



# BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

## URTEIL

Verkündet am  
26. Februar 2009

...

3 Ni 44/07 (EU)  
hinzuverbunden  
3 Ni 40/08 (EU)

---

**(Aktenzeichen)**

**In der Patentnichtigkeitssache**

...

...

**betreffend das europäische Patent 0 577 303**  
**(DE 693 14 239)**

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 26. Februar 2009 unter Mitwirkung der Vorsitzenden Richterin Dr. Schermer, der Richter Engels, Dipl.-Chem. Dr. Egerer, Dipl.-Phys. Dr. Maksymiw sowie die Richterin Dipl.-Chem. Zettler

für Recht erkannt:

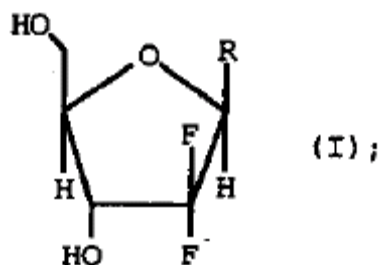
1. Das europäische Patent 0 577 303 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
2. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
3. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

**Tatbestand**

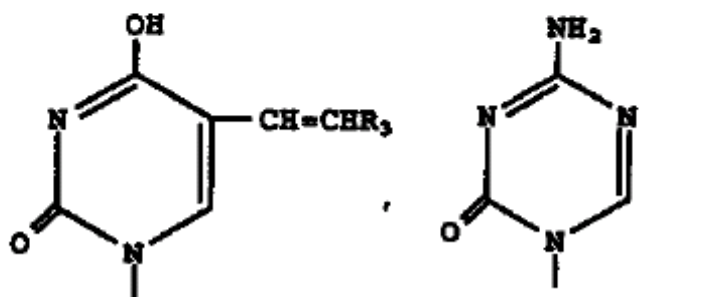
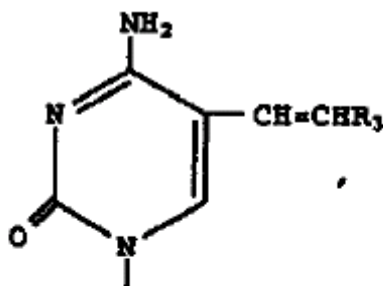
Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 21. Juni 1993 angemeldeten und unter anderem für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten

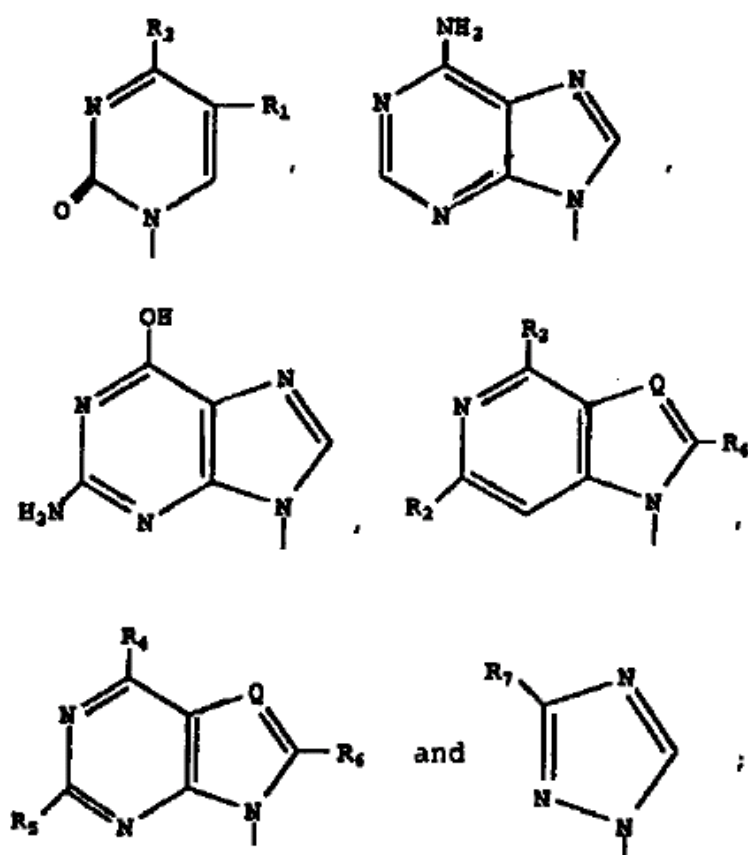
und am 1. Oktober 1997 veröffentlichten europäischen Patents EP 0 577 303 B1 (Streitpatent) mit der Bezeichnung „Stereoselective glycosylation process“, welches insgesamt 12 US-Prioritäten mit Prioritätsdatum zwischen dem 22. Juni 1992 und dem 7. April 1993 in Anspruch nimmt und in der maßgeblichen englischen Fassung des dem Erteilungsbeschluss zugrunde liegenden Druckexemplars insgesamt 14 Patentansprüche folgenden Wortlauts umfasst:

1. A process for preparing a  $\beta$  anomer enriched nucleoside of the formula



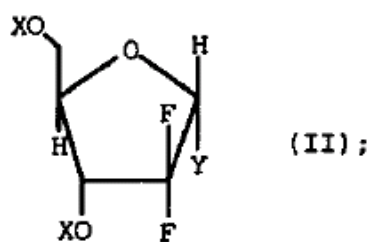
wherein R is a nucleobase selected from the group consisting of



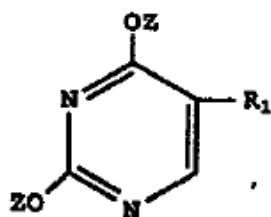


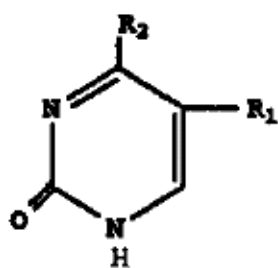
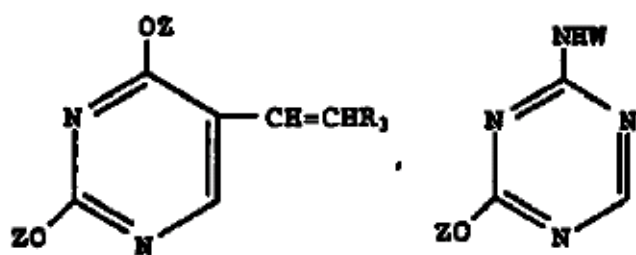
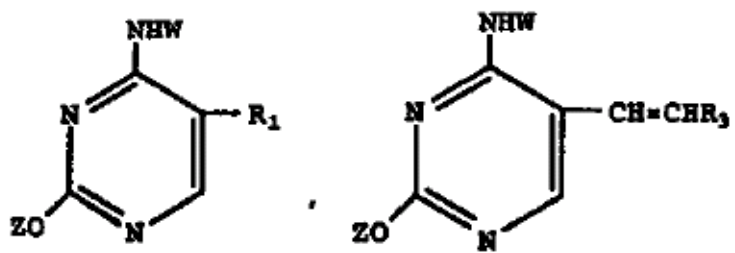
wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl and halo;  $R_2$  is selected from the group consisting of hydroxy, halo, azido, primary amino and secondary amino;  $R_3$  is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and halo;  $R_7$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, alkyl,

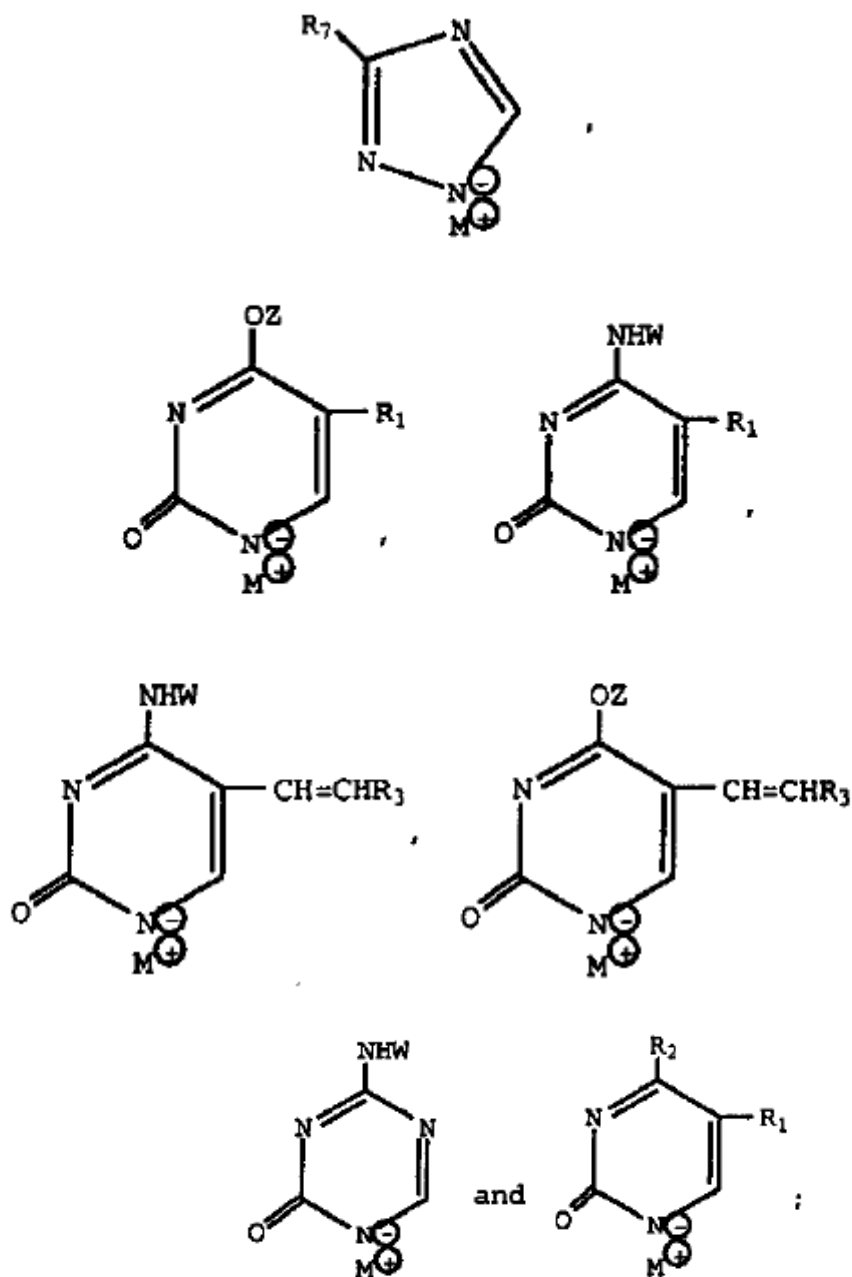
alkoxy, alkoxycarbonyl, thioalkyl, thiocarboxamido and carboxamido comprising conducting the  $S_N2$  displacement optionally in a suitable solvent of a sulfonyloxy group (Y) from an  $\alpha$  anomer enriched carbohydrate of the formula



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

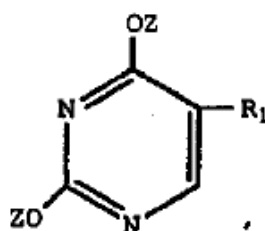


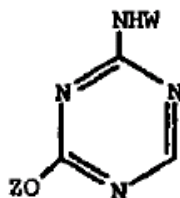
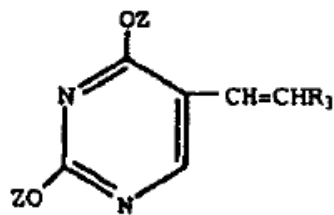
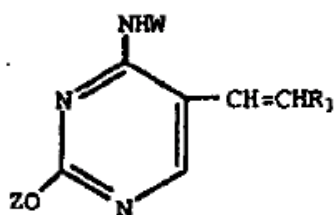
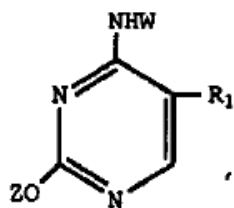




wherein  $R_1$  through  $R_7$  and  $Q$  are as defined above and;  $Z$  is a hydroxy protecting group;  $W$  is an amino protecting group; and  $M^+$  is a cation; and deblocking to form the compound of the formula (I).

