



MINISTERIE VAN ECONOMISCHE ZAKEN

N° 889.026

Internat. Klassif: C.7F/A61K

Ter inzage
gelegd op:

01-12-1981

De Minister van Economische Zaken;

*Gezien de octrooiwet van 24 mei 1854:**Gezien het Unieverdrag tot bescherming van de nijverheidseigendom;**Gedien het proces-verbaal op 1 juni 1981 te 14 uur 20**bij de Dienst voor de Nijverheidseigendom opgemaakt;***BESLUIT :**

**Artikel 1. — Er wordt aan : NEDERLANDSE CENTRALE ORGANISATIE VOOR
TOEGEPAST-NATUURWETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK
Juliana van Stolberglaan 148, Den Haag (Nederland),
vert. door Bureau Brahy te Brussel,**

*een uitvindingsoctrooi verleend voor: Tinverbindingen, werkwijze voor het
bereiden daarvan, werkwijze voor het bereiden van een
geneesmiddel met toepassing van een dergelijke tinverbinding
voor de behandeling van kanker, alsmede aldus verkregen
gevormd geneesmiddel,*

*dewelke zij verklaart het voorwerp uitgemaakt te hebben
van octrooiaanvragen ingediend in Nederland op 30 mei
1980, nr. 8003160 en op 8 mei 1981, nr. 8102269*

**Artikel 2. — Dit octrooi wordt hem verleend zonder vooronderzoek, op zijn eigen
verantwoording, zonder waarborg hetzij voor de wezenlijkheid, de nieuwigheid of de ver-
diensten der uitvinding, hetzij voor de nauwkeurigheid der beschrijving, en onverminderd
de rechten van derden.**

*Bij dit besluit moet het dubbel gevoegd blijven van de beschrijving en van de
tekeningen der uitvinding, door de belanghebbende getekend, en tot staving van zijn
octrooiaanvraag ingediend.*

Brussel, de 1 december 1981

BIJ SPECIALE MACHTIGING:

De Directeur

L. SALPATEUR

UITVINDINGSOCTROOI

AANVRAAGSTER

: NEDERLANDSE CENTRALE ORGANISATIE
VOOR TOEGEPAST-NATUURWETENSCHAPPELIJK
ONDERZOEK te Den Haag, Nederland.

BETREFFENDE

: Tinverbindingen, werkwijze voor het
bereiden daarvan, werkwijze voor het
bereiden van een geneesmiddel met
toepassing van een dergelijke tinver-
binding voor de behandeling van kanker,
alsmede aldus verkregen gevormd
geneesmiddel.

INTERNATIONALE CONVENTIE: Nederlandse octrooiaanvraag nr 8003160
gedeponeerd op 30 mei 1980 en
Nederlandse octrooiaanvraag nr 8102269,
gedeponeerd op 8 mei 1981.

De uitvinding heeft betrekking op tinverbindingen, een werkwijze voor het bereiden daarvan, een werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel met toepassing van een dergelijke tinverbinding voor de behandeling van kanker, alsmede op het aldus verkregen gevormde geneesmiddel.

De bereiding en toepassing van overgangsmetaalcomplexen is beschreven in de Nederlandse octrooiaanvraag 7904740, die betrekking heeft op platina-diamine-complexen. Vermeld en toegelicht wordt, dat deze platina-diamine-complexen goed geschikt zijn voor de behandeling van kanker, terwijl deze complexen, in tegenstelling tot andere bekende platina-verbindingen, weinig of geen niertoxiciteit vertonen.

Op het gebied van verbindingen van hoofdgroepmetalen voor de onderhavige doelstelling is echter zeer weinig bekend.

