



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 232 496 A5

4(51) C 07 F 9/24  
C 07 F 9/15

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 F / 275 563 6  
(31) P3415726.3

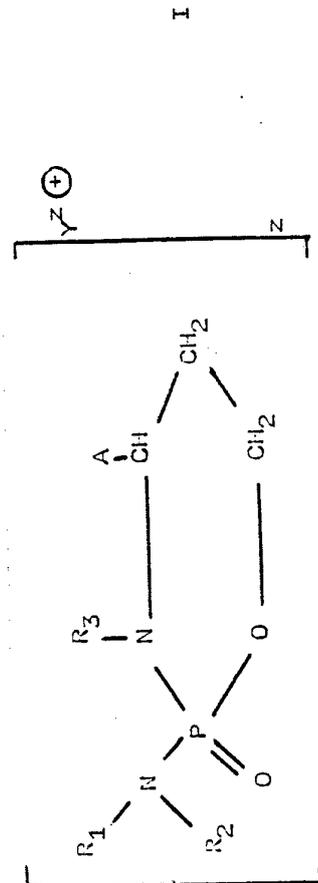
(22) 25.04.85  
(32) 27.04.84

(44) 29.01.86  
(33) DE

(71) siehe (73)  
(72) Engel, Jürgen, Dr.-Chem.; Niemeyer, Ulf, Dr.-Chem., DE  
(73) ASTA WERKE AG, 4800 Bielefeld, DE

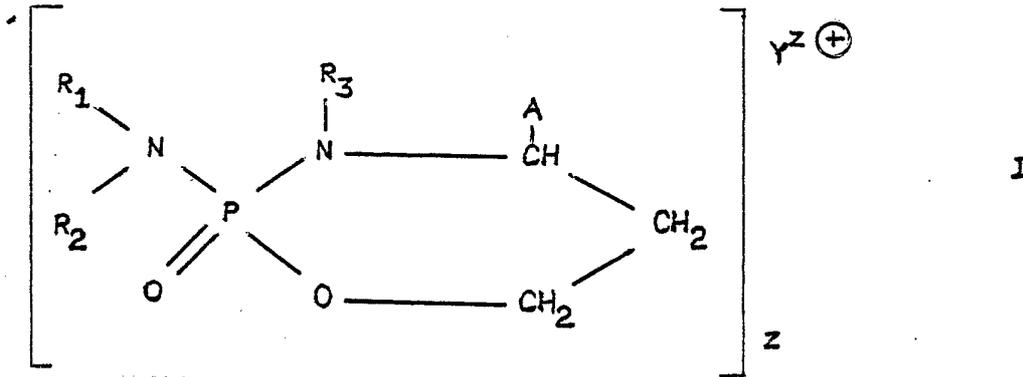
(54) Verfahren zur Herstellung von in-4-Stellung substituierten Oxazaphosphorin-Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von in 4-Stellung substituierten Oxazaphosphorin-Derivaten für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Oxazaphosphorin-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, die insbesondere zur Behandlung von Krebs und zur Immunsuppression geeignet sind. Erfindungsgemäß werden neue Oxazaphosphorin-Derivate der allgemeinen Formel und deren neutrale Salze hergestellt. In der Formel bedeuten beispielsweise: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> Wasserstoff, Methyl, Ethyl u. a.; A die Gruppe -S-alk-SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup> oder -N(OH)-CONH-alk-CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup>, alk ggf. substituierten C<sub>2</sub>C<sub>6</sub>-Alkylrest u. a.; R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylgruppen u. a.; Z 1 oder 2. Formel I



**Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zur Herstellung von Oxazaphosphorin-Derivaten der allgemeinen Formel

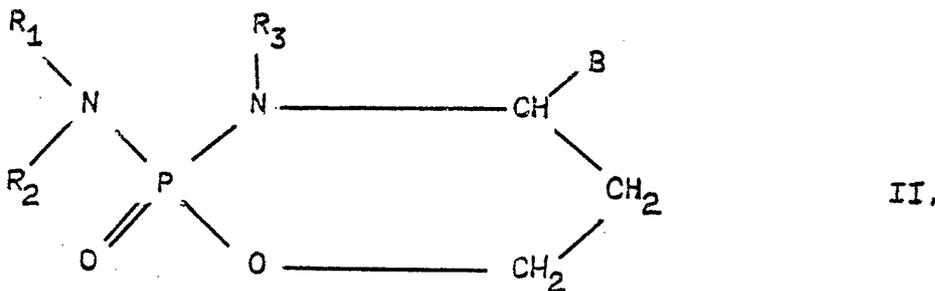


und deren neutralen Salzen,  
worin

$R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$ , die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Chlorethyl oder 2-Methansulfonyloxyethyl darstellen und dabei mindestens zwei dieser Reste 2-Chlorethyl und/oder 2-Methansulfonyloxyethyl sind,

