel herzustellen:

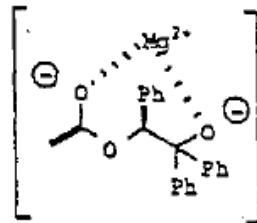


- 2) Behandeln der Verbindungen mit einer starken Base,
- 3) Refluxieren des Produkts von Stufe 2 und
- 4) Behandeln des abgetrennten Produkts von Stufe 3, um das Hemicalciumsalz von
[R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)- β,δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure
zu erhalten; oder

B)1) Behandeln einer Verbindung der Formel (1)

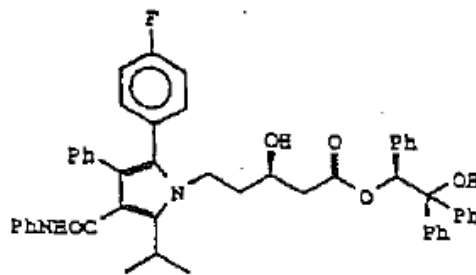


mit einer Verbindung der Formel (2)



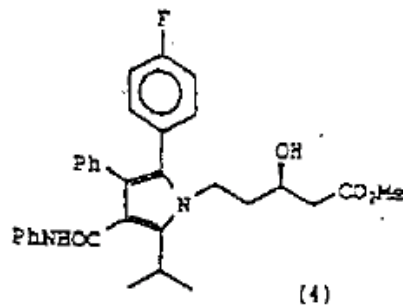
(2)

in Tetrahydrofuran während 1 h bei -80 bis -90 °C und anschließendes Behandeln mit Essigsäure, um eine Verbindung der Formel (3) zu erhalten:

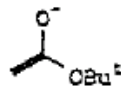


(3)

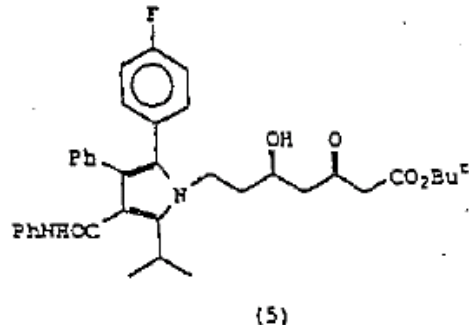
2) Behandeln der Verbindung (3) von Stufe 1 mit einem geringen Überschuss Natriummethoxid in Methanol bei -10 °C während bis zu 16 h, um eine Verbindung der Formel (4) zu erhalten:



- 3) Behandeln der Verbindung (4) von Stufe 2 mit einem großen Überschuss



bei -30 bis -40 °C während bis zu 5 h, um eine Verbindung der Formel (5) zu erhalten:



und

- 4) Behandeln der Verbindung (5) von Stufe 3 mit Triethylboran und anschließend mit Natriumborhydrid in Methanol, gefolgt von der Zugabe von Wasserstoffperoxid, wobei danach das Hemicalciumsalz von [R-(R*, R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure erhalten wird.

Die Klägerinnen haben das Patent gemeinsam angegriffen. Sie machen geltend, das Streitpatent sei nicht patentfähig, weil seine Gegenstände nicht mehr neu

seien und nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen. Sie beziehen sich zur Begründung u. a. auf den Inhalt der folgenden Dokumente:

NK3 J.Med.Chem. 28 (1985) 347-358

NK4 US 4 681 893

NK5 WO 89/07598 A2

NK7 US 4 375 475

NK8 Tetrahedron Lett. 28 (13) (1987) 1385 -1388.

Die Klägerinnen beantragen übereinstimmend,

das europäische Patent 0 409 281 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerinnen entgegen und hält das Streitpatent in vollem Umfang für patentfähig. Sie ist ferner der Ansicht, dass es im Hinblick auf die Verpflichtung der Vertragsstaaten des EPÜ zur Harmonisierung der Rechtsprechung hinsichtlich der Beurteilung der Patentfähigkeit nicht gerechtfertigt sei, von der Anerkennung der Neuheit und erfinderischen Tätigkeit des Streitpatents durch eine Beschwerdeentscheidung des Europäischen Patentamts sowie ein nach Art. 25 EPÜ erstelltes Gutachten einer Prüfungsabteilung abzuweichen.

Sie bezieht sich zur Begründung auf folgende Dokumente und Unterlagen

B1 British Medical Journal 326 (2003), sieben Seiten

B2 The Lancet 361 (2003) 1149-1158

B3 EPA T 0229/97 - 3.3.1 vom 20. Juli 2000 betreffend das Streitpatent

sowie auf das Gutachten einer Prüfungsabteilung des europäischen Patentamts vom 19. Oktober 2006, angefordert von einem spanischen Gericht gemäß Art. 25 EPÜ in einem zu der vorliegenden Nichtigkeitssache parallelen Verfahren.

In der mündlichen Verhandlung überreichte die Beklagte darüber hinaus eine Publikation von W. Tilmann „The Harmonisation of Invalidity and Scope of Protection Practice of the National Courts of EPC Member States“, IIC 2006, Heft 1, S. 62 - 74.

Wegen weiterer Einzelheiten des Vorbringens der Parteien wird auf den Inhalt der Akten Bezug genommen.

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage erweist sich als begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund führt zur Nichtigkeit des Streitpatents (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ).

I.

1. Das Streitpatent betrifft gemäß den Patentansprüchen das Hemicalciumsalz von R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung, sowie eine pharmazeutische Zusammensetzung, die diese Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält und die Ver-

wendung dieser Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit der Eignung zur Behandlung von Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie (vgl. DE 690 33 840 T2, Anspr. 1 bis 4).

Nach den Ausführungen in der Streitpatentschrift ist es bekannt, dass die Cholesterinbiosynthese mittels chemischer Verbindungen, die das Enzym 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A Reduktase (HMG-CoA Reduktase) inhibieren, blockiert werden kann. Mevinolin und Compactin, zwei β -Hydroxy- δ -lactone und Metabolite aus Pilzkulturen, sowie verschiedene Derivate dieser Naturstoffe wurden auf ihre Wirkung als HMG-CoA Reduktaseinhibitoren hin untersucht, wobei sich herausgestellt hat, dass die HMG-CoA Reduktase Inhibitoraktivität ausschließlich auf das trans-Lacton-Racemat, speziell auf das Enantiomere mit der absoluten Konfiguration 4R,6R zurückzuführen ist (vgl. DE 690 33 840 T2 S. 1 Z. 23 bis S. 2 Z. 30).

Ausgangspunkt der Erfindung des Streitpatents sind die in der US 4 681 893 (NK4) als Inhibitoren der Cholesterinbiosynthese beschriebenen und nach dem Vorbild der Derivate des Mevinolin und des Compactin weiterentwickelten trans-6-[2-(3- oder 4-Carboxamid-pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxypyran-2-one sowie deren entsprechende ringgeöffnete Säuren (vgl. DE 690 33 840 T2 S. 1 Z. 8 bis 14).

