

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 13618

(54) Héli-isters du cholestérol utilisables en médecine et leur procédé de fabrication.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 J 9/00; A 61 K 31/575.

(22) Date de dépôt..... 19 juin 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 20 juin 1979, n° 76767/69.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 2 du 9-1-1981.

(71) Déposant : Société dite : THE GREEN CROSS CORPORATION, résidant au Japon.

(72) Invention de : Yoshio Arakawa, Atuyuki Takanabe, Yahiro Uemura, Satoshi Funakoshi et
Daisuke Satoh.

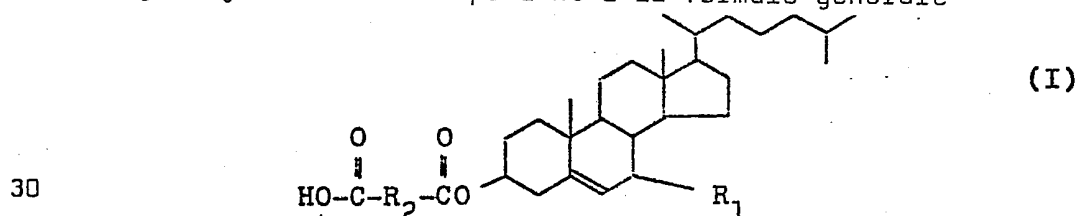
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Société de protection des inventions,
25, rue de Ponthieu, 75008 Paris.

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés du cholestérol, et plus particulièrement à de nouveaux héli-esters de diacides organiques du 7-céto-cholestérol et du 7-hydroxycholestérol, à leurs sels
 5 physiologiquement acceptables, et à un procédé pour les fabriquer.

La demanderesse a trouvé précédemment que certaines substances à action immunosuppressive isolées à partir de la pête IV-1 de sérum humain de Cohn sont
 10 identiques au 7-cétocholestérol et au 7-hydroxycholestérol ; à la suite d'essais pharmacologiques sur ces composés, elle a trouvé en outre qu'ils sont efficaces comme agents immunosuppresseurs, et aussi comme agents thérapeutiques anti-inflammatoires (demande de brevet
 15 japonais n° 104 735/1978 de Kokai).

Compte tenu de la faible solubilité dans l'eau du 7-cétocholestérol et du 7-hydroxycholestérol, qui sont des médicaments extrêmement intéressants à étudier du point de vue de la technique de préparation pharmaceutique, la demanderesse a consacré des recherches
 20 poussées au développement de dérivés de ceux-ci présentant une meilleure solubilité dans l'eau. Elle a réussi à préparer de nouveaux composés, des héli-esters de diacides organiques du 7-cétocholestérol et du
 25 7-hydroxycholestérol répondant à la formule générale



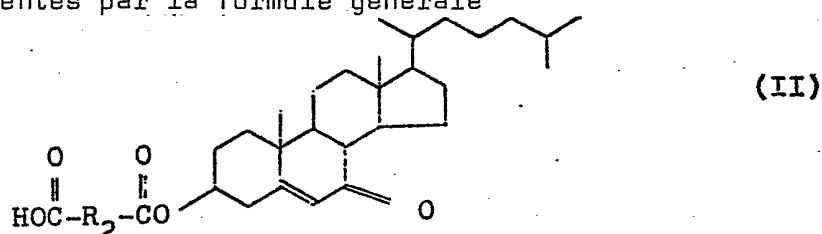
(dans laquelle R_1 désigne =O ou -OH et R_2 est un groupe alkylène ou un groupe Phénylène), et leurs sels physiologiquement acceptables.

35 Un des buts de l'invention est de fournir de

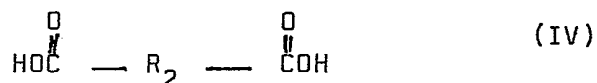
nouveaux hémi-esters de diacides organiques du 7-céto-cholestérol et du 7-hydroxycholestérol et leurs sels physiologiquement acceptables, ainsi qu'un procédé pour les préparer.

D'autres buts et avantages de l'invention ressortiront de la description ci-après.