A die Gruppe  $-S-alk-SO_3^\ominus$  oder  $-N(OH)-CONH-alk-CO_2^\ominus$  und alk einen gegebenenfalls eine Mercaptogruppe enthaltenden  $C_2-C_6$ -Alkylrest darstellt, wobei alk auch  $>CH_2$  sein kann, wenn an der Alkylkette als eine Carboxygruppe sitzt und  $Y^\oplus$  das Wasserstoffkation, ein Alkali- oder Erdalkaliumkation, das Guanidinium-, Morpholinium- oder Cyclohexylammoniumkation oder das Kation, welches sich von einem Amin der Formel  $NR_4R_5R_6$  ableitet, worin die Reste  $R_4$  bis  $R_6$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1-C_2$ -Alkylgruppen oder Oxyethylgruppen bedeuten, oder worin  $Y^\oplus$  das Ethylendiammoniumkation  $H_3\overset{\oplus}{N}-CH_2CH_2-\overset{\oplus}{N}H_3$  oder das Piperazoniumkation ist und z 1 ist, wenn Y einfach positiv geladen ist, oder 2 ist, wenn Y zweifach positiv geladen ist,

gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin B die Gruppe AH ist oder worin B eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine Hydroxygruppe oder  $C_1-C_4$ -Carbalkoxygruppe substituierte  $C_1-C_{10}$ -Alkylthiogruppe, eine Benzylthiogruppe oder eine  $C_1-C_6$ -Alkanoylthiogruppe ist, oder worin B die Gruppe  $-N(OH)-CO-NHR$  darstellt und R Wasserstoff, eine  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine gegebenenfalls durch  $C_1-C_4$ -Alkylreste oder Halogen substituierte Phenylgruppe bedeutet und die Gruppe B auch in der Salzform vorliegen kann, falls sie eine Säuregruppe enthält, mit dem Überschuß einer Verbindung der Formel

A'H  
III  
oder A'Y (Salz der Verbindung A'H) umsetzt, wobei A' von A verschieden ist und eine der für A angegebenen Bedeutungen hat, und gegebenenfalls in den erhaltenen Verbindungen die basische Komponente gegen eine andere im Rahmen der hierfür gegebenen Definition austauscht.

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Verfahren zur Herstellung von in 4-Stellung substituierten Oxazaphosphorin-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Krebs und zur Immunsuppression.

**Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

In der BE-PS 892 589 sowie der DE-OS 3 133 309 werden bestimmte in 4-Stellung substituierte Oxazaphosphorin-Derivate beschrieben.

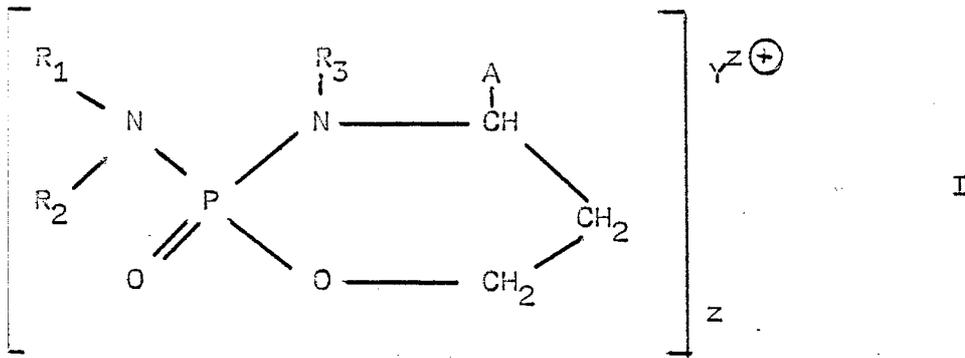
**Ziel der Erfindung**

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer in 4-Stellung substituierter Oxazaphosphorin-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, die beispielsweise zur Bekämpfung von Krebs und zur Immunsuppression geeignet sind.