2. Vor diesem Hintergrund ist die Aufgabe darin zu erkennen, die pharmazeutisch aktiven Enantiomere der in der US 4 681 893 (NK4) als HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren beschriebenen trans-Gemische der 2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure in einer demgegenüber vorteilhaft zu formulierenden Salzform bereitzustellen.

3. Gelöst wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 1 durch das Hemicalciumsalz der R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure.

Gemäß Patentanspruch 2 besteht die Lösung in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die die Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch ak-

zeptablen Träger umfasst, gemäß Patentanspruch 3 in der Verwendung dieser Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit der Eignung zur Behandlung von Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie.

Der Patentanspruch 4 ist gerichtet auf Verfahren zur Herstellung des Hemicalciumsalzes gemäß Patentanspruch 1.

4. Als Fachmann ist ein erfahrener organischer oder pharmazeutischer Chemiker anzusehen, der mit der Struktur und Aktivität von noch in der Entwicklung sowie bereits in Gebrauch befindlicher pharmazeutischer Wirkstoffe vertraut und in ein Team von Spezialisten eingebunden ist, das sich mit dem Auffinden neuer Wirkstoffe und mit deren Entwicklung befasst (vgl. BGH GRUR 2007, 404, 406 II 2.3. - Carvedilol II, Punkt II.2.3; BGH GRUR 2001, 813 III.2.a - Taxol). Diesem Team gehören unter Berücksichtigung der Problemstellung neben organischen und pharmazeutischen Chemikern auch analytisch orientierte Chemiker sowie Pharmakologen an.

II.

Der Gegenstand des Streitpatents erweist sich als nicht patentfähig, da der Gegenstand der Patentansprüche 1 bis 3 sowohl gegenüber der US 4 681 893 (NK4) als auch gegenüber der WO 89/07598 A2 (NK5) nicht mehr neu ist, der Gegenstand des Patentanspruchs 4 gegenüber der US 4 681 893 (NK4) unter Berücksichtigung der US 4 375 475 (NK7) sowie von Tetrahedron Lett. 28 (1987) 1385-1388 (NK8) nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

1. Dem Hemicalciumsalz von R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure gemäß Patentanspruch 1 mangelt es an der Neuheit gegenüber der Lehre der gemäß Art. 54(3) EPÜ zu berücksichtigenden Druckschrift WO 89/07598 A2 (NK5) mit Deutschland als Benennungsland, die aufgrund ihres internationalen Anmeldetags 22. Februar 1989 einen älteren Zeitrang aufweist als die im Streitpatent in Anspruch genommene Priorität.

Unabhängig davon ist das Hemicalciumsalz der R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure aber auch durch die Lehre der vorveröffentlichten Druckschrift US 4 681 893 (NK4) neuheitsschädlich vorweggenommen. Der Ansicht der Klägerinnen, die Druckschrift NK4, in der die 2-(4-Fluorphenyl)-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-yl- β,δ -Dihydroxy-heptansäure sowie deren Lacton in Form ihrer trans-Enantiomeregemische beschrieben seien, stehe dem Hemicalciumsalz des R(R*R*)-Enantiomeren gemäß Patentanspruch 1 des Streitpatents nur in Kombination mit der Druckschrift NK3 unter dem Gesichtspunkt mangelnder erfinderischer Tätigkeit entgegen (vgl. Schrifts. v. 22. Juni 2005 S. 14 Abs. 2 bis S. 17 Abs. 3), vermag der Senat nicht zu folgen.

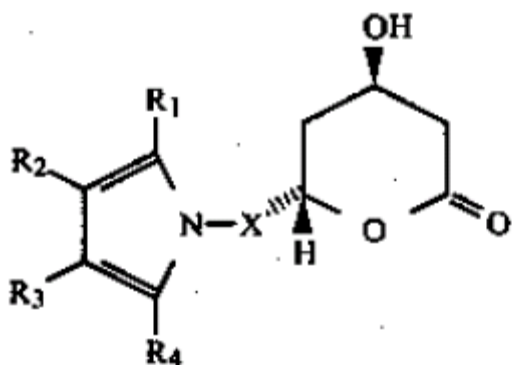
a) Das Hemicalciumsalz des R(R*R*)-Enantiomeren gemäß Patentanspruch 1 des Streitpatents ist in den Ausführungsbeispielen der Druckschriften NK4 und NK5 zwar weder hergestellt worden noch in diesen Druckschriften als Einzelverbindung genannt. Nach der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs (vgl. GRUR 1995, 330 - Elektrische Steckverbindung; GRUR 2000, 296, 297 - Schmierfettzusammensetzung) beschränkt sich der Offenbarungsgehalt einer zum Stand der Technik gehörenden Schrift aber nicht auf die wörtliche Beschreibung, sondern umfasst auch alles das, was für den Fachmann als selbstverständlich oder nahezu unerlässlich zu ergänzen ist oder was er bei der aufmerksamen Lektüre der Schrift ohne weiteres erkennt und in Gedanken gleich mitliest. Diese auf den Offenbarungsgehalt einer Vorveröffentlichung im Bereich der Mechanik bezogenen Grundsätze sind auch im Bereich der Stoffchemie mit der Maßgabe anzuwenden, dass eine chemische Verbindung dann als neuheitsschädlich vorweggenommen anzusehen ist, wenn dem Fachmann in einer Vorveröffentlichung oder einer prioritätsälteren Druckschrift ein konkreter Hinweis auf die betreffende Verbindung vermittelt wird, er also diese Verbindung in Gedanken zwanglos mitliest und aufgrund dieses Hinweises ohne weiteres in die Lage versetzt wird, den betreffenden Stoff in die Hand zu bekommen. Nicht erforderlich ist es, dass die Verbindung tatsächlich bereits hergestellt worden ist. Es genügt die bloße Möglichkeit ihrer Herstellung und damit ihrer Zugänglichkeit (BGH GRUR 1978, 696,

698 - α - Aminobenzylpenicillin; 1988, 447, 449 - Fluoran; BPatG GRUR Int. 1996, 822 - Herbicid wirksames Enantiomer).

