

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 146 296

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.<sup>3</sup>

(11) 146 296 (44) 04.02.81 3(51) C 07 J 5/00  
(21) AP C 07 J / 215 930 (22) 01.10.79  
(31) P 28 43 690.0 (32) 04.10.78 (33) DE  
P 29 32 166.2 06.08.79

- 
- (71) siehe (73)
- (72) Laurent, Henry, Dr.; Esperling, Peter; Kapp, Joachim-Friedrich, Dr.; Wiechert, Rudolf, Prof., Personen mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West)
- (73) Schering AG, Berlin (West), WB, und Bergkamen, DE
- (74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,  
Wallstraße 23/24
- 

(54) Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Kortikoid-Derivaten, die leicht wasserlöslich sind, stabile sterilisierbare Lösungen bilden und bei Applikation schnell ihre volle Wirksamkeit entfalten. Erfindungsgemäß werden Kortikoid-21-sulfopropionate der allgemeinen Formel I hergestellt, worin St den Steroidkern eines antiinflammatorisch wirksamen Kortikoides darstellt, insbesondere aber Kortikoid-21-sulfopropionate der allgemeinen Formel II, worin beispielsweise bedeuten: ... Einfach-, oder Doppelbindung; X Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl, Y Wasserstoff, Fluor, Chlor; Z Oxogruppe,  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom,  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe und viele andere Gruppen sowie deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen.

- Formeln I und II -

Berlin, d. 22.2.1980  
AP C07J/215 930  
56 049 12

**Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten**

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen haben anti-inflammatorische Wirksamkeit. Sie werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von schweren allergischen Reaktionen, Schockzuständen, entzündlichen allergischen Erkrankungen.

**Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Wasserlösliche Derivate von Kortikoiden sind bekannt und werden in der Therapie seit langem angewendet. Derartige Derivate sind beispielsweise Natriumsalze von Kortikoid-21-hemisulfaten, Kortikoid-21-phosphaten, Kortikoid-21-sulfobenzoaten, Kortikoid-21-hemisuccinaten und Kortikoid-21-aminoacylaten.

Die Natriumsalze von Kortikoid-21-hemisulfaten, Kortikoid-21-phosphaten und Kortikoid-21-sulfobenzoaten bilden in der Regel stabile, sterilisierbare und lagerbare Lösungen. Sie haben aber den Nachteil, daß sie nach i.-v.-Applikation nur relativ langsam und meist sogar nur unvollständig in die freien Kortikoide (d. h. die eigentlichen Wirkstoffe) gespalten werden. Dieser Nachteil wirkt sich besonders gravierend bei der Behandlung lebensgefährlicher Schockzustände mit derartigen Präparaten aus.

Die Natriumsalze von Kortikoid-21-hemisuccinaten und Kortikoid-21-aminoacylaten andererseits werden nach i.-v.-Applikation sehr rasch gespalten, so daß die eigentlichen Kortikoidwirkstoffe sofort ihre volle Wirksamkeit entfalten können. Die Lösungen dieser Stoffe sind aber so instabil, daß sie weder hitzesterilisiert noch bei Raumtemperatur gelagert werden können. Deshalb sind die diese Wirkstoffe enthaltenden Präparate stets Trockenpulver, die kurz vor der Applikation gelöst werden müssen. Dies ist ein nicht zu unterschätzender Nachteil, da die Gefahr recht groß ist, daß die so hergestellten Injektionslösungen unsteril sind und daß ein Teil des Wirkstoffes ungelöst bleibt.

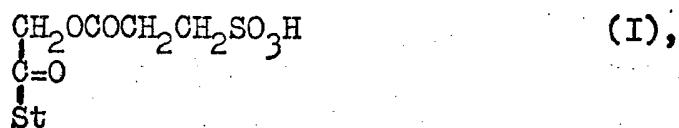
#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Kortikoid-Derivaten, deren wäßrige Lösungen stabil sind, so daß sie hitzesterilisiert und gelagert werden können und die bei der i.-v.-Applikation rasch gespalten werden.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete Kortikoid-Derivate mit den gewünschten Eigenschaften aufzufinden sowie Verfahren zu ihrer Herstellung zu finden.

Erfindungsgemäß werden Kortikoid-21-sulfopropionate der allgemeinen Formel I



215930

- 3 -

56 049 12

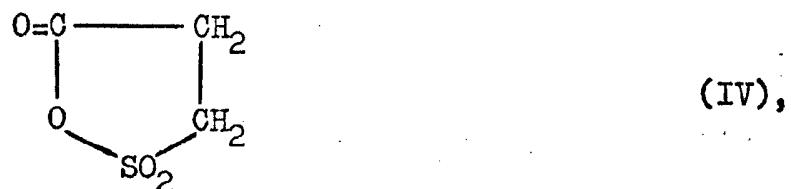
worin

St der Steroidkern eines antiinflammatorisch wirksamen Kortikoides bedeutet und deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen in der Weise hergestellt werden, daß man ein Kortikoid der allgemeinen Formel III