**Darlegung des Wesens der Erfindung**

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue in 4-Stellung substituierte Oxazaphosphorin-Derivate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Oxazaphosphorin-Derivate der allgemeinen Formel



und deren neutrale Salze hergestellt, worin

$R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$ , die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Chlorethyl oder 2-Methansulfonyloxyethyl darstellen und dabei mindestens zwei dieser Reste 2-Chlorethyl und/oder 2-Methansulfonyloxyethyl sind,

$A$  die Gruppe  $-S-alk-SO_3^\ominus$  oder  $-N(OH)-CONH-alk-CO_2^\ominus$  und  $alk$  einen gegebenenfalls eine Mercaptogruppe enthaltenden  $C_2-C_6$ -Alkylrest darstellt

sind

$Y^{\oplus}$  das Wasserstoffkation, ein Alkali- das Guanidinium-, Morpholinium- oder Cyclohexylammoniumkation oder das Kation, welches sich von einem Amin der Formel  $NR_4R_5R_6$  ableitet, worin die Reste  $R_4$  bis  $R_6$  gleich oder verschieden sind und

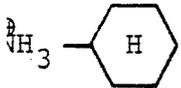
Wasserstoff,  $C_1-C_2$ -Alkylgruppen oder Oxyethylgruppen bedeuten, oder worin  $Y^{2\oplus}$  ein Erdalkaliumkation, das Ethylendiammoniumkation  $H_3N-CH_2CH_2-NH_3$  oder das Piperazoniumkation ist und  $z$  1 ist, wenn  $Y$  einfach positiv geladen ist oder 2 ist, wenn  $Y$  zweifach positiv geladen ist.

Aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit und guten Eigenschaften sind dabei diejenigen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen  $Y^\oplus$  das Guanidinium-, Morpholinium- oder Cyclohexylammoniumkation oder das Kation, welches sich von einem Amin der Formel  $NR_4R_5R_6$  ableitet, worin die Reste  $R_4$  bis  $R_6$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1-C_2$ -Alkylgruppen oder Oxyethylgruppen bedeuten, oder worin  $Y$  das Ethylendiammoniumkation  $H_3N-CH_2CH_2-NH_3$  oder das Piperazoniumkation ist und  $z$  1 ist, wenn  $Y$  einfach positiv geladen ist, oder 2 ist, wenn  $Y$  zweifach positiv geladen ist.

Insbesondere günstige Eigenschaften haben auch die Natrium-, Kalium- und Erdalkalisalze der Säuren der Formel I und sind daher ebenfalls bevorzugt.

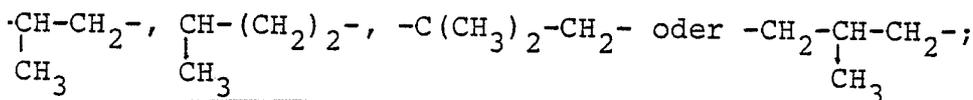
Unter den mit Stickstoffbasen neutralisierten Säuren der Formel I sind ganz besonders bevorzugt die Ammoniumsalze, in denen  $Y^\oplus$  das  $NH_4^\oplus$ -Kation ist, die Cyclohexylammoniumsalze, in denen  $Y^\oplus$  das  $C_6H_{11}NH_3^\oplus$ -Kation ist, beziehungsweise die Guanidiniumsalze, in denen  $Y^\oplus$  das  $\overset{\oplus}{N}H_2=C(NH_2)_2$ -Kation ist.

Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen  $R_1$  und  $R_2$  die 2-Chlorethylgruppe,  $R_3$  Wasserstoff ist,  $alk$  die Ethylengruppe oder  $(CH_2)_3$  bedeutet und dabei  $z = 1$  und  $Y^\oplus = Na^+, K^+, NH_4^\oplus$ ,



der  $\overset{\oplus}{N}H_2=C(NH_2)_2$  ist.