In dem hier zu beurteilenden Fall eines Stereoisomeren liegt die Besonderheit darin, dass Verbindungen mit einem oder mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen in einer chemischen Synthese - anders als Naturstoffe in der Biosynthese - in der Regel als Gemisch ihrer Stereoisomeren mit einem mehr oder weniger hohen Anteil der einzelnen Isomeren anfallen. Die einzelnen Stereoisomeren liegen deshalb im Reaktionsprodukt bereits vor. Offenbart eine zum Stand der Technik gehörende Schrift die Herstellung einer chemischen Verbindung mit einem oder mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen mittels einer nicht stereospezifischen Reaktion, so erkennt der fachkundige Leser diesen Sachverhalt sofort, ohne dass es eines weiteren Hinweises oder gar der expliziten Benennung einzelner Stereoisomere bedarf. Die Neuheit eines Stereoisomeren (Epimer, Enantiomer, Diastereomer) ist daher bereits dann zu verneinen, wenn es für den fachkundigen Leser erkennbar in Form seines Stereoisomerengemisches vorbeschrieben ist und für ihn aus diesem Gemisch mit herkömmlichen Trennverfahren und damit ohne weiteres zugänglich ist (vgl hierzu auch Hansen/Hirsch: „Protecting Inventions in Chemistry“, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim 1997, S. 113 le. Abs. bis S. 118 Abs. 1, insbes. S. 115 le. Abs. bis S. 116 Abs. 1 sowie S. 116 le. Abs. bis S. 117 Abs. 1). Eines Hinweises oder einer expliziten Nennung des betreffenden Stereoisomeren bedarf es dann ebenso wenig wie der Angabe oder der Beschreibung einer Arbeitsweise zu seiner Isolierung (vgl. auch 3. Senat, Urteil vom 27. August 2007 in Sachen 3 Ni 9/05 (EU) verb. m. 3 Ni 22/06 (EU), 3 Ni 54/06 (EU) und 3 Ni 13/07 (EU)).

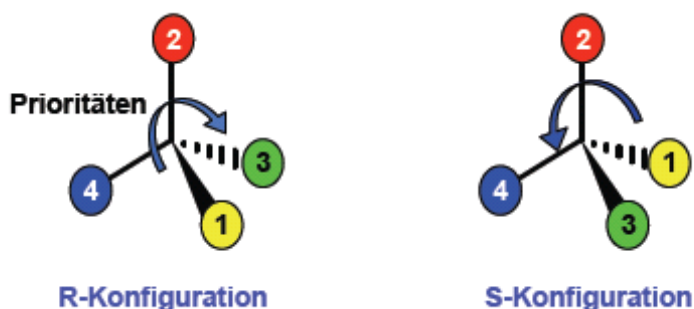
b) Ausgehend von diesen Grundsätzen ist das Hemicalciumsalz des R(R*R*)-Enantiomeren gegenüber der US 4 681 893 (NK4) nicht als neu anzusehen.

Die NK4 betrifft trans-6-[2-(3- oder 4-Carboxamido-substituierte Pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxypyran-2-one der allgemeinen Formel



wobei X die Alkylreste $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ bedeutet, sowie ihre Verwendung als Inhibitoren der Cholesterin-Biosynthese (vgl. NK4 Sp. 1 Z. 2 bis 7 (Bezeichnung) i. V. m. Sp. 2 Z. 3 bis 17).

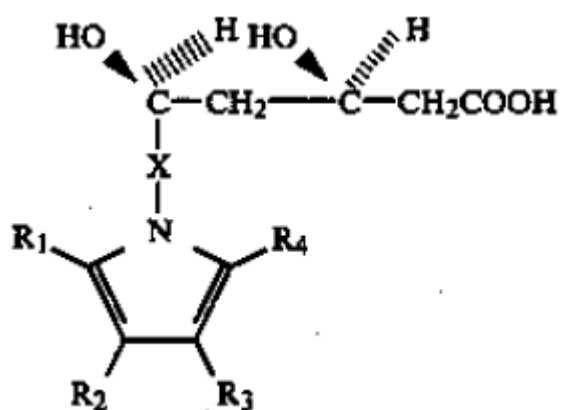
Die sterischen Darstellungen in den betreffenden Formelbildern der NK4 sind unter Anwendung der Cahn-Ingold-Prelog-Konvention (CIP-Konvention) zu lesen. Gemäß der CIP-Konvention ist die R-Form diejenige Konfiguration, in der - mit Blickrichtung auf die Bindung zwischen dem C-Atom und dem Substituenten 4 mit der niedrigsten Rangstellung bzw. Priorität - die übrigen drei Substituenten 1 bis 3, in der Reihenfolge ihrer Rangstellung, im Uhrzeigersinn angeordnet sind, die S-Form dementsprechend diejenige Konfiguration ist, in der die Substituenten 1 bis 3 entgegen dem Uhrzeigersinn angeordnet sind.



Demnach weisen die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome der Wirkstoffe der NK4 in sämtlichen relevanten Formeln, für den fachkundigen Leser aufgrund der sterischen Darstellung ohne weiteres erkennbar, im Fall der ringgeschlossenen β -

Hydroxy- δ -lactone stets die 4R,6R-trans-Form auf (vgl. NK4 Sp. 2 Z. 5 bis 13, Sp. 6 Reaction Sequence II Verbindungen I, Sp. 7, 8 bzw. 9, 10 allg Formel der Tab. 1, sowie Sp. 16 Z. 1 bis 10), im Fall der ringgeöffneten β , δ -Dihydroxy-heptansäuren, mit Ausnahme der Bedeutung $X = \text{CH}_2$, bei der gemäß der CIP-Konvention durch die Rangfolgeänderung der Substituenten am C-5 S-Konfiguration vorliegt, jeweils die 3R,5R-Form auf (vgl. NK4 Sp. 3 Z. 6 bis 15, Sp. 6 Reaction Sequence II Verbindungen Xa,b)

Damit ergibt die Anwendung der verbindlichen CIP-Konvention auf die Heptansäuren der Formel X a,b in der NK4



(vgl. NK4 Sp. 6 Reaction Sequence II), dass die Substituenten sowohl am dritten Kohlenstoffatom (C-3) gezählt vom Carboxylende - bei der Rangfolge der Substituenten $\text{OH} > \text{CH}_2\text{COOH} > \text{CH}_2\text{CHOHX} > \text{H}$ und mit Blickrichtung auf die Bindung zu dem Substituenten H der niedrigsten Rangfolge - als auch am fünften Kohlenstoffatom (C-5) gezählt vom Carboxylende - bei der Rangfolge $\text{OH} > \text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{COOH} > \text{XN} > \text{H}$ jeweils für den hier interessierenden Fall $X = \text{CH}_2\text{CH}_2$ und mit Blickrichtung auf die Bindung zu dem Substituenten H der niedrigsten Rangfolge - jeweils im Uhrzeigersinn angeordnet und die betreffenden Verbindungen deshalb für den fachkundigen Leser ohne weiteres ersichtlich in der 3R,5R-Konfiguration dargestellt sind.

