

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.³: C 08 G 79/00
C 07 F 7/30
A 61 K 31/80



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENT SCHRIFT A5

⑪

640 249

⑮1 Gesuchsnummer: 2012/79

⑮2 Anmeldungsdatum: 01.03.1979

⑮3 Priorität(en): 01.03.1978 JP 53-21992
01.03.1978 JP 53-21993

⑮4 Patent erteilt: 30.12.1983

⑮5 Patentschrift
veröffentlicht: 30.12.1983

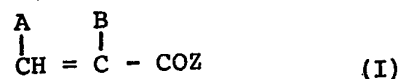
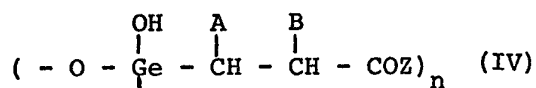
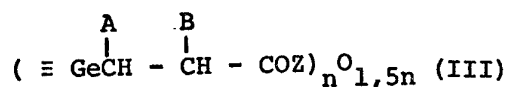
⑮6 Inhaber:
Ryuichi Sato, Ora-gun/Gunma-ken (JP)

⑮7 Erfinder:
Akira Ishikawa, Setagaya-ku/Tokyo (JP)
Yukihito Ishida, Fujisawa-shi/Kanagawa-ken (JP)
Shiro Ikegami, Funabashi-shi/Chiba-ken (JP)
Hiroshi Satoh, Kita-ku/Tokyo (JP)
Ryuichi Sato, Ora-gun/Gunma-ken (JP)
Setsuo Tomisawa, Nakano-ku/Tokyo (JP)
Shigeru Toyoshima, Setagaya-ku/Tokyo (JP)

⑮8 Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

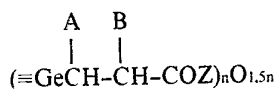
⑮9 Germaniumhaltiges organisches Polymer und Verfahren zu seiner Herstellung.

⑮10 Es werden germaniumhaltige Polymere der Formel (III) oder (IV), worin A, B, Z und n wie im Anspruch 1 definiert sind, beschrieben. Sie werden erhalten durch Umsetzung von GeO₂ mit hypophosphoriger Säure oder einem Salz davon in Halogenwasserstoffsäure zu einem Halogengermaniumphosphorsäure-Komplex, Umsetzen des letzteren mit einer Verbindung der Formel (I) und anschliessende Polymerisation des hergestellten Produktes. Die germaniumhaltigen Polymere sind gegen Geisteskrankheiten, Herz- und Gefäss-Störungen und ebenfalls gegen verschiedene Krebsarten wirksam.

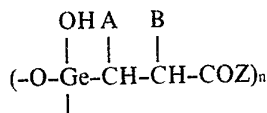


PATENTANSPRÜCHE

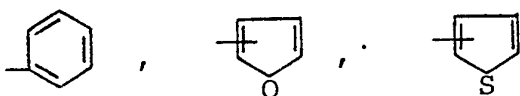
1. Germaniumhaltiges organisches Polymer der Formel



oder



worin A Wasserstoff, Alkyl mit 1-3 C-Atomen, -COOH, -COOR, worin R Alkyl mit 1-3 C-Atomen bedeutet,

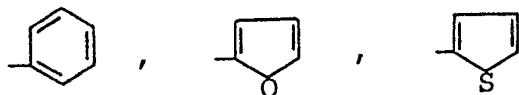


oder



B Wasserstoff oder Alkyl mit 1-3 C-Atomen; und Z Hydroxy, Alkoxy mit 1-3 C-Atomen oder Alkyl mit 1-3 C-Atomen darstellen; und worin n eine ganze Zahl von 3 oder grösser bedeutet, wobei bei der Formel (III) n eine ganze 20 gerade Zahl grösser als 2 darstellt.

2. Germaniumhaltiges organisches Polymer nach Anspruch 1, worin A Wasserstoff, Methyl, -COOH,



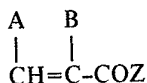
oder



B Wasserstoff oder Methyl; und Z Hydroxy, Methoxy, Äthoxy oder Methyl darstellen.

3. Germaniumhaltiges organisches Polymer nach Anspruch 2, worin A Wasserstoff, Methyl oder -COOH; B Wasserstoff oder Methyl; und Z Hydroxy, Methoxy, Äthoxy oder Methyl darstellen.

4. Verfahren zur Herstellung eines germaniumhaltigen organischen Polymers nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Halogengermaniumphosphorsäure-Komplex, erhalten durch Behandeln von Germaniumdioxid mit hypophosphoriger Säure oder einem Salz davon in Halogenwasserstoffsäure, mit einer Verbindung der Formel



umgesetzt wird, wobei die Verbindung der Formel

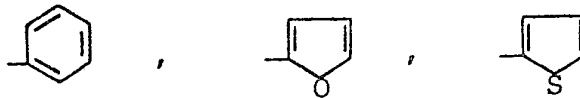


2

erhalten wird, worin X ein Halogenatom darstellt; worauf diese Verbindung (II) polymerisiert wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, unter Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin A Wasserstoff, Methyl, 5 -COOH

(III)

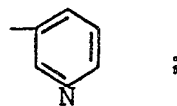


10

(IV)

oder

15



B Wasserstoff oder Methyl; und Z Hydroxy, Methoxy, Äthoxy oder Methyl darstellen.

6. Verfahren nach Anspruch 5, unter Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin A Wasserstoff, Methyl oder -COOH; B Wasserstoff oder Methyl; und Z Hydroxy, Methoxy, Äthoxy oder Methyl darstellen.

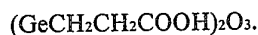
7. Verfahren nach Anspruch 4, worin ein germaniumhaltiges organisches niedermolekulares Polymer hergestellt wird durch Auflösen der Verbindung der Formel (II) in Aceton oder einem anderen mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und Eingiessen von Wasser in die resultierende Lösung.

8. Verfahren nach Anspruch 4, worin ein germaniumhaltiges organisches hochmolekulares Polymer erhalten wird durch Absetzenlassen einer Suspension eines germaniumhaltigen organischen niedermolekularen Polymers in einem kleinen Anteil Wasser, wobei das genannte germaniumhaltige organische niedermolekulare Polymer erhalten wurde 35 durch Auflösen der Verbindung der Formel (II) in Aceton oder einem anderen mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und Eingiessen von Wasser in die resultierende Lösung.

40

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf germaniumhaltige organische Polymere mit bemerkenswerten therapeutischen Wirkungen, welche als Heilmittel eingesetzt werden 45 können.

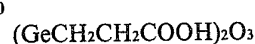
In den vergangenen Jahren kamen germaniumhaltige organische Verbindungen mehr und mehr ins Interesse wegen ihrer pharmakologischen Wirkungen, wie z.B. beschrieben in JP-AS 2964/74, JP-OS 61431/73, JP-AS 21855/71 und 2498/71 etc. Die germaniumhaltige organische Verbindung der vorliegenden Beschreibung ist eine niedermolekulare Verbindung der allgemeinen Formel:



55

Als Ergebnis eingehender Untersuchungen von Syntheseverfahren für germaniumhaltige organische Verbindungen anderer Struktur als die niedermolekulare Verbindung der Formel

(I)



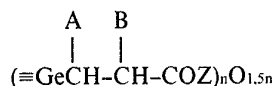
60

wurde gefunden, dass diese germaniumhaltige organische Verbindung pharmakologische Wirkungen aufwies, und es 65 wurden dann neue germaniumhaltige organische Polymere und Verfahren zu ihrer Herstellung gefunden sowie ihre Verwendung als Heilmittel.

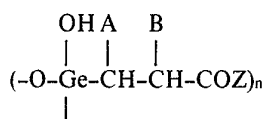
(II)

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf germaniumhal-

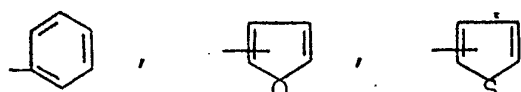
tige organische Polymere der Formel



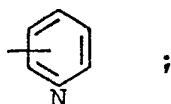
oder



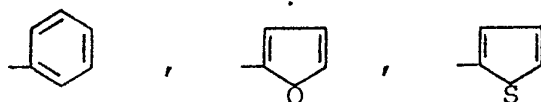
worin A Wasserstoff, Alkyl mit 1-3 C-Atomen, -COOH, -COOR (worin R Alkyl mit 1-3 C-Atomen bedeutet),



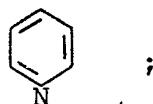
oder



B Wasserstoff oder Alkyl mit 1-3 C-Atomen; und Z Hydroxy, Alkoxy mit 1-3 C-Atomen oder Alkyl mit 1-3 C-Atomen darstellen, und worin n eine ganze Zahl von 3 oder grösser bedeutet, wobei bei der Formel (III) n eine ganze gerade Zahl grösser als 2 darstellt. Von den germaniumhaltigen organischen Polymeren der Formel (III) und (IV) werden besonders diejenigen bevorzugt, worin A Wasserstoff, Methyl, -COOH,

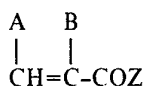


oder

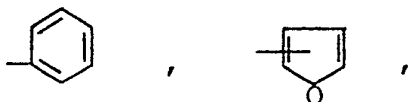


B Wasserstoff oder Methyl; und Z Hydroxy, Methoxy, Äthoxy oder Methyl darstellen.

