

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 87 049

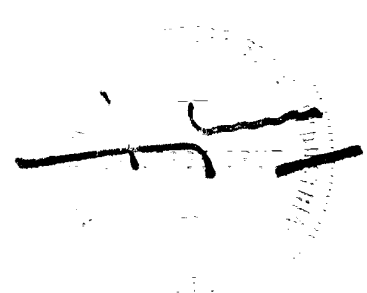
REQUERENTE: PFIZER LIMITED, britânica, com sede em Ramsgate Road, Sandwich, Kent, Reino Unido.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTI-ARRITMICOS DE BENZOZEPINO-SULFONAMIDAS".

INVENTORES: Peter Edward Cross e John Edmund Arrowsmith.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. Reino Unido em 25 de Março de 1987, sob o nº 8707121.

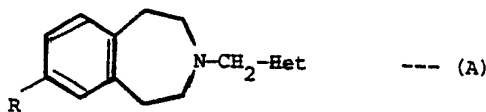
27.1.79



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de composto da fórmula

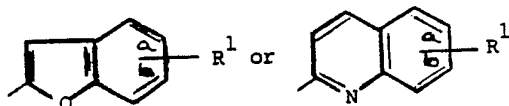


=====

PFIZER LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTI-ARRITMICOS DE BENZAZEPINO-SULFONAMIDAS"

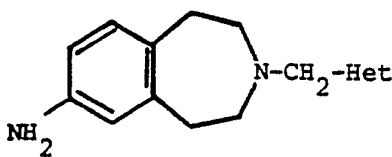
ou de um seu sal, em que "Het" é um grupo da formula:



no qual R¹ está ligado a posição "a" ou "b" do anel benzeno e R e R¹, os quais são iguais, são -NHSO₂ (C₁-C₄ alquil), -NH₂ ou -NO₂.

Os compostos nos quais R e R¹ são -NHSO₂ (C₁-C₄ alquil) são agentes cardíacos anti-arrítmicos. Os compostos nos quais R e R¹ são -NO₂ ou -NH₂ são intermediários para a síntese.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto da formula

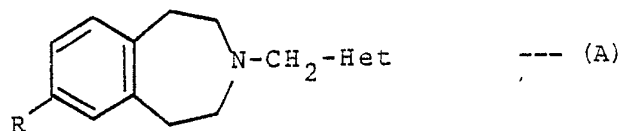


em cuja fórmula de "Het" é análogo de "Het" atrás referido mas em que R¹ é NH₂, com um cloreto ou brometo de C₁-C₄ alcanossulfonilo ou com um anidrido C₁-C₄ alcanossulfônico.

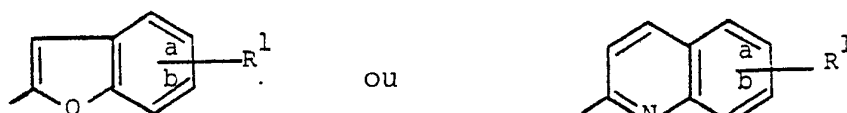
O invento diz respeito a certas benzazepino-sulfamidas os quais são agentes antiarrítmicos, e intermediários para esse fim.

Os compostos antiarrítmicos do invento prologam a duração da acção potencial no músculo cardíaco e tecido condutor, e aumentando assim a reactividade ao estímulo prematuro. Assim, eles são agentes antiarrítmicos da classe III de acordo com a classificação de Vaughan Williams (Acção Anti-Arrítmica, E.M. Vaughan Williams, Academic Press, 1980). Eles são eficazes nos átrios, ventrículos e tecidos condutores tanto in vitro como in vivo e são portanto úteis para a prevenção e tratamento de uma grande variedade de arritmias ventriculares e supraventriculares incluindo fibrilação auricular e ventricular. Porque eles não alteram a velocidade à qual os impulsos são conduzidos, eles têm menos propensão do que as drogas correntes (a maioria da Classe I) para precipitar ou agravar arritmias, e também produzem menos efeitos neurológicos secundários. Alguns dos compostos têm alguma actividade inotrópica positiva e portanto são particularmente benéficos em doentes com função cardíaca enfraquecida.