Dass diese Inhibitoren und insbesondere die 2-(4-Fluorphenyl)-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-yl- β , δ -dihydroxyheptansäure sowie

deren Lacton in der aktiven Form auch tatsächlich in der R*R*-Konfiguration vorliegen, ist darüber hinaus in der Beschreibung explizit hervorgehoben, und zwar sowohl für die Säureform (vgl. NK4 Sp. 6 Z. 23 bis 58 sowie Sp. 13 Z. 23 bis 54 Beispiel 1 Step H und Sp. 14 Z. 1 bis 27 Beispiel 2) als auch für die Lactonform (vgl. NK4 Beispiel 1 Step H Sp. 13 Z. 55 bis 68). Die Bezeichnung „R*,R*“ in der NK4 bedeutet demnach nichts anderes, als dass die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome, die nomenklaturgerecht mit einem Asterix * gekennzeichnet werden können, jeweils in der R-Konfiguration vorliegen. Entsprechendes gilt für das Natriumsalz der R*,R*-2-(4-Fluorphenyl)-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-yl-β,δ-dihydroxyheptansäure im Hinblick auf das Beispiel 2 der NK4 (vgl. NK4 Sp. 14 Z. 1 bis 27). Die Lehre der NK4 betrifft jedoch nicht nur das Natriumsalz dieser Heptansäure, sondern auch die expressis verbis genannten pharmazeutisch annehmbaren Metallsalze mit Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Aluminium-, Eisen- und Zinkionen (vgl. NK4 Sp. 7 Z. 1 bis 10). Dass die Stöchiometrie im Fall des zweiwertigen Calciums das Hemicalciumsalz erfordert, ist für den fachkundigen Leser ebenso selbstverständlich wie die Arbeitsweise zu dessen Herstellung. Ein expliziter Hinweis sowie experimentelle Anweisungen sind entbehrlich.

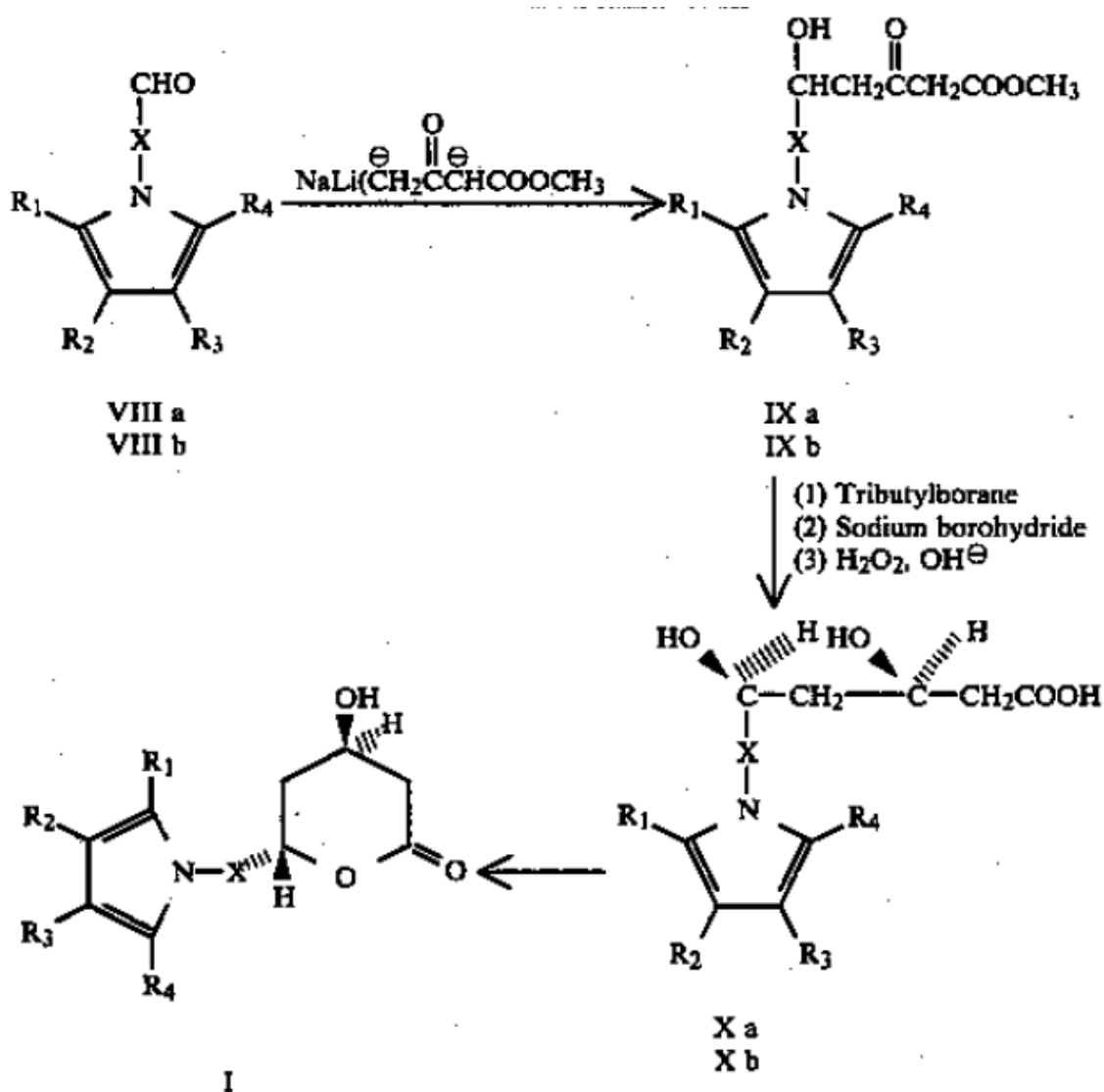
Als Zielverbindungen der NK4 sind für den fachkundigen Leser für den Fall X = CH₂CH₂ deshalb die (3R,5R)-2-(4-Fluorphenyl)-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-yl-β,δ-dihydroxyheptansäure, deren 4R,6R-Lacton sowie deren Hemicalciumsalz unmittelbar zu entnehmen und in dieser enantiomerenreinen Form aufgrund der Angaben in der Beschreibung nebst Anwendung üblicher Arbeitsweisen auch ohne Weiteres isolierbar.

Die Vorbeschreibung der betreffenden 3R,5R-Heptansäuren bzw. der entsprechenden 4R,6R-Lactone durch die Lehre der NK4 wird auch nicht dadurch in Frage gestellt, dass in dem experimentellen Teil das Lacton der 2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure gemäß HPLC als cis-trans Gemisch in einem molaren Anteilen von 9 zu 1 isoliert wurde. Denn bei Bedarf sind die einzelnen Stereoisome-

ren aus dem Enantiomeren- oder Diastereomeregemisch auf übliche Weise und damit ohne Weiteres zugänglich.

Selbst wenn, wie im experimentellen Teil der NK4 ausgeführt, die 3R,5R-Form mit einem erheblichen Anteil der unerwünschten Enantiomeren bzw. Diastereomeren anfällt, vermag dies die Zugänglichkeit der R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure in gereinigter Form aufgrund des Gesamtöffnungsgehalts der NK4 nicht in Frage zu stellen. Entsprechendes gilt für deren Hemicalciumsalz, welches auf übliche Weise und damit ohne Weiteres herstellbar ist.

