

vonnis

RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

Vonnis van 8 april 2009

in de zaak met zaaknummer / rolnummer: 312468 / HA ZA 08-1827 van

de rechtspersoon naar buitenlands recht
ALFRED E. TIEFENBACHER GmbH,
gevestigd te Hamburg, Duitsland,
eiseres in conventie,
verweerster in voorwaardelijke reconventie,
advocaat: mr. M.H.J. van den Horst te 's-Gravenhage,

tegen

de rechtspersoon naar buitenlands recht
H. LUNDBECK A/S,
gevestigd te Valby-Kopenhagen, Denemarken,
gedaagde in conventie,
eiseres in reconventie,
advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te 's-Gravenhage,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer 314574 / HA ZA 08-2142 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
CENTRAFARM SERVICES B.V.,
gevestigd te Etten-Leur,
eiseres in conventie,
verweerster in voorwaardelijke reconventie,
advocaat: mr. M.H.J. van den Horst te 's-Gravenhage,

tegen

de rechtspersoon naar buitenlands recht
H. LUNDBECK A/S,
gevestigd te Valby-Kopenhagen,
gedaagde in conventie,
eiseres in reconventie,
advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te 's-Gravenhage,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer 314783 / HA ZA 08-2172 van

de rechtspersoon naar buitenlands recht
RATIOPHARM GmbH
gevestigd te Ulm, Duitsland,
eiseres in conventie,

verweerster in voorwaardelijke reconventie,
advocaat: mr. E. Grabandt te 's-Gravenhage,

tegen

de rechtspersoon naar buitenlands recht
H. LUNDBECK A/S,
gevestigd te Valby-Kopenhagen,
gedaagde in conventie,
eiseres in voorwaardelijke reconventie,
advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altstadt te 's-Gravenhage.

De eisende partijen in conventie / verweersters in voorwaardelijke reconventie zullen hierna respectievelijk Tiefenbacher, Centrafarm en Ratiopharm genoemd worden en gezamenlijk Tiefenbacher c.s. Gedaagde partij in conventie / eiseres in voorwaardelijke reconventie zal hierna worden aangeduid als Lundbeck. Tiefenbacher en Centrafarm zijn ter zitting, gehouden op 12 december 2008, bijgestaan door mrs. M.J.H. van der Horst en J.J.E. Bremer, advocaten te 's-Gravenhage en ir. H.W. Prins, octrooigemachtigde. Ratiopharm is bijgestaan door mrs. R.E. Ebbink en M.G.R. van Gardingen, advocaten te Amsterdam en Dr H. de Boer, octrooigemachtigde. Lundbeck is bijgestaan door mrs. P.A.M. Hendrick, T.M. Blomme en A.F. Kupecz, advocaten te Amsterdam en drs. K.M.L. Bijvank, octrooigemachtigde.

1. De procedure in de zaak 08-1827

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 16 april 2008;
- de dagvaarding d.d. 23 april 2008;
- de akte overlegging producties d.d. 4 juni 2008 met producties 1 t/m 8;
- de e-mail van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 25 juni 2008 inhoudende wijziging van voornoemde VRO beschikking waardoor een rolvoeging met de zaken 08-2142 en 08-2172 tot stand is gekomen;
- de conclusie van antwoord in conventie, tevens voorwaardelijke conclusie van eis in reconventie d.d. 24 september 2008, met producties 1 t/m 18;
- de conclusie van antwoord in voorwaardelijke reconventie d.d. 5 november 2008;
- de akte houdende overlegging productie zijdens Lundbeck met productie 19, niet gedateerd;
- twee aktes houdende overlegging producties ter gelegenheid van pleidooi zijdens Tiefenbacher, met producties 9 t/m 20 (de door Ratiopharm ingebrachte producties) resp. 21 t/m 25;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Lundbeck met producties 19 t/m 25;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties zijdens Lundbeck met producties 26 en 27.

1.2. Vonnis is nader bepaald op heden.

2. De procedure in de zaak 08-2142

2.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 26 mei 2008;
- de dagvaarding d.d. 28 mei 2008;
- de e-mail van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 25 juni 2008 inhoudende wijziging van voornoemde VRO beschikking waardoor een rolvoeging met de zaken 08-1827 en 08-2172 tot stand is gekomen;
- de akte overlegging producties d.d. 9 juli 2008 met producties 1 t/m 8;
- de conclusie van antwoord in conventie, tevens voorwaardelijke conclusie van eis in reconventie d.d. 24 september 2008, met producties 1 t/m 18;
- de conclusie van antwoord in voorwaardelijke reconventie d.d. 5 november 2008;
- de akte houdende overlegging productie zijdens Lundbeck met productie 19, niet gedateerd;
- twee aktes houdende overlegging producties ter gelegenheid van pleidooi zijdens Centrafarm, met producties 9 t/m 20 (de door Ratiopharm ingebrachte producties) resp. 21 t/m 25;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Lundbeck met producties 19 t/m 25;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties zijdens Lundbeck met producties 26 en 27.

2.2. Vonnis is nader bepaald op heden.

3. De procedure in de zaak 08-2172

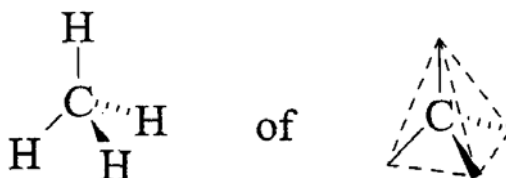
3.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 5 juni 2008;
- de dagvaarding d.d. 9 juni 2008;
- de e-mail van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 25 juni 2008 inhoudende wijziging van voornoemde VRO beschikking waardoor een rolvoeging met de zaken 08-1827 en 08-2142 tot stand is gekomen;
- de akte houdende overlegging producties d.d. 9 juli 2008 met producties 1 t/m 25;
- de conclusie van antwoord in conventie, tevens voorwaardelijke conclusie van eis in reconventie d.d. 24 september 2008, met producties 1 t/m 18;
- de conclusie van antwoord in reconventie d.d. 5 november 2008, met productie 26;
- de akte houdende overlegging productie zijdens Lundbeck met productie, niet gedateerd;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Ratiopharm, met producties 27 t/m 33;
- de akte houdende indiening producties van Tiefenbacher en Centrafarm;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Lundbeck met producties 19 t/m 25;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties zijdens Lundbeck met producties 26 en 27;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Ratiopharm, met producties 35 t/m 36;

3.2. Vonnis is nader bepaald op heden.

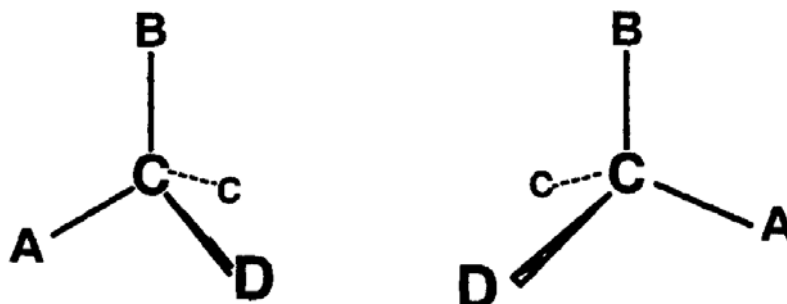
4. Technische achtergrond en feiten

- 4.1 De uiteenzetting van de technische achtergrond is grotendeels afkomstig uit de in dit opzicht overeenstemmende toelichting van partijen en de partij-deskundigen.
- 4.2 Koolstofatomen (C-atomen) kunnen bindingen aangaan met vier andere atomen of atoomgroepen (of met andere woorden: kunnen vier substituenten hebben). De bindingen van koolstofatomen zijn driedimensionaal georiënteerd in de vorm van een tetraëder, waarin de hoek tussen elke twee bindingen in de regel $109,5^\circ$ bedraagt en het C-atoom zich in het centrum bevindt. Dat kan als volgt worden weergegeven:

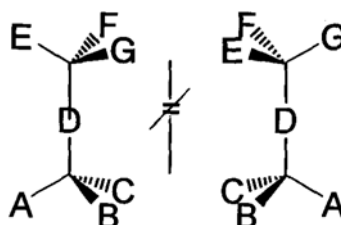


Volgens chemische conventie worden bindingen die zich in het vlak van het papier bevinden aangegeven met een rechte lijn. Bindingen die uit het vlak van het papier naar voren wijzen worden aangegeven met een gesloten wigvormige lijn. Bindingen die door het vlak van het papier naar achteren wijzen worden aangegeven met een gestreepte, eventueel wigvormige lijn. De stippellijnen tussen de waterstofatomen maken de tetraëderstructuur duidelijk.

- 4.3 Als aan een koolstofatoom vier verschillende atomen of atoomgroepen zijn verbonden, zijn er ten gevolge van de tetraëdrische structuur twee verschillende ruimtelijke configuraties mogelijk, die elkaars spiegelbeeld vormen en – net als de menselijke rechter- en linkerhand – niet precies op elkaar te leggen zijn (niet *super imposable*) door draaiing en verschuiving. Dat verschijnsel wordt aangeduid met stereochemie. Dergelijke spiegelbeeldige configuraties worden enantiomeren genoemd en het centrale koolstofatoom het chirale centrum of een asymmetrisch koolstofatoom. Enantiomeren kunnen als volgt schematisch worden weergegeven:



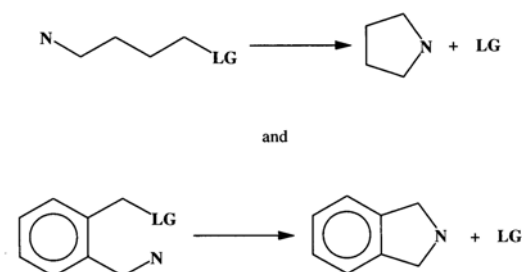
- 4.4 Enantiomeren zijn derhalve stereo-isomeren, stoffen die niet alleen dezelfde atoomsamenstelling (molecuulformule) hebben (zoals isomeren), maar waarvan de atomen ook dezelfde atoomrangschikking hebben. Stereo-isomeren hebben alleen een andere ruimtelijke configuratie. Een stof die voor 50% bestaat uit de ene enantiomeer en voor 50% uit de andere enantiomeer wordt een racemisch mengsel of racemaat genoemd. Wordt bij synthese uitgegaan van niet-chirale stoffen, dan wordt altijd een racemaat gevormd.
- 4.5 Indien een stof twee chirale koolstofatomen bezit zijn er vier verschillende ruimtelijke configuraties (stereo-isomeren) mogelijk, namelijk twee paren van enantiomeren. De verbindingen die niet elkaars spiegelbeeld vormen worden diastereomeren genoemd. Een schematisch weergegeven voorbeeld van diastereomeren is hierna afgebeeld:



- 4.6 Enantiomeren hebben vrijwel identieke fysische en chemische eigenschappen, zoals smeltpunt, kookpunt, oplosbaarheid en reactiviteit. In chemisch opzicht verschillen enantiomeren alleen van elkaar in reactie met andere chirale verbindingen - derhalve in biochemische eigenschappen - en in fysisch opzicht doordat ze gepolariseerd licht ieder in tegengestelde richting verdraaien (optische activiteit). Enantiomeren van elkaar worden daarom wel aangeduid met een (+) of d (van *dexter* of *dextro*) voor rechtsdraaiend en (-) of l (voor *leavus* of *levo*) voor linksdraaiend. Een zuiver enantiomeer wordt ook wel aangeduid als optisch zuiver. Een racemaat draait gepolariseerd licht niet; het is optisch neutraal, tot uitdrukking gebracht met de aanduiding (\pm).
- 4.7 Een andere aanduiding voor enantiomeren is volgens de R/S nomenclatuur (volgens de Cahn-Ingold-Prelog (CIP) Conventie). Die wijze van naamgeving is gebaseerd op de verschillende rangschikking van de atomen in het molecuul, zodat op die wijze de R (van *rectus*) of S (van *sinister*) aanduiding kan worden toegekend op basis van de structuurformule. Er bestaat geen verband tussen de (+) en (-) conventie enerzijds en de R/S conventie anderzijds. Anders dan de (+)/(-) conventie, kan de R/S conventie ook worden gebruikt voor het benoemen van diastereomeren.
- 4.8 Vanwege de hoofdzakelijk gelijke fysische eigenschappen zijn scheidingsmethoden die zijn gebaseerd op verschillende fysische eigenschappen, zoals fractionele distillatie of kristallisatie, niet geschikt om enantiomeren van elkaar te scheiden. Diastereomeren kunnen wel verschillende fysische eigenschappen hebben, zoals smeltpunt, kookpunt en oplosbaarheid en kunnen dan

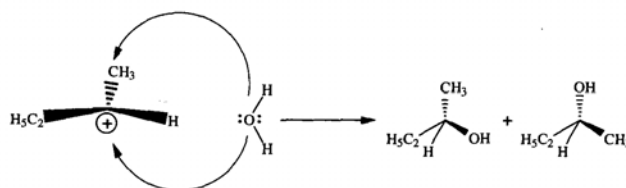
door middel van bijvoorbeeld kristallisatie of chromatografie van elkaar worden gescheiden.