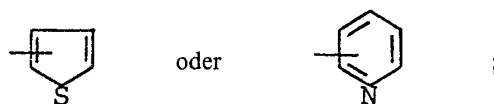
Ferner bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung von germaniumhaltigen organischen Polymeren der Formel (III) oder (IV), das dadurch gekennzeichnet ist, dass Halogengermanium-phosphorsäure-Komplexe, erhalten durch Behandeln von Germaniumdioxid mit hypophosphoriger Säure oder Salzen davon in Halogenwasserstoffsäure, mit einer Verbindung der Formel



umgesetzt werden, worin A Wasserstoff, Alkyl mit 1-3 C-Atomen, -COOH, -COOR (worin R Alkyl mit 1-3 C-Atomen bedeutet),



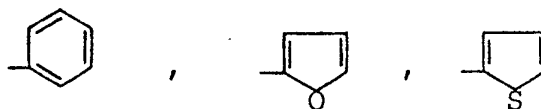
III 5



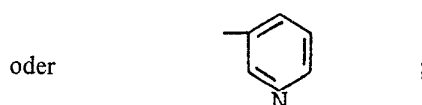
IV

B Wasserstoff oder Alkyl mit 1-3 C-Atomen; und Z Hydroxy, Alkoxy mit 1-3 C-Atomen oder Alkyl mit 1-3 C-Atomen darstellen; wobei Verbindungen der Formel (I) bevorzugt werden, bei denen A Wasserstoff, Methyl, -COOH,

15



20



25

B Wasserstoff oder Methyl; und Z Hydroxy, Methoxy, Äthoxy oder Methyl darstellen, worauf die resultierende Verbindung (II) der Formel

30



II

worin X ein Halogenatom darstellt, polymerisiert wird.

35

Die in der vorliegenden Beschreibung wiedergegebenen Figuren haben die folgende Bedeutung:

Fig. 1 zeigt die Verhinderung des Eingehens von Donryu-Ratten mit Leberkrebs bei Verabreichung von erfindungsgemässen Verbindungen;

Fig. 2 zeigt die Wirkung der vorliegenden Verbindungen in Ratten mit spontaner Hypertension;

Fig. 3 ist ein Röntgendiffraktionsspektrum des wasserlöslichen niedermolekularen Polymers (A) in Form eines Pulvers, einer Verbindung der vorliegenden Erfindung.

Fig. 4 ist ein Röntgendiffraktionsspektrum der leicht wasserlöslichen hochmolekularen polymeren Verbindung (B) in Form eines Pulvers;

Fig. 5 ist ein Röntgendiffraktionsspektrum der germaniumhaltigen organischen Verbindung $(\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2\text{O}_3$ aus JP-AS 2964/74;

Fig. 6 ist ein IR-Absorptionsspektrum eines wasserlöslichen niedermolekularen Polymers (A);

Fig. 7 ist das IR-Absorptionsspektrum eines leicht wasserlöslichen hochmolekularen Polymers (B);

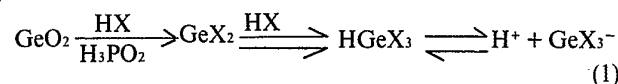
Fig. 8 ist das IR-Absorptionsspektrum von $(\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2\text{O}_3$ aus JP-AS 2964/74;

Fig. 9 zeigt das Verschwinden einer Fibrose bei einem Patienten mit seniler palindromisch lokalisierter Pneumonie;

Fig. 10 zeigt ein Beispiel einer Behandlung von metastatischem Lungenkrebs.

Repräsentative Beispiele für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen sind die folgenden:

65

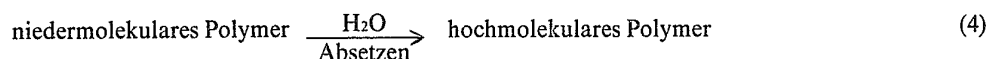
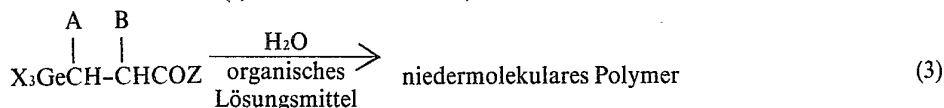
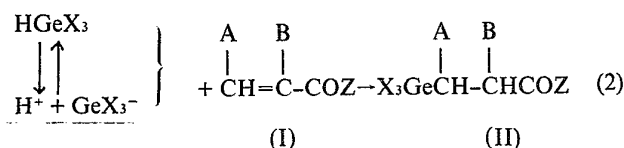


oder

 MH_2PO_2

(M ist ein Metall- oder Ammonium-Ion)

5

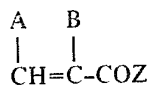


In den Reaktionsschemata (1), (2) und (3) haben A, B, X und Z die genannten Bedeutungen, und die in Schema (3) und (4) genannten niedermolekularen bzw. hochmolekularen Polymere sind germaniumhaltige organische Verbindungen der Formeln (III) und (IV). Die Grösse der Zahl n oder einfacher die Löslichkeit in Wasser bestimmt, ob ein Polymer hochmolekular oder niedermolekular ist.

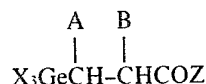
Das vorliegende Verfahren gemäss Reaktionsschemata (1), (2), (3) und (4) wird im folgenden näher beschrieben.

Germaniumdioxid wird mit hypophosphoriger Säure oder einem Salz davon (Metallsalze oder Ammoniumsalze werden bevorzugt) reduziert, wobei das Germaniumatom divalent wird, und wobei ein Germaniumdihalogenid gebildet wird. Dieses Germaniumdihalogenid ist im Gleichgewicht mit Germaniumwasserstofftrihalogenid, worin das Germaniumatom vierwertig ist in Halogenwasserstoffsäure. Vermutlich ist dieses Germaniumwasserstofftrihalogenid im Gleichgewicht mit der dissoziierten Form auf der rechten Seite von Reaktionsschema (1) in einer wässrigen Lösung. Dabei wird Phosphorsäure an diesem Gleichgewicht beteiligt, da die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt wird, wobei ein Halogengermanium-phosphorsäurekomplex erhalten wird.

Zu dem auf diese Weise erhaltenen Germaniumreagens wird eine polarisierte ungesättigte Verbindung, d.h. eine Verbindung der Formel



zugegeben, worauf eine weisse kristalline Verbindung der Formel



in hoher Ausbeute gebildet wird (siehe Reaktionsschema 2). Wie beschrieben kann der Halogengermanium-phosphorsäure-Komplex nach Reaktionsschema (1) isoliert werden, und deshalb kann dieser Komplex gemäss Reaktionsschema (1) vorgängig hergestellt werden, worauf er isoliert wird. Wenn die Reaktion nach Reaktionsschema (2) weitergeführt werden soll, so wird dieser Komplex zu einem organischen Lösungsmittel oder zu Wasser gegeben, und das erhaltene Gemisch wird mit Halogenwasserstoff behandelt. Die resultierende Lösung wird mit der Verbindung der Formel (I) zur Verbindung der Formel (II) umgesetzt.

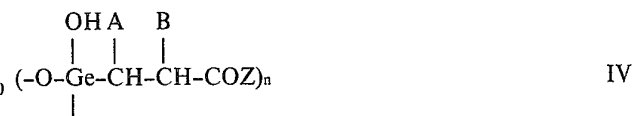
Die Verbindung der Formel (II) wird in Aceton oder einem anderen mit Wasser mischbaren Lösungsmittel (z.B. Äthanol,

Methanol, Cellosolve, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyäthan, Diglin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid) gelöst, worauf zur erhaltenen Lösung Wasser gegeben wird, wobei ein niedermolekulares Polymer erhalten wird (siehe Reaktionsschema 3). Bei Verwendung eines organischen Lösungsmittels, welches mit Wasser nicht mischbar ist in Reaktionsschema (3), wird das niedermolekulare Polymer durch Mischen und Umrühren erhalten. Dieses niedermolekulare Polymer ist relativ leicht löslich in Wasser. Wenn das wasserlösliche niedermolekulare Polymer in einem kleinen Anteil Wasser suspendiert wird und die Suspension nachher absetzen gelassen wird, wird ein hochmolekulares Polymer der vorliegenden Erfindung erhalten (siehe Reaktionsschema 4). Dieses hochmolekulare Polymer ist kaum wasserlöslich und seine kristalline Form unterscheidet sich von derjenigen des niedermolekularen Polymers.