Assim o invento fornece compostos de fórmula:-



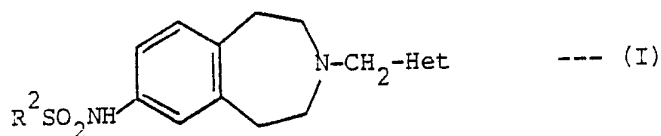
e seus sais,
em que "Het" é um grupo de fórmula:-



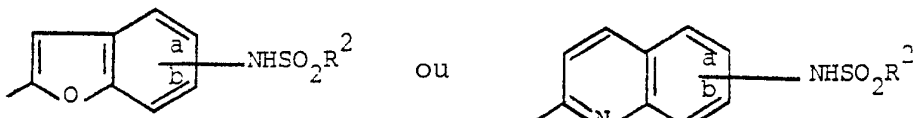
na qual R¹ está ligado à posição "a" ou "b" do anelbenzeno;
e R e R¹, os quais são iguais, são ambos -NO₂, -NH₂ ou
-NHSO₂(C₁-C₄ alquil).

Os compostos de fórmula (A) nos
quais R e R¹ são ambos -NHSO₂(C₁-C₄ alquil) são agentes anti-
arrítmicos. Os compostos de fórmula (A) nos quais R e R¹ são
ambos -NO₂ ou -NH₂ são intermediários por a síntese.

Assim o invento fornece agentes
antiarrítmicos de fórmula:



e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que "Het" é um grupo de fórmula:-

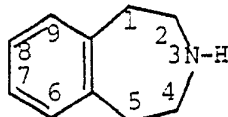


e cada R^2 , os quais são iguais, é um grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, estando o grupo $\text{-NHSO}_2\text{R}^2$ em "Het" ligado à posição "a" ou "b" do anel benzeno.

O grupo alquilo preferido é o metil.

R^1 está preferivelmente ligado à posição "a" porção do anel benzeno do heterociclo.

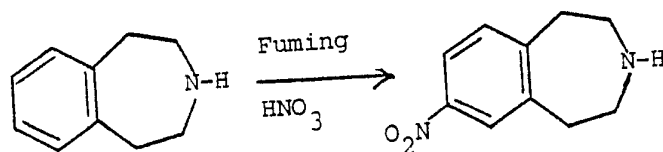
Os compostos serão designados como derivados da 1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina o qual tem a fórmula:-



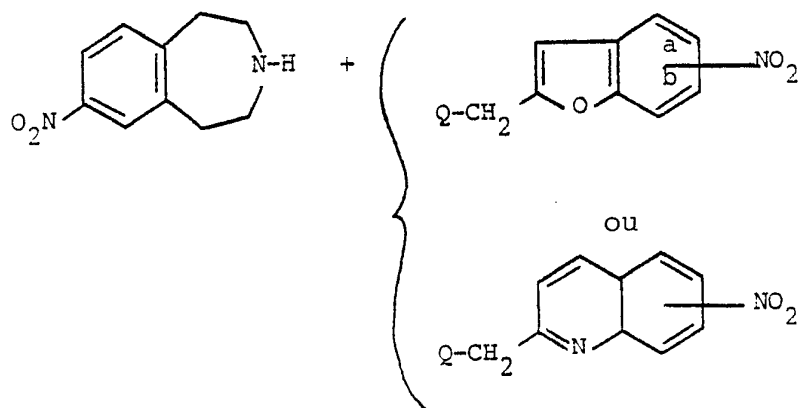
Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados pela acilação dos compostos de fórmula (A) nos quais ambos R e R¹ são -NH₂. A acilação pode ser efectuada convencionalmente com um anidrido C₁-C₄ alcanossulfônico ou cloreto ou brometo de C₁-C₄ alcanossulfonilo num solvente orgânico apropriado, e.g. cloreto de metileno ou piridina, tipicamente à temperatura ambiente. A presença de um receptor de ácidos tal como trietilamina, carbonato de sódio ou potássio, ou piridina, é desejável. E de facto preferível efectuar a acilação em piridina que funciona simultaneamente como solvente e como receptor de ácidos. O produto de fórmula (I) pode ser isolado e purificado convencionalmente

Os materiais de partida deste processo, i.e. os compostos de fórmula (A) nos quais R e R¹ são ambos -NH₂, podem ser preparados pela redução dos compostos di-nitro correspondentes usando, e.g., H₂/Pd/C de maneira convencional. Os materiais de partida de fórmula (A) nos quais R e R¹ são ambos -NO₂ podem por sua vez ser preparados como se segue:-

(a)

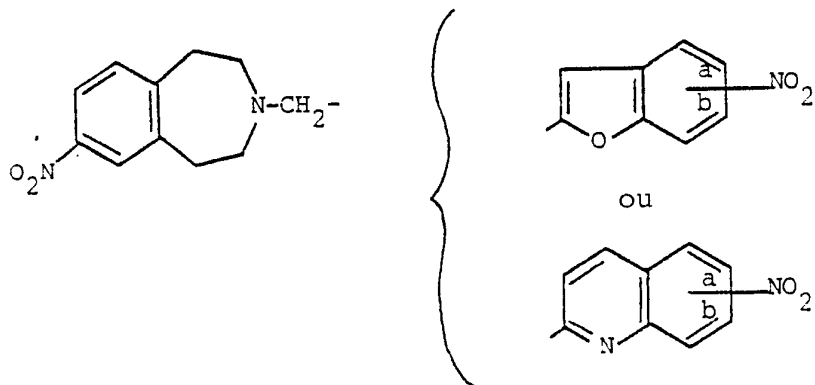


(b)



