

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 483 425

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 10744**

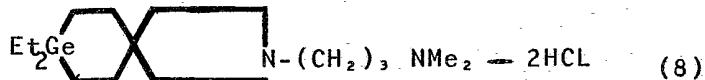
-
- (54) Composés de germanium, procédé d'obtention de médicaments les contenant et médicaments ainsi obtenus.
- (51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 F 7/30; A 61 K 31/28.
- (22) Date de dépôt..... 29 mai 1981.
- (33) (32) (31) Priorité revendiquée : Pays-Bas, 30 mai 1980, n° 80 03159; 8 mai 1981, n° 81 02268.
-
- (41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 49 du 4-12-1981.
-
- (71) Déposant : NEDERLANDSE CENTRALE ORGANISATIE VOOR TOEGEPAST-NATUURWETENS-CHAPPELIJK ONDERZOEK, résidant aux Pays-Bas.
- (72) Invention de : Eric Jan Bulten et Antonius Maria Johannes Liebregts.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Cabinet Harlé et Léchopiez,
21, rue de La Rochefoucauld, 75009 Paris.
-

La présente invention concerne des composés de germanium, un procédé pour leur obtention, un procédé pour la fabrication d'un médicament utilisant un tel composé de germanium pour le traitement du cancer, ainsi que le médicament façonné ainsi produit et obtenu.

La préparation et l'application de complexes de métaux de transition sont décrites dans la demande de brevet NL 79.04.740 qui concerne des complexes de platine-diamine. Il y est spécifié et expliqué que ces complexes de platine-diamine se prêtent bien au traitement du cancer, ces composés, contrairement à d'autres composés du platine bien connus, présentant peu ou pas de toxicité vis-à-vis des reins.

Très peu de choses sont toutefois connues dans le domaine des composés des métaux du groupe principal pour le présent objectif.

Un composé de formule 8,



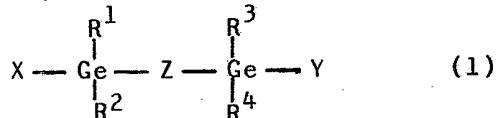
qui est actuellement soumis à des essais cliniques, a été décrit dans la demande de brevet NL 72.12.274 et par C.F. Geschickter et L.M. Rice.

25 Dans la demande du brevet JP publiée sous le n° 71/02964, il est décrit un composé de formule 9

$$(\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2\text{O}_3 \quad (9)$$

qui possède une activité anti-tumorale.

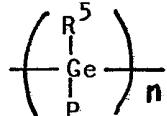
On a trouvé à présent que les composés de germanium répondant à la formule:



35 dans laquelle $\text{R}_1 - \text{R}_4$ représentent des groupes organiques égaux ou différents, substitués ou non, qui sont liés au germanium par l'intermédiaire d'un atome de carbone, Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe anionique, à savoir un groupe inorganique ou un groupe organique lié au

germanium par l'intermédiaire d'un atome électronégatif (ou hétéroatome), X est égal au groupe Y ou à un des groupes R_1-R_4 et Z est un groupe $-(CH_2)_n$ - où n est 0 à 6, un groupe aryle substitué ou non ou un groupe organogermyle de formule :

5



dans laquelle R^5 possède la même signification que R_1-R_4 et P possède la même signification que Y et n est 0 à 6,

10

se prêtent bien au traitement de cancer, ces composés de germanium présentant peu ou pas de toxicité vis-à-vis des reins.

15

Des exemples de groupes R_1-R_4 sont les groupes alkyle linéaires ou ramifiés, les groupes cycloalkyle, les groupes aryle substitués ou non ou les groupes arylalkyle substitués ou non.

20

Des exemples de groupe Y en tant que groupes inorganiques sont un atome d'hydrogène ou un radical acide, tel qu'un atome d'halogène, un groupe sulfate, un groupe nitrate, un groupe phosphate, un groupe hydroxyle ou un groupe carbonate et, en tant que groupe organique, un groupe alcoxy, un groupe thioalkyle, un groupe ester, un groupe carboxylate, un groupe imido, tel qu'un groupe phtalimido ou un groupe amino-NRR', dans lequel R et R' sont égaux ou non et représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe arylalkyle ou un groupe aryle.

25

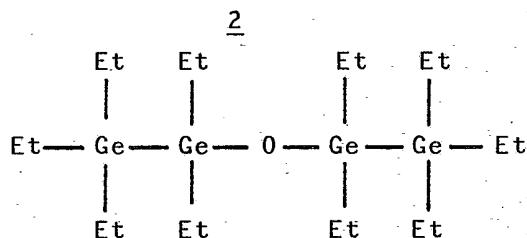
L'invention concerne en outre la préparation de ces composés, la préparation d'un médicament utilisant un composé de germanium tel que décrit ci-dessus ainsi que le médicament façonné ainsi produit et obtenu.

30

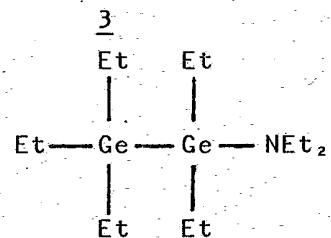
Les composés de germanium de formule générale 1 et la préparation de ces composés sont bien connus en soi à partir de la dissertation doctorale de E.J. Bulten "Chemistry of alkyl polygermanes", Université d'Etat d'Utrecht, Pays-Bas, 1969. Cependant, aucune application de ces composés n'est mentionnée et certainement pas comme médicament pour le traitement du cancer.

Parmi les composés de formule 1, on préfère ceux répondant aux formules 2 à 7 et 11 à 23 ci-après, alors que les composés de formules 11 à 20 et 22 sont, en fait, des composés nouveaux :

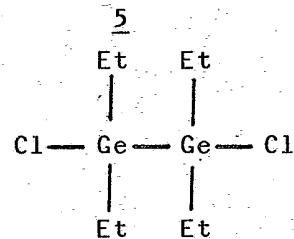
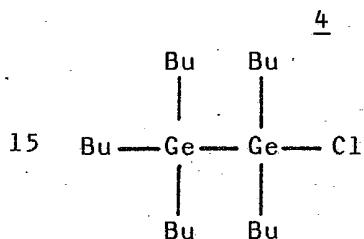
5



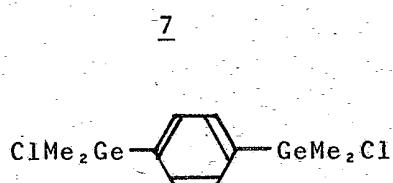
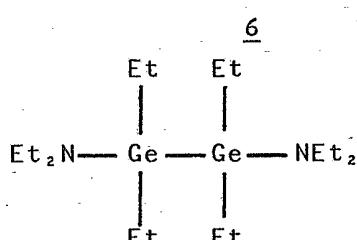
10



