

---

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8102268**

Nederland .

⑲ NL

---

- ⑤4 **Germaniumverbindingen, werkwijze voor het bereiden daarvan, werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel met toepassing van een dergelijke germaniumverbinding voor de behandeling van kanker, alsmede aldus verkregen gevormd geneesmiddel.**
- ⑤1 Int.Cl.<sup>3</sup>: C07F7/30, A61K31/28.
- ⑦1 Aanvrager: Nederlandse Centrale Organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek te 's-Gravenhage.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
2517 JR 's-Gravenhage.

- 
- ②1 Aanvraag Nr. 8102268.
- ②2 Ingediend 8 mei 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 30 mei 1980.
- ③3 Land van voorrang: Nederland (NL).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8003159 .
- ⑥2 --

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 16 december 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Germaniumverbindingen, werkwijze voor het bereiden daarvan, werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel met toepassing van een dergelijke germaniumverbinding voor de behandeling van kanker, alsmede aldus verkregen gevormd geneesmiddel.

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

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

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

In de Nederlandse octrooiaanvraag 7212274 en door C.F. Geschickter en L.M. Rice is een verbinding met de formule 8 beschreven, die momenteel  
20 klinisch wordt beproefd.

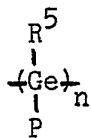
In de Japanse octrooipublikatie 71/02964 wordt een verbinding met de formule 9 met anti-tumor werking beschreven.

Gevonden werd nu, dat germaniumverbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin  
25  $R^1 - R^4$  gelijke of verschillende, al dan niet gesubstitueerde organische groepen voorstellen, die via een koolstofatoom aan germanium gebonden zijn,

Y een waterstofatoom of een anionogene groep, dat wil zeggen een anorganische groep of een organische groep, die via een electronegatief atoom (of  
30 heteroatoom) aan germanium gebonden is, voorstelt,

X gelijk is aan de groep Y of aan een van de groepen  $R^1 - R^4$ , en

Z een groep  $-(CH_2)_n$ , waarin n is 0 - 6, een al dan niet gesubstitueerde arylgroep of een organogermylgroep met de formule



35 waarin  $R^5$  dezelfde betekenis als  $R^1 - R^4$  en P dezelfde betekenis als Y hebben en  $n = 0 - 6$ , voorstelt, goed geschikt zijn voor de behandeling

van kanker, terwijl deze germaniumverbindingen bovendien weinig of geen niertoxiciteit vertonen.

Voorbeelden van de groepen  $R^1 - R^4$  zijn:

een lineaire of vertakte alkylgroep, een cycloalkylgroep, een al dan niet  
5 gesubstitueerde arylgroep of een al dan niet gesubstitueerde aralkylgroep.

Voorbeelden van groep Y als anorganische groep zijn een waterstof-  
atoom of een zuurrest, zoals een halogeenatoom, een sulfaatgroep, een  
nitraatgroep, een fosfaatgroep, een hydroxylgroep of een carbonaatgroep,  
en als organische groep een alkoxygroep, een thioalkylgroep, een ester-  
10 groep, een carboxylaatgroep, een imidogroep, zoals een ftaalimidogroep, of  
een aminegroep  $-NRR'$ , waarin R en R' al dan niet gelijk zijn en een water-  
stofatoom, een alkylgroep, een aralkylgroep of een arylgroep voorstellen.

De uitvinding heeft voorts betrekking op de bereiding van deze ver-  
bindingen, de bereiding van een geneesmiddel met toepassing van een boven-  
15 beschreven germaniumverbinding, alsmede op een aldus verkregen gevormd ge-  
neesmiddel.

Germaniumverbindingen met de algemene formule 1 en de bereiding van  
deze verbindingen zijn op zich bekend uit de dissertatie van E.J. Bulten  
"Chemistry of alkyl polygermanes" R.U. Utrecht, 1969. Van deze verbindingen  
20 wordt echter geen toepassing en zeker niet als geneesmiddel voor de behan-  
deling van kanker genoemd.