Reflux,

Base (e.g. K₂CO₃)



Q é um grupo separável tal como Cl, Br, I, metanossulfoniloxi, benzenossulfoniloxi ou toluenossulfoniloxi. Preferivelmente Q é Cl ou Br e a reacção é efectuada num solvente orgânico apropriado, e.g. acetonitrilo, ao refluxo na presença de iodeto de sódio (catalisador)

e carbonato de potássio.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) incluem sais de adição de ácidos formados a partir de ácidos os quais formam sais de adição de ácidos não tóxicos contendo aniões farmacêuticamente aceitáveis, tal como sais hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, sulfato ou bissulfato, fosfato ou hidrogenofosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartarato, citrato, glucomato, benzoato, metanossulfato, besilato e p-toluenossulfonato. Os compostos formam também sais metálicos, exemplos preferidos dos quais são sais de metal alcalino-terroso e de metal alcalino. Os sais de sódio e potássio são os mais preferidos. Os sais são preparados por técnicas convencionais.

Para avaliação dos efeitos dos compostos na refractilidade auricular hemi-aurículas direitas de porquinhos da Índia são montadas num banho contendo solução salina fisiológica, e uma extremidade é ligada a um transdutor de força. Os tecidos são estimulados a 1 Hz usando electrodos de campo. O período refractário efectivo (PRE) é medido por introdução de estímulos prematuros (S_2) após cada oitavo estímulo básico (S_1). O intervalo de acoplamento S_1S_2 é aumentado gradualmente até a reprodutibilidade S_2 extrair uma resposta propagada. Esta é definida como a PRE. A concentração de composto necessária para aumentar PRE em 25% (ED_{25}) é a seguir determinada, PRE é também medida nos músculos papilares direitos de porquinhos da Índia incubados em solução salina fisiológica. Os músculos são estimulados numa extremidade usando electrodos bipolares e o electrograma propagado é registado no extremo oposto e através de um electrodo unipolar de superfície. PRE é determinada como anteriormente usando a técnica de estímulo extra. O tempo de condução é obtido a partir de um osciloscópio de armazenagem digital por medição do intervalo entre o artefacto do estímulo e o pico do electrograma (i.e. o tempo necessário para o impulso viajar ao longo do comprimento do músculo).

PRE's auriculares e ventriculares são também medidas em cães anestesiados ou conscientes pela técnica de estímulo extra, enquanto a aurícula ou o ventrículo direito é regulado a um ritmo constante.

Os compostos de fórmula (I) podem ser administrados sôzinhos mas serão geralmente administrados em mistura com um suporte farmacêutico seleccionado no que diz respeito à via de administração pretendida e prática farmacêutica padrão. Eles podem ser administrados quer a doentes que sofrem de arritmias e também profilaticamente aos que com probabilidades desenvolvem arritmias. Por exemplo eles podem ser administrados oralmente na forma de comprimidos contendo excipientes tal como amido de lactose, ou em cápsulas quer só ou em mistura com excipientes, ou na forma de elixires ou suspensões contendo agentes aromatizantes ou corantes. Eles podem ser injectados parenteramente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente. Para administração parentérica, eles são mais bem usados na forma de uma solução aquosa estéril a qual pode conter outros solutos, por exemplo, sais ou glicose suficientes para tornar a solução isotómica.

Para administração ao homem no tratamento curativo ou profilático de condições cardíacas tal como arritmias ventriculares e supraventriculares, incluindo fibrilação auricular e ventricular, espera-se que dosagens orais dos compostos de fórmula (I) estarão na gama de 1 a 75 mg diárias, tomadas em até 4 doses diárias, para um doente adulto médio (70 kg). Calcula-se as dosagens para administração intravenosa esta dentro da gama de 0,5 a 10 mg por dose simples conforme necessário. Uma arritmia cardíaca severa é preferivelmente tratada pela via i.v. a fim de efectuar uma conversão rápida no ritmo normal. Assim para um individuo doente adulto típico os comprimidos ou cápsulas podem por exemplo conter 1 a 25 mg de composto activo, num veiculo ou suporte apropriado farmacêuticamente aceitável.

Podem ocorrer variações dependendo do peso e condição do sujeito submetido a tratamento como será conhecido pelos praticantes da medicina.