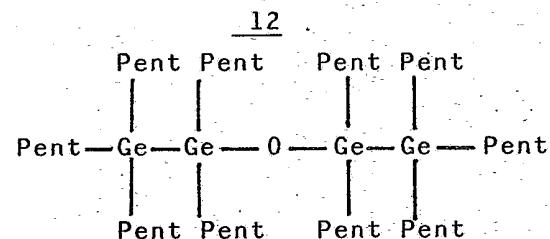
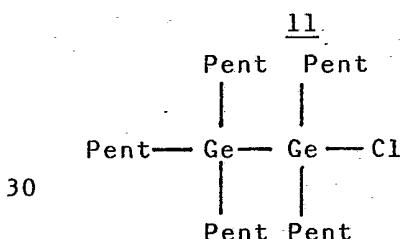
15



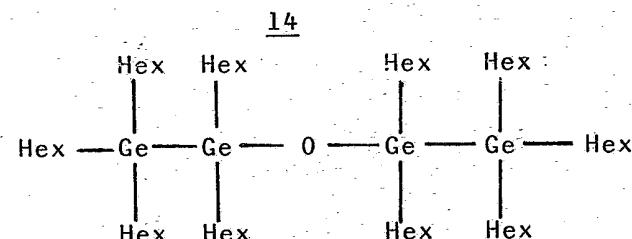
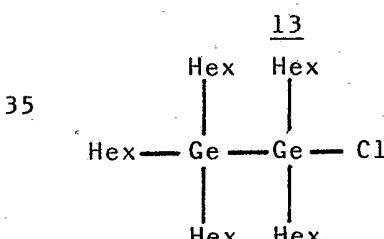
20