Sowohl das niedermolekulare als auch das hochmolekulare Polymer sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung der Formel:

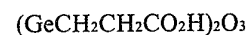


oder



Die Unterscheidung zwischen niedermolekularem und hochmolekularem Polymer erfolgt aufgrund der Zahl n in obenstehenden Formeln oder einfacher aufgrund der Löslichkeit in Wasser.

Aus den IR-Absorptionsspektren, Röntgendiffraktionspektren von Pulvern und ähnlichen wurde festgestellt, dass die vorliegenden Verbindungen neue Verbindungen sind, verschieden von der bisher bekannten Verbindung der Formel



Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen interessante therapeutische Wirkungen auf und sind geeignet zur Behandlung einer grossen Zahl verschiedener abnormer physiologischer Symptome.

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden in herkömmlicher Weise verabreicht, wie durch orale, intravenöse, subkutane, intramuskuläre, intrarektale und ähnliche Verabreichung.

Die vorliegenden Verbindungen können ebenfalls direkt auf die Haut gebracht werden, wie z.B. in Form einer Salbe.

Bei oraler Verabreichung betragen die wirksamen Dosen ca. 0,1 mg/kg/Tag bis 150 mg/kg/Tag. Genügende Wirkung wurde ebenfalls erreicht bei intravenöser Injektion in einer Dosis von 0,02 mg/kg/Tag bis 20 mg/kg/Tag, und in einer Dosis von 0,04 mg/kg/Tag bis 30 mg/kg/Tag bei subkutaner und intramuskulärer Injektion. Bei rektaler Verwendung und Verwendung in Form einer Salbe wurde eine pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt, in der die vorliegende Verbindung zu 0,1–5% enthalten war.

Herabsetzung des Blutdrucks bei Ratten mit spontaner Hypertension, Normalisierung des Herzgewichts und kleinere Mortalität bei Tieren mit Leberkrebs konnten nach Verabreichung der vorliegenden Verbindungen beobachtet werden.

(1) Herabgesetzte Mortalität bei Donryu-Ratten mit Leberkrebs

Bei Donryu-Ratten wurde der AH-66-Stamm von Ascites-Leberkrebs in die Venen inkubiert. Die vorliegenden Verbindungen wurden in einer täglichen Dosis von 100 mg/kg während 10 aufeinanderfolgenden Tagen, beginnend am dritten Tag nach Inkubation, verabreicht. Das Eingehen der Ratte infolge Leberkrebs wurde bemerkenswert verzögert wie in Fig. 1 wiedergegeben.

(2) Wirkung bei Ratten mit spontaner Hypertension

Die Verbindungen wurden oral bei Ratten mit spontaner Hypertension während 4 Monaten verabreicht in einer täglichen Dosis von 100 mg/kg. Der Blutdruck wurde nach 7 Monaten überprüft. Anschliessend wurden die Ratten zur Ermittlung des Herzgewichts getötet.

Die Ergebnisse sind die folgenden (siehe Tabelle 1 und Fig. 2).

(a) Kein Unterschied vom Blutdruck zwischen Kontrollgruppe und behandelter Gruppe konnte ermittelt werden vor Beginn des Tests.

(b) Der Blutdruck bei der behandelten Gruppe war merklich niedriger als bei der Kontrollgruppe nach Verabreichung während 126 Tagen.

(c) Beim Vergleich der Herzgewichte nach den 126 Tagen war das Herzgewicht der behandelten Gruppe signifikant kleiner als dasjenige der Kontrollgruppe.

Pharmakologische Wirkungen

(1) Psycho-neurologischer Bereich

Epilepsie (Wirksamkeit in 6 von 8 Fällen)

Ein starker Anfall konnte verhindert werden durch Verabreichung des hochmolekularen Polymers (B) aus Beispiel 3 in einer Dosis von 90 mg/Tag. Ferner wurde die Menge benötigter spasmolytischer Mittel verringert. Bei elektroencephalographischer Untersuchung zeigte sich, dass die erfindungsgemässen Polymere die charakteristischen Wellenformen bei der Epilepsie zum Verschwinden brachten. Besonders bemerkenswert ist, dass die vorliegenden Polymere keine hypnotische Wirkung aufweisen.

In einem kleineren Anfall bewirkte die Verabreichung von Polymer (B) in einer Dosis von 30 mg/Tag eine Reduktion der Wellen im Elektroencephalogramm auf 1/3 oder weniger, und die Anfälle waren schwächer.

Antidepressive Wirkung (Wirksamkeit in 7 von 10 Fällen)

Bei Verwendung eines niedermolekularen Polymers (A)

aus Beispiel 2 zusammen mit anderen Antidepressiva konnte ein bemerkenswerter synergistischer Effekt beobachtet werden.

5 Schizophrenie (Wirksamkeit in 8 von 11 Fällen)

Bei schweren Symptomen war die Verwendung der erfindungsgemässen Verbindungen zusammen mit anderen Tranquilizern notwendig. Die Verabreichung der niedermolekularen Polymere (A) in einer Dosis von 30–90 mg/Tag nach dem akuten Stadium bewirkte ein vollständiges Unterdrücken von autopsychischen Verwirrungen und Wahnvorstellungen.

15 Asthenis, Neurosis und Apocamnosis (inklusive Asthenopia):

Die Verbindungen waren in 18 von 25 Fällen wirksam in einer Dosis von 30 mg/Tag. Die Sicht wurde wieder hergestellt nach Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindung.

20

(2) Metabolische Anomalien

Die vorliegenden Verbindungen bewirken eine Normalisierung von Fett-Dysbolismus und Zucker-Dysbolismus.

(3) Herz und Gefäss-System

25

Hypertension

Bei Patienten mit essentieller Hypertension wurde die niedermolekulare polymere Verbindung (A) in einer Dosis von 30–40mg/Körper/Tag verabreicht. Eine Reduktion von maximalem und minimalem Blutdruck wurde in 6 von 10 Fällen nach 10–25 Tagen beobachtet.

30

Angina Pectoris

Patienten, die auf Nitroglycerin nicht ansprachen, oder die schwere Nebenwirkungen bei Verabreichung von Nitroglycerin oder Derivaten davon zeigten, wurden mit dem niedermolekularen Polymer (A) in einer Dosis von 30 mg/Körper/Tag behandelt. Attacken von Angina Pectoris wurden dabei reduziert und das Elektrokardiogramm war ebenfalls in 14 von 19 Fällen besser. Ferner verschwanden subjektive Symptome. Die erfindungsgemässen Verbindungen konnten in Kombination mit anderen Drogen verabreicht werden. Es konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden.

45

Kardiovaskuläre Anomalien

Die niedermolekulare polymere Verbindung (A) wurde in einer Dosis von 30 mg/Körper/Tag oder 60 mg/Körper/Tag dreimal täglich verabreicht. Rhythmische Abnormalitäten wurden dabei in 13 von 17 Fällen normalisiert. Bei Absetzen der Medikation konnten rhythmische Abnormalitäten wiederum im EKG beobachtet werden, jedoch verbessert durch Re-Medikation.

55

Antihämorrhagische Aktivität

Die Verabreichung der niedermolekularen Polymere (A) zeigte gute Wirksamkeit bei einfachen subkutanen Hämorrhagien oder senilen subkutanen Hämorrhagien, etc. (Wirksamkeit in 3 von 3 Fällen).

60

Die Messung von Plasmaplasmin, SK-aktiviertem Plasmaplasmin-Aktivator und Plasminogeninhibitor zeigte, dass die erfindungsgemässen Verbindungen abnorme Werte normalisieren konnten.

65

Verschiedenes

Wirkungen konnten auch beobachtet werden bei neurozirkulatorischer Asthenie, Arrhythmie und «Bed-sore» (Störung im Kapillargefässsystem).

(4) Verdauungsorgane

Ein apocatastatischer Effekt beim Ulcus im Verdauungstrakt und eine kontrollierende Wirkung der kolonischen Funktionen wurden ebenfalls beobachtet. Daneben war eine Verabreichung des niedermolekularen Polymers (A) in einer Dosis von 30 mg/Tag wirksam gegenüber chronischer Obstipation und Diarrhae.

(5) Hauterkrankungen

Verruca Planus bei Jugendlichen

Bei oraler Verabreichung der niedermolekularen polymeren Verbindung (A) in einer Dosis von 30 mg/Körper/Tag erreichte man in 6 von 8 Fällen eine vollständige Ausheilung in einer Zeit von 7 Tagen bis 3 Monaten.

Verruca Vulgaris

Bei Verabreichung der niedermolekularen polymeren Verbindung (A) in einer Dosis von 30 mg/Körper/Tag erreichte man in 4 von 5 Fällen eine vollständige Ausheilung in 28 bis 42 Tagen.

Infektiöses Molluscum Contagiosum

Bei Verabreichung der niedermolekularen polymeren Verbindung (A) in einer Dosis von 30 mg/Körper/Tag erreichte man in 2 von 4 Fällen eine vollständige Heilung in 14 Tagen bis 1 Monat.

