

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel
Zittingsplaats Den Haag

Vonnis van 18 juni 2025

in de zaak met zaaknummer / rolnummer: C/09/654970 / HA ZA 23-903 van

1. de rechtspersoon
ACCORD HEALTHCARE LTD.,
gevestigd te North Harrow, Middlesex, Verenigd Koninkrijk,
2. de rechtspersoon
ACCORD HEALTHCARE B.V.,
gevestigd te Utrecht,
eiseressen,
advocaat: mr. M.G.R. van Gardingen te Amsterdam,

tegen

1. de vennootschap naar vreemd recht
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA,
gevestigd te Oakland, California, Verenigde Staten van Amerika,
2. de vennootschap naar vreemd recht
ASTELLAS PHARMA INC.,
gevestigd te Tokyo, Japan,
gedaagden,
advocaat: mr. F.W.E. Eijsvogels te Amsterdam,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer C/09/654975 / HA ZA 23-904 van

de vennootschap naar vreemd recht
SANDOZ AG,
gevestigd te Basel, Zwitserland,
eiseres,
advocaat: mr. D.F. de Lange te Amsterdam,

tegen

1. de vennootschap naar vreemd recht
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA,
gevestigd te Oakland, California, Verenigde Staten van Amerika,
2. de vennootschap naar vreemd recht
ASTELLAS PHARMA INC.,
gevestigd te Tokyo, Japan,
gedaagden,
advocaat: mr. F.W.E. Eijsvogels te Amsterdam.

Partijen zullen hierna afzonderlijk Accord Ltd, Accord NL (hierna gezamenlijk aan te duiden als: Accord), Sandoz, The Regents en Astellas Inc. (hierna - ook in het dictum - gezamenlijk aan te duiden als: Astellas) genoemd worden. Voor Accord en Sandoz (zij zullen hierna gezamenlijk - ook in het dictum - worden aangeduid als: de generieken) is de zaak inhoudelijk behandeld door mr. Van Gardingen voornoemd en mrs. B.J. Mooij en R. Rijpkema, advocaten te Amsterdam. Voor Astellas is opgetreden de advocaat voornoemd en mrs. T.M. Blomme, D.W.R. Henderickx en I.M. ten Brink, advocaten te Amsterdam, met bijstand van dr. J.H.J. den Hartog, Europees octrooigemachtigde.

1. De procedure in de zaak 23-903

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 9 juni 2023 waarbij aan Accord verlof is verleend te procederen volgens het Versneld Regime in Octrooizaken;
- de dagvaarding van 16 juni 2023;
- de akte houdende overlegging producties van 18 oktober 2023 met producties EP01 t/m EP22;
- de conclusie van antwoord van 27 december 2023 met producties GP01 t/m GP15;
- de akte houdende overlegging nadere producties van Accord van 1 mei 2024 met producties EP23 t/m EP27;
- de akte houdende nadere producties van Astellas van 1 mei 2024 met producties GP16 t/m GP19;
- de brief van mr. Eijsvogels van 2 mei 2024 waarin hij namens Astellas bezwaar maakt tegen de producties EP23 en EP24, zijnde deskundigenverklaringen van Westwell en Hickson uit de Engelse procedure, omdat de omvang daarvan de in artikel 6.2 van het VRO-reglement 2023 neergelegde woordenlimiet ruimschoots zou overschrijden;
- de reactie van mr. Van Gardingen namens Accord bij brief van dezelfde datum;
- de brief van mr. Eijsvogels van 3 mei 2024 met een reactie daar weer op;
- de e-mail van de griffier van de rechtbank aan de advocaten van Accord van 3 mei 2024 waarbij zij in de gelegenheid worden gesteld die middag nog een laatste reactie te geven op de brief van Astellas van 3 mei 2024 met de mededeling dat daarna op het bezwaar wordt beslist (en er geen nadere reacties meer gewenst zijn noch in de beoordeling worden betrokken);
- de reactie namens Accord bij brief van 3 mei 2024;
- de nadere reactie van mr. Eijsvogels van 3 mei 2024 18.05 uur;
- de e-mail van de rechtbank aan partijen van 6 mei 2024 met de mededeling aan partijen dat indachtig de eerder gegeven instructie geen rekening wordt gehouden met de nadere reactie van mr. Eijsvogels van 3 mei 2024 18.05 uur;
- de beslissing van de rechtbank van 6 mei 2024 inhoudende dat het bezwaar wordt geweigerd maar dat Astellas gezien de omvang van de twee verklaringen en in zoverre in afwijking van 6.3 VRO-reglement, op elke verklaring met een verklaring van maximaal 1800 woorden in plaats van de gebruikelijke 900 woorden kan reageren;
- de akte houdende overlegging reactieve producties van Accord van 29 mei 2024 met producties EP28 t/m EP30;
- de akte houdende overlegging reactieve producties van Accord van 29 mei 2024 met producties EP31 t/m EP33;
- de akte houdende overlegging reactieve producties van Astellas van 29 mei 2024 met producties GP20 t/m GP22;

-
- de akte houdende overlegging aanvullende productie van Astellas van 17 juni 2024 met productie GP23;
 - de gezamenlijke pleitnotities van Accord/Sandoz;
 - de pleitnotities van Astellas;
 - de reactie van Astellas op de gezamenlijke pleitnota van Accord/Sandoz.

1.2. Op 28 juni 2024 heeft de mondelinge behandeling plaatsgevonden in hybride vorm, waarbij een deel van de aanwezigen in de zittingszaal aanwezig was en een deel heeft deelgenomen via een videoverbinding (MCU). De rechtbank heeft vragen gesteld en vervolgens hebben partijen gere- en dupliceerd, Accord aan de hand van een overgelegde op schrift gestelde closing / repliek, waarin doorgehaald paragraaf 2 behoudens de eerste alinea, paragrafen 3-5, paragraaf 7 laatste alinea (behoudens de eerste zin daarvan), paragraaf 10, laatste zin, paragrafen 19 en 20, paragrafen 27 en 28, paragraaf 31 behoudens de eerste twee zinnen, paragraaf 36 behoudens de eerste drie zinnen, paragraaf 38 waar het de nota bene-opmerking betreft, het citaat bij paragraaf 47 en paragraaf 56, welke niet zijn gepleit.

1.3. Vonnis is nader bepaald op heden.

2. De procedure in de zaak 23-904

2.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 9 juni 2023 waarbij aan Sandoz verlof is verleend te procederen volgens het Versneld Regime in Octrooizaken;
- de dagvaarding van 16 juni 2023;
- de akte houdende overlegging producties van 18 oktober 2023 met producties EP01 t/m EP30;
- de conclusie van antwoord van 27 december 2023 met producties GP01 t/m GP15;
- de akte houdende overlegging nadere producties van Sandoz van 1 mei 2024 met producties EP31 t/m EP36;
- de akte houdende nadere producties van Astellas van 1 mei 2024 met producties GP16 t/m GP19;
- de brief van mr. Eijsvogels van 2 mei 2024 waarin hij namens Astellas bezwaar maakt tegen de producties EP31 en EP32, zijnde deskundigenverklaringen van Westwell en Hickson uit de Engelse procedure, omdat de omvang daarvan de in artikel 6.2 van het VRO-reglement 2023 neergelegde woordenlimiet ruimschoots zou overschrijden;
- de reactie van mr. Van Gardingen namens Sandoz bij brief van dezelfde datum;
- de brief van mr. Eijsvogels van 3 mei 2024 met een reactie daar weer op;
- de e-mail van de griffier van de rechtbank aan de advocaten van Sandoz van 3 mei 2024 waarbij zij in de gelegenheid worden gesteld die middag nog een laatste reactie te geven op de brief van Astellas van 3 mei 2024 met de mededeling dat daarna op het bezwaar wordt beslist (en er geen nadere reacties meer gewenst zijn noch in de beoordeling worden betrokken);
- de reactie namens Sandoz bij brief van 3 mei 2024;
- de nadere reactie van mr. Eijsvogels van 3 mei 2024 18.05 uur;
- de e-mail van de rechtbank aan partijen van 6 mei 2024 met de mededeling aan partijen dat indachtig de eerder gegeven instructie geen rekening wordt gehouden met de nadere reactie van mr. Eijsvogels van 3 mei 2024 18.05 uur;

-
- de beslissing van de rechtbank van 6 mei 2024 inhoudende dat het bezwaar wordt geweigerd maar dat Astellas gezien de omvang van de twee verklaringen en in zoverre in afwijking van 6.3 VRO-reglement, op elke verklaring met een verklaring van maximaal 1800 woorden in plaats van de gebruikelijke 900 woorden kunnen reageren;
 - de akte houdende overlegging reactieve producties van Sandoz van 29 mei 2024 met producties EP37 t/m EP39;
 - de akte houdende overlegging reactieve producties van Sandoz van 29 mei 2024 met producties EP40 t/m EP42;
 - de akte houdende overlegging reactieve producties van Astellas van 29 mei 2024 met producties GP20 t/m GP22;
 - de akte houdende overlegging aanvullende productie van Astellas van 17 juni 2024 met productie GP23;
 - de gezamenlijke pleitnotities van Accord/Sandoz;
 - de pleitnotities van Astellas;
 - de reactie van Astellas op de gezamenlijke pleitnota van Accord/Sandoz.

2.2. Op 28 juni 2024 heeft de mondelinge behandeling plaatsgevonden in hybride vorm, waarbij een deel van de aanwezigen in de zittingszaal aanwezig was en een deel heeft deelgenomen via een videoverbinding (MCU). De rechtbank heeft vragen gesteld en vervolgens hebben partijen gere- en dupliceerd, Sandoz aan de hand van een overgelegde op schrift gestelde closing / repliek, waarin doorgehaald paragraaf 2 behoudens de eerste alinea, paragrafen 3-5, paragraaf 7 laatste alinea (behoudens de eerste zin daarvan), paragraaf 10, laatste zin, paragrafen 19 en 20, paragrafen 27 en 28, paragraaf 31 behoudens de eerste twee zinnen, paragraaf 36 behoudens de eerste drie zinnen, paragraaf 38 waar het de nota bene-opmerking betreft, het citaat bij paragraaf 47 en paragraaf 56, welke niet zijn gepleit.

2.3. Vonnis is nader bepaald op heden.

3. De feiten in beide zaken

3.1. Accord Ltd maakt onderdeel uit van de Accord Healthcare groep, die zich richt op de ontwikkeling, productie en distributie van met name generieke geneesmiddelen. Accord NL levert de Accord-producten aan de Nederlandse markt.

3.2. Sandoz is actief in de generieke farmaceutische industrie. Zij maakt onderdeel uit van de Novartis-groep, een wereldwijd opererende groep van ondernemingen die actief is op het gebied van zowel innovatieve als generieke geneesmiddelen.

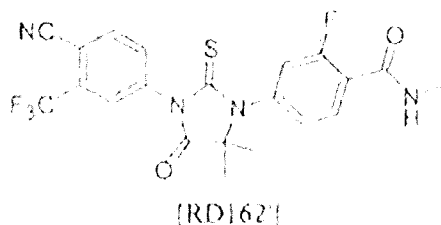
3.3. The Regents is houdster van Europees octrooi 1 893 196 B2 (hierna ook: EP 196), met de titel '*Diarylhydanoïn compound*' (waarvan de Nederlandse vertaling luidt 'diarylhydantoïne verbindingen') en het bijbehorende aanvullende beschermingscertificaat 300632 (hierna: het ABC). EP 196 is verleend op 18 januari 2012 op een internationale aanvraag van 29 maart 2006, met nummer PCT/US2006/011417 (hierna: de (oorspronkelijke) PCT-aanvraag) gepubliceerd op 23 november 2006 als WO 2006/124118 A1 (hierna: WO 118). Daarbij is een beroep op prioriteit gedaan van US 680835 P van 13 mei 2005 (hierna: P1), US 750351 P van 15 december 2005 (hierna: P2) en US 756552 P van 6 januari 2006 (hierna: P3). EP 196 is het primaire octrooi op (het gebruik van) enzalutamide: het claimt de stof enzalutamide als zodanig, naast het medisch gebruik

daarvan. Het ABC, dat van kracht wordt op 29 maart 2026, beschermt enzalutamide, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, en expireert op 24 juni 2028.

3.4. De oorspronkelijke aanvraag van EP 196 bevatte 52 conclusies, waarbij conclusie 1 een Markush formule claimt. Om tegemoet te komen aan de bezwaren van de Examining Division heeft The Regents de conclusies beperkt tot één specifieke stof, te weten RD162' / enzalutamide. Op basis van die beperking werd het octrooi verleend. Tegen de verlening van het octrooi is oppositie ingesteld. Kort voor de *oral hearings* heeft de opposant het verzoek voor een mondelinge behandeling ingetrokken. De zitting is daardoor geannuleerd en de oppositieprocedure is schriftelijk voortgezet. Het octrooi is in oppositie marginaal gewijzigd. De enige wijziging was het verwijderen van de term 'surgery' uit conclusies 2 en 5, in reactie op een toegevoegde materie bezwaar van de Oppositie Afdeling. Tegen de beslissing van de Oppositie Afdeling is geen beroep ingesteld. De stand van de techniek waarin in deze procedure een beroep op wordt gedaan, was geen onderdeel van de oppositieprocedure en dus niet eerder meegenomen in de beoordeling van de geldigheid van het octrooi.