In Chemistry and Industry, 1 maart 1980, blz. 200-201, zijn dialkyl-tindihalogenide-complexen beschreven, welke een anti-tumorwerking hebben. Naast het noemen van de verbindingen $(Et_2SnO)_n$, $Cl.Me_2SnOSnMe_2.Cl$ en $Ph_2ClSnOH$ werden van de diethyltindihalogenide-complexen verbindingen met 2 liganden, namelijk $Et_2SnX_2.L_2$, waarin X een halogeenaatoom en L fenantroline of bipyridine voorstellen, onderzocht. Vermeld wordt dat deze complexen waarschijnlijk geen hoge nier-toxiciteit hebben.

Gevonden werd nu, dat tinverbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin R^1 en R^2 gelijk of verschillend, al dan niet gesubstitueerde organische groepen voorstellen, die via een koolstofaatom aan tin gebonden zijn, X een anionogene groep, d.w.z. aan anorganische groep of een organische groep, die via een electronegatief atoom (of heteroatoom) aan tin gebonden is, voorstelt, R^3 gelijk is aan X of gelijk is aan R^1 of R^2 , L een donerend ligand is, waarbij $n = 0, 1$ of 2 , goed geschikt zijn voor de behandeling van kanker, terwijl deze tinverbindingen bovendien weinig of geen niertoxiciteit vertonen. De boven bij het artikel in Chemistry and Industry genoemde verbindingen worden hierbij uitgesloten.

Voorbeelden van de groepen R^1 en R^2 zijn: een lineaire of vertakte alkylgroep, een cycloalkylgroep, een al dan niet gesubstitueerde arylgroep of een al dan niet gesubstitueerde aralkylgroep.

Voorbeelden van groep X zijn als anorganische groep een waterstofatoom of een zuurrest, zoals een halogeenatoom, een sulfaatgroep, een nitraatgroep, een fosfaatgroep of een carbonaatgroep, en als organische groep een alkoxygroep, een thioalkylgroep, een hydroxygroep, een estergroep, een carboxylaatgroep of een aminegroep $-NRR'$, waar R en R' al dan niet gelijk zijn en een waterstofatoom, een alkylgroep, een aralkylgroep of een arylgroep voorstellen.

Voorbeelden van het ligand L, dat wel of niet aanwezig kan zijn, zijn: een stikstofverbinding, zoals NH_3 , een amine RNH_2 , R_2NH of R_3N , waarin R = alkyl, aralkyl, aryl, pyridine of een zuurstofhoudend ligand, bijvoorbeeld $Me_2SnCl_2 \cdot 20 = P(NMe)_3$ ($= Me_2SnCl_2 \cdot 2HMPT$), waarbij in de bovengenoemde algemene formule $n = 1$ of 2 .

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen volgens op zichzelf bekende methoden worden bereid, zie "Organometallic Compounds", methods of synthesis, physical constants and chemical reactions (ed. M. Dub), Vol. II "Compounds of germanium, tin and lead" 2nd edition (ed R.W. Weiss), Springer Verlag, Berlijn, 1967.

De uitvinding heeft voorts betrekking op de bereiding van een geneesmiddel met toepassing van een bovenbeschreven tinverbinding, alsmede op een aldus verkregen gevormd geneesmiddel.

Verbindingen, die volgens de uitvinding de voorkeur verdienen, zijn die met de formules 2-11 en 13-18, waarvan de verbindingen 3, 6-10 en 13-17 tevens nieuw zijn.

Uitgebreid onderzoek, uitgevoerd door het National Cancer Institute, Bethesda, USA, en de European Organization for Research on the Treatment of Cancer, Brussel, België, heeft uitgewezen, dat de verbindingen volgens de uitvinding een hoge therapeutische activiteit vertonen tegen kanker.

Het is mogelijk één Sn-atoom door één Ge-atoom te vervangen. Een voorbeeld van een dergelijke verbinding is aangegeven door de formule 12 en in de navolgende tabel opgenomen.

Zoals blijkt uit deze tabel vertonen de verbindingen volgens de uitvinding een belangwekkende anti-tumor-activiteit tegen bijvoorbeeld P 388 lymfocytische leukemie.

