

vonnis

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel
Zittingsplaats Den Haag

zaaknummer / rolnummer: C/09/413756 / HA ZA 12-255

Vonnis van 19 juni 2013

in de zaak van

1. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
SANDOZ B.V.,
gevestigd te Almere,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht
HEXAL AG,
gevestigd te Holzkirchen, Duitsland,
eiseressen in conventie,
verweersters in reconventie,
advocaat mr. D. Knottenbelt te Rotterdam,

tegen

de rechtspersoon naar vreemd recht
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT,
gevestigd te Berlijn, Duitsland,
gedaagde in conventie,
eiseres in reconventie,
advocaat mr. W.P. den Hertog te Den Haag.

Partijen zullen hierna respectievelijk Sandoz c.s. (en ieder afzonderlijk Sandoz en Hexal) en Bayer genoemd worden. Voor Sandoz c.s. is de zaak inhoudelijk behandeld door mr. P. Burgers en mr. D.F. De Lange, beiden advocaat te Amsterdam, en voor Bayer door mr. drs. A.F. Kupecz en mr. B.J. Berghuis van Woortman, beiden advocaat te Amsterdam.

1. De procedure

- 1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:
 - de dagvaarding van 13 januari 2012;
 - de akte houdende overlegging van producties 1 t/m 15 van 22 februari 2012 van Sandoz c.s.;
 - de conclusie van antwoord tevens conclusie van eis in reconventie tevens akte houdende overlegging producties 1 t/m 5 van 16 mei 2012 van Bayer;
 - de conclusie van repliek in conventie, tevens conclusie van antwoord in reconventie, met producties 16 t/m 18, van 18 juli 2012 van Sandoz c.s.;
 - de akte houdende overlegging aanvullende producties 6 t/m 8 van 18 juli 2012 van Bayer;

-
- de conclusie van dupliek in conventie, tevens conclusie van repliek in reconventie tevens akte houdende procedureel verzoek, met producties 9 en 10, van 29 augustus 2012 van Bayer;
 - de conclusie van dupliek in reconventie, tevens reactie op procedureel verzoek Bayer, tevens bezwaar tegen hulpverzoeken Bayer, met producties 19 t/m 21, van 10 oktober 2012 van Sandoz c.s.;
 - de akte in conventie en reconventie ten behoeve van pleidooi, met producties 11 en 12, van 26 april 2013 van Bayer;
 - de akte houdende overlegging aanvullende producties, met producties 22 t/m 25, van 26 april 2013 van Sandoz c.s.;
 - de akte houdende overlegging aanvullende productie, met productie 13, van 26 april 2013 van Bayer;
 - de pleidooien van 26 april 2013 en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities.

1.2. Ten slotte is vonnis bepaald.

2. De feiten

2.1. Sandoz c.s. maakt onderdeel uit van de Novartis-groep, welke groep wereldwijd actief is op het gebied van zowel innovatieve als generieke geneesmiddelen. Sandoz brengt het generieke anticonceptiemiddel Ethinylestradiol/Drospirenon Sandoz® 0,03/3 mg (hierna: EE/DRSP Sandoz) in Nederland op de markt. De stof drospirenon in dit product wordt geproduceerd door de Italiaanse onderneming Industriale Chimica s.r.l. (hierna: IC).

2.2. Bayer is houdster van Europees octrooi EP 0 918 791 (hierna: EP 791 of het moederoctrooi) voor een ‘*Verfahren zur Herstellung von Drospirenon und Zwischenprodukte davon*’ en van het daarvan afgesplitste Europees octrooi EP 1 149 840 voor “*Drospirenon (6b,7b,15b,16b-Dimethylene-3-oxo-17alpha-pregn-4-ene-21, 17-carbolactone, DRSP) met mit weniger als 0,2% Verunreinigung*” (hierna: EP 840 of het octrooi).

2.3. EP 791 is op 3 april 2002 verleend op basis van de internationale aanvraag PCT/EP97/04342 ingediend op 11 augustus 1997, gepubliceerd als WO 98/06738 (hierna: WO 738) onder inroeping van de prioriteitsdatum 12 augustus 1996 gebaseerd op de Duitse aanvraag 19633685. EP 840 is verleend op 7 januari 2009 op een van WO 738 afgesplitste aanvraag. EP 791 en EP 840 hebben gelding voor onder meer Nederland.

2.4. Tegen EP 840 is door derden oppositie ingesteld. Bij beslissing van 3 november 2011 heeft de oppositieafdeling van het Europees Octrooibureau (hierna: de oppositieafdeling) EP 840 in gewijzigde vorm geldig geacht. De conclusies van EP 840 zoals door de oppositieafdeling in stand gelaten luiden in de authentieke Duitse taal als volgt:

1. *Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6β,7β; 15β,16β-dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP) durch Wasserabspaltung aus 6β,7β,15β,16β-dimethylen-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstan-21,17-carbolacton durch Zugabe einer Säure oder Lewissäure.*

2. *Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die anschließende Wasserabspaltung durch Zugabe von p-Toluolsulfonsäure stattfindet.*

2.5. In de niet bestreden Nederlandse vertaling luiden de conclusies als volgt:

- 1. Werkwijze voor de bereiding van drospirenon (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethyleen-3-oxo-17 α -pregn-4-een-21,17-carbolacton, DRSP) door afsplitsing van water uit 6 β , 7 β , 15 β ,16 β -dimethyleen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstaan-21, 17-carbolacton door toevoeging van een zuur of Lewis-zuur.*
- 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat de daaropvolgende afsplitsing van water plaatsvindt door toevoeging van p-tolueensulfonzuur.*

2.6. Van de beslissing van de oppositie-afdeling is hoger beroep ingesteld. In de beroepsprocedure voor de Technische Kamer van Beroep (hierna: TKB) is Sandoz tussengekomen op de voet van artikel 105 van het Europees Octrooiverdrag (hierna: EOV). Na het uitbrengen van de dagvaarding in deze procedure heeft de TKB bij beslissing van 7 oktober 2012 het octrooi na verdere beperking in stand gehouden. De enige conclusie van het octrooi luidt thans in de authentieke Duitse taal als volgt:

- 1. Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone, DRSP) durch Wasserabspaltung aus 6 β , 7 β , 15 β , 16 β -dimethylen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstan-21, 17-carbolacton durch Zugabe von p-Toluolsulfonsäure zu 6 β , 7 β , 15 β , 16 β -dimethylen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstan-21, 17-carbolacton.*

2.7. In de niet bestreden Nederlandse vertaling luidt de conclusie als volgt:

- 1. Werkwijze voor de bereiding van drospirenon (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethyleen-3-oxo-17 α -pregn-4-een-21,17-carbolacton, DRSP) door afsplitsing van water uit 6 β , 7 β , 15 β ,16 β -dimethyleen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstaan-21, 17-carbolacton door toevoeging van p-tolueensulfonzuur aan 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimethyleen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstaan-21, 17-carbolacton.*

2.8. Hierna zullen de conclusies 1 en 2 van EP 840 zoals die luiden na de beslissing van de oppositieafdeling worden aangeduid als conclusies 1 en 2 (oud) en conclusie 1 zoals die luidt na de beslissing van de TKB als conclusie 1 (nieuw). In navolging van de door partijen gebruikte terminologie zal voorts de stof 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimethyleen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstaan-21, 17-carbolacton hierna ook worden aangeduid als 5- β -OH-DRSP, de stof p-tolueensulfonzuur als pTSA en de stof drospirenon als DRSP.

2.9. De beschrijving heeft in de beroepsprocedure bij de TKB wijzigingen ondergaan, die in de hieronder weergegeven afbeeldingen als handgeschreven tekst en doorhalingen zichtbaar zijn. De beschrijving houdt thans onder meer het volgende in:

Beschreibung

ein Verfahren zur Herstellung von
[0001] Die Erfindung betrifft Drosiprenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP mit weniger als 0,2% Verunreinigung.

5 [0002] Drosiprenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP, INN) ist als steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt (DE 26 52 761 C2 und DE 30 22 337 A1) und die Herstellung der letzten 4 Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von Dimethylenpropinol keine der durchlaufenen Zwischenstufen Dimethylenpropanol und 5- β -OH-DRSP isoliert werden (siehe nachfolgendes Schema).