3.5. EP 196 bevat één onafhankelijke conclusie (conclusie 1) en daarvan afhankelijke conclusies (2 t/m 18). In de oorspronkelijke Engelse taal luiden die als volgt:

1. A compound having the formula



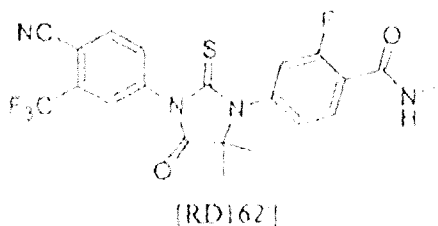
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of the human or animal body by therapy.
3. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in a method of treating a hyperproliferative disorder.
4. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
5. A pharmaceutical composition according to claim 4 for use in the treatment of the human or animal body by therapy.
6. A pharmaceutical composition according to claim 4, for use in a method for treating a hyperproliferative disorder.
7. The composition of claim 6, wherein the composition is administered at a dosage of the compound in the range of
 - (a) from about 0.001 mg per kg body weight per day to about 100 mg per kg body weight per day, or
 - (b) from about 0.01 mg per kg body weight per day to about 100 mg per kg body weight per day, or
 - (c) from about 0.1 mg per kg body weight per day to about 10 mg per kg body weight per day.
8. The composition of claim 6, wherein the composition is administered at a dosage of the compound of about 1 mg per kg body weight per day.
9. The compound of claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or the composition of claim 6, wherein the hyperproliferative disorder is hormone refractory prostate cancer.

10. The compound of claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or the composition of claim 6, wherein the hyperproliferative disorder is prostate cancer.
11. The composition of claim 6, wherein the composition is administered by intravenous injection, by injection into tissue, intraperitoneally, orally, or nasally.
12. The composition of claim 6, wherein the composition has a form selected from the group consisting of a solution, dispersion, suspension, powder, capsule, tablet, pill, time release capsule, time release tablet, and time release pill.
13. A composition according to any one of claims 4 to 6, wherein the carrier is a liquid and the compound is dissolved in the liquid.
14. A composition according to any one of claims 4 to 6, wherein the carrier is a solvent.
15. Use of a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutical composition as defined in any one of claims 4, 7, 8 or 11 to 14 in the manufacture of a medicament for use in a method of treating a hyperproliferative disorder.
16. Use according to claim 15, wherein the hyperproliferative disorder is prostate cancer.
17. Use according to claim 15, wherein the hyperproliferative disorder is hormone refractory prostate cancer.
18. Use according to claim 15, wherein the hyperproliferative disorder is hormone sensitive prostate cancer.

3.6. In de onbestreden Nederlandse vertaling luiden de conclusies van EP 508 als volgt:

1. Verbinding met de formule



- of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
2. Verbinding volgens conclusie 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan voor gebruik bij de behandeling van het menselijke of dierlijke lichaam door middel van therapie.
3. Verbinding volgens conclusie 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan voor gebruik in een werkwijze voor de behandeling van een hyperproliferatieve stoornis.
4. Farmaceutisch preparaat dat een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens conclusie 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan en een farmaceutisch aanvaardbare drager of verdunningsmiddel omvat.
5. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 4 voor gebruik bij de behandeling van het menselijke of dierlijke lichaam door middel van therapie.
6. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 4 voor gebruik in een werkwijze voor de behandeling van een hyperproliferatieve stoornis.
7. Preparaat volgens conclusie 6, waarbij het preparaat wordt toegediend met een dosering van de verbinding in het traject van
 - (a) ongeveer 0.001 mg per kg lichaamsgewicht per dag tot ongeveer 100 mg per kg lichaamsgewicht per dag, of
 - (b) ongeveer 0.01 mg per kg lichaamsgewicht per dag tot ongeveer 100 mg per kg lichaamsgewicht per dag, of
 - (c) ongeveer 0.1 mg per kg lichaamsgewicht per dag tot ongeveer 10 mg per kg lichaamsgewicht per dag.
8. Preparaat volgens conclusie 6, waarbij het preparaat wordt toegediend met een dosering van de verbinding van ongeveer 1 mg per kg lichaamsgewicht per dag.
9. Verbinding volgens conclusie 3 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan of preparaat volgens conclusie 6, waarbij de hyperproliferatieve stoornis hormoonresistente prostaatkanker is.
10. Verbinding volgens conclusie 3 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan of preparaat volgens conclusie 6, waarbij de hyperproliferatieve stoornis prostaatkanker is.

11. Preparaat volgens conclusie 6, waarbij het preparaat door middel van intraveneuze injectie, door middel van injectie in weefsel, intraperitoneaal, oraal of nasaal wordt toegediend.
12. Preparaat volgens conclusie 6, waarbij het preparaat een vorm heeft gekozen uit de groep bestaande uit een oplossing, dispersie, suspensie, poeder, capsule, tablet, pil, capsule met vertraagde afgifte, tablet met vertraagde afgifte en pil met vertraagde afgifte.
13. Preparaat volgens één van de conclusies 4 tot 6, waarbij de drager een vloeistof is en de verbinding opgelost is in de vloeistof.
14. Preparaat volgens één van de conclusies 4 tot 6, waarbij de drager een oplosmiddel is.
15. Gebruik van een verbinding volgens conclusie 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan of een farmaceutisch preparaat zoals gedefinieerd in één van de conclusies 4, 7, 8 of 11 tot 14 bij de bereiding van een geneesmiddel voor gebruik in een werkwijze voor de behandeling van een hyperproliferatieve stoornis.
16. Gebruik volgens conclusie 15, waarbij de hyperproliferatieve stoornis prostaatkanker is.
17. Gebruik volgens conclusie 15, waarbij de hyperproliferatieve stoornis hormoonresistente prostaatkanker is.
18. Gebruik volgens conclusie 15, waarbij de hyperproliferatieve stoornis hormoongevoelige prostaatkanker is.

3.7. In de beschrijving van het octrooi is - voor zover hier van belang - het volgende opgenomen:

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to a diarylhydantoin compound and methods for synthesizing them and using them in the treatment of hormone refractory prostate cancer.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Prostate cancer is the most common incidence of cancer and the second leading cause of cancer death in Western men. When the cancer is confined locally, the disease can be cured by surgery or radiation. However, 30% of such cancer relapses with distant metastatic disease and others have advanced disease at diagnoses. Advanced disease is treated by castration and/or administration of antiandrogens, the so-called androgen deprivation therapy. Castration lowers the circulating levels of androgens and reduces the activity of androgen receptor (AR). Administration of antiandrogens blocks AR function by competing away androgen binding, therefore, reducing the AR activity. Although initially effective, these treatments quickly fail and the cancer becomes hormone refractory.

[0003] Recently, overexpression of AR has been identified and validated as a cause of hormone refractory prostate cancer. See Chen, C.D., Welsbie, D.S., Tran, C., Baek, S.H., Chen, R., Vessella, R., Rosenfeld, M.G., and Sawyers, C.L., Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy, Nat. Med. 10: 33-39, 2004. Overexpression of AR is sufficient to cause progression from hormone sensitive to hormone refractory prostate cancer, suggesting that better AR inhibitors than the current drugs can slow the progression of prostate cancer. It was demonstrated that AR and its ligand binding are necessary for growth of hormone refractory prostate cancer, indicating that AR is still a target for this disease. It was also demonstrated that overexpression of AR converts anti-androgens from antagonists to agonists in hormone refractory prostate cancer (an AR antagonist inhibits AR activity and an AR agonist stimulates AR activity). Data from this work explains why castration and anti-androgens fail to prevent prostate cancer progression and reveals unrecognized properties of hormone refractory prostate cancer.

[0004] Bicalutamide (brand name: Casodex) is the most commonly used anti-androgen. While it has an inhibitory effect on AR in hormone sensitive prostate cancer, it fails to suppress AR when cancer becomes hormone refractory. Two weaknesses of current antiandrogens are blamed for the failure to prevent prostate cancer progression from the

hormone sensitive stage to the hormone refractory disease and to effectively treat hormone refractory prostate cancer. One is their weak antagonistic activities and the other is their strong agonistic activities when AR is overexpressed in hormone refractory prostate cancer. Therefore, better AR inhibitors with more potent antagonistic activities and minimal agonistic activities are needed to delay disease progression and to treat the fatal hormone refractory prostate cancer.

[0005] Nonsteroidal anti-androgens, such as bicalutamide, have been preferred over steroidal compounds for prostate cancer because they are more selective and have fewer side effects. This class of compounds has been described in many patents such as U.S. Patent Number 4,097,578, U.S. Pat. No. 5,411,981, U.S. Pat. No. 5,705,654, PCT International Applications WO 97/00071 and WO 00/17163, and U.S. Published Patent Application Number 2004/0009969.

[0006] U.S. Patent No. 5,434,176 includes broad claims which encompass a very large number of compounds, but synthetic routes are only presented for a small fraction of these compounds and pharmacological data are only presented for two of them, and one skilled in the art could not readily envision other specific compounds.

[0007] Because the mechanism of hormone refractory prostate cancer was not known, there was no biological system to test these compounds described in these patents for their effect on hormone refractory prostate cancer. Particularly, the ability of AR overexpression in hormone refractory prostate cancer to switch inhibitors from antagonist, to agonists was not recognized. Some new properties of hormone refractory prostate cancer are reported in PCT applications US04/42221 and US05/05529. PCT International Application US05/05529 presented a methodology for identifying androgen receptor antagonist and agonist characteristics of compounds. However, for each compound produced, the time consuming process of determining the antagonist and agonist characteristics of a compound must be determined. That is, there is no method to accurately predict characteristics relevant to treating prostate cancer from the chemical structure of a compound alone.

WO 2006/028226 describes imidazolidine derivatives that have a substituted alkyl group at a 3-position, which show an anti-androgen activity.

EP 0580459 describes substituted phenylimidazolidine compounds and their use as medicaments.

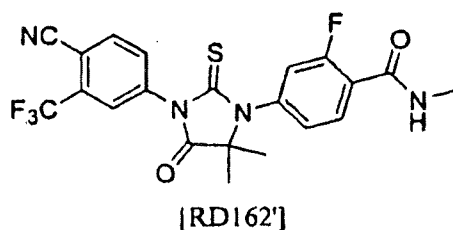
[0008] There is a need for new thiohydantoin compounds having desirable pharmacological properties, and synthetic pathways for preparing them. Because activities are sensitive to small structural changes, one compound may be effective in treating prostate cancer, whereas a second compound may be ineffective, even if it differs from the first compound only slightly, say by the replacement of a single substituent.

[0009] Identification of compounds which have high potency to antagonize the androgen activity, and which have minimal agonistic activity should overcome hormone refractory prostate cancer (HRPC) and avoid or slow down the progression of hormone sensitive prostate cancer (HSPC). Therefore, there is a need in the art for the identification of selective modulators of the androgen receptor, such as modulators which are non-steroidal, non-toxic, and tissue selective.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0010] The invention provides a compound having strong antagonistic activity with minimal agonistic activity against AR. This compound inhibits the growth of hormone refractory prostate cancer.

[0011] The invention includes a compound having the formula



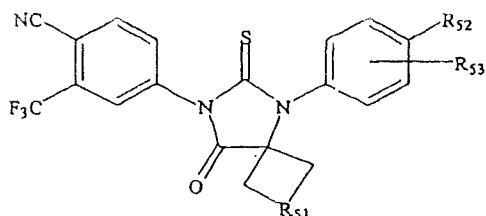
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0012] The invention also provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the preceding compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

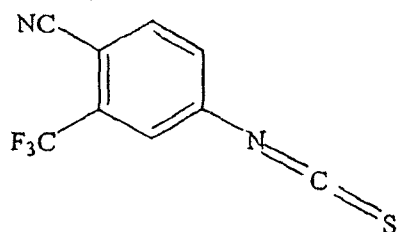
[0013] The invention encompasses the pharmaceutical composition for use in a method for treating a hyperproliferative disorder comprising administering such a pharmaceutical composition to a subject in need of such treatment, thereby treating the hyperproliferative disorder. The hyperproliferative disorder may be hormone refractory prostate cancer. The dosage may be in the range of from about 0.001 mg per kg body weight per day to about 100 mg per kg body weight per day, about 0.01 mg per kg body weight per day to about 100 mg per kg body weight per day, about 0.1 mg per kg body weight per day to about 10 mg per kg body weight per day, or about 1 mg per kg body weight per day.

[0014] The compound may be administered by intravenous injection, by injection into tissue, intraperitoneally, orally, or nasally. The composition may have a form selected from the group consisting of a solution, dispersion, suspension, powder, capsule, tablet, pill, time release capsule, time release tablet, and time release pill.

[0015] Also described is a method of synthesizing a diaryl compound of formula:

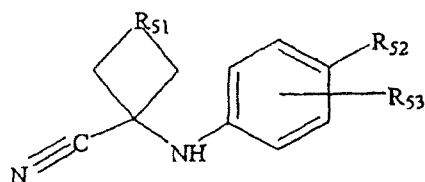


comprising mixing Compound I



Compound I

with Compound II



Compound II

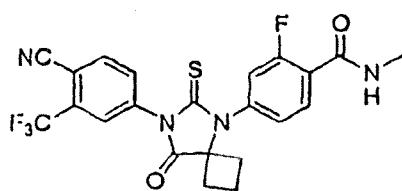
in a first polar solvent to form a mixture, heating the mixture, adding a second polar solvent, the same as or different from the first polar solvent, and an aqueous acid to the mixture, refluxing the mixture, cooling the mixture and combining with water, and separating the diaryl compound from the mixture, wherein R51 comprises an alkyl chain of from 1 to 4 carbon atoms, R52 is selected from the group consisting of cyano, hydroxy, methylcarbamoyl, methylcarbamoyl-substituted alkyl, methylsulfonylcarbamoyl-substituted alkyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, methylsulfonyloxymethyl,

methoxycarbonyl, 3-cyano-4-trifluoromethylphenylcarbamoyl, carbamoyl-substituted alkyl, carboxymethyl, methoxycarbonylmethyl, methanesulfonyl, 4-cyano-3-trifluoromethylphenylcarbamoyl-substituted alkyl, carboxy-substituted alkyl.