000000

Tabel

Anti-tumor-activiteit van tinverbindingen tegen P 388 lymfocytische leukemie bij muizen, volgens "Screening data summary interpretation", U.S. National Cancer Institute, Instruction 14 (1978).

5	Verbinding met de formule van het formuleblad	T/C (%) / Dosis mg/kg ¹⁾
	2	142/100
	(Cl Me ₂ Sn) ₂ O ²⁾	141/12,5 - 123/6,25
	4	126/50
10	Et ₂ SnO ²⁾	125/50 - 154/25 - 137/12,5 - 127/6,25
	5	155/6,25 - 126/3,12 - 134/1,56 - 133/0,78
	3	148/50 - 135/25 - 135/12,5 - 137/6,25
	6	147/50 - 120/25
15	7	134/100 - 123/50
	Cl Ph ₂ SnOH ²⁾	198/25 - 163/12,5 - 135/6,25
	8	147/100
	9	153/3,12
	10	143/3,12
20	11	130/6,25
	12	133/6,25 - 138/3,12
	13	144/12 - 133/6
	17	128/3,2
	18	128/16

25 ¹⁾ T/C is de verhouding overlevingstijd (in dagen) van behandelde en onbehandelde muizen; volgens de bovengenoemde "Screening data summary interpretation" wordt een verbinding als actief beschouwd bij T/C waarden > 120%.

30 ²⁾ Deze verbindingen zijn bekend uit Chemistry and Industry, 1 maart, 1980, blz. 201, boven genoemd.

SECRET

De uitwerking wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden.

Voorbeeld I

Difenylethyltinhydroxide met de formule 2 van het formuleblad.

- 5 Aan een oplossing van 24,5 trifenylethyltin in 100 ml diethylether werd in 30 minuten bij 0°C een oplossing van 16,5 g jodium in 115 ml diethylether druppelsgewijs toegevoegd. Na 24 uren staan bij 0°C werd het reactiemengsel gefiltreerd en onder verminderde druk geconcentreerd. Vervolgens werd onder sterk verminderde druk (0,6 -
10 0,7 mm Hg) het gevormde joodbenzeen afgedestilleerd.

- Het verkregen residu, 28,5 g difenylethyl-tin-jodide, werd opgelost in 75 ml diethylether en deze oplossing werd geschud met een oplossing van 4 g kaliumhydroxide in 8 ml water en vervolgens met een oplossing van 2 g kaliumhydroxide in 4 ml water. Het reactie-
15 mengsel werd gefiltreerd en onder verminderde druk (12 mm Hg) drooggedampt. Het verkregen produkt, 19,5 g, werd met 1 ml water fijngewreven in een mortier en in een exsiccator gedroogd boven 50% kaliumhydroxide. De opbrengst aan zuiver difenylethyltinhydroxide bedroeg 18,5 g.

- Analyse: Ber. (gew.%): C 52,71; H 5,06; Sn 37,21.
20 Gev. (gew.%): C 52,8 ; H 5,0 ; Sn 37,2.

Voorbeeld II

Bis(chloorethylbutyltin)oxide met de formule 3 van het formuleblad.

- Een mengsel van 3,8 g diethyltinoxide, 6 g dibutyltindichloride, 30 ml benzeen en 30 ml petroleumether (60-80°C) werd 5 uren gekookt.
25 Na filtreren werd het filtraat onder verminderde druk geconcentreerd. Drogen aan de lucht leverde 9,2 g analytisch zuiver kristallijn bis(chloorethylbutyltin)oxide; smeltpunt 38-42°C.

- Analyse: Ber. (gew.%): C 29,02; H 5,68; Sn 47,79; Cl 14,28
 Gev. (gew.%): C 28,9 ; H 5,8 ; Sn 47,5 ; Cl 14,1.

30 Voorbeeld III

Dimethyltindichloride-bis(hexamethylfosfortriamide) met de formule 4 van het formuleblad.

- Aan een oplossing van 4,38 g dimethyltindichloride in 100 ml benzeen werden 17,9 g hexamethylfosfortriamide (HMPT) druppelsgewijs
35 toegevoegd. Onder geringe warmteontwikkeling ontstond een neerslag.