Der  $C_2-C_6$ -Alkylrest ( $alk$ ) der Formel I kann gerade oder verzweigt sein. Beispiele hierfür sind Dimethylen-, Trimethylen-, tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylenrest oder auch zum Beispiel die Reste



Insbesondere besteht die Kette  $alk$  aus 2 oder 3 C-Atomen, falls sie unverzweigt ist. Falls  $alk$  verzweigt ist, besteht der Teil, welcher an die Säuregruppe und an das Schwefel- beziehungsweise Stickstoffatom gebunden ist, insbesondere aus 2 oder 3 C-Atomen.

Falls der Rest  $alk$  eine Mercaptogruppe enthält (dies kann insbesondere der Fall sein, falls es sich um die Gruppe  $-S-alk-SO_3H$  handelt), kann diese Mercaptogruppe an dem 1-, 2-, 3-, 4- oder 5ständigen Kohlenstoffatom von  $alk$  sitzen. Die Zählung beginnt mit dem C-Atom, an dem die saure Gruppe, zum Beispiel die  $-SO_3H$ -Gruppe sitzt. Insbesondere handelt es sich hierbei um den  $CH_2-CH(SH)-CH_2$ -Rest.

Falls  $Y^\oplus$  ein Alkaliion ist, handelt es sich insbesondere um das Natrium- oder Kaliumsalz; falls  $Y^{2\oplus}$  ein Erdalkaliumion ist, handelt es sich insbesondere um das neutrale Calcium- oder Magnesiumsalz; falls  $Y^\oplus$  ein Cyclohexylammoniumkation ist, handelt es sich um das folgende Kation:

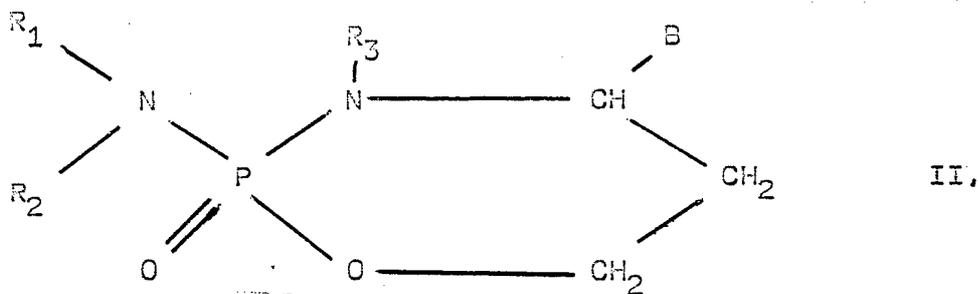


falls  $Y^\oplus$  das Kation



ableitet, leitet sich dieses insbesondere von folgenden Aminen ab: Methylamin, Ethylamin, Dimethylamin, Diethylamin; Triethylamin, Trimethylamin, Methylethylamin, Dimethylethylamin, Diethylmethylamin, 2-Hydroxy-ethylamin, Bis-(2-hydroxy-ethyl)-amin, Bis-(2-hydroxyethyl)-amin, (2-Hydroxy-ethyl)-methylamin, (2-Hydroxyethyl)-dimethylamin, Bis-(2-hydroxy-ethyl)-methylamin, Bis-(2-Hydroxy-ethyl)-ethylamin, (2-Hydroxy-ethyl)diethylamin, Bis-(2-hydroxy-ethyl)-ethylamin, (2-Hydroxy-ethyl)-triethylamin.

Die neuen in 4-Stellung substituierten Oxazaphosphorin-Derivate der Formel I werden erfindungsgemäß in der Weise hergestellt, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



wobei B die Gruppe AH ist oder worin B eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine Hydroxygruppe oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Carbalkoxygruppe substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylthiogruppe, eine Benzylthiogruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylthiogruppe ist, oder worin B die Gruppe -N(OH)-CO-NHR darstellt und R Wasserstoff, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylreste oder Halogen substituierte Phenylgruppe bedeutet und die Gruppe B auch in der Salzform vorliegen kann, falls sie eine Säuregruppe enthält, mit dem Überschuß einer Verbindung der Formel



