



**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

**PATENTSCHRIFT** A5

**646 710**

① Gesuchsnummer: 4949/79

⑦ Inhaber:  
Otsuka Pharmaceutical Company, Limited,  
Chiyoda-ku/Tokyo (JP)

② Anmeldungsdatum: 28.05.1979

③ Priorität(en): 29.05.1978 JP 53-64681

⑦ Erfinder:  
Sato, Tadao, Tokushima-shi (JP)

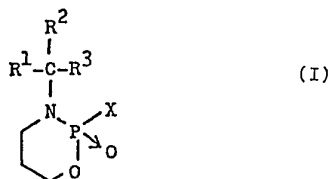
④ Patent erteilt: 14.12.1984

⑤ Patentschrift veröffentlicht: 14.12.1984

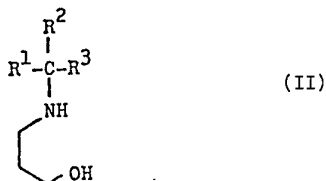
⑦ Vertreter:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

**⑤ Optisch aktive Oxazaphosphorin-derivate und Verfahren zur Herstellung derselben.**

⑦ Neue, optisch aktive Oxazaphosphorin-derivate entsprechen der allgemeinen Formel:



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils verschieden voneinander sind und Wasserstoffatom(e), Niedrigalkylgruppe(n), Aralkylgruppe(n) oder Arylgruppe(n) bedeuten und X ein Halogenatom darstellt. Die Verbindungen, für welche X ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, werden durch Umsetzung eines optisch aktiven Aminoalkoholderivates der Formel:

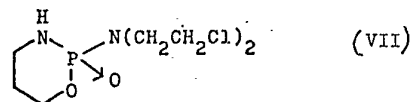


worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen haben, mit einer Phosphorverbindung der Formel:



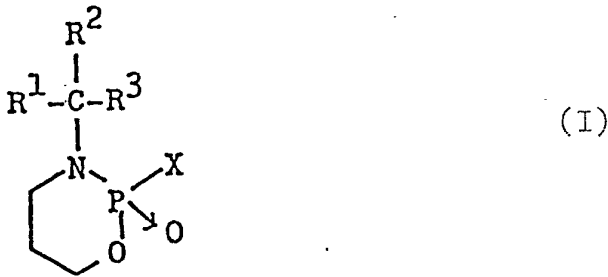
worin X die vorstehend genannte Bedeutung hat, hergestellt.

Die neuen optisch aktiven Oxazaphosphorin-derivate stellen wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung der optisch aktiven Cyclophosphamide der Formel VII dar, welche wiederum wertvolle therapeutische Mittel für die Heilung von Follikellymphadenopathie, Lymphosarcomatose, Hodgkin'scher Krankheit, Lymphosarcom-Zellenleukämie, Reticulum-Zellensarcom oder dergleichen darstellen.



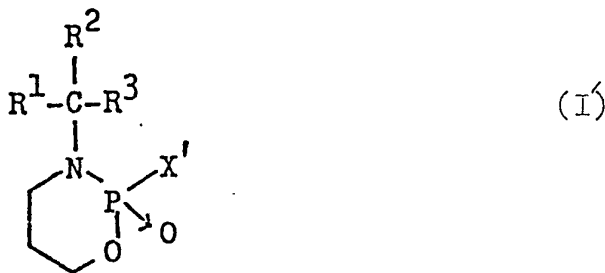
## PATENTANSPRÜCHE

1. Optisch aktive Oxazaphosphorin-Derivate gemäss der allgemeinen Formel:



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  jeweils verschieden voneinander sind und Wasserstoff, Niedrigalkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten; und X ein Halogenatom darstellt.

2. Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven Oxazaphosphorin-derivates entsprechend der allgemeinen Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  jeweils verschieden voneinander sind und Wasserstoff, eine Niedrigalkylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Arylgruppe darstellen; und  $X'$  ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass ein optisch aktiver Aminoalkohol entsprechend der allgemeinen Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die vorstehend genannten Bedeutungen haben, mit einer Phosphorverbindung entsprechend der allgemeinen Formel



worin  $X'$  die obige Bedeutung hat, umgesetzt wird.

3. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt wird.

4. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel ein gesättigter Kohlenwasserstoff, ein halogenierter aliphatischer Kohlenwasserstoff, ein aromatischer Kohlenwasserstoff oder ein Äther ist.

5. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der gesättigte Kohlenwasserstoff n-Heptan, n-Hexan, Isooctan oder Cyclohexan darstellt.

6. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoff Methylenchlorid, Chloroform oder 1,2-Dichloräthan darstellt.

7. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der aromatische Kohlenwasserstoff Benzol, Toluol oder Xylol ist.

8. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Äther Dimethyläther, Diäthyläther, Isopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Diglym oder Triglym darstellt.

9. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Anwesenheit einer basischen Verbindung durchgeführt wird.

10. Verfahren gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die basische Verbindung ein tertiäres Amin darstellt.

11. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das tertiäre Amin Triäthylamin, Triisopropylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin darstellt.

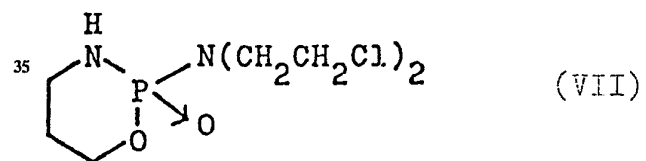
12. Verfahren gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die basische Verbindung eine anorganische basische Verbindung darstellt.

13. Verfahren gemäss Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die anorganische basische Verbindung wasserfreies Kaliumcarbonat oder wasserfreies Natriumcarbonat darstellt.

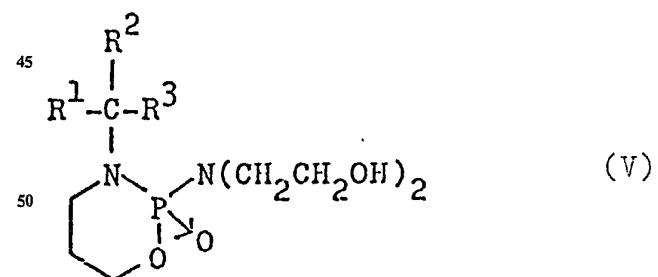
14. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von  $-70$  bis  $100^\circ\text{C}$  durchgeführt wird.