Herpes Zoster

Bei Verabreichung der niedermolekularen polymeren Verbindung (A) in einer Dosis von 30 mg/Körper/Tag heilten 3 von 4 Fällen vollständig aus.

Verschiedenes

Die erfindungsgemässen Verbindungen waren ebenfalls wirksam gegenüber seborrhöischem Ekzem, chronischem Ekzem, Decubitus, Viruskrankheiten und atopischer Dermatitis.

(6) Allergische Erkrankungen

Bronchialasthma

Die Gefahren und die Nebenwirkungen bei Verabreichung von adrenocorticotiden Hormonen in grosser Dosis können vermieden werden. Wenn die erfindungsgemässen Verbindungen vor dem Auftreten eines asthmatischen Anfalls verabreicht werden, wird es unnötig, adrenocorticoide Hormone einzusetzen. Andererseits können nach der unmittelbar notwendigen Verabreichung von adrenocorticotiden Hormonen diese ersetzt werden durch die erfindungsgemässen Verbindungen, wobei ein günstiger Verlauf erreicht wurde. Dabei konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden.

Toxische Eruption, Urticaria und collagenische Erkrankungen

Die niedermolekularen Polymere (A) waren in 8 von 12 Fällen wirksam. Das Polymer stellt ein wertvolles Heilmittel insbesondere bei schweren Fällen von collagenischer Erkrankung dar, da eine Verabreichung während langer Zeit möglich ist. Genügend wirksam ist eine Verabreichung in einer Dosis von 60 mg/Tag im akuten Stadium und in einer Dosis von 30 mg/Tag nach dem akuten Stadium.

(7) Nierenfehlfunktionen

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind wirksam bei Patienten, bei denen mit anderen Diuretika keine Verbesserung des Zustandes erreicht wurde. Von Vorteil ist insbesondere, dass keine krankhafte Salzbilanz auftrat. Bei chroni-

scher nephrotischer Nephritis konnte ebenfalls ein Absinken der Urinproteine erwartet werden. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind ebenfalls wirksam bei Patienten, bei welchen unmittelbar nachher eine Dialysebehandlung durchgeführt wurde. Bei Verabreichung der niedermolekularen polymeren Verbindung (A) in einer Dosis von 30 mg/Tag konnten subjektive Symptome, z.B. Erregung, Druckgefühl und Kopfschmerzen, unterdrückt werden. Oedeme auf der Oberseite der Hand, welche bei Behandlung von herzkranken Patienten mit kardiotonischen Diuretika nicht verschwanden, konnten durch Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen in einer Dosis von 30 mg/Tag zum Verschwinden gebracht werden. Ascites zusammen mit Leberzirrhose und Hydrothorax zusammen mit Herzerkrankungen konnten ebenfalls vollständig zurückgedrängt werden.

(8) Störungen der Leberfunktion

Die Symptome bei akuter und chronischer Hepatitis, Leberzirrhose, Fettleber und Leberkrebs konnten wirksam bekämpft werden.

(9) Erkrankungen aus dem obstetrischen und pediatri-schen Bereich

Erfolgreiche Behandlungen konnten erfolgen in Fällen von Störungen des Metabolismus während Schwangerschaft und Lactation, Hypoplasia, frühgeburtlicher Retinitis und Autointoxikation.

(10) Bei Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen in einer Dosis von mindestens 60–90 mg zusammen mit anderen Heilmitteln während langer Zeit, werden die durch die anderen Heilmittel verursachten Nebenwirkungen reduziert, und es konnten synergistische Effekte beobachtet werden.

(11) Fibrosis

Deutliche Effekte konnten beobachtet werden bei senilen palindromisch lokalisierten Pneumonien. Die Fähigkeit der erfindungsgemässen Verbindungen zur Retrogression einer Fibrosis ist bemerkenswert.

In Fig. 9 werden zur Illustration Mammogramme wiedergegeben: (a) ist vor der Verabreichung des niedermolekularen Polymers (A); das Mammogramm (b) erfolgte einen Monat nach Verabreichung und (c) und (d) wurden 2 bzw. 3 Monate nachher aufgenommen, wobei die Verabreichung per os in einer Dosis von 30 mg/Tag erfolgte. In (b) und (c) konnte die Tendenz zur vollständigen Retrogression der Fibrosis festgestellt werden, und in (d) war die Fibrosis vollständig verschwunden.

(12) Krebs

Bei Verabreichung des niedermolekularen Polymers (A) konnte eine Besserung in zwei gegebenen Fällen von Lungenkrebs und in einem gegebenen Fall von Mammakarzinom, in 1 von 3 Fällen von Gebärmutterkrebs und in 1 von 3 Fällen von Magenkrebs und in 2 gegebenen Fällen von nasopharyngealem Krebs erreicht werden.

Fig. 10 zeigt Röntgenogramme eines Beispiels von ausgeheiltem metastatischem Lungenkrebs, worin (a) vor Verabreichung und (b) nach Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen in einer Dosis von 30 mg/Tag aufgenommen wurden.

Wie aus diesen illustrativen Röntgenogrammen ersichtlich ist, besteht eine klare Tendenz zur Retrogression von Fibrosis, eine Tendenz zur Retrogression in der Dichte am unteren Rand der rechten Pleura, und es konnte eine normale Kurvenform des Diaphragmas beobachtet werden.

(13) Ophthalmologischer Bereich Katarakt

Ein Patient erhielt 5mal täglich eine Augenwaschung mit einer 1%igen Lösung der erfindungsgemässen Verbindung und gleichzeitig 3mal täglich auf oralem Weg 30 mg/Tag der erfindungsgemässen Verbindung. Weitere 10 Patienten erhielten die gleiche Therapie der Augenwaschungen (Iontophoresis) mit einer 1%igen Lösung der erfindungsgemässen Verbindungen 5mal täglich und gleichzeitig in oraler Verabreichung 60 mg/Tag 3mal täglich. In beiden Gruppen konnte ein Fortschreiten des Katarakts verhindert werden, und bei allen 11 Patienten konnte die Sicht wieder hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen soll mit Hilfe der nachfolgenden Beispiele näher erläutert werden.

Beispiel 1

Herstellung von 3-Trichlorgermylpropionsäure aus Germaniumdioxid

In 600 ml konzentrierter Salzsäure wurden 104,6 g (1 Mol) Germaniumdioxid suspendiert. Zur resultierenden Suspension wurden 160 ml (1 Mol als Minimaler) einer 50%igen Lösung von hypophosphoriger Säure unter Umrühren zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während ca. 3 h unter Umrühren rückflusiert, wobei man eine klare durchsichtige Lösung erhielt. Mit der Zugabe von 72 g (1 Mol) Acrylsäure

zu der Lösung unter Umrühren wurde Wärme entwickelt. Da diese Reaktion exotherm war, wurde die Acrylsäure so zugegeben, dass die Reaktionstemperatur 50°C nicht überstieg. Nach Zugabe der halben Menge der Acrylsäure begannen sich Kristalle auszuschleiden, wobei diese Ausscheidung durch Animpfen beschleunigt werden konnte. Nach beendeter Zugabe der Acrylsäure wurde während weiteren 0,5–1 h gerührt. Nach Abkühlen wurden die Kristalle abfiltriert und bei vermindertem Druck getrocknet. In einer Alternative wurden die noch feuchten Kristalle in Äther, Methylchlorid, Chloroform, Benzol, etc. gelöst. Diese Lösung wurde anschliessend über einem Trockenmittel, wie MgSO_4 etc., getrocknet, und das Lösungsmittel wurde anschliessend abdestilliert. Man erhielt auf diese Weise 227 g (90% Ausbeute) eines weissen kristallinen Feststoffs. Nach Umkristallisieren aus n-Hexan erhielt man weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 83,5–86°C, der in Übereinstimmung mit der Literatur war. Elementaranalyse, IR-Absorptionsspektrum und NMR-Spektrum bestätigten die Struktur von 3-Trichlorgermylpropionsäure.

Bei Verwendung von Metallsalzen oder Ammoniumsalzen von hypophosphoriger Säure anstelle der hypophosphorigen Säure erhielt man ebenfalls 3-Trichlorgermylpropionsäure.

Bei Verwendung anderer ungesättigter Verbindungen der Formel (I) anstelle von Acrylsäure erhielt man die entsprechenden Verbindungen der Formel (II), wie aus untenstehender Tabelle ersichtlich ist.