- 4.9 In nucleofiele substitutiereacties grijpt een (deels) negatief geladen deeltje (het nucleofiel) een (deels) positief geladen deeltje (het elektrofiel) aan. Het molecuul waarin de reactie plaatsvindt (het substraat) bevat een atoom(groep) die tijdens de reactie wordt afgesplitst, de vertrekkende groep. Indien een dergelijke reactie plaatsvindt binnen een molecuul, intramoleculair, dan ziet het reactieschema - dat leidt tot ringsluiting - er, schematisch weergegeven, uit als hierna afgebeeld, waarbij N staat voor nucleofiel, en LG voor *leaving group* (vertrekkende groep).



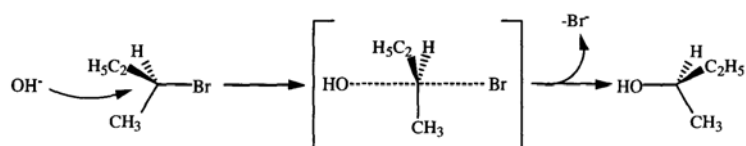
- 4.10 Zogenaemde nucleofiele verzadigde substitutie wordt gekenmerkt door een “aanval” van een nucleofiel op een elektrofiel verzadigd koolstofatoom. Deze reacties, die gecompliceerder verlopen dan volgens het eenvoudige schema uit r.o. 4.09, kunnen op twee verschillende manieren plaatsvinden, aangeduid als SN1- of SN2-reacties.

- 4.11 In SN1-reacties wordt onder invloed van een **zuur** eerst een atoom(groep) van het koolstofatoom waar de substitutie plaatsvindt afgesplitst als vertrekkende groep. Daardoor gaat de tetraëdische vorm verloren en ontstaat een twee-dimensionale structuur (plat vlak). In dit overgangsstadium ontstaat derhalve een positief geladen koolstofkation (dus een elektrofiel), dat van beide zijden door een inkomend nucleofiel kan worden benaderd. In het geval van één chiraal koolstofatoom ontstaan daardoor twee spiegelbeeldige ruimtelijke configuraties met een racemisch mengsel als resultaat, **ook** als het uitgangsmateriaal een optisch zuivere stof betrof. Een schematisch weergegeven voorbeeld van een SN1-reactie is hieronder afgebeeld:

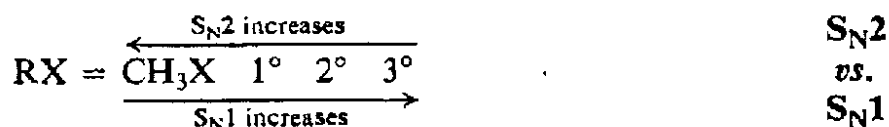


- 4.12 Een SN2-reactie daarentegen vindt plaats in een **basisch** milieu. In een SN2-reactie wordt de verbinding tussen het inkomende nucleofiel (in het voorbeeld hieronder opnieuw een hydroxy-groep) gevormd **op hetzelfde moment** dat de bestaande

verbinding met de vertrekkende groep (in het voorbeeld een bromide-ion) wordt verbroken. De inkomende nucleofiel benadert het koolstofatoom van de andere zijde dan die waar de vertrekkende groep zich bevindt, bij voorkeur in een hoek van 180° . In het overgangsstadium zijn de verdwijnende groep en de inkomende groep **beide** verbonden met het koolstofatoom waar de substitutie plaatsvindt. Indien de substitutie plaatsvindt aan een chiraal koolstofatoom resulteert deze reactie in een omzetting van de ene enantiomeer in zijn spiegelbeeld. Dit verschijnsel wordt aangeduid als de ‘Walden-inversie’. Een S_N2 -reactie is een **stereoselectieve reactie**: enantiomere zuiverheid van het uitgangsmateriaal blijft behouden (anders dan bij S_N1 -reacties). Een voorbeeld van een S_N2 -reactie wordt hieronder schematisch weergegeven:



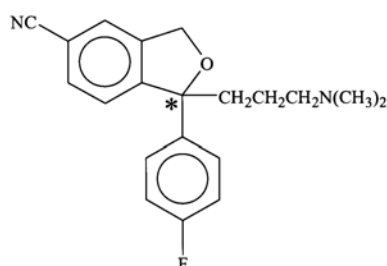
- 4.13 In een zogenoemde ‘Williamson-ethersynthese’ worden alcoholen omgezet in een ether (gekaracteriseerd door een C-O-C verbinding) door middel van een S_N2 -reactie. Het is bekend dat de hydroxygroep van een alcohol niet goed fungeert als verdwijnende groep. Teneinde een alcohol een nucleofiele substitutiereactie te laten ondergaan, is het noodzakelijk deze eerst te activeren door deze om te zetten in een labiele ester.
- 4.14 In S_N1 -reacties wordt van een alcohol het gemakkelijkst een tertiair koolstofatoom omgezet in een koolstofkation, een primair koolstofatoom wordt het minst gemakkelijk omgezet in een koolstofkation. In S_N2 -reacties is de rangorde in reactiviteit juist omgekeerd: een substitutiereactie zal het gemakkelijkst plaatsvinden aan het primaire koolstofatoom en het minst gemakkelijk aan een tertiair koolstofatoom. Een primair C-atoom heeft een binding met één ander C-atoom, een tertiair C-atoom met drie andere C-atomen. Deze rangorde in reactiviteit in S_N1 en S_N2 -reacties, ook wel aangeduid als de ‘*order of easiness*’, is onder meer uiteen gezet in het standaardwerk van Morrison and Boyd, *Organic Chemistry*, 3rd edition, 11th printing 1977, p. 471, paragraaf 14.16, en daarin schematisch weergegeven als volgt:



- 4.15 Tiefenbacher c.s. zijn alle fabrikanten en leveranciers van generieke geneesmiddelen, actief op de Europese markt.

4.16 Lundbeck ontwikkelt, vervaardigt en verhandelt geneesmiddelen, waaronder sinds 1989 Cipramil® met de werkzame stof citalopram en Ciprallex® met de werkzame stof escitalopram, dat sinds 2002 op de markt is. Beide geneesmiddelen zijn anti-depressiva.

4.17 De structuurformule van citalopram ziet er als hierna afgebeeld uit:

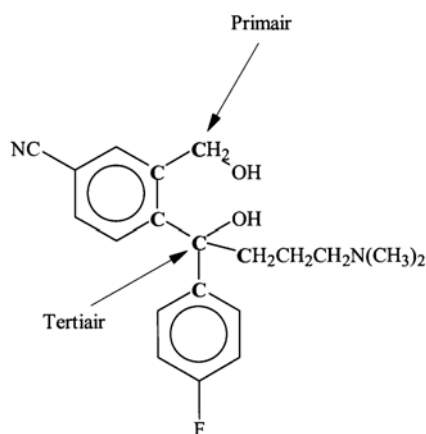


4.18 Citalopram bevat een asymmetrisch koolstofatoom, aangegeven met een *, dat onderdeel vormt van de furaanring, waaraan verder een aminogroep en een fluorfenylgroep is verbonden.

4.19 Citalopram is een racemisch mengsel. De naam escitalopram verwijst naar de S of (+) enantiomeer van citalopram.

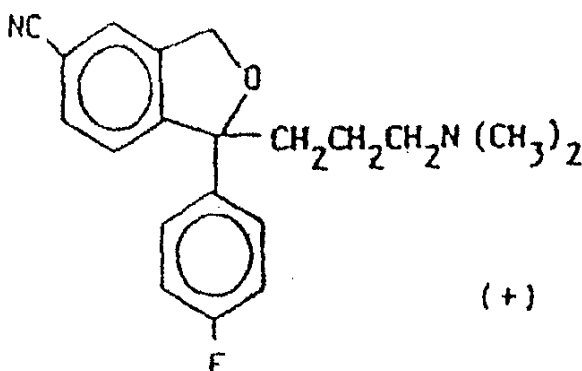
4.20 Citalopram is door Lundbeck in 1975 uitgevonden en in Nederland onder bescherming gesteld door NL 192 451, dat per 4 augustus 1997 is vervallen. De Amerikaanse equivalent van NL 192 451 is US 4 136 193 (hierna: US 193).

4.21 Een verbeterde werkwijze voor de bereiding van citalopram is onderwerp van EP 0 171 943 (hierna: EP 943). De Amerikaanse equivalent van dat octrooi is US 4 650 884. Volgens die werkwijze wordt citalopram gemaakt vanuit de hierna afgebeelde stof, die twee OH (hydroxy)-groepen bevat, aangeduid als 'het diol'. De werkwijze wordt daarom ook wel de 'diol-route' genoemd. Vorming van citalopram vindt plaats door ringsluiting van de twee OH-groepen.



- 4.22 De bovenste OH-groep van het diol, aangeduid als de primaire alcoholgroep, is verbonden aan een primair koolstofatoom. De onderste OH-groep van het diol wordt aangeduid als de tertiaire alcoholgroep en is verbonden met een tertiaire koolstofatoom.
- 4.23 Lundbeck is tevens houdster van EP 0 347 066 (hierna: EP 066 of 'het Octrooi') betrekking hebbend op *new enantiomers and their isolation*, dat op 15 maart 1995 is verleend. De aanvraag voor het Octrooi is ingediend op 1 juni 1989, onder inroeping van prioriteit van de Britse octrooiaanvraag GB 88 14 057 van 14 juni 1988. EP 066 heeft drie onafhankelijke conclusies, te weten conclusie 1 voor de stof escitalopram, conclusie 6 die betrekking heeft op een werkwijze voor de verkrijging daarvan en conclusie 7 met betrekking tot een enantiomere tussenverbinding.
- 4.24 De conclusies van EP 066 luiden in de oorspronkelijke Engelse tekst als volgt:

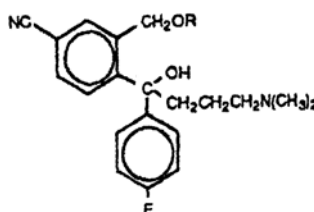
1. (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile having the general formula



and non-toxic acid addition salts thereof.

2. The pamoic acid addition salt of the compound of claim 1.
3. A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising as an active ingredient, a compound as defined in claim 1.
4. A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising, as an active ingredient, the compound of claim 2.
5. A pharmaceutical composition in unit dosage form, according to claim 3 or 4, wherein the active ingredient is present in an amount from 0.1 to 100 milligram per unit dose.
6. A method for the preparation of a compound as defined in claim 1, which comprises, converting (-)-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl) benzonitrile or a monoester thereof in a stereoselective way to (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile which is isolated as such or as a non-toxic acid addition salt thereof.

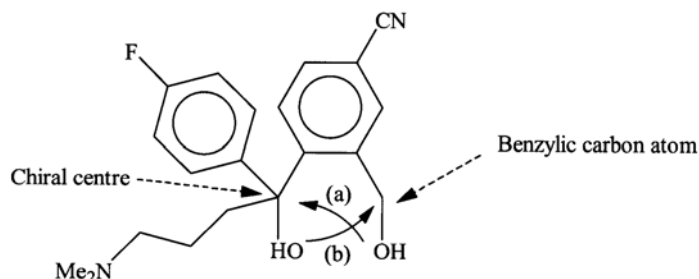
7. (-)-Enantiomer of the compound 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile or an ester of said (-) enantiomer, which ester has the general formula



wherein R is a labile ester group.

- 4.25 In de niet bestreden Nederlandse vertaling luiden de conclusies (zonder weergave van de hiervoor in r.o. 4.24 reeds afgebeelde structuurformules) als volgt:
1. (+) -1- (3-dimethylaminopropyl) -1- (4' -fluorfenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril volgens de algemene formule 1, en de niet-toxische zuuradditie-zouten daarvan.
 2. Het p-aminobenzoëzuur-zout van de verbinding volgens conclusie 1.
 3. Farmaceutisch preparaat in de vorm van een eenheidsdosis met als werkzaam bestanddeel een verbinding volgens conclusie 1.
 4. Farmaceutisch preparaat in de vorm van een eenheidsdosis met als werkzaam bestanddeel de verbinding volgens conclusie 2.
 5. Farmaceutisch preparaat in de vorm van een eenheidsdosis volgens conclusie 3 of 4, waarin het werkzame bestanddeel aanwezig is in een hoeveelheid tussen 0,1 en 100 mg per eenheidsdosis.
 6. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens conclusie 1, bestaande uit het op stereoselectieve wijze omzetten van het (-)-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril of een monoëster daarvan in het (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorfenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril, dat als zodanig of als niet-toxisch zuuradditie-zout daarvan geïsoleerd wordt.
 7. Het (-)-enantiomeer van de verbinding 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril of ester van dat (-)-isomeer, welke ester volgens de algemene formule 2 is, waarvan R een labiele ester-groep is.
- 4.26 Op basis van EP 066 heeft Lundbeck een aanvullend beschermingscertificaat aangevraagd op 13 juli 2004 en onder nummer 300155 verkregen op 9 december 2004 (hierna: ABC 155). ABC 155 is van kracht tot 31 mei 2014 en verleend voor escitalopram, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditie-zout, in het bijzonder escitalopramoxalaat.
- 4.27 In EP 943 vindt ringsluiting van het diol – aanwezig als racemisch mengsel – plaats door middel van een SN1-reactie. Daarbij fungeert de tertiaire alcoholgroep als de vertrekkende groep. De primaire alcoholgroep is de inkomende groep, waarvan het O-atoom bindt aan de bovenzijde en onderzijde van de tertiaire koolstof onder afsplitsing van het H-atoom van de primaire alcoholgroep. Dat is in de hierna opgenomen afbeelding aangeduid met (a). In EP 066 vindt eveneens een

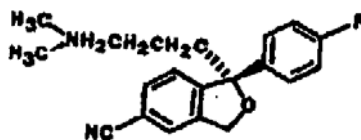
ringsluiting van het diol plaats, maar volgens de daarin beschreven werkwijze wordt een SN₂-reactie uitgevoerd. Daarbij fungeert de primaire alcoholgroep als vertrekkende groep en komt een verbinding tot stand tussen de tertiaire alcoholgroep en de primaire koolstof, zoals in de afbeelding hierna weergegeven met de letter (b). Omdat de reactie plaatsvindt aan een niet-chiraal koolstofatoom blijft de ruimtelijke configuratie van het chirale koolstofatoom in de verbinding behouden (stereoselectief).