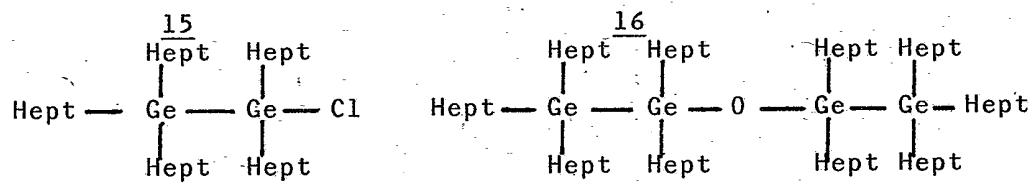
25



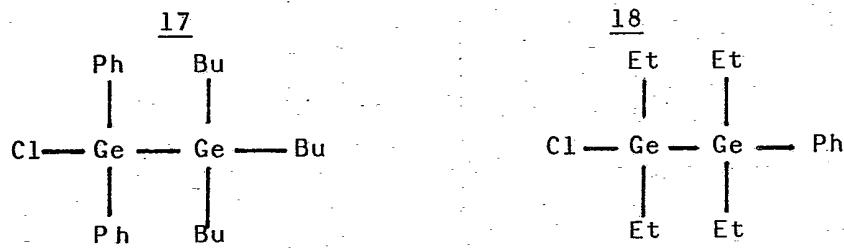
30



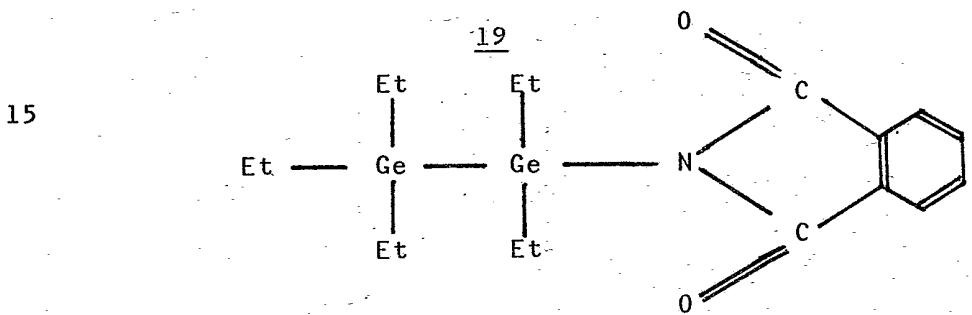
35



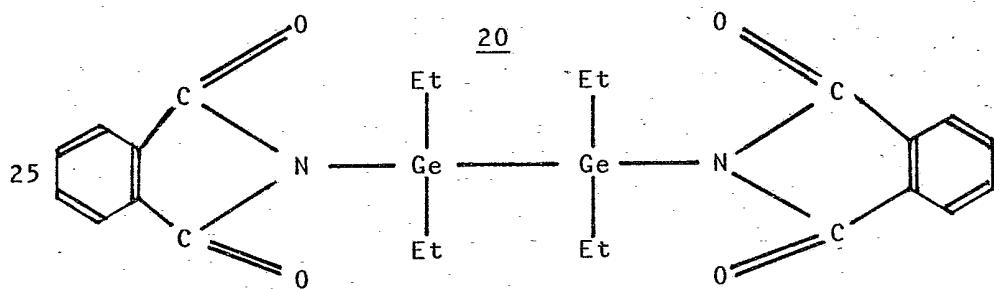
5



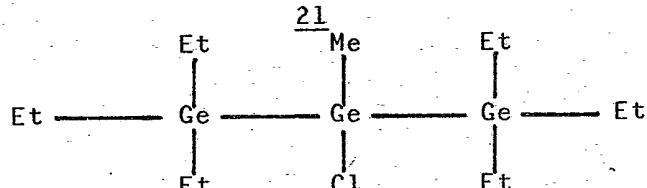
10



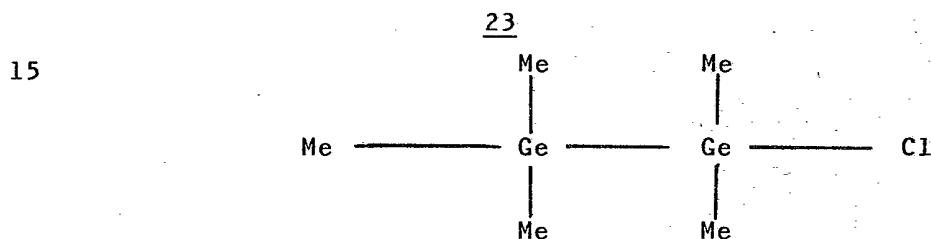
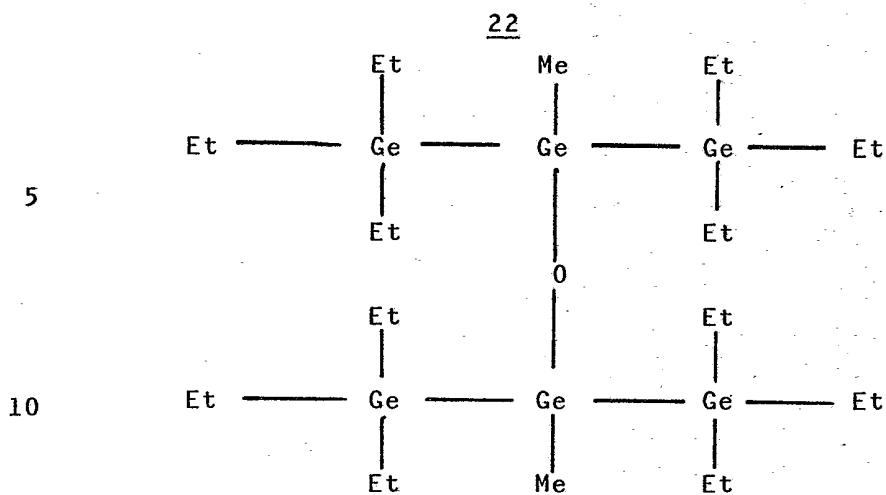
20



30



35



Il est possible de remplacer un atome de Ge par un atome de Sn. Un exemple d'un tel composé est celui répondant à la formule 10 et a été inséré dans le tableau suivant :

30 10
 Cl Me₂ Sn (CH₂)₃ GeCl₃

Ainsi qu'il ressort de ce tableau, les composés présentent une activité anti-tumorale intéressante, par exemple contre la leucémie lymphocytique P 388.

T A B L E A U

Activité anti-tumorale des composés du germanium contre
 la leucémie lymphocytique P 388 chez les souris selon
 "Screening data summary interpretation", U.S. National
 5 Cancer Institute, Instruction 14 (1978)

	Composé possédant la formule	T/C (%) / dose (mg/kg) (1)
10	2	141/200 - 135/100
	3	118/100 - 135/50
	4	135/50
	5	127/12,5 - 120/6,25
	6	138/50 - 125/25
	7	137/25
15	10	133/6,25 - 138/3,12
	23	122/16

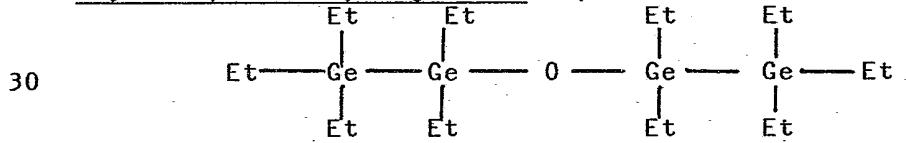
(1) T/C est le rapport de durée de survie (en jours) de
 souris traitées et non traitées ; selon la "Screening data
 20 summary interpretation" susmentionnée, un composé est
 considéré comme étant actif à des valeurs T/C > 120%.

L'invention est en outre illustrée au moyen
 des exemples suivants.

Les composés sont préparés selon la méthode
 25 décrite dans la thèse de docteur de E.J. Bulten mentionnée
 plus haut.

Exemple 1

Oxybis (pentaethylidigermane) répondant à la formule 2 :



Un mélange de 6 g (18,4 mmoles) de chloropen-
 taéthylidigermane, de 1,6 g (40 mmoles) d'hydroxyde de sodium
 et de 3,5 ml d'eau a été chauffé au reflux pendant 2,5 heures.

35 L'extraction avec de l'éther de pétrole (40 à 60°C) suivie
 d'une distillation a fourni 3,8 g d'oxybis(pentaethylidiger-
 mane) ; point d'ébullition 162-165°C/40 Pa, $n_D^{20} = 1,5185$

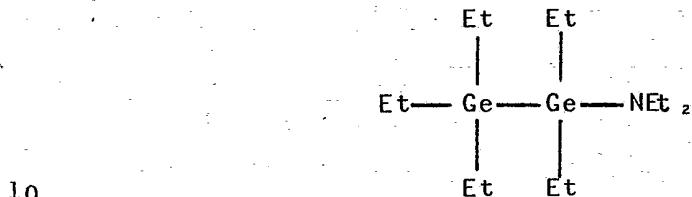
Analyse :

Calculé : (% en poids) : C, 40,23 ; H, 8,44

trouvé : (% en poids) : C, 40,4 ; H, 8,3

EXEMPLE II

5 (Diéthylamino)pentaéthyldigermane répondant à la formule 3 :



Une suspension de diéthylamine lithium dans de l'hexane (24 ml, 24,0 mmoles) préparée à partir d'une solution de butyle lithium dans de l'hexane et de diéthylamine a été lentement ajoutée, sous atmosphère d'azote, à 15 une solution de 6,5 g (20,0 mmoles) de chloropentaéthyldigermane dans 10 ml d'hexane. Après agitation pendant 8 heures à la température ambiante, le mélange a été filtré sous azote. Le filtrat a été débarrassé du solvant par distillation à la pression atmosphérique. Le résidu obtenu 20 a été fractionné sous pression réduite et on a recueilli 3,6 g de (diéthylamino)pentaéthyldigermane ; point d'ébullition 85-86° C/13,3 Pa ; $n_D^{20} = 1,5022$.

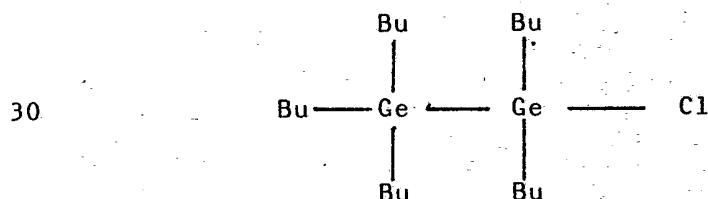
Analyse :

calculé (% en poids) : C, 46,37 ; H, 9,73 ; N, 3,86

25 Trouvé (% en poids) : C, 46,6 ; H, 9,8 ; N, 4,0

EXEMPLE III

Chloropentabutyldigermane répondant à la formule 4 :



Un mélange de 5,8 g (27,0 mmoles) de tétrachlorure de germanium et de 12,2 g (27,0 mmoles) d'hexabutyldigermane a été chauffé pendant 6,5 heures à 200°C dans un tube Carius. Une distillation fractionnée a fourni 6,0 g de butyltrichlorogermane et 11,2 g de chloropentabutyldi-

germane ; point d'ébullition 130-131°C/8Pa ; $n_D^{20} = 1,4932$.