Wie vom Senat in der mündlichen Verhandlung von den Beteiligten unwidersprochen dargelegt worden ist, geht aus dem Beschreibungsteil der NK4 hervor, dass die Synthese entsprechend den Reaktionssequenzen I und II unmittelbar zu einem Gemisch aus den jeweiligen diastereomeren 3R,5R- sowie 3R,5S-Heptansäuren führt (vgl. nachstehendes Reaktionsschema), aus dem das gewünschte 3R,5R-Heptansäurederivat bereits durch gewöhnliche HPLC abgetrennt werden kann.



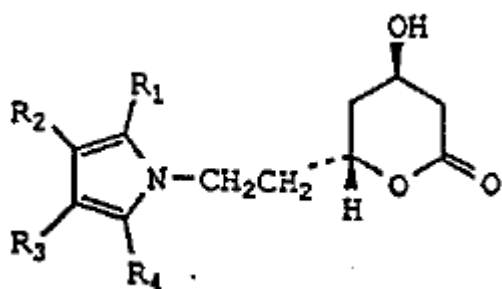
Die Umsetzung des Aldehyds VIII a,b liefert zunächst den β -Keto- δ -hydroxy-Ester IX a,b als 5R,S-Enantiomergemisch. Dass die nachfolgende Behandlung mittels Tributylboran, NaBH_4 , sowie alkalischer H_2O_2 -Lösung mit hoher Stereoselektivität bezüglich der Reduktion der Ketogruppe in 3-Stellung verläuft und damit zu einem Diastereomergemisch mit offenbar überwiegendem 3R, 5R-Isomeren führt, ergibt sich aus der räumlichen Formeldarstellung der Heptansäure X a,b in Verbindung mit dem betreffenden Passus in der Beschreibung (vgl. NK4 Sp. 6 Z. 21 bis 58).

An der hohen Stereoselektivität der Reduktion der 3-Ketogruppe mittels Tributylboran, NaBH_4 sowie alkalischer H_2O_2 -Lösung kann auch insofern kein Zweifel bestehen, als genau dieser Reaktionsschritt gemäß Streitpatent auf stereospezifisch

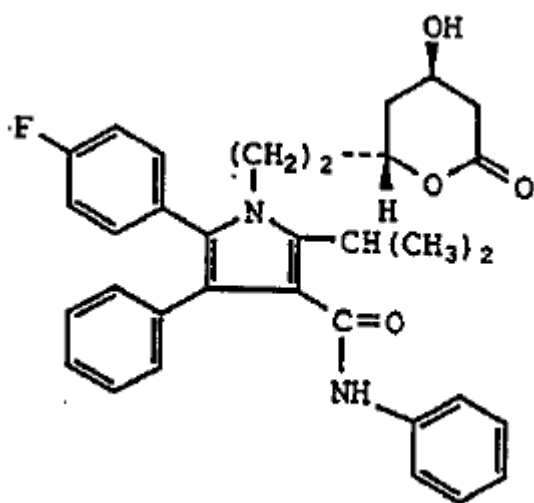
sche Weise zur 3R-Hydroxy-Form führt (vgl. EP 409 281 B1, S 12 bis 15 Anspr. 4, insbes. S. 15 Z. 42 bis 45, i. V. m. S. 6 Schema 2 vorle. Schritt (5) → (6) sowie S. 9 Prepn Ex 4).

c) Unter Berücksichtigung der oben unter Ziff. II 1 a dargelegten Grundsätze ist der Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 des Streitpatents auch durch die Druckschrift NK5 neuheitsschädlich vorweggenommen.

Die NK5 betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung der bereits aus der NK4 bekannten trans-6-(Pyrrol-1-yl-ethyl)-pyran-2-one der folgenden allgemeinen Formel,



darunter auch das (2R-trans)-5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methyl-ethyl)-N,4-diphenyl-1-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamid der Formel



(vgl. NK5 S. 1 i. V. m. Anspr. 11 S. 104 Z. 34 bis 36 sowie Anspr. 12 S. 104 bis 106).

Dass gemäß der Lehre der NK5 nicht nur das zyklische β -Hydroxy- δ -lacton sondern auch die entsprechende ringgeöffnete β , δ -Dihydroxy-heptansäure bzw. deren Salze hergestellt werden, ergibt sich ebenfalls unmittelbar aus dieser Druckschrift (vgl. NK5 Anspr. 12 S. 105 Z. 20 bis S. 106 Z. 26 i. V. m. S. 84 Z. 18 Beispiel 3 bis S. 91 Z. 24, insbes. S. 90 Z. 1 bis S. 91 Z. 24 sowie S. 39 Z. 18 bis S. 44 Z. 35, insbes. S. 43 Z. 11 bis S. 44 Z. 35).

Die dabei für die sterischen Verhältnisse verwendete Bezeichnung (2R-trans) ist im Hinblick auf die Formeldarstellungen der NK5 zweifelsfrei ausschließlich als 4R,6R bzw. 3R,5R zu verstehen. Denn die Anwendung der CIP-Konvention auf die sterischen Darstellungen der relevanten Formeln der NK5 belegt, dass es sich dabei um das 4R,6R-Lacton (vgl. S. 2, S. 10, S. 12, S. 37, S. 40, S. 94, S. 104 und S. 106, jeweils Formeln I bzw. Ia), sowie um die 3R,5R-Heptansäure (vgl. S. 40 Formel XII, S. 43 Formel in Z. 4) handelt. Dieser Sachverhalt wird auch in der Beschreibung *expressis verbis* bestätigt (vgl. S. 44 Z. 33 bis 35), wobei der betreffende Passus richtig dahingehend zu lesen ist, dass die Säureform der Formel XII nicht als 4R,6R- sondern, wie für den Fachmann offensichtlich erkennbar, als 3R,5R-Isomer vorliegt.

Deshalb kann auch kein Zweifel daran bestehen, dass es sich bei dem gemäß der Lehre der NK5 hergestellten und beanspruchten (2R-trans)-5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methyl-ethyl)-N,4-diphenyl-1-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl)-1H-pyrrol-3-carboxamid (vgl. NK5 Anspr. 11 S. 104 Z. 34 bis 36 sowie Anspr. 12 S. 104 Z. 44 bis S. 106 Z. 29 i. V. m. S. 106 Anspr. 14) nur um das 4R,6R-Isomer und bei dessen freier Säure und Salzen (vgl. NK5 Anspr. 12 S. 105 Z. 20 bis S. 106 Z. 26) nur um das 3R,5R-Isomer handeln kann.