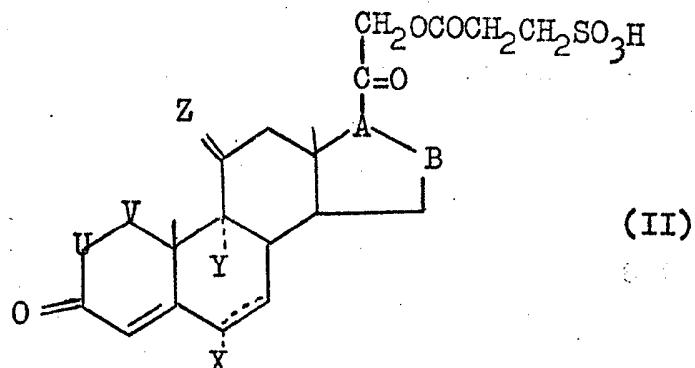
worin

St die obengenannte Bedeutung besitzt, mit 3-Sulfopropionsäureanhydrid der Formel IV



umsetzt und die erhaltenen Kortikoid-21-sulfopropionate gegebenenfalls mit physiologisch unbedenklichen Basen in ihre Salze überführt.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden auch die pharmakologisch wertvollen Kortikoid-21-sulfopropionate der allgemeinen Formel II



hergestellt, worin

.... eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung

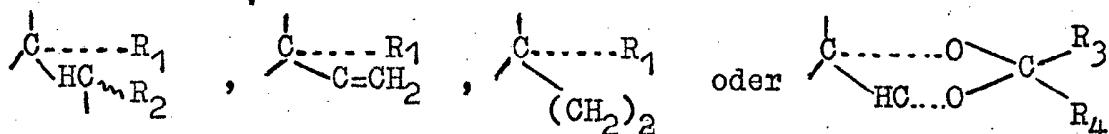
X ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Fluoratom oder  
eine Methylgruppe,

Y ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder ein Chloratom,

Z eine Oxogruppe oder ein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom  
und eine  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe

-U-V- die Gruppierungen  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{CH}-\text{CH}-$

und  $A-B$  die Gruppierungen



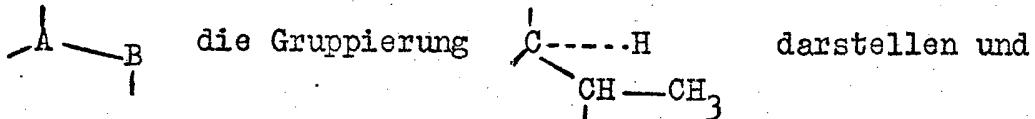
mit  $R_1$  in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Hydroxygruppe oder einer 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthaltenden Acyloxygruppe,

$R_2$  in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Methylgruppe und

$R_3$  und  $R_4$  in der Bedeutung einer 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkylgruppe darstellen und deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen.

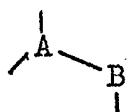
Zu den erfindungsgemäß hergestellten Kortikoid-21-sulfo-propionaten der allgemeinen Formel II gehören auch die Verbindungen, in denen

.... eine Doppelbindung, X ein Fluoratom, Y ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder ein Chloratom, Z ein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom und eine  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe und

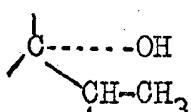


deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen,

weiterhin die Verbindungen, in denen  
.... eine Doppelbindung, X ein Wasserstoffatom, Y ein Fluor-  
atom oder ein Chloratom, Z ein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom  
und eine  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe und



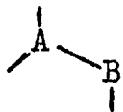
die Gruppierung



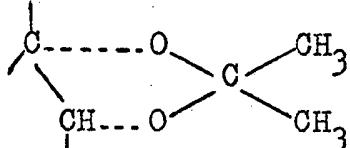
darstellen

und deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen,

weiterhin die Verbindungen, in denen  
.... eine Doppelbindung, X ein Wasserstoffatom oder ein  
Fluoratom, Y ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom, Z eine  
 $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom und eine  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe  
und



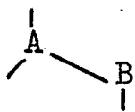
die Gruppierung



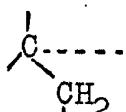
darstellen

und deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen,

weiterhin die Verbindungen, in denen  
.... eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung, X ein  
Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, Y ein Wasserstoff-  
atom, Z ein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom und eine  $\beta$ -ständige  
Hydroxygruppe und



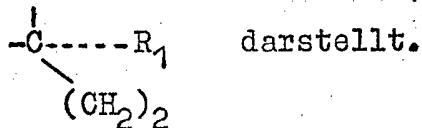
die Gruppierung



darstellen

und deren Salze mit unbedenklichen Basen, und

weiterhin die Verbindungen, in denen  
-A-B- die Gruppierung



Erfindungsgemäß werden Lithium-, Natrium-, Kalium-, Kalzium- und Ammoniumsalze von Kortikoid-21-sulfopropionaten der allgemeinen Formeln I und II, wie sie oben näher bezeichnet sind, hergestellt.

Als Acyloxygruppen  $R_1$  der Kortikoid-2-sulfopropionate der allgemeinen Formel II gemäß Punkt 2 kommen vorzugsweise solche in Betracht, die sich von einer gesättigten, geradkettigen oder verzweigten, aliphatischen Carbonsäure (wie z. B. der Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Pivalinsäure, Valeriansäure oder Capronsäure) oder der Benzoesäure ableiten.

Die neuen Kortikoid-21-sulfopropionate können in einfacher Weise hergestellt werden, indem man die entsprechenden 21-Hydroxysteroide in einem aprotischen Lösungsmittel mit einem Überschuß an 3-Sulfopropionsäureanhydrid umsetzt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ethylenchlorid oder Tetrachlorethan, Ether wie Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethoxyethan oder Ketone, wie Aceton oder Methylisobutylketon.

Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Reaktionstemperatur von 0 bis 30 °C durchgeführt. Bei der Reaktion werden vorzugsweise pro Mol Kortikoid 1,1 bis 10 Mol 3-Sulfopropionsäureanhydrid eingesetzt.

Die erhaltenen Kortikoid-21-sulfopropionate lassen sich gegebenenfalls mittels physiologisch unbedenklicher Basen in ihre Salze überführen. Geeignete Salze sind beispielsweise Alkalimetallsalze (vorzugsweise Lithium, Natrium oder Kaliumsalze), Erdalkalimetallsalze (vorzugsweise Magnesium- oder Calciumsalze), oder Salze von Aminen. Geeignete Amine sind beispielsweise aliphatische, cycloaliphatische oder araliphatische Amine mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und heterocyclische Amine, z. B. Mono-, Di- und Triethylamin, Mono-, Di- und Trimethylamin, Mono-, Di- und Triisopropylamin, Ethyldimethylamin, Benzylidiethylamin, Cyclohexylamin, Dibenzylamin, N,N-Dibenzylethyldiamin, Bis-o-methoxy-phenyl-isopropylamin, Methoxyphenylisopropylamin, Piperidin, Morphin, Pyrrolidin, Piperazin und niedere Alkylderivate davon, wie 1-Methylpiperidin, 4-Ethylmorpholin, 1-Isopropylpyrrolidin, 1,4-Dimethylpiperazin, 1-n-Butylpiperidin, 2-Methylpiperidin, 1-Methyl-2-methylpiperidin, ferner Amine mit wasserlöslichen oder hydrophilen Gruppen, wie Mono-, Di- und Triethanolamin, Ethyldiethanolamin, N-Butylmonoethanolamin, 2-Amino-1-butanol, 2-Amino-2-ethyl-1,3-propanediol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, Phenylmonoethanolamin, p-tert.-Amylphenyldiethanolamin, Galactamin, N-Methylglucamin, N-Methylglucosamin, Ephedrin, Phenylephrin, Epinephrin, Procain, 2-(4'-tert.-Butyl-2',6'-dimethyl-phenyl-methyl)-imidazolin.

Die neuen Kortikoid-21-sulfopropionate und insbesondere deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen zeichnen sich gegenüber den freien 21-Hydroxykortikoiden dadurch aus, daß sie in Wasser gut lösliche Verbindungen sind.

Die Salze der erfindungsgemäßen Kortikoid-21-sulfopropionate haben weiterhin den Vorzug, daß ihre wäßrige Lösungen so stabil sind, daß sie hitzesterilisiert und gelagert werden können und zudem nach der i.-v.-Applikation sehr rasch gespalten werden, wie aus den nachfolgenden Ergebnissen des Endotoxin-Schock-Testes ersichtlich ist.

Zum Endotoxin-Schock-Test wurden jeweils 10 Ratten im Gewicht von 100 bis 120 g adrenalektomiert und erhielten am kommenden Tage unter leichter Ethernarkose 5 µg Endotoxin pro 100 g Körpergewicht intravenös appliziert. Unmittelbar nach dieser Injektion wurde die Kortikoidlösung durch die gleiche Kanüle appliziert. Es wurde die Anzahl der Tiere bestimmt, die diese Behandlung 24 Stunden lang überlebten.

## Ergebnisse des Endotoxin-Schock-Testes

Nr.	Substanz	Dosis in mg/kg Tier	Zahl der überleben- den Tiere
<b>A) Derivate des Dexamethasons</b>			
	(=9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-tri-hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion)		
1)	Dexamethason-21-hemisulfat-		
	Natrium	0,03	0
		0,3	1
2)	Dexamethason-21-o-sulfo-benzoat-Natrium	0,03	2
		0,3	8
3)	Dexamethason-21-(3-sulfo-propionat)-Natrium	0,03	10
		0,3	10
<b>B) Derivate des Methylprednisolons</b>			
	(=11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion)		
4)	Methylprednisolon-21-hemiscinat-Natrium	0,1	3
		1,0	9
5)	Methylprednisolon-21-m-sulfo-benzoat-Natrium	0,1	0
		1,0	4
6)	Methylprednisolon-21-(3-sulfopropionat)-natrium	0,1	5
		1,0	9

215930

- 10 -

56 049 12

Nr.	Substanz	Dosis in mg/kg Tier	Zahl der überlebenden Tiere
-----	----------	---------------------	-----------------------------

C) Derivate des Diflucortolons

(=6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-11 $\beta$ ,21-di-hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion)

7)	Diflucortolon-21-hemisulfat-Natrium	0,003 0,03	0 0
8)	Diflucortolon-21-(3-sulfopropionat)-Natrium	0,03 0,3	0 10
9)	Diflucortolon-21-(3-sulfopropionat)-Kalium	0,03 0,3	0 10

D) Derivate des Triamcinolon-acetonids (=9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-di-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropyliden-dioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion)

10)	Triamcinolonacetonid-21-phosphat-Natrium	0,03 0,3	0 7
11)	Triamcinolonacetonid-21-hemisuccinat-Natrium	0,03 0,3	6 9
12)	Triamcinolonacetonid-21-(3-sulfopropionat)-Natrium	0,03 0,3	6 10

- 11 -

Berlin, d. 22.2.1980

56 049 12

Es sei angemerkt, daß die Wasserlöslichkeit insbesondere der Alkalimetallsalze der neuen Kortikoid-21-sulfopropionate oft erstaunlich groß ist. So lösen sich beispielsweise in 1 ml Wasser bei 25 °C:

ca. 350 mg Prednisolon-21-(3-sulfopropionat)-Natrium

ca. 350 mg 6 -Methylprednisolon-21-(3-sulfopropionat)-Natrium

ca. 500 mg Betamethason-2-(3-sulfopropionat)-Natrium oder

ca. 350 mg Diflucortolon-21-(3-sulfopropionat)-Natrium.

Demzufolge eignen sich diese Verbindungen sehr gut zur Herstellung hochdosierter wässriger Injektionslösungen, welche man für die Behandlung lebensbedrohlicher Schockzustände benötigt.

Demgegenüber ist die Wasserlöslichkeit der Natriumsalze von Kortikoid-21-sulfobenzoaten wesentlich geringer. So lösen sich beispielsweise in einem ml Wasser bei 25 °C:

ca. 10 mg Prednisolon-21-(m-sulfobenzoat)-Natrium oder

ca. 3,5 mg Dexamethason-21-(m-sulfobenzoat)-Natrium.

Die Verträglichkeit der neuen Verbindungen hängt im wesentlichen von der Verträglichkeit des daraus systemisch freigesetzten 21-Hydroxykortikoids ab. Die bei der Spaltung freigesetzte 3-Sulfopropionsäure verursacht im angewendeten Dosisbereich keine Nebenwirkungen.

Die neuen Kortikoid-21-sulfopropionate und ihre Salze können in üblicher Weise zu Arzneimittelspezialitäten verarbeitet werden, indem man sie gegebenenfalls mit geeigneten Zusätzen, Trägersubstanzen und Stabilisatoren in die gewünschte Applikationsform: wie Injektionslösungen, Augentropfen, Nasentropfen, Klysmen, Pastillen, Tabletten oder Inhalationslösungen überführt.

Die so erhaltenen Arzneimittelspezialitäten können zur Behandlung solcher Erkrankungen dienen, bei denen üblicherweise eine Therapie mit Kortikoiden zweckmäßig ist. Dies sind beispielsweise:

Schwere allergische Reaktionen, allergischer Schock, akut lebensbedrohliche Zustände, Schock und Kollaps, Status asthmaticus, zerebrales Ödem, Transfusionszwischenfälle, akute Vergiftungen, ausgedehnte Verbrennungen, Qzincke-Ödem, schwere Stoffwechselstörungen, akute schwere Dermatosen, akute Infektionskrankheiten (Zusatztherapie), Pseudokrupp (bei Kindern), frischer Herzinfarkt, Lungenödem durch Inhalation toxischer Substanzen, akute Nebennierensuffizienz, hyperthyreote Krise, Waterhouse-Fridrichsen-Syndrom, Apoplexie. (Intraartikulär): Polyarthritis rheumatica, akute und chronische Bindegewebserkrankungen, Arthrosis deformans, allergische, rheumatologische und dermatologische Erkrankungen, die auf eine orale Kortikoidtherapie ansprechen, kortikoid-empfindliche Entzündungen der Mundschleimhaut, allergische Reaktionen, Lichen, Pemphigoide, entzündliche und allergische Erkrankungen des Auges, Iritis, Iridocyclitis, Konjunktivitis, Blepharitis, Erkrankungen der vorderen Uvea, allergische und chronische Rhinitiden, Rhinitis vasomotorica, nichteitrige Sinusitis, Heuschnupfen und Colitis ulcerosa.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

A. Die Lösung von 4,5 g 3-Sulfopropionsäureanhydrid in 150 ml Methylenchlorid wird mit 4,5 g 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion versetzt und 2 Stunden im Eisbad gerührt. Während dieser Zeit bildet sich ein Niederschlag, der nach dem Abdekantieren der Methylenchloridphase in 100 ml Wasser gelöst wird. Die wäßrige Lösung wird nacheinander mit jeweils 100 ml eines Gemisches aus Methylenchlorid und Isopropylalkohol im Verhältnis (9:1), (8:2), (7:3) und (6:4) ausgeschüttelt. Der Extrakt, der mit dem Gemisch (7:3) erhalten wird, liefert nach dem Eindampfen im Vakuum 4,2 g 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion.

B. 513 mg 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 10 ml destilliertem Wasser gelöst und unter Kontrolle des pH-Wertes mittels Glaselektrode mit wäßriger 0,1 N Natriumhydroxidlösung bis zum pH-Wert von 7,0 titriert. Die Salzlösung wird 3mal mit je 50 ml Diethylether ausgeschüttelt und anschließend im Vakuum bei 0,1 mbar gefriergetrocknet. Man erhält 496 mg Natriumsalz des 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dions in Form eines lockeren weißen Pulvers.  
Schmelzpunkt 190 bis 200 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 94^\circ$  (Methanol).  
UV:  $\epsilon_{242} = 15700$  (Methanol).

Beispiel 2

802 mg 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyl-oxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden mit wäßriger 0,1 N Kaliumhydroxidlösung, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Kaliumsalz überführt. Ausbeute 698 mg. Schmelzpunkt 190 bis 200 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 94^\circ$  (Wasser). UV:  $\epsilon_{242} = 14200$  (Methanol).

Beispiel 3

461 mg 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropio-nyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden mit wäßriger 0,1 N Lithiumhydroxidlösung, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Lithiumsalz überführt. Ausbeute 370 mg. Schmelzpunkt 200 bis 210 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 99^\circ$  (Wasser). UV:  $\epsilon_{243} = 13500$  (Methanol).

Beispiel 4

513 mg 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropio-nyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden mit wäßriger 0,1 N Ammoniumhydroxidlösung, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen in das Ammoniumsalz überführt. Ausbeute 440 mg. Schmelzpunkt 169 bis 176 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 100^\circ$  (Wasser). UV:  $\epsilon_{242} = 14900$  (Methanol).