Assim o presente invento fornece numa composição farmacêuticamente compreendendo num composto de fórmula (I) como atrás definido ou seu sal farmacêuticamente aceitável, juntamente com um diluente ou suporte farmacêuticamente aceitável.

O invento também fornece um método para evitar ou reduzir arritmias cardíacas num ser humano, o qual compreende a administração ao referido ser humano de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou de uma composição farmacêutica como atrás definida.

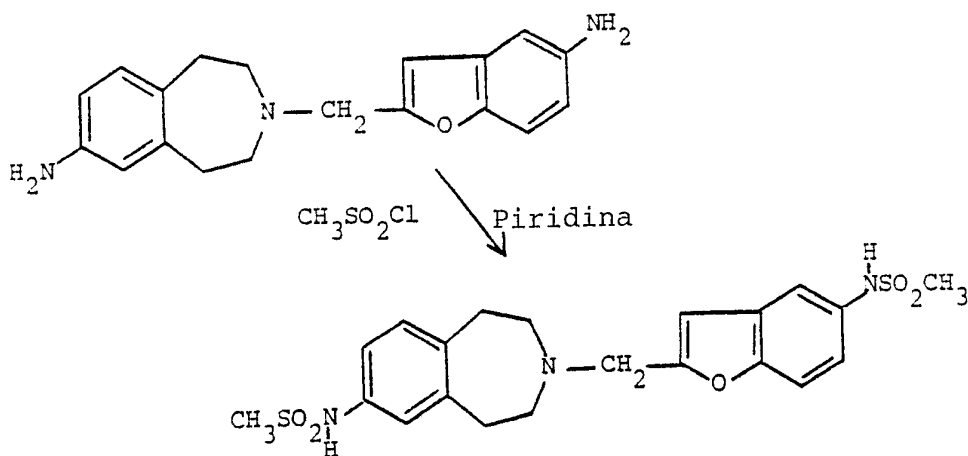
O invento ainda fornece, além disso um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para uso como um medicamento, particularmente como um agente antiarritmico.

O invento fornece o uso de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para evitar ou reduzir as arritmias cardíacas.

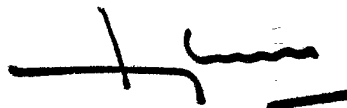
Os Exemplos seguintes, nos quais todas as temperaturas estão em °C, ilustram a preparação dos compostos de fórmula (I):-

EXEMPLO 1

7-Metanossulfonamido-3-(5-metanossulfonamidobenzofur-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina



Juntamos gota a gota cloreto de metanossulfonilo (0,28 ml) a uma solução de 7-amino-3-(5-aminobenzofur-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina (0,56 g) em piridina (40 ml) arrefecida a 0° e a mistura foi a seguir agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi evaporado in vacuo e o residuo processado em cloreto de metileno, lavado três vezes com solução aquosa de bicarbonato de sódio e três vezes com água salgada. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada in vacuo para obtermos um óleo o qual foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica eluindo com cloreto de metileno contendo metanol (0% até 4%). Juntamos as fracções contendo o produto e evaporamos para obtermos o composto em epigrafe na forma de espuma, produção 0,56 g.



Análise %:-

Observada: C, 50,5; H, 5,2; N, 8,1;

Calculada para $C_{21}H_{25}N_3O_5S_2 \cdot 1/4 H_2O \cdot 1/2 CH_2Cl_2^*$: C, 50,6; H, 5,2; N, 8,2.

* O produto final foi observado ser um solvato com $1/2$ mole de cloreto de metileno como detectado e quantificado por 1H -v.m.n.

1H -R.m.n. ($CDCl_3$): δ =7,55(s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,15 (q, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,0 (s, 2H); 6,8 (sl, 1H); 6,7 (sl, 1H); 6,6 (s, 1H); 3,9 (s, 2H); 3,0 (s, 6H); 2,95 (m, 4H); 2,75 (m, 4H).

EXEMPLO 2

7-Metanossulfonamido-3-(6-metanossulfanamidoquinol-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina

O composto em epigrafe, p.f. 207^o-210^o, foi preparado análigamente ao processo do Exemplo 1 partindo de 7-amino-3-(6-aminoquinol-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina e cloreto de metanossulfonilo em piridina.

Análise %:-

Observada: C, 54,4; H, 5,5; N, 11,5;

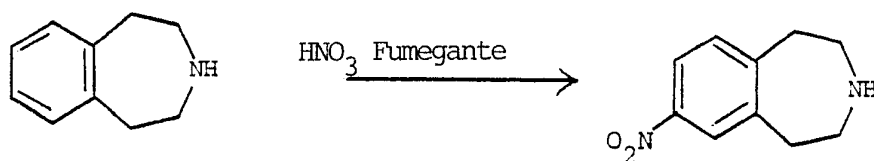
Calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_4S_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 54,3; H, 5,6; N, 11,5.