15. Verfahren gemäss Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur im Bereich von  $-70$  bis  $50^\circ\text{C}$  liegt.

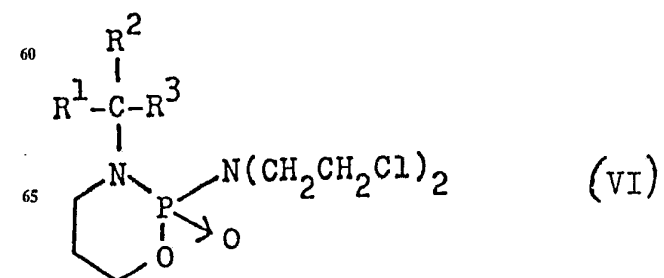
16. Verwendung der Oxazaphosphorin-Derivate der Formel I zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Cyclophosphamiden der Formel:



dadurch gekennzeichnet, dass man das Oxazaphosphorin-Derivat der Formel I mit Diäthanolamin zu einer Verbindung der Formel:



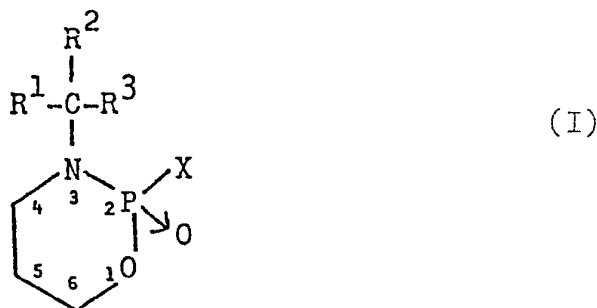
umsetzt, die Verbindung der Formel V zu einer Verbindung der Formel:



chloriert und die Verbindung der Formel VI der Hydrogenolyse unterwirft.

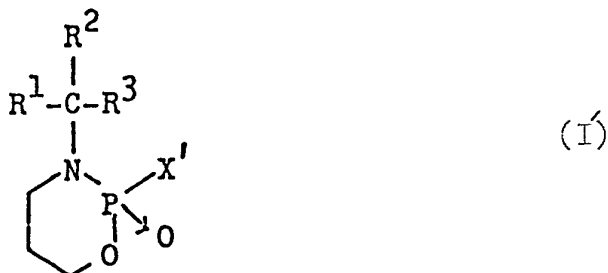
Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung neuer, optisch aktiver Oxazaphosphorin-derivate.

Die neuen optisch aktiven Oxazaphosphorin-derivate gemäss der Erfindung entsprechen der allgemeinen Formel (I)



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  jeweils verschieden voneinander sind und Wasserstoff, Niedrigalkyl, Aalkyl oder Aryl bedeuten; und X ein Halogenatom darstellt.

Verbindungen der Formel:



in welcher  $\text{X}'$  ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, werden durch Umsetzung eines optisch aktiven Aminoalkohols der Formel:



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die vorstehend genannten Bedeutungen haben, mit einer Phosphorverbindung der Formel:



worin  $\text{X}'$  die obige Bedeutung hat, erhalten.

Die neuen optisch aktiven Oxazaphosphorin-derivate entsprechend der allgemeinen Formel (I) sind geeignete Zwischenverbindungen zur Herstellung von optisch aktivem Cyclophosphamid, welches als therapeutisches Agens zur Heilung von Follikellymphadenopathie, Lymphosarcomatose, Hodgkin'scher Krankheit, Lymphosarcom-Zellenleukämie, Reticulum-Zellensarcom und dergleichen verwendet wird.

Die optisch aktiven Aminoalkohol-derivate der Formel

(II), welche gemäss der Erfindung als Ausgangsmaterial verwendet werden, stellen bekannte Verbindungen dar und können in einfacher Weise nach Methoden, wie z.B. in der Literatur [z.B. Gerald Zon, Tetrahedron Letters, Nr. 36, S. 3139-3142 (1975); T. Kawashima et al., J. Org. Chem., 43, S. 1111-1114 (1978); DE-OS 26 44 905] beschrieben sind, hergestellt werden.

Ein Aminoalkohol der allgemeinen Formel (II) hat ein asymmetrisches Kohlenstoffatom in seinem Molekül, so dass die Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (II) R-Aminoalkohol-derivat und S-Aminoalkohol-derivat umfasst. Die Niedrigalkylgruppe, welche in der allgemeinen Formel (II) mit den Symbolen  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  bezeichnet wird, kann Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl oder dergleichen darstellen. Die Arylgruppe, welche in der allgemeinen Formel (II) mit den Symbolen  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  bezeichnet wird, kann einen Substituenten bzw. zwei oder mehr Substituenten im Ring der Arylgruppe und im Arylring der Aalkylgruppe aufweisen. Beispiele für derartige Substituenten sind elektronenabgebende Gruppen, z.B. eine Niedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkoxygruppe, wie eine Methoxy- oder Äthoxygruppe; eine Niedrigalkylendioxygruppe, wie Methylendioxygruppe oder Äthylendioxygruppe; ein Halogenatom, wie ein Chlor- oder Bromatom.

Beispiele für Arylgruppen sind: die Phenylgruppe, p-Methylphenylgruppe, p-Methoxyphenylgruppe, o-Methylphenylgruppe, 3,4-Dimethoxyphenylgruppe, p-Chlorphenylgruppe, 3,4-Methylendioxyphenylgruppe,  $\alpha$ -Naphthylgruppe,  $\beta$ -Naphthylgruppe und dergleichen.

Die Verbindungen der Formel (III) welche als eine weitere Ausgangsverbindung gemäss der Erfindung verwendet werden, stellen bekannte Verbindungen dar.