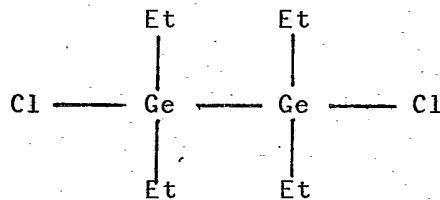
Analyse :

calculé (% en poids) : C, 51,52 ; H, 9,73 ; Cl, 7,61

Trouvé (% en poids) : C, 51,5 ; H, 9,6 ; Cl, 7,8

5 EXEMPLE IV

1,2-dichlorotétráéthyldigermane répondant à la formule 5.



Un mélange de 5,7 g (17,9 mmoles) d'hexaéthyl-digermane et de 9,9 g (38,0 mmoles) de tétrachlorure d'étain a été chauffé pendant 6 heures à 180°C dans un tube Carius.

15 La distillation fractionnée a fourni 5,1 g de 1,2-dichlorotétráéthyldigermane pur ; point d'ébullition 130-132°C/2130 Pa ; $n_D^{20} = 1,5197$.

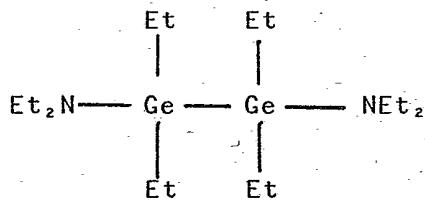
Analyse :

calculé (% en poids) : C, 28,91 ; H, 6,07 ; Cl, 21,34

20 trouvé (% en poids) : C, 29,0 ; H, 6,1 ; Cl, 21,2

EXEMPLE V

1,2-bis(diéthylamino)tétráéthyldigermane répondant à la formule 6



A - 10°C, 41 ml d'une solution 1,7 N de butyle lithium dans de l'hexane (70 mmoles) ont été ajoutés à une solution de 5,5 g (75 mmoles) de diéthylamine dans 25 ml d'éther diéthylique. Après agitation du mélange pendant une demi-heure supplémentaire, la solution de diéthylamine-lithium ainsi obtenue a été lentement ajoutée, sous azote et à -20°C, à une solution de 9,9 g (30 mmoles) de 1,2-dichlorotétráéthyldigermane. Après avoir été agité à la température ambiante pendant 3 heures supplémentaires, le mélange

réactionnel a été filtré sous azote et concentré par distillation. La distillation fractionnée a fourni 8 g de 1,2-bis-(diéthylamino)tétraéthyldigermane ; point d'ébullition 92-94°C/5,35 Pa ; $n_D^{20} = 1,5045$.

5 Analyse :

calculé (% en poids) : C, 48,37 ; H, 9,94 ; N, 6,90
trouvé (% en poids) : C, 48,4 ; H, 10,0 ; N, 7,2

EXEMPLE VI

p-bis(diméthylchlorogermyl)benzène répondant à la formule 7 :

10



En l'espace d'une demi-heure, 15,8 g

(0,067 moles) de p-dibromobenzène ont été ajoutés goutte à goutte à une suspension de 4,86 g de magnésium dans 80 ml de tétrahydrofurane. Après chauffage au reflux pendant 6 heures supplémentaires, le mélange a été filtré. Le filtrat a été ajouté goutte à goutte, en deux heures, à une solution de 34,7 g de dichlorure de diméthyle germanium dans 90 ml de tétrahydrofurane. Après ébullition pendant 2 heures supplémentaires, le mélange réactionnel a été évaporé jusqu'à siccité, après quoi on a recueilli 7,3 g de résidu. Ce résidu a été extrait trois fois avec 50 ml de benzène bouillant. L'évaporation du benzène a fourni 30 g d'un produit brut. Celui-ci a été extrait trois fois avec 50 ml d'éther de pétrole bouillant (60-80°C). L'évaporation a fourni 9,8 g d'un produit brut avec un point de fusion d'environ 122°C. La recristallisation dans de l'éther de pétrole (60-80°C) a donné 5 g de p-bis(diméthylchlorogermyl)benzène ; point de fusion : 94-98°C.

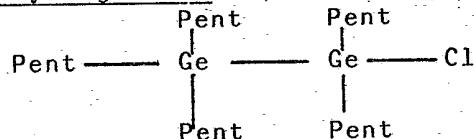
30 Analyse :

calculé (% en poids) : C, 34,09 ; H, 4,58 ; Cl, 20,13
trouvé (% en poids) : C, 34,2 ; H, 4,3 ; Cl, 20,2

EXEMPLE VII

Chloropentapentyldigermane répondant à la formule 11 :

35



Un mélange de 6,0 g d'hexapentyl-digermane, de 2,97 g de tétrachlorure d'étain et de 25 ml de nitrométhane a été chauffé au reflux à l'abri de l'humidité pendant 16 heures.

- 5 Le système à deux couches liquides résultant a été séparé. La couche inférieure a été extraite trois fois avec 75 ml de pentane. La couche supérieure et les extraits de pentane combinés ont été extraits une fois avec 50 ml d'acide chlorhydrique 4N et une autre fois avec 50 ml d'eau.
- 10 Après séchage sur sulfate de magnésium, le pentane a été chassé sous pression réduite, à la suite de quoi on a obtenu 5,1 g (90 %) de chloropentapentyldigermane incolore limpide ; $n_D^{20} = 1,4875$.

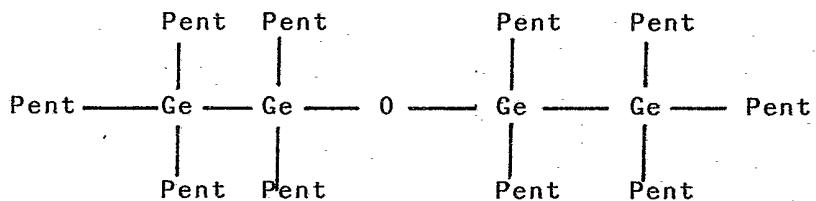
Il a été déterminé par chromatographie gazeuse que le composé avait une pureté de plus de 96 %.

Analyse :

calculé (% en poids) : C, 55,99 ; H, 10,34 ; Cl, 6,61
trouvé (% en poids) : C, 55,7 ; H, 10,3 ; Cl, 6,9

EXEMPLE VIII

20 Oxybis-(pentapentyldigermane) répondant à la formule 12 :



25 Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple I à partir de 2,0 g de chloropentapentyldigermane, de 0,3 g d'hydroxyde de sodium et de 2 ml d'eau.