10 [0003] Eine analoge Synthese, jedoch unter Anwendung einer Pyridiniumdichromat-Oxidation ist aus dem Stand der Technik bekannt [Angew. Chemie, 21, 9, (1982), Seiten 696 - 697]. Ähnliche Synthesen zur Herstellung von steroidalen 17, 21-Carbolactonen werden auch innerhalb von EP-A-0 075 189 und EP-A-0 051 143 beschrieben, jedoch unter Beteiligung von mikrobiologischen Reaktionen. Oxidationen unter Beteiligung von Rutheniumverbindungen werden aber nicht darin offenbart.

15

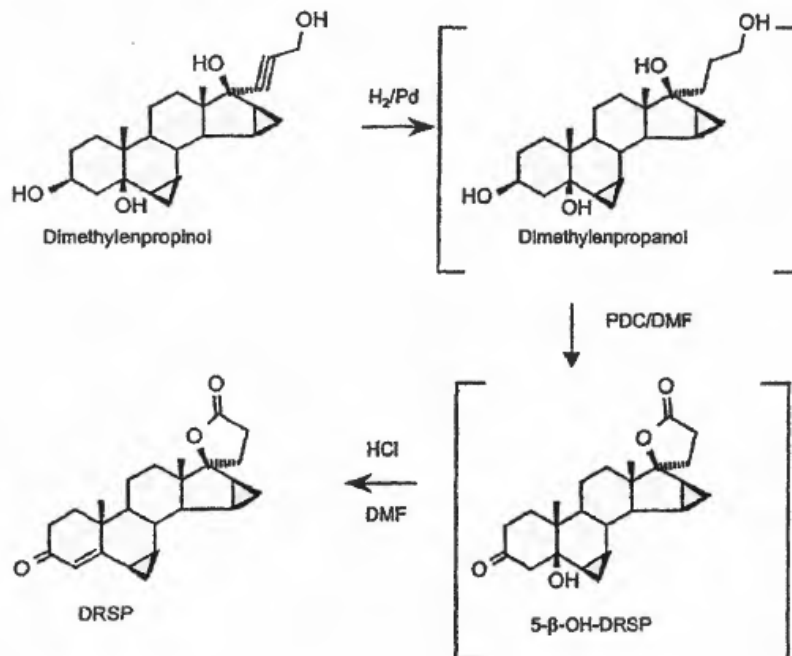
20

25

30

35

40



45 [0004] Das Dimethylenpropinol wird in THF mit Wasserstoff an Palladium-Kohle zum Dimethylenpropanol hydriert. Die so erhaltene Hydrierlösung, die das Propanol als Hauptprodukt und schwankende Anteile an Lactol enthält, wird ohne Isolierung und Zwischenaufarbeitung zum Drosiprenon (DRSP) umgesetzt.

50 [0005] Hierzu wird zuerst ein Lösungsmittelwechsel von THF zu DMF vollzogen und anschließend das Propanol bei 40° C mit einem Überschuß von 3,7 Äquivalenten Pyridiniumdichromat (PDC) zu einem Gemisch von DRSP und 5- β -OH-DRSP oxidiert. Die 5- β -OH-Funktion im Oxidationsprodukt ist labil gegenüber Säuren, Lewisäuren und basischen Bedingungen bei erhöhten Temperaturen, da in allen Fällen mit der Ausbildung des Δ -4,5-ungesättigten Ketons im Drosiprenon ein thermodynamisch stabileres Produkt erhalten wird. Die Eliminierung der β -OH-Funktion im 5- β -OH-DRSP verläuft zum thermodynamisch stabileren Drosiprenon und konnte nicht unterdrückt werden konnte.

55 [0006] Die Mischung enthält in der Regel wechselnde Anteile der beiden Komponenten, wobei das 5- β -OH-DRSP im allgemeinen als Hauptkomponente im Verhältnis von 2-3:1 vorliegt. In der letzten Stufe der Eintopfsequenz wird das Zweikomponenten-Gemisch durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure in das DRSP, roh überführt.

[0007] In der Nachstehenden Tabelle sind die letzten vier Betriebsansätze zusammengefaßt.

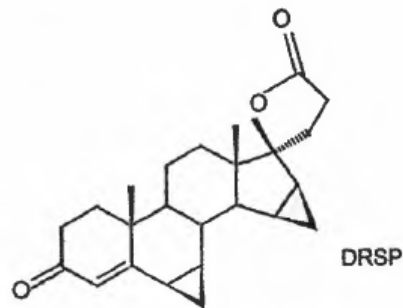
EP 1 149 840 B1

Ansatz	Ausbeute, roh (%)	Reinheit (100%-Methode)
1	57,2	98,9
2	63,7	99,09
3	46,5	99,18
4	58,3	98,81
Gesamt	mittlere Ausbeute: 56,4	mittlere Reinheit: 98,9

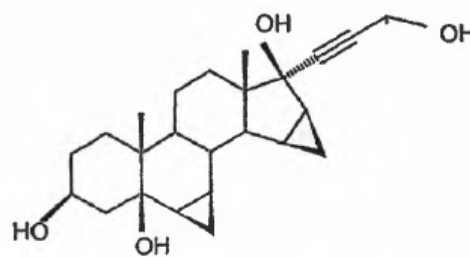
[0008] Im Mittel aller Betriebsansätze wird ausgehend vom Dimethylenpropinol eine theoretische Ausbeute von 56% DRSP, roh in einer HPLC-Reinheit von 98,9% erzielt.

[0009] Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen Herstellungsverfahrens für Drospirenon, welches selektiver und einfacher in der Durchführung ist, als jene aus dem Stand der Technik und außerdem ökologischer ist; (Einsparung einer Chromatid-oxidation).

[0010] Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Lehre der Ansprüche. Die in der Stammanmeldung beschriebene Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Drospirenon ($8\beta,7\beta; 15\beta,16\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP)



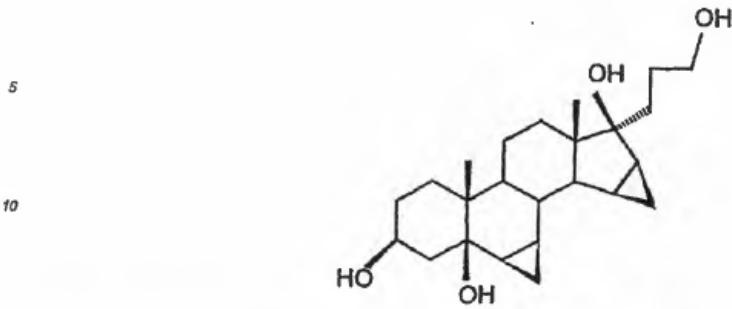
durch katalytische Hydrierung von 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)- $8\beta,7\beta; 15\beta,16\beta$ -dimethylene-5 β -androstane-3 $\beta,5,17\beta$ -triol



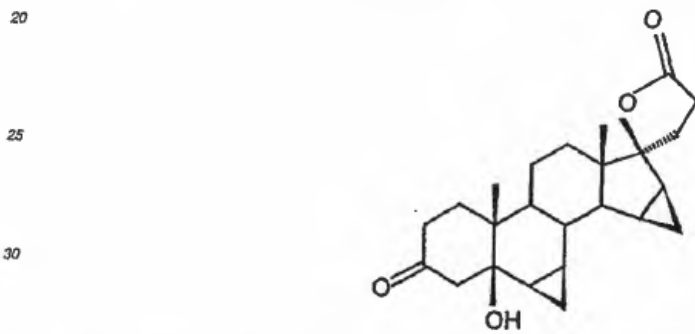
in das 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)- $8\beta,7\beta; 15\beta,16\beta$ -dimethylene-5 β -androstane-3 $\beta,5,17\beta$ -triol,

17.10.2012

EP 1 149 840 B1



[0011] Oxidation in Gegenwart eines Rutheniumsalses in das 8 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone



in dem in der Stammanmeldung beschrieben

und anschließender Wasserabspaltung.

[0012] Die Erfindung beinhaltet die anschließende Wassereleimierung von 5 β -OH-DRSP zum Drosipirenon durch Zugabe einer Säure oder Lewisäure, gemäß Anspruch.

[0013] Analog zum bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik wird im Verfahren Dimethylenpropinol in THF mit Wasserstoff an Palladium-Kohle hydriert. Die Hydrierlösung wird anschließend einem Lösungsmittelwechsel von THF auf Acetonitril unterworfen. Die Acetonitril-Lösung wird mit einer katalytischen Menge Rutheniumtrichlorid (1mol%) und 3 Äquivalenten Natriumbromat bei 40°-60° C gezielt zum 5 β -OH-DRSP oxidiert.

Trotz der großen Labilität des 5 β -OH-DRSP gegenüber Säuren, Lewisäuren wie beispielsweise der Chromverbindungen im alten Betriebsverfahren, starken Basen oder hohen Temperaturen, die in allen Fällen auf die hohe Triebkraft zur Bildung des thermodynamisch stabileren Δ -4,5-ungesättigten Ketons zurückzuführen ist, gelingt unter den gewählten Reaktionsbedingungen die selektive Synthese des 5 β -OH-DRSP, ohne das eine Drosipirenonbildung zu beobachten ist. Das 5 β -OH-DRSP kann durch eine (betrieblich) einfach durchzuführende Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden.

[0014] Die Ausbeuten liegen im Bereich von 68% bis 75% über die beiden Stufen Hydrieren und anschließende Oxidation.

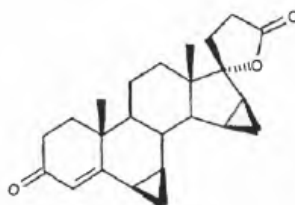
[0015] Aus eigenen Versuchen ist bekannt, daß das Drosipirenon bei Säureeinwirkung nach zwei Reaktionswegen zersetzt werden kann. Einmal wird das Drosipirenon unter sauren Bedingungen leicht in das eplmere Isolacton überführt.

in der Stammanmeldung

17.10.2012

EP 1 149 840 B1

5

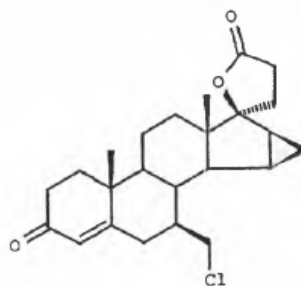


10

[0016] Das zweite Nebenprodukt entsteht durch einen HCl-Angriff auf die 6,7-Methylengruppe, der zu dem Ringöffnungsprodukt führt.

15

20



25

30

[0017] Beide Nebenprodukte, das Isolacton und das durch Säureeinwirkung gebildete Ringöffnungsprodukt, werden unter den Reaktionsbedingungen des neuen Verfahrens soweit zurückgedrängt, daß sie nur noch in einer Größenordnung von <0,2% zu beobachten sind.

35

~~**[0018]** Bei der Eliminierung wird eine Ausbeute von 96% d.Th. erzielt. Die Gesamtausbeute des neuen Verfahrens liegt damit im Bereich von 65% bis 72% d. Theorie.~~

40

~~**[0019]** Ein weiterer sehr wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Stand der Technik liegt im Bereich der Ökologie. Es ist gelungen, die bisher verwendeten toxischen Chromverbindungen, die in Form der PDC-Salze bislang zur Oxidation verwendet worden und hinterher in Form ihrer Lösungen entsorgt werden müssen, durch katalytische Mengen eines Metalls zu ersetzen. Zudem ist es möglich, daß eingesetzte Acetonitril-Wasser-Gemisch durch azeotrope Destillation zu recyceln, so daß auch keine Gefahr für die Umwelt zu erwarten ist.~~

45

2.10. WO 738 houdt het navolgende in.

WO 98/06738

PCT/EP97/04342

Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -
Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP)

5

sowie

7 α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-
5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836) und 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -
dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone
(90965)

10

als Zwischenprodukte des Verfahrens.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16
 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP), sowie
15 7 α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -
triol (ZK 92836) und 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -
androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) als Zwischenprodukte des
Verfahrens.

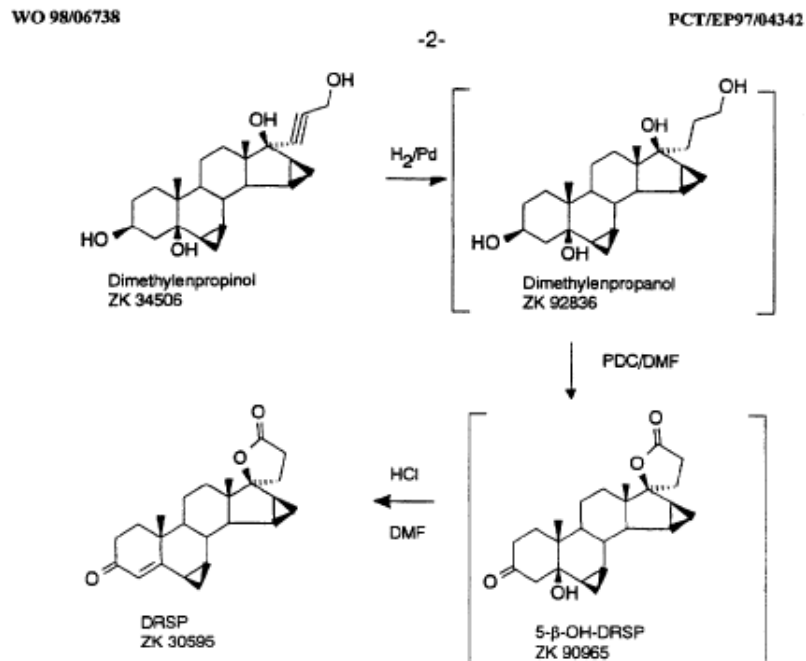
20

Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-
carbolactone, DRSP, INN) ist als steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt
(DE 26 52 761 C2 und DE 30 22 337 A1) und die Herstellung der letzten 4
Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von

25

Dimethylenpropinol

ZK 34506 keine der durchlaufenen Zwischenstufen Dimethylenpropanol und
5- β -OH-DRSP isoliert werden (siehe nachfolgendes Schema).



Das Dimethylenpropinol ZK 34506 wird in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an
Palladium-Kohle zum Dimethylenpropanol ZK 92836 hydriert. Die so erhaltene
5 Hydrierlösung, die das Propanol ZK 92836 als Hauptprodukt und schwankende
Anteile an Lactol enthält, wird ohne Isolierung und Zwischenaufarbeitung zum
Drospiroenon ZK 30595 (DRSP) umgesetzt.

Hierzu wird zuerst ein Lösungsmittelwechsel von Tetrahydrofuran zu
10 Dimethylformamid vollzogen und anschließend das Propanol bei 40° C mit
einem Überschuß von 3,7 Äquivalenten Pyridiniumdichromat (PDC) zu einem
Gemisch von DRSP und 5-β-OH-DRSP oxidiert. Die 5-β-OH-Funktion im
Oxidationsprodukt ist labil gegenüber Säuren, Lewissäuren und basischen
Bedingungen bei erhöhten Temperaturen, da in allen Fällen mit der Ausbildung
15 des Δ -4,5-ungesättigten Ketons im Drospiroenon ein thermodynamisch stabileres
Produkt erhalten wird. Die Eliminierung der β -OH-Funktion im 5-β-OH-DRSP

WO 98/06738

-3-

PCT/EP97/04342

verläuft zum thermodynamisch stabileren Drospirenon und konnte nicht unterdrückt werden konnte.

Die Mischung enthält in der Regel wechselnde Anteile der beiden Komponenten, wobei das 5- β -OH-DRSP im allgemeinen als Hauptkomponente im Verhältnis von 2-3:1 vorliegt. In der letzten Stufe der Eintopfsequenz wird das Zweikomponenten-Gemisch durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure in das DRSP, roh überführt.

10 In der nachstehenden Tabelle sind die letzten vier Betriebsansätze zusammengefaßt.

Ansatz	Ausbeute, roh (%)	Reinheit (100%-Methode)
537201	57,2	98,9
202	63,7	99,09
203	46,5	99,18
204	58,3	98,81
Gesamt	mittlere Ausbeute: 56,4	mittlere Reinheit: 98,9

15 Im Mittel aller Betriebsansätze wird ausgehend vom Dimethylenpropinol eine theoretische Ausbeute von 56% DRSP, roh in einer HPLC-Reinheit von 98,9% erzielt.

20 Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen Herstellungsverfahrens für Drospirenon, welches selektiver und einfacher in der Durchführung ist, als jenes aus dem Stand der Technik und außerdem ökologischer ist; (Einsparung einer Chromtrioxid-Oxidation).

WO 98/06738

-4-

PCT/EP97/04342

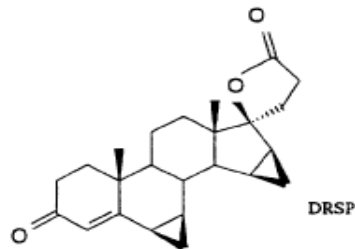
Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Lehre der Ansprüche.