Bei der Reaktion der Verbindung der allgemeinen Formel (II) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) ist das Verhältnis der beiden verwendeten Verbindungen nicht im besonderen limitiert und kann in einem weiten Bereich liegen. Im allgemeinen wird die letztere mindestens in äquimolarer Menge bis zur dreifachen molaren Menge der ersteren, vorzugsweise äquimolar bis 1,5mal der molaren Menge der ersteren, verwendet. Die Reaktion kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Dabei kann jedes bekannte Lösungsmittel, welches keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion ausübt, verwendet werden. Zum Beispiel sind geeignet: halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenechlorid, Chloroform oder 1,2-Dichloräthan; ein aromatischer Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol oder Xylol; ein Äther, wie Dimethyläther, Diäthyläther, Isopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Diglym, Triglym und dergleichen; ein gesättigter Kohlenwasserstoff, wie n-Heptan, n-Hexan, Cyclohexan, Isooctan und dergleichen wird vorzugsweise als Lösungsmittel verwendet. Die Reaktion kann in Abwesenheit oder in Gegenwart einer basischen Verbindung im Reaktionssystem durchgeführt werden, jedoch wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer basischen Verbindung durchgeführt. Als basische Verbindung eignen sich jegliche bekannte basische Verbindungen, welche keine nachteilige Wirkung ausüben. Zum Beispiel sind geeignet: ein tertiäres Amin, wie Triäthylamin, Triisopropylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, Chinolin oder dergleichen; eine anorganische basische Verbindung, wie wasserfreies Kaliumcarbonat, wasserfreies Natriumcarbonat oder dergleichen wird vorzugsweise verwendet. Die Menge der basischen Verbindung ist nicht speziell limitiert und kann in einem grossen Bereich liegen. Im allgemeinen werden jedoch die 2- bis 5-fachen molaren Mengen, vorzugsweise die 2- bis 3-fachen molaren Mengen der basischen Verbindung pro Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) in geeigneter Weise verwendet.

Die Reaktionstemperatur der genannten Reaktion ist nicht im besonderen limitiert; die Reaktion kann unter beliebigen Temperaturbedingungen, wie z.B. unter Kühlung, Erwärmen oder bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Im allgemeinen kann die Reaktion bei  $-70$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $-70$  bis  $50^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt werden. Die Reaktion ist innerhalb einer Zeitspanne von 10 Minuten bis 10 Stunden abgeschlossen.

Die Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (I), welche gemäss der Erfindung hergestellt wird, kann in einfacher Weise isoliert und mittels Umkristallisierung gereinigt werden.

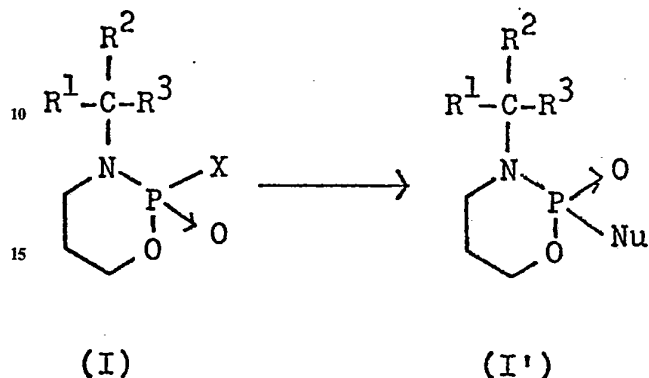
Da die Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (I) ein asymmetrisches Phosphoratom und ein asymmetrisches Kohlenstoffatom in ihrem Molekül enthält, werden davon R-R-Oxazaphosphorin-derivate, R-S-Oxazaphosphorin-derivate, S-R-Oxazaphosphorin-derivate und S-S-Oxazaphosphorin-derivate durch die Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (I) umfasst. In der Benennung der genannten Verbindungen zeigen die zuerst aufgeführten Symbole von R und S die absolute Konfiguration des asymmetrischen Phosphoratoms und die sekundär aufgeführten anderen Symbole zeigen die absolute Konfiguration des asymmetrischen Kohlenstoffatoms.

Wenn gemäss der Erfindung R-Aminoalkohol unter den Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (II) als Ausgangsmaterial verwendet wird, so kann nur R-R-Oxazaphosphorin-derivat und S-R-Oxazaphosphorin-derivat unter den Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (I) erhalten werden, wobei eine davon selektiv in grösseren Mengen (im allgemeinen 60% oder mehr, und gewöhnlich 80% oder mehr) als die andere erhalten wird. Wenn alternativ unter den Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (II) S-Aminoalkohol als Ausgangsmaterial verwendet wird, so kann nur ein R-S-Oxazaphosphorin-derivat und ein S-S-Oxazaphosphorin-derivat unter den Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (I) erhalten werden, wobei eines davon selektiv in grösseren Mengen (im allgemeinen 60% oder mehr, und gewöhnlich 80% oder mehr) als die andere erhalten wird. Auf diese Tatsache wird später in den Beispielen noch näher eingegangen.

Die Konfiguration des asymmetrischen Phosphoratoms kann von dem einen Typ desselben zu dem anderen Typ mittels einer Reaktion vom SN<sub>2</sub>-Typ (bimolekulare nukleophile Substitution) umgekehrt werden, indem eine Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (I) mit einem nukleophilen Reagens (z.B. einem Azidion, einem Cyanidion,

einem p-Nitrophenoxid-ion, einem p-Nitrothiophenoxid-ion oder dergleichen, welche als freisetzende Gruppe wirken kann (Reaktionsschema 1) umgesetzt wird.

#### 5 Reaktionsschema 1



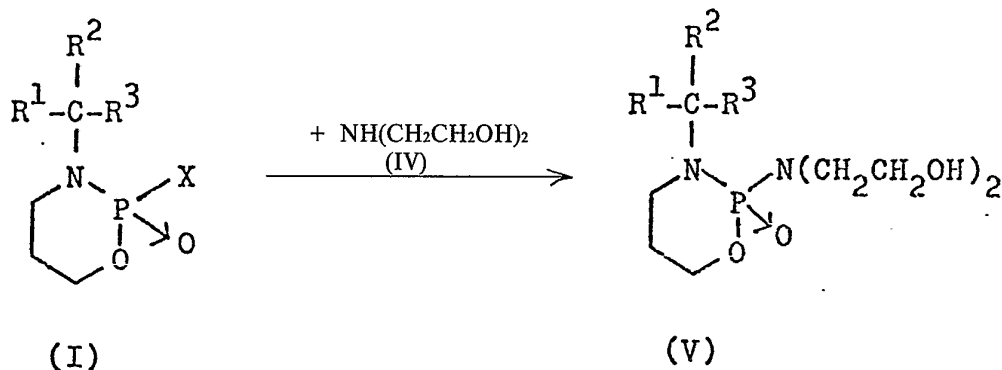
20 worin Nu eine Azidgruppe, eine Cyanidgruppe, eine p-Nitrophenoxidgruppe oder eine p-Nitrothiophenoxidgruppe darstellt; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und X die gleichen Bedeutungen wie vorstehend genannt haben.