Après élimination du solvant sous pression réduite, on a obtenu 1,3 g (51 %) d'oxybis-(pentapentyldigermane) pur ; $n_D^{20} = 1,4860$.

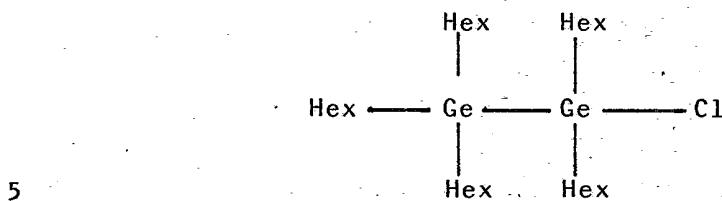
Analyse :

calculé (% en poids) : C, 59,00 ; H, 10,89

Trouvé (% en poids) : C, 58,8 ; H, 10,7

EXEMPLE IX

Chloropentahexyldigermane répondant à la formule 13 :



Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple VII à partir de 3,28 g d'hexahexyl-digermane, de 1,31 g de tétrachlorure d'étain et de 7 ml de nitrométhane.

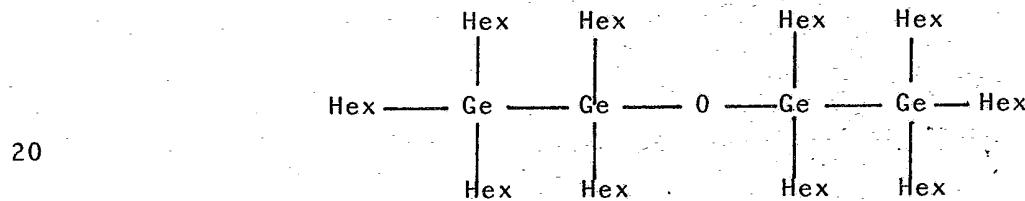
10 On a obtenu 1,6 g (53 %) de chloropentahexyl-digermane incolore ; $n_D^{20} = 1,4843$.

Analyse :

calculé (% en poids) : C, 59,41 ; H, 10,80
trouvé (% en poids) : C, 59,0 ; H, 10,8

15 EXAMPLE X

Oxybis(pentahexyldigermane) de formule 14



25 Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple I à partir de 1,0 g de chloropentahexyl-digermane, de 0,6 g d'hydroxyde de sodium et de 5 ml d'eau.

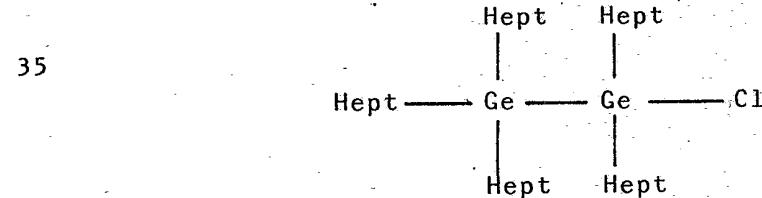
Après élimination du solvant sous pression réduite, on a obtenu 0,86 g (92 %) d'oxybis-(pentahexyl-digermane) ; $n_D^{20} = 1,4840$.

Analyse :

30 calculé (% en poids) : C, 62,23 ; H, 11,32
trouvé (% en poids) : C, 62,0 ; H, 10,6

EXAMPLE XI

Chloropentaheptyldigermane de formule 15



5 Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple VII à partir de 3,7 g d'hexaheptyldigermane, de 1,31 g de tétrachlorure d'étain et de 7 ml de nitrométhane. On a obtenu 1,7 g (50 %) de chloropentaheptyldigermane incolore ; $n_D^{20} = 1,4792$.

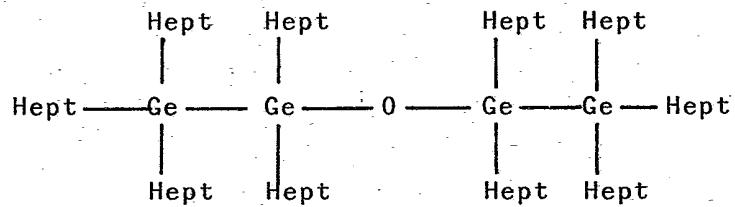
Analyse :

calculé (% en poids) : C, 62,13 ; H, 11,17

trouvé (% en poids) : C, 61,9 ; H, 11,2

EXEMPLE XII

10 Oxybis(pentaheptyldigermane) de formule 16



15

Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple I à partir de 1,0 g de chloropentaheptyldigermane, de 0,6 g d'hydroxyde de sodium et de 5 ml d'eau.

20 Après élimination du solvant sous pression réduite, on a obtenu 0,80 g (84 %) d'oxybis (pentaheptyldigermane) ; $n_D^{20} = 1,4787$.

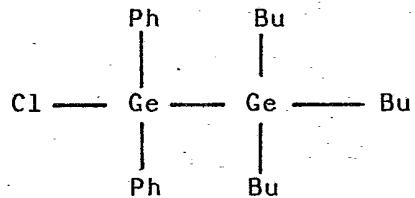
Analyse :

calculé (% en poids) : C, 64,76 ; H, 11,64

trouvé (% en poids) : C, 64,0 ; H, 11,5

25 EXEMPLE XIII

1-chloro-1,1-diphényltributyldigermane de formule 17



30

Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple VII à partir de 0,7 g de tributyltriphényldigermane, de 0,3 g de tétrachlorure d'étain et de 35 3 ml de nitrométhane.

On a obtenu 0,4 g (62 %) de 1-chloro-1,1-diphényltributyldigermane liquide incolore.

¹H-RMN dans CCl_4 (Varian-T 60). Mesuré par rapport à TMS.

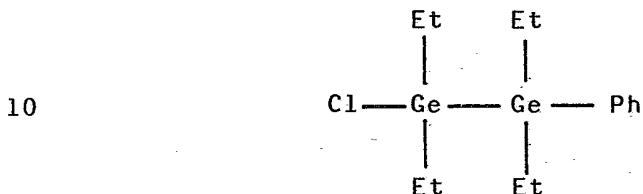
C_6H_5 -Ge : 7,2 - 7,4 ppm (multiplet)

Bu-Ge : 0,5-1,6 ppm (multiplet)

Rapport intégral $H_{phényle}/H_{butyle}$: calculé 10/27 ;
trouvé 10/29.