- 4.28 Bij de werkwijze volgens EP 943 en de werkwijze volgens EP 066 wordt citalopram respectievelijk escitalopram verkregen door gebruikmaking van een ringsluitingsreactie. In beide gevallen vindt ringsluiting van het diol plaats door vorming van een C-O-C- groep (een ether) door middel van een nucleofiele substitutiereactie.
- 4.29 Uit klinische studies is gebleken dat alle therapeutische activiteit van citalopram wordt veroorzaakt door de (+)enantiomeer en dat de (-)enantiomeer de therapeutische werking van het (+)enantiomeer enigszins tegenwerkt. Het therapeutisch effect van escitalopram is om die reden beter dan dat van citalopram racemaat.
- 4.30 In het tijdschrift *Pharmacopsychiatry*, aflevering 18, 1985 - gepubliceerd vóór de prioriteitsdatum van EP 066 - is op pagina's 225-230 een artikel opgenomen van D.F. Smith, getiteld *Stereochemical considerations of the actions of some Psychotropic Drugs* (hierna: Smith). Daarin wordt vermeld:

Citalopram is also a racemic drug with antidepressant properties, and it is a potent inhibitor of serotonin uptake (Hyttel 1977). The enantiomers of citalopram have, however, never been investigated separately for either their effects on serotonin uptake or their antidepressant efficacy. Judging from the configuration of the enantiomers of citalopram compared to those of tranlycypromine, one might expect (R)-citalopram (X) to be more potent than its antipode as serotonin uptake inhibitor. If so, then studies on the therapeutic efficacy and side effects of the enantiomers of citalopram would be of interest.

In figuur I bij dat artikel is onder (X) de structuurformule van (R)-citalopram als volgt weergegeven:



- 4.31 In het tijdschrift *European Journal of Clinical Pharmacology*, aflevering (1984) 26 - eveneens verschenen vóór de prioriteitsdatum van EP 066 - is op pagina's 663-668 een artikel opgenomen van E.J. Ariëns, getiteld *Stereochemistry, a Basis for Sophisticated Nonsense in Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology*. In de samenvatting is het volgende te lezen:

Often only one isomer is therapeutically active, but this does not mean that the other is really inactive. It may very well contribute to the side-effects. The therapeutically non-active isomer in a racemate should be regarded as an impurity (50% or more). It is emphasized how in clinical pharmacology, and particularly in pharmacokinetics, neglect of stereoselectivity in action leads to the performance of expensive 'highly sophisticated scientific nonsense'.

- 4.32 In het tijdschrift *Medicinal Research Reviews* Vol. 6, No 4 (1986) pagina's 451-466, - opnieuw voorafgaand aan de prioriteitsdatum van EP 066 - is van E.J. Ariëns het artikel *Stereochemistry: A source of Problems in Medicinal Chemistry* opgenomen, waarin hij uiteenzet:

The presumption that a mixture of two different chemicals such as two enantiomers will behave as if only one agent is involved is not tenable. (...) In the study of bioactive agents it is preferable if not a requisite to use pure agents, compounds with as little impurity as possible.

- 4.33 In de *Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances* van de Amerikaanse *Federal Drug Agency* (hierna: FDA regulations), gedateerd februari 1987 - bijna anderhalf jaar vóór de prioriteitsdatum van EP 066 en ruim tweeënehalf jaar voor de publicatie van de aanvraag voor EP 066 - is in paragraaf III.D. onder meer opgenomen:

First, a particular synthetic pathway will typically be uniquely associated with a set of impurities (actual and potential), and also a specific solid-state form. The impurities may have significant clinical or toxicological effects. It should be noted that (even in racemates) enantiomers may be considered as impurities.

In paragraaf III.A.1.a. is de volgende passage opgenomen:

When the NDS [New Drug Substance – rb] is asymmetric (e.g. contains one or more chiral centers, or has cis-trans or other types of isomers), the sponsor should ideally (and prior to the submission of an IND [Investigational New Drug – rb]) have either separated the various potential stereoisomers of the NDS or

synthesized them independently. Physical/chemical information about each stereoisomer should be provided (in detail), or may be requested. Individual stereoisomers may need to be studied for pharmacological and toxicological properties (and/or for safety and efficacy).

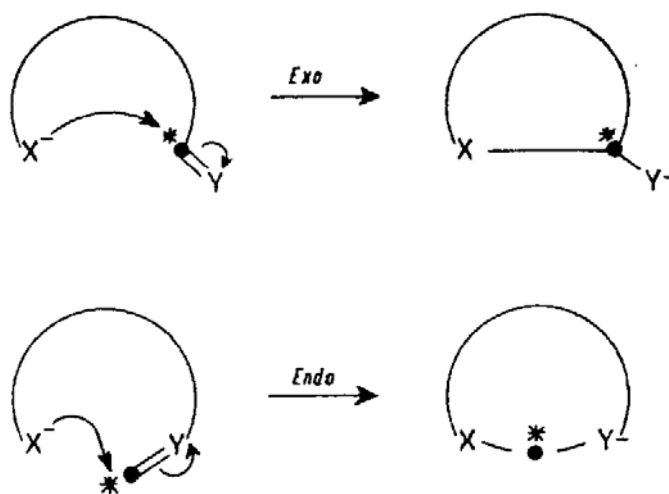
Appropriate specifications and tests to control the ratios of any admixtures (e.g., ratios of enantiomers, and/or solid-state forms) for batches of drug substances used in toxicological and/or clinical studies should be established, so that results can be extrapolated to the drug substance prepared for marketing.

- 4.34 In 1976 heeft J.E. Baldwin het artikel *Rules for Ring Closure* gepubliceerd (J.C.S. Chem. Comm., 1976, p.734-736, hierna: Baldwin I). Dit behoort tot de meest geciteerde artikelen in de organische chemie. Daarin worden drie op empirische basis vastgestelde regels gegeven voor het voorspellen van het relatieve gemak waarmee een ringsluitingsreactie tot stand komt. Deze worden ook wel de 'Baldwin Rules' genoemd. In dit artikel zijn de volgende passages opgenomen:

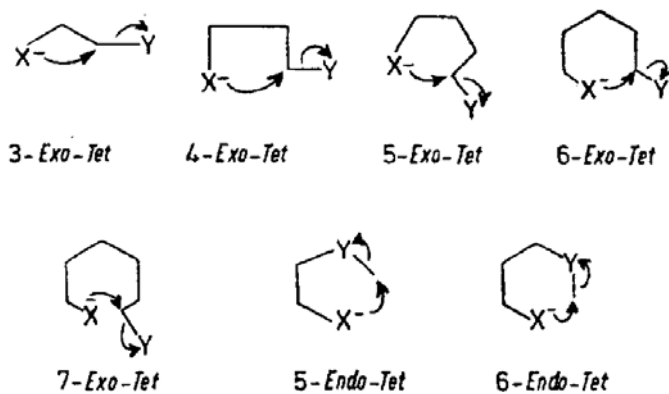
Ring forming reactions are important and common processes in organic chemistry. I now adumbrate a set of simple rules which I have found useful in predicting the relative facility of different ring closures. I believe these will be useful to organic chemists, especially in planning syntheses. (...)

I will describe a ring-forming process with the prefix *Exo*, when the breaking bond is exocyclic to the *smallest so formed ring* and *Endo* correspondingly, as in Scheme 1.

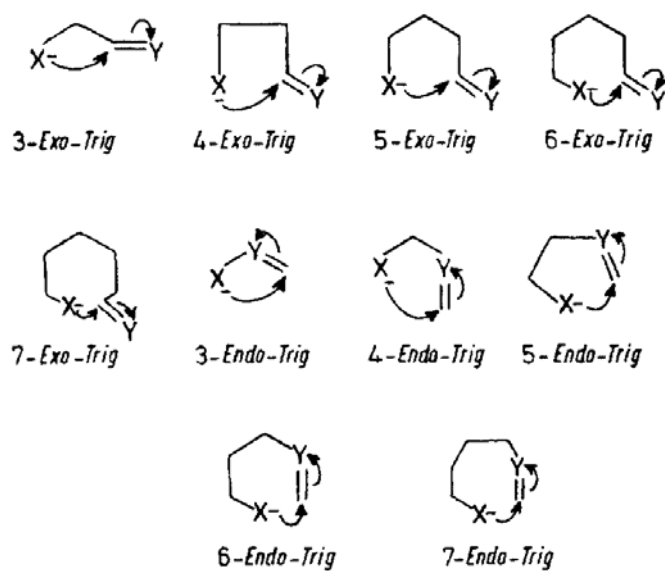
Further, I shall use a numerical prefix to describe the ring size, being the number of atoms constituting the skeleton of the cycle, and finally, the suffixes *Tet*, *Trig*, and *Dig*, to indicate the geometry of the carbon atom undergoing the ring-closure reaction (asterisk, Scheme 1). The suffixes refer to tetrahedral, trigonal, and digonal carbon atoms respectively. The various possibilities are shown in Schemes 2-4.



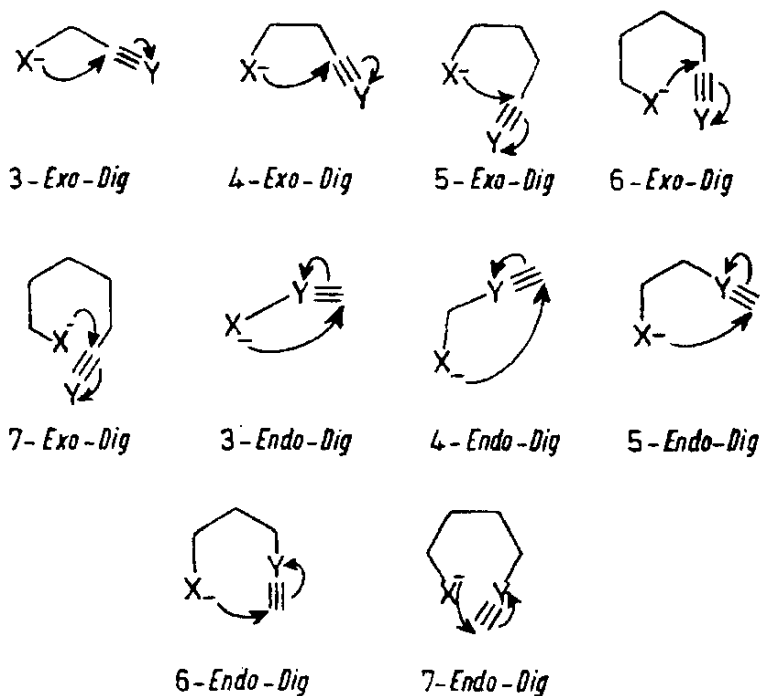
SCHEME 1



SCHEME 2: Tetrahedral



SCHEME 3: Trigonal



SCHEME 4: Digonal

The Rules are as follows:

Rule 1: Tetrahedral Systems: Scheme 2.

- (a) 3 to 7-*Exo-Tet* are all favoured¹ processes with many literature precedents;
- (b) 5 to 6-*Endo-Tet* are disfavoured.

Rule 2: Trigonal Systems: Scheme 3.

- (a) 3 to 7-*Exo-Trig* are all favoured processes with many literature precedents;
- (b) 3 to 5-*Endo-Trig* are disfavoured; 6 to 7-*Endo-Trig* are favoured.

Rule 3: Digonal Systems: Scheme 4.

- (a) 3 to 4-*Exo-Dig* are disfavoured processes; 5 to 7-*Exo-Dig* are favoured;
- (b) 3 to 7-*Endo-Dig* are favoured.

(...)

Therefore a condition to the application of these rules is that *X must be a first row element* (Scheme 1-4).

The physical bases of the rules lie in the stereochemical requirements of the transition states for the various tetrahedral, trigonal, and digonal ring closure processes. Since the linking chain restricts the relative motion of the terminal groups X and Y (Scheme 1) then the nature and length of this chain, and hence the ring size, will determine whether X and Y can attain the required transition-state geometry and hence the facility, or otherwise, of ring closure. For closures to a carbon atom (asterisk, Scheme 1) the favoured paths to the transition states

are represented by figures 1-3. Thus (1) → (2) represents the classical and well established Walden inversion of the S_N2 reaction. (...)