4-methanesulfonyl-1-piperazinyl, piperazinyl, hydroxyethylcarbamoyl-substituted alkyl, and hydroxyethoxycarbonyl-substituted alkyl, and R53 is selected from the group consisting of F and H.

[0016] R51 may comprise an alkyl chain of from 1 to 2 carbon atoms. R52 may be selected from the group consisting of carbamoyl and methylcarbamoyl, and R53 may be F.

[0017] Methods of synthesizing a compound of formula are also described



[RD162]

comprising mixing 4-isothiocyanato-2-trifluoromethylbenzonitrile and N-methyl-4-(1-cyanocyclobutylamino)-2-fluorobenzamide in dimethylformamide to form a first mixture, heating the first mixture to form a second mixture, adding alcohol and acid to the second mixture to form a third mixture, refluxing the third mixture to form a fourth mixture, cooling the fourth mixture, combining the fourth mixture with water and extracting an organic layer, isolating the compound from the organic layer.

[0018] Likewise, a method of synthesizing RD162 is described comprising mixing N-Methyl-2-fluoro-4-(1,1-dimethylcyanomethyl) aminobenzamide and 4-Isothiocyanato-2-trifluoromethylbenzonitrile in DMF and heating to form a first mixture, and processing as above.

[0019] The compound of the invention has substantial androgen receptor antagonist activity and no substantial agonist activity on hormone refractory prostate cancer cells.

[0020] Also described herein is a method comprising providing the compound of the invention, measuring inhibition of androgen receptor activity for the compound and determining if the inhibition is above a first predetermined level, measuring stimulation of androgen receptor activity in hormone refractory cancer cells for the compound and determining if the stimulation is below a second predetermined level, and selecting the compound if the inhibition is above the first predetermined level and the stimulation is below the second predetermined level. The predetermined levels may be those of bicalutamide. The step of measuring inhibition may comprise measuring inhibitory concentration (IC50) in an AR response reporter system or a prostate specific antigen secreting system. The step of measuring stimulation may comprise measuring fold induction by increasing concentrations in an AR response reporter system or a prostate specific antigen secreting system. The method of measuring inhibition and/or stimulation may comprise measuring an effect of the compound on tumor growth in an animal.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

(...)

[0043] Figure 21 is a graph presenting PSA absorbance associated with LN-AR cells treated with various concentrations of RD 162, RD162', RD162'', and RD170 and vehicle solution.

(...)

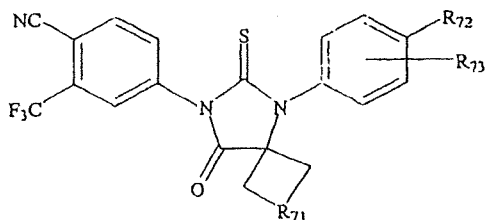
DETAILED DESCRIPTION

[0052] Embodiments of the invention are discussed in detail below. In describing embodiments, specific terminology is employed for the sake of clarity. However, the invention is not intended to be limited to the specific terminology so

selected.

Synthesis of Diarylthiohydantoin Compounds

[0053] The synthesis of diarylthiohydantoin compounds having the formula is described:



with R71 including an alkyl chain of from 1 to 4 carbon atoms. For example, R72 can be carbamoyl, e.g., $-(CO)NH_2$, or methylcarbamoyl, e.g., $-(CO)NHCH_3$. An amide group bonded at the carbon atom of the carbonyl to another structure is termed a carbamoyl substituent. For example, R73 can be a fluorine or a hydrogen atom. That is, a fluorine atom can be attached to any one of the carbons of the right-hand aryl ring which are not bonded to the R72 substituent or the nitrogen atom. Alternatively, no fluorine atom can be attached to the carbons of the right hand aryl ring which are not bonded to the R72 substituent or the nitrogen atom. For example, a hydrogen atom can be attached to each of the carbons of the right-hand aryl ring which are not bonded to the R72 substituent or the nitrogen atom.

[0054] A list of several reference compounds is presented in Tables 5 - 11. The compound of the invention ([RD162]) is presented in Table 5. The compounds are grouped into tiers, with Tier 1 to Tier 3 compounds being expected to be superior to bicalutamide for the treatment of prostate cancer, Tier 4 compounds being comparable to bicalutamide in effectiveness, and Tier 5 and Tier 6 compounds being worse than bicalutamide for the treatment of prostate cancer. A more detained description of the protocol used to rank the compounds into tiers is presented below.

(...)

Example 52 [RD162]

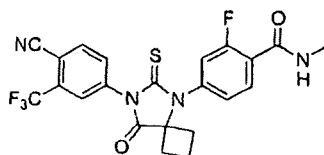
[0184] Thionyl chloride (2.38 g, 20 mmol) was added slowly to a solution of 2-fluoro-4-nitrobenzoic acid (2.97 g, 16 mmol) in DMF (50 ml) cooled at $-5^{\circ}C$. The mixture was stirred for an additional 1 hour at $-5^{\circ}C$. Methylamine (0.62 g, 20 mmol; freshly distilled from its 40% aqueous solution) was added to the reaction medium. The second mixture was stirred for an additional 1 hour. Ethyl acetate (300 ml) was added to the mixture, which was washed with brine (3 x 150 ml). The organic layer was dried over $MgSO_4$, and concentrated to yield *N*-methyl-2-fluoro-4-nitrobenzamide (52a) (2.89 g, 14.6 mmol, 91%) as a yellow solid. 1H NMR (Acetone d_6 , 400 MHz) δ 3.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 6.31 (dd, $J = 13.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H).

[0185] A mixture of *N*-methyl-2-fluoro-4-nitrobenzamide (52a) (2.89 g, 14.6 mmol) and iron (5.04 g, 90 mmol) in ethyl acetate (40 ml) and acetic acid (40 ml) was refluxed for 1 hour. The solid particles were filtered off. The filtrate was washed with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over $MgSO_4$, concentrated and chromatographed (dichloromethane:acetone, 95:5) to yield *N*-methyl-2-fluoro-4-aminobenzamide (52b) (2.3 g, 13.7 mmol, 94%) as an off-white solid. 1H NMR (acetone- d_6 , 400 MHz) δ 2.86 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 5.50 (bs, 2H), 6.37 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.06 (bs, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (acetone- d_6 , 100 MHz) δ 25.8, 99.6 (d, $J = 13.8$ Hz), 109.2 (d, $J = 12.8$ Hz), 110.0 (d, $J = 1.6$ Hz), 132.5 (d, $J = 4.8$ Hz), 153.5 (d, $J = 12.6$ Hz), 162.2 (d, $J = 242.5$ Hz), 164.0 (d, $J = 3.1$ Hz).

[0186] Sodium cyanide (1.47 g, 30 mmol) was added to a mixture of *N*-methyl-2-fluoro-4-aminobenzamide (52b) (1.68 g, 10 mmol) and cyclobutanone (1.4 g, 20 mmol) in 90% acetic acid (20 ml). The reaction mixture was stirred at $80^{\circ}C$ for 24 hours. The mixture was washed with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over

magnesium sulfate and concentrated to dryness under vacuum. The solid was washed with a 50:50 mixture of ethyl ether and hexane (10 ml) to remove cyclobutanone cyanohydrin to afford after filtration *N*-methyl-4-(1-cyanocyclobutylamino)-2-fluorobenzamide (52c) (2.19 g, 8.87 mmol, 89%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.87-1.95 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 4.68 (bs, 1H), 6.29 (dd, *J* = 14.3, 1.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.7, 26.7, 33.9, 49.4, 100.2 (d, *J* = 29.5 Hz), 110.6, 111.0 (d, *J* = 11.8 Hz), 133.1 (d, *J* = 4.2 Hz), 148.4 (d, *J* = 12.0 Hz), 162.0 (d, *J* = 244.1 Hz), 164.4 (d, *J* = 3.6 Hz).

[0187] A mixture of 4-isothiocyanato-2-trifluoromethylbenzonitrile (1a) (2.16 g, 9.47 mmol) and *N*-methyl-4-(1-cyanocyclobutylamino)-2-fluorobenzamide (52c) (1.303 g, 5.27 mmol) in DMF (20 ml) was heated under microwave irradiation at 80°C for 16 hours. To this mixture was added methanol (50 ml) and aq. 2N HCl (20 ml). The second mixture was refluxed for 3 hours. After being cooled to room temperature, the reaction mixture was poured into cold water (100 ml) and extracted with ethyl acetate (150 ml). The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated and chromatographed (dichloromethane:acetone, 95:5) to yield *N*-methyl-4-[7-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluorobenzamide (52d) [RD162] (1.43 g, 3.0 mmol, 57%), the structure of which is illustrated in Formula 28, as a yellow powder.



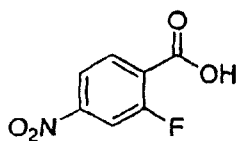
Formula 28

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.65-1.75 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 2H), 3.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 6.75 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.6, 27.0, 31.7, 67.4, 110.3, 114.8, 118.2, 118.5, 121.9 (q, *J* = 272.7 Hz), 126.6, 127.0 (q, *J* = 4.8 Hz), 132.1, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 133.8, 135.3, 136.8, 139.1 (d, *J* = 10.9 Hz), 160.5 (d, *J* = 249.1 Hz), 162.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 174.3, 179.8; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ -111.13, -62.58.

(...)

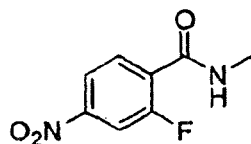
Example 56 [RD162']

[0195] In the following, air or moisture sensitive reactions were conducted under argon atmosphere using oven-dried glassware and standard syringe/septa techniques. The reactions were monitored with a SiO₂ TLC plate under UV light (254 nm) followed by visualization with a *p*-anisaldehyde or ninhydrin staining solution. Column chromatography was performed on silica gel 60. ¹H NMR spectra were measured at 400 MHz in CDCl₃ unless stated otherwise and data were reported as follows in ppm (δ) from the internal standard (TMS, 0.0 ppm): chemical shift (multiplicity, integration, coupling constant in Hz).



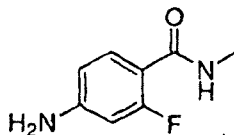
Formula 37

[0196] Periodic acid (1.69 g, 7.41 mmol) was dissolved in acetonitrile (25 mL) by vigorous stirring, and then chromium trioxide (0.16 g, 1.60 mmol) was dissolved into the solution. 2-Fluoro-4-nitrotoluene (0.33 g, 2.13 mmol) was added to the above solution with stirring. A white precipitate formed immediately with exothermic reaction. After 1 h of stirring, the supernatant liquid of the reaction mixture was decanted to a flask, and the solvent was removed by evaporation. The residues were extracted with methylene chloride (2x30 mL) and water (2330 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , and concentrated to give 2-Fluoro-4-nitrobenzoic acid (Formula 37) (0.32 mg, 81%) as a white solid. ^1H NMR δ 8.06 (ddd, 1 H, $J=9.9$, 2.2 and 0.3), 8.13 (ddd, 1 H, $J=8.6$, 2.2 and 0.9), 8.25 (ddd, 1 H, $J=8.6$, 7.0 and 0.3).



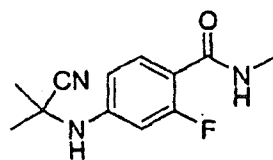
Formula 38

[0197] Thionyl chloride (0.15 g, 1.30 mmol) was added slowly to a solution of 2-fluoro-4-nitrobenzoic acid (Formula 37) (0.20 g, 1.10 mmol) in DMF (5 mL) cooled at -5°C . The mixture was stirred for an additional 1 hour at -5°C . Excess methylamine (freshly distilled from its 40% aqueous solution) was added to the reaction medium. The second mixture was stirred for an additional 1 hour. Ethyl acetate (50 mL) was added to the mixture, which was washed with brine (2 x 50 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , and concentrated to yield *N*-Methyl-2-fluoro-4-nitrobenzamide (Formula 38) (0.18 g, 85%) as a yellowish solid. ^1H NMR (acetone- d_6) δ 3.05 (d, 3 H, $J=4.3$), 6.31 (dd, 1 H, $J=13.5$ and 2.1), 6.40 (dd, 1 H, $J=8.6$ and 2.1), 7.64 (dd, 1 H, $J=8.6$ and 8.6).



Formula 39

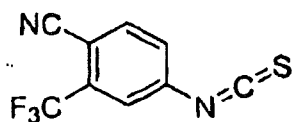
[0198] A mixture of *N*-Methyl-2-fluoro-4-nitrobenzamide (Formula 38) (0.18 g, 0.91 mmol) and iron (0.31 g, 5.60 mmol) in ethyl acetate (5 mL) and acetic acid (5 mL) was refluxed for 1 h. The solid particles were filtered off. The filtrate was washed with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO_4 , concentrated and the residue was purified with SiO_2 column chromatography (dichloromethane:acetone, 95:5) to give *N*-Methyl-2-fluoro-4-aminobenzamide (Formula 39) (0.14 g, 92%) as an off-white solid. ^1H NMR (acetone- d_6) δ 2.86 (d, 3 H, $J=4.3$), 5.50 (br s, 2 H), 6.37 (dd, 1 H, $J=14.7$ and 2.1), 6.50 (dd, 1 H, $J=8.6$ and 2.1), 7.06 (br s, 1 H), 7.68 (dd, 1 H, $J=8.8$ and 8.8).