Ausgangsprodukt (Verbindung der Formel I)	Endprodukt (Verbindung der Formel II)	Ausbeute %
$\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	$\text{Cl}_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	70
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2=\text{CCOOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl}_3\text{GeCH}_2\text{CHCOOH} \end{array}$	79
$\text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{Cl}_3\text{GeCHCH}_2\text{COOH} \end{array}$	68
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOOH}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl}_3\text{GeCHCH}_2\text{COOH} \end{array}$	88
$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$	$\text{Cl}_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$	60

Beispiel 2

Herstellung des niedermolekularen Polymers (A) aus 3-Oxygermylpropionsäure

In 1,3 l Aceton wurden 252 g (1 Mol) 3-Trichlorgermylpropionsäure gelöst. Der Lösung wurden 1,3 l Wasser unter Umrühren zugegeben, wobei weisse Kristalle ausgeschieden wurden. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen, und die gebildeten Kristalle wurden anschliessend abfiltriert. Dann wurde mit genügend Aceton gewaschen und bei vermindertem Druck getrocknet. Das weisse nadelförmige niedermolekulare Polymer (A) wurde in einer Menge von 144 g (85% Ausbeute) erhalten. Das im Titel genannte Polymer (A) wurde ebenfalls erhalten bei Verwendung von Äthanol, Methanol, Cellosolve, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyäthan, Diglim, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, etc. anstelle von Aceton. Ferner wurde

das niedermolekulare Polymer (A) ebenfalls bei Verwendung von mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln erhalten, wie z.B. Chloroform, Methylchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Äther, etc. In diesen Fällen erhielt man eine Ausscheidung des niedermolekularen Polymers (A) bei kräftigem Schütteln einer Lösung von 3-Trichlorgermylpropionsäure mit Wasser. Kristalle dieses niedermolekularen Polymers (A) zersetzten sich nicht und schmolzen ebenfalls nicht unterhalb 320°C. Das Polymer war nicht identisch mit der germaniumhaltigen organischen Verbindung, hergestellt nach JP-AS 2964/71, da das IR-Absorptionsspektrum und das Röntgendiffraktionsspektrum von Pulvern vollständig verschieden war (vgl. Fig. 3 und 6 mit Röntgendiffraktionsspektrum von Pulvern und IR-Absorptionsspektrum der niedermolekularen Verbindung (A) der vorliegenden Erfindung mit Fig. 5 und 8 mit Röntgendiffraktionsspektrum des

Pulvers und IR-Absorptionsspektrum der germaniumhaltigen organischen Verbindung, hergestellt nach JP-AS 2964/71). Schliesslich war das niedermolekulare Polymer (A) relativ leicht löslich in Wasser, und die Löslichkeit betrug ca. 1 g/100 ml (25°C).

Beispiel 3

Herstellung des hochmolekularen Polymers (B) aus 3-Oxygermylpropionsäure

Eine Suspension von 40 g des Polymers (A) in 400 ml Wasser wurde bei Zimmertemperatur stehen gelassen, bis die nadelförmigen Kristalle vollständig in prismenförmige Kristalle umgewandelt waren (nach ca. 1–3 Wochen). Nach Abfiltrieren wurden die Kristalle bei vermindertem Druck getrocknet. Man erhielt 33 g des hochmolekularen Polymers (B) in Form von weissen Prismen, die in Wasser unlöslich waren. Unterhalb 320°C konnte weder eine Zersetzung noch ein Schmelzen beobachtet werden, und das Röntgendiffraktionsspektrum des Pulvers und das IR-Absorptionsspektrum waren verschieden von den Spektren des niedermolekularen Polymers (A). Demzufolge war die Struktur des Polymers (B) verschieden von derjenigen des Polymers (A) [vgl. Fig. 4 und 7 mit Röntgendiffraktionsspektrum des Pulvers und IR-Absorptionsspektrum des hochmolekularen Polymers (B) mit Fig. 3 und 6 mit Röntgendiffraktionsspektrum des Pulvers und IR-Absorptionsspektrum des niedermolekularen Polymers (A)].

Beispiel 4

Isolierung des Germaniumchlorid-phosphorsäure-Komplexes

Wie in Beispiel 1 beschrieben wurde eine Lösung, erhalten durch Reaktion von Germaniumdioxid mit hypophosphoriger Säure in konzentrierter Salzsäure in 3 l kaltes Wasser unter Schütteln gegossen, wobei ein weisser fester Germaniumchlorid-phosphorsäure-Komplex ausgeschieden wurde.

Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und anschliessend im Vakuum getrocknet. Ein Waschen mit Wasser sollte vermieden werden, da sich der Feststoff dabei verfärben würde.

5 Aus 1 Mol (104,6 g) Germaniumdioxid wurden 136 g des Komplexes erhalten. Es wird vermutet, dass ein Komplex von Chlorgermanium (Ge^{II} oder Ge^{IV}) mit Phosphorsäure vorlag. Dieser Komplex ist ein geeignetes Reagens für die Synthese der germaniumhaltigen organischen Verbindungen.

Beispiel 5

Eine weitere Methode zur Herstellung der organischen Trichlorgermylverbindung aus Germaniumchlorid-phosphorsäure-Komplex

15 Der Komplex aus Beispiel 4 wurde in einem Lösungsmittel, wie Äthanol, Methanol, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, etc., suspendiert. Die Suspension wurde unter Abkühlen mit Eis durch Einleiten von Chlorwasserstoff damit gesättigt. Bei Verwendung von 20 Wasser wurde anstelle von Chlorwasserstoff Salzsäure verwendet. Mit dem Einleiten des Chlorwasserstoffs verschwand der Komplex langsam, und es bildete sich eine klare Lösung. Anschliessend wurde die ungesättigte Verbindung der Formel (I) in äquimolarem Anteil zum Reaktionsgemisch 25 gegeben. Das Gemisch wurde während 1 h auf 40–60°C erhitzt, worauf nach Aufarbeiten die entsprechende organische Trichlorgermylverbindung der Formel (II) erhalten wurde.

Im Fall einer ungesättigten Verbindung (I), zu der Chlorwasserstoff leicht zugegeben werden konnte, wurde die wie oben behandelte Lösung des Komplexes vorgängig während 1 h auf 40–60°C erhitzt, worauf überschüssiger Chlorwasserstoff entfernt wurde. Die dabei erhaltenen entsprechenden organischen Trichlorgermylverbindungen (II) sind in nachfolgender Tabelle wiedergegeben.

Ausgangsprodukt (Verbindung der Formel I)	Endprodukt (Verbindung der Formel II)	Ausbeute %
$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$	$\text{Cl}_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	80
$\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	$\text{Cl}_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	58

Beispiel 6

Herstellung eines Esters der Trichlorgermylsäure

Mit verschiedenen organischen Trichlorgermylverbindungen aus Beispielen 1 und 5 wurden die entsprechenden Trichlorgermylsäuren verestert.

Diese Ester wurden erhalten durch Auflösen der verschiedenen organischen Trichlorgermylsäuren in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, etc., gesättigt mit Chlorwasserstoff und anschliessendem Umsetzen bei Temperaturen von 0–60°C während 2–3 h. Man erhielt z.B. Äthyl-3-trichlor-

45 germylpropionat in einer Ausbeute von 90% (Sdp. 94°C/5 mm Hg).

Beispiel 7

Die in der mittleren Kolonne der Tabelle aus Beispiel 1 wiedergegebene Trichlorgermylverbindung, die organische Trichlorgermylverbindung aus der mittleren Kolonne der Tabelle aus Beispiel 5 und der Trichlorgermylsäureester aus Beispiel 6 wurden gemäss Beispielen 2 und 3 weiterbehandelt. Man erhielt auf diese Weise die entsprechenden niedermolekularen und hochmolekularen Polymere.

Tabelle 1

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Blutdruck vor Behandlung	nach 21 Tagen	nach 42 Tagen	nach 63 Tagen	nach 84 Tagen	nach 105 Tagen	nach 126 Tagen	endgültiges Körpergewicht (g)	Herzgewicht (g)
Kontrollgruppe											
1	männlich	6 Monate	210	195	206	215	213	205	208	334	1,57
2	männlich	6 Monate	183	180	190	198	190	185	192	338	2,24
3	männlich	6 Monate	182	176	177	183	191	195	193	333	1,82
4	männlich	6 Monate	184	188	188	190	189	190	196	354	1,76

Tabelle I (Fortsetzung)

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Blutdruck vor Behand- lung	nach 21 Tagen	nach 42 Tagen	nach 63 Tagen	nach 84 Tagen	nach 105 Tagen	nach 126 Tagen	end- gültiges Körper- gewicht (g)	Herzge- wicht (g)
5	männlich	6 Monate	215	210	207	216	215	218	212	362	1,84
6	männlich	6 Monate	183	190	192	191	192	200	198	350	1,76
7	männlich	6 Monate	195	193	184	196	190	193	201	368	1,88
Durchschnitt	männlich	6 Monate	193	190	192	198	197	198	200	348	1,83
behand. Gruppe											
8	männlich	6 Monate	200	200	172	138	131	142	167	371	1,84
9	männlich	6 Monate	192	195	166	182	126	161	153	356	1,68
10	männlich	6 Monate	194	190	178	156	145	136	172	330	1,39
11	männlich	6 Monate	195	195	189	188	148	176	157	331	1,46
12	männlich	6 Monate	211	198	194	164	146	161	146	289	1,50
13	männlich	6 Monate	192	190	177	159	162	166	153	332	1,51
14	männlich	6 Monate	206	198	182	167	170	168	160	328	1,65
Durchschnitt	männlich	6 Monate	198	195	179	147	146	158	158	333	1,57