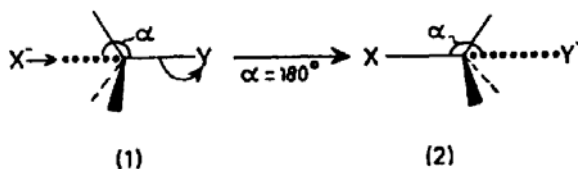


FIGURE 1: *Tet.*

Thus the *favoured* ring closures are those in which the length and nature of the linking chain enables the terminal atoms to achieve the required trajectories, Figures 1-3, to form the final ring bond.

¹ The words *favoured* and *disfavoured* in these Rules were chosen to imply a facility or otherwise of ring closure. (...)

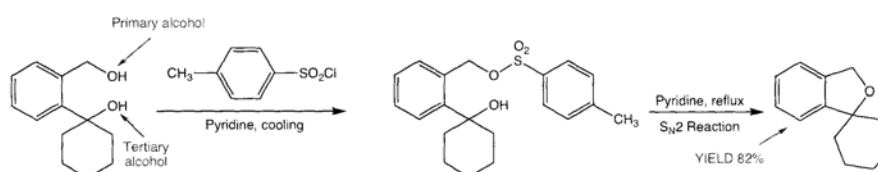
4.35 In de Baldwin Rules staat 'Exo' voor exocyclisch hetgeen betekent dat de binding die wordt verbroken buiten de ring ligt en dat de kleinst mogelijke ring wordt gevormd. 'Tet' betekent dat het koolstofatoom dat de ringsluitingsreactie ondergaat vier bindingsplaatsen en een tetraëdische structuur heeft.

4.36 In het artikel '*Rules for Ring Closure: Ring Formation by Conjugate Addition of Oxygen Nucleophiles*' (Journal of Organical Chemistry, Vol 42, No 24, 1977, 3846-3852, hierna: Baldwin II) wordt de bruikbaarheid van de Baldwin Rules verder onderzocht:

'Examination of the rules suggest that a careful study of the closure of five and six-membered rings should provide a critical test of the utility of these concepts since it is these ring sizes that provide the borderlines between favoured and disfavoured processes in nucleophilic trigonal cyclisations (...)

All of the exocyclic closures that generate five or six-membered rings are favoured reactions.'

4.37 In de publicaties *Synthetic and Biological Studies of Compactin and Related compounds. Synthesis of the Hexalin Portion of Compactin* van T. Rosen et al. (J. Org. Chem. 1985, 50, 1190-1201, hierna: Rosen) en *One-Step Annulation. A Convenient Method for the Preparation of Diols, Spirolactones and Spiroethers from Lactones* van P. Cannone et al. (J. Org. Chem. 1980, 45, 1828-1835, hierna: Cannone) zijn diverse 1,4 diol ringsluitingen door middel van een S_N2-reactie beschreven, waarbij tetrahydrofuran derivaten werden verkregen, waaronder de hieronder schematisch weergegeven reactie:



4.38 In Cannone wordt opgemerkt:

The method of Reynolds and Kenyon, which consists in reacting equimolar quantities of tosyl chloride and diol in pyridine, was employed to obtain the tetrahydrofurans (...).

Daarmee wordt verwezen naar een publicatie van D.D. Reynolds en O. Kenyon getiteld *Preparation and Reactions of Sulfonic Esters IV Preparation of Cyclic Ethers* (J. Am. Chem. Soc. 72, 1593 (1950)). Daarin is de volgende passage opgenomen:

The formation of a five-membered ring of the furan series proceeded readily. 2,5 Hexanediol gave good yields of α,α' dimethyltetrahydrofuran when reacting in pyridine with methanesulfonyl, benzenesulfonyl or *p*-toluenesulfonyl chloride. The use of 2,4- or 2,6 lutidine instead of pyridine was equally satisfactory. The particular sulfonic acid ester or tertiary cyclic organic base selected appears to be of little significance. (...) 1,4 butanediol, having primary hydroxyl groups, gave a good yield of tetrahydrofuran. Though the five-membered furan ring formed readily under diverse experimental conditions, the conditions of formations of the six-membered tetrahydropyran ring were more critical.

4.39 In de publicatie *Mechanism and Stereochemistry of 1,4 Diol Ring Closure to Tetrahydrofuran* van J. Jacobus (J. Org. Chem. Vol.33, no 2, 1973, hierna: Jacobus) worden verschillende ringsluitingsreacties (zowel van het SN1 type als het SN2 type) van een 1,4 diol met een primair en tertiair koolstofatoom beschreven waarbij een tetrahydrofuran derivaat werd verkregen. In dat verband is, met verwijzing naar diverse literatuurplaatsen, het volgende vermeld:

Numerous examples of selective tosylations are known; in general, primary alcohol functionalities form tosyl esters more readily than secondary or tertiary alcohol groups in diols. (...)

The optimal yield, both product and optical, is obtained with tosyl chloride; for the preparation of THF (tetrahydrofuran – rb) derivatives this route is highly recommended both on the basis of yield and ease of laboratory manipulations.

4.40 Tiefenbacher c.s. hebben verklaringen overgelegd van diverse partij-deskundigen, waaronder Prof. F. Bickelhaupt, Prof. A.G.M. Barrett, Dr. R. Newton en Prof. Sir J. E. Baldwin. Allen waren ook op de zitting aanwezig.

4.41 Lundbeck heeft verklaringen in het geding gebracht van onder meer de partij-deskundigen Prof. B. Zwanenburg, Prof. S.G. Davies en Prof. H.C.J. Ottenheijm, alsmede van de uitvinder Dr. K.P. Bøgesø. Ook zij waren allen ter zitting aanwezig.

4.42 Het Bundespatentgericht heeft geoordeeld dat conclusies 1 t/m 5 nietig zijn wegens gebrek aan nieuwheid in het licht van US 193 en conclusie 7 – wat betreft het (-)enantiomeer van het diol – eveneens wegens gebrek aan nieuwheid in het licht

van EP 943. Conclusies 6 en 7 – voor het overige – zijn niet inventief geacht gelet op EP 943. Het Duitse deel van EP 066 is om die reden vernietigd.

- 4.43 Kitchin J. (Patents Court) heeft bij vonnis van 4 mei 2007 conclusies 1 en 3 vernietigd wegens gebrek aan nawerkbaarheid (*insufficiency*) en het octrooi overigens – in het bijzonder ook conclusie 6 – geldig geacht. De Court of Appeal – waar alleen de niet-nawerkbaarheid onderwerp van discussie was - heeft het vonnis van Kitchin op dit punt vernietigd. De uitspraak van de Court of Appeal is bekrachtigd door de House of Lords.

5. De vorderingen en standpunten van partijen

- 5.1 Tiefenbacher c.s vorderen de vernietiging van het Nederlandse deel van EP 066, en nietigverklaring van het aanvullend beschermingscertificaat met nummer 300155 (Tiefenbacher en Centrafarm alleen voor zover de rechtbank EP 066 niet vernietigt), met veroordeling van Lundbeck in de proceskosten op de voet van 1019h Rv, alles met uitvoerbaarbijvoorraadverklaring, voor zover mogelijk. Zij stellen daartoe dat EP 066 niet nieuw dan wel niet inventief is. Tiefenbacher en Centrafarm stellen zich primair op het standpunt dat conclusies 1 t/m 5 niet nieuw zijn subsidiair dat deze niet inventief zijn. Conclusies 6 en 7 achten zij niet inventief. Ratiopharm stelt primair dat alle conclusies inventiviteit ontberen, subsidiair dat conclusies 1 t/m 5 niet nieuw zijn en meer subsidiair dat deze conclusies niet nawerkbaar zijn.
- 5.2 Lundbeck heeft dat bestreden en vordert in reconventie – onder de voorwaarde dat Tiefenbacher c.s. met een (+)-citalopram houdend geneesmiddel op de Nederlandse markt zouden zijn dan wel dreigen te komen – een inbreukverbod met nevenvorderingen, alsmede veroordeling van Tiefenbacher c.s. in de proceskosten conform 1019h Rv.
- 5.3 Tiefenbacher c.s. hebben het (voorwaardelijk) gevorderde inbreukverbod uitsluitend bestreden met de stelling dat EP 066 en het ABC 155 nietig zijn.
- 5.4 Op de stellingen van partijen zal hierna, voor zover relevant, nader worden ingegaan.

6. De beoordeling

Nieuwheid

- 6.1 Tiefenbacher c.s. hebben aangevoerd dat conclusie 1 van EP 066 niet nieuw zou zijn. Daartoe voeren zij aan dat de structuur van citalopram ten tijde van de prioriteitsdatum van het Octrooi bekend was en het voor de vakman op basis van die structuur duidelijk was dat de stof één chiraal centrum bezit en dus twee enantiomeren heeft. In Smith (zie r.o. 4.30) wordt daarnaast de ruimtelijke structuur van de (R)-enantiomeer beschreven, zodat daaruit het bestaan en de structuur van de (S)-enantiomeer (namelijk het spiegelbeeld) is af te leiden.

Daarnaast konden de afzonderlijke enantiomeren van citalopram op de prioriteitsdatum ook worden verkregen met behulp van uit de stand van de techniek bekende werkwijzen die tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman behoorden, zoals fractionele kristallisatie of chromatografie, aldus Tiefenbacher c.s.

- 6.2 Volgens vaste jurisprudentie van de Technische Kamers van Beroep van het Europees Octrooibureau is de openbaarmaking van een racemaat niet zonder meer nieuwheidschadelijk voor een enantiomeer daarvan. Daarvan is pas sprake in het geval van een *direct and unambiguous disclosure of this very compound in the form of a technical teaching* (zie T 1046/97). Dat in theorie de mogelijkheid zou bestaan een bekend racemaat te splitsen in de afzonderlijke enantiomeren is voor de beoordeling van de nieuwheid niet relevant (zie ook T 296/87, paragraaf 6.5). De rechtbank neemt de door het Europees Octrooibureau en in het voetspoor daarvan door de Nederlandse octrooirechters gevolgde lijn tot uitgangspunt bij de beoordeling van de nieuwheid van een enantiomeer ten opzichte van een racemaat.
- 6.3 Smith vermeldt wel de structuurformule van de (R)-enantiomeer van citalopram, maar uit die publicatie valt niet af te leiden of en zo ja hoe dat enantiomeer, laat staan de (S)-enantiomeer, daadwerkelijk in geïndividualiseerde vorm is verkregen. Het feit dat de aanduiding volgens de R/S conventie is gebruikt (en niet de +/- aanduiding die experimenteel moet worden vastgesteld) en de vermelding dat de enantiomeren van citalopram niet afzonderlijk zijn onderzocht, zijn eerder aanwijzingen dat dit niet het geval is. Nu aldus niet is komen vast te staan dat men escitalopram voor de prioriteitsdatum daadwerkelijk in handen heeft gehad, moet deze stof als nieuw worden aangemerkt. Daarmee zijn conclusies 1 en daarvan afhankelijke conclusies 3 en 5 nieuw. Ten aanzien van conclusie 7 overweegt de rechtbank nog dat evenmin is komen vast te staan dat de door die conclusie onder bescherming gestelde (-)-enantiomeer van het diol of het estertussenproduct voor de prioriteitsdatum daadwerkelijk was verkregen, zodat ook conclusie 7 als nieuw heeft te gelden.

Inventiviteit

- 6.4 Lundbeck heeft aanvankelijk, uitgaande van US 193 als meest nabije stand van de techniek, aangevoerd dat EP 066 reeds als inventief moet worden aangemerkt, omdat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum onvoldoende motivatie had om de enantiomeren van citalopram te verkrijgen. De gemiddelde vakman zou geen aanleiding hebben te veronderstellen dat daaruit een geneesmiddel met beter therapeutisch effect zou kunnen worden verkregen. Tijdens de mondelinge behandeling heeft Lundbeck dat standpunt niet langer ingenomen en, uitgaande van Smith als meest nabije stand van de techniek, gesteld dat de gemiddelde vakman in Smith aanleiding zou zien te proberen de afzonderlijke enantiomeren in handen te krijgen om een antidepressivum te vinden met hogere activiteit dan racemisch citalopram. Daarbij heeft Lundbeck betoogd dat splitsing van een racemaat in de afzonderlijke enantiomeren doorgaans bijzonder moeilijk is en dat de resultaten onvoorspelbaar zijn.