Van de verbindingen met de formule 1 verdienen die met de formules  
2-7 en 11-23 de voorkeur, waarbij de verbindingen met de formules 11-20  
en 22 tevens nieuw zijn.

25 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 Ge-atoom door één Sn-atoom te vervangen. Een voor-  
30 beeld van een dergelijke verbinding is aangegeven door de formule 10 en  
in de navolgende tabel opgenomen.

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

Tabel

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

<u>Verbinding met de formule van het formuleblad</u>	<u>T/C (%) / Dosis (mg/kg) <sup>1)</sup></u>
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
10	133/6,25 - 138/3,12
23	122/16

<sup>1)</sup> 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%.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden. De verbindingen worden bereid volgens de werkwijze, die is beschreven in de bovengenoemde dissertatie van E.J. Bulten.

Voorbeeld I

5 Oxybis(pentaethyl digermaan) met de formule 2 van het formuleblad.

Een mengsel van 6 g (18,4 mmol) chloorpentaethyl digermaan, 1,6 g (40 mmol) natriumhydroxide en 3,5 ml water werd 2,5 uren gekookt onder terugvloei koeling. Extractie met petroleum ether (40 - 60° C) gevolgd door destillatie leverde 3,8 g oxybis(pentaethyl digermaan);  
10 kookpunt 162-165° C/0,3 mm Hg,  $n_D^{20} = 1,5185$   
Analyse: Ber. (gew.%): C 40,23; H 8,44.  
Gev. (gew.%): C 40,4 ; H 8,3 .

Voorbeeld II

(Diethylamino)pentaethyl digermaan met de formule 3 van het formuleblad.

15 Een suspensie van diethylaminelithium in hexaan (24 ml, 24,0 mmol), bereid uit een oplossing van butyllithium in hexaan en diethylamine, werd langzaam onder stikstofatmosfeer gevoegd bij een oplossing van 6,5 g (20,0 mmol) chloorpentaethyl digermaan in 10 ml hexaan. Na 8 uren roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel onder stikstof gefiltreerd.  
20 Het filtraat werd bevrijd van oplosmiddel door destillatie onder atmosferische druk. Het verkregen residu werd gefractioneerd onder verminderde druk, waarbij 3,6 g (diethylamino)pentaethyl digermaan werden verkregen; kookpunt 85-86° C/0,1 mm Hg;  $n_D^{20} = 1,5022$ .  
Analyse: Ber. (gew.%): C 46,37; H 9,73; N 3,86.  
25 Gev. (gew.%): C 46,6 ; H 9,8 ; N 4,0 .

Voorbeeld III

Chloorpentabutyl digermaan met de formule 4 van het formuleblad.

Een mengsel van 5,8 g (27,0 mmol) germaniumtetrachloride en 12,2 g (27,0 mmol) hexabutyl digermaan werd 6,5 uren verhit op 200° C in een  
30 Carius-buis. Gefractioneerde destillatie gaf 6,0 g butyltrichloorgermaan en 11,2 g chloorpentabutyl digermaan; kookpunt 130-131° C/0,06 mm Hg;  $n_D^{20} = 1,4932$ .  
Analyse: Ber. (gew.%): C 51,52; H 9,73; Cl 7,61.  
Gev. (gew.%): C 51,5 ; H 9,6 ; Cl 7,8 .

35 Voorbeeld IV

1,2-Dichloortetraethyl digermaan met de formule 5 van het formuleblad.

Een mengsel van 5,7 g (17,9 mmol) hexaethyl digermaan en 9,9 g

8102268

(38,0 mmol) tintetrachloride werd in een Carius-buis 6 uren verwarmd op 180° C. Gefractioneerde destillatie gaf 5,1 g zuiver 1,2-dichloortetraethylidigermaan; kookpunt 130-132° C/16 mm Hg;  $n_D^{20} = 1,5197$ .