EXEMPLE XIV

1-chloro-2-phényl-tétraéthyldigermane de formule 18



A une solution de 9,0 g de 1,2-dichlorotétra-éthyldigermane dans 100 ml d'éther diéthylique sec, il a été ajouté à l'abri de l'humidité 19,2 ml d'une solution 1,4N de bromure de phényl-magnésium dans de l'éther diéthylique. Après maintien au reflux pendant une heure, le mélange réactionnel a été hydrolysé par addition d'un mélange de 25 ml d' H_2O et de 25 ml de solution saturée de chlorure d'ammonium.

Après extraction avec de l'éther diéthylique et séchage sur sulfate de magnésium, la solution a été filtrée. Le solvant a été éliminé sous pression réduite, à la suite de quoi on a obtenu un liquide limpide légèrement jaune, 8 g (80 %) ; $n_D^{20} = 1,5534$.

¹H - RMN dans CCl_4 (Varian-T 60). Mesuré par rapport à TMS.

$H_{aromatique}$: 7,3 ppm (multiplet)

$H_{aliphatique}$: 1,2 ppm (multiplet)

rapport intégral : calculé 5/20 ; trouvé 5/20.

30 Analyse :

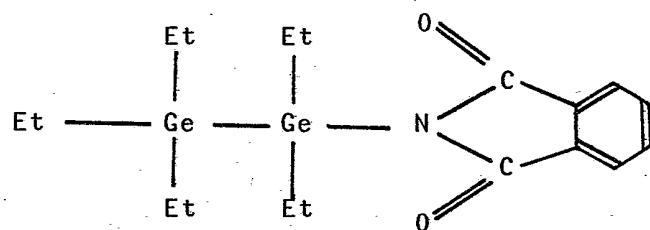
calculé : (% en poids) : C, 44,96 ; H, 6,74 ; Cl, 9,48

trouvé : (% en poids) : C, 44,8 ; H, 6,6 ; Cl, 9,8

EXEMPLE XV

Pentaéthyldigermane-N-phthalimide de formule 19

5



Un mélange de 3,26 g de chloropentaéthyldigermane, de 2,40 g de phtalimide de potassium et de 25 ml de toluène sec a été chauffé au reflux pendant 6 heures à l'abri de l'humidité. Le mélange résultant a été filtré à l'abri de l'humidité au moyen d'un filtre en verre et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La distillation du résidu sous pression réduite a fourni 3,35 g (77 %) de pentaéthyldigermane-N-phtalimide pur, sous la forme d'un liquide incolore ; $n_D^{20} = 1,5632$; point d'ébullition 218-220°C/46,5 Pa.

Analyse :

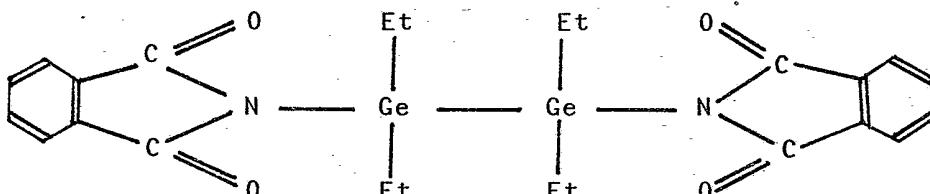
calculé (% en poids) : C, 49,52 ; H, 6,69 ; N, 3,21
trouvé (% en poids) : C, 49,2 ; H, 6,8 ; N, 3,2

EXEMPLE XVI

20

N,N-bisphtalimidotétraéthyldigermane de formule 20

25



30

Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple XV à partir de 6,0 g de 1,2-dichlorotétraéthyldigermane, de 7,3 g de phtalimide de potassium et de 50 ml de toluène sec. On a obtenu 9 g (91 %) de N,N-bisphtalimidotétraéthyldigermane cristallin, pur et blanc ; point de fusion 170-171°C.

Spectre ^1H -RMN dans CCl_4 (Varian-T 60). Mesuré par rapport à TMS

35

$\text{H}_{\text{aromatique}}$: 7,73 ppm (multiplet symétrique)

$\text{H}_{\text{aliphatique}}$: 1,1-1,8 ppm (multiplet)

$\text{H}_{\text{aromatique}}/\text{H}_{\text{aliphatique}}$: calculé 8/20 ; trouvé 8/21.

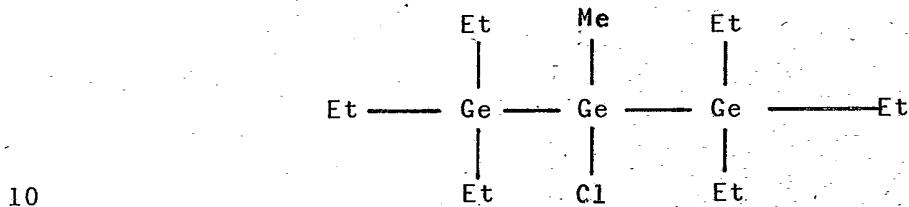
Analyse :

calculé (% en poids) : C, 52,06 ; H, 5,10 ; N, 5,06

trouvé (% en poids) : C, 51,8 ; H, 5,1 ; N, 5,0

EXEMPLE XVII

5 2-chloro-2-méthylhexaéthyltrigermane de formule 21



10

15 Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple VII, étant entendu que la réaction a été effectuée à température ambiante à partir de 6,0 g de 2,2-diméthyl-hexaéthyltrigermane, de 3,53 g de tétrachlorure d'étain et de 35 ml de nitrométhane.

20 On a obtenu 5,15 g (86 %) de 2-chloro-2-méthylhexaéthyltrigermane pur ; $n_D^{20} = 1,5340$.
 ^1H -RMN dans CCl_4 (Varian-T 60). Mesuré par rapport à TMS.
 $\text{CH}_3\text{-Ge} : 0,9$ ppm (singlet)

20 $\text{C}_2\text{H}_5\text{-Ge} : 1,2$ ppm (multiplet)

Analyse :