- 6.5 Nu de rechtbank, zoals zal blijken uit hetgeen hierna in r.o. 6.16 wordt overwogen, Smith niet aanmerkt als meest nabije stand van de techniek, ziet zij aanleiding de stelling van Lundbeck, dat bij de gemiddelde vakman de motivatie zou ontbreken om te zoeken naar mogelijkheden om citalopram racemaat te splitsen in de afzonderlijke enantiomeren, in de beoordeling te betrekken.
- 6.6 Tiefenbacher c.s. hebben aangevoerd dat die motivatie er voor de gemiddelde vakman wel was. Zij stellen daartoe als volgt. Uit US 193 en EP 943 is het de vakman bekend dat citalopram een racemisch mengsel is. Uit de formule van citalopram blijkt bovendien dat sprake is van één chiraal centrum, waaruit volgt dat sprake is van twee enantiomeren. Op de prioriteitsdatum was bekend dat de biologische activiteit van enantiomeren aanzienlijk kan verschillen. Ook was bekend dat de farmacologische effectiviteit van een racemaat in het algemeen aan één van de enantiomeren kan worden toegeschreven, terwijl de andere enantiomeer inactief is, de werkzaamheid frustreert of zelfs toxisch kan zijn. Een bekend voorbeeld van een racemisch mengsel waarvan de ene enantiomeer werkzaam is (tegen ochtendmisselijkheid tijdens zwangerschap) en de andere juist toxisch is, betreft het geneesmiddel thalidomide (met de merknaam Softenon®).
- 6.7 Tiefenbacher c.s. hebben gewezen op de in r.o. 4.31 en 4.32 hiervoor genoemde publicaties van Ariëns waarin deze vanwege die verschillende farmacologische activiteit pleit voor onderzoek naar de effecten van de afzonderlijke enantiomeren van een racemaat. Verder voeren zij aan dat de FDA regulations weergegeven in r.o. 4.33 hiervoor een stimulans bevatte om racemische mengsels te splitsen om de biologische activiteit van de afzonderlijke enantiomeren te kunnen onderzoeken. Tiefenbacher c.s. vinden daarvoor bevestiging bij Newton, die heeft verklaard dat het ten tijde van de prioriteitsdatum bij (de rechtsvoorganger van) Glaxo standaardprocedure was te proberen de afzonderlijke enantiomeren van een racemaat te verkrijgen en op biologische activiteit onderzoeken. Stimulans voor dat gebruik was niet alleen de wetenschap dat enantiomeren gewoonlijk verschillende biologische (en mogelijke toxische) activiteit hebben, maar dit werd volgens Newton ook ingegeven door de FDA regulations en de Japanse equivalent daarvan:
- So my experience was that four out of four chiral molecules under development at Allen and Hanburys in the 1980's were resolved. (...)
Thus, both the draft FDA and Japanese guidelines are evidence that because of the changing regulatory landscape facing pharmaceutical companies developing racemic drugs in 1988 there was a strong regulatory motivation for them to resolve racemic mixtures and study the individual enantiomers.
- 6.8 Volgens Lundbeck kwamen die ontwikkelingen allemaal pas later, begin jaren 90, op gang. Lundbeck heeft erop gewezen dat vooraf niet kon worden voorspeld of de ene enantiomeer actiever was dan de andere. Verder zou het verkrijgen van een actievere stof, wat alleen zou resulteren in een besparing van de werkzame stof, voor een farmaceutische onderneming onvoldoende aanleiding zijn om daar onderzoek naar te doen. De FDA regulations zouden volgens Lundbeck pas in 1994 zijn gepubliceerd en geen verplichting inhouden gegevens omtrent de afzonderlijke enantiomeren te verstrekken, zodat ook uit dien hoofde onderzoek daarnaar niet nodig zou zijn.

- 6.9 De rechtbank wijst het standpunt van Lundbeck van de hand. Uit de verklaring van Newton (§7-20) en de diverse daarin opgenomen literatuurverwijzingen, valt af te leiden dat het op de prioriteitsdatum algemeen bekend was dat geneesmiddelen hun werkzaamheid ontleen aan het aangaan van een binding met een proteïnereceptor en dat bij stoffen met een chiraal centrum de totstandkoming van de binding met enantiomeren of diastereomeren anders kan verlopen (en mogelijk ook aan verschillende receptoren) en de biologische activiteit daarvan dus anders kan zijn. Ook waren (eveneens blijktens Newton's verklaring en de daarin genoemde literatuurplaatsen) op de prioriteitsdatum diverse racemische mengsels gesplitst en was het verschil in activiteit tussen de afzonderlijke enantiomeren vastgesteld, waaronder in het bijzonder ook ten aanzien van het geneesmiddel thalidomide (Softenon®). Hoewel Lundbeck moet worden nagegeven dat niet van te voren voorspelbaar was wat de werkzaamheid van de verschillende enantiomeren zou zijn, was de verschillende biologische activiteit – waaronder ook ongewenste effecten – derhalve wel degelijk een reële mogelijkheid om rekening mee te houden. Ariëns en Smith hebben ook - vóór de prioriteitsdatum van EP 066 - daarop gewezen (zie r.o. 4.30 – 4.32).
- 6.10 Hoewel de FDA regulations, die anders dan Lundbeck heeft betoogd voor het eerst zijn openbaargemaakt in 1987, niet zonder meer de *verplichting* inhield dat de afzonderlijke enantiomeren werden onderzocht op werkzaamheid, ging daar naar het oordeel van de rechtbank wel een sterke prikkel vanuit. Zoals Newton heeft verklaard werd in elk geval bij Glaxo daarnaar gehandeld. Lundbeck heeft niet gesteld dat Glaxo daarin alleen stond.
- 6.11 Dat alles brengt de rechtbank tot de conclusie dat de gemiddelde vakman die het racemisch citalopram in handen had voldoende motivatie had om te proberen citalopram te splitsen teneinde beide afzonderlijke enantiomeren van citalopram in handen te krijgen, op zijn minst genomen om daarnaar onderzoek te kunnen doen. Met octrooirechtelijk verboden wijsheid achteraf heeft dat – anders dan Lundbeck aanvoert – naar het oordeel van de rechtbank niets uit te staan. Ook Kitchin J heeft in vergelijkbare zin als de rechtbank overwogen hieromtrent (vgl. r.o. 88-113 van het Engelse vonnis).

Conclusies 1- 5

- 6.12 Gegeven de motivatie van de gemiddelde vakman om de afzonderlijke enantiomeren van citalopram te verkrijgen, dient vervolgens de vraag te worden beantwoord of hij daartoe op de prioriteitsdatum op grond van zijn algemene vakkennis zonder inventieve denkarbeid in staat was.
- 6.13 Niet bestreden is dat er op de prioriteitsdatum verschillende methoden bekend waren om een racemisch mengsel te scheiden in de afzonderlijke enantiomeren, die ook tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman behoorden. Die methoden zijn: (i) resolutie: het tot stand brengen van een reactie met een enantiomeer-zuiver chiraal reagens waardoor het racemisch mengsel wordt omgezet in een mengsel van diastereomeren, gevolgd door splitsing (bijvoorbeeld door middel van fractionele (her)kristallisatie) en omzetting naar het zuivere enantiomeer, (ii) het maken van een zout of derivaat van het racemische

uitgangsmateriaal, gevolgd door resolutie en (iii) stereoselectieve synthese, bijvoorbeeld door splitsing van een racemisch tussenproduct (ook wel aangeduid als 'precursor') in de synthese van een racemaat, gevolgd door stereoselectieve omzetting naar het enantiomeer.

- 6.14 Partijen zijn het erover eens dat vooraf niet kon worden voorspeld of een, en zo ja welke werkwijze zou leiden tot verkrijging van een enantiomeer. Bij het uitblijven van succes bij het proberen van een van de voorhanden zijnde alternatieven, zou de gemiddelde vakman niet eindeloos zijn blijven doorgaan op de ingeslagen weg, al zou hij in elk geval alle voornoemde werkwijzen toepassen. Pas als deze drie methoden niet tot de enantiomeren zouden leiden, zou hij mogelijk een andere route gaan bewandelen, bijvoorbeeld door te zoeken naar andere stoffen door wijziging aan te brengen in de structuur van citalopram.
- 6.15 Voor het scheiden van een racemisch mengsel in de verschillende enantiomeren volgens de onder (i) en (ii) genoemde methode (ook wel aangeduid als klassieke resolutie) wordt gebruik gemaakt van het omzetten van het racemisch mengsel (van (S) en (R) enantiomeren) in een mengsel van diastereomeren. Dat wordt bereikt door het racemisch mengsel te laten reageren met een enantiomeer-zuiver chiraal reagens (bestaand uit bijvoorbeeld (+) enantiomeren). Aldus ontstaat een mengsel van (S)(+) en (R)(+) diastereomeren. De verkregen (S)(+) en (R)(+) diastereomeren kunnen – indien de verschillen in fysische eigenschappen tussen beide groot genoeg zijn en de juiste omstandigheden daarvoor worden gevonden – van elkaar worden gescheiden, bijvoorbeeld door middel van kristallisatie. Door daarna de reactie met het enantiomeer-zuivere reagens terug te draaien kunnen pure enantiomeren van het racemisch mengsel worden verkregen.
- 6.16 Uitgangspunt bij deze experimenten is het bekende racemisch citalopram, waarvoor EP 943 een verbeterde syntheseroute beschrijft en welk document derhalve als meest nabije stand van de techniek heeft te gelden. Smith (vgl. r.o. 4.30) noemt ook citalopram en de structuurformule van een enantiomeer daarvan, maar bevat geen aanwijzing voor de verkrijging ervan. Aldus biedt EP 943 een beter uitgangspunt. Het verschil tussen EP 943 en EP 066 is dan dat in EP 066 escitalopram is verkregen, het enantiomeer van citalopram waardoor de therapeutische werking van citalopram wordt veroorzaakt. Derhalve kan het objectieve probleem, waarvoor de vakman een oplossing zoekt, worden omschreven als: kan citalopram worden gesplitst in diens enantiomeren teneinde het enantiomeer met de (meeste) therapeutische werkzaamheid te verkrijgen?
- 6.17 De gemiddelde vakman die zich voor dit probleem gesteld ziet zou als eerste proberen citalopram zelf te splitsen. Lundbeck heeft gesteld, en Tiefenbacher c.s. hebben niet bestreden, dat zij dit heeft gedaan met behulp van de gebruikelijke chirale zuren en oplosmiddelen, zonder dat dit tot enig resultaat heeft geleid. Evenmin in geschil is dat de vakman daarna routinematig klassieke resolutie van citalopram-derivaten zou beproeven. De vakman zal dan een keuze moeten maken welk derivaat hij daartoe zal gebruiken. Het ligt voor de hand dat hij zal kiezen voor een derivaat met een sterkere base dan citalopram – dat een tertiaire aminegroep, een zwakke base, heeft – zodat het derivaat gemakkelijker met een zwak organisch zuur zal reageren tot een diastereomeer zout. Vanwege de

stereoselectiviteit zal hij immers meteen aan een type SN2-reactie denken, die in een basisch milieu verloopt. Ook van belang is dat het verkregen zout na splitsing eenvoudig en zonder racemisatie terug omgezet kan worden naar citalopram. Het chirale koolstofatoom zou daarom niet in de reactie moeten worden betrokken. Dat alles in aanmerking genomen lag het voor de vakman voor de hand een derivaat te gebruiken met een secundaire amine-groep, zoals Lundbeck ook heeft gedaan door gebruik te maken van desmethylcitalopram en N-benzyl-citalopram. Lundbeck heeft niet gesteld dat de keuze voor dit derivaat op zichzelf inventief zou zijn.

- 6.18 In EP 066 wordt vermeld dat '*previous attempts to crystallize diastereomeric salts of citalopram enantiomers have failed*'. In het octrooischrift is niet aangegeven met welke derivaten en met welke zuren en oplosmiddelen deze pogingen zijn ondernomen. Bij conclusie van antwoord, gedateerd 24 september 2008, heeft Lundbeck een verklaring van de uitvinder Bøgesø overgelegd waarin hij pogingen tot het scheiden van citalopram(-derivaten) beschrijft, met daarbij behorende bijlagen bestaande uit losse pagina's van niet gedateerde labrapporten, alsmede een overzicht van de uitgevoerde experimenten met chiraal zuur (exhibit 13). Daaruit blijkt dat voor de pogingen om citalopram zelf te scheiden gebruik is gemaakt van zeven chirale zuren waaronder vooral wijnsteenzuur, dibenzoylwijnsteenzuur, ditoluoylwijnsteenzuur, mandelinezuur en camfersulfonzuur. Daarnaast werd (blijkens de bijlagen) gebruik gemaakt van vijf verschillende gebruikelijke oplosmiddelen, te weten ethanol, methanol, isopropanol, ethylacetaat en methylisobutylketon.
- 6.19 Nadat pogingen tot scheiding van citalopram niet tot succes hadden geleid is door Lundbeck overgegaan op pogingen om de derivaten desmethylcitalopram en N-benzylcitalopram te scheiden. Uit de door Lundbeck overgelegde exhibit 13 blijkt dat met ieder van deze derivaten slechts 3 experimenten zijn uitgevoerd. Met desmethylcitalopram zijn alleen experimenten uitgevoerd met dibenzoyl wijnsteenzuur als chiraal zuur. Met N-benzylcitalopram is een van de drie experimenten uitgevoerd met camfersulfonzuur, de andere twee met dibenzoylwijnsteenzuur.
- 6.20 Blijkens de handboeken behoren de door Lundbeck bij de splitsing van citalopram gebruikte zuren tot de meest algemeen gebruikte en succesvolle chirale zuren voor het scheiden van chirale basen. Bijvoorbeeld in S.H. Wilen (Allinger and Eliel), *Topics in Stereochemistry*, volume 6, 1971, wordt onder '*Resolving Agents for Bases*' (p. 137 ev) vermeld: *tartaric acid and its derivatives are employed in nearly one half of such resolutions*. Dibenzoyl tartaric acid en Di-p-toluoyltartaric acid worden daarbij met name genoemd, alsmede de door Lundbeck gebruikte zuren mandelinezuur en camfersulfonzuur. De toepassing van deze zuren moet daarom niet alleen geacht worden op de prioriteitsdatum binnen het bereik van de gemiddelde vakman te hebben gelegen, maar de vakman die zich op de prioriteitsdatum ten doel stelt het citalopram-racemaat te splitsen *zou* ook met tenminste een aantal van die zuren, met name die waarmee de beste resultaten kunnen worden verwacht, experimenten uitvoeren, niet alleen met het racemaat zelf maar ook met voor de hand liggende derivaten daarvan.