25 Bei der Substitutionsreaktion vom SN<sub>2</sub>-Typ (Inversionsreaktion) ist das Verhältnis der Menge der Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (I) zu der Menge des nukleophilen Reagens nicht spezifisch begrenzt und kann in einem weiten Bereich liegen. Im allgemeinen wird eine äquimolare Menge bis zur 5-fachen Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zur 2-fachen Menge der letzteren (ein nukleophiles Reagens) pro molarer Menge der ersteren verwendet.

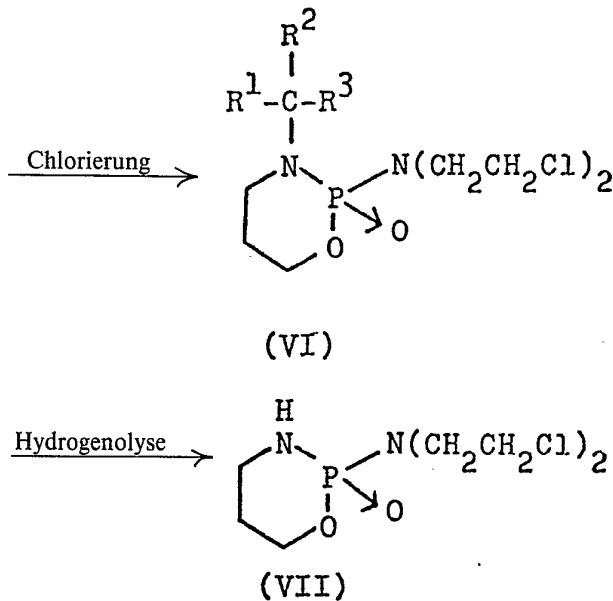
Die Substitutionsreaktion vom SN<sub>2</sub>-Typ kann bevorzugt unter Verwendung eines Alkohols, wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol oder dergleichen; eines ätherischen Lösungsmittels, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyäthan, Diglym, Triglym oder dergleichen; eines aprotischen polaren Lösungsmittels, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphoryltriimid oder dergleichen durchgeführt werden. Im allgemeinen kann die Reaktion bei  $-30$  bis  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $-10$  bis  $100^{\circ}\text{C}$  durchgeführt werden. Die Reaktion ist im allgemeinen innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten bis etwa 30 Stunden abgeschlossen.

Das Oxazaphosphorin-derivat der Formel (I) kann zu einem optisch aktiven Cyclophosphamid, der Formel (VII), wie dies im Reaktionsschema 2 gezeigt wird, geführt werden.

#### Reaktionsschema 2



Reaktionsschema 2 (Fortsetzung)



Bei der Reaktion der Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (I) mit Diäthanolamin ist das Verhältnis der beiden verwendeten Verbindungen nicht spezifisch begrenzt und kann innerhalb eines weiten Bereiches variieren. Im allgemeinen wird eine äquimolare Menge bis zur 10-fachen Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zur 5-fachen Menge der letzteren pro molarer Menge der ersteren verwendet.

Die Reaktion wird in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Als geeignete Lösungsmittel sind zu nennen: Wasser, ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol oder dergleichen; ein halogenierter Kohlenwasserstoff, wie Methylenechlorid, Chloroform, 1,2-Dichloräthan oder dergleichen; ein ätherisches Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Diglym, Triglym oder dergleichen; ein aprotisches polares Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, N-Methyl-pyrrolidon, Hexamethylphosphortriamin oder dergleichen. Die Reaktion kann in Abwesenheit oder in Gegenwart einer basischen Verbindung in dem Reaktionssystem durchgeführt werden. Als Beispiele für basische Verbindungen sind zu nennen: tertiäre Aminverbindungen, z.B. Triäthylamin, N,N-Dimethylanilin oder dergleichen. Die Reaktion kann bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 200°C, vorzugsweise von Raumtemperatur bis 150°C durchgeführt werden. Die Reaktion ist im allgemeinen nach 30 Minuten bis etwa 10 Stunden abgeschlossen.

Die Chlorierung einer Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (V) wird nach einer üblichen Chlorierungsreaktion, wie sie dem Fachmann in grosser Anzahl bekannt sind, unter Verwendung von Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Chlorwasserstoff- bzw. Salzsäure, Salzsäure-ZnCl<sub>2</sub>, Salzsäure-HMPA, Triphenylphosphin-Kohlenstofftetrachlorid, Triphenylphosphodichlorid oder tris-Dimethylaminophosphin-Kohlenstofftetrachlorid als Chlorierungsmittel durchgeführt. Die Menge des verwendeten Chlorierungsmittels kann von der äquimolaren Menge bis zu einer Überschussmenge, vorzugsweise der äquimolaren Menge bis zur 5-fachen Menge pro molarer Menge einer Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (V) betragen. Für die Reaktion wird ein übliches Lösungsmittel, welches aus einer Vielzahl gewählt werden kann, verwendet. Beispiele für geeignete Lösungs-

mittel sind: halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methylenechlorid, 1,2-Dichloräthan oder dergleichen; ätherische Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Diglym, Triglym oder dergleichen.

Die Reaktion kann bei Raumtemperatur bis zu einer Temperatur von 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis zu 70°C durchgeführt werden. Die Reaktion ist nach einer Dauer von 30 Minuten bis 6 Stunden abgeschlossen.

Die Hydrogenolyse einer Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (VI) wird unter Verwendung eines Katalysators, wie z.B. Palladium-Aktivkohle, Palladiumschwarz, Platinoxid, Rhodiumkatalysator, Raney-Nickel oder dergleichen, unter katalytischer Hydrierung durchgeführt. Die katalytische Hydrierung kann bevorzugt in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Methanol oder Äthanol, bei Raumtemperatur bis zu einer Temperatur von 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis zu 60°C durchgeführt werden. Die Reaktion ist im allgemeinen nach 30 Minuten bis 30 Stunden, vorzugsweise nach 30 Minuten bis 20 Stunden abgeschlossen und der Wasserstoffgasdruck liegt im allgemeinen im Bereich von atmosphärischem Druck bis 150 Atmosphären, vorzugsweise von atmosphärischem Druck bis 100 Atmosphären.