oder A'Y (Salz der Verbindung A'H) umsetzt, wobei A' von A verschieden ist und eine der für A angegebenen Bedeutungen hat, und gegebenenfalls in den erhaltenen Verbindungen die basische Komponente gegen eine andere im Rahmen der hierfür gegebenen Definition austauscht.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -10°C und +90°C, vorzugsweise 25°C bis +60°C durchgeführt, das heißt gegebenenfalls unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen. Die Umsetzung kann in Anwesenheit eines sauren Katalysators, wie einer anorganischen oder organischen Säure wie zum Beispiel Trichloressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure oder auch einer Lewissäure wie AlCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Bortrifluorid-Etherat durchgeführt werden. Für die Umsetzung wird zum Beispiel auf einen pH zwischen 2 und 12, vorzugsweise 4 und 9, insbesondere 6-8 eingestellt. Die Einstellung des pH-Wertes erfolgt beispielsweise mit Alkalilauge (NaOH) oder einem Amin (zweckmäßig dem Amin, welches die Salzkomponente Y darstellt). Dies gilt insbesondere dann, wenn die Ausgangskomponenten als Salze eingesetzt werden, gegebenenfalls auch wenn die freien Säuren eingesetzt werden und A insbesondere die Carboxygruppe enthält.

Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel in Betracht:

Wasser, Alkohole, insbesondere Alkanole mit 1-6 C-Atomen wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isobutanol, Alkylketone mit jeweils 1-4 C-Atomen wie insbesondere Aceton, Methylethylketon, aprotische Lösungsmittel (zum Beispiel Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methyl-pyrrolidon, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid), halogenierte Kohlenwasserstoffe mit 1-3 C-Atomen wie Chloroform, Ethylendichlorid, gesättigte cyclische Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan, gesättigte niedere aliphatische Ether wie Diethylether oder ähnliche Lösungsmittel beziehungsweise Gemische aus mehreren solcher Lösungsmittel.

Die Verbindung A'H beziehungsweise in der Salzform als A'Y wird im Überschuß eingesetzt, beispielsweise 1,5-10 Mol, vorzugsweise 2-5 Mol der Verbindung A'H oder deren Salz pro 1 Mol Verbindung II. Der pH-Wert der Reaktionslösung wird zum Beispiel auf einen Wert zwischen 4 und 12 mittels Alkalilauge oder mit einem Amin, welches bereits in dem eingesetzten Salz als basische Komponente vorliegt, eingestellt. Die Reaktionszeit beträgt zum Beispiel einige Sekunden bis zu mehreren Stunden. Anschließend wird zum Beispiel die Reaktionslösung auf unter 10°C abgeschreckt und mit einer Mineralsäure (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, Phosphorsäure) einer Sulfonsäure (zum Beispiel Mercapto-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkansulfonsäure) oder einem Ionenaustauscher (H<sup>+</sup>-Form) auf einen pH zwischen 4 bis 5,5 gebracht.

Die Isolierung der Verfahrensprodukte kann beispielsweise erfolgen: durch Kristallisation oder durch ein chromatographisches Verfahren, insbesondere durch präparative Hochdruckflüssigchromatographie; gegebenenfalls mit nochmals anschließender Umsetzung in die gewünschte Salzform an einem entsprechend beladenen Kationenaustauscher.

Falls der Rest B der Formel II die Gruppe AH in der Salzform darstellt, kommen beispielsweise solche Salze in Frage, die in der DE-OS 3 133 309 oder der BE-PS 892 589 beschrieben sind. Beispielsweise kommen die Ammoniumsalze, Cyclohexylammoniumsalze oder Guanidiniumsalze in Frage. Selbstverständlich können auch andere übliche Salze, beispielsweise Salze mit optisch aktiven Basen, die für eine Racematspaltung üblich sind, eingesetzt werden, die analog den dort beschriebenen Methoden herstellbar sind.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind beispielsweise aus folgenden Literaturstellen bekannt beziehungsweise können analog den dort angegebenen Methoden erhalten werden:

BE-PS 892 589, DE-OS 3 133 309, Tetrahedron Letters Nr. 10 (1979), Seiten 883 bis 886, Cancer Treatment Reports, Band 60, Nr. 4 (1976), Seiten 429-435. Falls B eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylthiogruppe ist, kommen insbesondere solche Verbindungen der Formel II in Frage, wo B eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthiogruppe, die Gruppe -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>H (n = 1-6, insbesondere 1-3), -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH (n = 2-6, insbesondere 2-4) oder -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (n = 1-6, insbesondere 1-3) ist. Falls B eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylthiogruppe ist, handelt es sich insbesondere um die Acetylthiogruppe. Falls B die Gruppe -N(OH)-CO-NHR ist und R eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe ist (gerade oder verzweigt), besteht diese insbesondere aus 1-4, vorzugsweise 1-2 C-Atomen.