1H -R.m.n.

(DMSO d_6): δ = 8.3 (d, 1H); 7.9 (d, 1H); 7.7 (s, 1H);
7.65 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.95 (s, 1H); 6.95 (d,
1H); 3.95 (s, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.9 (s, 3H); 2.8 (m, 4H); 2.6 (m,
4H).

As preparações seguintes ilustram a preparação de certos dos materiais de partida usados nos Exemplos anteriores. Todas as temperaturas são em $^{\circ}C$:-

PREPARAÇÃO 1



ver também J. Het. Chem.,
p. 779, vol. 8, 1971)

7-Nitro-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina

Juntamos lentamente, gota a gota 1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina (1 g) (ver P. Ruggli et al., Helv. Chem. Acta, 18, 1388 [1935]), a ácido nítrico fu-

mante agitado (25 ml, densidade 1,5 g/ml) arrefecido a -10° . A agitação continuou a -10° durante 1 hora, e a mistura reagente foi a seguir deitada em gelo, o precipitado recolhido por filtração e seco para abtermos o composto em epigrafe como o sal nitrato, produção 1,4 g. Uma amostra foi recristalizada a partir de água, p.f. $203-204^{\circ}\text{C}$.

Análise %:-

Observada: C,46,9; H,5,4; N,16,6;

Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HNO}_3$: C,47,05; H,5,1; N,16,5.

A totalidade do sal nitrato foi suspenso em água, arrefecida e neutralizada com hidróxido de sódio 5M e o precipitado recolhido por filtração, recristalizado a partir de água e seco para obtermos o composto em epigrafe, produção 0,6 g, p.f. $53-56^{\circ}$.

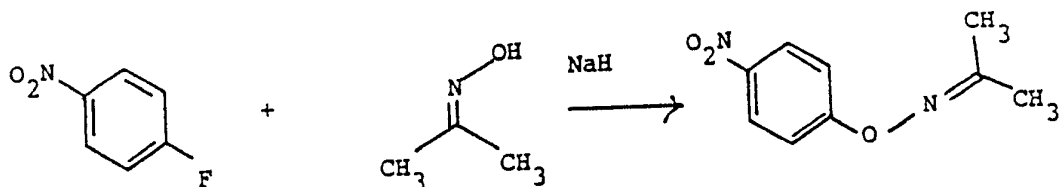
Análise %:-

Observada: C,62,9; H,6,45; N,14,8.

Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C,62,5; H,6,3; N,14,6.

Preparação 2

(A) 4-(Isopropilidenoaminox)nitrobenzeno



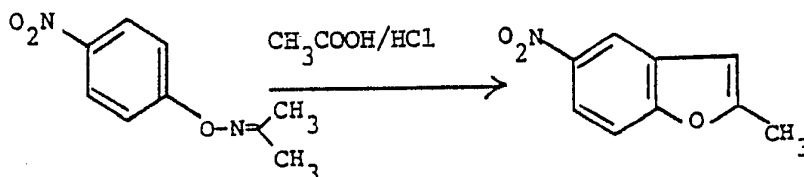
Numa solução de propanona-oxima (30 g; 0,4 mole) em tetra-hidrofurano seco (300 ml) foi adicionada lentamente a uma suspensão de hidreto de sódio (10,8 g; 0,45 mole) em tetra-hidrofurano seco (50 ml). Após completa libertação do gás, juntamos dimetilsulfóxido (100 ml) e 4-fluoronitrobenzeno (57,85 g; 0,41 mole) e a mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reagente foi a seguir deitada em água e extraída três vezes com éter. O conjunto dos extractos etéreos foi lavado com água, seco ($MgSO_4$) e evaporado para obtermos o composto em epigrafe o qual foi granulado em hexano e filtrado, originando 67 g. Uma amostra foi recristalizada a partir de etanol, produção 5 g, p.f. 104-106°.

Analise %:-

Observada: C, 55,6; H, 5,05; N, 14,35;

Calculada para $C_9H_{10}N_2O_3$: C, 55,7; H, 5,2; N, 14,4.