Nach Beendigung der Reaktion wird das auf diese Weise hergestellte Cyclophosphamid entsprechend der allgemeinen Formel (VII) durch Filtration von dem Reaktionsgemisch abgetrennt, wobei unlösliche Bestandteile abgetrennt werden. Das Lösungsmittel wird durch Destillation entfernt, wobei das Produkt in isolierter Form erhalten wird, welches dann aus einem geeigneten Lösungsmittel aus der Gruppe Äther, Äther-Hexan, Isopropyläther, Benzol-Hexan, Kohlenstofftetrachlorid-Hexan, Benzol-Isocetan und dergleichen, umkristallisiert wird. Das auf diese Weise erhaltene Cyclophosphamid entsprechend der allgemeinen Formel (VII) umfasst (S)-(-)-Cyclophosphamid und (R)-(+)-Cyclophosphamid. S(-)-Cyclophosphamid ist als eine Verbindung bekannt, welche ausgezeichnete pharmakologische Wirkungen im Vergleich zu R-(+)-Cyclophosphamid [P. J. Cox et al., Biochemical Pharmacology, Band 25, S. 993-996, herausgegeben von Pergamon Press, 1976, in Grossbritannien gedruckt] aufweist.

Bei richtiger Durchführung der Reaktionen, wie es in den Reaktionsschemata 1 und 2 aufgezeigt ist, kann S(-)-Cyclophosphamid aus einem optisch aktiven Oxazaphosphorin entsprechend der allgemeinen Formel (I), welches nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhalten wird, hergestellt werden. Somit kann S(-)-Cyclophosphamid nach irgendeinem der folgenden Verfahren hergestellt werden.

(1) Eine Verbindung der S-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (I) wird mittels einer Reaktion vom SN<sub>2</sub>-Typ (bimolekulare nukleophile Substitution) zu einer Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (I') invertiert, daraufhin wird sie mit Äthanolamin, entsprechend der allgemeinen Formel (IV) umgesetzt, wobei eine Verbindung der R-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (V), erhalten wird. Dann wird die Verbindung der R-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (V) chloriert, wobei eine Verbindung der R-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (VI) erhalten wird, worauf sich eine Hydrogenolyse unter Bildung von S(-)-Cyclophosphamid anschliesst.

(2) Eine Verbindung der R-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (I), wird zuerst mit Äthanolamin, entsprechend der allgemeinen Formel (IV), umgesetzt, wobei eine Verbindung der R-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (V), erhalten wird; dann erfolgt eine Chlorierung unter Erhalt einer Verbindung der R-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (VI) woran sich eine Hydrogenolyse

unter Erhalt von S(-)-Cyclophosphamid anschliesst.

(3) Eine Verbindung der R-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (I), wird mit Äthanolamin, entsprechend der allgemeinen Formel (IV), unter Erhalt einer Verbindung der R-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (V), umgesetzt, dann erfolgt eine Chlorierung, wobei eine Verbindung der R-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (VI), erhalten wird und im weiteren eine Hydrogenolyse unter Erhalt von S(-)-Cyclophosphamid.

(4) Eine Verbindung der S-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (I), wird mittels einer Reaktion vom SN<sub>2</sub>-Typ (bimolekulare nukleophile Substitution) zu einer Verbindung, entsprechend der allgemeinen Formel (I'), invertiert, dann wird sie mit Äthanolamin, entsprechend der allgemeinen Formel (IV), unter Erhalt einer Verbindung der R-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (V) umgesetzt, und anschliessend wird sie unter Erhalt von S(-)-Cyclophosphamid hydrolysiert. Wie dies oben beschrieben wird, kann S(-)-Cyclophosphamid aus einer beliebigen Verbindung, entsprechend der allgemeinen Formel (I), hergestellt werden.

Darüber hinaus kann R-(+)-Cyclophosphamid aus einem optisch aktiven Oxazaphosphorin-derivat, entsprechend der allgemeinen Formel (I), welches nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhalten wird, hergestellt werden. Auf diese Weise kann R-(+)-Cyclophosphamid nach einem beliebigen der nachstehend genannten Verfahren (5) bis (8) hergestellt werden.

(5) Eine Verbindung der R-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (I), wird zu einer Verbindung, entsprechend der allgemeinen Formel (I') mittels einer Reaktion vom SN<sub>2</sub>-Typ (bimolekulare nukleophile Substitution) invertiert, daraufhin mit Äthanolamin, entsprechend der allgemeinen Formel (IV), unter Erhalt einer Verbindung der S-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (V), umgesetzt, anschliessend unter Erhalt einer Verbindung der S-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (VI) chloriert, und ausserdem unter Erhalt von R-(+)-Cyclophosphamid hydrogenolytisch gespalten.

(6) Eine Verbindung der S-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (I), wird zuerst mit Äthanolamin, entsprechend der allgemeinen Formel (IV), unter Erhalt einer Verbindung der S-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (V), umgesetzt, dann erfolgt eine Chlorierung, wobei eine Verbindung der S-R-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (VI), erhalten wird, worauf sich unter Erhalt von R-(+)-Cyclophosphamid eine hydrogenolytische Spaltung anschliesst.

(7) Eine Verbindung der S-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (I), wird mit Äthanolamin, entsprechend der allgemeinen Formel (IV), umgesetzt, wobei eine Verbindung der S-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (V), erhalten wird, dann wird diese unter Erhalt einer Verbindung der S-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (VI), chloriert und anschliessend hydriert, wobei R-(+)-Cyclophosphamid erhalten wird.

(8) Eine Verbindung der R-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (I), wird zu einer Verbindung, entsprechend der allgemeinen Formel (I'), mittels einer Reaktion vom SN<sub>2</sub>-Typ (bimolekulare nukleophile Substitution) invertiert, daraufhin mit Äthanolamin, entsprechend der allgemeinen Formel (IV), unter Erhalt einer Verbindung der S-S-Form, entsprechend der allgemeinen Formel (V), umgesetzt und ausserdem unter Erhalt von R-(+)-Cyclophosphamid hydrolysiert.