- 6.21 Gelet op hetgeen in de overgelegde rapporten en bijlagen is vermeld met betrekking tot de experimenten die zijn uitgevoerd met citalopram-derivaten, stelt de rechtbank vast dat Lundbeck minder heeft gedaan dan de gemiddelde vakman door toepassing van zijn algemene vakkennis gedaan zou hebben in zijn zoektocht naar de enantiomeren van citalopram. De stelling van Lundbeck dat zij ook met de citalopram-derivaten meer experimenten heeft gedaan (zonder positief resultaat), maar dat dit niet in de labjournaals zijn aangetekend, is in het licht van de betwisting door Tiefenbacher c.s. onvoldoende onderbouwd, zodat de rechtbank daaraan voorbij gaat.
- 6.22 Het beperkte aantal door Lundbeck gerapporteerde experimenten met citalopram-derivaten heeft Tiefenbacher c.s. aanleiding gegeven experimenten uit te laten voeren met desmethylcitalopram, gebruikmakend van wijnsteenzuur, dibenzoylwijnsteenzuur en ditoluoylwijnsteenzuur als chirale zuren en methanol, ethanol en isopropanol als oplosmiddelen. Zij heeft daartoe op 24 oktober 2008 opdracht verstrekt aan Matrix Laboratories (hierna: Matrix). Uit het door Matrix Laboratories opgestelde rapport (met name experimenten 5.1 en 6) blijkt dat bij gebruik van (+)ditoluoylwijnsteenzuur als chiraal zuur en methanol als oplosmiddel door middel van fractionele kristallisatie en methyleren van het verkregen enantiomeer van desmethylcitalopram, (+)citalopram met een optische zuiverheid van 95% is verkregen. Deze Matrix-proeven dateren van na de buitenlandse (trial) procedures.
- 6.23 De rechtbank wijst het bezwaar dat Lundbeck heeft gemaakt tegen de (late) overlegging van het rapport van Matrix Laboratories van de hand. Gelet op het tijdstip waarop door Lundbeck de verklaring van Bøgesø en bijbehorende exhibits omtrent de zoektocht van Lundbeck naar de enantiomeren in het geding zijn gebracht en de inhoud daarvan, hebben Tiefenbacher c.s. niet gehandeld in strijd met de goede procesorde door naar aanleiding van die producties zelf experimenten uit te laten voeren en de resultaten daarvan over te leggen teneinde de stellingen van Lundbeck te kunnen weerleggen. Het door Lundbeck nadien nog overgelegde rapport waarin is gerapporteerd dat bij een poging de experimenten 2.1 en 5 van Matrix te herhalen geen neerslag is gevormd, overtuigen de rechtbank niet van de onjuistheid van de rapporten van Matrix. Inhoudelijke bezwaren tegen de door Matrix gevolgde werkwijze zijn door Lundbeck niet ingebracht.
- 6.24 Naar het oordeel van de rechtbank is met het rapport van Matrix genoegzaam aangetoond dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum, door middel van fractionele kristallisatie gebruik makend van voor de hand liggende citalopram derivaten en gebruikelijke chirale zuren en oplosmiddelen, met routinematige en systematisch uitgevoerde experimenten, binnen aanvaardbare tijd en dus zonder *undue burden*, enantiomeerzuiver escitalopram zou hebben verkregen.
- 6.25 Op grond van het voorgaande komt de rechtbank tot de slotsom dat conclusie 1 van EP 066 niet inventief is te achten. De gemiddelde vakman zou zonder inventieve arbeid op grond van technieken die behoren tot zijn algemene vakkennis escitalopram hebben verkregen. De stelling van Lundbeck dat de inventiviteit van het escitalopram-enantiomeer is gelegen in de verkrijging ervan omdat citalopram buitengewoon moeilijk in de afzonderlijke enantiomeren te scheiden zou zijn,

strandt daarop. Datzelfde geldt voor de stelling dat de gemiddelde vakman vanwege het uitblijven van succes met de klassieke resolutie al in een eerder stadium een andere weg, namelijk die van het zoeken naar een andere stof door wijzigingen aan te brengen in de structuur van citalopram, zou zijn ingeslagen.

- 6.26 Overigens merkt de rechtbank op dat ook indien aangenomen had moeten worden dat de gemiddelde vakman er op de prioriteitsdatum niet in zou zijn geslaagd citalopram te splitsen door resolutie van een derivaat, dit Lundbeck niet zou hebben gebaat. De gemiddelde vakman zou dan immers nog proberen enantiomeerzuiver citalopram te verkrijgen door middel van een stereoselectieve synthese, (de hiervoor in 6.13 bedoelde methode (iii)). Zoals hierna bij de bespreking van de inventiviteit van conclusies 6 en 7 zal worden overwogen lag het voor de gemiddelde vakman voor de hand daarbij uit te gaan van een optisch zuivere precursor en zou hij langs die weg, de in 6.13 genoemde derde splitsingsmethode bekend uit de stand van de techniek, ook daadwerkelijk escitalopram hebben verkregen.
- 6.27 De vraag of escitalopram ook had kunnen worden verkregen door middel van chirale HPLC kolommen en zo ja, of dat op de prioriteitsdatum tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman behoorde, zoals Tiefenbacher c.s. hebben gesteld en Lundbeck gemotiveerd heeft bestreden, kan onbesproken blijven, nu conclusie 1 reeds op andere grond niet inventief wordt geacht.
- 6.28 Conclusies 2 tot en met 5, die afhankelijk zijn van conclusie 1, en waarvan Lundbeck niet heeft gesteld, en ook overigens niet is gebleken, dat daarin inventieve maatregelen zijn vervat, delen het lot van conclusie 1.

Conclusies 6 en 7

- 6.29 Tiefenbacher c.s. hebben aangevoerd dat, gegeven de motivatie van de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum om de afzonderlijke enantiomeren te isoleren, uitgaande van EP 943 als meest nabije stand van de techniek, de in EP 066 beschreven en in conclusie 6 geclaimde werkwijze voor de hand lag. Zoals hiervoor reeds overwogen heeft Lundbeck zich aanvankelijk op het standpunt gesteld dat de meest nabije stand van de techniek wordt gevormd door US 193 (het basisoctrooi voor het citalopram-racemaat) dat ook in EP 066 wordt genoemd, maar heeft zij tijdens de mondelinge behandeling betoogd dat Smith heeft te gelden als meest nabije stand van de techniek, omdat die het dichtst het doel van de uitvinding benadert.
- 6.30 De rechtbank is van oordeel dat ook voor de in werkwijzeconclusie 6 beschreven stereoselectieve synthese van escitalopram en conclusie 7 die ziet op de het enantiomeerzuivere diol, de meest nabije stand van de techniek wordt gevormd door EP 943. In US 193 wordt weliswaar, net als in EP 943, een werkwijze voor de verkrijging van (racemisch) citalopram genoemd, maar anders dan in US 193, wordt in EP 943 gebruik gemaakt van het diol als tussenproduct (ook wel aangeduid als de 'precursor'), waarbij de laatste stap bestaat uit de ringsluiting van het diol, zoals ook het geval is bij de werkwijze volgens conclusie 6 van EP 066. Smith staat naar het oordeel van de rechtbank juist verder af van EP 066. Daarin

wordt citalopram genoemd, alsmede het bestaan van enantiomeren daarvan en de suggestie gedaan dat deze verschillende farmacologische werking kunnen hebben, maar dat was de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum (ook) op basis van US 193 en zijn algemene vakkennis al bekend. Smith vermeldt echter geen bereidingswijze van citalopram en ook geen aanwijzing hoe de afzonderlijke enantiomeren zouden kunnen worden verkregen. Aldus heeft EP 943 meer kenmerken gemeen met EP 066 dan Smith. Hoewel in EP 943 evenmin is geopenbaard hoe optisch zuiver citalopram kan worden verkregen vormt het, gegeven de daarin geopenbaarde verbeterde werkwijze voor de verkrijging van citalopram, wel een beter uitgangspunt voor de werkwijze volgens conclusie 6 van EP 066.

- 6.31 Het verschil tussen EP 943 en EP 066 is dat bij de werkwijze volgens EP 943 gebruik wordt gemaakt van de SN1-reactie en racemisch citalopram wordt verkregen. Bij de werkwijze volgens conclusie 6 van EP 066 wordt het optische zuivere escitalopram verkregen doordat, uitgaande van het **optisch zuivere diol**, een **stereoselectieve SN2-reactie** wordt toegepast. Daaruit volgt dat de objectieve probleemstelling is te formuleren als volgt: hoe kan de in EP 943 beschreven werkwijze zodanig worden aangepast dat het optisch zuivere enantiomeer wordt verkregen?
- 6.32 In EP 943 wordt in de voorlaatste stap van de uitgevoerde synthese chiraliteit geïntroduceerd, waarbij het racemische diol ontstaat. In de laatste syntheses stap ontstaat door ringsluiting van dat racemisch diol in een zuur milieu het racemisch citalopram. Het ligt daarom voor de hand dat de vakman uitgaande van dat chirale diol zou onderzoeken of de synthese volgens EP 943 zo kan worden aangepast dat het optische zuivere enantiomeer van citalopram kan worden verkregen. De gemiddelde vakman onderkent dat de ringsluiting in de werkwijze volgens EP 943 plaatsvindt volgens een SN1-reactie. Indien de vakman zich ten doel stelt enantiomeer zuiver citalopram te verkrijgen, zal hij inzien dat daarvoor in de eerste plaats nodig is uit te gaan van het enantiomeerzuivere diol en in de tweede plaats dat het nodig zal zijn dat diol door ringsluiting om te zetten in een citalopram-enantiomeer met behulp van een stereoselectieve reactie.
- 6.33 Volgens Tiefenbacher c.s. was het scheiden van het racemische diol in zijn enantiomeren een routinematige handeling die op de prioriteitsdatum zonder inventieve arbeid door de gemiddelde vakman succesvol kon worden uitgevoerd. Tiefenbacher c.s. hebben daartoe aangevoerd dat het enkele feit dat citalopram zelf moeilijk te scheiden bleek door middel van klassieke resolutie de gemiddelde vakman er niet van zou hebben weerhouden die methode te gebruiken voor scheiding van het diol, omdat het een stof met een geheel andere structuur betreft dan citalopram, zoals uit EP 943 duidelijk is. Zo ontbreekt bij het diol de met de benzeenring verbonden vijfring, waardoor het diol beweeglijker is. In de diastereomere verbindingen die met het diol gevormd worden, kunnen de twee chirale centra daardoor meer interactie met elkaar aangaan. De fysische eigenschappen (en daarmee de mogelijkheid van klassieke resolutie) van de diol-diastereomeren zal daarom afwijken van die van de citalopram diastereomeren. Lundbeck heeft dat niet gemotiveerd bestreden. Daarmee is het gebrek aan inventiviteit van conclusie 7, dat ziet op het enantiomeer diol, gegeven.

- 6.34 Door Lundbeck is evenmin bestreden dat, teneinde een *stereoselectieve* ringsluiting van het diol tot stand te brengen, de gemiddelde vakman zou inzien dat het uitvoeren van een SN2-reactie daarvoor de enige mogelijkheid was. Dat verklaart ook Davies, in paragraaf 38 van zijn verklaring:

Converting the diol to the end product citalopram requires ringclosure to form a five membered oxygen-containing ring. In theory, there are essentially two ways in which this reaction can proceed. First of all, this reaction can take place by an SN1 mechanism. (...) The other (stereoselective) mechanism is an SN2 reaction.