Formula 40

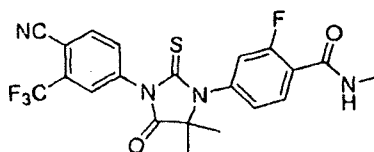
[0199] A mixture of *N*-Methyl-2-fluoro-4-aminobenzamide (Formula 39) (96 mg, 0.57 mmol), acetone cyanohydrin (0.3 mL, 3.14 mmol) and magnesium sulfate (50 mg) was heated to 80°C and stirred for 12 h. To the medium was added ethyl acetate (25 mL) and then washed with water (2 x 25 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated

and the residue was purified with SiO₂ column chromatography (dichloromethane:acetone, 95:5) to give *N*-Methyl-2-fluoro-4-(1,1-dimethylcyanomethyl)-aminobenzamide (Formula 40) (101 mg, 75%) as a white solid. ¹H NMR δ 1.74 (s, 6 H), 2.98 (dd, 3 H, *J*=4.8 and 1.1), 6.58 (dd, 1 H, *J*=14.6 and 2.3), 6.63 (dd, 1 H, *J*=8.7 and 2.3), 6.66 (br s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, *J*=8.7 and 8.7).



Formula 41

[0200] 4-Amino-2-trifluoromethylbenzonitrile (2.23 g, 12 mmol) was added portionwise over 15 min into a well-stirred heterogeneous mixture of thiophosgene (1 mL, 13 mmol) in water (22 mL) at room temperature. Stirring was continued for an additional 1 h. The reaction medium was extracted with chloroform (3 x 15 mL). The combined organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure to yield desired product 4-Isothiocyanato-2-trifluoromethylbenzonitrile (Formula 41) as brownish solid and was used as such for the next step (2.72 g, 11.9 mmol, 99%). ¹H NMR δ 7.49 (dd, 1 H, *J*=8.3 and 2.1), 7.59 (d, 1 H, *J*=2.1), 7.84 (d, 1 H, *J*=8.3).



RD162' (Formula 42)

56-1) RD162'

[0201] A mixture of *N*-Methyl-2-fluoro-4-(1,1-dimethylcyanomethyl)-aminobenzamide (Formula 40) (30 mg, 0.13 mmol) and 4-Isothiocyanato-2-trifluoromethylbenzonitrile (Formula 41) (58 mg, 0.26 mmol) in DMF (1 mL) was heated under microwave irradiation at 100 °C for 11 hours. To this mixture was added methanol (20 mL) and *aq.* 1 N HCl (5 mL). The second mixture was refluxed for 1.5 h. After being cooled to room temperature, the reaction mixture was poured into cold water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated and the residue was purified with SiO₂ column chromatography (dichloromethane:acetone, 95:5) to give **RD162'** (Formula 42) (15 mg, 25%) as a colorless crystal. ¹H NMR δ 1.61 (s, 6 H), 3.07 (d, 3 H, *J*=4.1), 6.71 (m, 1 H), 7.15 (dd, 1 H, *J*=11.7 and 2.0), 7.24 (dd, 1 H, *J*=8.4 and 2.0), 7.83 (dd, 1 H, *J*=8.2 and 2.1), 7.95 (d, 1 H, *J*=2.1), 7.99 (d, 1 H, *J*=8.2), 8.28 (dd, 1 H, *J*=8.4 and 8.4).

(...)

Pharmacological examination of the compounds

[0218] Compounds for which synthetic routes are described above were identified through screening on hormone refractory prostate cancer cells for antagonistic and agonistic activities against AR utilizing screening procedures similar to those in PCT applications US04/42221 and US05/05529. A number of compounds exhibited potent antagonistic activities with minimal agonistic activities for over expressed AR in hormone refractory prostate cancer.

(...)

Ranking of Compounds in Tiers

[0241] Tables 5 - 10 present diarylhydantoin compounds grouped into Tiers 1-6. Table 11 presents diarylhydantoin compounds which have not been placed into a tier. The placement of compounds into tiers was based on available data coupled with analytical judgment. Data considered included in vitro assays (AR response reporter system in LNCaP cell line, PSA level measurement, MTS mitochondrial assay) and in vivo experiments (tumor size measured directly or by emission induced by luciferase reporter gene, pharmacokinetic assays based on blood plasma levels). Not every compound was subjected to each assay. Not all data that was generated is shown. Judgment was applied in ranking compounds relative to each other for their utility in treating prostate cancer, in particular when ranking two compounds for which the same experiments were not performed. Characteristics considered in establishing the ranking include AR antagonism activity, lack of AR agonism in hormone refractory cells, prevention of tumor growth, tumor shrinkage, and pharmacokinetic behavior, with a longer residence time in blood being advantageous.

Tier 1

[0242] Generally, Tier 1 compounds are diarylthiohydantoins with a disubstituted left hand aryl ring that are disubstituted on the right hydantoin carbon, and have either an oxygen or N substituent on the left hydantoin carbon. It is expected that the amido substituent hydrolyzes to an oxygen in aqueous solutions such as encountered in biological systems, in vitro and in vivo. RD100 has good activity with an iodine instead of a CF₃ substituent on the left hand aryl ring.

[0243] Tier 1 compounds (see Table 5) were judged to be much better than bicalutamide for treating prostate cancer. However, RD437¹ and RD131 were found to metabolize fast, that is, have a short residence time in blood. RD162 had desirable pharmacokinetics.

[0244] Figure 17 shows that under treatment with bicalutamide, PSA levels for LNCaP cells stayed the same or increased relative to treatment with vehicle solution, whereas under treatment with RD162, PSA levels decreased. Figure 18 illustrates that under treatment with vehicle solution, tumors continued to increase in size. By contrast, under treatment with RD162 at a dose of 1 mg per kg body weight per day, the rate of tumor increase decreased, and the size of the tumor appeared to be stabilizing after about 17 days. Under treatment with RD162 at a dose of 10 mg per kg body weight per day, tumor size decreased with time. Figure 19 illustrates that under treatment with RD162 at a dose of 10 mg per kg body weight per day, photon emission associated with luciferase activity decreased. Figure 20 shows that treatment with RD162 at this dose resulted in a decrease or stabilization of tumor size and a decrease in photon emission associated with luciferase activity.

[0245] Figure 21 shows that under treatment with RD162, RD162', RD162'', RD169, and RD170 at doses of 100, 200, 500, and 1000 nM, PSA levels of LNCaP cells decreased. Moreover, the higher the dose, the lower the PSA level. Figure 23 presents urogenital tract weight and rate of photon emission associated with luciferase activity initially and after 14 days of treatment with bicalutamide or with RD162 for intact and castrated mice. The weight and rate of photon emission increased for both intact and castrated mice. Treatment of castrated mice with RD162 resulted in a decrease in weight and photon emission with respect to the untreated castrated mice, as did treatment with bicalutamide.

[0246] Thus, Tier 1 compounds are particularly advantageous for use as AR antagonists, and as therapeutic agents for hormone refractory prostate cancer. They may be useful to treat other AR related diseases or conditions such as benign prostate hyperplasia, hair loss, and acne. These and related compounds may also be useful as modulators of other nuclear receptors, such as glucocorticoid receptor, estrogen receptor, and peroxisome proliferator-activated receptor, and as therapeutic agents for diseases in which nuclear receptors play a role, such as breast cancer, ovarian cancer, diabetes, cardiac diseases, and metabolism related diseases. They may be useful in assays e.g. as standards, or as intermediates or prodrugs.

¹ Bedoeld zal zijn RD37, Rb.

(...)

Tier 2

[0247] Tier 2 compounds (see Table 6) were significantly better than bicalutamide for treating prostate cancer, although there were indications that RD54 could act as an agonist. (...)

(...)

Sensitivity of Anti-Cancer Activity of Compounds to Structural Differences

[0262] The inventors have determined that what might appear to be a small change in the structure of hydantoin compounds may result in a large change in that compound's performance in treating prostate cancer. For example, RD161 and RD162 differ only by a single fluorine substituent on an aryl ring, and RD 162 is in Tier 1, while RD161 is in Tier 2 both being better than bicalutamide for the treatment of prostate cancer, but RD162 being superior. (...)

(...)

3.8. In het octrooischrift is onder meer figuur 21A en 21B opgenomen:

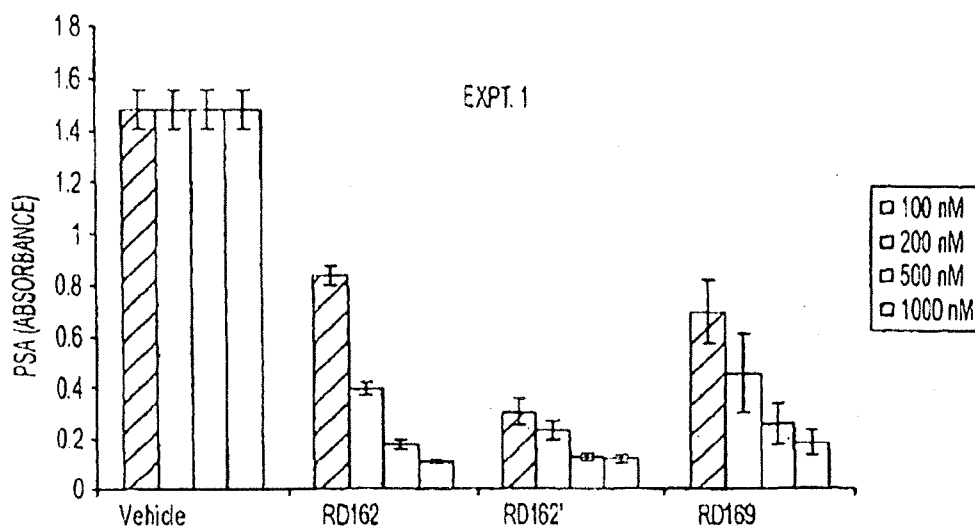


FIG. 21A

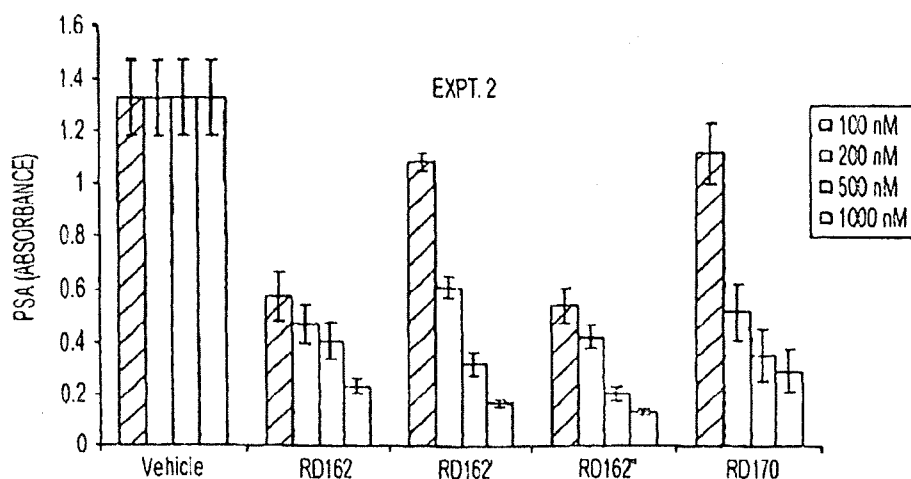


FIG. 21B

3.9. Enzalutamide werd in het kader van een samenwerking ontwikkeld. The Regents, Astellas Inc. en een derde (Medivation, Inc.²) waren bij dit ontwikkelingsproces betrokken. Medivation, Inc. heeft van The Regents een exclusieve licentie verkregen.

3.10. Astellas Inc. is een Japans multinational farmaceutisch bedrijf. Zij heeft op haar beurt van Medivation, Inc. een exclusieve sub-licentie verkregen onder het octrooi. Astellas Inc. heeft het recht het octrooi en het ABC in Nederland te handhaven. Astellas Inc. brengt het geneesmiddel Xtandi® op de markt dat - kort samengevat - geïndiceerd is voor de behandeling van volwassen mannen met (niet-)gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker of gemetastaseerd, hormoongevoelige prostaatkanker. Xtandi® bevat de werkzame stof enzalutamide. Enzalutamide wordt in de stand van de techniek ook wel aangeduid als RD162'.

3.11. De Europese marktvergunning voor Xtandi® is verleend op 21 juni 2013, en de tienjarige marktexclusiviteitsperiode is geëindigd per 25 juni 2024.

3.12. Accord heeft het voornemen om na die datum een generieke versie van Xtandi® op de markt te brengen. Accord heeft The Regents verzocht om te bevestigen dat zij niet zal optreden op grond van EP 196 of het ABC, maar The Regents heeft die bevestiging niet gegeven.

3.13. Sandoz heeft op 16 december 2022 handelsvergunningen verkregen voor enzalutamidetabletten. Zij heeft commerciële interesse in het vermarkten van een generiek enzalutamide-product. Op 6 februari 2023 ontving Sandoz een brief van de advocaten van The Regents waarin zij - kort gezegd - werd gewezen op EP 196 en het formuleringsoctrooi EP 3 725 778 B1 (zie 3.15. hierna) en werd verzocht die rechten te respecteren zolang die niet zijn geëxpireerd. Sandoz heeft op 17 februari 2023 gereageerd dat zij bereid is om twee maanden voor het toetreden van de markt Astellas en The Regents daarover te informeren,

² Medivation, Inc. werd in 2016 door Pfizer overgenomen.

waarbij zij twee voorwaarden heeft gesteld waarvan de advocaten van The Regents op 8 maart 2023 hebben laten weten daarmee akkoord te gaan.

3.14. In het Verenigd Koninkrijk is door Accord en Sandoz een nietigheidsprocedure aanhangig gemaakt bij de High Court of England and Wales tegen het Britse deel van het octrooi. In juni 2024 heeft een *trial* plaatsgevonden ten overstaan van Mellor J. De rechtbank is ambtshalve bekend met de op 4 oktober 2024 door de High Court gedane uitspraak waarbij het Engelse deel van EP 196 B2 in stand is gehouden. Het beroep op gebrek aan inventiviteit is afgewezen.