Wie oben beschrieben, kann R-(+)-Cyclophosphamid aus jeder beliebigen Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (I) hergestellt werden.

Nach einem Bericht von P. J. Cox et al [Biochemical Pharmacology, Band 25, S. 993-996 (1976), Pergamon Press] ist, wie vorstehend erwähnt, der Antitumoreffekt von S(-)-Cyclophosphamid gegenüber PC6-Tumor besser als von R-(+)-Cyclophosphamid und der racemischen Form von Cyclophosphamid gegenüber L 1210-Tumor (in Mäusen) und P388-Tumor (in Mäusen). Wie die nachstehend aufgeführten pharmakologischen Daten ergeben, ist der Antitumoreffekt von S(-)-Cyclophosphamid gegenüber P388-Tumor besser als von R-(+)-Cyclophosphamid und der racemischen Form von Cyclophosphamid. Im Fall einer Bestimmung des Antitumoreffektes gegenüber L 1210-Tumor, welcher einen unterschiedlichen Tumortyp darstellt, zeigt jedoch R-(+)-Cyclophosphamid einen besseren Antitumoreffekt als ihn S(-)-Cyclophosphamid und die racemische Form von Cyclophosphamid aufweisen. Darüber hinaus besitzt R-(+)-Cyclophosphamid eine niedrigere akute Toxizität (in Mäusen) als S(-)-Cyclophosphamid und die racemische Form von Cyclophosphamid. Diese Tatsachen zeigen, dass R-(+)-Cyclophosphamid und S(-)-Cyclophosphamid überlegenere therapeutische Wirkungen in Abhängigkeit vom Tumortyp besitzen, als sie die racemische Form von Cyclophosphamid aufweist.

Bei Verabreichung von entweder R-(+)- oder S(-)-Cyclophosphamid ist eine ausgezeichnete Antitumoraktivität mit geringerem Nebeneffekt zu erwarten, als dies im Vergleich der Verabreichung der racemischen Form von Cyclophosphamid der Fall ist.

Es kann sowohl R-(+)-Cyclophosphamid als auch S(-)-Cyclophosphamid, welche als Antitumormittel geeignet sind, von einer Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (I), wie sie nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhalten wird, abgeleitet werden.

#### Antitumortests

##### (1) Testmethode:

Lymphocytischer Leukämietumor P388 (flüssiger Typ) wurde in die Bauchhöhle von männlichen BDF<sub>1</sub>-Mäusen transplantiert (1 × 10<sup>6</sup> Zellen), welche ein Körpergewicht von ca. 20 g aufwiesen. Der Effekt wurde nach der ILS-Methode (Zunahme der Lebensspanne) bewertet bzw. ausgewertet.

Auf die gleiche Weise wurde lymphocytischer Leukämietumor P388 (fester Typ) subkutan in den Rücken von männlichen BDF<sub>1</sub>-Mäusen transplantiert (1 × 10<sup>6</sup> Zellen), welche ein Körpergewicht von ca. 22 g aufwiesen. Die Mäuse wurden 15 bis 16 Tage nach der Transplantation getötet und der inhibierende Effekt der Tumorzunahme durch Bestimmung des Tumorgewichtes ausgewertet.

Lymphoider Leukämie-Tumor L 1210 (fester Typ) wurde subkutan in den Rücken von männlichen BDF<sub>1</sub>-Mäusen transplantiert (1 × 10<sup>6</sup> Zellen), welche ein Körpergewicht von ca. 22 g aufwiesen. Die Mäuse wurden 10 bis 11 Tage nach der Transplantation getötet und der inhibierende Effekt der Tumorzunahme durch Bestimmung des Tumorgewichtes ausgewertet.

Es wurden jeweils 5, 10, 20, 50, 100 mg der zu untersuchenden Verbindungen in einer physiologischen NaCl-Lösung (Konzentration 5 mg/kg) aufgelöst und durch intraperitoneale Injektion (I.P.) oder oral (P.O.) verabreicht. Als Referenzbeispiel wurde eine physiologische NaCl-Lösung (Konzentration 5 mg/kg) verwendet.

##### (2) Testergebnisse:

Die erhaltenen Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1 - L1210-Tumortest

Untersuchte Verbindung	Verabreichungsmethode	ID <sub>90</sub> (mg/kg)	ID <sub>50</sub> (mg/kg)
R-(+)-Cyclophosphamid	P.O.	76	24
	I.P.	104	32
S-(-)-Cyclophosphamid	P.O.	95	29
	I.P.	143	44
racemische Form von Cyclophosphamid	P.O.	90	28
	I.P.	107	33

Tabelle 2 - P388-Tumortest

Untersuchte Verbindung	Verabreichungsmethode	ID <sub>90</sub> (mg/kg)	ID <sub>50</sub> (mg/kg)
R-(+)-Cyclophosphamid	I.P.	50,8	24,3
S-(-)-Cyclophosphamid	I.P.	26,3	14,6
racemische Form von Cyclophosphamid	I.P.	39,7	12,9

## Bestimmung der akuten Toxizität

Die LD<sub>50</sub>-Werte (mg/kg) (männliche ICR-Mäuse, I.P.) von R-(+)-Cyclophosphamid, S-(-)-Cyclophosphamid und der racemischen Form von Cyclophosphamid sind nachfolgend angegeben.

Untersuchte Verbindung	LD <sub>50</sub> -Wert (mg/kg)
R-(+)-Cyclophosphamid	550
S-(-)-Cyclophosphamid	330
racemische Form von Cyclophosphamid	440

Die absoluten Konfigurationen, welche in der vorliegenden Beschreibung mit den Symbolen «R» und «S» angegeben werden, wurden entsprechend den Veröffentlichungen von D. A. Adamai, K. R. Kinds, W. S. Saenber und W. J. Stec: *Angew. Chem. Int. Ausg.*, Engl. 16, 330 (1977) und I. L. Karle, I. M. Karle, W. Egan, G. Zon und J. A. Brandi: *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4803 (1977) bestimmt.

Nachfolgend werden einige Beispiele gemäss der Erfindung sowie Beispiele für R-(+)-Cyclophosphamid oder S-(-)-Cyclophosphamid angegeben.