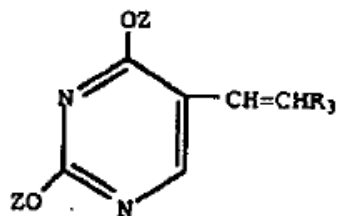
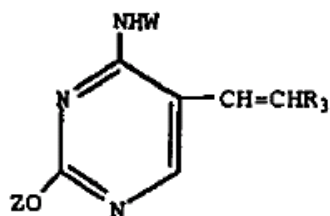
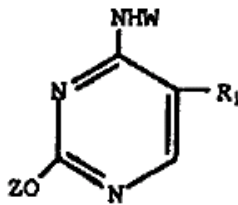
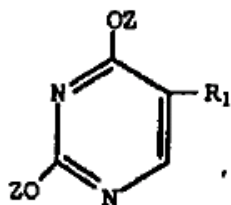
2. The process of Claim 1 wherein  $R^a$  is selected from the group consisting of

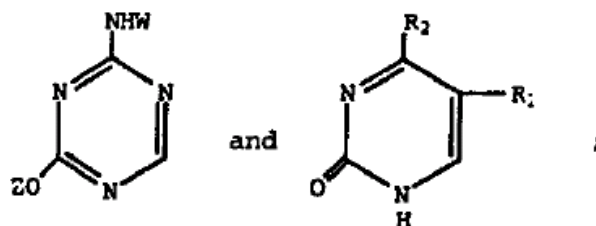




wherein  $\text{R}_1$  is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl and halo;  $\text{R}_3$  is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and halo;  $\text{Z}$  is a hydroxy protecting group; and  $\text{W}$  is an amino protecting group; wherein  $\text{Y}$  is selected from the group consisting of alkylsulfonyloxy, arylsulfonyloxy, substituted alkylsulfonyloxy and substituted arylsulfonyloxy; carried out in solution having a carbohydrate concentration above 20 g/100 ml; and wherein the solvent is a high boiling inert solvent.

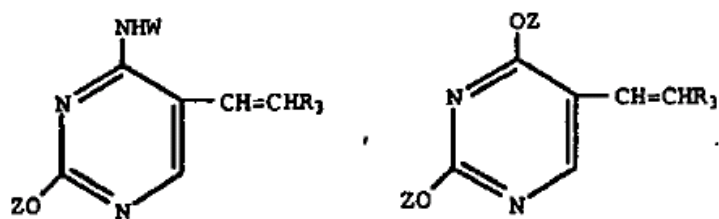
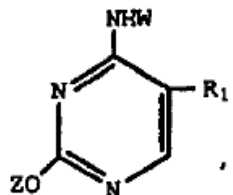
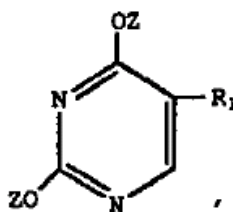
3. The process of Claim 1 wherein  $\text{R}''$  is selected from the group consisting of





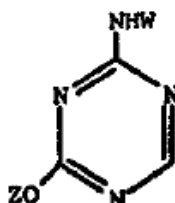
wherein R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl and halo; R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of hydroxy, halo, azido, primary amino and secondary amino; R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and halo; Z is a hydroxy protecting group and W is an amino protecting group; wherein Y is selected from the group consisting of trifluoromethanesulfonyloxy, 1,1,1-trifluoroethanesulfonyloxy, octafluorobutanesulfonyloxy and nonafluorobutanesulfonyloxy; wherein the reaction is effected at a temperature from about -120°C to about 25°C using a low freezing inert solvent.

4. The process of Claim 1 wherein R<sup>n</sup> is selected from the group consisting of



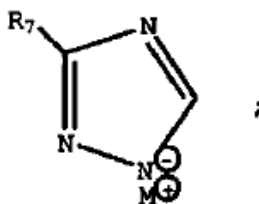
and





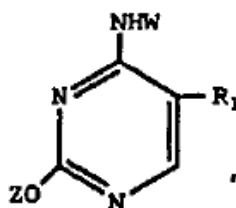
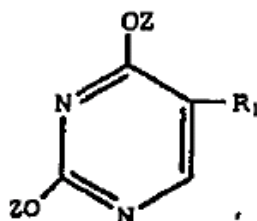
wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl and halo;  $R_2$  is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and halo; Z is a hydroxy protecting group and W is an amino protecting group; carried out in the presence of a catalyst; wherein Y is selected from the group consisting of alkylsulfonyloxy, arylsulfonyloxy, substituted alkylsulfonyloxy and substituted arylsulfonyloxy.

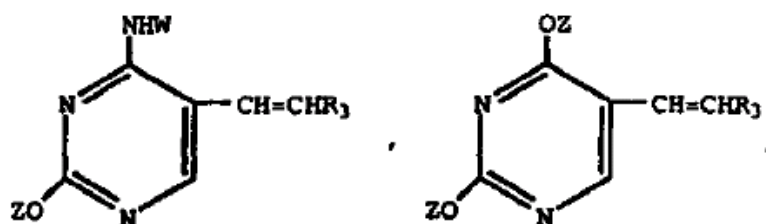
5. The process of Claim 4 wherein the catalyst is selected from highly ionized salts the anion of which is non-nucleophilic and that are substantially soluble in the solvent.
6. The process of Claims 4 or 5 wherein the solvent is selected from polar, non-nucleophilic solvents.
7. The process of Claim 1 wherein  $R''$  is



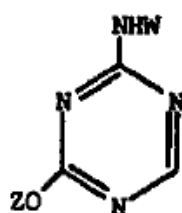
wherein  $R_7$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, thioalkyl, thiocarboxamide and carboxamide; and  $M^+$  is a cation; wherein Y is selected from the group consisting of trifluoromethanesulfonyloxy, 1,1,1-trifluoroethanesulfonyloxy, octafluorobutanesulfonyloxy and nonafluorobutanesulfonyloxy; wherein the solvent is a low freezing inert solvent.

8. The process of Claim 1 carried out in the absence of a solvent and wherein  $R''$  is selected from the group consisting of





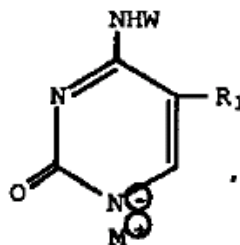
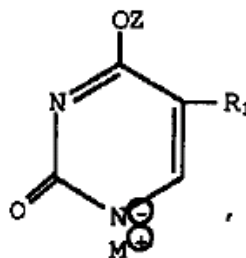
and

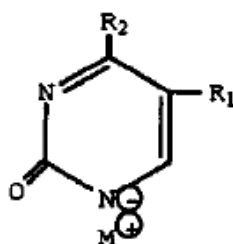
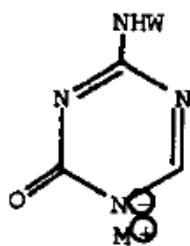
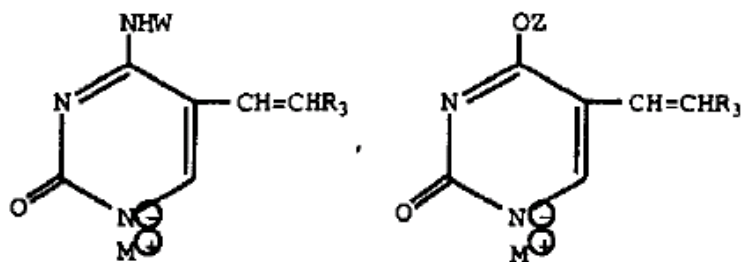


wherein R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl and halo; R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and halo; Z is a hydroxy protecting group and W is an amino protecting group; wherein Y is selected from the group consisting of alkylsulfonyloxy, arylsulfonyloxy, substituted alkylsulfonyloxy and substituted arylsulfonyloxy.

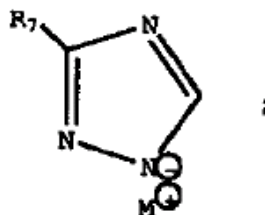
9. The process of Claim 8 wherein the reaction temperature is from about 100°C to about 160°C.

10. The process of Claim 1 wherein R<sup>n</sup> is selected from the group consisting of



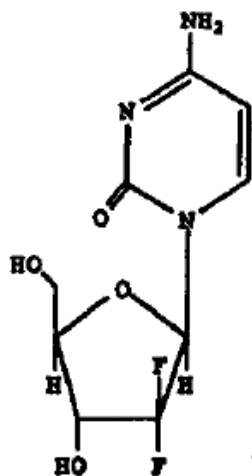


and



wherein R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl and halo; R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of hydroxy, halo, azido, primary amino and secondary amino; R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and halo; R<sub>7</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, thioalkyl, thiocarboxamide and carboxamide; Z is a hydroxy protecting group and W is an amino protecting group; wherein Y is selected from the group consisting of alkylsulfonyloxy, arylsulfonyloxy, substituted alkylsulfonyloxy and substituted arylsulfonyloxy.

11. A process according to any one of the preceding claims for preparing a compound of formula (I) having the structure



12. A process according to any one of the preceding claims wherein the blocking group (X) of the compound of formula (II) is benzoyl.
13. A process according to any one of claims 1, 2, 4-6 and 8-12 wherein the sulfonyloxy group (Y) of the compound of formula (II) is methanesulfonyloxy.
14. A process according to any one of claims 1-13 wherein the sulfonyloxy group (Y) of the compound of formula (II) is trifluoromethanesulfonyloxy.

Mit Beschluss des Senats vom 12. November 2008 sind die Nichtigkeitsklagen 3 Ni 44/07 (EU) und 3 Ni 40/08 (EU) unter dem führenden Aktenzeichen 3 Ni 44/07 (EU) zum Zwecke der gemeinsamen Verhandlung und Entscheidung miteinander verbunden worden.

Die Klägerinnen, die das Streitpatent uneingeschränkt angreifen und den Nichtigkeitsgrund fehlender Patentfähigkeit geltend machen, führen aus, dass der Gegenstand des angegriffenen Patents ausgehend vom Stand der Technik naheliegend und deshalb nicht erfinderisch sei. Des Weiteren stützt die Klägerin zu 2 ihre Nichtigkeitsklage auf den Nichtigkeitsgrund mangelnder Ausführbarkeit der Erfindung. Den ursprünglich geltend gemachten Einwand fehlender Neuheit hat die Klägerin zu 2) gegenüber dem gemäß Hauptantrag verteidigten Gegenstand des Streitpatents nicht aufrecht erhalten.

Die Klägerin zu 1 verweist zur Stützung ihres Vorbringens im Wesentlichen auf die Druckschriften

- BM3 Peter Sykes, „Reaktionsmechanismen der organischen Chemie“, VCH Weinheim, 1988, S. 89-107, S. 112-116
- BM4 Jerry March, „Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure“, Fourth edition, John Wiley & Sons, 1992, S. 293-307, 339-361
- BM5 EP 0 306 190 A2
- BM6 EP 0 577 302 A1
- BM7 Henry G. Howell et. al., „Antiviral Nucleosides. A Stereospecific, Total Synthesis of 2'-Fluoro-2'-deoxy- $\beta$ -D-arabinofuranosyl Nucleosides“ J. Org. Chem. 53 (1988) 85-88
- BM8 A. J. Hubbard et. al., „An investigation by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy into the factors determining the  $\beta$ : $\alpha$  ratio of the product in 2'-deoxynucleoside synthesis“, Nucleic Acids Research 12 (1984) 6827-6837
- BM9 Y. Sanghvi et. al., „Synthesis of 2',3'-Dideoxyribavirin“, Nucleosides & Nucleotides 6 (1987) 761-774
- BM10 US 4 526 988
- BM11 EP 0 428 109 A2
- BM12 Helmut Vorbrüggen et. al.: „Nucleoside Synthesis with Trimethylsilyl Triflate and Perchlorate as Catalysts“, Chem. Ber. 114 (1981) 1234-1255
- BM13 Bestätigung der Universitätsbibliothek Karlsruhe zur öffentlichen Zugänglichkeit der Veröffentlichung von Chou et. al. in „Synthesis“ (D1 bzw. KSVR3)
- BM14 Stellungnahme Prof. Thomas Carell.