- Na nog 1 uur roeren bij kamertemperatuur werd tot koken verwarmd en gefiltreerd. Het heldere filtraat werd ingedampt tot 25% van het volume. Filtratie en wassen met 25 ml petroleumether (40-60°C) leverde (na drogen onder verminderde druk) 11,0 g dimethyltindichloride-
 5 bis(hexamethylfosfortriamide), $\text{Me}_2\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{HMPT}$; smeltpunt 126-127°C.
 Analyse: Ber. (gew.%) Cl 12,27; P 10,72.
 Gev. (gew.%) Cl 12,3 ; P 10,8.

Voorbeeld IV

Bis(diethylacetatotin)oxide met de formule 5 van het formuleblad.

- 10 Een mengsel van 19,2 g diethyltinoxide, 6 ml ijsazijn en 50 ml benzeen werd 1 uur geroerd bij kamertemperatuur. Vervolgens werd met de benzeen het gevormde water azeotropisch afgedestilleerd. Het kristal-
 lijne residu werd gewassen met 10 ml petroleumether (40-60°C) en gedroogd,
 waarbij 22,5 g zuiver bis(diethylacetatotin) oxide werd verkregen;
 15 smeltpunt (onder ontleding) 165°C.
 Analyse: Ber. (gew.%) : C 29,56; H 5,38; Sn 48,65
 Gev. (gew.%) : C 29,7 ; H 5,5 ; Sn 48,2.

Voorbeeld V

Ethylfenyltinoxide met de formule 6 van het formuleblad.

- 20 Aan een suspensie van 15,2 g trifenylethyltin in 40 ml methanol werd bij -80°C in 3 uren 12,8 g broom druppelsgewijs toegevoegd. Het mengsel werd op kamertemperatuur gebracht en onder verminderde druk werd de gevormde broombenzeen en het oplosmiddel afgedampt. Het vloeibare
 residu werd opgenomen in 50 ml diethylether en geroerd met 25 ml 4
 25 N NaOH-oplossing in water. Het gevormde neerslag werd afgefiltreerd,
 gewassen met achtereenvolgens 25 ml water, 25 ml aceton en 25 ml diethylether en gedroogd onder verminderde druk. Opbrengst 9,0 g
 ethylfenyltinoxide; smeltpunt > 360°C.
 Analyse: Ber. (gew.%) : C 39,89; H 4,18; Sn 49,28.
 30 Gev. (gew.%) : C 40,0 ; H 4,0 ; Sn 49,1.

Voorbeeld VI

Propylfenyltinoxide met de formule 7 van het formuleblad.

- Deze verbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in voorbeeld V, uitgaande van 11,8 g trifenylpropyltin en 9,6 g broom.
 35 Opbrengst 7,2 g propylfenyltinoxide: smeltpunt > 360°C.

Analyse: Ber. (gew.%): C 42,41; H 4,74; Sn 46,57.

Gev. (gew.%): C 42,3 ; H 4,6 ; Sn 46,3.

Voorbeeld VII

Butylfenyltinoxide met de formule 8 van het formuleblad.

- 5 Deze verbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in voorbeeld V, uitgaande van 6,1 g trifenylbutyltin en 4,8 g broom. Opbrengst 4,1 g butylfenyltinoxide; smeltpunt $> 350^{\circ}\text{C}$.

Analyse: Ber. (gew.%): C 44,67; H 5,25; Sn 44,14

Gev. (gew.%): C 44,6 ; H 5,2 ; Sn 44,0.

10 Voorbeeld VIII

Sec.butylfenyltinoxide met de formule 9 van het formuleblad.

Deze verbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in voorbeeld V, uitgaande van 12,2 g trifenyl-sec.butyltin en 9,6 g broom. Opbrengst 8,7 g sec.butylfenyltinoxide; smeltpunt $> 350^{\circ}\text{C}$.