Analyse: Ber. (gew.%): C 28,91; H 6,07; Cl 21,34.

5                   Gev. (gew.%): C 29,0 ; H 6,1 ; Cl 21,2 .

#### Voorbeeld V

1,2-Bis(diethylamino)tetraethylidigermaan met de formule 6 van het formuleblad.

Bij een oplossing van 5,5 g (75 mmol) diethylamine in 25 ml diethyl-  
10 ether werden bij -10° C gevoegd 41 ml van een 1,7 N oplossing van butyllithium in hexaan (70 mmol). Na nog een half uur roeren werd de zo verkregen oplossing van lithiumdiethylamine onder stikstof bij -20° C langzaam toegevoegd aan een oplossing van 9,9 g (30 mmol) 1,2-dichloortetraethylidigermaan. Na nog 3 uren roeren bij kamertemperatuur werd het reactie-  
15 mengsel onder stikstof gefiltreerd en door destillatie geconcentreerd. Gefractioneerde destillatie leverde 8 g 1,2-bis(diethylamino)-tetraethylidigermaan; kookpunt 92-94° C/0,04 mm Hg;  $n_D^{20} = 1,5045$ .

Analyse: Ber. (gew.%): C 48,37; H 9,94; N 6,90.

Gev. (gew.%): C 48,4 ; H 10,0 ; N 7,2 .

#### 20 Voorbeeld VI

p-Bis(dimethylchlorgermyl)benzeen met de formule 7 van het formuleblad.

In een periode van een half uur werden 15,8 g (0,067 mol) p-dibroombenzeen toegedruppeld in een suspensie van 4,86 g magnesium in 80 ml tetrahydrofuran. Na nog 6 uren koken onder terugvloeiokoeling werd het  
25 mengsel gefiltreerd. Het filtraat werd in twee uren toegedruppeld in een oplossing van 34,7 g dimethylgermaniumdichloride in 90 ml tetrahydrofuran. Na nog 2 uren koken werd het reactiemengsel drooggedampt waarbij 7,3 g residu werden verkregen. Dit residu werd drie maal geextraheerd met 50 ml kokende benzeen. Afdampen van de benzeen gaf 30 g  
30 ruw produkt. Dit werd drie maal geëxtraheerd met 50 ml kokende petroleum-ether (60-80° C). Indampen gaf 9,8 g ruw produkt met een smeltpunt van ca 122° C. Herkristallisatie uit petroleumether (60-80° C) gaf 5 g p-bis(dimethylchlorgermyl)benzeen; smeltpunt 94-98° C.

Analyse: Ber. (gew.%): C 34,09; H 4,58; Cl 20,13.

35                   Gev. (gew.%): C 34,2 ; H 4,3 ; Cl 20,2 .

#### Voorbeeld VII

Chloorpentapentylidigermaan met de formule 11 van het formuleblad.

Een mengsel van 6,0 g hexapentylidigermaan, 2,97 g tintetrachloride en

8102268

25 ml nitromethaan werd onder uitsluiting van vocht gedurende 16 uren gekookt onder terugvloeiakoeling.

Het resulterende twee-vloeistoflagensysteem werd gescheiden. De onderlaag werd driemaal geëxtraheerd met telkens 75 ml pentaan. De gecombineerde bovenlaag en pentaanextracten werden éénmaal met 50 ml 4 N zoutzuur geëxtraheerd en vervolgens éénmaal met 50 ml water. Na drogen boven magnesiumsulfaat werd het oplosmiddel pentaan onder verminderde druk verwijderd, waarbij 5,1 g (90%) helder, kleurloos chloorpentapentyldigermaan werd verkregen;  $n_D^{20} = 1,4875$ .

10 Met behulp van gaschromatografie werd vastgesteld dat de verbinding meer dan 96% zuiver was.

Analyse: Ber. (gew.%): C 55,99; H 10,34; Cl 6,61.