Die Klägerin zu 2 stützt sich darüber hinaus u. a. auf folgende Dokumente:

- D1 T.S. Chou et. al. „Stereospecific Synthesis of 2-Deoxy-2,2-difluororibonolactone and Its Use in the Preparation of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro- $\beta$ -D-ribofuranosyl Pyrimidine Nucleosides: the Key Role of Selective Crystallization”, SYNTHESIS 1992, 565-570
- D1a Prüfungsbescheid und Recherchenbericht des EPA zur EP 0 576 229 A1 (D13)
- D1b Auszug aus dem Juni-Heft des Jahrgangs 1992 der Zeitschrift „Synthesis“, Seite mit Datumsstempel der Bayerischen Staatsbibliothek, München
- D2 A.J. Hubbard et. al. „An investigation by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy into the factors determining the  $\beta$ : $\alpha$  ratio of the product in 2'-deoxynucleoside synthesis”, Nucleic Acid Research 12 (1984) 6827-6837
- D3 H. Kawakami et. al. „The Synthesis of 2'-Deoxy-5-trifluoromethyluridine utilizing a Coupling Reaction”, Heterocycles 31 (1990) 569-574
- D4 US 4 211 773
- D5 Henry G. Howell et. al. „Antiviral Nucleosides. A Stereospecific, Total Synthesis of 2'-Fluoro-2'-deoxy- $\beta$ -D-arabinofuranosyl Nucleosides”, J. Org. Chem. 53 (1988) 85-88
- D6 Muzammil M. Mansuri et. al. „1-(2-Deoxy-2-fluoro- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-5-ethyluracil. A Highly Selective Anti-Herpes Simplex Agent”, J. Med. Chem. 30 (1987) 867-871
- D7 Y. S. Sanghvi et. al. „Synthesis of 2',3'-Dideoxyribavirin” Nucleosides & Nucleotides 6 (1987) 761-774
- D8 WO 91/15498 A2
- D9 EP 0 211 354 A2

- D10 L. W. Hertel et. al. „Synthesis of 2-Deoxy-2,2-difluoro-D-ribose and 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-D-ribofuranosyl Nucleosides”, J. Org. Chem. 53 (1988) 2406-2409
- D11 „Organikum - Organisch-chemisches Grundpraktikum 2“, EB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 15. Aufl., 1976
- D12 John McMurry „Organic Chemistry”, Brooks/Cole Publishing Company, Pacific Grove, California, 2. Auflage, 1988
- D13 EP 0 576 229 A1
- D19 Gutachten Prof. Dr. Fleming.

Außerdem stützen die Klägerinnen ihr Vorbringen auf das allgemeine Fachwissen zu nucleophilen Substitutionsreaktionen, insbesondere der S<sub>N</sub>2-Reaktion.

Die Klägerinnen beantragen,

das Streitpatent mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

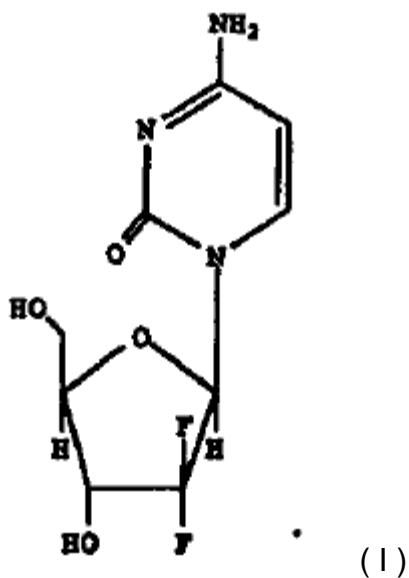
Die Beklagte beantragt,

die Klagen abzuweisen.

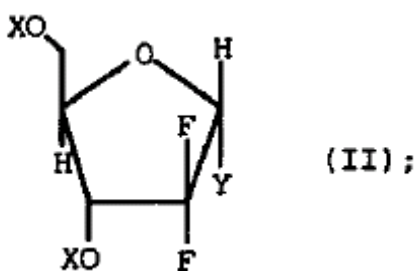
Sie verteidigt das Patent mit dem Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag, eingereicht als Anlage KSVR 1 mit Schriftsatz vom 30. Juni 2008, und mit den sich hieran anschließenden Ansprüchen 2 bis 8, überreicht in der mündlichen Verhandlung; hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent gemäß den Hilfsanträgen 1 bis 3, jeweils überreicht in der mündlichen Verhandlung.

Die mit Schriftsatz vom 14. November 2008 eingereichte korrigierte, besser lesbare Fassung des mit Schriftsatz vom 30. Juni 2008 eingereichten geänderten Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag lautet:

„1. Verfahren zur Synthese eines an  $\beta$ -Anomer angereicherten Nucleosids der Formel (I)

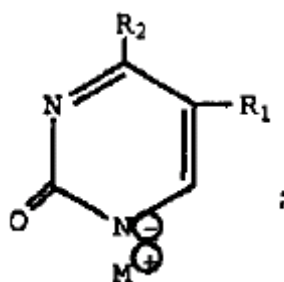
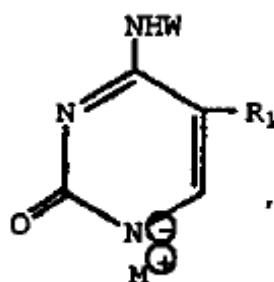
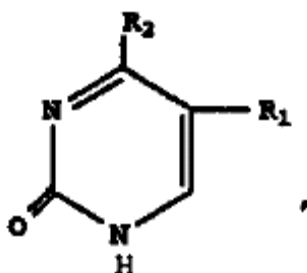
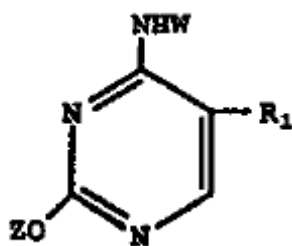


welches, gegebenenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel, Durchführen einer nucleophilen  $S_N2$ -Substitution einer Sulfonyloxy-Gruppe (Y) aus einem mit einem  $\alpha$ -Anomer angereicherten Kohlenhydrat der Formel



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





wobei R<sub>1</sub> Wasserstoff, Z eine Hydroxy-Schutzgruppe, W eine Amino-Schutzgruppe und M<sup>+</sup> ein Kation ist und R<sub>2</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Azid, primärem Amin und sekundärem Amin, und Entfernen der Schutzgruppe unter Bildung der Verbindung der Formel (I).“

Hieran schließen sich die in der mündlichen Verhandlung überreichten Patentansprüche 2 bis 8 an, wobei die Patentansprüche 2 bis 8 den Patentansprü-

chen 5, 6, 9, 11 bis 14 erteilter Fassung entsprechen und die erteilten Patentansprüche 2 bis 4, 7, 8, 10 gestrichen sind.

Patentanspruch 1 der mit Hilfsantrag 1 verteidigten Fassung des Streitpatents enthält statt des Merkmals „ausgewählt ist unter Hydroxy-Schutzgruppen“ gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag das Merkmal „ausgewählt ist aus der Gruppe beinhaltend eine Benzoylgruppe oder eine substituierte Benzoylgruppe“.

Patentanspruch 1 der mit Hilfsantrag 2 verteidigten Fassung des Streitpatents enthält statt des Merkmals „Z eine Hydroxy-Schutzgruppe, W eine Amino-Schutzgruppe“ gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag das Merkmal „Z eine Silylether-bildende Gruppe darstellt und W eine Silylether-bildende Gruppe oder eine Acetylgruppe darstellt“.

Patentanspruch 1 der mit Hilfsantrag 3 verteidigten Fassung des Streitpatents beinhaltet die Kombination der in Patentanspruch 1 nach Hilfsanträgen 1 und 2 geänderten Merkmale.

Der Senat hatte die Beklagte in der mündlichen Verhandlung darauf hingewiesen, dass Patentanspruch 1 sowohl nach Hauptantrag als auch nach den Hilfsanträgen 1 bis 3 in der letzten Zeile jeweils auf den Plural von „Schutzgruppe“ lauten muss.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerinnen entgegen und macht geltend, dass der Patentgegenstand in der gemäß Haupt- und Hilfsanträgen verteidigten Fassung gegenüber dem vorgebrachten Stand der Technik neu und erfinderisch sei. Insbesondere führt sie aus, das streitpatentgemäße Syntheseverfahren mit seinen zahlreichen Reaktionsvariablen bewege sich bereits ohne Berücksichtigung der Besonderheiten des Gemcitabins als Zielmolekül der nunmehr verteidigten eingeschränkten Fassung der Patentansprüche in einem der schwierigsten Gebiete der organischen Chemie, so dass eine Vorhersage der Reaktionsabläufe aufgrund des Fachwissens eines organischen Chemikers nicht möglich sei. Zu-

sätzlich erschwere die zweifache Fluorsubstitution im Gemcitabin die Vorhersage und Durchführung jeder Synthesevariante und die Umsetzung von Standard-Reaktionsabläufen.

Sie beruft sich u. a. auf die Dokumente:

- KSVR 4 Gutachten Prof. Dr. E. Schaumann vom 30. Januar 2009
- KSVR 5 Gutachten Prof. Dr. Helmut Vorbrüggen vom 30. Januar 2009,
- KSVR6 William J. Wheeler et. al., The Synthesis of the  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  and  $^{14}\text{C}$ - Isotopomers of 2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine hydrochloride, an antitumor compound, J. Label. Comp. Radiopharm. 29 (1991) 583 - 589
- KSVR 7 Gutachten Prof. Dr. Peter S. Seeberger vom 30. Januar 2009,
- KSVR8 Michael P. Kotick et. al., Synthesis of 5-S-Substituted 2' Deoxyuridines, J. Org. Chem. 34 (1969) 3806 -3813
- KSVR10 Anmerkungen zu dem Gutachten von Prof. Dr. Thomas Carell (BM14).

Außerdem überreichte die Beklagte, wie im Schriftsatz vom 25. Februar 2009 angekündigt, in der mündlichen Verhandlung eine Kopie der „Transcripts of Proceedings“ zwischen der S... Limited und der E... Company vor dem High Court of Justice, GB, vom 4. bis 6., 9., 11. und 12. Februar 2009.

Wegen des weiteren Vorbringens der Parteien sowie der eingereichten Dokumente wird auf die Sitzungsniederschrift vom 26. Februar 2009 sowie auf den Akteninhalt verwiesen.

## Entscheidungsgründe

Die Klagen erweisen sich als zulässig und begründet. Der von beiden Klägerinnen geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit (Art. 138 Abs. 1 lit. a EPÜ, Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG) führt zur Nichtigkeit des Streitpatents in der gemäß Haupt- und Hilfsanträgen verteidigten Fassung.

Soweit das Streitpatent über die zulässige und auch von den Klägerinnen nicht bestrittene zulässige Beschränkung des Patentanspruchs 1 auf ein Verfahren zur Synthese von Gemcitabin gemäß Haupt- und Hilfsanträgen hinausgeht, ist es ohne Sachprüfung für nichtig zu erklären (vgl. Schulte, PatG, 8. Aufl., § 81 Rdn. 131).

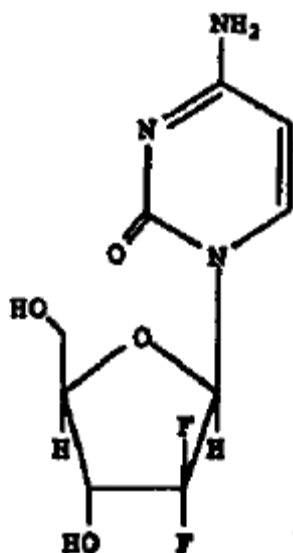
### I.

1. Das Streitpatent betrifft ein stereoselektives Glycosylierungsverfahren zur Herstellung von 2'-Deoxyfluornucleosiden.

In der Beschreibung der Streitpatentschrift ist einleitend ausgeführt, dass das anhaltende Interesse an der Synthese von 2'-Deoxyfluornucleosiden und ihren Analoga auf deren erfolgreiche Verwendung als therapeutische Mittel zur Behandlung viraler und krebsartiger Erkrankungen beruhe. Als Verbindung von besonderem Interesse wird das in EP-A-0 211 354 und US-P-4 526 988 beschriebene Gemcitabin hervorgehoben. Da diese Verbindungen  $\beta$ -Nucleoside seien, bestehe ein Bedarf, derartige Verbindungen in hohen Ausbeuten bereit zu stellen. Als ein wichtiger Schritt bei der Synthese von 2'-Deoxyfluornucleosiden wird in der Streitpatentschrift die Kondensation der Nucleobase und des Kohlenhydrats zur Bildung einer N-Glycosid-Bindung (N-Glycolysierung) bezeichnet und dazu ausgeführt, dass Verfahren zur Synthese von 2'-Deoxyfluornucleosiden gewöhnlich jedoch nicht stereoselektiv seien und daher Gemische von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Nucleosiden bildeten. Hierzu verweist die Streitpatentschrift auf die aus der US-P-4,526.988 bekannte Synthese von 2-Deoxy-2,2-difluor- $\beta$ -nucleosiden, wie Gemcitabin, die zu keinen  $\beta$ -Anomerenüberschuss geführt habe, also nicht stereoselektiv erfolgt sei, sondern ein  $\alpha$ -zu- $\beta$ -Anomerverhältnis des 2-Deoxy-2,2-difluornucleosids von 4:1 ergeben

habe. Nicht einmal die Optimierung der Schutzgruppen habe das Verhältnis von  $\alpha$  zu  $\beta$  über 1:1 erhöhen können. Die Streitpatentschrift verweist hierzu auf US-P-4,965,374 (ebenfalls der Inhaberin des Streitpatents), in der Benzoyl-Schutzgruppen am Kohlehydrat eingesetzt wurden (vgl. EP 0 577 303 B1 S. 2 Z. 3 bis 14).

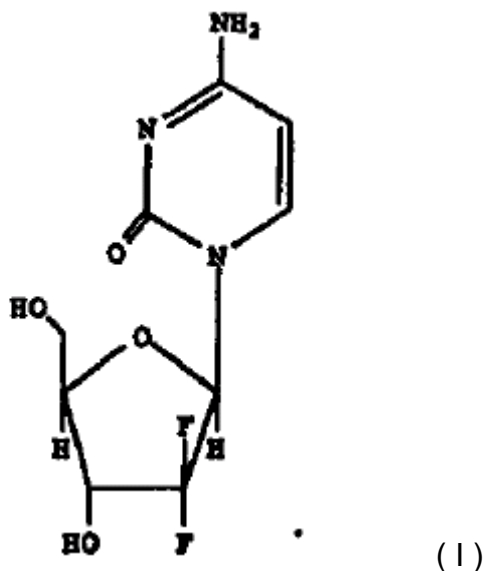
2. Ausgehend hiervon ist die Aufgabe des Streitpatents - unter Berücksichtigung der beschränkten Verteidigung des Streitpatents gemäß Hauptantrag - darin zu erkennen, ein Verfahren zur Herstellung von Gemcitabin (INN-Name) bzw. 4-Amino-1-[(2R,4R,5R)-3,3-difluor-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]pyrimidin-2-on (IUPAC-Nomenklaturname)



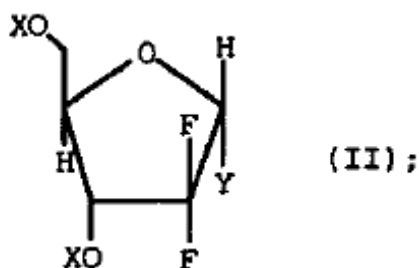
zur Verfügung zu stellen, bei dem bereits im Zuge der N-Glycosylierungsreaktion ein Überschuss an dem gewünschten, weil pharmazeutisch aktiven  $\beta$ -Anomeren anfällt.

3. Gelöst wird diese Aufgabe nach der Lehre des Patentanspruchs 1 in der nach Hauptantrag verteidigten beschränkten Fassung durch ein

1) Verfahren zur Synthese eines Nucleosids der Formel (I)

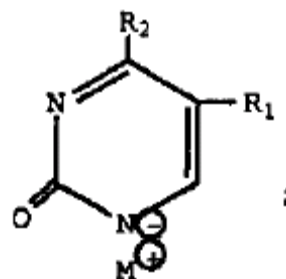
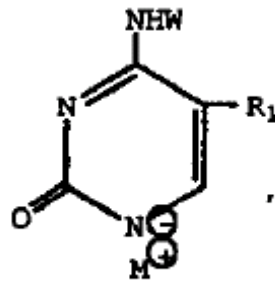
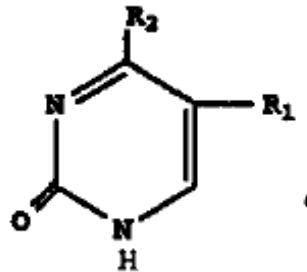
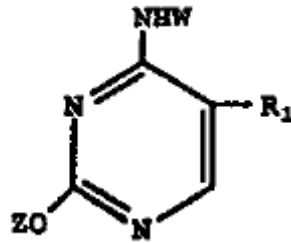


- 1.1) wobei das Nucleosid an  $\beta$ -Anomerem angereichert ist
- 2) umfassend das Durchführen einer  $S_N2$ -Substitution einer Sulfonyloxygruppe
- 2.1) aus einem Kohlenhydrat der Formel (II)



- 2.1.1) wobei Y eine Sulfonyloxy-Gruppe
- 2.1.2) und X eine unabhängig ausgewählte Schutzgruppe ist,
- 2.1.3) wobei das Kohlenhydrat an  $\alpha$ -Anomerem angereichert ist,

2.2) mit einer Nucleobase ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 2.2.1) in einer Menge von mindestens einem Moläquivalent
- 2.2.2) wobei  $R_1$  Wasserstoff, Z eine Hydroxy-Schutzgruppe, W eine Amino-Schutzgruppe und  $M^+$  ein Kation ist und  $R_2$  Azid, primäres oder sekundäres Amin sind
- 2.2.3) ggf: in einem geeigneten Lösungsmittel

3) Entfernen der Schutzgruppen.

4. Der in den Merkmalen 1.1. und 2.1.3 enthaltene Begriff „an Anomer angereichert“ hat nach den Angaben in der Streitpatentschrift die Bedeutung eines Anomerengemischs, in welchem der Anteil an einem bestimmten Anomer mehr als 1:1 beträgt (vgl. EP 0 577 303 B1 S. 5 Z. 43 bis 44).

5. Bei der Glycosylierung nach dem  $S_N2$ -Mechanismus gemäß Merkmal 2) handelt es sich um eine zum Grundwissen des hier angesprochenen Fachmanns gehörende chemische Reaktion. Als Fachmann ist - übereinstimmend mit den Parteien - ein promovierter Diplom-Chemiker der Fachrichtung organische Chemie mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Zuckerchemie anzusehen, der mit der stereoselektiven Synthese von Nucleosiden befasst und vertraut ist.

a) Zu dem durch die Lehrbücher der organischen Chemie vermittelten präsenten allgemeinen Fachwissen des Chemikers gehört die Kenntnis, dass die natürlich vorkommenden sowie die strukturell modifizierten Nucleoside gewöhnlich als Gemische ihrer  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomerformen anfallen, da die chemische Glycosylierung unter Ausbildung der N-glycosidischen Bindung am C-1 Kohlenstoffatom des Zuckers zwar je nach den Reaktionsbedingungen eine gewisse Stereoselektivität aufweist, im Gegensatz zur enzymatischen N-Glycosylierung jedoch nicht stereospezifisch verläuft.

Die beiden Anomerenformen eines Zuckers bzw. Zuckerderivats stehen miteinander in einem Gleichgewicht. Beispielsweise weist D-Glucose in neutraler, wässriger Lösung ein Verhältnis  $\beta$ -D-Glucose zu  $\alpha$ -D-Glucose von etwa 3:1 auf. Dieses Anomerengleichgewicht stellt sich über die offenkettige Form des Zuckermoleküls bzw. Zuckerrests ein, die bei D-Glucose nur zu etwa 1 % vorliegt. Dabei erfolgt die Anomerisierung, ein Sonderfall der Epimerisierung, unter Umkehrung der Konfiguration an dem C-1 Kohlenstoffatom des Zuckermoleküls.

Für jeden Zucker bzw. jedes Zuckerderivat, so auch für ein Nucleosid, stellt sich das Anomerenverhältnis je nach den speziell vorherrschenden Bedingungen ein.



Die Lage des Anomerengleichgewichts, das für ein Zuckerderivat in einer bestimmten Lösung beispielsweise einen Wert von 3:1 aufweist, verschiebt sich bei geänderten Bedingungen, etwa durch Zugabe eines weiteren Stoffes, durch Änderung des Lösungsmittels oder des pH-Werts und/oder der Temperatur, beispielsweise zu einem Wert von 1:2. Die Lage des Anomerengleichgewichts und die Stabilität von  $\alpha$ - oder von  $\beta$ -Anomerem wird selbstverständlich beeinflusst durch die Art des Substituenten an dem C-1 Kohlenstoffatom, darüber hinaus auch durch die Art und Position, äquatorial oder axial, der Substituenten an den übrigen Kohlenstoffatomen, insbesondere an dem C-2 Kohlenstoffatom des Zuckerderivats.

b) Umsetzungen zwischen chemischen Verbindungen verlaufen in der Regel nach bestimmten chemischen Reaktionsmechanismen. Besonders bekannte Reaktionen der organischen Chemie sind unter anderem elektrophile und nucleophile Substitutionsreaktionen. Als grundlegende Reaktionsmechanismen einer nucleophilen Substitutionsreaktion am gesättigten Kohlenstoffatom kennt der Chemiker vor allem die  $S_N1$ -Substitution, die nach einem Zweistufenmechanismus abläuft, und die  $S_N2$ -Substitution, die nach einem Einstufenmechanismus abläuft. Bei einer nucleophilen Substitutionsreaktion nach einem  $S_N1$ -Mechanismus wird unter Überwindung einer hohen Aktivierungsenergie im ersten langsamen und daher geschwindigkeitsbestimmenden Schritt die Bindung gelöst unter Ausbildung eines Carbokations sowie der zu substituierenden, austretenden Gruppe als Anion (Ionisierungsschritt), und im zweiten schnellen Schritt geht das Nucleophil mit seinem freien Elektronenpaar eine neue Bindung mit dem Carbokation ein. Die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion ist in erster Linie abhängig von der Konzentration des Substrats und praktisch unabhängig von der Konzentration des Nucleophils. Da der Angriff des Nucleophils an dem nach Ionisierung gebildeten planaren Carbokations von beiden Seiten meist gleich gut erfolgen kann, verläuft eine  $S_N1$ -Substitution an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in der Regel nicht stereospezifisch mit der Folge, dass die betreffende Umsetzung eines enantiomerenreinen Substrats unter Reaktionsbedingungen, die einen  $S_N1$ -Mechanismus begünstigen,

zur Racemisierung führt, während ein racemisches Substratgemisch keine Stereoselektion erfährt.

Anders ist es dagegen bei einer nucleophilen Substitutionsreaktion nach einem  $S_N2$ -Mechanismus, bei der Substrat und Nucleophil sich im Übergangszustand vereinigen, Bindungsbruch und Bindungsbildung dabei konzertiert in einem Schritt erfolgen und deshalb die Reaktionsgeschwindigkeit abhängig von der Konzentration beider Reaktanden ist. Da der Angriff des Nucleophils von einer Seite an dem Kohlenstoffatom erfolgt und die Austrittsgruppe das Kohlenstoffatom auf der anderen Seite konzertiert verlässt, verläuft eine  $S_N2$ -Substitution an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in der Regel stereospezifisch, allerdings unter Umkehr der Konfiguration (Inversion, Walden-Umkehr) mit der Folge, dass die Umsetzung eines Enantiomeren unter Reaktionsbedingungen, die einen  $S_N2$ -Mechanismus begünstigen, unter Konfigurationsumkehr verläuft. Auch bei einem racemischen Substratgemisch verläuft die  $S_N2$ -Substitution beider Enantiomeren jeweils stereospezifisch unter Konfigurationsumkehr und führt deshalb ohne Enantioselektion wieder zu einem racemischen Produktgemisch.

c) Bei Glycosylierungen handelt es sich um nucleophile Substitutionsreaktionen. Die vor allem auf dem Gebiet der Nucleosid-, Nucleotid- und Nucleinsäurechemie durchgeführte N-Glycosylierungsreaktion zwischen einem Zuckerderivat und einer Nucleobase erfolgt in der Regel durch nucleophile Substitution an dem asymmetrischen C-1 Kohlenstoffatom des Zuckerderivats, wobei aus der Sicht des Chemikers nichts dagegen spricht, die Grundsätze der Reaktionsmechanismen der organischen Chemie betreffend eine nucleophile Substitution auf eine N-Glycosylierungsreaktion anzuwenden.

