# Verfahren zur enzymatischen Herstellung von zytostatischen 4-Hydroxy-Oxazaphosporinen

| | |
|---|---|
| **Angebot Nr.** | 19-06 |
| **Stand** | August 2026 |

## Hintergrund

Der technologische Hintergrund der Erfindung betrifft die präparative Herstellung aktivierter Zytostatika-Metaboliten für die Krebstherapie. Bekannte Wirkstoffe wie Cyclophosphamid sind sogenannte „Prodrugs“, die erst durch Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber zu wirksamen 4-Hydroxy-Oxazaphosphorinen metabolisiert werden müssen. Für die pharmazeutische Forschung besteht ein hohes Bedürfnis, diese aktiven Transportformen direkt extern und in reiner Form herzustellen.

Im bekannten Stand der Technik ist dies jedoch hochproblematisch: Die klassische chemische Synthese liefert nur sehr geringe Ausbeuten von unter 20 % und erzeugt viele unerwünschte Nebenprodukte. Biologische Verfahren mit lebenden Leberzellen scheitern an der hohen Zytotoxizität des Produkts, welche die Zellen zerstört, während zellfreie Mikrosomen-Ansätze extrem teure Cofaktoren benötigen. Bislang fehlte ein stabiles, wirtschaftliches System zur direkt nutzbaren, regioselektiven Hydroxylierung dieser wichtigen Zytostatika.

**Referat Patente und Lizenzen**
Zentralcampus Cottbus: +49 (0) 355 69 3535
www.b-tu.de/transfer/patente-lizenzen
patente@b-tu.de

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein enzymatisches In-vitro-Verfahren zur regioselektiven Hydroxylierung von Oxazaphosphorinen zu zytostatisch wirksamen 4-Hydroxy-Oxazaphosphorinen. Der technologische Kern des Verfahrens basiert auf dem Einsatz von unspezifischen Peroxygenasen (UPO, EC 1.11.2.1) als hocheffiziente Biokatalysatoren. Das jeweilige Prodrug – wie beispielsweise Cyclophosphamid, Ifosfamid oder Trofosfamid – wird hierbei in einem wässrigen, vorzugsweise gepufferten Milieu mit dem Enzym versetzt. Unter der Gegenwart eines preiswerten Oxidationsmittels, bevorzugt Wasserstoffperoxid, katalysiert die Peroxygenase die gezielte Einführung einer Hydroxylgruppe am C4-Kohlenstoffatom des Moleküls. Da diese extrazellulären Pilzenzyme unsterile Bedingungen tolerieren und keine komplexen Elektronen-Transportproteine oder teure Cofaktoren wie NADPH benötigen, lässt sich die biokatalytische Transformation mit geringem apparativem Aufwand realisieren.

Das Verfahren wird vorteilhaft als wässrige Eintopfreaktion bei milden Temperaturen zwischen 4 °C und 30 °C sowie bei optimierten pH-Werten von 5 bis 8 durchgeführt. Durch die enzymvermittelte, kurze Reaktionsdauer von unter zwei Stunden wird die Entstehung des ungewünschten Nebenproduktes 4-Ketocyclophosphamid effektiv auf unter 5 % minimiert. Im Gegensatz zu klassischen chemischen Verfahren erzielt diese enzymatische Synthese eine hohe Produktausbeute von selektiv bis zu 52 %. Nach Abschluss der Inkubationszeit wird das hochreine Zielprodukt, wie etwa 4-Hydroxycyclophosphamid, mittels Phasentrennung, Festphasenextraktion und präparativer Flüssigchromatographie direkt aus der wässrigen Phase isoliert und für die weitere Verwendung aufgereinigt.

## Details / Vorteile

<ul><li>Signifikant höhere Ausbeute</li><li>Minimale Nebenproduktbildung</li><li>Enorme Kosteneinsparung</li><li>Einfache Prozessführung</li><li>Milde Reaktionsbedingungen</li></ul>

## Anwendungsfälle

<ul><li>Pharmazeutische Toxizitätsstudien</li><li>Optimierung von Chemotherapeutika</li><li>Herstellung von Ifosfamid-Derivaten</li><li>Synthese von Trofosfamid-Metaboliten</li><li>Medizinisches Screening</li></ul>

## Schutzrecht

DE102020202357.3

**Referat Patente und Lizenzen**
Zentralcampus Cottbus: +49 (0) 355 69 3535
www.b-tu.de/transfer/patente-lizenzen
patente@b-tu.de

## Entwicklungsstand

Machbarkeitsnachweis

## Angebote

- Ausgründung
- Lizenzierung
- FuE-Kooperation

## Kontakt

**Mike König**
Platz der Deutschen Einheit 1
03046 Cottbus
Hauptgebäude, Zentralcampus
Raum HG 2.39

T +49 (0) 355 69-3535
E patente@b-tu.de