Beispiel 5

A. 4,5 g 6 $\alpha$ ,9-Difluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A angegebenen Bedingungen, in 6 $\alpha$ ,9-Difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt. Ausbeute 3,32 g (mit Diethylether verrieben).

Schmelzpunkt 222 bis 227 °C (unter Zersetzung).

B. Unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen werden 1,06 g 6 $\alpha$ ,9-Difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 870 mg.

Schmelzpunkt 200 bis 225 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 94^\circ$  (Methanol).

UV:  $\epsilon_{238} = 16000$  (Methanol).

#### Beispiel 6

796 mg 6 $\alpha$ ,9-Difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, mit wässriger 0,1 N Kaliumhydroxidlösung in das Kaliumsalz überführt. Ausbeute 800 mg.

Schmelzpunkt 207 bis 215 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 98^\circ$  (Wasser).

UV:  $\epsilon_{238} = 15900$  (Methanol).

#### Beispiel 7

530 mg 6 $\alpha$ ,9-Difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden mit wässriger 0,1 N Lithiumhydroxidlösung, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Lithiumsalz überführt. Ausbeute 498 mg.

Schmelzpunkt 210 bis 220 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 98^\circ$  (Wasser).

UV:  $\epsilon_{238} = 15400$  (Methanol).

Beispiel 8

638 mg 6 $\alpha$ ,9-Difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfo-propionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden mit wäßriger 1 N Ammoniumhydroxidlösung, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Ammoniumsalz überführt. Ausbeute 578 mg.

Schmelzpunkt 168 bis 184 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 104^\circ$  (Wasser).  
UV:  $\epsilon_{238} = 16000$  (Methanol).

Beispiel 9

531 mg 6 $\alpha$ ,9-Difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfo-propionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden mit wäßriger 0,04 N Calciumhydroxidlösung, unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen, in das Calciumsalz überführt. Ausbeute 456 mg.  $[\alpha]_D^{25} = + 93^\circ$  (Wasser).  
UV:  $\epsilon_{238} = 28200$  (Methanol).

Beispiel 10

A. 4,5 g 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A angegebenen Bedingungen, in 11 $\beta$ ,17-Dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt. Ausbeute 2,28 g.

B. 680 mg 11 $\beta$ ,17-Dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 500 mg.

Schmelzpunkt 180 bis 200 °C (unter Zersetzung)  $[\alpha]_D^{25} = + 79^\circ$  (Methanol). UV:  $\epsilon_{243} = 10600$  (Methanol).

Beispiel 11

A. 1,0 g 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 11 $\beta$ ,17-Dihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt. Ausbeute 600 mg.

B. 580 mg 11 $\beta$ ,17-Dihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 470 mg.

Schmelzpunkt 206 bis 224 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 87^\circ$  (Wasser).

UV:  $\epsilon_{243} = 13100$  (Methanol).

Beispiel 12

A. 3,0 g 9-Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 9-Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt. Ausbeute 2,1 g.

B. 742 mg 9-Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 704 mg.

Schmelzpunkt 238 bis 243 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 93^\circ$  (Wasser).

UV:  $\epsilon_{238} = 14100$  (Methanol).

Beispiel 13

A. 2,5 g 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 9-Fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt. Ausbeute 992 mg.

B. 950 mg 9-Fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 690 mg.

Schmelzpunkt 215 bis 230 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 81^\circ$  (Wasser).

UV:  $\epsilon_{235} = 14200$  (Methanol).

Beispiel 14

A. 2,5 g 9-Chlor-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 9-Chlor-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt. Ausbeute 1,96 g (nach dem Verreiben mit Diethylether).

B. 547 mg 9-Chlor-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 508 mg.

Schmelzpunkt 201 bis 230 °C (unter Zersetzung)

$[\alpha]_D^{25} = + 122^\circ$  (Wasser).

UV:  $\epsilon_{237} = 15000$  (Methanol).

Beispiel 15

A. 1,1 g 9-Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 9-Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt.  
Ausbeute 460 mg.

B. 460 mg 9-Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 427 mg.

Schmelzpunkt 189 bis 200 °C.  $[\underline{\alpha}]_D^{25} = + 103^\circ$  (Wasser).  
UV:  $\epsilon_{239} = 14300$  (Methanol).

Beispiel 16

A. 2,0 g 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 9-Fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt. Ausbeute 970 mg.

B. 970 mg 9-Fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 742 mg.

Schmelzpunkt 205 bis 220 °C.  $[\underline{\alpha}]_D^{25} = + 82^\circ$  (Wasser).  
UV:  $\epsilon_{238} = 13200$  (Methanol).

Beispiel 17

- A. 2,0 g 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 11 $\beta$ ,17-Dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-4-pregnen-3,20-dion überführt. Ausbeute 520 mg.
- B. 520 mg 11 $\beta$ ,17-Dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-4-pregnen-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 382 mg.

Schmelzpunkt 192 bis 210 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 123^\circ$  (Wasser).  
UV:  $\epsilon_{243} = 14400$  (Methanol).

Beispiel 18

- A. 1,0 g 9-Fluor-11 $\beta$ ,17-trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 9-Fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-4-pregnen-3,20-dion überführt. Ausbeute 900 mg.
- B. 900 mg 9-Fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-4-pregnen-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 610 mg.
- Schmelzpunkt 205 bis 225 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 109^\circ$  (Wasser).  
UV:  $\epsilon_{239} = 14300$  (Methanol).