Die Herstellung der Ausgangssalze A'H der Formel III kann beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung A'H mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxyd, mit Guanidin, Morpholin, Cyclohexylamin, Ethylendiamin, Piperazin oder einem Amin der Formel NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> (R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> haben die bereits angegebenen Bedeutungen) mit oder ohne Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 40°C erfolgen. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel in Frage: Wasser, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanole (Methanol, Ethanol), niedere aliphatische Ketone (Aceton), cyclische Ether (Dioxan), chlorierte Kohlenwasserstoffe (Methylenchlorid, Ethylendichlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid), gesättigte niedere aliphatische Ether (Diethylether), aprotische Lösungsmittel (zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril) oder Gemische dieser Mittel.

Die Herstellung derartiger Salze kann beispielsweise auch in der Weise erfolgen, daß man ein Alkalisalz (Natriumsalz) der Säure A'H in Wasser löst (zum Beispiel 1 bis 20% Lösung; % = Gewichtsprozent), diese Lösung durch eine Säule mit einem stark sauren Ionenaustauscher (H<sup>+</sup>-Form, 3facher Überschuß) laufen läßt und die freie Säure im Eluat mit der basischen Komponente neutralisiert, im Vakuum einengt und gegebenenfalls den Rückstand mit einem niederen Alkohol (Methanol, Ethanol) einem

Der Austausch der basischen Komponente eines Salzes der Verbindung I gegen eine erfindungsgemäße basische Komponente kann zum Beispiel an sauren Ionenaustauschern erfolgen, die mit Alkali, Erdalkali, Guanidin, Morpholin, Cyclohexylamin, Ethylendiamin, Piperazin oder einem Amin  $NR_4R_5R_6$ , worin  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die angegebenen Bedeutungen haben, beladen sind. Als saure Ionenaustauscher kommen zum Beispiel solche in Frage, deren polymere Matrix Sulfonsäure-Gruppen oder Carbonsäuregruppen tragen. Die Matrix der Ionenaustauscher kann zum Beispiel aus einem Polystyrolharz, gegebenenfalls mit einem Gehalt von 2 bis 16, vorzugsweise 4 bis 8 an Divinylbenzol oder auch einem Phenolharz bestehen. Der Polystyrolionenaustauscher ist vorzugsweise gelförmig. Die Beladung des Ionenaustauschers mit der basischen Komponente kann beispielsweise auf folgende Weise erfolgen: 150 ml Ionenaustauscherharz 1,2 mval/ml\* in einer Säule (Durchmesser ca. 4 cm) mit Kühlmantel werden mit Salzsäure regeneriert, mit destilliertem Wasser neutral und chloridionenfremd gewaschen. Anschließend wird der Austauscher mit einer 10%igen wäßrigen Lösung der basischen Verbindung (220 mmol) behandelt und mit destilliertem Wasser neutral gewaschen. Zusätzlich kann man Ionenaustauscher mit einem Puffer (Citronensäure/Citrat beziehungsweise Essigsäure/Acetat) von etwa pH 4 behandeln und anschließend den Puffer wieder herauswaschen. Unter den Verfahrensprodukten der Formel I werden alle möglichen Stereoisomere und Mischungen davon verstanden. Im einzelnen handelt es sich beispielsweise um cis-trans-Isomere, das heißt cis- oder trans-Stellung der Gruppe A zu dem Oxo-Atom an 2-Stellung (Phosphoryl-Sauerstoff). Es handelt sich also beispielsweise um die cis-Isomere und die trans-Isomere (jeweils Racemat und die entsprechenden Enantiomere), die getrennten cis-Isomere und die getrennten trans-Isomere. Diastereomere Salze (beispielsweise wenn ein chirales Amin zur Salzbildung verwendet wird), können in bekannter Weise vorzugsweise durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden. Die reinen Enantiomere können nach den üblichen Methoden der Racematspaltung beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation der diastereomeren Salze aus racemischen Säuren der Formel I und optisch aktiven Basen oder gegebenenfalls durch Verwendung optisch aktiver Ausgangsprodukte nach Formel III bei der Synthese erhalten werden.