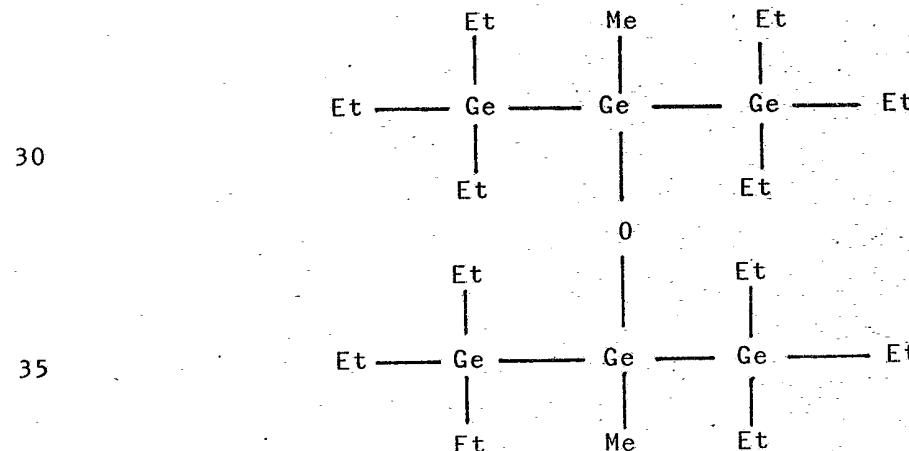
calculé (% en poids) : C, 35,30 ; H, 7,52 ; Cl, 8,01

trouvé (% en poids) : C, 35,3 ; H, 7,6 ; Cl, 7,7

EXEMPLE XVIII

25 Oxybis (1,1,1,3,3,3-hexaéthylméthyltrigermane) de formule

22



Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple I à partir de 3,0 g de 2-chloro-2-méthylhexaéthyltrigermane, de 0,6 g d'hydroxyde de sodium et de 3 ml d'eau.

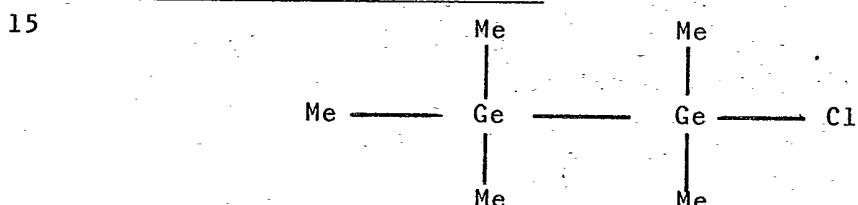
5 On a obtenu 3,1 g (55 %) d'oxybis (1,1,1,3,3,3-hexaéthylméthyltrigermane) liquide incolore ; $n_D^{20} = 1,5410$.
 1H -RMN dans CCl_4 (Varian-T 60). Mesuré par rapport à TMS.
 Me-Ge : 0,67 ppm (singlet)
 Et-Ge : 1,1 ppm (multiplet)

10 Analyse :

calculé (% en poids) : C, 37,61 ; H, 8,01
 trouvé (% en poids) : C, 37,3 ; H, 8,1

EXEMPLE XIX

Chloro-pentaméthyldigermane de formule 23



20 Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple VII à partir de 5,9 g d'hexaméthyldigermane, de 6,7 g de tétrachlorure d'étain et de 30 ml de nitrométhane. Le rendement était de 2,8 g (44 %) ; point d'ébullition 64-66°C ; $n_D^{20} = 1,4919$.

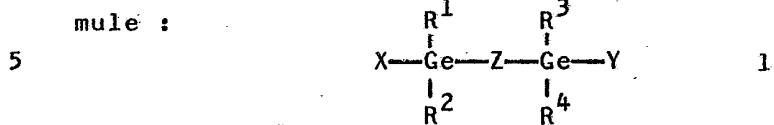
25 Les composés selon l'invention peuvent être administrés sous une forme quelconque souhaitée, par exemple sous la forme de fluides injectables, de pommades, de comprimés etc. Ainsi la présente invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, un
 30 composé selon l'invention en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable approprié pour une administration par voie orale, topique ou par injection. Ces compositions sont préparées par des procédés connus en soi.

35 Les composés selon l'invention, comparés à des substances connues, ne présentent pas de toxicité rénale. On n'a constaté aucun effet secondaire.

Les doses à utiliser sont fonction du cas spécial à traiter. A cet effet on pourra avantageusement se référer au tableau I ci-dessus.

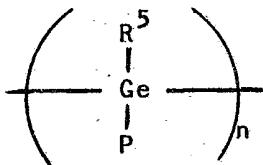
REVENDICATIONS

1. Application à titre de médicaments pour le traitement du cancer des composés du germanium qui répondent à la formule :



5 dans laquelle R_1-R_4 représentent des groupes organiques égaux ou différents, substitués ou non, qui sont liés au germanium 10 par l'intermédiaire d'un atome de carbone, Y représente un groupe anionique, à savoir un groupe inorganique ou un groupe organique qui est lié au germanium par l'intermédiaire d'un atome électronégatif (ou hétéroatome), X est égal au groupe Y ou à un des groupes $R_1 - R_4$ et Z est un groupe $-(\text{CH}_2)_n-$ 15 où n est 0 à 6, un groupe aryle substitué ou non ou un groupe organogermyle de formule :

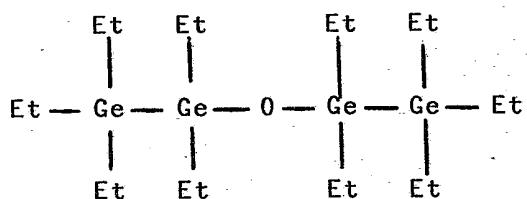
20

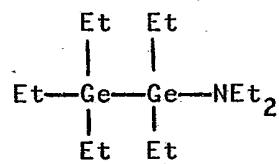


dans laquelle R^5 possède la même signification que R_1-R_4 , P possède la même signification que Y et n est 0 à 6.

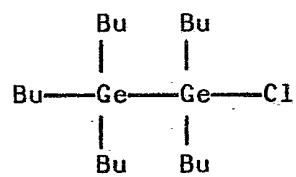
2. Application selon la revendication 1, caractérisée 25 en ce que les composés du germanium sont choisis parmi les composés répondant aux formules 2 à 7 et 11 à 23 ci-après :

30

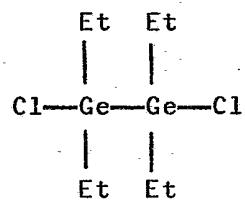




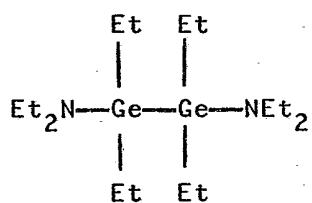
3



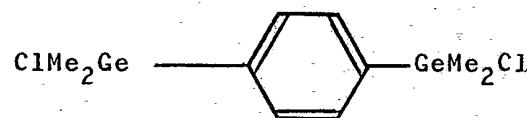
4



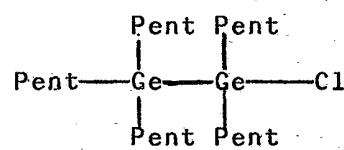
5



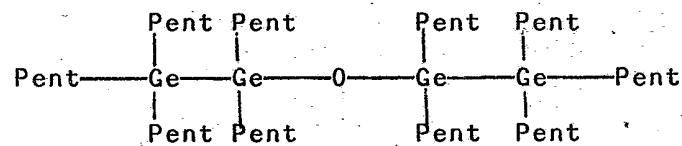
6



7



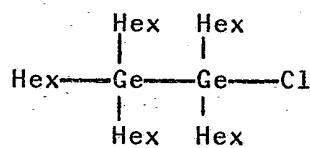
11



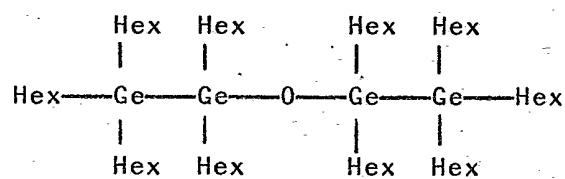
12

2483425

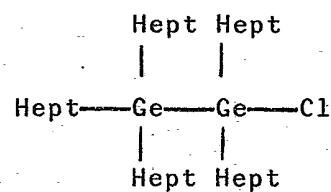
20



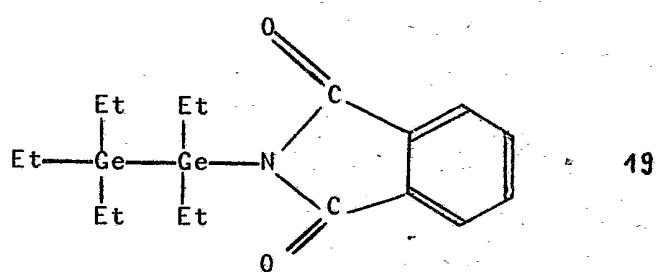
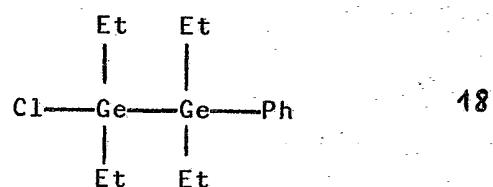
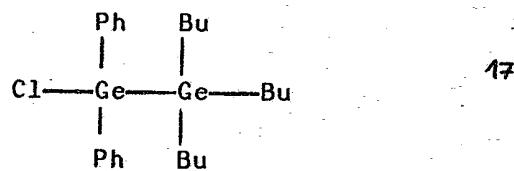
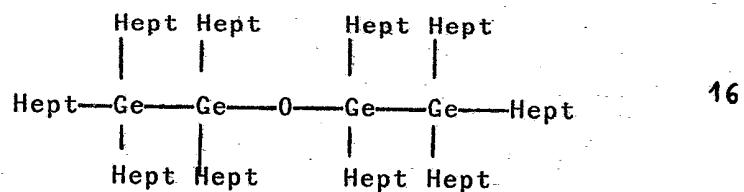
13

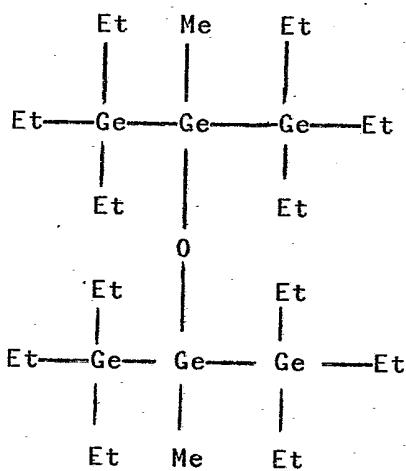
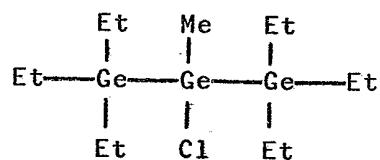
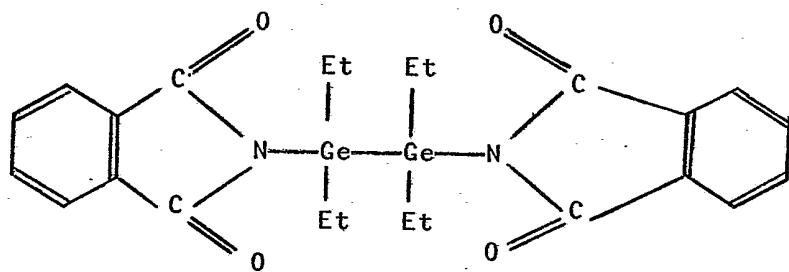


14

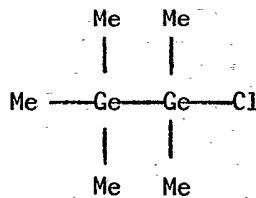


15





5



23

10

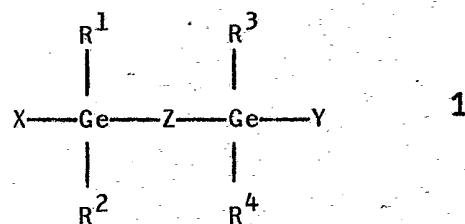
3. Médicament pour le traitement du cancer contenant à titre de produit actif une quantité efficace de l'un quelconque des composés de formules 2 à 7 et 11 à 23.

15 4. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient à titre d'ingrédient actif un composé de germanium de formules 2 à 7 et 11 à 23 en combinaison avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

20 5. Procédé pour l'obtention d'un médicament pour le traitement du cancer utilisant un composé de germanium en tant que produit actif, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre sous une forme appropriée pour l'administration un composé de formule 1 à 7 et 11 à 23 selon l'une des revendications 1 ou 2.

25 6. À titre de produits nouveaux les composés de germanium répondant à la formule :

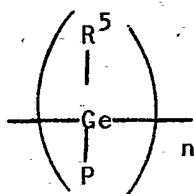
30



35 dans laquelle R_1 - R_4 représentent des groupes organiques égaux ou différents, substitués ou non, qui sont liés au

germanium par l'intermédiaire d'un atome de carbone, Y représente un groupe anionique, à savoir un groupe inorganique ou un groupe organique qui est lié au germanium par l'intermédiaire d'un atome électronégatif (ou hétéroatome), X est égal au groupe Y ou à un des groupes R_1-R_4 et Z est un groupe $-(CH_2)_n-$ où n est 0 à 6, un groupe aryle substitué ou non ou un groupe organogermyle de formule

10



15 dans laquelle R⁵ possède la même signification que R₁-R₄, P possède la même signification que Y et n'est 0 à 6.

7. Composés selon la revendication 6, caractérisés en ce qu'ils répondent aux formules 11 à 20 et 22 selon la revendication 2.