(B) 2-Metil-5-nitrobenzofurano



Juntamos 4-(isopropilidenoaminoxi)-nitrobenzeno (60 g; 0,309 mole) a ácido acético glacial (530 ml) contendo ácido clorídrico gasoso (25 g) e a mistura foi aquecida a 100° durante 18 horas. O solvente foi evaporado e o residuo azeotropado com ciclo-hexano para obtermos um óleo o qual foi diluido com água e extraído três vezes com cloreto de metileno. O conjunto dos extractos orgânicos foi lavado com solução de hidróxido de sódio aquoso a 10% e água, seco (MgSO_4) e evaporado para obtermos o composto em epigrafe, produção 46 g. Uma amostra (5 g) foi recristalizada a partir de isopropanol originando 2,5 g, p.f. $93-95^\circ$.

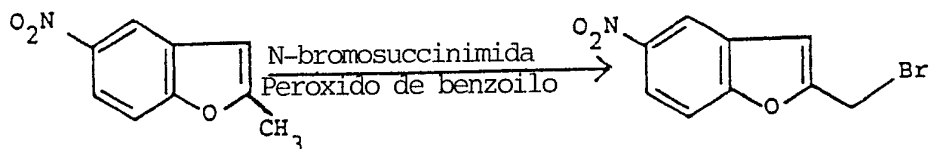
Análise %:-

Observada: C, 61,2; H, 4,1; N, 7,9;

Calculada para $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$: C, 61,0; H, 4,0; N, 7,9.

(C) 2-Bromometil-5-nitrobenzofurano

~~Handwritten signature or mark~~



Juntamos N-bromosuccinimida (1,1 g; 6,2 mmole) em porções a uma solução de 2-metil-5-nitrobenzofurano (1,0 g; 5,6 mmole) e peróxido de benzoilo (50 mg) em tetracloreto de carbono (50 ml) e a mistura reagente foi aquecida à temperatura de refluxo durante 6 horas na presença de luz brilhante. A mistura reagente foi a seguir arrefecida, filtrada e o filtrado evaporado à securo. O residuo foi recristalizado a partir de éter de petróleo para obtermos o composto em epigrafe, produção 0,75 g, p.f. 96-98°.

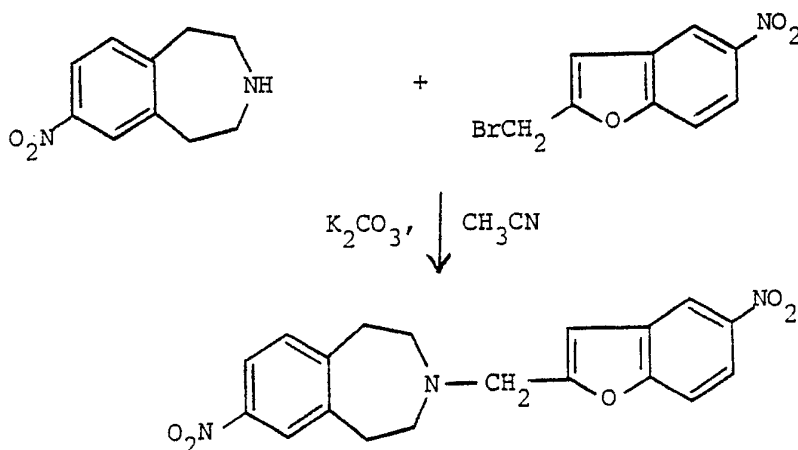
Análise %:-

Observada: C, 41,7; H, 2,4; N, 5,3;

Calculada para C₉H₆BrNO₃: C, 42,2; H, 2,4; N, 5,5.

PREPARAÇÃO 3

7-Nitro-3-(5-nitrobenzofur-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina



Aquecemos 7-nitro-1,2,4,5-tetra-
-hidro-3H-3-benzazepina (0,7 g), 2-bromometil-5-nitrobenzofu-
rano (0,93 g) e carbonato de potássio (0,5 g) em acetonitri-
lo sob refluxo durante 8 horas. Após arrefecimento o solven-
te foi removido in vacuo, o residuo dissolvido em cloreto de
metileno e lavado três vezes com carbonato de sódio aquoso e
três vezes com água salgada. A camada orgânica foi seca
(Na_2SO_4) e evaporada in vacuo para obtermos um óleo o qual
foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica eluin-
do com cloreto de metileno. As fracções contendo o produto
foram juntas e evaporadas in vacuo para obtermos um óleo o
qual foi digerido com hexano e evaporado in vacuo para obter-
mos o composto em epigrafe na forma de espuma, produção
0,76 g.