Als pharmazeutisch akzeptables Metallsalz wird unter anderem das Calciumsalz genannt (vgl. NK5 S. 43 Z. 15 bis 21, insbes. Z. 20). Dabei versteht es sich für den fachkundigen Leser von selbst, dass es sich bei dem Calciumsalz aufgrund der stöchiometrischen Anforderungen um das Hemicalciumsalz handelt, und dessen

Herstellung auf übliche Weise ohne Weiteres gelingt (vgl. NK5 Anspr. 12 S. 106 Z. 24 bis 26).

An der Zugänglichkeit bestehen daher keinerlei Zweifel, sodass das R-(R*,R*)-Enantiomere auch in Form seines Hemicalciumsalzes bereits durch die Lehre der NK5 neuheitsschädlich vorweggenommen ist.

d) Der Ansicht der Beklagten, das Hemicalciumsalz gemäß Streitpatent stelle gegenüber der Lehre der NK5 eine Auswählerfindung dar, wobei der fachkundige Leser wenigstens zwei Auswahlentscheidungen habe treffen müssen, bevor er von der NK5 zum Calciumsalz des (2R-trans)-5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methyl-ethyl)-N,4-diphenyl-1-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamid hätte gelangen können, kann sich der Senat nicht anschließen.

Wenngleich gemäß Patentanspruch 11 sowie S. 21 bis 22 der NK5 insgesamt 13 Lactone als besonders bevorzugt herausgestellt sind, wird die daraus nach Ansicht der Beklagten zunächst zu treffende stoffliche Auswahl tatsächlich bereits durch die NK5 selbst vorweggenommen. Denn zum einen werden in der NK5 ausweislich der Formeln Ia und XII, Patentanspruch 14 i. V. m. Patentanspruch 12 Teil b, sowie dem Ausführungsbeispiel 3 mehrfach wiederkehrend sowohl (2R-trans)-5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methyl-ethyl)-N,4-diphenyl-1-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamid als auch dessen ringgeöffnete Säureform nebst pharmazeutisch annehmbaren Salzen als Einzelverbindungen selektiert und damit als Zielverbindungen in das Blickfeld des Lesers gerückt, was insbesondere durch die Textstellen „A second (third) aspect of the invention is an improved process for the preparation of the compound of Formula Ia...and the hydroxy acid and pharmaceutically acceptable salts thereof...“ (vgl. NK5 S. 10 Z. 18 bis Seitenende, sowie S. 12 Z. 3 bis 9) zum Ausdruck kommt. Zum anderen wird unter den 13 Einzelverbindungen lediglich das 5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methyl-ethyl)-N,4-diphenyl-1-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamid mit der für den fachkundigen Leser ersichtlich besonders interessanten, weil als HMG-CoA Reduktasehemmer sterisch passenden Isomerenform „2R-trans“ gekennzeichnet (vgl. NK5 S. 21 Z. 28 bis 30 sowie S. 104 Z. 34

bis 36) und darüber hinaus zum Gegenstand eines gesonderten, auf den Patentanspruch 12 rückbezogenen Unteranspruchs 14 gemacht (vgl. NK5 S. 106).

Schließlich vermag auch die Wahl von Calcium als salzbildendes Kation aus der geringen und deshalb ohne Weiteres überschaubaren Anzahl von Metallsalzen anstelle des im Ausführungsbeispiel 3 bereits verwirklichten Natriumsalzes die Neuheit nicht zu begründen.

e) Eine andere Beurteilung ist entgegen der Ansicht der Beklagten auch nicht im Hinblick auf die Anerkennung der Patentfähigkeit des Streitpatents durch die Entscheidung T 0229/97 der Beschwerdekammer 3.3.1. des Europäischen Patentamtes vom 20. Juli 2000 und das nach Art. 25 EPÜ erstellte Gutachten der Prüfungsabteilung des Europäischen Patentamts vom 19. Oktober 2006 geboten. Die Beschwerdekammer hat die Neuheit der Verbindung gemäß Patentanspruch 1 des Streitpatents gegenüber der - allein berücksichtigten - US 4 681 893 (NK4) bejaht, weil in dieser Druckschrift lediglich das Natriumsalz des betreffenden Racemats und damit die Verwendung eines von Calcium verschiedenen Kations offenbart sei (vgl. B3 S. 3 Punkt 3 i. V. m. S. 1 bis 2 Punkt IV).

In dem Gutachten der Prüfungsabteilung Europäischen Patentamts ist die Verbindung gemäß Patentanspruch 1 des Streitpatents gegenüber der - der Druckschrift WO 89/07598 A2 (NK5) entsprechenden - EP 330 172 A2 unter Bezugnahme auf die in der Entscheidung „Diastereomere/BAYER“ (ABI EPA 1982, 296) angewandten Grundsätze als neu erachtet worden, weil sie sich erst nach Auswahl der betreffenden freien Säure aus einer Gruppe von wenigstens 13 Verbindungen sowie des Calciums aus einer Liste von wenigstens acht möglichen Kationen ergebe (vgl. a. a. O. S. 4 Abs. 3 bis 4). Kein Ausführungsbeispiel der EP 330 172 A2 umfasse einen Reaktionsschritt, in dem das Calciumsalz einer Dihydroxysäure entweder intermediär oder in isolierter Form dargestellt werde (vgl. a. a. O. S. 10 Frage 9 i. V. m. S. 13 Frage 12). Darüber hinaus werde die Umwandlung der Lactone in die Dihydroxysäuren und in deren pharmazeutisch annehmbare Salze in der Beschreibung lediglich optional und ohne die Angabe der hierfür spezifischen Reaktionsbedingungen offenbart, was auch darin zum Ausdruck komme, dass in den drei Ausführungsbeispielen der NK5 ausnahmslos Verfahren zur Her-

stellung der betreffenden Lactone, in keinem Fall jedoch die weiterführenden Umsetzungen zu den ringgeöffneten Dihydroxysäuren oder deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen beschrieben seien (vgl. a. a. O. S. 8 le. Abs. bis S. 10 Mitte). Schließlich gehe aus dem Reaktionsschema V auch nicht zweifelsfrei hervor, dass es sich um das spezielle Enantiomer mit R(R*,R*)-Konfiguration handle (vgl. a. a. O. S. 10 le. Abs bis S. 13 Abs. 1).