FIG. 1

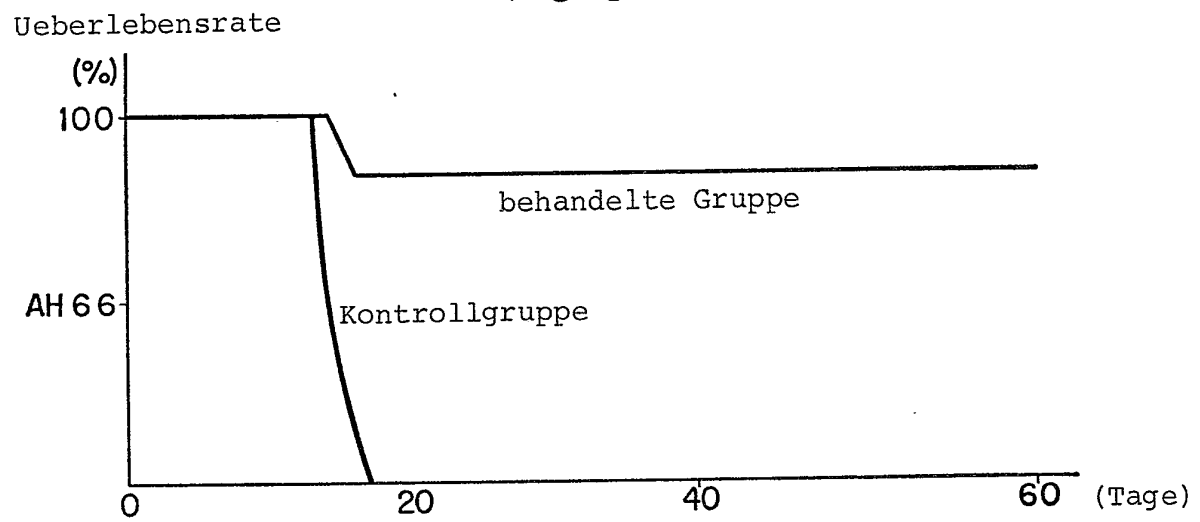


FIG. 2

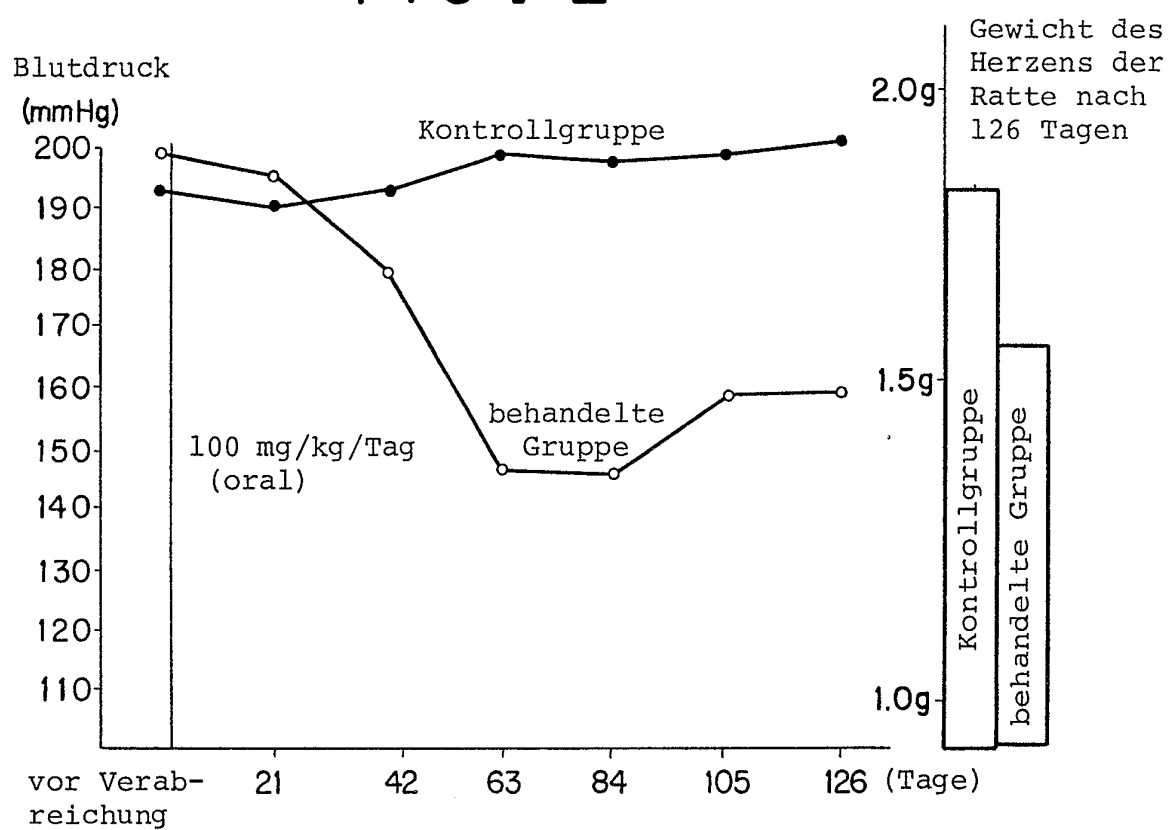


FIG. 3

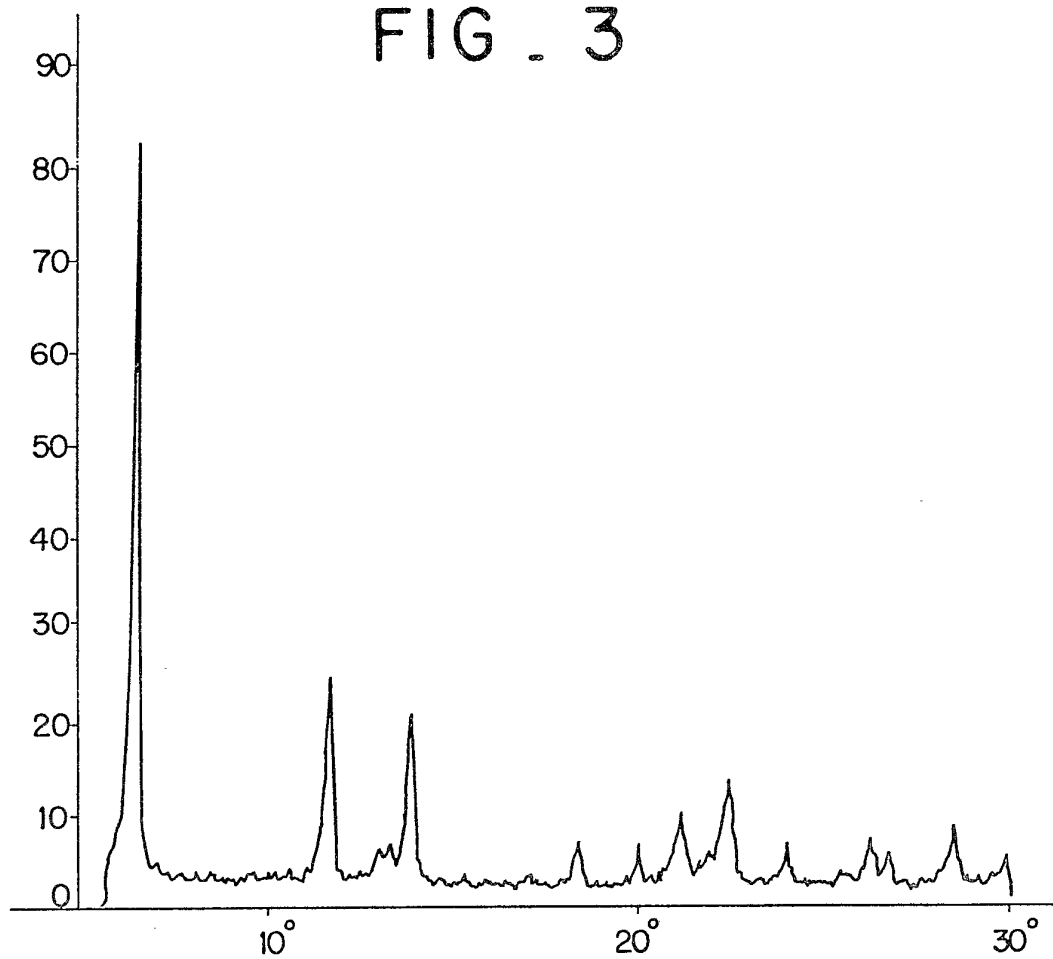


FIG . 4

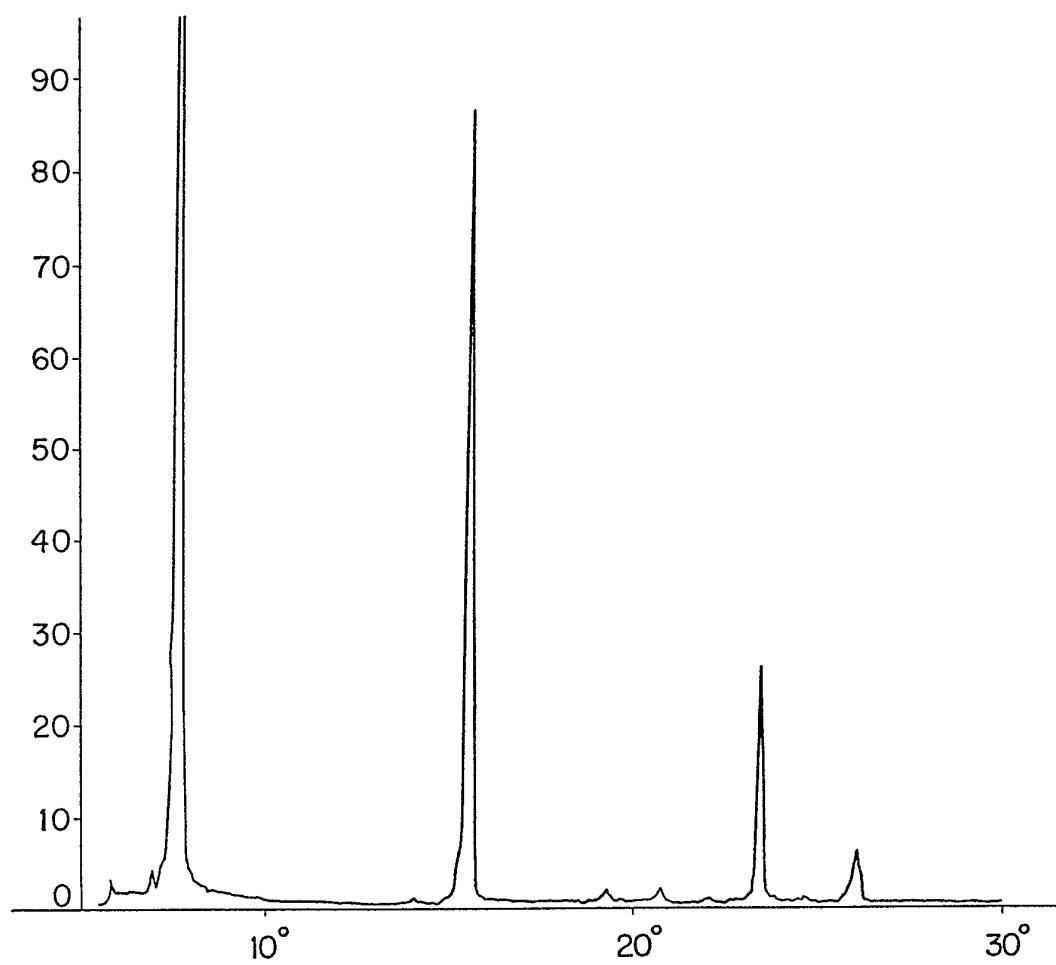


FIG. 5

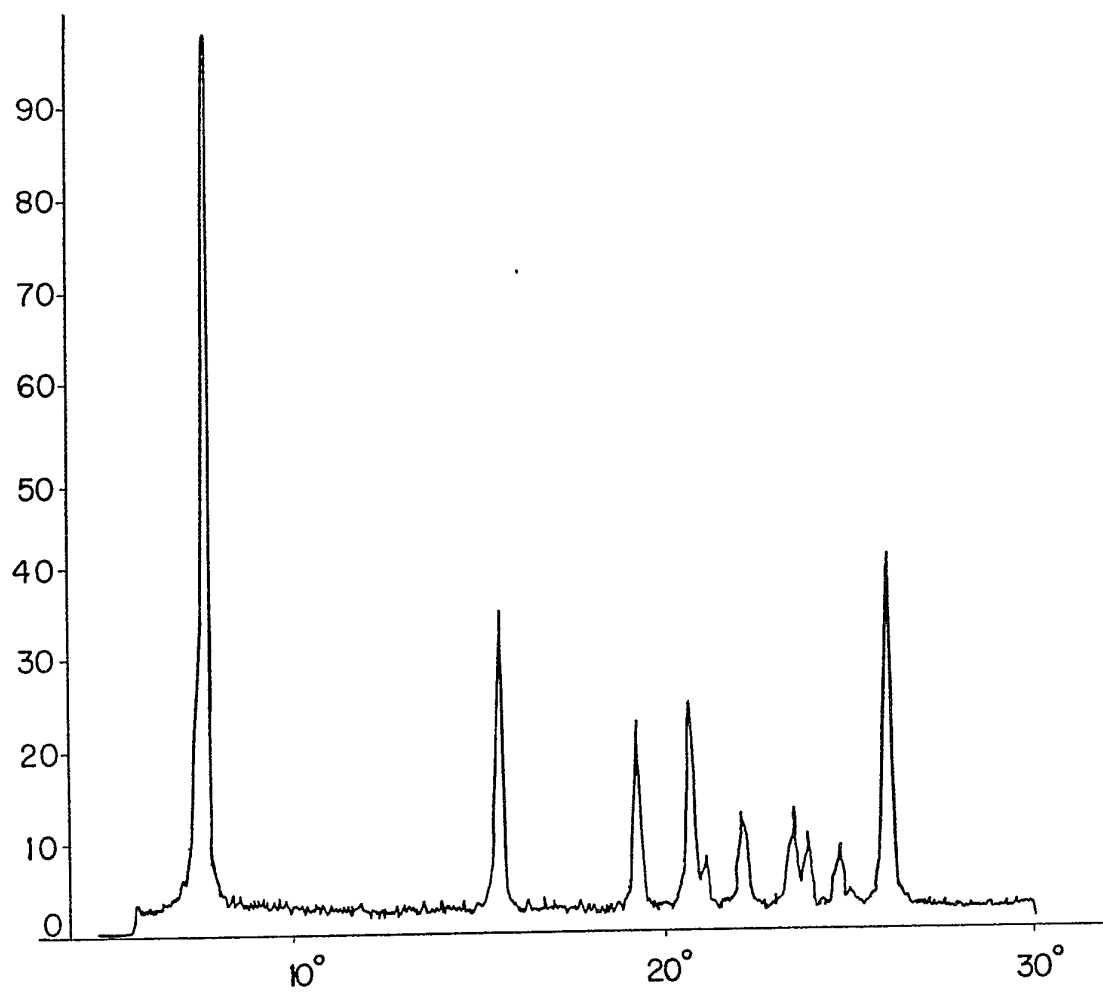


FIG. 7

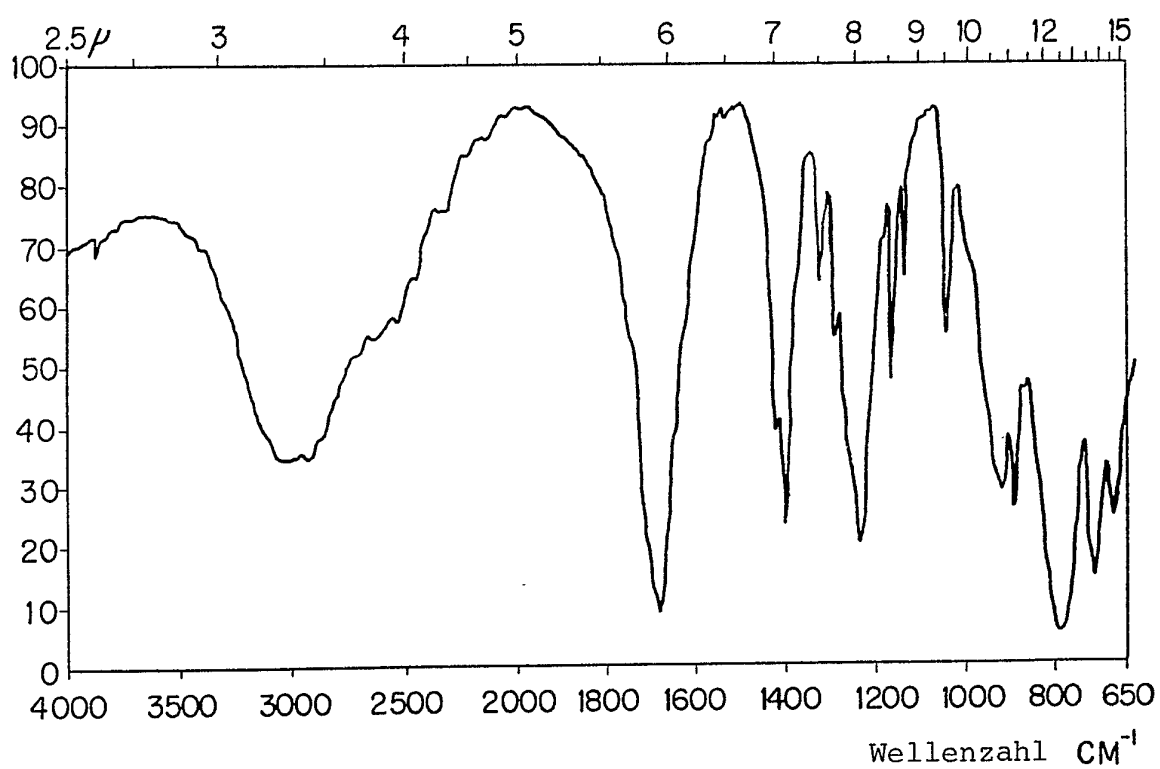


FIG. 8

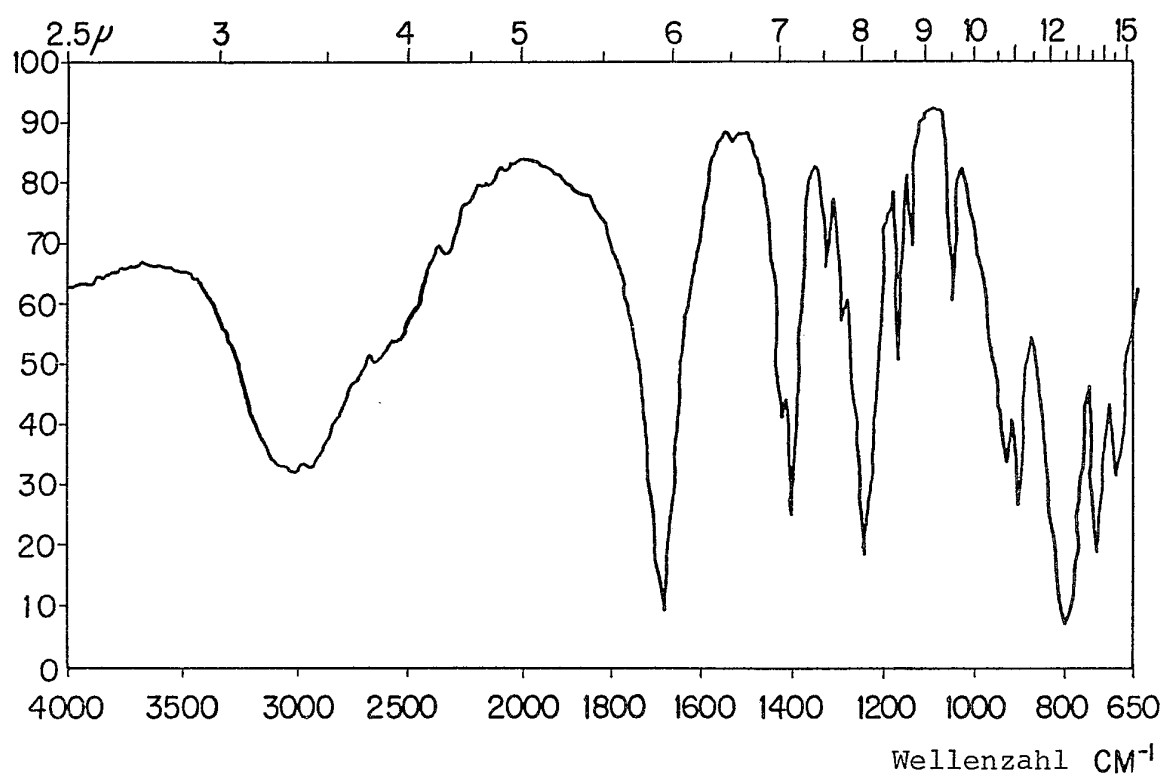


FIG. 6

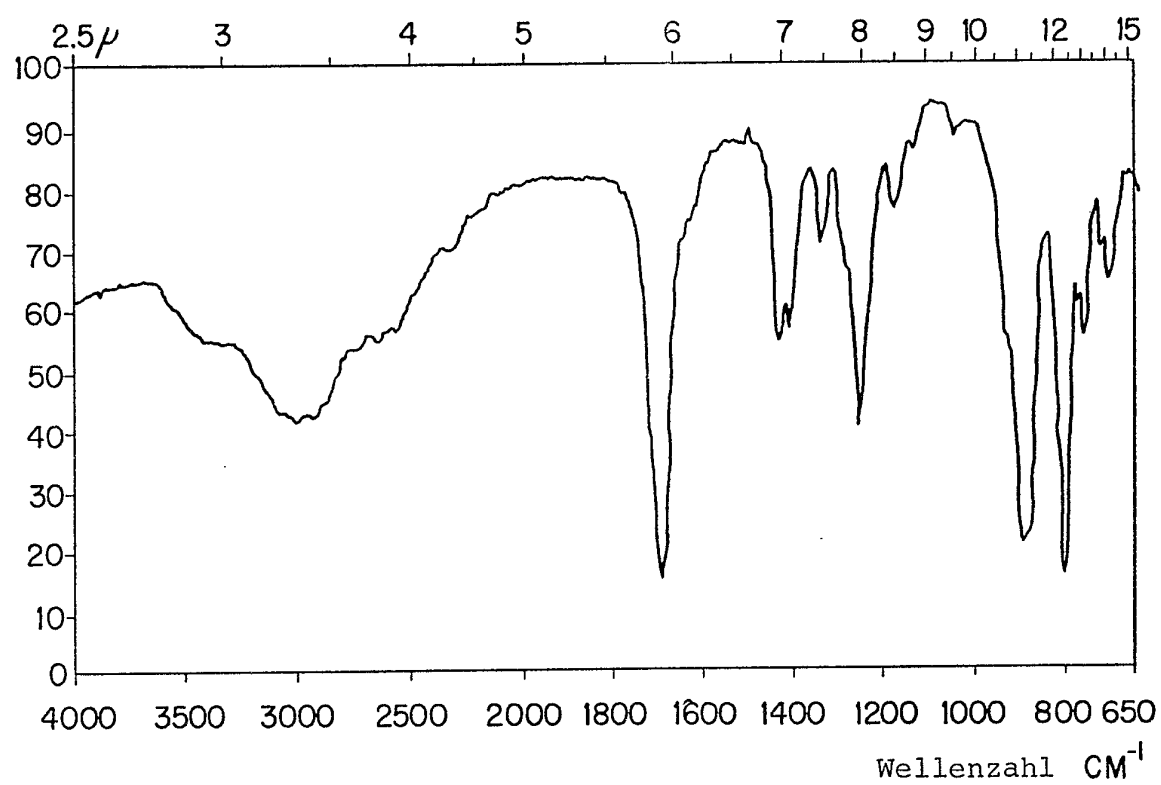
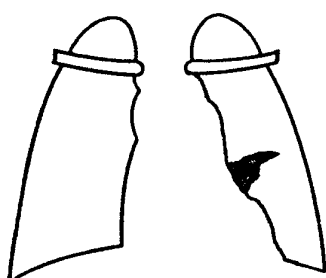
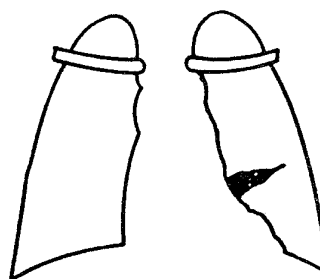


FIG. 9



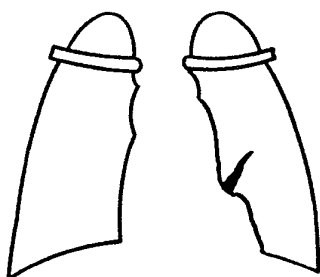
(a)

Fibrosis (männlich,
Alter: 82)



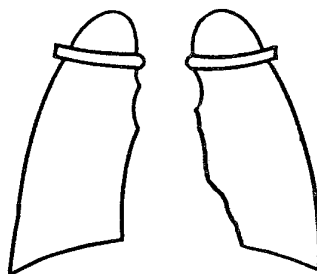
(b)

30 mg/Tag (oral), ein Monat



(c)

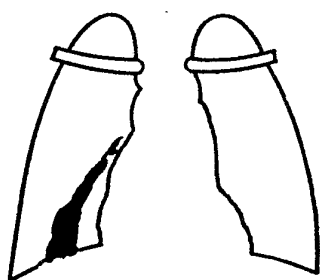
zwei Monate



(d)

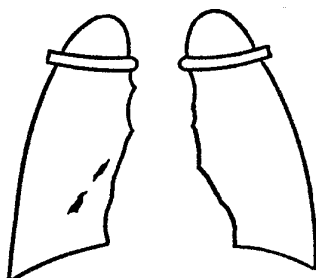
drei Monate

FIG . 10



(a)

Lungenkrebs (weiblich, Alter: 70)
vor Verabreichung



(b)

30 mg/Tag (oral), drei Monate