WO 98/06738

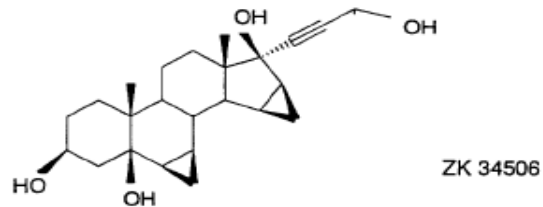
-5-

PCT/EP97/04342

Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Drospirenon
(6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,
DRSP)



durch katalytische Hydrierung von 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -
dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 34506)

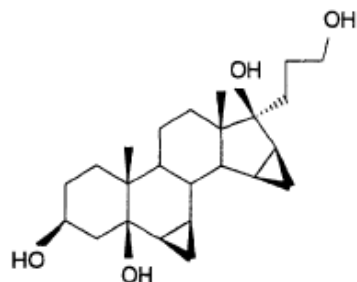


in das 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-
3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836)

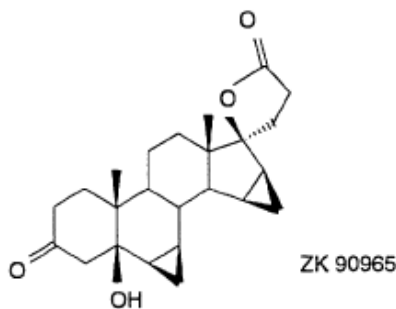
WO 98/06738

PCT/EP97/04342

-6-



anschließende Oxidation mittels käuflicher Rutheniumsalze wie RuCl_3 , RuO_2 ,
 KRuO_4 , K_2RuO_4 , vorzugsweise jedoch in Gegenwart katalytischer Mengen von
5 RuCl_3 (1 mol%), und herkömmlichen, einfachen Oxidationsmitteln wie
t-Butylhydroperoxyd, N-Methyl-morpholin-N-oxid, $\text{M}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (M=Na, K), MXO_y
(M=Li, Na, K ; X=B, Cl, Br, I; y=1-4), vorzugsweise jedoch 1-3 Äquivalenten
NaBrO₃, in Lösungsmitteln wie Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid,
Tetrachlorkohlenstoff, Wasser, Tetrahydrofuran, tert-Butanol, Ethylacetat oder
10 Kombinationen hiervon, vorzugsweise jedoch in einem Acetonitril-Wasser-
Gemisch in der Zusammensetzung Acetonitril: Wasser = 1:1, in das 6β,7β;15β
,16β-dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstane-21,17-carbolactone (ZK
90965)



15 und anschließende Wasserabspaltung.

WO 98/06738

-7-

PCT/EP97/04342

Die Erfindung beinhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxidation von Dimethylenpropanol ZK 92836 zum 5- β -OH-DRSP ZK 90965 und die anschließende Wassereliminierung zum Drospirenon ZK 30595 in einem zweistufigen Verfahren.

5

Analog zum bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik wird im erfindungsgemäßen Verfahren Dimethylenpropinol ZK 34506 in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle hydriert. Die Hydrierlösung wird anschließend einem Lösungsmittelwechsel von

10 Tetrahydrofuran auf Acetonitril unterworfen. Die Acetonitril-Lösung wird mit einer katalytischen Menge Rutheniumtrichlorid (1 mol%) und 3 Äquivalenten Natriumbromat bei 40°-60° C gezielt zum 5- β -OH-DRSP oxidiert. Trotz der großen Labilität des 5- β -OH-DRSP gegenüber Säuren, Lewisäuren wie beispielsweise der Chromverbindungen im alten Betriebsverfahren, starken
15 Basen oder hohen Temperaturen, die in allen Fällen auf die hohe Triebkraft zur Bildung des thermodynamisch stabileren Δ -4,5-ungesättigten Ketons zurückzuführen ist, gelingt unter den gewählten Reaktionsbedingungen die selektive Synthese des
5- β -OH-DRSP, ohne das eine Drospiroenonbildung zu beobachten ist. Das
20 5- β -OH-DRSP kann durch eine (betrieblich) einfach durchzuführende Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden.

Die Ausbeuten liegen im Bereich von 68% bis 75% über die beiden Stufen Hydrieren und anschließende Oxidation.

25

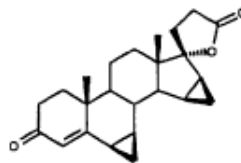
Aus eigenen Versuchen ist bekannt, daß das Drospiroenon bei Säureeinwirkung nach zwei Reaktionswegen zersetzt werden kann. Einmal wird

WO 98/06738

-8-

PCT/EP97/04342

das Drospiroenon unter sauren Bedingungen leicht in das epimere Isolacton ZK 35096 überführt.

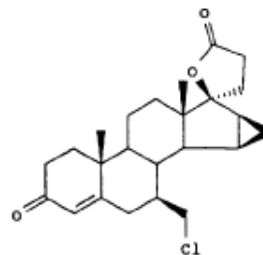


5

ZK 35096

Das zweite Nebenprodukt entsteht durch einen HCl-Angriff auf die 6,7-Methylengruppe, der zu dem Ringöffnungsprodukt ZK 95673 führt.

10



ZK 95673

- 15 Beide Nebenprodukte werden unter den Reaktionsbedingungen des neuen Verfahrens soweit zurückgedrängt, daß sie nur noch in einer Größenordnung von <0,2% zu beobachten sind.

Bei der Eliminierung wird eine Ausbeute von 96% d.Th. erzielt. Die

- 20 Gesamtausbeute des neuen Verfahrens liegt damit im Bereich von 65% bis 72% d. Theorie.

WO 98/06738

-9-

PCT/EP97/04342

Ein weiterer sehr wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Stand der Technik liegt im Bereich der Ökologie. Es ist gelungen, die bisher verwendeten toxischen Chromverbindungen, die in Form der Pyridiniumdichromat -Salze bislang zur Oxidation verwendet wurden und
5 hinterher in Form ihrer Lösungen entsorgt werden müssen, durch katalytische Mengen eines Metalls zu ersetzen. Zudem ist es möglich, daß eingesetzte Acetonitril-Wasser-Gemisch durch azeotrope Destillation zu recyceln, so daß auch keine Gefahr für die Umwelt zu erwarten ist.

10

Weiter beinhaltet die Erfindung die Zwischenprodukte, 7α -(3-Hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene- 5β -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836) und $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -Dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane- $21,17$ -carbolactone (90965).

15

WO 98/06738

-10-

PCT/EP97/04342

Beispiele:

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-
5 **carbolactone**

50 g 17 α -(3-Hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-
3 β ,5,17 β -triol wird in 1000 ml THF in der Gegenwart von 10 g Palladium auf
Kohle (10%) und 3 ml Pyridin hydriert bis 2 Equivalente Wasserstoff
10 aufgenommen werden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die
Lösung bis zur Trockne eingeengt, wobei 52,7 g 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;
15 β ,16 β -dimethylene-
5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol erhalten werden, die ohne Reinigung weiter
umgesetzt werden.

15
50, 2 g 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-
3 β ,5,17 β -triol werden in 250 ml Acetonitril suspendiert und auf 45° C erwärmt.
Hierzu werden 0,52g Rutheniumtrichlorid gelöst in 10 ml Wasser und 62,46 g
Natriumbromat gelöst in 250 ml Wasser getropft. Es wird 2 Stunden bei 50° C
20 nachgerührt und die Lösung anschließend durch Zugabe von 1000 ml Wasser
gequencht. Es werden 200 ml Ethylacetat zugesetzt, die Phasen getrennt und
anschließend die wäßrige Phase mit 600 ml Ethylacetat extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und
anschließend bis zur Trockne eingeengt. Hierbei werden 43,44 g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β
25 -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone als
Rohprodukt erhalten. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Isoether erhält man
35,7g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-

WO 98/06738

-11-

PCT/EP97/04342

carbolactone mit einem Schmelzpunkt von 216°-218°C. Der Drehwert liegt bei -65,6° (Natriumlinie, c=1,02 in CHCl₃).

5

6β,7β; 15β,16β-Dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone

28 g 6β,7β;15β,16β-dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstane-21,17-carbo-lactone werden in 280 ml THF suspendiert und anschließend mit 10
10 mol%,
1,5g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 30 Minuten werden 125 ml ges. NaCl-Lösung und 8,2 ml 1n NaOH-Lösung zugegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt, wobei 25,67g 6β,7β; 15β,16β-dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-
15 21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten, dessen Reinheit nach HPLC-Bestimmung bei 93% liegt.

Die weitere Aufreinigung kann durch Chromatographie erfolgen.