Diesen Bewertungen, denen ein sehr enger - mitunter plakativ als „photographisch“ bezeichneter - Neuheitsbegriff zugrunde liegt (vgl. z. B. T 181/82 ABI 1984, 401 - Spiroverbindungen/CIBA GEIGY; T 7/86 GRUR Int. 1989, 226 - Xanthine/DRACO; T 286/87 ABI. 1990, 195 - Enantiomere/HOECHST; T 81/85 - v. 17. März 1989 - Isochinoline/HOECHST), der im Übrigen auch vom Europäischen Patentamt nicht durchgängig angewandt wird (vgl. z. B. EPA T 12/81 ABI. 1982, 296 - Diastereomere/BAYER; T 12/90 EPOR 1991, 312 - Amino acid derivatives/BAYER), kann sich der Senat unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs zur Neuheit chemischer Verbindungen (vgl. GRUR 1978, 696 - α -Aminobenzylpenicillin; GRUR 1988, 447 - Fluoran; GRUR 2000, 296, 297 - Schmierfettzusammensetzung) nicht anschließen. Es bedarf in dem vorliegenden Fall nicht einmal des Mitlesens der freien Dihydroxysäure in der sterisch passenden Konfiguration noch des Mitlesens des Calciums als geeignetes salzbildendes Kation. Denn in der NK4 und in der NK5 sind jeweils, wie vorstehend ausgeführt, sowohl die betreffende Dihydroxysäure 2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure in der Beschreibung, den Patentansprüchen und/oder durch ein Ausführungsbeispiel individualisiert als auch das Calciumsalz als eine von insgesamt acht und damit zahlenmäßig eng begrenzten Alternativen üblicher pharmazeutisch annehmbarer Salze ausdrücklich genannt. Die Kombination der in der NK4 und in der NK5 nicht nur *expressis verbis* genannten, sondern darin jeweils in den Blickpunkt gerückten 2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure mit jeder dieser acht individualisierten salzbildenden Alternativen vermag - anders als möglicherweise in dem hier nicht zu entscheidenden Fall einer lediglich durch einen allgemeinen

Begriff bezeichneten großen Gruppe von Elementen wie den Amininen - die Neuheit unter dem Gesichtspunkt einer Auswahl nicht zu begründen.

Die sterisch passende und damit gewünschte R(R*,R*)-Konfiguration der 2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure ergibt sich schließlich unmittelbar aus den sterischen Darstellungen in Verbindung mit den Beschreibungen sowohl der Druckschrift NK4 als auch der Druckschrift NK5. Der Senat hat deshalb auch keinen Anlass, an dem sterischen Aussagegehalt der Reaktionsschemata der NK4 und der NK5 zu zweifeln, wie es die Patentabteilung des Europäischen Patentamts in ihrem Gutachten (vgl. aa insbes. S. 11 le. Abs. bis S. 12 Abs. 3) zum Ausdruck gebracht hat.

f) Der Ansicht der Beklagten, die Patentfähigkeit des Streitpatents dürfe im Interesse der gebotenen Harmonisierung des nationalen und europäischen Patentrechts durch eine möglichst einheitliche Rechtsanwendung (vgl. auch BGH GRUR 1987, 231, 233 – Tollwutvirus) nicht abweichend von der Entscheidung der Beschwerdekammer des EPA vom 20. Juli 2000 und dem Gutachten der Prüfungsabteilung vom 19. Oktober 2006 bewertet werden, kann sich der Senat nicht anschließen. Der BGH hat zwar die Verpflichtung hervorgehoben, Verbindliche Auslegungsregeln, wie sie für die Bestimmung des Schutzbereichs eines europäischen Patents in dem Protokoll zur Auslegung des Art. 69 EPÜ beschlossen worden sind (vgl. Benkard, EPÜ, 2002, Art. 69 Fußn. 1), bestehen für die Neuheit und erfinderische Tätigkeit trotz der insoweit bekanntlich divergierenden Beurteilungspraxis in den einzelnen Vertragsstaaten nicht. Es kann auch nicht festgestellt werden, dass sich hinsichtlich der hier relevanten Frage der Neuheit in der Mehrheit der Vertragsstaaten des Europäischen Patentübereinkommens eine mit den Bewertungsmaßstäben des Europäischen Patentamts übereinstimmende Rechtsanwendung als Übung herausgebildet hätte, die nach den entsprechend heranzuziehenden Auslegungsgrundsätzen des Wiener Übereinkommens vom 23. Mai 1969 über das Recht der Verträge (vgl. Benkard, EPÜ, 2002, Art. 1 Rdn. 6) gemäß Art. 31 Abs. 3 b des Übereinkommens maßgeblich zugrunde zu legen wäre (vgl. dazu auch die von der Beklagten vorgelegte Publikation von Tilmann „The Harmonisation of Invalidity and Scope of Protection Practice of the National Courts of

EPC Member States“ (IIC 2006 Heft 1, S. 62 f.)). So hat der Bundesgerichtshof beispielsweise in der Entscheidung „Inkrustierungsinhibitoren“ (GRUR 2000, 591 LS 3) auch für europäische Patente ausdrücklich an dem - mit dem Bewertungsmaßstab des EPA nicht deckungsgleichen - Grundsatz festgehalten, dass die zwischen einem unteren und einem oberen Grenzwert liegenden Zwischenwerte und alle daraus beliebig gebildeten Teilmengen als offenbart zu erachten sind, unabhängig davon, ob sie in der Beschreibung als vorteilhaft, zweckmäßig oder bevorzugt bezeichnet sind (vgl. auch BGH GRUR 1992, 842 - Chrom-Nickel-Legierung).

2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend die Verbindung nach Anspruch 1 und damit das Hemicalciumsalz der R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure ist bereits im Hinblick auf die schon mittels nicht stereospezifischer Herstellungsverfahren und ohne Trennung der Stereoisomeren erhältlichen Enantiomeren- oder Diastereomeregemische und deren Hemicalciumsalze unter den Patentanspruch 2 subsummierbar, sodass auch dieser Patentanspruch mangels Neuheit keinen Bestand hat.

3. Was die Verwendung des Hemicalciumsalzes von R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit der Eignung zur Behandlung von Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie gemäß Patentanspruch 3 anbelangt, so ist der Gegenstand des Streitpatents auch in dieser Form mangels Neuheit gegenüber der NK4 oder gegenüber der NK5 nicht bestandsfähig.

Denn sowohl aus der NK4 (vgl. insbes. Sp. 7 Z. 32 bis Sp. 8 Z. 17) als auch aus der NK5 (vgl. S. 2 Z. 11 bis 20 i. V. m. S. 43 Z. 11 bis S. 44 Z. 2) geht hervor, dass das darin, wie zuvor ausgeführt, jeweils als Stoff vorweggenommene Hemicalciumsalz der R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure der Herstellung einer für die Behandlung von Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie geeigneten pharmazeutischen Zusammensetzung dienen soll.