Conformément au procédé de l'invention, les hémi-esters de diacides organiques du 7-cétocholestérol représentés par la formule générale



(dans laquelle R_2 a la même signification que ci-dessus) peuvent se préparer par estérification partielle du 7-cétocholestérol avec des dérivés réactifs des diacides organiques correspondant à la formule générale



(dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus) tels que l'acide succinique, l'acide adipique, l'acide glutarique, l'acide phtalique, etc... en présence d'une amine tertiaire telle que la pyridine, la triéthylamine, la diméthylaniline, etc...

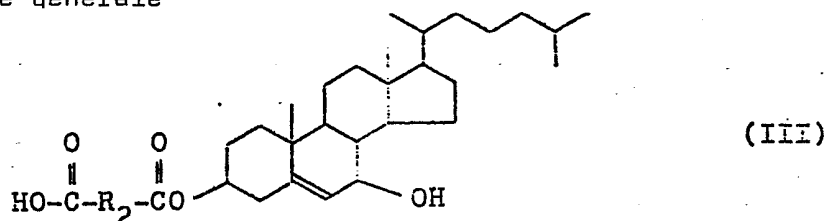
Ces dérivés réactifs de diacides organiques sont par exemple des anhydrides d'acides et des halogénures d'acide, et on en utilise en général 1,0 à 3,0 moles par mole de 7-cétocholestérol.

La température de réaction est habituellement de 60 à 150 C.

Les hémi-esters de diacides organiques du 7-cétocholestérol peuvent aussi se préparer en oxydant, par un agent oxydant du groupe de l'acide chromique, l'hémi-ester de diacide organique du cholestérol pouvant

être obtenu en faisant réagir un composé analogue au cholestérol avec des dérivés réactifs des diacides correspondants répondant à la formule (IV). Cet agent oxydant du groupe de l'acide chromique est par exemple l'acide chromique anhydre, le chromate de t-butyle, ou un bichromate tel que le bichromate de potassium ou le bichromate de sodium. La quantité de celui-ci à utiliser est habituellement de 3,0 à 15 moles par mole de l'hémi-ester de diacide organique du cholestérol. On effectue la réaction dans un solvant, par exemple un acide organique tel que l'acide acétique, l'acide propionique ou l'anhydride acétique, ou un solvant inerte tel que le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le dichlorure de méthylène, le benzène etc... qui contient l'acide organique ci-dessus. La température de réaction est généralement de 30 à 100°C, mais elle dépend de l'agent oxydant utilisé. Par exemple, lorsqu'on utilise du chromate de t-butyle, c'est le point d'ébullition du solvant utilisé et dans le cas de l'acide chromique anhydre ou d'un sel de l'acide bichromique, elle sera de 40 à 70°C.

On peut aussi préparer les hémi-esters de diacides organiques du 7-hydroxycholestérol répondant à la formule générale



30 (dans laquelle R_2 est tel qu'indiqué ci-dessus) en soumettant les hémi-esters de diacides organiques correspondants du 7-cétocholestérol ou de ses sels à une réduction par un hydrure métallique complexe tel que le borohydrure de sodium, le borohydrure de potassium, ou l'hydrure de lithium et d'aluminium, dans un solvant tel que l'eau,

35

le méthanol, l'éthanol, le dioxane, le tétrahydrofurane etc... La quantité d'hydruure métallique complexe à utiliser est de 1,0 à 10,0 moles par mole de l'hémi-ester de diacide organique du 7-cétocholestérol. Aucune restriction particulière n'est imposée à la température de réaction, mais on effectue généralement la réaction en refroidissant à 0°C ou jusqu'à la température ambiante.

Les hémi-esters de diacides organiques du 7-cétocholestérol et du 7-hydroxycholestérol ainsi obtenus peuvent si nécessaire être transformés aisément de la manière habituelle en leurs sels physiologiquement acceptables, par exemple des sels alcalins tels que les sels de potassium et de sodium, des sels alcalino-terreux tels que les sels de calcium, des sels d'ammonium, et des sels de bases organiques comme la triéthylamine, la triéthanolamine etc... Tous ces composés sont nouveaux et n'ont pas été décrits dans la littérature, ils présentent des effets remarquables comme immunosuppresseurs en particulier dans l'immunosuppression avec intervention des cellules et comme anti-inflammatoires. En outre, ils sont solubles dans l'eau, de sorte qu'ils sont très utiles comme médicaments.