15 Analyse: Ber. (gew.%): C 44,67; H 5,25; Sn 44,14

Gev. (gew.%): C 44,5 ; H 5,3 ; Sn 44,3.

Voorbeeld IX

Propylbenzyltinoxide met de formule 10 van het formuleblad.

- 20 Deze verbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in voorbeeld V, uitgaande van 10 g difenylpropylbenzyltin en 7,9 g broom. Opbrengst 3,5 g propylbenzyltinoxide; smeltpunt $> 350^{\circ}\text{C}$.

Analyse: Ber. (gew.%): C 44,67; H 5,25; Sn 44,14

Gev. (gew.%) C 44,8 ; H 5,1 ; Sn 44,0.

Voorbeeld X

- 25 Bis(di-p-tolylchlorotin)oxide met de formule 13 van het formuleblad.

Een oplossing van 5 g di-p-tolyltindichloride in 10 ml methanol werd onder snel roeren bij kamertemperatuur druppelsgewijs toegevoegd aan 650 ml gedestilleerd water. Er ontstond een wit neerslag. Na het toevoegen werd nog 15 minuten geroerd en vervolgens werd het neerslag 30 met behulp van een glasfilter afgefiltreerd, twee maal gewassen met 25 ml gedestilleerd water en twee maal gewassen met 25 ml 40% ethanol. Na drogen onder verminderde druk werden 3,92 g (85%) wit produkt verkregen met een smeltpunt van $190-197^{\circ}\text{C}$.

- 35 Herkristalliseren uit 50 ml chloroform leverde 3,01 g (65%) zuiver bis(di-p-tolylchlorotin)oxide met een smeltpunt van $198-201^{\circ}\text{C}$.

Analyse: Ber. (gew.%): C 48,83; H 4,10; Cl 10,29; O 2,32; Sn 34,46
Gev. (gew.%): C 49,0 ; H 4,2 ; Cl 10,0 ; O 2,2; Sn 34,3.

Voorbeeld XI

Bis(di-o-tolylchloortin)oxide met de formule 14 van het formuleblad.

- 5 Deze verbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in voorbeeld X, uitgaande van 1,0 g di-o-tolyltin^{di}chloride opgelost in 3 ml methanol en druppelsgewijs toegevoegd aan 150 ml gedestilleerd water. Opbrengst 0,75 g (81%) zuiver bis (di-o-tolylchloortin)oxide; smeltpunt 142-148°C.

- 10 Analyse: Ber. (gew.%): C 48,83; H 4,10; Cl 10,29
 Gev. (gew.%): C 48,6 ; H 4,4 ; Cl 9,9.

Voorbeeld XII

Bis(di-p-chloorfenylchloortin)oxide met de formule 15 van het formuleblad.

- 15 Deze verbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in voorbeeld X, uitgaande van 0,72 g di-p-chloorfenyltindichloride opgelost in 3 ml methanol en druppelsgewijs toegevoegd aan 150 ml gedestilleerd water. Opbrengst 0,66 g (81%) zuiver bis(di-p-chloorfenylchloortin)oxide. De stof vertoont sublimatie vanaf 215°C en smelt bij ongeveer 250°C.

 Analyse: Ber. (gew.%): C 37,41; H 2,09; Cl 27,61; Sn 30,81
 Gev. (gew.%): C 37,7 ; H 2,1 ; Cl 27,4 ; Sn 30,9.

20 Voorbeeld XIII

Cyclohexylfenyltindichloride met de formule 16 van het formuleblad.

- Een oplossing van 9,6 g broom in 15 ml methanol werd onder roeren in 4 uren druppelsgewijs toegevoegd aan een suspensie van 13 g cyclohexyltrifenyltin in 60 ml methanol bij een temperatuur van -30°C. Door
25 middel van destillatie werd het reaktiemengsel ontdaan van de gevormde broombenzen en van het oplosmiddel methanol, waarbij 14,7 g van een lichtgele vloeistof achterbleef. Dit produkt werd opgenomen in 100 ml diethylether en geschud met 50 ml 4N NaOH in water. De gevormde vaste stof werd met behulp van een glasfilter afgezogen en gewassen met
30 achtereenvolgens diethylether, methanol en water.

 Vervolgens werd deze vaste stof gesuspenderd in 100 ml diethylether en geroerd met 50 ml 4N HCl waarbij een helder, homogeen, uit twee lagen bestaand systeem ontstond. De diethyletherlaag werd afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en onder verminderde druk droogge-

dampt. Het achterblijvende produkt, 10 g, werd herkristalliseerd uit 20 ml petroleumether (kpt 40-60°C) en gedroogd, waarbij 8 g (76%) zuiver, wit kristallijn cyclohexylfenyltindichloride werden verkregen; smeltpunt 55-56°C.

- 5 Analyse: Ber. (gew.%): C 41,20; H 4,61; Cl 20,27; Sn 33,92
 Gev. (gew.%): C 41,3 ; H 4,8 ; Cl 20,2 ; Sn 34,1.

Voorbeeld XIV

Bis(cyclohexylfenylchloortin)oxide met de formule 17 van het formuleblad.

- 10 Deze verbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in voorbeeld X, uitgaande van 3 g cyclohexylfenyltindichloride, opgelost in 6 ml methanol en druppelsgewijs toegevoegd aan 450 ml gedestilleerd water. Opbrengst 2,3 g (82%); smeltpunt 188-192°C.

 Analyse: Ber. (gew.%): C 44,71; H 5,00; O 2,48; Sn 36,81; Cl 11,00
 Gev. (gew.%): C 44,9 ; H 5,1 ; O 2,6 ; Sn 36,7 ; Cl 10,9.

15 Voorbeeld XV

Bis-(difenylnitratotin)oxide met een formule 18 van het formuleblad.

 Deze verbinding werd bereid volgens het voorschrift van A.N. Fenster en E.I. Becker (J. Organometal Chem. vol. 11 (1968) blz. 549) en verkregen in een opbrengst van 70%.

- 20 Analyse: Ber. (gew.%): C 42,03; H 2,94; N 4,08; O 16,33
 Gev. (gew.%): C 42,0; H 3,0 ; N 3,8 ; O 15,9.

-conclusies-

CONCLUSIES

1. Tinverbindingen, gekenmerkt door de formule 1 van het formuleblad, waarin R^1 en R^2 gelijk of verschillend, al dan niet gesubstitueerde organische groepen voorstellen, die viz een koolstofatoom aan tin gebonden zijn, X een anionogene groep, d.w.z. een anorganische groep of een organische groep, die via een electronegatief atoom (of heteroatoom) aan tin gebonden is, voorstelt, R^3 gelijk is aan X of gelijk is aan R^1 of R^2 , L een donerend ligand is, waarbij $n = 0, 1$ of 2 , met uitzondering van $(Et_2SnO)_2 \cdot Cl.Me_2SnOSn Me_2.Cl$, $Ph_2ClSnOH$ en $Et_2SnX_2 \cdot L_2$, waarin X een halogeenatoom en L fenantroline of bipyridine voorstellen.

2. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 3 van het formuleblad.

3. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 6 van het formuleblad.

4. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 7 van het formuleblad.

5. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 8 van het formuleblad.

6. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 9 van het formuleblad.

7. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 10 van het formuleblad.

8. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 13 van het formuleblad.

9. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 14 van het formuleblad.

10. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 15 van het formuleblad.

11. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 16 van het formuleblad.

12. Tinverbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 17 van het formuleblad.

13. Werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel voor de behandeling van kanker onder toepassing van een tinverbinding als

werkwijze verbinding, met het kenmerk, dat men een tin-
verbinding met de formule 1 van het formuleblad, waarin $R^1 - R^3$,
X en L de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben, in een voor toe-
passing geschikte vorm brengt.

5 14. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 3 van het formuleblad gebruikt.

15. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 4 van het formuleblad gebruikt.

10 16. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 5 van het formuleblad gebruikt.

17. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 6 van het formuleblad gebruikt.

18. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 7 van het formuleblad gebruikt.

15 19. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 8 van het formuleblad gebruikt.

20. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 9 van het formuleblad gebruikt.

20 21. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 10 van het formuleblad gebruikt.

22. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 11 van het formuleblad gebruikt.

23. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 12 van het formuleblad gebruikt.

25 24. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 14 van het formuleblad gebruikt.

25. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 15 van het formuleblad gebruikt.

30 26. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 16 van het formuleblad gebruikt..

27. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 17 van het formuleblad gebruikt.

28. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,
dat men een tinverbinding met de formule 18 van het formuleblad gebruikt,

35 29. Gevormd geneesmiddel, verkregen met toepassing van de werkwijze
volgens conclusies 13-28.

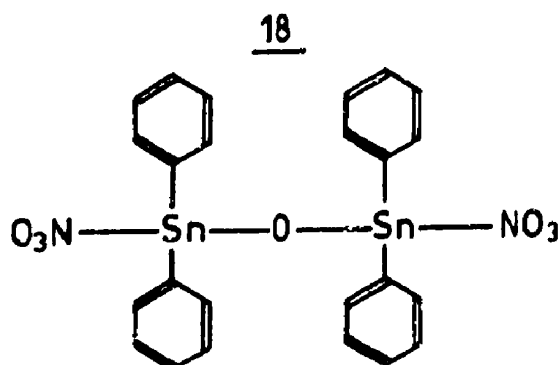
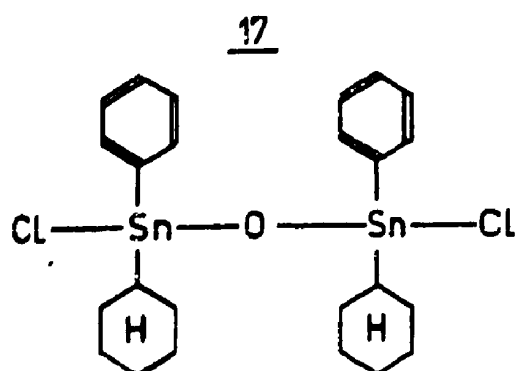
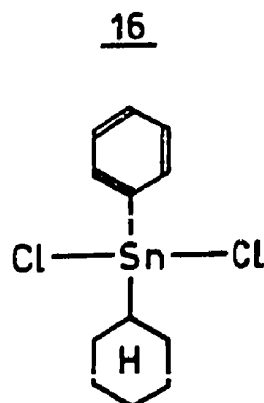
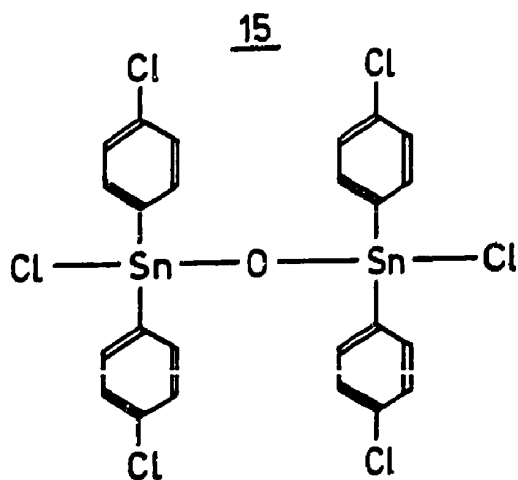
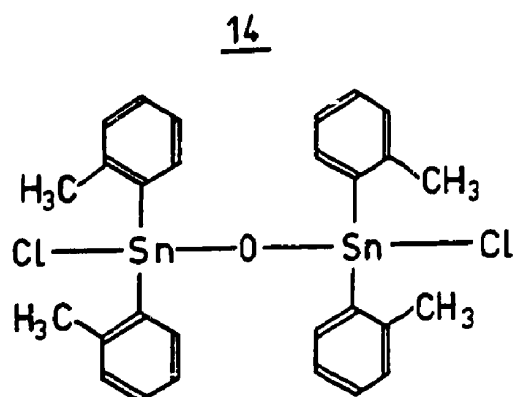