Análise %:-

Observada: C, 61,45; H, 4,9; N, 10,95;

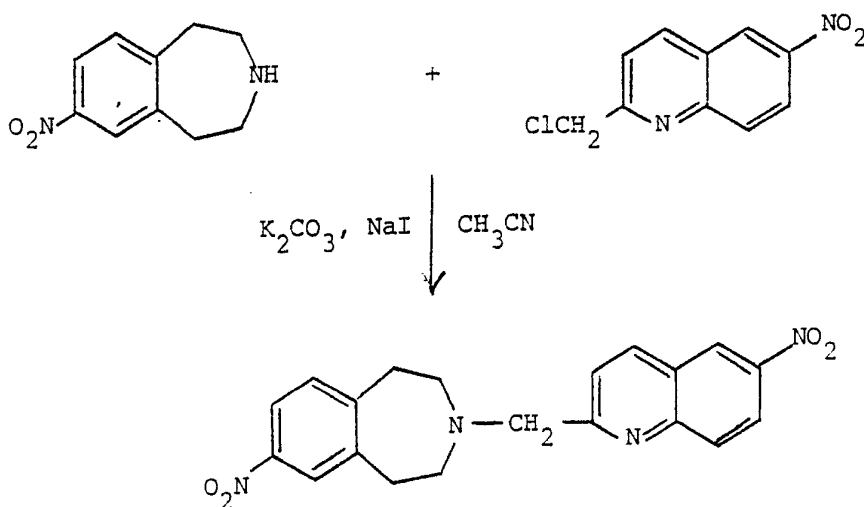
Calculada para $C_{19}H_{17}N_3O_5$: C, 62,1; H, 4,7; N, 11,4*.

* 1H -R.m.n. indicou um vestigio (1/30 mole) de cloreto de metileno no produto final.

1H -R.m.n. ($CDCl_3$): δ = 8,5 (s, 1H); 8,2 (q, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 6,8 (sl, 1H); 3,95 (s, 2H) 3,1 (sl, 4H); 2,8 (sl, 4H).

PREPARAÇÃO 4

7-Nitro-3-(6-nitroquinol-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-
-3-benzazepina



Aquecemos 7-nitro-1,2,4,5-tetra-
-hidro-3H-3-benzazepina (0,35 g), 2-clorometil-6-nitroquino-
lina (0,4 g -ver Chem. Pharm. Bull, 28, página 2441 [1980]),
iodeto de sódio (0,27 g) e carbonato de potássio (0,25 g) em
acetanitrilo sob refluxo durante 18 horas. O solvente foi a
seguir removido in vacuo, o residuo dissolvido em cloreto de
metileno e lavado três vezes com carbonato de sódio aquoso e
duas vezes com água salgada. A camada orgânica foi seca
(Na₂SO₄) e evaporada in vacuo para obtermos um óleo o qual
foi digerido com hexano para obtermos o composto em epigrafe,
produção 0,61 g, p.f. 127-130°.

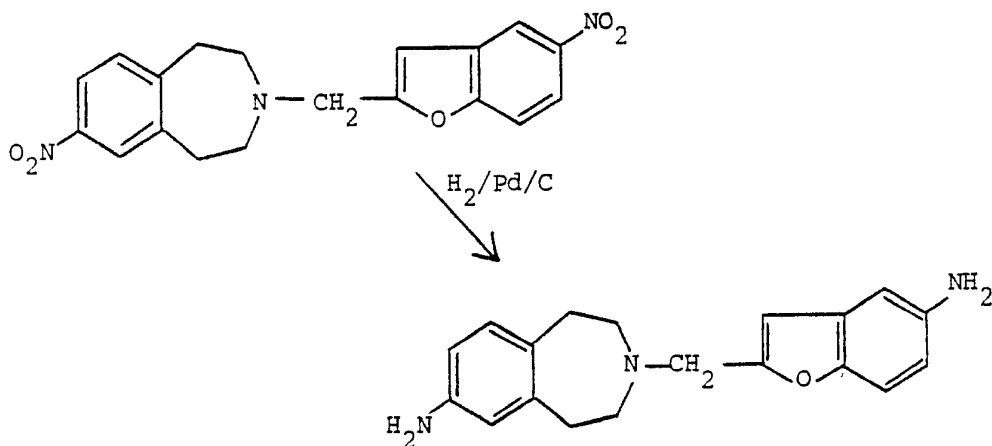
Análise %:-

Observada C, 63,2; H, 4,7; N, 14,6;

Calculada para C₂₀H₁₈N₄O₄: C, 63,5; H, 4,8; N, 14,8.

PREPARAÇÃO 5

7-Amino-3-(5-aminobenzopur-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-
-3H-3-benzazepina



Agitamos 7-nitro-3-(5-nitrobenzofuran-2-ylmethyl)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina (0,74 g) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio [344,7 kPa (50 p.s.i.)] numa solução de etanol contendo Pd a 5%/c durante 2 horas. O catalizador foi a seguir removido por filtração e o filtrado evaporado in vacuo para obtermos o composto em epigrafe como uma espuma o qual foi usada sem purificação posterior, produção 0,58 g.