On donnera ci-dessous des résultats expérimentaux sur l'utilité des composés de l'invention.

(1) Action immunosuppressive (expériences in vitro).

Les composés ont été soumis par la méthode PHA de Cooperband et al. (The Journal of Immunology, 109, (1), 154, (1972) à un essai de concentration inhibitrice à 50% de la réaction PHA. Le tableau 1 donne les résultats obtenus. L'effet de l'IRA (α -globuline immunorégulatrice) obtenue par la méthode d'Occhino et al. (The Journal of Immunology, 110, (3), 685 (1973) a été également présenté à titre de comparaison. Parmi ces composés, ceux présents sous la forme ester ont été utilisés en émulsion, en

utilisant comme surfactif un copolymère de polyoxyéthylène-polyoxypropylène ayant une masse moléculaire de 8350, et ceux se présentant sous forme de sels ont été utilisés sous forme de solutions aqueuses.

5

Tableau 1
Effet immunosuppresseur

	:		:	Concentration :
10	:	Echantillon d'essai	:	pour une :
	:		:	inhibition de :
	:		:	50% ($\mu\text{g/ml}$) :
	:		:	-----:
	:	succinate acide de 7-cétocholestéryle	:	4 :
15	:	phtalate acide de 7-cétocholestéryle	:	4 :
	:	succinate de sodium et de 7-cétocholes-	:	:
	:	téryle	:	4 :
	:	succinate d'ammonium et de 7-cétocho-	:	:
	:	lestéryle	:	4 :
20	:	succinate acide de 7-hydroxycholestéryle:	:	3 :
	:	succinate de sodium et de 7-hydroxycho-	:	:
	:	lestéryle	:	3 :
	:	phtalate acide de 7 β -hydroxycholesté-	:	:
	:	ryle	:	3 :
25	:	phtalate de sodium et de 7 β -hydroxycho-	:	:
	:	lestéryle	:	4 :
	:	IRA (échantillon comparatif)	:	20 :
	:		:	-----:

(2) Action immunosuppressive (expérience in vivo)

30

Des expériences sur l'animal ont été effectuées avec les composés de l'invention.

A 25 souris, réparties en 5 groupes de 5 souris, chacun, on a administré par injection intraveineuse les échantillons, parmi lesquels un témoin, pendant 20 jours consécutifs, de la manière suivante, pour examiner l'ef-

35

fet de chaque échantillon sur un essai de transplantation de peau :

Groupe 1, succinate acide de 7-hydroxycholestéryle (8 mg/kg/jour);

5 Groupe 2, succinate acide de 7-cétocholestéryle (10 mg/kg/jour);

Groupe 3, succinate de sodium et de 7-hydroxycholestéryle (8 mg/kg/jour);

10 Groupe 4, succinate de sodium et de 7-cétocholestéryle (10 mg/kg/jour);

Groupe 5, solution aqueuse physiologique de chlorure de sodium comme témoin.

15 Les échantillons d'esters ont été appliqués sous forme d'émulsion en utilisant le surfactif indiqué ci-dessus, et les échantillons de sels ont été appliqués tels quels, directement dissous dans l'eau. Chaque échantillon a été rendu physiologiquement isotonique avec une concentration finale de 3% en poids. Chaque échantillon a été administré une fois 24 heures avant
20 le début des essais de transplantation et par la suite une fois par jour pendant 20 jours.

D'après l'observation de la surface au bout de 20 jours, les groupes soumis à l'administration des composés de l'invention présentaient des taux de survie
25 de la greffe d'environ 80 à 90% contre 0% dans le cas du témoin. Ces résultats montrent l'efficacité pharmacologique des composés de l'invention comme agents immunosuppresseurs.

(3) Action anti-inflammatoire

30 On a administré par voie intrapéritonéale chacun des dérivés du 7-hydroxycholestérol et du 7-cétocholestérol du tableau 2 à des rats (5 par groupe) à la dose de 50 mg/kg (solution aqueuse physiologiquement isotonique à 2,0% en poids). Une heure après l'administration, on a
35 inoculé par voie sous-cutanée à chaque rat 0,05 ml d'une

solution aqueuse de carraghénine à 12%, en tant que substance provoquant l'inflammation, dans la pulpe de la patte arrière.

Quatre heures après l'inoculation de carraghénine, on a mesuré la taille de l'oedème provoqué sur la pulpe de la patte au moyen d'un appareil de mesure différentielle du volume et on l'a comparée avec celle mesurée pour le groupe témoin ayant reçu une solution de sérum physiologique.

Le tableau 2 donne les résultats obtenus. Les échantillons d'esters administrés étaient sous la forme d'une émulsion utilisant comme surfactif un phospholipide, et les échantillons de sels étaient sous la forme d'une solution physiologiquement isotonique.

Tableau 2
Effet anti-inflammatoire

	:	:	Taux de	:
	:	Echantillon d'essai	:	gonflement de
20	:	:	:	l'oedème (%)
	:	-----	:	-----
	:	témoin	:	:
	:	succinate acide de 7-cétocholestéryle	:	82
	:	phtalate acide de 7-cétocholestéryle	:	30
25	:	succinate de sodium et de 7-cétocho-	:	:
	:	lestéryle	:	28
	:	succinate d'ammonium et de 7-cétocho-	:	:
	:	lestéryle	:	30
	:	succinate acide de 7-hydroxycholesté-	:	:
30	:	ryle	:	30
	:	succinate de sodium et de 7-hydroxycho-	:	:
	:	lestéryle	:	29
	:	phtalate acide de 7 β -hydroxycholesté-	:	:
	:	ryle	:	28
35	:	phtalate de sodium et de 7 β -hydroxycho-	:	:
	:	lestéryle	:	30
	:	phtalate de sodium et 7 β -hydroxycholes-	:	31
	:	téryle	:	:

(4) Quantité et mode d'administration

Pour l'administration thérapeutique, on préfère que les composés répondant à la formule générale (I) de l'invention qui ont fait l'objet d'expériences sur les animaux pour déterminer la dose efficace à 50% dans l'activité immunosuppressive et dans l'activité anti-inflammatoire, soient sous forme de préparations injectables. La dose appropriée de ceux-ci par injection est de 10 à 1 000 mg de quantité totale /kg. Ces composés sont également efficaces par administration externe et orale, mais dans ces cas, les doses sont de 40 à 2 000 mg de quantité totale /kg. En administration externe, la dose totale peut être faible car ils agissent localement.

Pour l'injection, les composés de l'invention sont de préférence utilisés sous forme de solution aqueuse à 0,1-1%, et dans le cas du type ester, les composés sont utilisés sous la forme d'une dispersion aqueuse physiologiquement isotonique émulsionnée au moyen d'un surfactif approprié.

Lorsque l'administration est effectuée sous forme de solution aqueuse, l'addition d'un stabilisant pour stéroïdes connu (par ex. l'albumine) est très avantageuse. Il suffit d'en ajouter 0,1 à 5% en poids dans la solution aqueuse.

En outre, l'addition de propylène glycol, de polyéthylène glycol ou de glycérol comme adjuvant de solubilisation est avantageuse. Il suffit d'en ajouter 0,1 à 8,0% en poids à la solution aqueuse.

Pour l'administration par voie orale, les composés de l'invention peuvent être transformés en comprimés ou en préparations liquides pour l'administration orale de la manière connue des spécialistes.

Pour l'administration externe, ils peuvent être transformés en onguent de la manière familière aux spécialistes. Cette voie d'administration est très efficace,

car la préparation agit directement sur la région affectée.

(5) Essai de toxicité aigüe

Des essais de toxicité aigüe ont été effectués sur des rats (5 par groupe, pesant 200 g environ) sur le succinate acide de 7-cétocholestéryle, le phtalate acide de 7-cétocholestéryle, le succinate de sodium et de 7-cétocholestéryle, le succinate d'ammonium et de 7-cétocholestéryle, le succinate acide de 7-hydroxycholestéryle, le phtalate acide de 7 β -hydroxycholestéryle, le succinate de sodium et de 7-hydroxycholestéryle et le phtalate de sodium et de 7 β -hydroxycholestéryle . Chacun des composés du type sel a été mis sous forme de solution aqueuse physiologiquement isotonique, et chacun des composés du type ester a été dispersé avec un surfactif et par traitement par ultrasons pour avoir une dispersion uniforme. Puis chacun d'eux a été administré par voie intrapéritonéale à raison de 250 mg/kg, 500 mg/kg, 750 mg/kg, ou 1 000 mg/kg. Au bout de 5 jours d'observation, aucun des rats n'est mort.

Comme il a été indiqué ci-dessus, les composés de l'invention n'ont pratiquement aucune toxicité et aucune propriété antigène, de sorte qu'ils constituent d'excellents agents immunosuppresseurs ou anti-inflammatoires.

Le procédé de préparation des composés de l'invention est illustré par les exemples suivants.

Exemple 1

Dans 50 ml de pyridine, on dissout 5 g de 7-cétocholestérol et on y ajoute 1,8 g d'anhydride succinique. On chauffe le mélange à 90°C pendant 8 heures et on le laisse reposer une nuit à la température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau glacée, on l'acidifie par l'acide chlorhydrique, on filtre les cristaux qui se séparent, on les dissout dans de l'éthanol, on les décolore par addition de charbon actif, puis

on les filtre. On ajoute de l'eau au filtrat et on filtre les cristaux qui se séparent. On les fait recristalliser dans de l'éthanol aqueux, et l'on obtient du succinate acide de 7-cétocholestéryle sous forme de cristaux en écailles, $Pf = 187,5-189,5^{\circ}C$.

Analyse élémentaire : $C_{31} H_{48} O_5$

calculé (%) : C, 74, 36; H, 9, 66

trouvé (%) : C, 74, 54; H, 9, 59

Maxima d'absorption IR (comprimé de KBr)

1735, 1705, 1670, 1170 cm^{-1}

Exemple 2

Dans 50 ml de pyridine, on dissout 5 g de 7-cétocholestérol et on y ajoute 2,7 g d'anhydride phtalique. On traite le mélange de la même manière qu'à l'exemple 1, et l'on obtient 5,8 g de phtalate acide de 7-cétocholestéryle, $Pf = 168,5-171,0^{\circ}C$.

Analyse élémentaire : $C_{35} H_{48} O_5$

calculé (%) : C, 76, 61; H, 8,82

trouvé (%) : C, 76, 80; H, 8,79

Maxima d'absorption infra-rouge (comprimé de KBr) :

1735, 1705, 1670, 1170 cm^{-1}

Exemple 3

Dans 22 ml de méthanol, on met en suspension 733 mg de succinate acide de 7-cétocholestéryle et on y ajoute 3,38 ml de solution de méthylate de sodium à 1% dans du méthanol en agitant à la température ambiante. On poursuit l'agitation pendant 20 minutes à la température ambiante. Lorsque la réaction est terminée, on chasse le méthanol par distillation sous pression réduite et l'on obtient 718 mg de succinate de sodium et de 7-cétocholestéryle sous la forme d'une poudre blanche.

Exemple 4

On met en suspension dans 5 ml de méthanol 100 mg de succinate acide de 7-cétocholestéryle et on y ajoute

en agitant 1,6 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 0,5% dans du méthanol. On traite ensuite le mélange de la même manière qu'à l'exemple 3, et l'on obtient 100 mg de succinate de 7-cétocholestéryle sous la forme d'une poudre blanche.

Exemple 5

Dans 5 ml de méthanol, on met en suspension 100 mg de succinate acide de 7-cétocholestéryle et on y introduit de l'ammoniac sec en agitant, jusqu'à saturation. Puis on traite le mélange réactionnel de la même manière qu'à l'exemple 3, et l'on obtient 98 mg de succinate d'ammonium et de 7-cétocholestéryle sous la forme d'une poudre blanche.

Exemple 6

Dans 10 ml de tétrachlorure de carbone, on dissout 2,0 g de succinate acide de cholestéryle en agitant énergiquement la solution à 80°C, et on ajoute progressivement, goutte à goutte, un mélange de chromate de t-butyle (9 fois en moles), 20 ml de tétrachlorure de carbone, 6 ml d'acide acétique et 3 ml d'anhydride acétique. Au bout de 10 heures d'agitation énergique à 80°C, on laisse reposer le mélange réactionnel 1 nuit à la température ambiante. Puis on ajoute progressivement au mélange réactionnel, tout en agitant et en refroidissant à la glace, 45 ml de solution aqueuse d'acide oxalique à 10%, puis 1,5 g d'acide oxalique, et on poursuit l'agitation en refroidissant à la glace pendant 2 heures, puis à la température ambiante pendant 2 heures. On sépare ensuite la couche de tétrachlorure de carbone, on la combine avec la solution d'extrait obtenue en extrayant 3 fois la couche d'eau avec à chaque fois 10 ml de tétrachlorure de carbone, on la lave à l'eau, on la déshydrate sur sulfate de sodium anhydre, puis on la distille pour éliminer le tétrachlorure de carbone. On fait recristalliser le résidu obtenu dans de l'éthanol

aqueux et l'on obtient 830 mg de succinate acide de 7-cétocholestéryle. Le spectre d'absorption infra-rouge de ce produit correspond à celui du composé obtenu à l'exemple 1.

5 Exemple 7

En agitant 2,5 g de succinate acide de cholestéryle avec 60 ml d'acide acétique à 54-60°C, on y ajoute à chaque fois 125 mg d'acide chromique anhydre, à 12 reprises, à des intervalles de 10 minutes. Après agitation énergique à 54-60°C pendant 2,5 heures supplémentaires, on ramène le mélange réactionnel à la température ambiante, on l'additionne de 0,5 ml d'éthanol à 95% en agitant, puis progressivement de 20 ml d'eau, et on le laisse reposer une nuit à 5-10°C. On filtre le produit cristallin qui se sépare, on le lave avec de l'acide acétique aqueux à 50% froid, puis on le sèche. On fait recristalliser le produit obtenu dans de l'éthanol aqueux et l'on obtient 800 mg de succinate acide de 7-cétocholestéryle. Le spectre infra-rouge de ce produit correspond à celui du produit obtenu à l'exemple 1.

20 Exemple 8

Dans 100 ml de méthanol, on dissout 3,75 g de succinate de sodium et de 7-cétocholestéryle. Tout en agitant et en refroidissant à la glace, on y ajoute progressivement 820 mg de borohydrure de sodium, et on poursuit l'agitation en refroidissant à la glace pendant 10-15 minutes, puis à la température ambiante pendant 1 heure. Après avoir décomposé l'excès de borohydrure de sodium par addition de 2 ml d'acide acétique, on dilue le mélange réactionnel avec 150 ml d'eau, on l'acidifie par l'acide chlorhydrique et on recueille par filtration les cristaux qui se séparent. On fait recristalliser les cristaux obtenus dans le cyclohexane, et l'on obtient 3,43 g de cristaux en aiguilles de succinate acide de 7-hydroxycholestéryle, $P_f = 150-154^\circ\text{C}$. Ce

produit est un mélange d'isomère 7 α -hydroxy et d'isomère 7 β -hydroxy dans la proportion de 1 à environ 3. L'isomère 7 β -hydroxy est prédominant.

Analyse élémentaire : C₃₁ H₅₀ O₅

calculé (%) : C, 74, 06; H, 10, 02

trouvé (%) : C, 74, 21; H, 9, 96

Maxima d'absorption IR (comprimé de KBr) :

3500, 1730, 1705, 1165 cm⁻¹

Exemple 9

En traitant 1,0 g de succinate acide de 7-hydroxycholestéryle de la même manière qu'à l'exemple 3, on obtient 983 mg du sel de sodium de ce composé sous la forme d'une poudre blanche.

Exemple 10

En traitant 1,6 g de phtalate de sodium et de 7-cétocholestéryle de la même manière qu'à l'exemple 8, on obtient 1,3 g de phtalate acide de 7-hydroxycholestéryle. On soumet le produit à une recristallisation fractionnée dans le n-propanol, et l'on obtient 129 mg de l'isomère 7 α -hydroxy et 792 mg de l'isomère 7 β -hydroxy.

isomère 7 α -hydroxy :

Pf = 176-177°C (décomp.)

Analyse élémentaire : C₃₅ H₅₀ O₅

calculé (%) : C, 76,33; H, 9,15

trouvé (%) : C, 76, 15; H, 9, 21

Maxima d'absorption infra-rouge (comprimé KBr) :

3370, 1715, 1700, 1300 cm⁻¹

isomère 7 β -hydroxy :

Pf = 149-153°C (décomp.)