Gev. (gew.%): C 55,7 ; H 10,3 ; Cl 6,9 .

#### Voorbeeld VIII

15 Oxybis(pentapentyldigermaan) met de formule 12 van het formuleblad.

Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze beschreven in voorbeeld I, uitgaande van 2,0 g chloorpentapentyldigermaan, 0,3 g natriumhydroxide en 2 ml water.

Na verwijderen van het oplosmiddel onder verminderde druk werden 1,3 g (51%) zuiver oxybis(pentapentyldigermaan) verkregen;  $n_D^{20} = 1,4860$ .

Analyse: Ber. (gew.%): C 59,00; H 10,89.

Gev. (gew.%): C 58,8 ; H 10,7 .

#### Voorbeeld IX

Chloorpentahexyldigermaan met de formule 13 van het formuleblad.

25 Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze beschreven in voorbeeld VII, uitgaande van 3,28 g hexahexyldigermaan, 1,31 g tintetrachloride en 7 ml nitromethaan.

Verkregen werden 1,6 g (53%) kleurloos, vloeibaar chloorpentahexyldigermaan;  $n_D^{20} = 1,4843$ .

30 Analyse: Ber. (gew.%): C 59,41; H 10,80.

Gev. (gew.%): C 59,0 ; H 10,8 .

#### Voorbeeld X

Oxybis(pentahexyldigermaan) met de formule 14 van het formuleblad.

35 Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze, beschreven in voorbeeld I, uitgaande van 1,0 g chloorpentaheptyldigermaan, 0,6 g natriumhydroxide en 5 ml water.

Na verwijderen van het oplosmiddel onder verminderde druk werden 0,86 g (92%) oxybis(pentahexyldigermaan) verkregen;  $n_D^{20} = 1,4840$ .

8102268

Analyse: Ber. (gew.%): C 62,23; H 11,32.

Gev. (gew.%): C 62,0 ; H 10,6 .

Voorbeeld XI

Chloorpentaheptyldigermaan met de formule 15 van het formuleblad.

5 Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze beschreven in voorbeeld VII, uitgaande van 3,7 g hexaheptyldigermaan, 1,31 g tintetrachloride en 7 ml nitromethaan.

Verkregen werden 1,79 g (50%) kleurloos, vloeibaar chloorpentaheptyldigermaan;  $n_D^{20} = 1,4792$ .

10 Analyse: Ber. (gew.%): C 62,13; H 11,17.

Gev. (gew.%): C 61,9 ; H 11,2 .

Voorbeeld XII

Oxybis(pentaheptyldigermaan) met de formule 16 van het formuleblad.

15 Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze beschreven in voorbeeld I, uitgaande van 1,0 g chloorpentaheptyldigermaan, 0,6 g natriumhydroxide en 5 ml water.

Na verwijderen van het oplosmiddel onder verminderde druk werd 0,80 g (84%) oxybis(pentaheptyldigermaan) verkregen;  $n_D^{20} = 1,4787$ .

Analyse: Ber. (gew.%): C 64,76; H 11,64.

20 Gev. (gew.%): C 64,0 ; H 11,5 .

Voorbeeld XIII

1-Chloor-1,1-difenyltributyldigermaan met de formule 17 van het formuleblad.

25 Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze beschreven in voorbeeld VII, uitgaande van 0,7 g tributyltrifenyldigermaan, 0,3 g tintetrachloride en 3 ml nitromethaan.

Verkregen werd 0,4 g (62%) kleurloos, vloeibaar 1-chloor-1,1-difenyltributyldigermaan.

$^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CCl}_4$  (Varian-T 60). Gemeten t.o.v. TMS.

30  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-Ge}$ : 7,2-7,4 dpm (multiplet)

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

Integraalverhouding  $\text{H}_{\text{fenyl}}/\text{H}_{\text{butyl}}$ : ber. 10/27; gev. 10/29.