20 Der Schmelzpunkt der chromatographierten Substanz liegt bei 197,5° -200° C.

WO 98/06738

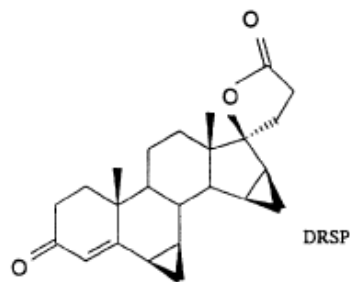
-12-

PCT/EP97/04342

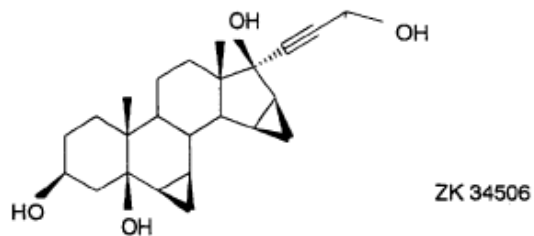
Patentansprüche

1.) Verfahren zur Herstellung von Drospirenon
(6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,

5 DRSP)



durch katalytische Hydrierung von 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -
10 dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 34506)

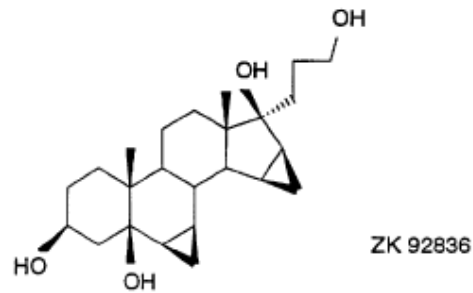


WO 98/06738

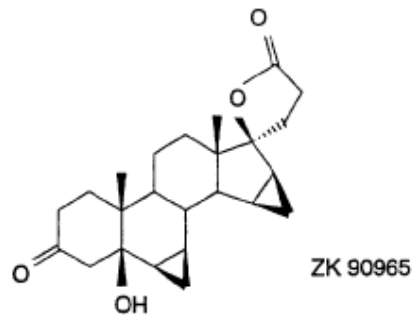
-13-

PCT/EP97/04342

in das 7α -(3-hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta$; $15\beta,16\beta$ -dimethylene- 5β -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836),



Oxidation in Gegenwart eines Rutheniumsalzes in das $6\beta,7\beta$; $15\beta,16\beta$ -dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



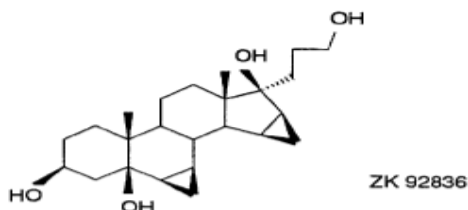
und anschließende Wasserabspaltung.

WO 98/06738

-14-

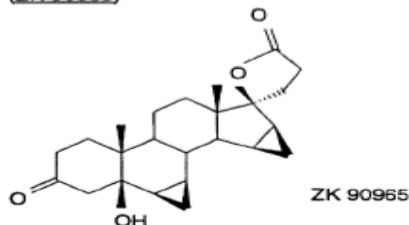
PCT/EP97/04342

2.) 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836)



5

3.) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



2.11. Voorbeeld 5(c) van het Amerikaanse octrooi US 4,416,985 (hierna: US 985) luidt als volgt:

(c) 2.8 g of 3 β ,5-dihydroxy-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β ,17 α -pregnane-21,17-carbolactone is dissolved in 28 ml of pyridine and combined with a solution of 15 g of chromium(VI) oxide in 28 ml of pyridine and 14 ml of water. The mixture is agitated for 16 hours at 50° C. After cooling, the mixture is diluted with methylene chloride, washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel, thus obtaining 2.3 g of 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, mp 198°-198.5° C.

2.12. Bij vonnis in kort geding van deze rechtbank van 27 juni 2012 werd Sandoz op vordering van Bayer veroordeeld inbreuk in Nederland op EP 840, onder andere door de productie en verhandeling van EE/DRSP Sandoz, te staken. De voorzieningenrechter oordeelde voorshands dat EP 840 geldig is. In dat kort geding stond tussen partijen vast dat EE/DRSP Sandoz drospirenon bevat dat wordt gemaakt volgens de door EP 840 geöctrooieerde werkwijze.

3. Het geschil

in conventie

3.1. Sandoz c.s. vordert vernietiging van het Nederlandse deel van EP 840 en veroordeling van Bayer in de volledige proceskosten op de voet van artikel 1019h Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering (hierna: Rv) te vermeerderen met rente en uitvoerbaar bij voorraad. Sandoz c.s. stelt daartoe dat het octrooi nietig is omdat het toegevoegde materie bevat en dat het octrooi niet nieuw, althans niet inventief is.

3.2. Sandoz c.s. heeft bij aanvang van het pleidooi verduidelijkt dat de door haar tegen conclusie 1 en 2 (oud) van EP 840 gevoerde nietigheidsbezwaren grotendeels ook gelden voor conclusie 1 (nieuw). Sandoz c.s. handhaaft dan ook de door haar gevoerde nietigheidsbezwaren behalve de navolgende die zij bij pleidooi heeft verlaten:

- (i) dat er sprake is van toegevoegde materie door de frase "*through addition of an acid or a Lewis acid*" in conclusie 1 (oud), en door het weglaten van specifieke kenmerken van de uitvoeringsvorm waaruit het p-tolueensulfonzuur is genomen in conclusie 2 (oud), in ieder geval van het molaire percentage dat in het voorbeeld wordt gebruikt (10%) (par. 37 t/m 44 van de dagvaarding); en
- (ii) dat conclusie 1 (oud) niet nieuw is (par. 45 t/m 56 van de dagvaarding).

3.3. Bayer voert gemotiveerd verweer.

3.4. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

in reconventie

3.5. Bayer vordert, kort samengevat, jegens (uitsluitend) Sandoz een inbreukverbod voor Nederland, een registeraccountantsgecertificeerde opgave van gegevens (aantallen verkochte producten, de daarmee gegenereerde omzet en winst en de wijze van berekenen van die winst, lijst van afnemers en afgenomen producten, aantallen producten in voorraad), recall van geleverde producten en documentatie, alles op straffe van een dwangsom, alsmede schadevergoeding dan wel winstafdracht en veroordeling van Sandoz in de volledige proceskosten op de voet van artikel 1019h Rv, alles voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad.

3.6. Bayer heeft aan haar vorderingen ten grondslag gelegd dat IC drospirenon produceert met gebruikmaking van de in EP 840 geclaimde werkwijze (zich daarbij aanvankelijk baserend op conclusies 1 en 2 (oud) en later op conclusie 1 (nieuw)). Dit drospirenon is een van de twee actieve ingrediënten van EE/DRSP Sandoz. Derhalve is EE/DRSP Sandoz op grond van artikel 53 lid 1 onder b van de Rijksoctrooiwet 1995 (hierna: ROW 1995) een product dat rechtstreeks is verkregen door toepassing van de door Bayer geöctrooieerde werkwijze en zijn de handelingen van Sandoz (waaronder verkopen en in voorraad houden van dat product) inbreukmakend, zo stelt Bayer.

3.7. Sandoz c.s. voert gemotiveerd verweer.

3.8. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. De beoordeling

in conventie

uitleg conclusie 1 (nieuw)

4.1. Bayer stelt dat conclusie 1 (nieuw) van EP 840 door de gemiddelde vakman in het licht van de beschrijving aldus zal worden opgevat dat in de bereiding van DRSP de watereliminatie als een zelfstandige stap wordt uitgevoerd door toevoeging van pTSA aan 5- β -OH-DRSP als uitgangstof. Sandoz c.s. heeft dat niet onderbouwd betwist, zodat de rechtbank daar in het navolgende ook vanuit zal gaan.

toegevoegde materie

4.2. Sandoz c.s. stelt dat het octrooi nietig is op grond van artikel 76 lid 1 EO¹ althans artikel 123 lid 2 EO van wege toegevoegde materie ten opzichte van de oorspronkelijke aanvraag (WO 738).