Beispiel 19

- A. 2,5 g 9-Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-17-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 9-Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-17-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt. Ausbeute 2,37 g.
- B. 890 mg 9-Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-17-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 550 mg.  
 Schmelzpunkt 190 bis 198 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 81^\circ$  (Wasser).  
 UV:  $\epsilon_{239} = 14600$  (Methanol).

Beispiel 20

- 1,4 g 9-Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-17-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden mit wässriger 0,1 N Kaliumhydroxidlösung, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Kaliumsalz überführt. Ausbeute 960 mg.  
 Schmelzpunkt 196 bis 200 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 78^\circ$  (Wasser).  
 UV:  $\epsilon_{240} = 14900$  (Methanol).

Beispiel 21

- A. 1,9 g 17-Butyryloxy-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-4-pregn-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 17-Butyryloxy-11 $\beta$ -hydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-4-pregn-3,20-dion überführt. Ausbeute 600 mg.

B. 500 mg 17-Butyryloxy-11 $\beta$ -hydroxy-21-(3-sulfopropionyl-oxy)-4-pregnien-3,20-dion werden, unter den in Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt.

Ausbeute 300 mg.

Schmelzpunkt 230 bis 253.°C (unter Zersetzung).

$[\alpha]_D^{25} = + 68^\circ$  (Wasser).

UV:  $\epsilon_{239} = 15800$  (Methanol).

### Beispiel 22

A. 1,0 g 6  $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A angegebenen Bedingungen, in 6  $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -17-dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt.

Ausbeute 590 mg.

B. 500 mg 6  $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt.

Ausbeute 450 mg.

Schmelzpunkt 230 bis 278.°C (unter Zersetzung).

$[\alpha]_D^{25} = + 91^\circ$  (Wasser).

UV:  $\epsilon_{240} = 13800$  (Methanol).

### Beispiel 23

A. 490 mg 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A angegebenen Bedingungen, in 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt. Ausbeute 290 mg.

B. 290 mg 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 250 mg. Schmelzpunkt 220 bis 274 °C (unter Zersetzung).  $[\alpha]_D^{25} = + 92^\circ$  (Methanol). UV:  $\epsilon_{244} = 10700$  (Methanol).

Beispiel 24

A. 495 mg 9-Fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A angegebenen Bedingungen, in 9-Fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-D-homo-1,4-pregna-dien-3,20-dion überführt. Ausbeute 440 mg.

B. 440 mg 9-Fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-21-(3-sulfopropionyl-oxy)-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 370 mg. Schmelzpunkt 235 bis 283 °C (unter Zersetzung).  $[\alpha]_D^{25} = + 91^\circ$  (Methanol). UV:  $\epsilon_{240} = 13400$  (Methanol).

Beispiel 25

A. 500 mg 6-Chlor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-1,4,6-pregnatrien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen, in 6-Chlor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4,6-pregnatrien-3,20-dion überführt. Ausbeute 380 mg.

B. 380 mg 6-Chlor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-21-(3-sulfopropionyl-oxy)-1,4,6-pregnatrien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 350 mg.

Schmelzpunkt 190 bis 240 °C (unter Zersetzung)

$[\alpha]_D^{25} = +48^\circ$  (Methanol).

UV:  $\epsilon_{227} = 9100$ ,  $\epsilon_{255} = 8100$ ,  $\epsilon_{298} = 8000$  (Methanol).

#### Beispiel 26

A. Eine Lösung von 10 g 6-Chlor-17-hydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylene-4,6-pregnadien-3,20-dion in 75 ml Methanol und 75 ml Tetrahydrofuran wird mit 15 g Calciumoxid und 500 mg Azoisobutyronitril versetzt. Man tropft einige ml einer Lösung von 10 g Jod in 50 ml Tetrahydrofuran und 30 ml Methanol hinzu. Nach einer Induktionszeit von 60 Minuten entfärbt sich die Lösung, die restliche Jodlösung wird innerhalb 8 Stunden eingetropt. Das Reaktionsgemisch wird mit 500 ml Dichlormethan verdünnt, das Calciumoxid wird abfiltriert und das Filtrat mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei 35 °C im Vakuum eingeengt. Man erhält 13 g 6-Chlor-17-hydroxy-21-jod-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylene-4,6-pregnadien-3,20-dion. Dieses wird in 130 ml Aceton und 45 ml Essigsäure gelöst, mit 69 ml Triethylamin versetzt und 90 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird in Eiswasser eingerührt, der entstehende Niederschlag isoliert und an Kieselgel chromatographiert. Mit 16 bis 20 % Aceton-Pentan erhält man 6,1 g 21-Acetoxy-6-chlor-17-hydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylene-4,6-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 224 °C.