Analyse élémentaire : C₃₅ H₅₀ O₅

calculé (%) : C, 76, 33; H, 9, 15

trouvé (%) : C, 76, 61; H, 9, 02

Maxima d'absorption IR (comprimé de KBr) :

3320, 1720, 1680, 1285 cm⁻¹

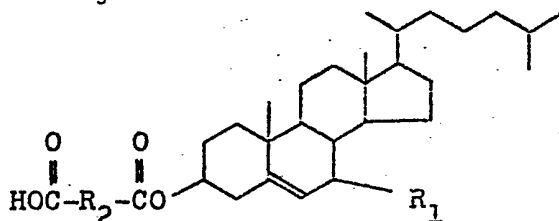
Exemple 11

En traitant 400 mg de phtalate acide de 7 β -hydroxycholestéryle de la même manière qu'à l'exemple 3, on obtient 395 mg du sel de sodium de ce composé sous
5 la forme d'une poudre blanche.

REVENDEICATIONS

1. Hémi-esters de diacides organiques du 7-cétocholestérol et du 7-hydroxycholestérol répondant à la formule générale

5.



10 (dans laquelle R_1 est = O ou -OH et R_2 est un groupe alkylène en C_1 à C_5 ou un groupe phénylène) et leurs sels physiologiquement acceptables.

2. Procédé de fabrication d'un hémi-ester de diacide organique et de 7-cétocholestérol, caractérisé en ce qu'on estérifie le 7-cétocholestérol par réaction avec un dérivé réactif d'un diacide organique répondant à la formule générale



20 (dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus) en présence d'une amine tertiaire.

3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que cette amine tertiaire est la pyridine, la triéthylamine ou la diméthylaniline.

25 4. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que ce diacide organique est l'acide succinique, l'acide adipique, l'acide glutarique ou l'acide phtalique.

30 5. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que ce dérivé réactif d'acide organique dibasique est un anhydride d'acide ou un halogénure de cet acide.

35 6. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que ce dérivé réactif de diacide organique est utilisé à raison de 1,0 à 3,0 moles par mole de

7-cétocholestérol.

7. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre 60 et 150°C.

5 8. Procédé de préparation d'un hémi-ester de diacide organique du 7-cétocholestérol, caractérisé en ce qu'on oxyde dans un solvant, au moyen d'un oxydant du groupe de l'acide chromique, l'hémi-ester de diacide organique du cholestérol obtenu par réaction du cholestérol avec un dérivé réactif du diacide organique
10 correspondant.

9. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que ce diacide est l'acide succinique, l'acide adipique, l'acide glutarique ou l'acide phtalique.

15 10. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que ce dérivé réactif est un anhydride d'acide ou un halogénure d'acide.

11. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que cet oxydant du groupe de l'acide
20 chromique est l'acide chromique anhydre, le chromate de t-butyle, le bichromate de potassium ou le bichromate de sodium.

12. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise l'oxydant du groupe de
25 l'acide chromique à raison de 3,0 à 15,0 moles par mole de l'hémi-ester de diacide organique du cholestérol.

13. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que ce solvant est l'acide acétique, l'acide propionique, l'anhydride acétique ou un solvant contenant
30 ce composé choisi parmi le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le dichlorure de méthylène et le benzène.

14. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température de 40 à 70°C ou au point d'ébullition du solvant
35 utilisé.

15. Procédé de préparation d'un hémi-ester de diacide organique du 7-dihydroxycholestérol, caractérisé en ce qu'on réduit l'hémi-ester de diacide organique du 7-cétocholestérol correspondant ou un de ses sels
5 dans un solvant par un hydrure métallique complexe.

16. Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que le diacide organique est l'acide succinique, l'acide adipique, l'acide glutarique ou l'acide phtalique.

10 17. Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce qu'on utilise un hydrure métallique complexe à raison de 1,0 à 10,0 moles par mole de l'hémi-ester de diacide organique du 7-cétocholestérol.

15 18. Procédé suivant la revendication 17, caractérisé en ce que cet hydrure métallique complexe est le borohydrure de sodium, le borohydrure de potassium ou l'hydrure de lithium et d'aluminium.

19. Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que ce solvant est l'eau, le méthanol,
20 l'éthanol, le dioxane ou le tétrahydrofurane.

20. Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre 0°C et la température ambiante.