## II.

Soweit beide Klägerinnen unter Bezugnahme auf die in einem Rechtsbeschwerdeverfahren ergangene „Acrylfaser“-Entscheidung (BGH GRUR 1985, 31), in der die Zulässigkeit eines sich in einer Aufgabe erschöpfenden (Sach-)Anspruchs ver-

neint wurde, die aufgabenhafte Formulierung des gemäß Hauptantrag verteidigten Patentanspruchs 1 des Streitpatents hinsichtlich der Bedingungen für das Durchführen einer  $S_N2$ -Substitution geltend machen, sind diese Bedenken zwar nicht grundsätzlich von der Hand zu weisen. Nach Ansicht des Senats geht auch aus dem nunmehr auf die Herstellung von Gemcitabin beschränkten Patentanspruch 1 nicht hervor, welche konkreten Verfahrensmaßnahmen notwendig sind, damit es zu einer  $S_N2$ -Substitution einer Sulfonyloxygruppe umfassenden nucleophilen Substitution (Merkmal 2) und dabei zu einer Anreicherung an  $\beta$ -Anomeren im gebildeten Nucleosidgemisch (Merkmal 1.1) kommt. Damit erscheint letztlich nur die auf den Wert eines Verhältnisses von  $\beta$ - zu  $\alpha$ -Nucleosid im Produktgemisch eingegrenzte Aufgabe umschrieben, ohne dass die - von der Beklagten selbst als entscheidend hervorgehobenen - Verfahrensmerkmale bzw. Reaktionsbedingungen (z. B. genaues Mengenverhältnis der Kupplungskomponenten Base und Zucker, Reaktionstemperatur, Lösungsmittel(gemisch), Konzentration der Reaktanden, Katalysator) angegeben sind, unter denen die patentgemäße Aufgabe tatsächlich gelöst wird.

Entgegen der Ansicht der Klägerin zu 2) kann aus der aufgabenhaften Formulierung des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag aber nicht der Nichtigkeitsgrund der mangelnden Ausführbarkeit der Erfindung hergeleitet werden (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 2 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit. b EPÜ). Wie die Klägerin zu 2 selbst nicht in Abrede stellt, enthält das Streitpatent konkrete Ausführungsbeispiele, denen der Fachmann entnimmt, welche Reaktionsparameter in welcher Weise eingestellt sein müssen, um eine  $S_N2$ -Substitution einer Sulfonyloxygruppe erfolgreich durchzuführen und dabei einen Überschuss an  $\beta$ -Anomeren zu erreichen. Eine unangemessene Anspruchsbreite, auf welche die Klägerin zu 2 mit ihrem Vorbringen im Ergebnis abzielt, ist nach der Rechtsprechung für sich allein kein Nichtigkeitsgrund (BGH GRUR 2001, 813, 818 - Taxol; GRUR 2004, 47 LS 2 - blasenfreie Gummibahn I).

Die von der Klägerin zu 1 im Hinblick auf die Aufgabenhaftigkeit geltend gemachte Unzulässigkeit des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag und die damit verbundene weitere Frage, ob die von dem Bundesgerichtshof in der „Acrylfaser“-Entscheidung (a. a. O.) angesprochene Erwägung der mangelnden Identifizierbarkeit und Abgrenzbarkeit einer Lehre gegenüber dem Stand der Technik zur Nichtigkeit wegen mangelnder Patentfähigkeit gemäß Art. 138 Abs. 1 lit. a) i. V. m. Art. 52 EPÜ führen kann, bedarf hier keiner abschließenden Erörterung, weil die Lehre des verteidigten Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag, sofern ihr nicht schon die Neuheit fehlt, jedenfalls nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruht.

### III.

1. Gegen die Neuheit des Verfahrens des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag gegenüber den vorveröffentlichten Druckschriften WO 91/15498 A2 (D8) und EP 0 211 354 A2 (D9) spricht nach Ansicht des Senats, dass diese nicht nur das Nucleosid Gemcitabin in Form des  $\beta$ -Anomeren und damit das Zielmolekül des Verfahrens offenbaren (vgl. D8 S. 2 Formel (I) mit  $Y^1$  gleich Wasserstoff i. V. m. S. 3 Formel (C) und S. 5 Z. 10 bis 15; D9 S. 2 Formel (I) i. V. m. S. 3 Formel (b) S. 4 Formeln (II) und (III) sowie S. 5 re. Sp. Z. 50, 51 i. V. m. S. 7 li. Sp. Z. 8, 9), sondern auch bereits die erforderlichen Informationen zu den für die Umsetzung notwendigen Abgangsgruppen und Schutzgruppen sowie zu weiteren Verfahrensbedingungen liefern (vgl. D8 S. 26 bis 27 Beisp. 16 i. V. m. der dort in Bezug genommenen D10; D9 S. 13 li. Sp. 6 bis S. 14 li. Sp. Z. 40, insbes. Z. 6 bis 15, li. Sp. Z. 29 bis re. Sp. Z. 4, sowie S. 13 re. Sp. Z. 18 bis 29, i. V. m. Beisp. 5 und 7). Die Merkmale 1, 2.1 bis 2.1.2, 2.2 bis 3 sind damit vorweggenommen.

Es bleibt damit die Frage, ob gemäß den in D8 und D9 angegebenen Reaktionsbedingungen, insbesondere den betreffenden Ausführungsbeispielen, tatsächlich die 1-Methansulfonyloxy-2-deoxy-2,2-difluorribose als Edukt in Form eines wengleich an dem  $\alpha$ -Anomeren nur geringfügig angereicherten Gemisches eingesetzt wird bzw. in situ vorliegt und daraus Gemcitabin in Form eines wengleich nur geringfügig mit  $\beta$ -Nucleosid angereicherten Gemisches entsteht und damit auch die übrigen Merkmale 1.1, 2 und 2.1.3 des streitpatentgemäßen Verfahrens in der D8

und der D9 erfüllt und implizit vorweggenommen sind. Diese Frage bedarf letztlich aber keiner abschließenden Erörterung, weil es für den Fachmann unter Berücksichtigung der Aufgabe und in Kenntnis des Standes der Technik betreffend die stereoselektive Synthese von  $\beta$ -Nucleosiden jedenfalls keines erfinderischen Zutuns bedurfte, um zu dem Verfahren gemäß Streitpatent in der gemäß Haupt- und Hilfsanträgen verteidigten Fassung zu gelangen.

In diesem Zusammenhang kann deshalb auch dahinstehen, ob die Definition eines Anomerenverhältnisses  $\beta:\alpha$  von größer als 1:1 für das Merkmal 1.1 gemäß Patentanspruch 1 des Streitpatents zur Abgrenzung gegenüber den vorveröffentlichten, unter anderem die Herstellung von Gemcitabin betreffenden Druckschriften, soweit darin ein Verhältnis der  $\beta$ -Nucleosidform zur  $\alpha$ -Nucleosidform von etwa 1:1 festgestellt wird (vgl. BM5, BM10, D10), allein schon deswegen ungeeignet ist, weil ein exaktes Verhältnis von 1:1, d. h. die gleiche Anzahl von Nucleosidmolekülen in der  $\alpha$ - und in der  $\beta$ -Form als Bereichsgrenze von einem nach der Lehre der vorveröffentlichten Druckschriften D8 und D9 sich gegebenenfalls bereits von selbst einstellenden, zahlenmäßig zwar äußert geringen, vom Patentanspruch 1 des Streitpatents umfassten Überschuss der  $\beta$ -Form im Produktgemisch des Gemcitabins jedenfalls mit den zur Verfügung stehenden experimentellen Mitteln nicht ohne Weiteres zu unterscheiden und deshalb davon letztlich dadurch auch nicht abzugrenzen ist.

**2.** Bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit ist von der Aufgabe des Streitpatents auszugehen, die darin besteht, Gemcitabin bei der Umsetzung (N-Glycosylierung) eines geeigneten 2-Deoxy-2,2-difluorribosederivats mit einem geeigneten Cytosinderivat in Form eines an der  $\beta$ -Form des Gemcitabins angereicherten Anomerengemisches, das heißt einem Nucleosidgemisch mit einem Überschuss an dem wirksamen  $\beta$ -Nucleosid, bereitzustellen.

**a)** Die Lösung dieser Aufgabe durch ein Verfahren gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag mit sämtlichen Merkmalen 1 bis 3 gemäß vorstehender Merkmalsanalyse war indessen für den Fachmann unter Berücksichtigung und Anwen-

derung der sich aus den Druckschriften BM5 und BM6 ergebenden Erkenntnisse betreffend die stereoselektive Synthese von  $\beta$ -Nucleosiden allein schon aufgrund seines organisch-chemischen Grundwissens naheliegend.

Zu einem anderen Ergebnis gelangt der Senat selbst dann nicht, wenn als Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit zunächst die Druckschrift D1 als möglicherweise nächstkommender zeitrangjüngster Stand der Technik unter Berücksichtigung der weiteren, die Herstellung von unter anderem Gemcitabin betreffenden, ebenso wie D1 auf die Patentinhaberin zurückgehenden Druckschriften BM5, BM10 und D10 und die darin zur Stereoselektivität der nucleophilen Substitution getroffenen Aussagen herangezogen wird.

Grundlage der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit sind, unabhängig von Ausgangspunkt und Betrachtungsweise, die bekannte Wirksamkeit von Gemcitabin in der  $\beta$ -Anomerenform sowie die bekannte Umsetzung geeigneter, vorzugsweise mit Sulfonyloxy-Austrittsgruppen versehener, geschützter Zuckerderivate mit einem in geeigneter Weise geschützten Cytosinderivat entsprechend einer dem Fachmann geläufigen N-Glycosylierung durch nucleophile Substitution zu Gemcitabin (vgl. z. B. BM5 S. 4 Z. 54 bis S. 6 Z. 14 i. V. m. S. 8 Z. 50 bis S. 9 Z. 49). Als bekannt voraussetzen und deshalb selbstverständlich miteinzubeziehen ist daneben auch das nach dem des Patentanspruchs 1 des Streitpatents in der verteidigten Fassung nicht ausgeschlossene Erfordernis der Reinigung und Abtrennung des unerwünschten  $\alpha$ -Anomeren unter Anwendung üblicher Arbeitsweisen (vgl. z. B. BM5 S. 6 Z. 3 bis 12; EP 0 577 303 B1 S. 15 Z. 29 bis 30), sowie die Kenntnis der Bereitstellung eines geeigneten Zuckeredukts mit einem Überschuss an  $\alpha$ -Anomeren (vgl. z. B. BM6 S. 4 Z. 25 bis 26; KSVR3 S. 568 li. Sp. Mitte).

**a1)** Ausgehend von diesen für den Fachmann selbstverständlichen Grundlagen, welche die anspruchsgemäßen gattungsbildenden Merkmale 1, 2.1, 2.1.1, 2.1.2, 2.2, 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3 und 3 vorwegnehmen, fordert der verteidigte Patentanspruch 1 nichts anderes als einen Reaktionsweg, der zu einem in seiner Höhe von den genauen Reaktionsbedingungen abhängigen Überschuss an  $\beta$ -Nucleosid

führt. Dass ein solcher Reaktionsweg die Durchführung einer  $S_N2$ -Substitution einer Sulfonyloxygruppe des Zuckerderivats umfasst (Merkmal 2), mit der eine Konfigurationsumkehr am C-1 Kohlenstoffatom des Zuckers einhergeht (Merkmale 1.1 und 2.1.3), zählt zu den Grundlagen der organischen Chemie und liegt für den Fachmann auf der Hand.