## Beispiel 1

100 ml Ätherlösung, welche 7,8 g Phosphoroxchlorid enthalten, wird eisgekühlt, und eine Lösung hergestellt, indem 8,96 g (S)-(-)-N-(3-Hydroxypropyl)- $\alpha$ -phenyläthylamin und 10,3 g Triäthylamin in 50 ml Äther unter Rühren zugegeben werden. Die Reaktion wird bei der gleichen Temperatur 1 Stunde lang fortgesetzt, dann wird das unlösliche Triäthylamin-hydrochlorid durch Filtration entfernt. Das auf diese Weise erhaltene Filtrat wird unter reduziertem Druck zur Trockne konzentriert, wobei 11 g eines Gemisches erhalten werden, welches aus 2(S)-3-[(S)- $\alpha$ -Phenyläthyl]-tetrahydro-2-chlor-2H-1,3,2-oxiazaphosphorin 2-oxid und 2(R)-3-[(S)- $\alpha$ -phenyläthyl]-tetrahydro-2-chlor-2H-1,3,2-oxiazaphosphorin-2-oxid in Form farbloser Kristalle erhalten werden. Von dem erhaltenen Gemisch wurde ein NMR-Spektrum

aufgenommen, wobei sich ergab, dass das Verhältnis der ersteren zu der letzteren Verbindung 8:1 beträgt.

Das genannte Gemisch wird aus Äther-Hexan umkristallisiert, wobei 8 g 2(S)-3-[(S)- $\alpha$ -Phenyläthyl]-tetrahydro-2-chlor-2H-1,3,2-oxiazaphosphorin 2-oxid in Form farbloser, nadel-förmiger Kristalle erhalten werden.

Schmelzpunkt: 71 bis 73°C

$[\alpha]_D^{25}$ : +51,5° (C = 8,2, Äthanol)

10

Elementaranalyse für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>P:

Ber. %: C 50,88; H 5,82; N 5,40; Cl 13,65; P 11,93

Gef. %: C 51,08; H 5,80; N 5,18; Cl 13,72; P 11,85.

15

Die bei der vorstehend durchgeführten Umkristallisierung erhaltene Mutterlauge wird dann konzentriert und aus Isopropyläther umkristallisiert, wobei 1,2 g 2(R)-3-[(S)- $\alpha$ -Phenyläthyl]-tetrahydro-2-chlor-2H-1,3,2-oxiazaphosphorin 2-oxid<sup>20</sup> in Form von farblosen prismaähnlichen Kristallen erhalten werden.

Schmelzpunkt: 69 bis 71°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -61,4° (C = 3,01, Äthanol)

25

Elementaranalyse für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>P:

Ber. %: C 50,88; H 5,82; N 5,40; Cl 13,65; P 11,93

Gef. %: C 51,00; H 5,72; N 5,38; Cl 13,68; P 11,90.

30

## Beispiel 2

8,96 g (R)-(+)-N-(3-Hydroxypropyl)- $\alpha$ -phenyläthylamin, 7,8 g Phosphoroxchlorid und 10,3 g Triäthylamin wurden nach dem gleichen Verfahren, wie es in Beispiel 1 beschrieben wird, eingesetzt, wobei 7,9 g 2(R)-3-[(R)- $\alpha$ -phenyläthyl]-tetrahydro-2-chlor-2H-1,3,2-oxiazaphosphorin 2-oxid in Form von farblosen, nadelähnlichen Kristallen erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 71 bis 73°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -51,6° (C = 8,5, Äthanol)

40

Elementaranalyse für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>P:

Ber. %: C 50,88; H 5,82; N 5,40; Cl 13,65; P 11,93

Gef. %: C 50,98; H 5,76; N 5,45; Cl 13,68; P 11,95.

45

Nach dem gleichen Verfahren, wie es in Beispiel 1 beschrieben wird, wurden 1,4 g 2(S)-3-[(R)- $\alpha$ -Phenyläthyl]-tetrahydro-2-chlor-2H-1,3,2-oxiazaphosphorin 2-oxid in Form von farblosen prismaähnlichen Kristallen aus der Mutterlauge bei der Umkristallisierung erhalten.

Schmelzpunkt: 69 bis 71°C

$[\alpha]_D^{25}$ : +61,6° (C = 6,83, Äthanol)

55

Elementaranalyse für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>P:

Ber. %: C 50,88; H 5,82; N 5,40; Cl 13,65; P 11,93

Gef. %: C 51,01; H 5,75; N 5,36; Cl 13,69; P 11,91.

60

## Beispiel 3

3,22 g Phosphoroxchlorid werden in 30 ml Toluol gelöst und in einen Kolben gegeben. Die genannte Lösung wird in dem Kolben auf -30 bis -40°C mittels eines Trockeneis-Aceton-Bades gekühlt, und 35 ml Toluol-Lösung, welche durch Auflösung von 5,35 g (+)-N-(3-Hydroxypropyl)- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -(4-methylphenyl)-äthylamin und 4,25 g Triäthyl-

amin hergestellt wurden, werden zu derselben innerhalb von 20 Minuten unter Rühren tropfenweise hinzugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch bei der gleichen Temperatur 30 Minuten lang und dann bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt. Zu dem auf diese Weise erhaltenen Reaktionsgemisch werden 50 ml Wasser und 50 ml Äthylacetat zugegeben und eine Trennung der zwei flüssigen Schichten vorgenommen.

Die wässrige Schicht wird im weiteren mit Äthylacetat extrahiert und die organischen Schichten werden vereinigt. Diese vereinigte organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und dann mit Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt wird, wobei 7,0 g farblose, pulverförmige feste Substanz erhalten werden.

Entsprechend der NMR-Bestimmung enthält diese Substanz zwei optische Isomere im Verhältnis 9:1.

Die feste Substanz wird aus einem Gemisch von Isopropyläther und Äthylacetat (= 30:50 v/v) umkristallisiert, wobei 5,2 g (74,4%) (+)-3-[ $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -(4-methylphenyl)-äthyl]-tetrahydro-2-chlor-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid in Form farbloser, watteähnlicher Kristalle erhalten werden.