In allgemeinen können bei der Synthese cis/trans-Gemische entstehen, die überwiegend aus dem cis-Isomeren bestehen. Aus solchen Gemischen erhält man bei gut kristallisierenden Verbindungen die cis- beziehungsweise die trans-Form, insbesondere die cis-Form, kristallisiert.

Die Ausgangsverbindungen nach Formel II können als racemische cis- und trans-Isomere als optisch aktive cis- und trans-Form und als Mischungen davon eingesetzt werden (siehe hierzu BE-PS 892 589 und DE-OS 3 133 309, Seite 12).

Zur Racematspaltung kommen beispielsweise als optisch aktive Basen zum Beispiel 1-Phenylethylamin, Brucin, Chinidin, Strychnin und Cinchonin sowie weitere Basen und Methoden in Frage, die in „Optical Resolution Procedures for Chemicals Compounds“, Vol. 2, Paul Newman, 1981, Verlag Optical Resolution Information Center in Riverdale, USA, beschrieben sind. Hierzu wandelt man beispielsweise ein erfindungsgemäß racemisches Salz auf die bereits angegebene Weise in ein Salz mit einer der vorstehend genannten optisch aktiven Basen um, trennt die Enantiomere in bekannter Weise und ersetzt dann die optisch aktive Base der so erhaltenen Enantiomere wieder durch eine basische Verbindung gemäß der Erfindung. Die vorstehend genannten optisch aktiven Basen können aber auch bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bei den Ausgangsprodukten der Formel II und/oder der Formel III als basische Salzkomponente eingesetzt werden. In diesem Fall ist anschließend diese optisch aktive Base in üblicher Weise gegen die erfindungsgemäße basische Salzkomponente Y entsprechend der bereits angegebenen Definition auszutauschen.

Die Verfahrensprodukte können bei der Bekämpfung von Krebs und zur Immunsuppression verwendet werden. Sie besitzen eine starke Antitumor-Wirksamkeit. Sie zeichnen sich durch eine hohe Aktivität bei parenteraler und bei oraler Applikation sowie durch geringe allgemein toxische Erscheinungen aus. Sie besitzen in vivo eine hohe karzinotoxische Selektivität und in vitro eine hohe zytotoxische Spezifität.

#### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

##### Beispiel 1

1-(2-Sulfo-ethylthio)-Cyclophosphamid-Cyclohexylaminsalz 1,5 g (7,4 mmol) 4-(2-Hydroxy-ethylthio)-Cyclophosphamid und 5,4 g (22,2 mmol) 2-Mercaptoethansulfonsäure-Cyclohexylaminsalz werden in 30 ml Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wird mit Cyclohexylamin auf pH 8 eingestellt, 3 Minuten auf 45°C erwärmt, auf 0°C abgeschreckt, mit 2-Mercaptoethansulfonsäure auf pH 4,5 eingestellt und mit 400 ml Aceton versetzt. Nach 4 Tagen bei 4°C wird der Niederschlag abgesaugt und aus Methanol/Aceton und in Gegenwart von 2% 2-Mercaptoethansulfonsäure-Cyclohexylaminsalz umkristallisiert. Schmelzpunkt: 139–143°C; Ausbeute: 400 mg (11% der Theorie).

##### Beispiel 2

1-(2-Sulfo-ethylthio)-Cyclophosphamid-Cyclohexylaminsalz 10 mg (1 mmol) 4-(3-Sulfo-propylthio)-Cyclophosphamid-Cyclohexylaminsalz und 730 mg (3 mmol) 2-Mercaptoethansulfonsäure-Cyclohexylaminsalz werden in 3 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Cyclohexylamin auf pH 8 eingestellt, 3 Minuten auf 50°C erwärmt, auf 0°C abgeschreckt, mit Ionenaustauscher (H<sup>+</sup>-Form) auf pH 4,5 eingestellt, mit 4,5 ml Aceton versetzt und filtriert. Nach 4 Tagen bei 0°C wird der Niederschlag abgesaugt und mit Methanol/Aceton umkristallisiert. Schmelzpunkt: 139–143°C; Ausbeute: 136 mg (27% der Theorie).