4.3. Ten eerste voert Sandoz c.s. aan dat in WO 738 de watereliminatie van 5- β -OH-DRSP uitsluitend wordt beschreven als onderdeel van de gehele werkwijze voor het vervaardigen van drospirenon, die bestaat uit katalytische hydrogenering, rutheniumzout-gekatalyseerde oxidatie en met als laatste stap watereliminatie. De watereliminatiestap van 5- β -OH-DRSP naar DRSP is niet zelfstandig geopenbaard, maar alleen in samenhang met de daaraan voorafgaande stappen van de in de oorspronkelijke aanvraag beschreven werkwijze. De watereliminatiestap is met die voorgaande stappen dermate verbonden dat het niet is toegestaan de watereliminatiestap daaruit te isoleren en zelfstandig onder bescherming te stellen. Door het weglaten van de werkwijze stappen die aan de watereliminatie vooraf gaan, is er sprake van een ontoelaatbare *intermediate generalisation* – uitbreiding van materie – doordat daarmee ook (niet in WO 738 geopenbaarde) werkwijzen voor de bereiding van drospirenon met watereliminatie als laatste stap, maar andere daaraan voorafgaande stappen, onder de beschermingsomvang vallen, aldus Sandoz c.s.

4.4. Ten tweede voert Sandoz c.s. aan dat de rutheniumzout-gekatalyseerde oxidatie van dimethyleenpropinol onmisbaar is voor het kunnen bereiken van de technische effecten van de uitvinding in het licht van het technische probleem als omschreven in de oorspronkelijke aanvraag, te weten het voorkomen van de nadelen verbonden aan het gebruik van giftige en agressieve chroomverbindingen voor de oxidatie in de werkwijze beschreven in paragraaf 3 t/m 8 van de beschrijving van het octrooi. Derhalve is het gebruik van een rutheniumzout-katalysator een essentieel kenmerk van de werkwijze en verwijdering van dit kenmerk uit conclusie 1 niet toelaatbaar, aldus Sandoz c.s. Ter onderbouwing van haar stelling verwijst Sandoz c.s. naar de volgende passage uit WO 738 (p. 7, r. 1-4): "*Die Erfindung beinhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxydation von Dimethylenpropinol ZK92836 zum 5-OH-DRSP ZK90965 und die anschließende Wassereliminierung zum drospirenone ZK30595 in einem zweistufigen Verfahren.*"

¹ Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (Europees Octrooiverdrag).

4.5. Ten derde voert Sandoz c.s. aan dat uit conclusie 1 (nieuw) van EP 840 volgt dat de uitgangsstof 5- β -OH-DRSP op iedere mogelijke manier gemaakt kan zijn, dat die stof geïsoleerd kan zijn of niet en elke gewenste zuiverheid mag hebben. Dit is nieuwe technische informatie ten opzichte van WO 738, omdat die aanvraag de vakman geen ruimte biedt voor variatie of keuze in de aan de watereliminatie voorafgaande stappen, waardoor de stof 5- β -OH-DRSP die bij de oxidatiestap wordt gevormd in hoofdzaak zuiver is en de watereliminatiestap onproblematisch verloopt.

4.6. Deze stellingen worden gepasseerd waartoe als volgt wordt overwogen.

4.7. Van verboden toegevoegde materie is sprake, wanneer de gemiddelde vakman als gevolg van de wijziging informatie verschaft wordt, die niet rechtstreeks en ondubbelzinnig uit de oorspronkelijke aanvraag kan worden afgeleid, waarbij rekening wordt gehouden met hetgeen de gemiddelde vakman impliciet meeleeft op grond van zijn algemene vakkennis ten tijde van de oorspronkelijke aanvraag.²

4.8. De gemiddelde vakman die WO 738 leest zal daarin een werkwijze zien voor de omzetting van dimethyleenpropinol (in de oorspronkelijke aanvraag ook aangeduid als ZK34506) in DRSP die kan worden opgesplitst in drie afzonderlijk te onderscheiden stappen, te weten: (i) hydratatie van dimethyleenpropinol in dimethyleenpropanol (aangeduid als ZK92836), (ii) oxidatie van dimethyleenpropanol met behulp van een rutheniumzout-katalysator in 5- β -OH-DRSP (ZK90965), en (iii) omzetting van 5- β -OH-DRSP in DRSP door watereliminatie.

4.9. Dat het gaat om afzonderlijke stappen volgt in de eerste plaats uit het feit dat blijkens de titel en samenvatting van WO 738 niet alleen de werkwijze voor het vervaardigen van drospirenon wordt geclaimd maar ook afzonderlijk de tussenproducten dimethyleenpropanol (ZK92836) en 5- β -OH-DRSP (ZK90965): "*Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (...) sowie ... (ZK 92836) und ... (ZK 90965) als Zwischenprodukte des Verfahrens.*" en respectievelijk conclusies 2 en 3 van de oorspronkelijke aanvraag. Ook op p. 9 r. 11-14 van de aanvraag is dat expliciet vermeld: "*Weiter beinhaltet die Erfindung die Zwischenprodukte (...) (ZK 92836) und (...) (90965).*" Uit p. 7 r. 19-21 van de aanvraag volgt dat 5- β -OH-DRSP die na de oxidatiestap is ontstaan als tussenproduct uit het reactiemengsel kan worden geïsoleerd: "*Das 5- β -OH-DRSP kann durch eine (betrieblich) einfach durchzuführende Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden.*" hetgeen mogelijk maakt de watereliminatiestap gescheiden en onafhankelijk van de voorgaande processtap uit de voeren.

4.10. Daarnaast volgt uit p. 7 r. 1-4 "*Die Erfindung beinhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxydation ... und die anschließende Wassereliminierung ... in einem zweistufigen Verfahren*" (onderstreping toegevoegd – rb) gelezen in samenhang met p. 1 r. 21-24 uit de oorspronkelijke aanvraag "*Drospirenon ... ist als ein steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt ... und die Herstellung der letzten 4 Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von Dimethylenpropinol ZK 34506 keine*

² Vergelijk recent de beslissing van de Grote Kamer van beroep van het EOB van 30 augustus 2011, zaak G 0002/10, onder 4.3.

der durchlaufenen Zwischenstufen Dimethylenpropanol und 5-β-OH-DRSP isoliert werden”, dat juist anders dan in de stand van de techniek (*Eintopfverfahren*), de in WO 738 geopenbaarde werkwijze uit van elkaar te onderscheiden en afzonderlijk uit te voeren oxidatie- en watereliminatiestappen (*zweistufigen Verfahren*) bestaat. Dat blijkt ook uit de afzonderlijke vermelding van de opbrengst na de eliminatiestap en van de totaalopbrengst: “*Bei die Eliminierung wird eine Ausbeute von 96% d.Th. erzielt. Die gesamttausbeute des neuen Verfahrens liegt damit im Bereich von 65% bis 72% d. Theorie*” (p. 8, r. 19-21 WO 738).

4.11. De voorbeelden die in de oorspronkelijke aanvraag zijn opgenomen, sluiten daarbij aan. In het eerste voorbeeld op p. 10-11 worden alleen de stappen (i) en (ii) uitgevoerd, waarbij met 50 gram dimethyleenpropinol als uitgangsstof 35,7 gram 5-β-OH-DRSP eindproduct wordt verkregen. In het tweede voorbeeld (op p. 11) wordt met 28 gram 5-β-OH-DRSP als uitgangsstof alleen de watereliminatiestap (iii) uitgevoerd waarbij 25,67 gram DRSP eindproduct wordt verkregen. Er bestaat geen noodzakelijk verband tussen beide voorbeelden.

4.12. De oorspronkelijke aanvraag biedt derhalve een duidelijke en ondubbelzinnige basis voor de in EP 840 afzonderlijk geclaimde watereliminatiestap, zodat van *intermediate generalisation* geen sprake is.

4.13. Naar het oordeel van de rechtbank is de rutheniumzout-gekatalyseerde oxidatie, anders dan Sandoz c.s. aanvoert, geen essentieel kenmerk van de uitvinding die in WO 738 wordt geopenbaard, zodat weglating daarvan in EP 840 niet leidt tot ontoelaatbare toegevoegde materie.

4.14. Blijkens de beschrijving van WO 738 werd de uitvinding afgezet tegen het in de aanvraag beschreven één-pots-proces waarbij dimethyleenpropanol werd geoxideerd met pyridiniumdichromaat³ (hierna: PDC) waarbij niet alleen 5-β-OH-DRSP maar ook een hoeveelheid DRSP ontstond in de verhouding 2-3:1. Vervolgens werd zoutzuur toegevoegd waardoor het in het mengsel aanwezige 5-β-OH-DRSP werd omgezet in DRSP, maar tevens het reeds aanwezige DRSP werd omgezet in de ongewenste bijproducten epimeer isolacton (ZK35096) en het ringopeningsproduct (ZK95673) (zie p. 1 r. 21 t/m p. 3 r. 15).