Voorbeeld XIV

1-Chloor-2-fenyl-tetraethyldigermaan met de formule 18 van het formuleblad.

35 Aan een oplossing van 9,0 g 1,2-dichloortetraethyldigermaan in 100 ml droge diethylether werden onder uitsluiting van vocht 19,2 ml van een



1,4 N oplossing van fenylmagnesiumbromide in diethylether toegevoegd. Na één uur koken onder terugvloeikoeling werd het reactiemengsel gehydrolyseerd door toevoegen van een mengsel van 25 ml H<sub>2</sub>O en 25 ml verzadigde ammoniumchlorideoplossing.

- 5 Na extraheren met diethylether en drogen boven magnesiumsulfaat werd de oplossing afgefiltreerd. Het oplosmiddel werd verwijderd onder verminderde druk, waarbij een lichtgele heldere vloeistof, 8 g (80%) werd verkregen;  $n_D^{20} = 1,5534$ .

<sup>1</sup>H-NMR in CCl<sub>4</sub> (Varian-T 60). Gemeten t.o.v. TMS.

- 10 H<sub>aromaat</sub>: 7,3 dpm (multiplet)  
H<sub>alifaaat</sub>: 1,2 dpm (multiplet)

Integraalverhouding: ber.: 5/20; gev.: 5/20.

Analyse: Ber. (gew.%): C 44,96; H 6,74; Cl 9,48.

Gev. (gew.%): C 44,8 ; H 6,6 ; Cl 9,8 .

#### 15 Voorbeeld XV

Pentaethyldigerman-N-ftaalimide met de formule 19 van het formuleblad.

Onder uitsluiting van vocht werd een mengsel van 3,26 g chloorpentaethyldigerman, 2,40 g kaliumftaalimide en 25 ml droge toluen gedurende 6 uren gekookt onder terugvloeikoeling. Het resulterende mengsel werd 20 onder uitsluiting van vocht met behulp van een glasfilter gefiltreerd en het filtraat werd onder verminderde druk geconcentreerd. Destillatie van het residu onder verminderde druk gaf 3,35 g (77%) zuiver pentaethyldigerman-N-ftaalimide, een kleurloze vloeistof;  $n_D^{20} = 1,5632$ ; kpt. 218-220° C/0,35 mm Hg.

- 25 Analyse: Ber. (gew.%): C 49,52; H 6,69; N 3,21.

Gev. (gew.%): C 49,2 ; H 6,8 ; N 3,2 .

#### Voorbeeld XVI

N,N-bisftaalimidotetraethyldigerman met de formule 20 van het formuleblad.

Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze beschreven in voor- 30 beeld XV, uitgaande van 6,0 g 1,2-dichloortetraethyldigerman, 7,3 g kaliumftaalimide en 50 ml droge toluen.

Verkregen werden 9 g (91%) zuiver wit, kristallijn N,N-bisftaalimido-tetraethyldigerman; smpt. 170-171 °C.

<sup>1</sup>H-NMR spectrum in CCl<sub>4</sub> (Varian-T 60). Gemeten t.o.v. TMS.

- 35 H<sub>aromaat</sub>: 7,73 dpm (symmetrisch multiplet)  
H<sub>alifaaat</sub>: 1,1-1,8 dpm (multiplet)  
H<sub>aromaat</sub>/H<sub>alifaaat</sub>: ber. 8/20; gev. 8/21.

8102268

Analyse: Ber. (gew.%): C 52,06; H 5,10; N 5,06.

Gev. (gew.%): C 51,8 ; H 5,1 ; N 5,0 .

Voorbeeld XVII

2-Chloor-2-methylhexaethyltrigermanaan met de formule 21 van het formuleblad.

5 Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze beschreven in voorbeeld VII, met dien verstande, dat de reactie bij kamertemperatuur werd uitgevoerd, uitgaande van 6,0 g 2,2-dimethylhexaethyltrigermanaan, 3,53 g tintetrachloride en 35 ml nitromethaan.