- 6.35 Het standpunt van Lundbeck is echter dat de gemiddelde vakman desondanks niet zou verwachten dat de synthese van citalopram door middel van een SN2-reactie aan het niet-chirale koolstofatoom van het diol - waarbij de tertiare alcoholgroep zou optreden als inkomende nucleofiele groep en de hydroxygroep van de primaire alcohol, selectief geactiveerd, als de vertrekkende groep - daadwerkelijk stereospecifiek zou verlopen. Zij stelt dat de uitkomst van zo'n SN2-reactie vooraf niet valt te voorspellen en dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum zoveel problemen op zijn weg zou hebben gezien dat hij niet een redelijke verwachting van succes zou hebben en daarom ervan zou afzien een SN2-reactie uit te voeren.
- 6.36 Lundbeck heeft bestreden dat de gemiddelde vakman aan de Baldwin Rules de verwachting zou ontleen dat een SN2-reactie van het diol succesvol zou verlopen, zoals Tiefenbacher c.s. hebben aangevoerd. Lundbeck erkent dat de beoogde SN2 ringsluitingsreactie is aan te merken als een 5 Exo-Tet reactie, waarbij 'X' bestaat uit het O-atoom (zuurstof) en dat Baldwin Rule 1 onder (a) leert dat deze reactie favoriet is, maar stelt dat deze regel alleen geldt voor simpele, verzadigde systemen, zodat de gemiddelde vakman daaraan niet de verwachting zou ontleen dat de SN2-reactie met het onverzadigde diol met behoud van stereospecificiteit zou verlopen.
- 6.37 De rechtbank wijst dat standpunt van de hand. In de eerste plaats heeft Lundbeck niet gemotiveerd gesteld waarom de gemiddelde vakman zich de vraag zou stellen of de Baldwin Rules wel van toepassing zouden zijn op de SN2 ringsluiting van het diol, waarin de bij die reactie betrokken primaire en tertiare koolstofatomen immers beide verzadigd zijn. Verder is in Baldwin I geen enkele aanwijzing te vinden dat de geformuleerde 'rules' alleen van toepassing zouden zijn op verzadigde systemen. Dat kan naar het oordeel van de rechtbank niet worden afgeleid uit het enkele feit dat uit de tekeningen in Baldwin I, wegens het ontbreken van een binnenring, niet expliciet blijkt dat deze mede betrekking hebben op onverzadigde systemen. De tekeningen in Baldwin I betreffen immers uitsluitend schematische weergaven: de verbindende atoomketen tussen X en Y is in 'Scheme I' weergegeven als een gebogen lijn, de tot stand te brengen verbinding met een pijl en het koolstofatoom die de ringsluiting ondergaat met een asterisk. Verder is in Baldwin I vermeld dat de basis voor de regels nu juist daarin is gelegen dat de aard en lengte van de atoomketens tussen X en Y van invloed zijn op hun relatieve beweeglijkheid en daarmee bepalend zijn voor het bereiken van de voor de Walden inversie noodzakelijke overgangsstructuur. Empirisch is vastgesteld dat bij 'tet-systemen' die voor de Walden-inversie noodzakelijke overgangssituatie zich voordoet, reden waarom deze reacties *altijd* favoriet zijn.

Als beperking voor de toepasselijkheid van de regels is alleen vermeld dat 'X must be a first row element' Verdere beperkingen of voorwaarden voor toepasselijkheid van de regels worden niet gegeven, in het bijzonder niet ten aanzien van de aard van de atoomketen. Er is daarom geen aanleiding om te veronderstellen dat Baldwin Rule 1 (a) geen opgeld zou doen voor onverzadigde systemen.

- 6.38 Ook uit Baldwin II kan een beperking van de toepasselijkheid van de regels tot verzadigde systemen niet worden afgeleid. In Baldwin II wordt de bruikbaarheid van de regels uit Baldwin I kritisch getoetst. De (3-7)-Exo-Tet reacties waren daarbij geen onderwerp van onderzoek omdat deze *altijd* favoriet zijn en zich daarbij geen randgevallen voordoen. Er is daarom voor gekozen het onderzoek toe te spitsen op 5 en 6 trigonale en digonale ringsluitingen waar zich dergelijke randgevallen wel voordoen. Zoals blijkt uit de in Baldwin II gegeven voorbeelden, zijn de regels ook onderzocht voor en toepasbaar op onverzadigde systemen. Zonder nadere toelichting, die evenwel achterwege is gebleven, valt niet in te zien waarom de gemiddelde vakman zou veronderstellen dat dit ten aanzien van de (3-7)-Exo-Tet reacties, die juist altijd favoriet zijn, dan anders zou zijn. Dit heeft prof. Baldwin ter zitting ook nog eens benadrukt, desgevraagd.
- 6.39 Kitchin J ziet dit anders en oordeelt dat de gemiddelde vakman de Baldwin Rules niet van toepassing zou achten op onverzadigde systemen. Om de hiervoor weergegeven redenen komt de rechtbank op grond van hetgeen haar door partijen in de onderhavige zaak – die verschilt van de Engelse – is voorgelegd, tot een andere slotsom, zodat zij *'respectfully disagrees'* met de Engelse uitspraak op dit punt. Bij de Court of Appeal en bij de House of Lords is dit aspect vervolgens niet meer aan de orde gekomen.
- 6.40 De vakman die desalniettemin twijfel heeft of de Baldwin Rules ook van toepassing zijn op onverzadigde systemen en bevestiging zou zoeken dat stereoselectieve ringsluiting van het diol succesvol zou kunnen verlopen, kan en zal in de vakliteratuur, zoals die genoemd in r.o. 4.37 – 4.39 waarin de succesvolle toepassing van de Williamson ether synthese (SN₂-reactie) op onverzadigde systemen is beschreven, voldoende bevestiging vinden dat dit het geval is. De stelling van Davies dat deze publicaties niet zouden behoren tot de stand van de techniek omdat de gemiddelde vakman deze niet zou vinden, kan de rechtbank niet overtuigen. Deze artikelen zijn alle geplaatst in gezaghebbende *'peer reviewed'* tijdschriften op het gebied van de organische chemie. Indien de gemiddelde vakman deze al niet zou kennen, dan zou hij deze publicaties zeker vinden in zijn zoektocht naar mogelijke ringsluitingsreacties in onverzadigde systemen. De rechtbank is daarom van oordeel dat de gemiddelde vakman in de Baldwin Rules - onweersproken één van de meest geciteerde artikelen in dit veld van de chemie- en de vakliteratuur juist een sterke aanmoediging vindt de SN₂-reactie met het diol uit te voeren.
- 6.41 Volgens Lundbeck zou de gemiddelde vakman verder verwachten dat de voor het succesvol kunnen uitvoeren van een SN₂-reactie noodzakelijke overgangstoestand, waarbij het nucleofiel in een hoek van 180° ten opzichte van de vertrekkende groep moet kunnen inkomen, bij het diol niet kan worden bereikt, vanwege de positie van de inkomende en vertrekkende groep ten opzichte van elkaar en omdat het een

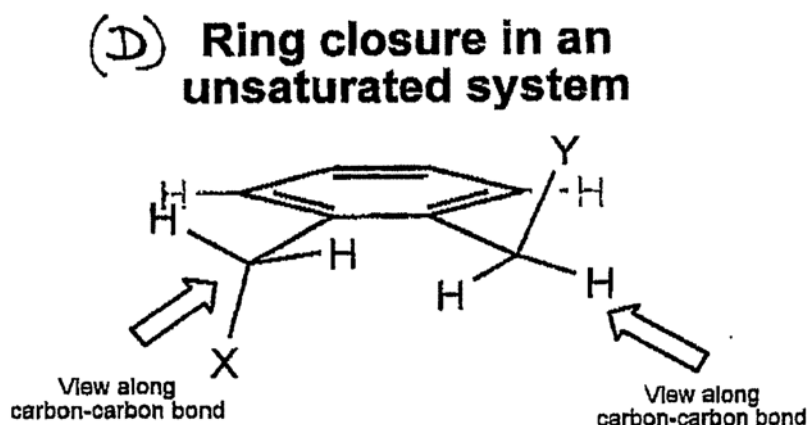
onverzadigd systeem betreft. Davies heeft dit in paragraaf 52 van zijn verklaring nader onderbouwd door verwijzing naar diagram D dat hierna is afgebeeld en waarover hij heeft opgemerkt:

At Exhibit 3 to this report are a number of diagrams which demonstrate this by showing models of relevant molecules.

(...)

The fourth diagram shows the conformation of an unsaturated system. Again, the “X” represents a nucleophile and the “Y” represents a leaving group. (...)

As is apparent, the favoured staggered conformation of the bonds on the relevant carbon atoms does not position the ‘X’ constituent along the line of centres of the carbon and leaving Group. SN2 ring closure in this system will be disfavoured.



- 6.42 Naar het oordeel van de rechtbank kan Davies in zijn conclusie, dat uit Diagram D volgt dat de voor een Walden-inversie noodzakelijke configuratie zich bij het diol niet zou voordoen, niet worden gevolgd. Diagram D is een statische weergave van het molecuul, waarbij geen rekening wordt gehouden met de intramoleculaire bewegingen die altijd plaatsvinden en waardoor zich altijd ook de juiste configuratie voor het plaatsvinden van de SN2-reactie zal voordoen. Wellicht door de aanduiding van de in de diagrammen getoonde moleculen als ‘*relevant molecules*’ kan de indruk worden gewekt dat Diagram D de weergave is van een onderdeel van het diol, namelijk de benzeenring met de daaraan verbonden primaire en tertiaire koolstofatomen. Gelet op paragraaf 170 van het Engelse vonnis in eerste aanleg van Kitchin J (met name de passage: *They [de diagrams – rb] suggest the most favourable configuration for an SN2 reaction can be achieved in the case of a saturated system but not in the case of the unsaturated diol of the Patent* [onderstreping rb]) lijkt het erop dat de Engelse rechter ook van die (naar het oordeel van de rechtbank: onjuiste) veronderstelling is uitgegaan. Dat die veronderstelling onjuist is, volgt uit het feit dat in Diagram D twee primaire koolstofatomen zijn opgenomen, terwijl in het diol een van de koolstofatomen een tertiair koolstofatoom betreft waaraan een hydroxygroep, aminoalkylgroep en fluorfenylgroep zijn gebonden. De door Kitchin J aan die onjuiste veronderstelling verbonden conclusie – daartoe geleid door Davies – kan in de opvatting van de rechtbank naar aanleiding van hetgeen haar in de onderhavige procedure daaromtrent is voorgehouden geen stand houden. Ter zitting is uit het getoonde

driedimensionale model van het diol (dat in de Engelse procedure tijdens de zitting om procedurele redenen niet mocht worden getoond, zo is de rechtbank onweersproken verteld ter zitting door Tiefenbacher c.s.) genoegzaam gebleken dat de voor een Walden-inversie noodzakelijke configuratie bij het diol juist gemakkelijk kan worden bereikt. Zoals onweersproken door Barrett gesteld waren dergelijke modellen op de prioriteitsdatum ook beschikbaar voor de gemiddelde vakman en zouden deze ook door hem zijn gebruikt bij zijn zoektocht naar de afzonderlijke enantiomeren.

- 6.43 Ook de door Lundbeck gestelde problemen bij het bereiken van de noodzakelijke configuratie vanwege de onverzadigde groepen in het diol wijst de rechtbank van de hand. Tiefenbacher c.s. hebben gemotiveerd en overtuigend aangevoerd dat de totstandkoming van een SN₂-reactie niet gehinderd, maar juist wordt bevorderd door de aanwezigheid van de onverzadigde ringen. De onverzadigde benzeenring houdt de aan de reactie deelnemende atomen in één vlak, terwijl rond deze atomen wel vrije rotatie plaatsvindt, zodat de geactiveerde primaire OH groep en de tertiaire OH groep steeds bij elkaar komen in een voor de overgangstoestand noodzakelijke configuratie. Ten slotte zou de gemiddelde vakman ook op grond van uit de vakliteratuur bekende voorbeelden, zoals Cannone waar een SN₂-reactie naast een benzeenring wordt beschreven (vgl. 4.37), geen probleem zien in de aanwezigheid van een benzeenring in het diol.
- 6.44 Lundbeck heeft (onder verwijzing naar het eerste rapport van Prof. Zwanenburg, § 28) ook nog aangevoerd dat de gemiddelde vakman zou betwijfelen dat een SN₂-reactie succesvol zou kunnen worden uitgevoerd, vanwege de sterische hindering rond de tertiaire alcoholgroep en de weerstand bij het tot stand brengen van de ringsluiting. De rechtbank verwerpt dat eveneens. Deze stelling, waarvoor een deugdelijke onderbouwing onderbreekt, is mede gebaseerd op het – onjuiste – uitgangspunt dat de Baldwin Rules niet van toepassing zouden zijn op onverzadigde systemen. Verder zal de vakman inzien dat – in overeenstemming met die Baldwin Rules – niet zozeer de sterische hindering ter plaatse van de inkomende groep van belang is, als wel het aantal en de omvang van de zijgroepen aan het koolstofatoom waar de reactie plaatsvindt. Zoals hiervoor in r.o. 4.14 reeds overwogen, is het de vakman bekend dat SN₂-reacties sneller tot stand komen aan een primair koolstofatoom dan aan een tertiaire. De reden daarvoor is juist dat de configuratie noodzakelijk voor de Walden-inversie aan een primair koolstofatoom gemakkelijker tot stand komt.
- 6.45 Een ander door Lundbeck gesteld probleem dat de gemiddelde vakman ervan zou weerhouden een SN₂-reactie met het diol uit te voeren, betreft de noodzaak om het *primaire* alcoholgroep te activeren met behulp van een labiele ester om deze geschikt te maken als vertrekkende groep. Daarbij zou de gemiddelde vakman vrezen dat de ester gevormd zou worden op de verkeerde (tertiaire) OH groep en zou hij verder beducht zijn voor ‘ester swapping’ van de primaire naar de tertiaire alcoholgroep waardoor een tot racemisatie leidende SN₁-reactie zou plaatsvinden.
- 6.46 Naar het oordeel van de rechtbank is de gestelde vrees voor activering van de verkeerde hydroxygroep niet gegrond. Uit de stand van de techniek, zoals Jacobus (r.o. 4.39), volgt dat tertiaire alcoholgroepen zich juist moeilijker laten activeren

dan primaire alcoholgroepen, omdat deze vanwege de sterische hindering door zijgroepen minder reactief zijn. De volgorde waarin hydroxygroepen zullen worden geactiveerd loopt afgaand van primair naar tertiair. Daarom zal de vakman verwachten dat de primaire alcoholgroep wordt geactiveerd en zou hij niet vrezen voor omzetting van de tertiaire alcoholgroep in een labiele ester.