4.15. Dat nadeel wordt weggenomen door de watereliminatie als zelfstandige stap uit voeren met 5-β-OH-DRSP als uitgangsstof, zodat - zoals de vakman zal onderkennen - geen ongewenste bijproducten (ZK35096 en ZK95673) ontstaan en geen zuivering meer plaats hoeft te vinden. Dit voordeel staat los van de vraag hoe men is gekomen tot die uitgangsstof. De wijze waarop 5-β-OH-DRSP is bereid is van geen enkele (technische) betekenis voor de onder bescherming gestelde watereliminatiestap en de daarmee behoorde voordelen. De rutheniumzout-gekatalyseerde oxidatie is dus geen essentieel kenmerk van de uitvinding die in WO 738 is geopenbaard.

4.16. De rechtbank verwerpt tot slot het (eerst bij pleidooi gevoerde) betoog van Sandoz c.s. dat sprake is van toegevoegde materie omdat EP 840 niet de beperking stelt dat de

³ PDC wordt gevormd door een reactie van chroom (VI) oxide (CrO₃) en pyridine in een kleine hoeveelheid water.

uitgangsstof 5- β -OH-DRSP in hoofdzaak zuiver dient te zijn. Sandoz c.s. leest die beperking in de oorspronkelijke aanvraag omdat de daarin omschreven werkwijzestappen (i) en (ii) volgens Sandoz c.s., een recept geven voor het vervaardigen van in hoofdzaak zuiver 5- β -OH-DRSP. De rechtbank verwerpt dat standpunt. Juist omdat de watereliminatiestap (iii) door de gemiddelde vakman zal worden gezien als een afzonderlijke stap die kan, maar niet noodzakelijkerwijs hoeft te worden uitgevoerd met de 5- β -OH-DRSP die is verkregen door stappen (i) en (ii), zal de gemiddelde vakman de door Sandoz c.s. gestelde beperking niet in de oorspronkelijke aanvraag lezen.

4.17. De rechtbank komt aldus tot de slotsom dat geen sprake is van ongeoorloofde toegevoegde materie.

inventiviteit

4.18. De rechtbank is met Bayer van oordeel dat de in het octrooi geclaimde materie niet op voor de hand liggende wijze voortvloeit uit de stand van de techniek. Daartoe is het navolgende redengevend.

4.19. Partijen hebben hun standpunten ten aanzien van het al dan niet ontbreken van inventiviteit van EP 840 over en weer onderbouwd met toepassing van de *problem-solution-approach*, zodat de rechtbank daar eveneens van zal uitgaan. Partijen zijn het erover eens dat de meest nabije stand van de techniek wordt gevormd door voorbeeld 5(c) uit US 985 (zie hiervoor in 2.11). Voorbeeld 5(c) beschrijft een één-pots-proces voor het vervaardigen van DRSP. In dit voorbeeld wordt aan de uitgangsstof 3,5-dihydroxy-DRSP (hierna ook: het diol)⁴ PDC toegevoegd, waarna het diol door oxidatie wordt omgezet in 5- β -OH-DRSP (niet als tussenproduct genoemd in US 985) en vervolgens door watereliminatie in DRSP. Tussen partijen is niet in geschil dat bij de vorming van DRSP ook de bijproducten epimeer isolacton (ZK35096) en het ringopeningsproduct (ZK95673) ontstaan (net als het geval is bij de in WO 783 omschreven werkwijze waarbij dimethyleenpropanol, het triol, als uitgangsstof wordt gebruikt voor de vervaardiging van DRSP). Die bijproducten ontstaan omdat het reeds in het mengsel gevormde DRSP zuurgevoelig is en zodoende onder invloed van het nog in het mengsel aanwezige PDC (dat niet alleen een oxidant maar ook een Lewis-zuur is) doorreageert. De vorming van bijproducten wordt in US 985 niet beschreven.

4.20. Ten onrechte stelt Sandoz c.s. dat niet met de gehele reactiesequentie beschreven in voorbeeld 5(c) van US 985 dient te worden vergeleken maar slechts met de watereliminatiestap waarbij 5- β -OH-DRSP onder invloed van PDC wordt omgezet in DRSP. Zoals Bayer terecht heeft aangevoerd, vindt bij voorbeeld 5(c), anders dan bij het octrooi, oxidatie en watereliminatie plaats in één doorlopend proces met één reagens (PDC) dat zowel oxidatie- als watereliminatiemiddel is.

4.21. Het verschil tussen de in voorbeeld 5(c) van US 985 en de in EP 840 beschreven werkwijzen voor de verkrijging van drospirenon is dat bij voorbeeld 5(c) van US 985 watereliminatie van 5- β -OH-DRSP plaatsvindt onder invloed van PDC dat direct aan het begin van het hele proces is toegevoegd, en dus in het reactiemengsel aanwezig is voordat 5-

⁴ 3 β ,5-dihydroxy-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethyleen-5 β -17 α -pregnane-21, 17-carbolacton.

β -OH-DRSP is gevormd, terwijl bij de watereliminatiestap die in conclusie 1 van EP 840 onder bescherming is gesteld, pTSA wordt *toegevoegd* aan 5- β -OH-DRSP als uitgangsstof.

4.22. Het technische effect van die verschilmaatregel is dat een verbeterde opbrengst van DRSP wordt verkregen omdat de bijproducten (ZK35096 en ZK95673) die wel worden gevormd in het proces beschreven in voorbeeld 5(c) van US 985 niet of nauwelijks worden gevormd in de werkwijze volgens EP 840, omdat in laatstgenoemde werkwijze het eindproduct DRSP minimaal aan zuur wordt blootgesteld. Dit technische effect wordt met zoveel woorden ook vermeld in het octrooi in par. 17 van de gewijzigde beschrijving: *“Beide Nebenprodukte, das Isolacton und das durch Säureeinwirkung gebildete Ringöffnungsprodukt, werden unter den Reaktionsbedingungen des neuen Verfahrens soweit zurückgedrängt, daß sie nur noch in einer Größenordnung von <0,2% zu beobachten sind.”*

4.23. Uitgaande van het hiervoor genoemde technische effect van de verschilmaatregel, kan het objectieve technische probleem worden geformuleerd als: het vinden van een werkwijze voor de vervaardiging DRSP waarbij een verbeterde opbrengst DRSP wordt verkregen omdat minder bijproducten ontstaan.

4.24. De vraag die derhalve dient te worden beantwoord is, of de gemiddelde vakman, uitgaande van voorbeeld 5(c) en zoekend naar een oplossing van het hiervoor geformuleerde objectieve probleem, zonder inventieve arbeid tot de oplossing volgens het octrooi zou (*‘would’ not ‘could’*) zijn gekomen.

4.25. Naar het oordeel van de rechtbank is dat niet het geval. Voorbeeld 5(c) noch de stand van de techniek bevat een *pointer* die de vakman er toe zou brengen om 5- β -OH-DRSP als uitgangsstof te nemen en daaraan pTSA als watereliminatiemiddel toe te voegen (in een afzonderlijk reactieproces).

4.26. Het betoog van Sandoz c.s. onder verwijzing naar de tweede deskundigenverklaring van prof. dr. M.B. Groen (hierna: Groen)⁵, dat die *pointer* wordt gevonden in de publicatie van Nickisch⁶ omdat de vakman daaruit zou begrijpen dat DRSP gevoelig is voor zuur waardoor bijproducten worden gevormd, faalt. Als de gemiddelde vakman in zijn zoektocht naar een oplossing voor zijn probleem al op Nickisch zou stuiten, die publicatie zou raadplegen en daaruit zou begrijpen dat DRSP gevoelig is voor zuren, dan nog zou hem dat niet tot de oplossing volgens het octrooi leiden. Nickisch bevat immers geen enkele aanwijzing om de oxidatiestap en de watereliminatiestap uit elkaar te halen en zuur toe te voegen aan hydroxy-DRSP als uitgangsstof in de watereliminatiestap. Dit geldt temeer nu Groen tijdens het pleidooi zelf heeft verklaard dat op de prioriteitsdatum voor de vakman niet duidelijk was wat nu precies de oorzaak was van het vormen van de ongewenste bijproducten, terwijl dit evenmin volgt uit US 985.

4.27. Daarbij komt dat als de vakman zou zoeken naar een manier om de werkwijze voor de vervaardiging van drospirenon volgens voorbeeld 5 (c) te verbeteren, er vele

⁵ Productie 23 van Sandoz c.s.: de tweede deskundigenverklaring van prof. dr. M.B. Groen van 10 april 2013.

⁶ Productie 23 van Sandoz c.s. (annex 2 bij de deskundigenverklaring Groen II): K. Nickisch e.a., "Säure-katalysierte Umlagerungen von 15 β ,16 β -Methylen-17 α -Pregnen-21,17-Carbolacton-Derivaten", *Tetrahedron Letters* (1986), p. 5463-5466.

mogelijkheden zijn waaraan de gemiddelde vakman zou kunnen denken, zoals het op zoek gaan naar een reagens om PDC te vervangen, of te wel een stof die zowel oxidatie- als watereliminatiemiddel is. Andere mogelijkheden voor de vakman zouden zijn te zoeken naar andere reactieomstandigheden zoals temperatuur, reactietijd, reagentia, concentraties etc, in alle gevallen om zo het eenvoudige één-pots-proces te behouden. Dat de gemiddelde vakman routinematig tot splitsing van de verschillende reactiestappen zou komen, zoals Sandoz heeft gesteld, is gelet op dat alles, waaronder het evidente voordeel om het één-pots-proces te houden, onvoldoende onderbouwd.

4.28. Voor zover Sandoz c.s. haar bij dagvaarding aangevoerde - maar bij pleidooi niet meer gevoerde - argument, dat EP 840 geen probleem oplost ten opzichte van de stand van de techniek zodat geen sprake kan zijn van een uitvinding, wenste te handhaven, wordt dit verworpen, om de redenen zoals hiervoor in 4.14 en 4.15 uiteengezet. Het voordeel dat geen tot weinig ongewenste bijproducten ontstaan, zoals genoemd in paragraaf 17 van het octrooi, wordt immers bereikt door de onder bescherming gestelde zelfstandig uit te voeren watereliminatiestap.

4.29. Gelet op het voorgaande zal de vordering tot nietigverklaring van het Nederlandse deel van het octrooi worden afgewezen.

proceskosten

4.30. Partijen hebben bij pleidooi bericht dat de redelijke en evenredige kosten van dit geding in conventie en reconventie begroot kunnen worden op in totaal € 125.000,-. De rechtbank ziet aanleiding de proceskosten in conventie te compenseren in die zin dat iedere partij de eigen kosten draagt. Het octrooi wordt weliswaar vernietigd, maar is gelet op de beslissing van de TKB wel in aanzienlijk beperktere vorm in stand gebleven dan het octrooi waartegen Sandoz c.s. haar vorderingen bij dagvaarding heeft gericht. Aldus is Sandoz c.s. noch Bayer te beschouwen als de meest in het ongelijk gestelde partij.

in reconventie

4.31. Sandoz c.s. bestrijdt de gestelde inbreuk op EP 840 uitsluitend met de stelling dat het octrooi nietig is. Gelet op hetgeen de rechtbank in conventie heeft overwogen, faalt het verweer van Sandoz c.s.

4.32. Verder stelt Sandoz c.s. zich op het standpunt dat Bayer geen verbod jegens Sandoz c.s. toekomt omdat Bayer misbruik van recht zou hebben gemaakt als bedoeld in artikel 3:13 van het Burgerlijk Wetboek door de conclusies van EP 840 pas in 2008 te wijzigen, nadat zij kennis had genomen van de octrooiaanvraag van IC (WO 2006/061309, hierna: WO 309), zodanig dat de in die aanvraag beschreven werkwijze die niet viel onder het moederoctrooi alsnog onder het octrooi zou vallen.

4.33. Ook dit verweer faalt. In conventie heeft de rechtbank vastgesteld dat geen sprake is van toegevoegde materie in de zin van artikel 123 lid 2 EOV. Nu geen sprake is van overtreding van dit artikel, dat nu juist de rechtszekerheid en de belangen van derden beoogt te beschermen, kan naar het oordeel van de rechtbank geen sprake zijn van misbruik van recht door de als toelaatbaar geoordeelde wijziging van de conclusies van het octrooi.

4.34. Nu Sandoz c.s. inbreuk op EP 840 niet met andere dan de hiervoor genoemde argumenten heeft betwist, staat die inbreuk vast en kan het in reconventie gevorderde worden toegewezen. De gevorderde dwangsommen zullen zoals verzocht door Sandoz en waartegen door Bayer geen bezwaar is gemaakt worden gematigd en gemaximeerd als in het dictum bepaald. Ter voorkoming van executiegeschillen wordt het gevorderde verbod verduidelijkt waar het ziet op “inbreukmakende producten” tot “DRSP rechtstreeks verkregen door toepassing van de werkwijze volgens conclusie 1”. Bayer heeft evenmin bezwaar gemaakt tegen een uitbreiding van de termijn tot accountantsgecertificeerde opgave van 30 dagen tot 60 dagen, als door Sandoz c.s. verzocht.

4.35. Sandoz c.s. zal als grotendeels in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten van Bayer als bedoeld in artikel 1019h Rv. Naar het oordeel van de rechtbank zijn de kosten die voor Bayer zijn gemoeid met de vorderingen in reconventie verwaarloosbaar te achten omdat Sandoz c.s. de toewijzing van de vorderingen niet heeft bestreden anders dan met haar geldigheidsargumenten uit de conventie en met het argument van misbruik van recht dat zij pas bij conclusie van dupliek in reconventie naar voren heeft gebracht. De rechtbank begroot de proceskosten aan de zijde van Bayer dan ook op nihil.

5. De beslissing

De rechtbank

in conventie

- 5.1. wijst de vorderingen af;
- 5.2. compenseert de kosten in die zin dat iedere partij de eigen kosten draagt;

in reconventie

5.3. veroordeelt Sandoz om zich na betekening van dit vonnis te onthouden van het maken van inbreuk op EP 840 door (onder andere) het in Nederland produceren, aanbieden, verkopen, importeren en/of in voorraad houden van DRSP dat rechtstreeks is verkregen door toepassing van de werkwijze volgens conclusie 1 (hierna aangeduid als ‘inbreukmakende producten’) op straffe van een dwangsom van €50.000,- voor ieder dag dat de veroordeling niet wordt nagekomen, een gedeelte van een dag daaronder begrepen, of - zulks ter keuze van Bayer - € 1.000,- voor ieder product waarmee inbreuk wordt gemaakt, tot een maximum van € 5.000.000,-;

- 5.4. veroordeelt Sandoz om binnen 60 dagen na betekening van dit vonnis aan de advocaat van Bayer een registeraccountsgecertificeerde opgave te verstrekken, van:
- (i) de hoeveelheid verkochte inbreukmakende producten, de daarmee gegenereerde omzet, alsmede de winst die door deze verkopen is gemaakt;
 - (ii) de wijze waarop deze winst is berekend;
 - (iii) de professionele afnemers in Nederland van inbreukmakende producten, met naam en adres van de afnemer, de hoeveelheid inbreukmakende producten die aan de afnemer zijn geleverd, de datum waarop is geleverd, en de verkoopprijs van de inbreukmakende producten;
 - (iv) de hoeveelheid opgeslagen inbreukmakende producten;

op straffe van een dwangsom van € 50.000,- voor iedere dag dat de veroordeling niet wordt nagekomen, een gedeelte van een dag daaronder begrepen;

5.5. veroordeelt Sandoz de door Bayer ten gevolge van de inbreuk geleden schade te vergoeden, nader op te maken bij staat, althans de met de inbreuk genoten winst af te dragen, zulks ter keuze van Bayer;

5.6. veroordeelt Sandoz om binnen zeven kalenderdagen na betekening van dit vonnis alle professionele afnemers in Nederland schriftelijk te verzoeken de geleverde inbreukmakende producten die nog in voorraad worden gehouden te retourneren waaronder ook alle van toepassing zijnde documentatie en materialen, onder verzending van kopieën van het verzoek aan de advocaat van Bayer, op straffe van een dwangsom van € 50.000,- voor iedere dag dat de veroordeling niet wordt nagekomen, een gedeelte van een dag daaronder begrepen;

5.7. veroordeelt Sandoz in de proceskosten, tot aan dit vonnis aan de zijde van Bayer begroot op nihil;

5.8. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

5.9. wijst af het meer of anders gevorderde;

Dit vonnis is gewezen door mr. E.F. Brinkman, mr. R. Kalden en mr. M.P.M. Loos en bij ontstentenis van de voorzitter door de oudste rechter in het openbaar uitgesproken op 19 juni 2013.