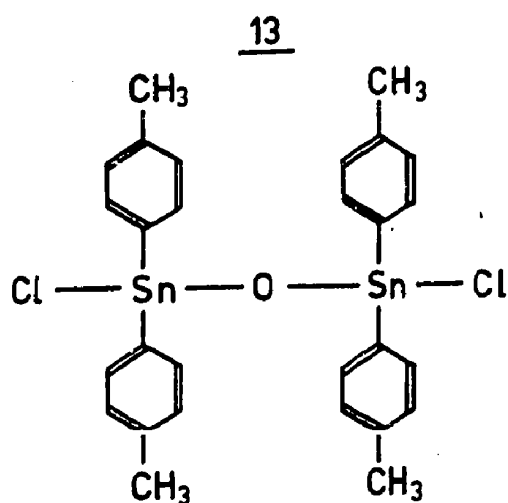
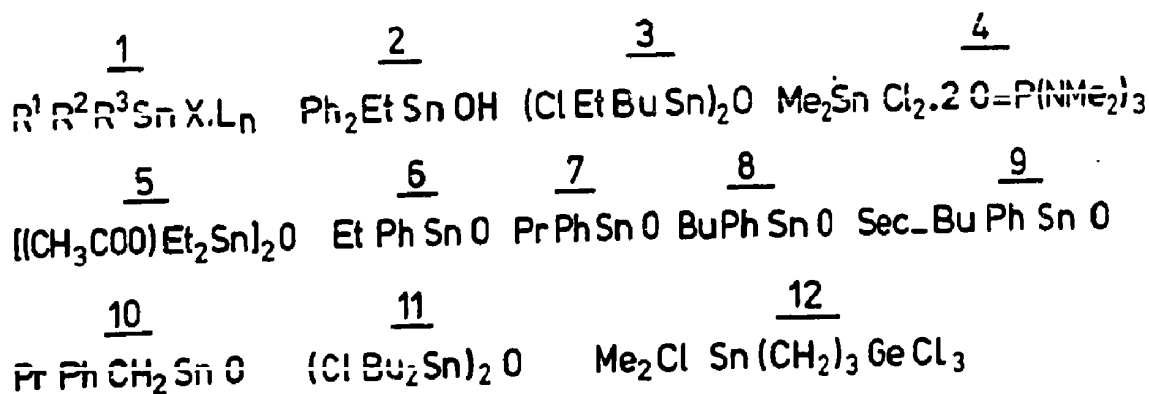
30. Werkwijze voor de bereiding van een tinverbinding ten gebruike
bij de werkwijze volgens conclusies 13-28, met het kenmerk,

dat men een tinverbinding met de formule 1 van het formuleblad, waarin $R^1 - R^3$, X en L de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben (met uitzondering van de in conclusie 1 genoemde verbindingen), op op zichzelf bekende wijze bereidt.

- 5 31. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 3 van het formuleblad bereidt.
32. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 6 van het formuleblad bereidt.
33. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 7 van het formuleblad bereidt.
- 10 34. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 8 van het formuleblad bereidt.
35. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 9 van het formuleblad bereidt.
- 15 36. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 10 van het formuleblad bereidt.
37. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 13 van het formuleblad bereidt.
38. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 14 van het formuleblad bereidt.
- 20 39. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 15 van het formuleblad bereidt.
40. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 16 van het formuleblad bereidt.
- 25 41. Werkwijze volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat men een tinverbinding met de formule 17 van het formuleblad bereidt.

Brussel, 1 juni 1981

Bij volmacht Bureau Brany - J. Brany.



Brussel, 1 juni 1981
 Bij volmacht Bureau Brahy - J. Brahy.