Ein mit der Lösung der patentgemäßen Aufgabe betrauter Fachmann konnte deshalb allein schon aufgrund seines als Teil seiner Ausbildung zum Diplom-Chemiker erworbenen Grundwissens ohne erfinderisches Zutun zu dem beanspruchten Verfahren zur Herstellung von Gemcitabin mit den übrigen Merkmalen 1.1, 2 und 2.1.3 gelangen, wobei dieses Wissen nicht nur die Kenntnis über die Anomerie bei Zuckern und Zuckerderivaten, sondern auch die Herstellung von Nucleosiden durch Umsetzung einer Nucleobase mit einem Zuckerderivat umfasst. Dass die Umsetzung der Nucleobase mit einem Zuckerderivat dabei über eine nucleophile Substitution am C-1 Kohlenstoff des Zuckermoleküls durch den Stickstoff der Nucleobase abläuft, ist für ihn ebenso selbstverständlich wie der Umgang mit den beiden grundlegenden Mechanismen  $S_N1$  und  $S_N2$  nucleophiler Substitutionsreaktionen.

Für den Fachmann war es deshalb offensichtlich, dass er zur Herstellung eines Nucleosids durch nucleophile Substitution mit dem Ziel eines Überschusses im Produktgemisch an  $\beta$ -Nucleosid gegenüber  $\alpha$ -Nucleosid (Merkmal 1.1) als Edukt das mit einer geeigneten Austrittsgruppe am C-1 Kohlenstoffatom versehene Zuckerderivat mit einem Überschuss des  $\alpha$ -Anomeren gegenüber dem  $\beta$ -Anomeren (Merkmale 2.1.1 und 2.1.3) wählen muss und bei dessen Umsetzung mit der Nucleobase (Merkmal 2.2) Reaktionsbedingungen einzuhalten hat, die eine Durchführung der Substitutionsreaktion nach einem  $S_N2$ -Mechanismus (Merkmal 2) begünstigen. Denn unter Bedingungen, die eine Substitution nach einem  $S_N2$ -Mechanismus begünstigen, ist - ausgehend von einem Überschuss an dem  $\alpha$ -Zuckeranomeren - eine Umsetzung mit je nach den Gegebenheiten des Einzelfalls unterschiedlich hoher Stereoselektivität aufgrund des konzertierten nucleophilen Angriffs der Nucleobase und des Austritts der Abgangsgruppe und damit ein dementsprechender Überschuss an  $\beta$ -Nucleosid zu erwarten, während die Umsetzung

unter Bedingungen, die einen  $S_N1$ -Mechanismus begünstigen, meist nicht zu einer nennenswerten Stereoselektion führt, weil der im Wesentlichen planare ionische Übergangszustand am C-1 Kohlenstoff den nucleophilen Angriff der Nucleobase grundsätzlich von beiden Seiten der Ebene her ermöglicht.

Zur Erzielung eines Überschusses an  $\beta$ -Nucleosid ist für den Fachmann bei angestrebtem  $S_N2$ -Reaktionsweg (Merkmal 2) deshalb der Einsatz des Zuckersubstrats mit einem Überschuss an  $\alpha$ -Anomer (Merkmal 2.1.3) ebenso unabdingbar und selbstverständlich wie der Einsatz einer äquimolaren Menge des Nucleophils und damit der Nucleobase (Merkmal 2.2.1), letzterer, um unabhängig von dem tatsächlichen Reaktionsweg überhaupt die Voraussetzungen für eine (theroretische) Ausbeute von 100 % zu schaffen. Die Alternative eines Überschusses an dem wesentlich teureren Zuckerderivat zieht der Fachmann aus Kostengründen ohnehin nicht in Betracht.

Auch die Bereitstellung des Zuckeredukts mit einem Überschuss an dem  $\alpha$ -Anomeren (Merkmal 1.1) selbst stellt für den Fachmann kein Problem dar, da die Auftrennung der beiden Anomeren mittels üblicher HPLC oder selektiver Kristallisation, wenn ihm nicht ohnehin geläufig, bereits vorbeschrieben ist (vgl. hierzu auch die auf die Beklagte sowie auf Erfinder des Streitpatents zurückgehende BM6, S. 4 Z. 25 bis 26, sowie KSVR3 S. 568 li. Sp. Mitte).

Schlussendlich ist auch der Einsatz einer geeigneten Austrittsgruppe unabdingbar und zwar unabhängig davon, ob die Reaktion unter der Zielsetzung eines  $S_N1$ - oder  $S_N2$ -Mechanismus verlaufen soll. Dabei versteht sich die Verwendung einer Sulfonyloxygruppe (vgl. Merkmal 2.1.1), die neben Cl, Br, J zu den üblichen Austrittsgruppen zählt, für den Fachmann ebenso von selbst wie die Verwendung geeigneter Schutzgruppen an den beiden Edukten (vgl. Merkmale 2.1.2 und 2.2.2) mit nachfolgender Entschützung (Merkmal 3). Er konnte daher bereits aufgrund einfacher Überlegungen unter Anwendung seines organisch-chemischen Grundwissens und Berücksichtigung der ihm aus BM5 und BM6 vermittelten Erkenntnisse ohne erfinderisches Zutun zu einem Verfahren mit sämtlichen Merkmalen gemäß Patentanspruch 1 des Streitpatents gelangen.



a2) Sollte der Fachmann nicht schon allein aufgrund dieser grundlegenden Überlegungen in der Lage sein, zu einem Verfahren mit den Merkmalen gemäß Patentanspruch 1 in der verteidigten Fassung zu gelangen, sucht er im Stand der Technik Rat und stößt dabei zwangsläufig auf erfolgreiche stereoselektive Synthesen strukturell ähnlicher  $\beta$ -Nucleoside (vgl. BM7, BM8, D3, D6), an denen er sich orientieren und daraus gegebenenfalls notwendige, ergänzende Hinweise für die Durchführung einer N-Glycosylierung mit dem Ziel eines Produktgemisches mit einem Überschuss an der  $\beta$ -Anomerenform des Gemcitabins erhalten kann.

Die BM7 betrifft, ebenso wie die D6, die stereospezifische Synthese von 2'-Fluor-2'-deoxy- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-nucleosiden und vermittelt dem Fachmann die Lehre, dass bei der Umsetzung des einen Überschuss des  $\alpha$ -Anomeren enthaltenden Zuckeredukts mit der Nucleobase mit abnehmender Polarität des Lösungsmittels und damit unter Bedingungen, die der Fachmann sofort als für einen  $S_N2$ -Mechanismus günstig erkennt, der Überschuss an  $\beta$ -Nucleosid zunimmt (vgl. BM7 S. 88 re. Sp. „General Procedure for the Coupling Reaction“ i. V. m. S. 87 Table I). Demnach soll die Umsetzung unter diesen Bedingungen die für den  $S_N2$ -Weg typische Produktbildung unter Inversion am C-1 Kohlenstoff des Zuckerderivats und der damit einhergehenden Stereoselektivität begünstigen (vgl. BM7 S. 87 li. Sp. Abs. 1 le. Satz). Eine entsprechende Information erhält der Fachmann auch aus der D6 (vgl. D6 S. 868 li. Sp. le. Abs. bis re. Sp. Abs. 1 i. V. m. S. 869 re. Sp. vorle. Abs. bis S. 870 li. Sp. Abs. 1).

Eine konkrete Aussage in diesen Druckschriften zur Relevanz der eingesetzten Menge der Nucleobase im Verhältnis zum Zucker (Merkmal 2.2.1) erübrigt sich, da schon aus rein stöchiometrischen Gründen für einen theoretischen Umsatz des Zuckerderivats von 100 % der Einsatz einer dazu zumindest äquimolaren Menge der Nucleobase erforderlich ist, während für den Fachmann die Alternative eines Überschusses des Zuckerderivats im Hinblick auf dessen im Vergleich zur Nucleobase ungleich höheren Kosten ausscheidet.

Der Vorteil einer Umsetzung nach einem  $S_N2$ -Mechanismus (Merkmal 2) ausgehend von einem Zuckerderivat in der  $\alpha$ -Form (Merkmal 2.1.3) für die Herstellung von  $\beta$ -Nucleosiden durch N-Glycosylierung verdeutlicht auch die Druck-

schrift BM8, aus der hervorgeht, dass die Umsetzung ausgehend von dem  $\alpha$ -anomerem Zuckerderivat unter Anwendung verschiedener, einen  $S_N2$ -Reaktionsmechanismus begünstigenden Bedingungen zu einem hohen Überschuss an  $\beta$ -Nucleosid führt (vgl. BM8, insbes. S. 6827 Abstract).

Dass gemäß den Druckschriften BM7, BM8 und D6 Zuckeredukte mit Bromid oder Chlorid als Austrittsgruppe eingesetzt werden, deren C-2 Kohlenstoff lediglich monofluoriert ist, vermag den Fachmann weder davon abzuhalten, nach dem Grundprinzip eines  $S_N2$ -Mechanismus unter Einsatz der, wie ihm geläufig, für gewöhnlich noch günstigeren Sulfonyloxy-Austrittsgruppen zu arbeiten, noch die N-Glycosylierung auch mit Zuckeredukten durchzuführen, die am C-2 Kohlenstoff difluoriert sind.

Die Anwendbarkeit des Grundprinzips der  $S_N2$ -Reaktion unabhängig von der Substitution am C-2 Kohlenstoffatom des Zuckeredukts sowie von der Struktur der Nucleobase belegt die Druckschrift D3, aus der die N-Glycosylierung von am C-2 Kohlenstoff unsubstituierten Zuckeredukten in der  $\alpha$ -Anomerenform mit Trifluoruracil als Nucleobase hervorgeht, und die darüber hinaus die für eine Beteiligung eines  $S_N2$ -Mechanismus typische Zunahme der Stereoselektivität mit zunehmendem Überschuss der Nucleobase aufzeigt (vgl. D3 insbes. S. 570 Table).

Der Einsatz einer Sulfonyloxygruppe als Austrittsgruppe am C-1-Kohlenstoff des Ribosederivats ergibt sich im Übrigen bereits aus dem gattungsgemäßen Stand der Technik zur Herstellung betreffender Nucleoside durch N-Glycosylierung (vgl. hierzu z. B. D8 S. 8 Z. 15 bis 29 i. V. m. S. 10 Z. 32 bis S. 11 Z. 1; D9 S. 13 Sp. 24 Abs. 2 i. V. m. Sp. 23 Abs. 2).

Eine vom Fluorierungsgrad am C-2 Kohlenstoff des Zuckers unabhängige Anwendbarkeit dieser Grundlagen des Standes der Technik betreffend die Umsetzung unter Bedingungen, die einen  $S_N2$ -Mechanismus begünstigen, ergibt sich ebenfalls bereits aus dem vorveröffentlichten, gattungsgleichen Stand der Technik (vgl. D8 S. 2 Formel (I) i. V. m. S. 5 Z. 10 bis 15 sowie S. 10 Z. 32 bis S. 11 Z. 1; D9 S. 4 Formel (II) und (III) i. V. m. li. Sp. Z. 39), und wird außerdem durch die ursprünglichen Anmeldeunterlagen des Streitpatents selbst belegt, die auch im betreffenden Zuckerrest nur monofluorierte  $\beta$ -Nucleoside umfassen (vgl.

EP 577 303 A1 Anspr. 1 Variable T gleich H oder F, i. V. m. S. 6 Z. 3 bis 53 sowie S. 7 Z. 52, 53 und S. 8 Z. 46, 47).

Damit gelangte der Fachmann unter Anwendung seines Wissens und Könnens nach dem Vorbild des Standes der Technik betreffend die stereoselektive Synthese von  $\beta$ -Nucleosiden in naheliegender Weise zu dem beanspruchten Verfahren.

**a3)** Eine andere Bewertung der Patentfähigkeit des Verfahrens gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag ergibt sich auch nicht aus den vorveröffentlichten Druckschriften D1, D10, BM5 und BM10, die allesamt die Herstellung unter anderem von Gemcitabin durch Umsetzung eines geeigneten Zuckerderivats mit geeigneten Derivaten der Nucleobase Cytosin betreffen.

Insbesondere wird auch die Kenntnis des Inhalts dieser Druckschriften den Fachmann nicht davon abhalten, den allgemeinen Grundprinzipien organisch-chemischer nucleophiler Reaktionsmechanismen folgend solche Bedingungen zu wählen, die eine Umsetzung nach einem  $S_N2$ -Mechanismus begünstigen, erst recht nicht unter Berücksichtigung seiner Kenntnis von der Möglichkeit zur stereoselektiven Herstellung strukturell ähnlicher  $\beta$ -Nucleoside (vgl. D3, D6, BM7, BM8).