Schmelzpunkt: 116,5 bis 118,5°C  
 $[\alpha]_D^{25}$ : +122,5° (C = 2,04, Chloroform)

#### Beispiel 4

(a) 3,5 g 2-(S)-3-[(S)- $\alpha$ -Phenyläthyl]-tetrahydro-2-chlor-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid werden in 35 ml Dioxan aufgelöst. Dann gibt man 3 g Diäthanolamin zu demselben zu und hält 2,5 Stunden unter Rückfluss. Nach Entfernung des Dioxans unter reduziertem Druck wird der erhaltene Niederschlag in Methylenchlorid aufgelöst und die Lösung wird mit 15%-iger wässriger Salzsäurelösung und einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Es erfolgt eine Abtrennung der organischen Schicht, welche mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann filtriert wird. Das erhaltene Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Die auf diese Weise erhaltenen Kristalle werden aus Äthylacetat kristallisiert, wobei 3,2 g 2-(S)-2-[bis-(2-Hydroxyäthyl)-amino]-3-[(S)- $\alpha$ -phenyl-äthyl]-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid in Form von farblosen, plättchenförmigen Kristallen erhalten werden.

Schmelzpunkt: 104 bis 106°C  
 $[\alpha]_D^{25}$ : -55,2° (C = 6,54, Äthanol)

Elementaranalyse für C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P:

Ber. %: C 54,87; H 7,67; N 8,53; P 9,41  
 Gef. %: C 55,18; H 7,53; N 8,42; P 9,38.

(b) 3 g Thionylchlorid werden in 10 ml Chloroform aufgelöst und tropfenweise einer Lösung aus 3 g 2-(S)-2-[bis-(2-Hydroxyäthylamino)-3-[(S)- $\alpha$ -phenyläthyl]-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid, wie unter (a) erhalten, unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben und dann 1 Stunde lang unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird die Chloroformschicht mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser in dieser Reihenfolge gewaschen, dann wird die Chloroformschicht mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das auf diese Weise erhaltene Filtrat wird im Vakuum konzentriert, wobei 3,1 g 2-(S)-2-[bis-(2-Chloräthyl)-amino]-3-[(S)- $\alpha$ -phenyläthyl]-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid in Form einer farblosen öligen Substanz erhalten werden.

$[\alpha]_D^{25}$ : -62,4° (C = 5,7, Benzol)

IR-Spektrum und NMR-Spektrum dieser Verbindung sind vollkommen identisch mit den Proben, welche nach einem Verfahren von Kinas [R. Kinas, K. Pankiemics und W. J. Stec: Bull. Acad. Polon. Sci., 23, 981 (1975)] erhalten wurden.

(c) 7,3 g 2-(S)-2-[bis-(2-Chloräthyl)-amino]-3-[(S)- $\alpha$ -phenyläthyl]-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid werden in 100 ml Äthanol aufgelöst und in Gegenwart von 800 mg 10%-Palladium-Aktivkohle bei 20 atm Wasserstoffgas und 40 bis 45°C katalytisch reduziert. Nach Beendigung der Reaktion werden die unlöslichen Stoffe durch Filtration abgetrennt und das Filtrat wird unter vermindertem Druck 15 konzentriert, wobei 4,6 g rohe Kristalle von R-(+)-Cyclophosphamid erhalten werden. Durch Umkristallisierung aus Benzol-Hexan wurde eine reine Substanz erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$ : +2,32° (C = 12,5, Methanol)

IR-Spektrum und NMR-Spektrum dieser Verbindung sind identisch mit denen einer Probe, welche nach einer Methode von Kinas et al erhalten wurde; ausserdem wurde eine Erniedrigung des Schmelzpunktes bei einem Versuch mit 25 gemischten Proben nicht beobachtet.

#### Beispiel 5

(a) 3,5 g 2-(R)-3-[(R)- $\alpha$ -Phenyläthyl]-tetrahydro-2-chlor-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid, welches in dem vorstehenden Beispiel 4 erhalten wurde, und Diäthanolamin werden miteinander nach einer Methode umgesetzt, welche der im Vergleichsbeispiel 1(a) beschriebenen ähnlich ist, wobei 3,1 g 2-(R)-2-[bis-(2-Hydroxyäthyl)-amino]-3-[(R)- $\alpha$ -phenyl-äthyl]-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid 35 in Form von farblosen, plättchenförmigen Kristallen erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 104 bis 106°C  
 $[\alpha]_D^{25}$ : +56,1° (C = 6,23, Äthanol)

Elementaranalyse für C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P:

Ber. %: C 54,87; H 7,67; N 8,53; P 9,41  
 Gef. %: C 55,15; H 7,56; N 8,43; P 9,39.

(b) 3,0 g 2-(R)-2-[bis-(2-Hydroxyäthyl)-amino]-3-[(R)- $\alpha$ -phenyläthyl]-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid, wie in dem vorstehenden Abschnitt (a) erhalten, und 3 g Thionylchlorid werden nach einem Verfahren umgesetzt, 50 welches dem im Vergleichsbeispiel 1(b) beschriebenen ähnlich ist, wobei 3,2 g 2-(R)-2-[bis-(2-Chloräthyl)-amino]-3-[(R)-phenyl-äthyl]-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid in Form einer öligen Substanz erhalten werden.

$[\alpha]_D^{25}$ : +63,4° (C = 5,6 in Benzol)

Das IR-Spektrum und NMR-Spektrum dieser Verbindung ist jeweils identisch mit denjenigen von Proben, welche nach dem Verfahren von Kinas erhalten wurden.

(c) 7,3 g 2-(R)-2-[bis-(2-Chloräthyl)-amino]-3-[(R)- $\alpha$ -phenyläthyl]-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid, wie im vorstehenden Abschnitt (b) erhalten, werden nach dem Verfahren, wie es im Beispiel 4(c) beschrieben ist, katalytisch reduziert, wobei 4,5 g S(-)-Cyclophosphamid in Form von farblosen, prismaähnlichen Kristallen erhalten werden.

Schmelzpunkt: 65 bis 66,5°C  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -2,08° (C = 12,5 in Benzol)

Das IR-Spektrum und NMR-Spektrum dieser Verbindung

ist jeweils identisch mit denjenigen einer Probe, welche nach dem Verfahren von Kinas et al erhalten wurde; ausserdem wurde eine Erniedrigung des Schmelzpunktes bei einem Test mit einer gemischten Probe nicht beobachtet.