3.15. Voor deze rechtbank is tussen Synthon B.V. enerzijds en Astellas Inc. en Medivation Prostate Therapeutics LLC. anderzijds ook geprocedeerd over de geldigheid van formuleringsoctrooi EP 3 725 778 B1 (hierna: EP 778) verleend op 18 augustus 2021 voor 'Formulations of Enzalutamide'. Bij vonnis van 22 januari 2025³ is EP 778 in gewijzigde vorm (namelijk volgens het hoofdverzoek) in stand gelaten. Het beroep van Synthon op gebrek aan inventiviteit is daarbij afgewezen.

3.16. De rechtbank is ten slotte ambtshalve bekend met de uitspraak van het Bundespatentgericht van 8 april 2025 in de Duitse parallelle procedure waarbij het Duitse deel van EP 196 B2 eveneens in stand is gehouden.

4. Het geschil

in de zaak 23-903

4.1. Accord vordert vernietiging van het Nederlandse deel van EP 196 en het ABC nietig te verklaren, met veroordeling van Astellas in de op de voet van artikel 1019h Rv⁴ te begroten proceskosten, te betalen binnen 2 dagen na dit vonnis, bij gebreke waarvan het verschuldigde bedrag met rente wordt vermeerderd, en het vonnis voor zover het de proceskostenveroordeling betreft, uitvoerbaar bij voorraad te verklaren.

4.2. Accord legt hieraan samengevat het volgende ten grondslag. EP 196 roept ten onrechte de prioriteit in van de prioriteitsdocumenten P1-P3 (zie 3.3.). Er is '*intervening prior art*' bestaande uit de Sawyers-presentatie (EP15/GP10) en de Ouk-poster (EP18/GP14). Deze prior art is getoond op een congres (zie 5.14. e.v. hierna) in september/oktober 2005. Dat is na de prioriteitsdatum van P1 (13 mei 2005), maar vóór de prioriteitsdatum van P2 en P3 en dus ook voor de aanvraagdatum. De Sawyers-presentatie zowel als de Ouk-poster openbaart de stof RD162. EP 196 ziet op de stof RD162' (enzalutamide). Het enige verschil tussen beide stoffen is het substitutiepatroon op de 5-positie van de thiohydantoïnering (de middelste ring): RD162' draagt daar twee methylgroepen terwijl RD162 een cyclobutyl groep geeft. Enig relevant technisch effect kan hier niet aan worden toebedeeld en volgt ook niet uit het octrooi. Het objectief technische probleem kan op basis van het voorgaande worden geformuleerd als het verschaffen van een alternatief/variant voor RD162 met min of meer dezelfde werkzaamheid. De vakpersoon zou met een '*try and see*' benadering zonder inventieve denkwerk tot de geclaimde uitvinding komen. Zelfs als er geen sprake zou zijn van een '*try and see*' situatie, dan ligt de

³ Rechtbank Den Haag 22 januari 2025 (Synthon v. Astellas Pharma Inc c.s.), ECLI:NL:RBDHA:2025:703

⁴ Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering

geclaimde materie voor de hand. Conclusie 1 van EP 196 is daarmee niet inventief. De daarvan afhankelijke conclusies 2 t/m 18 zijn om die reden evenmin inventief.

4.3. Astellas voert gemotiveerd verweer.

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

in de zaak 23-904

4.5. Sandoz vordert vernietiging van het Nederlandse deel van EP 196 en het ABC met hoofdelijke veroordeling van Astellas in de op de voet van artikel 1019h Rv te begroten proceskosten, te voldoen binnen twee werkdagen na dit vonnis, bij gebreke waarvan het verschuldigde bedrag wordt vermeerderd met rente, en het vonnis voor zover dat de proceskostenveroordeling betreft, uitvoerbaar bij voorraad te verklaren.

4.6. Sandoz legt hieraan samengevat het volgende ten grondslag. EP 196 roept ten onrechte de prioriteit in van de prioriteitsdocumenten P1-P3 (zie 3.3.). Er is '*intervening prior art*' bestaande uit de Sawyers-presentatie (EP15/GP10).⁵ Deze prior art is getoond op een congres (zie 5.14. e.v. hierna) in september/ oktober 2005. Dat is na de prioriteitsdatum van P1 (13 mei 2005), maar vóór de prioriteitsdatum van P2 en P3 en dus ook voor de aanvraagdatum. De Sawyers-presentatie openbaart de stof RD162. De Sawyers-presentatie openbaart de stof RD162. EP 196 ziet op de stof RD162' (enzalutamide). Het enige verschil tussen beide stoffen is het substitutiepatroon op de 5-positie van de thiohydantoïnering (de middelste ring): RD162' draagt daar twee methylgroepen terwijl RD162 een cyclobutyl groep geeft. Enig relevant technisch effect kan hier niet aan worden toebedeeld en volgt ook niet uit het octrooi. Het technisch effect is het verstrekken van een alternatief/variant voor RD162 (voor de behandeling van hormoonresistente prostaatkanker en hormoongevoelige prostaatkanker). De vakpersoon zou met een '*try and see*' benadering zonder inventieve denkbaarheid tot de geclaimde uitvinding komen. Zelfs als er geen sprake zou zijn van een '*try and see*' situatie, dan ligt de geclaimde materie voor de hand. EP 196 voorziet daarmee in een voor de hand liggend alternatief. Conclusie 1 van EP 196 is daarmee niet inventief. De daarvan afhankelijke conclusies 2 t/m 18 zijn om die reden evenmin inventief.

4.7. Astellas voert gemotiveerd verweer.

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

5. De beoordeling

in beide zaken

bevoegdheid

⁵ Sandoz heeft zich in de dagvaarding – anders dan Accord – niet op de Ouk-poster beroepen. Astellas is in de conclusie van antwoord in de Sandoz-zaak ook ingegaan op de stellingen van Accord ter zake. Ook in de pleitnotities van Astellas wordt er geen onderscheid meer gemaakt tussen de beide zaken, zodat de rechtbank het ervoor houdt dat de standpunten van Accord ter zake de Ouk-poster geacht moeten worden ook aan de stellingen van Sandoz ten grondslag te liggen (zie ook paragraaf 5 pleitnotities Astellas, inclusief reactie op pleitnota generieken).

5.1. De rechtbank is op grond van artikel 24 lid 4 Brussel I bis-Vo⁶ internationaal en op grond van artikel 80 lid 1 onder a Rijksoctrooiwet 1995 jo. artikel 15 lid 2 ABC-Verordening⁷ ook relatief bevoegd om van de vordering kennis te nemen.

technische achtergrond

5.2. Voorafgaand aan de beoordeling van de door de generieken gestelde inventiviteitsbezwaren tegen EP 196, volgt onderstaand een aan de stukken van partijen ontleende en onbestreden technische achtergrond met betrekking tot prostaatkanker en anti-androgenen.

5.3. Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van niet-huidkanker bij mannen. Bij deze aandoening groeien kwaadaardige cellen in de prostaat, een klein orgaan dat onderdeel uitmaakt van de mannelijke voortplantingsorganen. Deze vorm van kanker groeit meestal langzaam en geeft weinig klachten, zeker in het begin. Daarom blijft deze vorm van kanker vaak lang onopgemerkt.

5.4. Om goed te kunnen werken is de prostaat afhankelijk van mannelijke geslachtshormonen (zogenaamde androgenen), waaronder testosteron en diens metaboliet dihydrotestosteron ('DHT'). Het overgrote deel van de androgeenproductie vindt plaats in de testes. Een restdeel van de androgeenproductie vindt plaats in de bijniere. Vervolgens vervoert het bloed de androgenen naar andere delen van het lichaam, zoals de prostaat. Indien onvoldoende androgenen door de bloedbaan circuleren leidt dat tot het afsterven van prostaatkankercellen, met inbegrip van de kwaadaardige (kanker)cellen wanneer de ziekte hormoongevoelig is. Dit concept ligt aan de basis van hormonale prostaatkankerbehandelingen.

5.5. De mannelijke hormonen/androgenen oefenen hun werking uit door te binden aan een eiwit op de tumorcellen dat de androgeenreceptor ('AR') wordt genoemd. Wanneer androgenen zich aan een androgeenreceptor binden, wordt de androgeenreceptor 'geactiveerd'. De activatie van de androgeenreceptor pleegt te worden aangeduid als 'agonisme'; het voorkomen van activatie als 'antagonisme'. Androgeenreceptorantagonisten blokkeren de werking van androgenen (o.a. testosteron) door te binden aan de androgeenreceptoren zonder deze te activeren, en concurreren dus met androgenen voor binding aan de androgeenreceptoren. Er wordt voorkomen dat de androgenen kunnen binden aan de androgeenreceptoren en zo wordt hun werking geblokkeerd. Androgeenreceptorantagonisten worden ook wel anti-androgenen, androgeenblokkeerders of AR antagonisten genoemd.

5.6. Eén van de genen waarvan de androgeenreceptor de uitdrukking reguleert codeert voor het eiwit PSA: prostaat-specifiek antigeen, een eiwit dat in de prostaat wordt aangemaakt. PSA is een welbekende marker voor prostaatkanker. Er lekt vanuit de prostaat een kleine hoeveelheid van dit eiwit in het bloed, en die hoeveelheid kan worden gemeten met een PSA-test. Als de hoeveelheid PSA boven een bepaalde waarde ligt, is dat een

⁶ Verordening (EU) 1215/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2012 betreffende de rechterlijke bevoegdheid, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken

⁷ Verordening (EG) Nr. 469/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 betreffende het aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen

indicatie dat die persoon mogelijk prostaatkanker heeft. Verder onderzoek, zoals een echo, biopsie of MRI-scan, moet dit uitmaken. Een verhoogd of stijgend PSA wordt geassocieerd met ziekteprogressie (dat wil zeggen: verslechtering), een dalend PSA met ziekteremming (dat wil zeggen: verbetering). Wanneer een geneesmiddel in staat is PSA te verlagen, ziet men dat als een weerspiegeling van het vermogen van dat geneesmiddel om de werking van de androgeenreceptor te verlagen.

5.7. Er zijn verschillende behandelingen mogelijk bij prostaatkanker. Prostaatkanker die lokaal is – dat wil zeggen: beperkt tot de prostaat – kan chirurgisch worden behandeld door de prostaat te verwijderen of door de prostaat te bestralen. Als curatieve behandeling (chirurgie of radiotherapie) voor lokale ziekte niet (goed) mogelijk is, of als de kanker bij diagnose reeds buiten de prostaat is uitgezaaid (metastase), bestaat de behandeling van prostaatkanker onder meer uit het terugdringen van de hoeveelheid mannelijke geslachtshormonen (androgenen – die met de androgeenreceptor kunnen binden c.q. interacteren) of door hun interactie met de androgeenreceptor te voorkomen. Behandelingen gericht op het verminderen van de (actieve) niveaus van androgeenhormonen of het blokkeren van de werking van androgenen in het lichaam worden aangeduid als *androgen deprivation therapy* (ADT), ook wel hormoontherapie genoemd. Ook bij de niet-uitgezaaide (non-metastatische) prostaatkanker kan hormoontherapie een aanvulling zijn op de behandeling om de kans op genezing groter te maken. Tot de eerste generatie van anti-androgenen die voorkomen dat androgenen (bijvoorbeeld testosteron) aan de androgeenreceptor binden, behoren Flutamide (1989), Bicalutamide (1995 – in Nederland bekend als Casodex®) en Nilutamide (1996 – in Nederland bekend als Anandron®).

5.8. Ook bij prostaatkankerpatiënten die op bovenstaande manieren met chirurgische of medische ADT werden behandeld, kon uiteindelijk vaak ziekteprogressie plaatsvinden. Hoewel de hormoontherapieën aanvankelijk effectief zijn in het blokkeren van de tumorgroei, kunnen de prostaatkankercellen na verloop van tijd namelijk hun gevoeligheid voor de hormoontherapie verliezen of kan de hormoontherapie de tumorgroei zelfs verergeren omdat na verloop van tijd de antagonistische werking omkeert en de geneesmiddelen agonistische activiteit gaan vertonen. Dit stadium, waarbij patiënten progressie vertonen, ondanks castratieniveaus van testosteron, noemde men aanvankelijk 'hormoongevoelige prostaatkanker' (in het Engels: '*hormone sensitive prostate cancer*' – HSPC) of 'hormoonresistente prostaatkanker' (in het Engels: '*hormone-refractory prostate cancer*' of '*hormone-resistant prostate cancer*'), afgekort tot HRPC. Tegenwoordig pleegt men dit stadium '*castration resistant prostate cancer*' te noemen (CRPC). CRPC is ongeneeslijk. Behandelingen zijn dan ook voornamelijk gericht op de verbetering van de levenskwaliteit en levensverlenging.

5.9. Bicalutamide en nilutamide bleken na verloop van tijd hun antagonistische activiteit te verliezen en agonistische activiteit te vertonen, met name bij overexpressie van de androgeenreceptor in CRPC. Op deze manier stoppen deze middelen met het verminderen van ziekteprogressie. Geen van deze anti-androgenen had aangetoond de overleving bij CRPC te verbeteren. De chemotherapie docetaxel (Taxotere®) werd (in combinatie met prednison) de eerste behandeling die in staat bleek het leven van CRPC-patiënten bescheiden te verlengen maar kon serieuze bijwerkingen veroorzaken.