In der vorveröffentlichten Druckschrift D1 (vgl. hierzu Schrifts. d. Bkl. v. 30. Juni 2008 S. 20 vorle. Abs.) wird die Umsetzung von Bis-(trimethylsilyl)-N-acetyl-cytosin und 2-Deoxy-2,2-difluor-D-ribofuranose-3,5-dibenzoat-1-methansulfonat in 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Trimethylsilyl-Triflat, d. h. unter Reaktionsbedingungen nach dem sogenannten Vorbrüggen-Protokoll, zu 2'-Deoxy-2',2'-difluor-cytidin (Gemcitabin) beschrieben (vgl. D1 S. 568 li. Sp. le. Abs und S. 566 li. Sp. vorle. Abs. i. V. m. S. 570 l.c. (10) H. Vorbrüggen et. al., Chem. Ber. 114 (1981) 1234). Aus dem experimentellen Teil der D1 geht hervor, dass das Endprodukt 2'-Deoxy-2',2'-difluor-cytidin nach Hydrolyse der Schutzgruppen und diversen Aufarbeitungsschritten als gelb gefärbte gummiartige Masse anfällt, die nach HPLC-Analyse zu etwa gleichen Anteilen das  $\alpha$ -Nucleosid und das  $\beta$ -Nucleosid enthält (vgl. D1 S. 568 li. Sp. le. Abs. bis re. Sp.

Abs. 2). Es geht daraus allerdings nicht hervor, in welchem Anomerenverhältnis das 2-Deoxy-2,2-difluor-D-ribofuranose-3,5-dibenzoat-1-methansulfonat tatsächlich eingesetzt worden ist (vgl. D1 S. 568 li. Sp. mittl. Abs. le. Satz i. V. m. le. Abs.). Im Beschreibungsteil der D1 wird hierzu ausgeführt, das erhaltene Nucleosid liege als 1:1 Mischung der beiden Anomeren vor und zwar unabhängig von dem Anomerenverhältnis des umzusetzenden 2-Deoxy-2,2-difluor-D-ribofuranose-3,5-dibenzoat-1-methansulfonats (vgl. D1 S. 566 li. Sp. le. Abs), woraus die Autoren gestützt auf Untersuchungen über das Anomerisierungsverhalten des Zuckermesylyls und des Nucleosids folgern, dieses festgestellte 1:1-Verhältnis von  $\alpha$ : $\beta$ -Nucleosid sei nicht auf Epimerisierung des Zuckermesylyls oder des gebildeten Nucleosids zurückzuführen, sondern die Folge des Reaktionsmechanismus, den sie als  $S_N1$  postulieren (vgl. D1 S. 566 re. Sp. Abs. 1).

Aus der D10 geht hervor, dass 1-(2-Oxo-4-amino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2'-deoxy-2',2'-difluor-ribose (2'-Deoxy-2',2'-difluor-cytidin; Gemcitabin) durch Umsetzung von 3,5-Bis-O-(t-butyldimethylsilyl)-1-O--(methansulfonyl)-2-deoxy-2,2-difluor-ribose mit Bis-(trimethylsilyl)-N-acetyl-cytosin in Dichlorethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Trimethylsilyl-Triflat unter Rückfluss nach 15 h und nachfolgender Hydrolyse der Schutzgruppen und damit, wie auch in der D1, unter Vorbrüggen-Reaktionsbedingungen erhalten wird (vgl. D10 S. 2407 re. Sp. Abs. 2 und 3 i. V. m. S: 2409 li: Sp. mittlerer und le. Abs.). Dabei liegt das Zuckeredukt als etwa 1:1 Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomeren vor, und nach Aufarbeitung des Produktgemisches nach HPLC-Trennung ergibt sich eine Ausbeute von 40 %  $\alpha$ -Nucleosid und 10 %  $\beta$ -Nucleosid. Hieraus ziehen die Autoren den Schluss, dass der festgestellte Überschuss an  $\alpha$ -Nucleosid von der unterschiedlichen Zugänglichkeit der beiden Seiten des Zuckermoleküls für das Nucleophil im Zuge der Umsetzung nach einem  $S_N1$ -Mechanismus herrühre (vgl. D10 S. 2407 re. Sp. Abs. 3 bis S. 2408 li. Sp. Abs. 1 i. V. m. S. 2409 li. Sp. Abs. 3 bis re. Sp. Abs. 1).

Ebenfalls nach dem sogenannten Vorbrüggen-Protokoll werden die betreffenden Umsetzungen gemäß den Druckschriften BM5 und BM10 durchgeführt, wobei, anders als in der D10, das Nucleosid entweder als etwa 1:1 Gemisch der beiden Anomeren anfällt (vgl. BM5 S. 16 bis 17 Example 7, S. 18 Example 11) oder das Anomerenverhältnis nicht angegeben ist (vgl. BM10 Sp. 12 bis Sp. 13 Examples 3

und 4). Entsprechendes gilt für die von der Beklagten vorgebrachte KSVR6, die auch auf die vorgenannten Druckschriften Bezug nimmt.

Die Beklagte hat hierzu insbesondere geltend gemacht, dass nicht zuletzt aufgrund der Ergebnisse der kurz vor der Priorität des Streitpatents veröffentlichten D1, wonach sich ein 1:1 Verhältnis der Nucleosid-Anomeren nicht überschreiten lasse, selbst wenn reines  $\alpha$ -Anomer des Zuckermesylyls eingesetzt werde, dem fachkundigen Leser klar sei, dass ein  $\beta$ -Nucleosid-Überschuss im Wege der stereoselektiven Synthese über den  $S_N2$ -Weg nicht erreichbar scheine. Für den Fachmann sei es daher gänzlich abwegig gewesen, sich weiter mit einer  $S_N2$ -Substitution aus einer mit dem  $\alpha$ -Anomeren angereicherten 2'-Desoxyribose zu beschäftigen. Er hätte sich daher entweder Kristallisationsversuchen oder Versuchen mit gänzlich anderen Abgangsgruppen zugewandt (vgl. Schrifts. v. 30. Juni 2008 S. 20 Punkt 68 bis S. 23 Punkt 77).

Ein solches Vorgehen oder gar ein Vorurteil, das den Fachmann grundsätzlich hätte dazu bewegen können, von der Suche nach stereoselektiven Reaktionsbedingungen zur Erzielung eines Überschusses an  $\beta$ -Anomeren auf Grundlage einer  $S_N2$ -Substitution Abstand zu nehmen, vermag der Senat ausgehend von den Druckschriften D1, D10, BM5 und BM10 aber deshalb nicht zu erkennen, weil zum einen das sogenannte Vorbrücken-Protokoll - bedingt durch den Einsatz neuer Hilfsstoffe bzw. Katalysatoren - auf eine verbesserte Gesamtausbeute bei der N-Glycosylierung abzielt und nicht das Anomerenverhältnis des Zuckeredukts im Blickfeld hat (vgl. hierzu BM12 insbes. S. 1242 drittletzter Abs. bis S. 1243 vorle. Abs.) und es sich zum anderen dabei im Hinblick auf den etwa in äquimolaren Mengen eingesetzten speziellen Vorbrücken-Katalysator um Sonderbedingungen handelt, die nicht typisch für eine  $S_N2$ -Substitution sind. Dies gilt umso mehr, als der Vorbrücken-Katalysator bekanntlich die Bildung reaktiver Zuckerkationen ermöglicht (vgl. BM12 S. 1237 B.1. Z. 10 bis 15), und die Bildung eines Oxonium-Ions und ein Reaktionsverlauf nach einem  $S_N1$ -Mechanismus mit der Folge eines Verlustes der Stereospezifität auch in der D1 selbst postuliert wird (vgl. D1 S. 566 re. Sp. Abs. 1 Formel 15).

Der Fachmann konnte deshalb nicht umhin, die Vorbrüggen-Variante beiseite zu legen und sich denjenigen ihm aus seinem organisch-chemischen Grundwissen geläufigen grundlegenden Reaktionsbedingungen zuzuwenden, die eine Reaktion nach dem  $S_N2$ -Mechanismus begünstigen und eine Stereoselektion aufgrund der dabei zu beobachtenden Konfigurationsumkehr erwarten lassen.

Ausgehend von der Druckschrift D1 ergibt es für den Fachmann unter Berücksichtigung der Aufgabe des Streitpatents auch keinen Sinn, zunächst mit dem hohen Aufwand einer Auftrennung gereinigtes  $\alpha$ -Anomerenform des Zuckermesylyls als Edukt bereit zu stellen, um daraufhin den auf diese Weise erlangten sterischen Vorteil bereits im nächsten Reaktionsschritt durch Wahl von untypischen Bedingungen für eine nucleophile Substitution nach einem  $S_N2$ -Mechanismus sofort wieder preiszugeben.

Vielmehr liegt es für den Fachmann unter Berücksichtigung der D1 nahe, ausgehend entweder von gereinigtem  $\alpha$ -Zuckermesylyl oder zumindest von einem Gemisch mit einem Überschuss des  $\alpha$ -Zuckermesylyls, die Umsetzung ohne den Vorbrüggen-Katalysator TMS-triflat durchzuführen und im Übrigen die für eine nucleophile Substitution nach einem  $S_N2$ -Mechanismus typischen Bedingungen, zu denen neben einem geeigneten aprotischen polaren Lösungsmittel auch der Einsatz eines Überschusses des Nucleophils gehört, zu optimieren. Die hierfür geeigneten Lösungsmittel sind in der D1 bereits eingesetzt worden (vgl. D1 S. 568 li. Sp. le. Abs., S. 569 li. Sp. Abs. 3 i. V. m. S. 570 Fußnote 19), so dass es letztlich nur noch einer den  $S_N2$ -Weg begünstigenden Erhöhung der Konzentration bzw. des molaren Überschusses des Nucleophils, hier der Nucleobase bedarf, um zu einem Verhältnis von  $\beta/\alpha$ -Nucleosid von größer als 1:1 zu gelangen. Erfindertisches Zutun ist hierfür nicht erforderlich.

Es gibt auch keinen Beleg für die Ansicht der Beklagten, der von den Klägerinnen vorgelegte Stand der Technik, beispielsweise die D2 bzw. BM8, zeige, dass unter Verwendung von TMSFOTf-Katalysatoren  $S_N2$ -Substitutionen stattfinden (vgl. Schriftsatz v. 20. Februar 2008, S. 8 Abs. 3). Aus den vorgebrachten Druckschriften und speziell aus der D2 bzw. BM8 geht der Einsatz von TMSFOTf und damit desselben Katalysators wie in der D1 jedenfalls nicht hervor.

**b)** Das Vorbringen der Beklagten, das streitpatentgemäße Verfahren bewege sich in einem der schwierigsten Fachgebiete der organischen Chemie, so dass eine Vorhersage von Standard - Reaktionsabläufen aufgrund des Fachwissens des organischen Chemikers nicht möglich sei, kann ebenfalls nicht zu einer anderen Beurteilung führen.

Wie bereits ausgeführt, ist in dem hier zu entscheidenden Fall maßgeblich zu berücksichtigen, dass zum einen die Umsetzung der mit den erforderlichen, geeigneten Schutz- und Austrittsgruppen versehenen Edukte zum Zielprodukt Gemcitabin einschließlich der dabei auftretenden, zu berücksichtigenden Anomeren dem Fachmann grundsätzlich bekannt war und dass zum anderen die das beanspruchte Verfahren demgegenüber kennzeichnenden Merkmale sich bereits zwangsläufig aus dem gewöhnlichen Verständnis des organischen Chemikers ergeben bzw. das Fachwissen nicht übersteigen. Hinzu kommt die vorhandene Kenntnis über die Analytik und Aufarbeitung der betreffenden Anomerengemische. Der Fachmann musste deshalb weder Neuland auf dem Gebiet der Zucker- und Nucleosidchemie betreten noch bedurfte es aufwändiger Arbeiten zum Auffinden eines überhaupt gangbaren Syntheseweges. Versuche zur Ermittlung geeigneter Reaktionsbedingungen, die den geläufigen  $S_N2$ -Mechanismus begünstigen und damit die Stereoselektivität und den Anteil an dem gewünschten  $\beta$ -Nucleosid erhöhen, folgen routinemäßig wiederkehrenden, üblichen Arbeitsweisen und erfordern kein erfinderisches Zutun.