B. Ein 2-l-Erlenmeyerkolben, der 500 ml einer 30 Minuten bei 120 °C im Autoklaven sterilisierten Nährösung aus 1 % Cornsteep liquor, 1 % Sojapuder und 0,005 % Sojaöl, eingestellt auf pH 6,2, enthält, wird mit einer Lyophilikultur von Curvularia lunata (NRRL 2380) beimpft und 72 Stunden bei 30 °C auf einem Rotationsschüttler geschüttelt. Mit dieser Vorkultur wird dann ein 20-l-Fermenter beimpft, der 15 l eines bei 121 °C und 1,1 atü sterilisierten Mediums aus 1 % Cornsteep liquor, 0,5 % Stärkezucker und 0,005 % Sojaöl, eingestellt auf pH 6,2, enthält. Unter Zugabe von Silicon SH als Antischaummittel wird bei 29 °C unter Belüftung (10 l/Min.) 0,7 atü Druck und Rühren (220 U/Min.) 24 Stunden germiniert. 1 Liter der Kulturbrühe wird unter sterilen Bedingungen in 14 l eines wie oben sterilisierten Mediums aus 1 % Cornsteep liquor, 1,25 % Sojapuder und 0,005 % Sojaöl überführt und unter gleichen Bedingungen angezüchtet. Nach 12 Stunden wird eine Lösung von 15 g 21-Acetoxy-6-chlor-17-hydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion in 150 ml Dimethylformamid zugegeben und weiter gerührt und belüftet. Nach 26 Stunden Kontaktzeit wird der Fermenterinhalt zweimal mit je 10 l Methylisobutylketon ausgerührt und die vereinigten Extrakte bei 50 °C Badtemperatur im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen, das nicht gelöste Siliconöl abgetrennt, die Lösung mit A-Kohle behandelt und nach dem Konzentrieren zur Kristallisation gebracht. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wurde zur weiteren Reinigung über eine Kieselgelsäule mittels eines Methylenchlorid-Aceton-Gradienten chromatographiert und danach aus Aceton-Methanol umkristallisiert. Das reine 6-Chlor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion (8,1 g) schmilzt bei 271 bis 272 °C.  $[\alpha]_D^{25} = + 273^\circ$  (Methanol). UV:  $\epsilon_{283} = 17300$  (Methanol).

C. 1,09 g 6-Chlor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-A angegebenen Bedingungen, in 6-Chlor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen-21-(3-sulfopropionyloxy)-4,6-pregnadien-3,20-dion überführt. Ausbeute 620 mg.

D. 620 mg 6-Chlor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen-21-(3-sulfopropionyloxy)-4,6-pregnadien-3,20-dion werden, unter den im Beispiel 1-B angegebenen Bedingungen, in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 260 mg. Schmelzpunkt 238 bis 281 °C (unter Zersetzung).  $[\alpha]_D^{25} = + 194^\circ$  (Methanol). UV:  $\epsilon_{283} = 14000$  (Methanol).

#### Galenische Zubereitungen

##### Beispiel 1

###### Zusammensetzung von Augentropfen:

100 mg 9-Fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion-Natrium,  
2 mg Benzalkoniumchlorid und  
700 mg Natriumchlorid werden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird sterilisiert und unter aseptischen Bedingungen abgefüllt.

##### Beispiel 2

###### Zusammensetzung von Ohrentropfen:

0,2 g 6 $\alpha$ ,9-Difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion-Natrium,  
1,5 g Chloramphenicol,  
98,3 g Propan-1,2-diol.

Beispiel 3

Zusammensetzung von Nasentropfen:

25 mg 9-Fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion-Natrium und 50 mg Oxymetazolin-Hydrochlorid werden in 100 ml Aqua bidestillata gelöst. Die Lösung wird sterilisiert und unter aseptischen Bedingungen abgefüllt.

Beispiel 4

Lösungen zur intravenösen Injektion:

A. 10,0 g 11 $\beta$ ,17-Dihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion-Natrium werden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird klar filtriert und in Ampullen abgefüllt. Die verschlossenen Ampullen werden 30 Minuten in gespanntem Wasserdampf auf 115 °C erhitzt.

B. 5,0 g 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion-Kalium werden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird, wie vorstehend beschrieben, abgefüllt und sterilisiert.

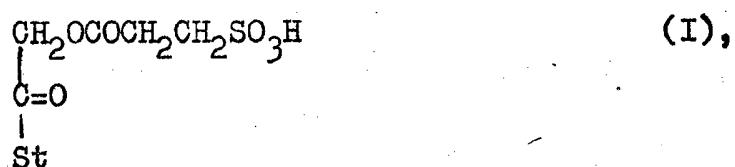
Beispiel 5

Zusammensetzung einer Tablette zur oralen Applikation:

5,00 mg 11 $\beta$ ,17-Dihydroxy-21-(3-sulfopropionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion-Natrium,  
71,47 mg Maisstärke, DAB 7  
36,00 mg Lactose, DAB 7  
6,00 mg Talkum, DAB 7  
1,50 mg Gelatine, weiß, DAB 7  
0,02 mg p-Hydroxybenzoësäuremethylester, DAB 7.  
0,01 mg p-Hydroxybenzoësäurepropylester, DAB 7.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionate der allgemeinen Formel I



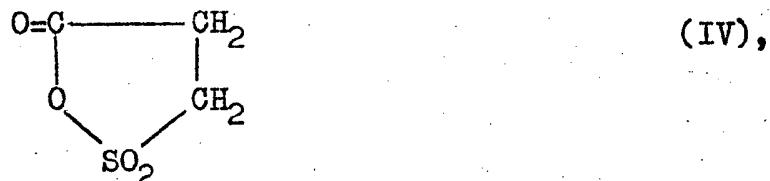
worin

St der Steroidkern eines antiinflammatorisch wirksamen Kortikoides bedeutet und deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Kortikoid der allgemeinen Formel III