Er werden 5,15 g (86%) zuiver 2-chloor-2-methylhexaethyltrigermanaan  
10 verkregen;  $n_D^{20} = 1,5340$ .

$^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CCl}_4$  (Varian-T 60). Gemeten t.o.v. TMS.

$\text{CH}_3\text{-Ge}$ : 0,9 dpm (singlet)

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

Analyse: Ber. (gew.%): C 35,30; H 7,52; Cl 8,01.

15                      Gev. (gew.%): C 35,3 ; H 7,6 ; Cl 7,7 .

Voorbeeld XVIII

Oxybis-(1,1,1,3,3,3-hexaethylmethyltrigermanaan) met de formule 22 van het formuleblad.

Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze beschreven in voorbeeld I, uitgaande van 3,0 g 2-chloor-2-methylhexaethyltrigermanaan, 0,6 g natriumhydroxide en 3 ml water.

Verkregen werden 3,1 g (55%) kleurloos, vloeibaar oxybis-(1,1,1,3,3,3-hexaethylmethyltrigermanaan);  $n_D^{20} = 1,5410$ .

$^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CCl}_4$  (Varian-T 60). Gemeten t.o.v. TMS.

25    Me-Ge: 0,67 dpm (singlet)

Et-Ge: 1,1 dpm (multiplet).

Analyse: Ber. (gew.%): C 37,61; H 8,01.

Gev. (gew.%): C 37,3 ; H 8,1 .

Voorbeeld XIX

30 Chloor-pentamethyldigermanaan met de formule 23 van het formuleblad.

Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze, beschreven in voorbeeld VII, uitgaande van 5,9 g hexamethyldigermanaan, 6,7 g tintetrachloride en 30 ml nitromethaan. De opbrengst bedroeg 2,8 g (44%); kpt 64-66° C;  $n_D^{20} = 1,4919$ .

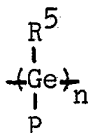
C o n c l u s i e s

1. Germaniumverbindingen, g e k e n m e r k t d o o r de formule 1 van het formuleblad, waarin  $R^1 - R^4$  gelijke of verschillende, al dan niet gesubstitueerde organische 5 groepen voorstellen, die via een koolstofatoom aan germanium gebonden zijn,

Y een anionogene groep, dat wil zeggen een anorganische groep of een organische groep, die via een electronegatief atoom (of heteroatoom) aan germanium gebonden is, voorstelt,

10 X gelijk is aan de groep Y of aan een van de groepen  $R^1 - R^4$ , en

Z een groep  $-(CH)_n$ , waarin n is 0-6, een al dan niet gesubstitueerde arylgroep of een organogermylgroep met de formule



15 waarin  $R^5$  dezelfde betekenis als  $R^1 - R^4$  en P dezelfde betekenis als Y hebben en n = 0 - 6, voorstelt.

2. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 11 van het formuleblad.

3. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 12 van het formuleblad.

20 4. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 13 van het formuleblad.

5. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 14 van het formuleblad.

25 6. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 15 van het formuleblad.

7. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 16 van het formuleblad.

8. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 17 van het formuleblad.

30 9. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 18 van het formuleblad.

10. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 19 van het formuleblad.

35 11. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 20 van het formuleblad.

12. Germaniumverbinding, g e k e n m e r k t d o o r de formule 22 van het formuleblad.

13. Werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel voor de behande-

ling van kanker onder toepassing van een germaniumverbinding als werkzame verbinding, met het kenmerk, dat men als germaniumverbinding een verbinding met de formule 1 van het formuleblad, waarin  $R^1 - R^4$ , X, Y en Z de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben, in een voor toediening geschikte vorm brengt.

14. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 2 gebruikt.
15. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 3 gebruikt.
- 10 16. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 4 gebruikt.
17. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 5 gebruikt.
18. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, 15 dat men een germaniumverbinding met de formule 6 gebruikt.
19. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 7 gebruikt.
20. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 11 gebruikt.
- 20 21. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 12 gebruikt.
22. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 13 gebruikt.
23. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, 25 dat men een germaniumverbinding met de formule 14 gebruikt.
24. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 15 gebruikt.
25. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 16 gebruikt.
- 30 26. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 17 gebruikt.
27. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 18 gebruikt.
28. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, 35 dat men een germaniumverbinding met de formule 19 gebruikt.
29. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 20 gebruikt.
30. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 21 gebruikt.
- 40 31. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk,

dat men een germaniumverbinding met de formule 22 gebruikt.

32. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 23 gebruikt.

33. Gevormd geneesmiddel verkregen met toepassing van de werkwijze 5 volgens de conclusies 13-32.

34. Werkwijze voor de bereiding van germaniumverbindingen ten gebruike bij de werkwijze volgens conclusies 13-32, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 1 van het formuleblad waarin  $R^1 - R^4$ , X, Y, Z, de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben, op 10 op zichzelf bekende wijze bereidt.

35. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 11 bereidt.

36. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 12 bereidt.

15 37. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 13 bereidt.

38. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 14 bereidt.

20 39. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 15 bereidt.

40. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 16 bereidt.

41. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 17 bereidt.

25 42. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 18 bereidt.

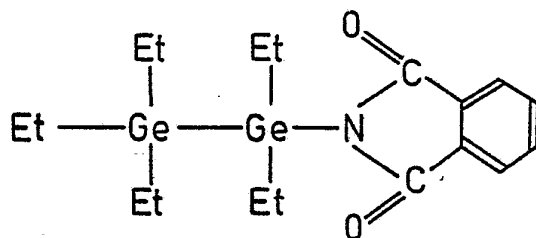
43. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 19 bereidt.

30 44. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 20 bereidt.

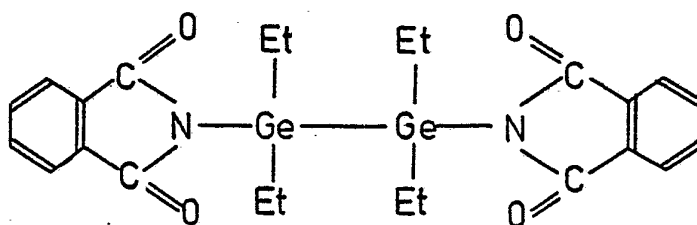
45. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat men een germaniumverbinding met de formule 22 bereidt.

---

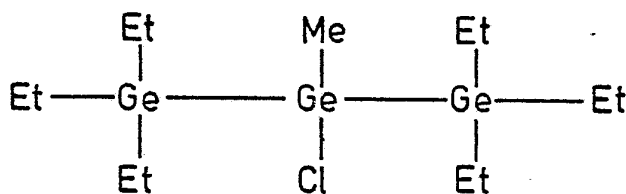
19.



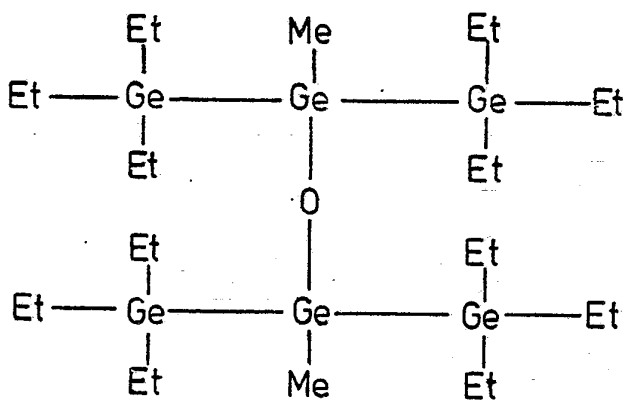
20.



21.



22.



23.