Auch eine Disubstitution am C-2 Kohlenstoff des Zuckeredukts durch Fluor konnte den Fachmann nicht davon abhalten, die ihm geläufigen, eine Umsetzung nach einem  $S_N2$ -Mechanismus begünstigenden Bedingungen auch für die Herstellung von Gemcitabin auszuprobieren, zumal das difluorierte Zuckeredukt ohne weiteres verfügbar war. Aus dem Stand der Technik betreffend die Herstellung strukturähnlicher  $\beta$ -Nucleoside (vgl. BM7, BM8, D3 und D6) entnimmt er, dass die Grundlagen des  $S_N2$ -Mechanismus unabhängig davon anwendbar sind, ob das C-2 Kohlenstoffatom im Zuckeredukt unsubstituiert oder monofluoriert vorliegt. Zwar ist ihm bewusst, dass ein weiterer Fluorsubstituent am C-2-Kohlenstoff gegenüber

Wasserstoff durchaus eine sterische und elektronische Änderung mit sich bringt. Jedoch wiegt dieser strukturelle Unterschied nicht so schwer, als dass der Fachmann deswegen von einer Synthese umfassend das Durchführen einer  $S_N2$ -Substitution und damit von einem fundamentalen Prinzip der organisch-chemischen Reaktionsmechanismen Abstand genommen hätte.

Soweit die Beklagte diesbezüglich auf die Druckschrift KSVR8, in der die N-Glycosylierung von nicht fluorierten 1-Halo-2-Deoxy-ribosen mit Nucleobasen beschrieben ist, unter Bezugnahme auf die Fußnote 13 in D10 S. 2407 verweist, so ist nicht ersichtlich, weshalb diese Literaturstelle den Fachmann davon abbringen sollte, die Umsetzung auch mit 1-Sulfonyloxy-2,2-difluorierten Ribosederivaten in der  $\alpha$ -Anomerenform auszuprobieren. Vielmehr wird in der KSVR8 explizit auf die Grundlagen des  $S_N2$ -Mechanismus und die sich hieraus für die Herstellung von  $\beta$ -Nucleosiden - unter Berücksichtigung des Anomerisierungsgleichgewichts des Zuckeredukts - ergebenden Konsequenzen hingewiesen (vgl. KSVR8 Abstract i. V. m. S. 3808 li. Sp. Abs. 2), so dass der Fachmann gehalten war, die Herstellung von Gemcitabin umfassend die Durchführung einer nucleophilen Substitution einer Sulfonyloxygruppe ausgehend von einem Überschuss an  $\alpha$ -anomeren Zuckeredukt unter Bedingungen, die eine Umsetzung nach dem  $S_N2$ -Mechanismus begünstigen, nicht nur in Erwägung zu ziehen, sondern auch tatsächlich auszuprobieren.

Der Senat kann sich auch nicht der Ansicht der Beklagten anschließen, der vorliegende Fall sei hinsichtlich der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit mit dem der „Taxol“-Entscheidung (BGH GRUR 2001, 813) zugrunde liegenden Sachverhalt vergleichbar.

Anders als in dem Fall „Taxol“, in dem in keiner der vorgebrachten Druckschriften eine Silylierung zum Zwecke des Schutzes der 7-OH-Gruppe von 10-DAB III vorgegeben war oder eine Anregung dazu vermittelt wurde, sind in vorliegendem Fall bereits sämtliche Schutzgruppen und auch die geeigneten Austrittsgruppen der Edukte durch den Stand der Technik betreffend die Synthese von Gemcitabin vorgegeben und brauchten nicht erst aufgefunden werden. Darüber hinaus erhält der



Fachmann Anregungen zur Synthese von Gemcitabin mit einem Überschuss an  $\beta$ -Anomeren, welche die Durchführung einer nucleophilen Substitution unter  $S_N2$ -Bedingungen umfassen, bereits unmittelbar aus dem Stand der Technik betreffend die Herstellung von  $\beta$ -Nucleosiden. Im Gegensatz dazu erhielt der Fachmann in dem Fall „Taxol“ Anregungen allenfalls aus einem völlig gattungsfremden Stand der Technik, nämlich aus der Herstellung von Prostaglandinen oder von Vitamin D3. Außerdem erschöpfen sich in vorliegendem Fall die über den gattungsgleichen Stand der Technik hinausgehenden Anspruchsmerkmale in einer bereits dem Grundwissen des Chemikers zuzurechnenden nucleophilen Substitution unter  $S_N2$ -Bedingungen.

c) Die Unteransprüche 2 bis 8 gemäß Hauptantrag sind mangels erfinderischer Tätigkeit ebenfalls nicht bestandsfähig.

Das Merkmal des Unteranspruchs 2 „wobei der Katalysator ausgewählt ist unter stark ionisierten Salzen, deren Anion nicht nucleophil ist und die im Lösungsmittel im wesentlichen löslich sind“ betrifft die Durchführung des Verfahrens nach Patentanspruch 1 in Gegenwart eines für eine  $S_N2$  Reaktion geeigneten Katalysators. Dem Fachmann ist bereits aufgrund seines organisch-chemischen Grundwissens geläufig, dass er die nucleophile Substitution nach einem  $S_N2$ -Mechanismus durch Katalysatoren begünstigen kann, darunter auch Salze, die selbst nicht nucleophil sind und damit mit dem eigentlichen Nucleophil, hier der Nucleobase, nicht konkurrieren. Voraussetzung und dem Fachmann selbstverständlich für eine katalytische Wirkung ist allerdings die Löslichkeit in dem eingesetzten, in Unteranspruch 3 näher gekennzeichneten Lösungsmittel. In den hier bevorzugt einzusetzenden Lösungsmitteln wie beispielsweise Dichlormethan, Dichlorethan oder Anisol (vgl. hierzu Streitpatentschrift S. 9 Z. 50 bis 54, S. 10 Z. 49 bis 51 sowie S. 14 Z. 11 bis 12) liegen solche Salze nicht frei dissoziiert, sondern als stark ionisierte Ionenpaare vor und vermögen deshalb selbst nicht nucleophil zu wirken (vgl. hierzu BM8 S. 6828 Abs. 3 i. V. m. S. 6831 le. Abs. bis S. 6833 Abs. 1, oder D3 S: 570, insbes. Table, bis S. 571 Abs. 3).

Entsprechendes gilt für das für eine S<sub>N</sub>2-Reaktion geeignete polare, nicht-nucleophile Lösungsmittel selbst und damit ein durch das Merkmal gemäß Unteranspruch 3 näher gekennzeichnetes Verfahren (vgl. z. B. D12 S. 343 „The Solvent“).

Was die Umsetzung bei einer Reaktionstemperatur von etwa 100 °C bis etwa 160 °C und damit das Merkmal gemäß Unteranspruch 4 anbelangt, das sich in der erteilten Anspruchsfassung in erster Linie auf ein Verfahren in Abwesenheit eines Lösungsmittels bezieht, so handelt es sich dabei um eine auch für die Umsetzung zu Gemcitabin ohne Lösungsmittel übliche Reaktionstemperatur (vgl. BM 10 Sp. 9 Z. 23 bis 32) mit der Folge, dass auch dieser Patentanspruch mangels erfinderischer Tätigkeit keinen Bestand hat.

Unteranspruch 6 ist gekennzeichnet durch die für die Umsetzung zu Gemcitabin bereits bekannte, übliche Benzoyl-Schutzgruppe an den Hydroxylgruppen des Zuckerrests (vgl. z. B. D10 Sp. 5 Z. 22, 23, 67, 68), die Unteransprüche 7 und 8 sind gekennzeichnet durch die Methansulfonyloxy- oder die Trifluormethylsulfonyloxy-Gruppe als dem Fachmann geläufige, übliche Sulfonyloxy-Austrittsgruppen (vgl. z. B. BM10 Sp. 8 Z. 52 bis 60; BM4 S. 353 le. Abs. bis S. 354 Abs. 1), so dass auch ein durch diese Merkmale ausgestaltetes Verfahren nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Keinen Bestand hat schließlich auch Unteranspruch 5, der ein auf Gemcitabin als Zielverbindung eingeschränktes Überbleibsel der erteilten Fassung darstellt, und deshalb kein über den verteidigten Patentanspruch 1 hinausgehendes Merkmal aufweist.

#### IV.

Auch der Gegenstand der Patentansprüche gemäß Hilfsanträgen 1 bis 3 hat mangels erfinderischer Tätigkeit keinen Bestand.

Das Verfahren in der Fassung des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 1 ist gegenüber Patentanspruch 1 nach Hauptantrag hinsichtlich der Schutzgruppen X am Zuckerrest eingeschränkt auf eine Benzoylgruppe oder eine substituierte Benzoylgruppe. Diese Einschränkung vermag dem beanspruchten Verfahren nicht zur Patentfähigkeit zu verhelfen, da es sich bei einer gegebenenfalls substituierten Benzoylgruppe nicht nur um eine übliche Schutzgruppe der Zuckerchemie sondern darüber hinaus um genau jene Schutzgruppen handelt, die auch bereits als für die Synthese des Gemcitabins geeignet beschrieben worden sind (vgl. z. B. BM10 Sp. 5 Z. 22 bis 23 und 67 bis 68).

Was die in Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 2 vorgenommenen Einschränkungen der Hydroxy- bzw. Amino-Schutzgruppen an der Nucleobase anbelangt, so sind die Silylether-bildende Gruppe sowohl als Hydroxy- als auch als Amino-Schutzgruppe und auch die Acetylgruppe als Amino-Schutzgruppe bereits im Zuge der Herstellung von Gemcitabin oder strukturähnlichen Nucleosiden beschrieben, so dass das streitpatentgemäße Verfahren auch in dieser eingeschränkten Fassung nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Der Gegenstand des Streitpatents in der gemäß Hilfsantrag 3 verteidigten Fassung ist auf die Kombination der gemäß Hilfsantrag 2 und 3 hinzugenommenen Merkmale eingeschränkt und vermag dem streitpatentgemäßen Verfahren deshalb mangels erfinderischer Tätigkeit ebenfalls nicht zur Patentfähigkeit verhelfen, wobei auf die zu den Hilfsanträgen 1 und 2 ausgeführten Gründe verwiesen wird.

Die auf den jeweiligen Patentanspruch 1 dieser Hilfsanträge rückbezogenen Unteransprüche 2 bis 8 fallen aus den unter Punkt III. 2 c) ausgeführten Gründen.

## V.

Bei dieser Sachlage war auf die übrigen, von den Klägerinnen eingeführten Druckschriften ebenso wenig einzugehen wie auf die seitens der Beklagten vorgelegten weiteren Dokumente und abgegebenen Erklärungen, aus denen sich

keine Anhaltspunkte ergeben, die den Senat zu einem anderen Ergebnis hätten gelangen lassen können.

Ausschlaggebend ist nach Ansicht des Senats vielmehr, dass der Fachmann, wenn nicht allein schon aufgrund seines im Zuge der Ausbildung zum Diplom-Chemiker erworbenen organisch-chemischen Grundwissens, so doch jedenfalls unter Berücksichtigung und Anwendung der Prinzipien des Standes der Technik betreffend erfolgreiche stereoselektive Synthesen strukturell ähnlicher  $\beta$ -Nucleoside in naheliegender Weise zum Gegenstand des Streitpatents gelangen konnte.

Der nach Schluss der mündlichen Verhandlung, sowie nach Beratung und Wiederaufruf überreichte geänderte Hilfsantrag 3 der Beklagten, in dem das Merkmal 2.2.1 auf mindestens drei Moläquivalente der betreffenden Nucleobase eingeschränkt ist, gab keinen Anlass für eine Wiedereröffnung der mündlichen Verhandlung, weil der Überschuss der Nucleobase auch in diesen molaren Mengen durch die D3 nahegelegt war (vgl. dazu Punkt III 2 a2)).

## VI.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 Satz 2 1. Halbs. 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

Engels

Dr. Egerer

Dr. Maksymiw

Zettler

Pr/Pü