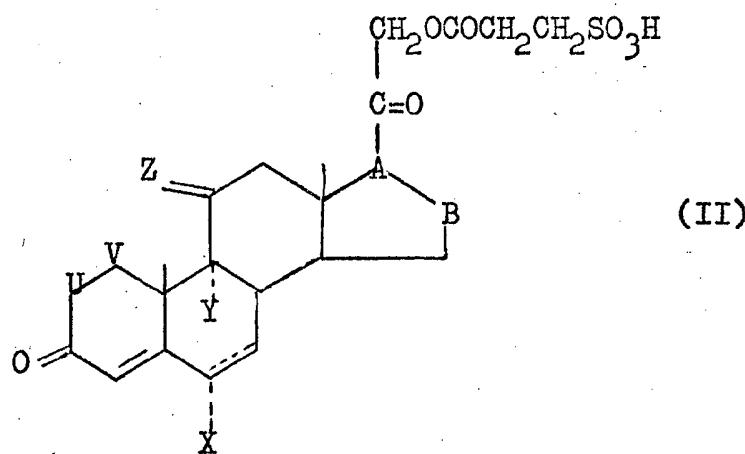
worin

St die obengenannte Bedeutung besitzt, mit 3-Sulfopropionsäureanhydrid der Formel IV



umsetzt und die erhaltenen Kortikoid-21-sulfopropionate gegebenenfalls mit physiologisch unbedenklichen Basen in ihre Salze überführt.

2. Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Verbindungen der allgemeinen Formel II



hergestellt werden,

worin

.... eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung

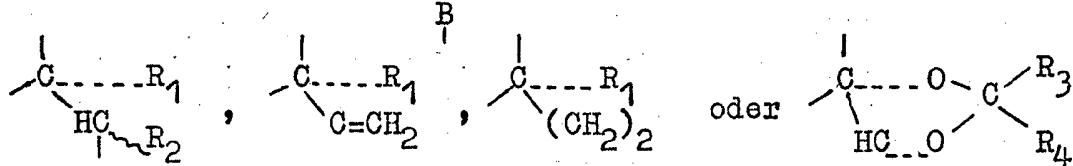
X ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Fluoratom oder eine Methylgruppe,

Y ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder ein Chloratom,

Z eine Oxogruppe oder ein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom und eine  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe

-U-V- die Gruppierungen  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}=\text{CH}-$  oder

$-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{CH}-$  und  $-\text{A}-$  die Gruppierungen

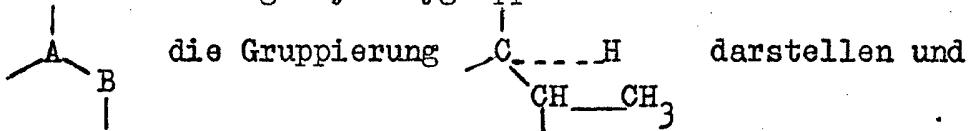


mit R<sub>1</sub> in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Hydroxygruppe oder einer 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthaltenden Acyloxygruppe,

R<sub>2</sub> in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Methylgruppe und

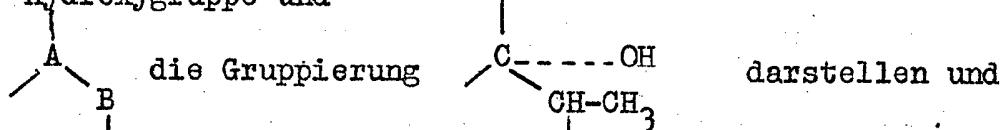
R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> in der Bedeutung einer 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkylgruppe darstellen und deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen.

3. Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten der allgemeinen Formel II gemäß Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß .... eine Doppelbindung, X ein Fluoratom, Y ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder ein Chloratom, Z ein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom und eine  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe und



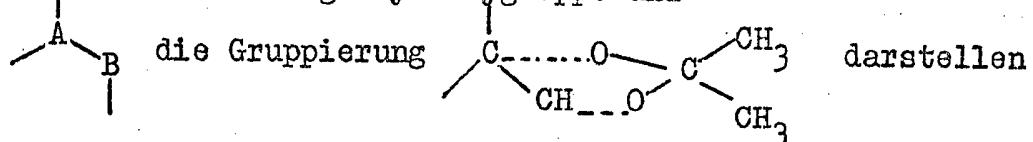
deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen.

4. Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten der allgemeinen Formel II gemäß Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß .... eine Doppelbindung, X ein Wasserstoffatom, Y ein Fluoratom oder ein Chloratom, Z ein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom und eine  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe und



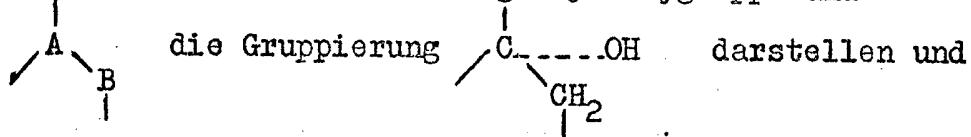
deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen.

5. Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten der allgemeinen Formel II gemäß Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß .... eine Doppelbindung, X ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom, Y ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom, Z ein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom und eine  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe und



und deren Salze mit physiologisch unbedenklichen Basen.

6. Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten der allgemeinen Formel II gemäß Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß .... eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung, X ein Wasserstoffatom oder eine Methylengruppe, Y ein Wasserstoffatom, Z ein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom und eine  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe und



deren Salze mit unbedenklichen Basen.

7. Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten der allgemeinen Formel II gemäß Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß -A-B- die Gruppierung



8. Verfahren zur Herstellung von Kortikoid-21-sulfopropionaten, gekennzeichnet dadurch, daß Lithium-, Natrium, Kalium-, Calcium- und Ammoniumsalze von Kortikoid-21-sulfopropionaten der allgemeinen Formel I und II gemäß Punkt 1 bis 6 hergestellt werden.