4. Nicht patentfähig ist auch das Verfahren zur Herstellung des Hemicalciumsalzes der R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure gemäß Patentanspruch 4, da die beiden alternativen Verfahrenswege A und B nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

Was die Alternative A zur Herstellung des Hemicalciumsalzes der R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure anbelangt, so handelt es sich dabei um einen aufgrund des vorveröffentlichten Standes der Technik für den Fachmann naheliegenden Verfahrensweg zur Bereitstellung von enantiomerenreinem Produkt aus dem bekannten trans-Racemat, dessen zentraler Schritt, die Amidierung mit chiralem R-alpha-Methylbenzylamin zu einem Diastereomerengemisch gemäß Stufe A.1, zudem bereits zuvor zur Racematspaltung von HMG-CoA Reduktaseinhibitoren eingesetzt worden war (vgl. NK3 S. 348 li. Sp. „Chemistry“ Abs. 1 le. Satz; NK7 Sp. 27 Example 13). Zur Übertragung dieses Verfahrensweges auf das bekannte trans-Racemat des 5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methyl-ethyl)-N,4-diphenyl-1-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamids bedurfte es deshalb keines erfinderischen Zutuns, zumal sich auch die Schritte A.2 bis A.4 des Patentanspruchs 4 für einen Fachmann aufgrund seines Könnens und Wissens ebenso ohne weiteres erschließen wie die im angegriffenen Patentanspruch 4 nicht extra aufgeführte, weil mittels üblicher konventioneller Chromatographie ohne weiteres mögliche Auftrennung des aus dem trans-Racemat erhaltenen Gemisches der beiden zueinander diastereomeren RRR- bzw. SSR-Amide.

Was die Alternative B betrifft, ist ein entsprechender Verfahrensweg zur Herstellung der β -Hydroxy- δ -Lacton-Einheit sowie der entsprechenden freien Säure einschließlich deren Ester und Salze mit verschiedenen Brückengliedern zwischen der Lacton-Einheit und dem Aromaten bzw. ali- oder heterozyklischen System bereits aus dem Stand der Technik betreffend HMG-CoA Reduktasehemmer bekannt (vgl. NK7 Sp. 4 Z. 56 bis Sp. 5 Z. 8 i. V. m. Sp. 6 Flow Sheet I). Demnach erfolgt zunächst eine Aldol-Kondensation zwischen dem entsprechenden Aldehyd

und dem Dianion eines geeigneten Acetoessigsäureesters und danach die Reduktion mittels Na-Borant zum Stereoisomerengemisch, aus dem das 4R-trans-Enantiomer in der passenden sterischen Konfiguration, nach Trennung des trans-Racemats von dem cis-Racemat durch konventionelle Chromatographie, durch übliche Racematspaltung erhalten wird (vgl. NK7 insbes. Sp. 4 Z. 56 bis 68 i. V. m. Sp. 13 Z. 1 bis 14).

Darüber hinaus ergibt sich für den speziellen Fall des HMG-CoA Reduktasehemmstoffes gemäß Patentanspruch 1 des Streitpatents eine ausführliche Arbeitsanweisung bereits aus der NK4 (vgl. a. a. O. Sp. 6 Reaction Scheme II). Wie vorstehend unter Punkt II.1a) ausgeführt, wird der betreffende Aldehyd VIII a,b, in dem X eine Ethylenbrücke darstellt, mittels dem Dilithium- oder dem Lithium-Natrium-Salz des Acetessigsäuremethylesters in einer Aldolkondensation zunächst zum 5(δ)-Hydroxy-3(β)-oxo-heptansäureester IX a,b in der Form des 5R,S-Enantiomerengemisches umgesetzt. Die nachfolgende Behandlung mittels Tributylboran, NaBH₄, sowie alkalischer H₂O₂-Lösung verläuft mit hoher Stereoselektivität bezüglich der Reduktion der Ketogruppe in 3-Stellung und liefert ein Gemisch aus dem 3R,5R- sowie dem 3R,5S-Diastereomeren der betreffenden Heptansäure, wobei, wie sich aus der räumlichen Darstellung der Heptansäure in den Formelbildern X a,b in Verbindung mit der Beschreibung ergibt (vgl. NK4 Sp. 6 Z. 21 bis 58), das gewünschte 3R,5R-Isomere offenbar überwiegt.

Die Möglichkeit eines Austausches des Acetessigestersalzes der NK4 durch das Magnesiumsalz des passenden Enantiomeren des 1,2,2-Triphenylethylacetats ist dem Fachmann schließlich aus der ebenfalls vorveröffentlichten Druckschrift NK8 bekannt, in der über einen synthetischen Zugang zur β -Hydroxy- δ -Lactoneinheit von HMG-CoA Reduktaseinhibitoren in der passenden sterischen Konfiguration berichtet wird (vgl. NK8 Abstract i. V. m. S. 1386 drittletzte Reaktion).

Auch wenn Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und/oder Lösungsmittel gemäß Patentanspruch 4 von den Arbeitsweisen des Standes der Technik mehr oder weniger abweichen, erschließen sich dem Fachmann solche Änderungen im Zuge von in Abhängigkeit vom speziellen Derivat routinemäßig durchzuführenden Verfahrensoptimierungen. Derartige Unterschiede zum Stand der Technik vermögen die Patentfähigkeit jedenfalls nicht zu begründen.

Damit ergeben sich sämtliche Arbeitsweisen der Alternative B gemäß Patentanspruch 4 des Streitpatents für den Fachmann unter Berücksichtigung seines Könnens und Wissens in naheliegender Weise aus dem einschlägigen Stand der Technik.

5. Bei dieser Sachlage erübrigte sich eine Entscheidung darüber, ob die im Verlauf des Erteilungsverfahrens und damit erst nachträglich geltend gemachten Effekte geringerer Hygroskopie sowie verbesserten Löseverhaltens des Hemicalciumsalzes von R-(R*R*)-2-(4-Fluorphenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure im Gegensatz zu einer nachteiligen Gelbildung beim Natriumsalz, worauf die Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts unter anderem ihre Entscheidung über die Patentfähigkeit gestützt hatte (vgl. B3), als ursprünglich offenbart und damit zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit heranzuziehen oder dieser Effekt, wie von der Klägerin geltend gemacht, mangels Offenbarung in den ursprünglichen Unterlagen als nicht verwertbar zu erachten sei.

Unberücksichtigt geblieben sind auch die seitens der Klägerin mit Schriftsatz vom 15. Juni 2007 und damit erst kurz vor dem Termin der mündlichen Verhandlung eingereichten Unterlagen, insbesondere die im englischen Parallelverfahren vorgebrachten Auszüge aus Laborprotokollen der Beklagten, ebenso wie der Hinweis der Klägerin auf eine vorläufige Meinung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts betreffend eine Teilanmeldung des vorliegenden Streitpatents, in der andere Salze als das Hemicalciumsalz beansprucht werden (vgl. Schrifts. v. 20. Juni 2007), sodass für den Senat deswegen kein Anlass dazu bestanden hat, dem Antrag der Beklagten auf Vertagung stattzugeben.

III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 Abs. 1 ZPO, die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

Dr. Schermer	Richter Brandt ist mit Wirkung zum 1. Juli 2007 be- urlaubt worden und kann daher nicht unterschreiben.	Dr. Egerer	Dr. Maksymiw	Zettler
	Dr. Schermer			

Pr