- 6.47 Daarnaast zou de gemiddelde vakman, indien hij werkelijk problemen zou vermoeden bij het activeren van de primaire alcoholgroep en ester swapping, aan de hand van de literatuur onderzoeken of zijn vermoeden gegrond was. In diverse tot de stand van techniek behorende literatuurplaatsen, waaronder Rosen en Cannone (r.o. 4.37) en de door Newton (§ 127-132) genoemde literatuurplaatsen, zou hij voorbeelden vinden van succesvol verlopen SN2-reacties waarbij chiraal 1,4 diol door middel van SN2 ringsluiting is omgezet in een tetrahydrofuraan, waaronder ook reacties waarbij selectieve activering van een primaire alcoholgroep heeft plaatsgevonden in de aanwezigheid van een tertiaire alcoholgroep. In geen van die gevallen is ester swapping dan wel ongewenste activering van het tertiaire alcoholgroep daarbij als (potentieel) probleem genoemd. Lundbeck heeft daarentegen geen enkele literatuurplaats genoemd op grond waarvan de gemiddelde vakman de gestelde problemen zou verwachten, laat staan bevestigd zou zien.
- 6.48 Daarbij komt dat als al een tertiaire alcoholgroep zou worden geactiveerd of een ester zou migreren naar een tertiaire alcoholgroep, dit geen SN1-reactie en racemisatie tot gevolg zou hebben, aangezien daarvoor een zuur milieu is vereist, terwijl ten behoeve van de uit te voeren SN2-reactie juist een basisch milieu aanwezig is. Ook daarom zou de gemiddelde vakman zich door de gestelde mogelijkheid van ester swapping niet van het uitvoeren van een SN2-reactie laten weerhouden.
- 6.49 Lundbeck heeft er verder nog op gewezen dat de gemiddelde vakman zou inzien dat een SN2-reactie bij het diol problematisch zou zijn, omdat de tertiaire alcoholgroep daarbij moet optreden als inkomende nucleofiele groep, terwijl tertiaire alcoholgroepen juist slechte nucleofielen zijn. Hoewel op zichzelf genomen juist is dat tertiaire alcoholgroepen minder snel aanvallen dan primaire alcoholgroepen, is dat met name van belang bij inter-moleculaire reacties. In intramoleculaire reacties, zoals een ringsluiting, kunnen tertiaire alcoholgroepen wel degelijk als nucleofiel optreden, zoals ook blijkt uit de stand van de techniek, zoals het op pagina 556 van het eerder genoemde handboek Morrisson and Boyd gegeven voorbeeld en diverse andere voorbeelden beschreven in bijvoorbeeld Jacobus, Cannone, Rosen (r.o. 4.37 – 4.39) en verdere literatuur genoemd in § 132 van de verklaring van Newton. Door Lundbeck is dat niet gemotiveerd weerlegd, bijvoorbeeld door verwijzing naar andere tot de stand van de techniek behorende publicaties waaraan de gemiddelde vakman zou kunnen ontleen dat een tertiaire alcoholgroep ongeschikt zou zijn om als nucleofiel op te treden in een SN2-reactie. De rechtbank komt daarom tot de slotsom dat aan het enkele feit dat de tertiaire alcoholgroep in de SN2-reactie zou optreden als nucleofiel, de gemiddelde vakman niet de verwachting zou ontleen dat de reactie niet succesvol zou kunnen verlopen.

- 6.50 Verder heeft Lundbeck aangevoerd dat de gemiddelde vakman zou vrezen dat de fluor en cyaan ($C\equiv N$)groep de nucleofiliteit van de tertiaire OH-groep zou verminderen. Volgens Lundbeck zouden eerstgenoemde groepen aan de elektronen van de zuurstof OH-groep ‘trekken’ waardoor deze niet of minder snel het primaire koolstofatoom zou aanvallen. Daarnaast zou het risico bestaan dat een waterstofbrug zou worden gevormd met het stikstofatoom van de aminogroep. Deze stellingen zijn ter zitting gemotiveerd weersproken door Newton en Baldwin. Zij hebben aangevoerd dat de zijgroepen, ook in aanmerking genomen de structuur van het molecuul, te ver verwijderd zijn van de tertiaire hydroxygroep om aan de elektronen van de tertiaire hydroxygroep te trekken dan wel een dergelijke waterstofbrug te kunnen vormen. Gelet daarop, en de omstandigheid dat Lundbeck geen stand van de techniek heeft genoemd waarop de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum de gestelde vrees zou baseren, wijst de rechtbank de stelling van Lundbeck van de hand.
- 6.51 Ook het door Lundbeck gestelde gevaar dat geen *volledige* SN2-reactie zou plaatsvinden met als gevolg dat geen optisch zuiver enantiomeer zou worden verkregen, zodat de vakman van het uitvoeren van die reactie zou afzien, verwerpt de rechtbank. Volgens Lundbeck zou vooral bij de introductie van de labiele ester en tijdens de ringsluitingsreactie grote kans bestaan dat een licht zuur milieu ontstaat, met als gevolg het risico dat een SN1reactie optreedt. Door Tiefenbacher c.s. is niet bestreden dat tijdens deze reacties een licht zuur vrijkomt. Zij hebben evenwel onweersproken gesteld dat de gemiddelde vakman zonder inventieve arbeid het risico dat een zuur milieu ontstaat zou wegnemen, door zorg te dragen voor voldoende basische omstandigheden waarin het vrijgekomen zuur zou worden geneutraliseerd. Een voldoende basisch milieu maakt bovendien de omstandigheid dat de twee onverzadigde benzeenringen een stabiliserend effect hebben op het intermediaire koolstofkation waardoor de kans dat een SN1-reactie zal optreden groter wordt, zoals door Lundbeck aangevoerd, irrelevant. In een basisch milieu zal immers geen koolstofkation ontstaan en speelt stabilisatie geen rol.
- 6.52 Een verder probleem dat de gemiddelde vakman volgens Lundbeck onder ogen zou zien is dat het activeren van de hydroxygroep om deze geschikt te maken als vertrekkende groep door middel van ‘protonation’ een zuur milieu vereist en daarmee het risico van het optreden van een SN1-reactie en dus racemisatie met zich zou brengen. Lundbeck verliest daarbij uit het oog dat protonation niet de enige methode is om een alcoholgroep te activeren als vertrekkende groep. De gemiddelde vakman zal onderkennen dat de methode van protonation ongeschikt is als voorbereiding op een SN2-reactie en – zo hij die niet al zou kennen – onderzoeken of geschiktere methoden beschikbaar zijn. In hetzelfde tekstboek waarnaar Lundbeck verwijst (Pine) en andere handboeken (genoemd in de eerste verklaring van Bickelhaupt, paragraaf 61) en diverse wetenschappelijke publicaties vindt hij alternatieve methoden om een alcoholgroep te activeren die wel in basisch milieu kunnen worden uitgevoerd, zoals de vorming van een labiele ester. Gegeven het feit dat een SN2-reactie in een basisch milieu dient plaats te vinden zal de gemiddelde vakman daarvoor kiezen. Het gestelde probleem doet zich dan niet voor.

- 6.53 De door Lundbeck gestelde vrees ten slotte dat de gemiddelde vakman zou afzien van een SN2-reactie omdat hij zou verwachten dat de zijgroepen van het diol in een basisch milieu zouden desintegreren, wordt bij gebreke van enige onderbouwing ook gepasseerd.
- 6.54 Op grond van hetgeen hiervoor is overwogen komt de rechtbank tot de slotsom dat de gemiddelde vakman op grond van zijn algemene vakkennis zou inzien dat hij door middel van een SN2-reactie het – zonder inventieve denkarbeid verkregen – optisch zuivere diol zou kunnen omzetten in optisch zuiver citalopram. Op grond van de Baldwin Rules en diverse publicaties in de stand van de techniek zou hij verwachten dat dit succesvol zou verlopen en er zouden door hem geen andere problemen worden gezien van dien aard dat hij desalniettemin van het uitvoeren van een SN2-reactie met het enantiomere diol zou afzien. Vast staat verder dat het uitvoeren van zo'n SN2-reactie en de verdere stappen voor de verkrijging van escitalopram geen inventieve denkarbeid vergde en ook dat de gemiddelde vakman daarmee escitalopram zou hebben verkregen. Dat leidt tot de slotsom dat ook conclusie 6 inventiviteit ontbeert.
- 6.55 De door Ratiopharm meer subsidiair aangevoerde nietigheidsgrond dat EP 066 niet nawerkbaar zou zijn behoeft geen bespreking, nu EP 066 reeds op andere gronden zal worden vernietigd.

ABC

- 6.56 Aangezien EP 066 zal worden vernietigd en dit octrooi in ABC 155 is aangeduid als het basisoctrooi in de zin van artikel 3 onder a van de Verordening (EEG) nr 1768/92 van de Raad van 18 juni 1992 betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen, is het certificaat daarmee nietig ingevolge artikel 15 lid 1 onder c van die Verordening. De vordering tot nietigverklaring van ABC 155 is daarmee toewijsbaar.

Reconventie:

- 6.57 Nu Ratiopharm ter zitting heeft toegezegd de beslissing van de rechtbank te zullen respecteren en Lundbeck zelf niet stelt dat de voorwaarde ten aanzien van Tiefenbacher en Centrafarm is vervuld, stelt de rechtbank vast dat de voorwaarde waaronder de reconventie is ingesteld niet is vervuld. Aan de reconventie wordt daarom niet toegekomen. Zou dat wel zo zijn geweest, dan had dat geleid tot afwijzing wegens de hierna uit te spreken vernietiging van het octrooi.

Proceskosten

- 6.58 De proceskosten aan de zijde van Tiefenbacher en Centrafarm, begroot op € 276.957,97 zijn niet bestreden. Deze zullen ieder voor de helft aan partijen worden toegewezen. Lundbeck heeft wel bestreden dat de door Ratiopharm gestelde advocaatkosten ten bedrage van € 427.346,58 zijn aan te merken als 'redelijk en evenredig'. De rechtbank is met Lundbeck van oordeel dat deze kosten, ook in vergelijking met de door Lundbeck en Tiefenbacher / Centrafarm gevorderde advocaatkosten (respectievelijk € 291.691 en € 126.155,80) te hoog

voorkomen en niet worden gerechtvaardigd door de omstandigheid dat zij, anders dan de andere partijen, niet bij buitenlandse procedures was betrokken. Niet gebleken is immers dat de Nederlandse advocaten van de andere partijen wel bij die procedures betrokken waren, terwijl bovendien in deze procedure andere deskundigen en deels andere standpunten zijn ingenomen dan in die buitenlandse procedures het geval was. De rechtbank zal de advocaatkosten van Ratiopharm in redelijkheid vaststellen op een bedrag van € 290.000, gelijk aan het door Lundbeck gevorderde bedrag aan advocaatkosten. De kosten van octrooigemachtigden en partij-deskundigen van Ratiopharm ad € 141.186,72 zijn niet bestreden en zullen daarom worden toegewezen als gevorderd, zodat van de door Ratiopharm gevorderde kosten een totaal bedrag van € 431.186,72 voor toewijzing in aanmerking komt. Aangezien in de reconventie geen zelfstandige argumenten naar voren zijn gebracht, zullen alle kosten worden toegerekend aan de conventie.

7. De beslissing

De rechtbank

in conventie:

in de zaken 08-1827, 08-2142 en 08-2172:

- vernietigt het Nederlandse deel van EP 0 347 066;

in de zaak 08-1827 voorts

- veroordeelt Lundbeck in de kosten van deze procedure, aan de zijde van Alfred Tiefenbacher GmbH begroot op € 138.478,98;

in de zaak 08-2142 voorts:

- veroordeelt Lundbeck in de kosten van deze procedure, aan de zijde van Centrafarm Services B.V. begroot op € 138.478,98;

in de zaak 08-2172 voorts:

- verklaart nietig het Aanvullend Beschermingscertificaat nummer 300155;
- veroordeelt Lundbeck in de kosten van deze procedure, aan de zijde van Ratiopharm GmbH begroot op € 431.186,72;

in de zaken 08-1827, 08-2142 en 08-2172 voorts:

- verklaart het vonnis voor wat betreft de proceskostenveroordelingen uitvoerbaar bij voorraad;

in reconventie:

in de zaken in de zaken 08-1827, 08-2142 en 08-2172:

- stelt vast dat de voorwaarde waaronder de eis in reconventie is ingesteld niet is vervuld.

Dit vonnis is gewezen door mr. G.R.B. van Peurseem, mr. R. Kalden en mr. L. Beijen en in het openbaar uitgesproken op 8 april 2009.