5.10. Rond de prioriteitsdatum werd dan ook naarstig gezocht naar levensverlengende behandelingen die werkten na docetaxel en naar levensverlengende behandelingen met

minder bijwerkingen. Er waren op dat moment meer dan tweehonderd stoffen in ontwikkeling voor gevorderde prostaatkanker.⁸

prioriteit

5.11. De generieken hebben betwist dat EP 196 aanspraak kan maken op de prioriteitsclaims van de in 3.3. genoemde prioriteitsdocumenten omdat de verbinding RD 162' zoals geclaimd in EP 196 B2 daarin niet wordt geopenbaard. Astellas heeft zulks niet bestreden zodat in deze procedure van de indieningsdatum van 29 maart 2006 als relevante datum wordt uitgegaan. Daarmee worden de hierna te bespreken Sawyers-presentatie en de Ouk-poster relevante stand van de techniek.

inventiviteit

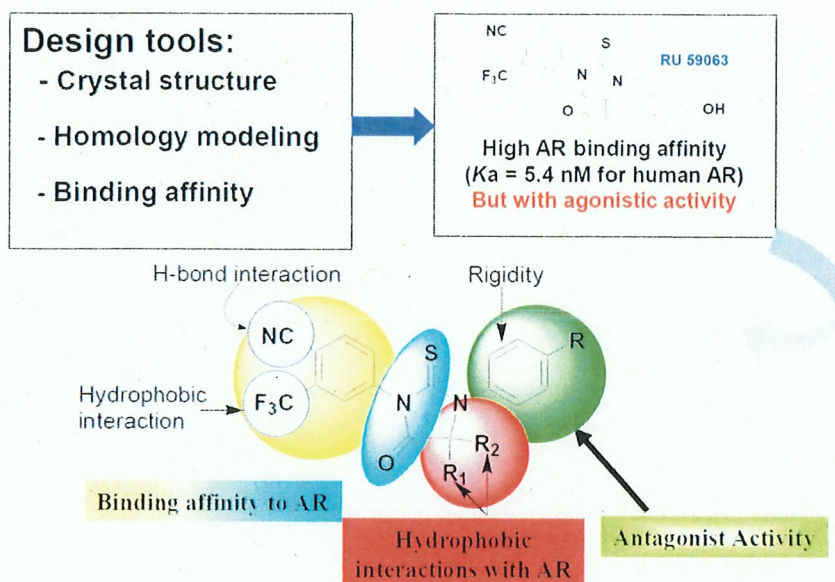
5.12. Van 29 september t/m 1 oktober 2005 vond in Scottsdale, Arizona, Verenigde Staten van Amerika, het grootste prostaatkankercongres ter wereld plaats, het Prostate Cancer Foundation Scientific Retreat (het 'PCF-congres'). Twee van de uitvinders van EP 196 B2, Charles Sawyers en Samedy Ouk (de onderzoeksassistent van Michael Jung), onderzoekers verbonden aan the Regents of the University of California, Los Angeles, hebben op dit congres een presentatie gegeven van hun onderzoeksresultaten naar potente antagonisten voor de behandeling van *hormone-sensitive* en *hormone-refractory* prostaatkanker, een onderzoek dat Sawyers en Jung begin 2003 waren gestart en onder meer de RD-serie moleculen besloeg.

5.13. Tussen partijen is aanvankelijk in geschil geweest of en, zo ja, in welke mate, de inhoud van de Sawyers-(Powerpoint)presentatie op de relevante datum, zijnde de aanvraagdatum van 29 maart 2006, openbaar toegankelijk was. Eerst in haar (gecombineerde) schriftelijke pleitnotities heeft Astellas aangegeven bereid te zijn om, uitsluitend ten behoeve van de proceseconomie in deze procedure en zonder enige vorm van erkenning of afstand, er veronderstellenderwijs vanuit te gaan dat genoemde presentatie openbaar toegankelijk was op de relevante datum. Gelet hierop neemt de rechtbank in de onderhavige procedures als feit aan dat de Sawyers-presentatie op 29 maart 2006 openbaar toegankelijk was. Dat de Ouk-poster op het congres is getoond, heeft niet ter discussie gestaan.

5.14. De Powerpoint-presentatie van Sawyers bevat onder meer de volgende twee slides:

⁸ Andre J. Armstrong and Michael A. Carducci. New Drugs in prostate cancer. Current Opinion in Urology 2006. 16:138-145, productie GP05.

Design, Synthesis and Structure-Activity Relationship (SAR) studies



Samedy Ouk, Michael Jung (UCLA Department of Chemistry)

(slide 8)

Conclusions

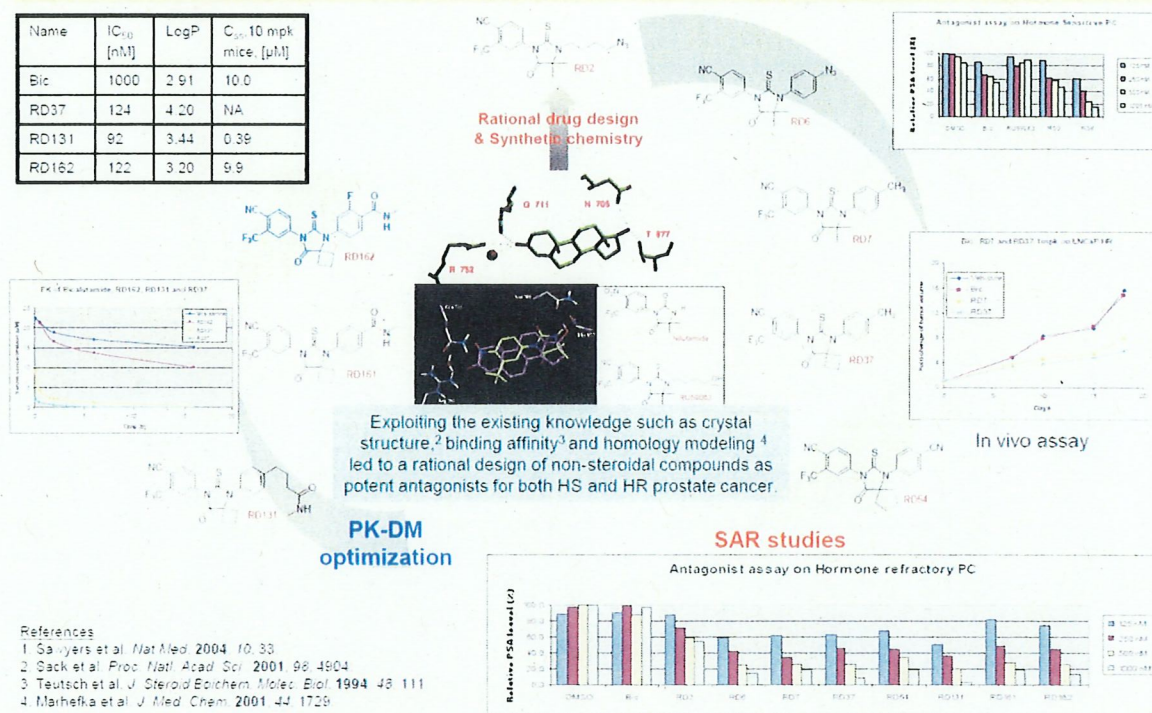
- Cell-based screens can be used to identify anti-androgens with greater potency than bicalutamide while avoiding the undesirable agonism side-effect
- SAR has defined a thiohydantoin imine derivative of the high affinity ligand RU59063 as an attractive lead
- Greater potency can be achieved in the absence of greater binding affinity, presumably through inducing altered AR conformation
- Further in vivo studies are in progress to define an optimal clinical candidate

(slide 18)

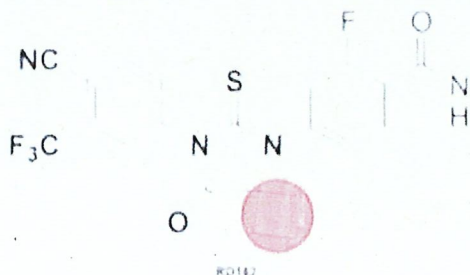
Development Of Androgen Receptor Inhibitors For Hormone-refractory Prostate Cancer

The progression of hormone-sensitive prostate cancer to hormone-refractory prostate cancer is caused by androgen receptor (AR) up-regulation which allows the cell to respond to a residual level of androgen remaining during hormone therapy. This progression remains ligand dependent.

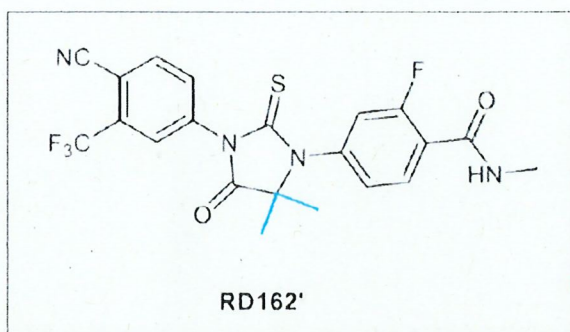
Name	IC ₅₀ [nM]	LogP	C ₅₀₀ 10 mpt mice, [μM]
Bic	1000	2.91	10.0
RD37	124	4.20	NA
RD131	92	3.44	0.39
RD162	122	3.20	9.9



5.16. Sawyers en Ouk bespraken op het PCF-congres de resultaten van hun eigen onderzoek. De presentatie en de poster tonen onder meer de structuur van RD162, dat is de structuur die in het blauw is weergegeven, linksboven op de pagina, aan het einde van de met de klok meedraaiende pijl. Hieronder is de structuur separaat weergegeven, waarbij de 5-positie van de centrale thiohydantoïne ring (de middelste ring) in rood is gemarkeerd. Op deze positie zit een cyclobutyl-groep:



5.17. De in EP 196 B2 geclaimde stof enzalutamide, ook wel aangeduid als RD162', verschilt hierin van RD162 dat de cyclobutyl-groep (in molecuulformule: C_4H_8) op de 5-positie van de middelste ring is vervangen door een dimethyl-groep (in molecuulformule: C_2H_6), op de figuur hieronder in blauw weergegeven:



5.18. De centrale vraag in deze procedure is of de openbaring van RD162 in de presentaties van Sawyers en Ouk in de weg staan aan de inventiviteit van RD162'.

5.19. Beide partijen zijn bij de beoordeling van de inventiviteit uitgegaan van de *problem-solution-approach*. Zij zijn het echter niet eens over het technisch effect van de hierboven beschreven verschilmaatregel en daardoor ook niet over hoe het objectief technische probleem dient te worden geformuleerd. Astellas voert aan dat RD162' ten opzichte van RD162 in hogere concentraties een verbeterde werking laat zien en formuleert het objectief technische probleem als het verschaffen van een verbeterde prostaatkankerbehandeling ten opzichte van de behandeling met RD162. Subsidiair beroept Astellas zich op een minder ambitieus technische probleem, bestaande in het verschaffen van een alternatieve prostaatkankerbehandeling met ten minste vergelijkbare farmacodynamiek en farmacokinetiek als RD162, hetgeen volgens haar afleidbaar is uit de histogrammen van figuren 21A en 21B van het octrooi.

5.20. De generieken menen dat RD162' ten opzichte van RD162 geen onderscheidend technisch effect laat zien. Het octrooi zelf deelt RD162 en RD162' allebei in Tier I in (de gevonden stoffen zijn ingedeeld in zogenaamde 'Tiers', waarvan Tier I de categorie van stoffen betreft die *'were judged to be much better than bicalutamide' (...)* *'and particularly advantageous for use as AR antagonists, and as therapeutic agents for hormone refractory prostate cancer'* – vgl. paragraaf [0054] en [0241] e.v. van het octrooi – zie 3.7.) zonder dat daarbij enig technisch verschil wordt opgemerkt. Figuren 21A en 21B laten nog experimentele gegevens zien van beide stoffen, maar ook daar is volgens de generieken geen technisch relevant verschil waarneembaar zodat het objectief technische probleem niet meer kan zijn dan het verschaffen van een alternatief/variant voor RD162 met min of meer dezelfde werkzaamheid.

5.21. Dat RD162' evenwel (sec) een technisch effect laat zien (en dus de stand van de techniek verrijkt), namelijk dat het ten minste⁹ even goed is als RD162, is door de generieken (die hier in hun eigen objectief technische probleem ook vanuit gaan) niet

⁹ Volgens Astellas, die daarvoor verwijst naar de figuren 21A en 21B van het octrooi, blijkt enzalutamide bij hogere concentraties zelfs beter te werken dan RD162.

weersproken. Om praktische redenen zal de rechtbank dan ook van het de minder ambitieuze probleemstelling uitgaan omdat, zoals hierna zal blijken, ook als wordt aangenomen dat de gemiddelde vakpersoon vanuit dat probleem zal vertrekken, de uitvinding die in EP 196 B2 wordt verschaft, dan nog steeds niet voor de hand ligt. Daartoe is het navolgende redengevend.

5.22. De generieken hebben betoogd dat de gemiddelde vakpersoon uitgaande van een dergelijke probleemstelling in eerste instantie de structuur-activiteitsrelatie zal raadplegen zoals geopenbaard in Sawyers om te kijken waar veranderingen in het molecuul kunnen worden aangebracht zonder afbreuk te doen aan het farmacologische profiel. De generieken stellen dat Sawyers op slide 8 van de presentatie leert dat er twee parameters kunnen worden beïnvloed: bindingsaffiniteit met de androgeenreceptor (AR) en de antagonistische activiteit. Slide 8 toont daarvoor drie residue (R-)groepen. Volgens de structuur-activiteitsrelatie van Sawyers beïnvloeden de R₁ en de R₂ op de 5-positie van de centrale thiohydantoïne ring de bindingsactiviteit met de AR, en beïnvloedt de R op de rechter arylring de antagonistische activiteit. De vakpersoon, die een 'try and see' houding zou aannemen, aldus nog steeds de generieken, weet uit Sawyers ook dat de rechter arylring van RD162 zorgt voor de sterke antagonistische activiteit en de stabiliteit in vivo, en zou zich niet richten op verandering van dat deel van het molecuul, zodat enkel de bindingsactiviteit met de AR (de R₁- en R₂-groepen op de 5-positie) volgens hen overblijft. De linkerring zou niet worden gewijzigd omdat deze gelijk is gebleven of geoptimaliseerd. De vakpersoon zou aldus door een proces van negatieve eliminatie zonder inventieve denkbaarheid de cyclobutylgroep op de 5-positie door een methylgroep substitueren. Ook als de gemiddelde vakpersoon geen 'try and see' houding zou aannemen, zou hij toch bij enzalutamide (RD162') zijn uitgekomen omdat de dimethylgroep al in de presentatie of de poster is getoond.

5.23. Beide benaderingen zijn naar het oordeel van de rechtbank gebaseerd op *hindsight* en worden verworpen. Belangrijk is dat het er bij de beoordeling van inventiviteit met behulp van de 'could-would approach' niet om gaat of de vakpersoon '**could** have carried out the invention, but whether he **would have done** so in the expectation of solving the underlying technical problem or in the expectation of some improvement or advantage'.¹⁰ Verder is van belang in het hoofd te houden dat '*the technical disclosure in a prior art document should be considered in its entirety, as it would be done by a person skilled in the art and that it is not justified arbitrarily to isolate parts of such document from their context in order to derive from the technical information which would be distinct from the integral teaching of the document*'.¹¹ Een *ex post facto* lezing van de stand van de techniek is hierbij niet toegestaan.¹²

5.24. Voordat hierna wordt ingegaan op hoe de gemiddelde vakpersoon de presentatie van Sawyers en de poster van Ouk zou lezen en waar die informatie hem/haar toe zou uitnodigen, wordt opgemerkt dat, zoals ook de deskundige van de generieken onder verwijzing naar paragraaf [0008] van het octrooi heeft erkend¹³, ogenschijnlijk kleine

¹⁰ Zie Case Law book of the Boards of Appeal of the European Patent Office, I.D. 5.

¹¹ Zie Case Law book, t.a.p., I.D. 9.5.

¹² Zie Case Law book, t.a.p., I.D. 6.

¹³ Eerste verklaring prof. Westwell, paragraaf 12.6 (EP23): "*The second sentence of paragraph [0008] states: '[b]ecause activities are sensitive to small structural changes, one compound may be effective in prostate*

structurele verschillen '*significant effects*' kunnen hebben voor de werking van een molecuul. Zo kan het bijvoorbeeld leiden tot verminderde werkzaamheid of biobeschikbaarheid¹⁴ maar ook tot een compleet andere werking¹⁵. Die onvoorspelbaarheid zou voor de vakpersoon nog versterkt worden doordat hij/zij wist dat de toenmalige standaardbehandeling met bicalutamide vaak niet in staat was prostaatkankergroei te remmen en in sommige gevallen, door omkering van de antagonistische werking waardoor hormoontherapeutische geneesmiddelen agonistische activiteit gingen vertonen, de progressie van de ziekte juist bleek te versterken.

de Sawyers-presentatie

5.25. Zoals in de pleitnota van Astellas in de paragrafen 46 t/m 78 is uitgelegd, toont de presentatie van Sawyers de gemiddelde vakpersoon – kort en samengevat weergegeven – de structuur van het molecuul RU59063 en een zogenaamde farmacofoor, een model van het molecuul dat laat zien welke delen van het molecuul de onderzoekers met name hebben onderzocht om activiteitsoptimalisatie te realiseren. Met de deskundige van de generieken kan worden aangenomen dat RU59063 '*the initial output or starting point*' was. Slide 8 (vgl. 5.14.) laat in het kader rechtsboven genoemde structuur zien en merkt op dat de stof een hoge AR bindings affiniteit heeft maar – en dit in een rode kleur – '*But with agonistic activity*', welke activiteit – ook volgens prof. Andrew D. Westwell en de andere deskundige van de generieken, prof. dr. Simon Paul MacKay, ongewenst is.

5.26. De pijl die van molecuul RU59063 in het kader rechtsboven wijst naar de farmacofoor, duidt op een verband. Het zal de vakpersoon opvallen dat ten opzichte van de uitgangsstof RU59063 in de farmacofoor op drie plaatsen Residue (R-)groepen zijn aangebracht, waar de onderzoekers kennelijk ruimte zagen voor modificaties. Die groepen zijn gepositioneerd aan de rechterzijde van de farmacofoor (het groene gedeelte waarvan gezegd wordt dat het op rigiditeit ziet en op antagonistische activiteit) en in het rode gedeelte, volgens de tekst van slide 8 verantwoordelijk voor de hydrofobische interactie met de androgeenreceptor. Het zou de vakpersoon tegelijk opvallen dat het linker- en het middengedeelte van de farmacofoor, de gele en de blauwe gekleurde delen (volgens de bijbehorende tekst verantwoordelijk voor de bindingsaffiniteit van de androgeenreceptor), ongewijzigd zijn ten opzichte van RU59063, althans daar geen R-groepen zijn geplaatst.

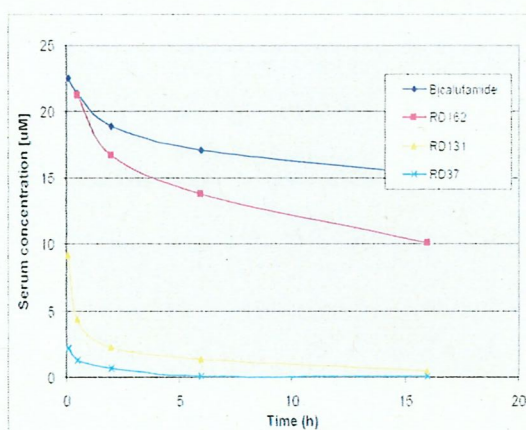
cancer, whereas a second compound may be ineffective, even if it differs from the first compound only slightly, say by the replacement of a single substituent'. The skilled medicinal chemist would agree with this statement as a matter of generality. Small structural changes can sometimes have significant effects, whereas sometimes they do not."

¹⁴ Vgl. paragrafen [0262]-[0266] van het octrooi: "*The inventors have determined that what might appear to be a small change in the structure of hydantoin compounds may result in a large change in that compound's performance in treating prostate cancer*", waarna onder andere het voorbeeld wordt gegeven van het verschil in werkzaamheid tussen RD162 (Tier 1) en RD 161 (Tier 2): "*For example, RD161 and RD162 differ only by a single fluorine substituent on an aryl ring, and RD162 is in Tier 1, while RD161 is in Tier 2, both being better than bicalutamide for the treatment of prostate cancer, but RD162 being superior.*"

¹⁵ Vgl. Yin et al., Key Structural Features of Nonsteroidal Ligands for Binding and Activation of the Androgen Receptor. Molecular Pharmacology, pp. 211-223, 2003 (GP09): "*The present functional activity data demonstrated that minor structural differences in these nonsteroidal molecules could greatly alter the nature of receptor-ligand interaction and lead to completely different pharmacological responses (i.e., agonist or antagonist activities).*"

5.27. Door het generaliseren van de dimethylgroep van RU59063 naar groepen R₁ en R₂ in de farmacofoor zou de vakpersoon zich realiseren dat de onderzoekers onder meer wijzigingen wilden aanbrengen op de plek van de dimethylgroep. Dat wordt teruggezien in de verdere presentatie. Op de volgende slides, slides 9 t/m 15, wordt namelijk ingegaan op RD37, een molecuul die niet meer met een dimethylgroep is uitgerust maar met een cyclobutylgroep. De gegevens op de slides laten de vakpersoon zien dat RD37 geen agonistische werking heeft (slide 11: “RD37: no agonism in hormone refractory LNCaP/AR cells”), een vergelijkbare bindingsaffiniteit heeft als bicalutamide maar een betere antagonistische werking kent (slide 13: “RD37: comparable binding affinity to bicalutamide but greater antagonism in cell-based assays”) en een effectieve tumorremmer is (slide 14 – waarin RD37 onder meer wordt afgezet tegen bicalutamide – zegt: “RD37 slows the growth of LNCaP/AR tumors in vivo”). Uit slide 15 blijkt echter dat RD37 een ongunstige halfwaardetijd kent, reden waarom de onderzoekers blijkens de aanhef van slide 16 zochten naar derivaten van RD37 met in ieder geval verbeterde farmacokinetische eigenschappen.

Derivatives of RD37 have favorable PK that retain potent antagonism in LNCaP/AR cells



PK after IV dosing

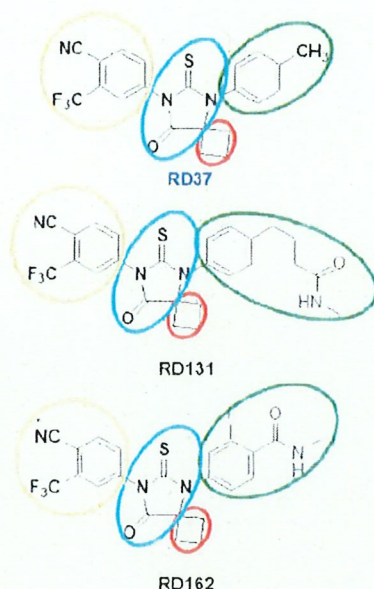
Name	Structure	IC ₅₀ [nM]	LogP	C _{ss,10mpk} * [µM]
Bic.	<chem>NC(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>	1000	2.91	10.0
RD37	<chem>NC(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>	124	4.20	NA
RD131	<chem>NC(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>	92	3.44	0.39
RD162	<chem>NC(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>	122	3.20	9.9

*steady state concentration after 14 days of daily oral dosing

5.28. Naast RD37 worden op deze slide de moleculen RD131 en RD162 getoond. Ook deze moleculen hebben een cyclobutylgroep op de 5-positie. Op slide 17 wordt opgemerkt dat RD131 en RD162 “retain antagonist potency against hormone refractory LNCaP/AR cells”. De deskundigen in deze procedure zijn het erover eens dat van de getoonde moleculen, RD162 de beste combinatie van eigenschappen bezit en het meestbelovend is.¹⁶

5.29. In de pleitnota van Astellas zijn RD37, RD131 en RD162 vergroot weergegeven en voorzien van een kleurcodering die overeenstemt met de farmacofoor.

¹⁶ Voor vindplaatsen, zie voetnoot 41 pleitnota Astellas.



Deze figuur benadrukt dat het onderzoek zich heeft toegespitst op het aanbrengen van modificaties in alleen het (groene) rechter-deel van de farmacofoor, een conclusie die ook de generieken onderschrijven.¹⁷ De gele linker arylring en de blauw/rode middelste ring met op de 5-positie (in het rode gedeelte) een cyclobutylgroep is steeds gelijk gebleven. De vakpersoon zou het consistente en voortdurende gebruik van deze molecuuldelen zien als het resultaat van optimalisatie, althans beseffen dat de onderzoekers een positieve selectie hadden gemaakt.

de Ouk-poster

5.30. Datzelfde beeld zou de vakpersoon hebben wanneer hij kennis neemt van de hiervoor weergegeven Ouk-poster. De poster toont schetsmatig het ontwikkelingstraject van een nieuwe potente anti-androgeen en gaat (vanuit het centrum van de poster) wederom uit van RU59063 (en nilutamide). De eerste stap wordt vanaf daar gezet naar molecuul RD2 en verloopt vanaf daar via een rechtsomdraaiende pijl van RD6 (waar ten opzichte van RD2 een activiteitsverbetering is te zien door het aanbrengen van een aromatische ring aan de rechterkant van het molecuul) en RD7 naar molecuul RD37. De linkergroep en de thiohydantoinering blijven steeds ongewijzigd. Vrijwel alle veranderingen aan het molecuul worden doorgevoerd in de rechtergroep, waardoor het molecuul (verbeterde) antagonistische activiteit krijgt. Aan de rechterzijde van de poster worden deze stappen getoond als '*SAR studies*', daarmee indicierend dat in dat deel van de ontwikkeling is gekeken naar hoe delen van de bestudeerde moleculen hun activiteit beïnvloeden (SAR staat voor structure-activity-relation). RU59063, nilutamide, RD2, RD6 en RD7 hebben allemaal een dimethylgroep op de 5-positie. Vanaf molecuul RD37 loopt de ontwikkeling verder via RD54, en dan vanaf de linkeronderzijde van de poster RD131, RD161 naar uiteindelijk – linksboven in een blauwe kleur weergegeven – RD162. Vanaf RD37 hebben alle getoonde compounds een cyclobutylgroep op de 5-positie (behalve molecuul RD54: die heeft een cyclopentylgroep). Zoals ook prof. Westwell aangeeft, suggereert de nummering van de RD-moleculen (RD2-

¹⁷ Paragraaf 44 schriftelijke pleitnota (eerste termijn) generieken

RD162) dat er gedurende het onderzoek bepaald meer moleculen ontwikkeld zijn dan de 8 stoffen die op de poster zijn weergegeven.

5.31. Aan de rechterzijde van de poster zijn boven en onder '*antagonist assays*' opgenomen voor *hormone sensitive* prostaatkanker respectievelijk *hormone refractory* prostaatkanker. Dit zijn *in vitro* (cell-based) *assays* die door het meten van de PSA-waarde (als equivalent van tumorgroei) de dose-response weergeven van ieder molecuul. In het bovenste assay met hormoon-gevoelige cellen is bijvoorbeeld te zien dat RD2 een activiteit heeft die vergelijkbaar is met bicalutamide maar toont ook dat RD6 – waar in de ontwikkeling een aromatische ring aan de rechterkant is ingebracht – duidelijk potenter is. In het *assay* aan de rechteronderkant wordt de activiteit van een aantal moleculen vergeleken in een hormoon-resistente cellijn. RD37 en RD131 zijn bij hoge concentraties de meest actieve stoffen.

5.32. In het midden is een *in vivo* assay (muismodel) weergegeven die gegevens laat zien over RD7 en RD37 en die de verandering in tumorvolume ten opzichte van de tijd laat zien. De activiteit van RD7 en RD37 resulteerden, afgezet tegen bicalutamide, in een behoorlijk langzamere tumorgroei. De activiteit van RD7 (met de dimethylgroep op de 5-positie) en RD37 (met de cyclobutylgroep op de 5-positie) was, zo zou de vakpersoon begrijpen uit het *assay*, ten minste vergelijkbaar. RD37 lijkt iets beter te presteren dan RD7 maar, zoals prof. Brunsveld aangeeft¹⁸, staan er geen foutenmarges in de figuur waardoor het lastig is harde conclusies te trekken.

5.33. De linkerzijde van de poster wordt aangeduid als '*PK-DM optimization*' (PK is de afkorting voor farmacokinetiek, DM voor drug metabolisme). Tezamen zien die grofweg op hoe een stof in het menselijk lichaam (*in vivo*) wordt opgenomen en reageert. Aan deze kant van de poster staan nog drie stoffen, de moleculen RD131, RD161 en RD162. Hier worden alleen nog substituenten op de aromatische ring aan de rechterzijde van het molecuul gewijzigd, kennelijk om betere PK-DM eigenschappen te verkrijgen. De grafiek die ook op de slide 16 is weergegeven en de verbeterde PK eigenschappen van RD162 ten opzichte van RD37 en RD131 laat zien, komt hier terug. Te zien is dat de serumconcentratie van RD162 langer wordt behouden, de halfwaardetijd voor RD37 en RD131 is veel korter dan die van RD162. De resultaten van het onderzoek zijn samengevat in de tabel linksboven op de poster, die weer overeenkomt met de data op slide 16 van de Sawyers-presentatie. Hier is de sterkte van de verbinding voor de inhibitie/blokkade van de receptor (weergegeven als de concentratie waarbij 50% van het inhibitie-effect door de antagonist wordt bereikt; de IC₅₀-waarde¹⁹), de logP²⁰ en de steady-state concentratie²¹ samengevat. Zoals prof. Westwell verklaart, zou de vakpersoon op basis van deze informatie gezamenlijk begrijpen dat de RD moleculen betere AR remmers zijn dan bicalutamide, waarbij RD162 '*better therapeutical potential*' heeft dan RD37 en RD131 gebaseerd op zijn betere 'PK-DM' eigenschappen,

¹⁸ Eerste verklaring prof. Brunsveld, paragraaf 26 (GP16 in de Accord-zaak)

¹⁹ IC₅₀ is een maat voor de werkzaamheid van een stof om een bepaald proces met 50% te remmen (hoe lager de waarde, hoe krachtiger de verbinding zal zijn)

²⁰ De LOgP-waarde is een maat voor lipofiliteit: hoe hoger de waarde, hoe meer lipofiel, hoe lager de waarde, des te beter is de oplosbaarheid in water. Minder lipofiele geneesmiddelen zijn gemakkelijker opneembaar en binden zich selectiever aan het doelwit.

²¹ Na herhaalde toediening van een geneesmiddel wordt een 'steady state' bereikt wanneer de plasmaconcentratie door opname en uitscheiding schommelt rond een gemiddelde plateauwaarde.

ofschoon prof. Brunsveld, die het op zich met die conclusie op basis van Ouk eens is, dit nuanceert door aan te geven dat RD162 numeriek niet de beste kandidaat is op ieder van de eigenschappen.²²

teaching

5.34. Wanneer teruggegaan wordt naar de vraag wat de *teaching* is die de gemiddelde vakpersoon uit de informatie uit de Sawyers-presentatie en de Ouk-poster leert, dan is het antwoord dat hij/zij zal begrijpen dat RD162 een geschikte kandidaat kan zijn voor de behandeling van hormoon-resistente prostaatkanker, hoewel de conclusie in de slides van Sawyers aangeeft dat verder *in vivo* onderzoek nog loopt naar een optimale klinische kandidaat. Uitgaande van het hiervoor geformuleerde objectief technische probleem, zou de vakpersoon die de verbindingen verder zou synthetiseren om te proberen een molecuul te vinden met een min of meer gelijke antagonistische potentie, is het logisch om – vanuit molecuul RD162 als aannemelijk vertrekpunt – aanpassingen te onderzoeken aan de aromatische ring aan de rechterzijde van het molecuul.

5.35. In de presentatie is in de farmacofoor geen residue-groep in de linker arylingstructuur opgenomen, zodat niet aannemelijk is dat de vakpersoon, indachtig ook dat die structuur in Ouk vanaf de eerste ontwikkeling vanaf RU59063 tot molecuul RD162 onveranderd is gebleven, zijn aandacht op dat deel van de verbinding zou richten. Daar zijn ook de generieken het mee eens. Van deze ring verklaart de deskundige van de generieken dat die *'has been optimised'* en dat hij *'would be hesitant to make changes here'*.²³ Dat zegt ook prof. Westwell in paragraaf 9.54 van zijn eerste verklaring (EP23): *"(...) based on the information in Ouk, the skilled medicinal chemist would not be confident that changes could be made to the left-hand side of RD162 (...) because that part of the structure has been kept fixed all the way from RU59063. It would therefore be uncertain, based on Ouk, as to whether changes to that part of the molecule are consistent with activity"*.

5.36. Met die zienswijze valt tegelijk echter moeilijk te verenigen dat de vakpersoon de gedurende het onderzoek naar een potente antagonistische AR remmer de in vergaande mate ook geoptimaliseerde middelste ringstructuur (met de cyclobutyl op de 5-positie) wél zou wijzigen. Daarin worden de generieken dan ook niet gevolgd. Uit Ouk weet de vakpersoon dat de onderzoekers vanaf molecuul RD37 een consequente keuze hadden gemaakt voor een cyclobutylgroep op deze positie (die hadden *'vastgezet'*) en in het ontwikkelen van goede kandidaten daarna alleen nog maar wijzigingen hebben doorgevoerd aan de rechter aryling van de farmacofoor en alle verbindingen in de *'PK-DM optimization'* een cyclobutylgroep hebben. De Ouk-poster laat zien dat de dimethyl op de 5-positie van de thiohydantoïne-ring in RD37 is vervangen door cyclobutyl. Volgens de Sawyers-presentatie zal dit de hydrofobe interactie met de AR versterken. Een poging om naar cyclopentyl te gaan (RD54) is, zo zal de gemiddelde vakpersoon – kijkend naar Sawyers en Ouk – menen, blijkbaar niet voldoende succesvol geweest zoals blijkt uit de PSA-levels in de figuur Antagonist Assange on HRPC. Vervolgens is voor de PK-DM optimalisatie teruggekeerd naar de cyclobutyl (RD131, RD161 en RD162). De vakpersoon zou concluderen dat de cyclobutyl 'optimaal' is en geen aanleiding zien om terug te keren naar dimethyl op de 5-positie. De Ouk-poster wijst dan ook weg van de door de generieken gedane suggestie van een dimethylgroep op de

²² Eerste verklaring prof. Brunsveld, paragraaf 29 (GP16 in de Accord-zaak)

²³ Eerste verklaring prof. MacKay, paragraaf 4.21 (EP25 in de Accord-zaak)

5-positie. De vakpersoon zou de structuur van deze delen van het molecuul behouden en geen stappen terug doen in het ontwikkelingsproces, temeer omdat ook de generieken zelf aangeven dat deze delen van het molecuul verantwoordelijk zijn voor de binding aan de androgeenreceptor, welke uiteindelijk nodig is om de werking van de androgeenreceptor voldoende te remmen. De vakpersoon zou dan ook geen 'try-and-see' houding aannemen. De Sawyers-presentatie geeft evenmin aanleiding om iets anders te veranderen dan de ring rechtsboven in de verbinding, omdat alle getoonde nieuwe verbindingen op slide 16 van de presentatie een zelfde linker en middelste groep hebben, met een cyclobutylgroep op de thiohydantoïnering. Daarbij is van belang dat uit zowel in de SAR-fase als in de PK-DM-fase tot op het laatst – ook bij de wijziging van RD161 naar RD162 is op de arylring nog een fluor gesubstitueerd (waardoor RD162 in Tier 1 is gekomen en RD161 in Tier 2) – alleen nog is gemodificeerd aan de rechtering.

5.37. Dat de aanpassing van de dimethylgroep van RU59063 naar de cyclobutylgroep door de onderzoekers inderdaad bewust was aangepast als het resultaat van een activiteitsoptimalisatie, leert de vakpersoon ook uit de laatste inhoudelijke slide van de presentatie. Daarin wordt gezegd wordt dat uit de Structure-Activity Relationship (SAR)-studies een derivaat naar voren is gekomen van RU59063 als een 'attractive lead' en dat – derde bullet point – *'Greater potency can be achieved in the absence of greater binding affinity, presumably through inducing altered AR conformation'*. Toen de rechter in *cross-examination* in de Engelse parallelle procedure aan de deskundige van de generieken de vraag stelde of deze opmerking misschien verband houdt met een hypothese van de onderzoekers dat de wijziging op de R₁ en de R₂ groep van de farmacofoor van dimethyl naar cyclobutyl voordelig was voor hydrofobe interactie van het molecuul met de target (de androgeenreceptor) en daarmee – kort gezegd – resulteerde in verbeterde activiteit en selectiviteit (potentie), antwoordde prof. Westwell bevestigend. Hij zei: *"Yes. Just to be clear, the major innovation is the introduction of the rigid phenyl ring. That is what has caused the switch to the agonist activity. The cyclobutyl, of course, is part of that. It has a role in binding. We have talked about whether there is a hydrophobic binding pocket and what that might look like. Yes, the take-home message, if you like, if I was reading this as a medical chemist, is actually in the top right. The cyclobutyl, yes, is the substituent, the R1/R2 substituent that they have chosen to base their series on, yes. But that does not mean that you would not consider other things."*

5.38. De vakpersoon zou dan ook concluderen dat de onderzoekers de dimethylgroep om redenen van *drug design* bewust hadden aangepast vanwege verbeterde hydrofobe interactie met en 'fit' in de corresponderende hydrofobe pocket van de androgeenreceptor. De sterkte van hydrofobe interacties is gerelateerd aan het aantal koolstofatomen binnen een molecuul (of binnen het interactiegebied). Grotere groepen met meer bulk, zoals een cyclobutyl – die een koolstofatoom meer heeft dan een dimethyl, leiden doorgaans tot krachtigere hydrofobe interacties dan kleinere groepen.²⁴ Het is vanuit een technisch oogpunt dan ook niet waarschijnlijk dat de vakpersoon bij de verdere ontwikkeling van RD162 veranderingen op de 5-positie van de (middelste) thiohydantoïnering zou overwegen, en al helemaal niet dat hij daarbij terug zou grijpen op de dimethyl-structuur van de volgens de presentatie en de poster inferieure RU59063, te meer als RD7 en RD37, die juist van elkaar verschillen in een dimethyl- en een cyclobutylgroep, min of meer vergelijkbare effectiviteit laten zien. Daar

²⁴ Vgl. Handboek Graham L. Patrick. An Introduction to Medicinal Chemistry. Third Edition. met name hoofdstuk 10 en figuur 10.4 (EP25.3).

kom je alleen met kennis van de uitvinding, namelijk als er een reden zou zijn om de grootte van de hydrofobe pocket van de androgeenreceptor te onderzoeken om te testen of een andere alkylgroep ook geschikt zou zijn voor een 'fit' in de receptor. De generieken gaan er in hun redenering dan ten slotte ook nog aan voorbij dat de middelste (rode) thiohydantoinering niet alleen maar ziet op bindingsaffiniteit maar ook een effect heeft in de antagonistische activiteit.

slotsom

5.39. Daarmee valt het doek voor de stellingen van de generieken. Hun aanval faalt omdat met kennis van de uitvinding achteraf ten onrechte uitsluitend de focus wordt gelegd op het substitueren van de R_1 en R_2 -groepen op de 5-positie van de (middelste) thiohydantoinering van een cyclobutyl in een dimethyl. Uit het vorenstaande volgt dat de gemiddelde vakpersoon geen aanleiding zou hebben wijzigingen aan te brengen op de 5-positie van de (middelste) thiohydantoinering in de zin dat hij de 'vastgezette' cyclobutyl alsnog zou ('would') wijzigen in een dimethyl. Dat hij dat kon ('could') doen, is zoals aan het begin van de overwegingen aangegeven niet de aan te leggen toets.

proceskosten

5.40. De generieken zullen als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten. Astellas heeft proceskosten overeenkomstig artikel 1019h Rv gevorderd. Partijen zijn overeengekomen dat de totale kosten voor de gecombineerde zaak inclusief verschotten € 200.000,-- bedragen, en dat Astellas bij afwijzing van de vorderingen aanspraak kan maken op dat volledige bedrag. Dit bedrag zal worden toegewezen. De proceskostenveroordeling zal gelet op de gemaakte afspraak (en in het licht van hoe de generieken hun proceskostenveroordeling hadden gevorderd) hoofdelijk worden toegewezen en uitvoerbaar bij voorraad worden verklaard, zoals gevorderd door Astellas.

6. De beslissing

De rechtbank

in de zaken 23-903 en 23-904

- 6.1. wijst de vorderingen af,
- 6.2. veroordeelt de generieken, des de een betalende, de ander zal zijn bevrijd, in de kosten van de procedure, tot op heden aan de zijde van Astellas begroot op € 200.000,--,
- 6.3. verklaart de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. J.Th. van Walderveen, mr. H.F.R. van Heemstra en mr. dr. ir. C. Schüller en in het openbaar uitgesproken op 18 juni 2025.



Voor grosse/afschrift

18 JUNI 2025

De griffier,