¹H-R.m.n. (CDCl₃): δ=7,25 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,7 (q, 1H); 6,5 (s, 2H); 6,45 (d, 1H); 3,85 (s, 2H); 2,9 (sl, 4H); 2,75 (sl, 4H).

PREPARAÇÃO 6

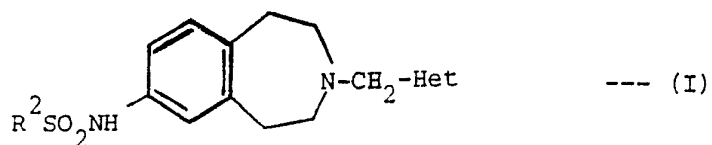
7-Amino-3-(6-aminoquinol-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina

O composto em epigrafe foi preparado análogamente ao processo de preparação 5 pela hidrogenação de 7-nitro-3-(6-nitroquinol-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina usando $H_2/Pd/c$ em etanol.

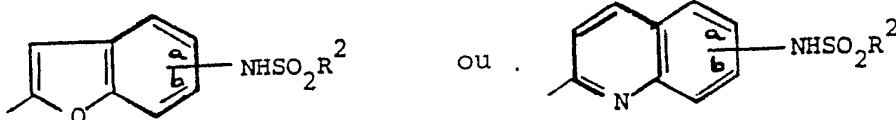
1H -R.m.n. ($CDCl_3$): δ = 7.9 (t, 2H); 7.6 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 6.95 (s, 1H); 6.9 (d, 2H); 6.5 (s, 1H); 6.45 (d, 1H); 3.95 (s, 2H); 3.9 (s, 4H); 3.7 (s, 4H).

REIVINDICAÇÕES:

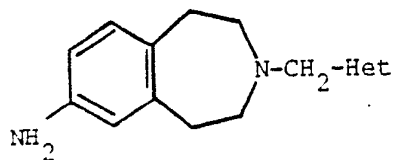
1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula



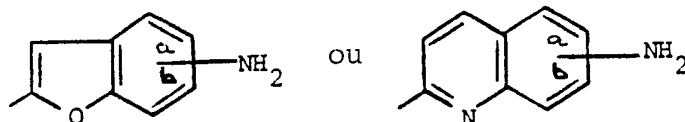
ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, em que "Het" é um grupo de fórmula



onde cada R^2 os quais são iguais, e um grupo C_1-C_4 alquilo, em que o grupo $-NHSO_2R^2$ em "Het" está ligado à posição "a" ou "b" do anel benzeno caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula



onde "Het" é um grupo de fórmula;



em que o grupo -NH_2 em "Het" está ligado à posição "a" ou "b" do anel benzênico com um cloreto ou brometo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcanossulfonilo ou um anidrido $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcanossulfônico; sendo o referido processo seguido por, opcionalmente, conversão do produto num sal farmacêuticamente aceitável.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser efectuado na presença de um aceitador de ácidos.

3ª. - Processo de acordo com a rei vindicação 2, caracterizado pelo facto do aceitador de ácidos ser trietilamina, carbonato de sódio ou potássio, ou piridina.

4ª. - Processo de acordo com a rei vindicação 3, caracterizado pelo facto de ser efectuado usando cloreto de metanossulfonilo em piridina.

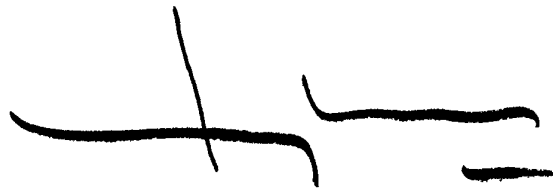
5ª. - Processo de acordo com a rei vindicação 1, caracterizado pelo facto de 7-metanossulfonamido-3-(5-metanossulfonamidobenzofur-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina ser preparada por reacção da 7-amino-3-(5-aminobenzofur-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina com cloreto de metanossulfonilo na presença de um aceitador de ácidos.

6ª. - Processo de acordo com a rei vindicação 1, caracterizado pelo facto de 7-metanossulfonamido-3-(6-metanossulfonamidoquinol-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina ser preparada por reacção da 7-amino-3-(6-aminoquinol-2-ilmetil)-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-3-benzazepina com cloreto de metanossulfonilo na presença de um aceitador de ácido.

7ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo facto de se misturar um composto de fórmula (I) como definido na rei-

vindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 23 de Março de 1988

A handwritten signature in black ink, consisting of a long horizontal stroke with a vertical line crossing it near the left end, and a shorter horizontal stroke to the right.

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA