



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: **PT 763005 E**

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

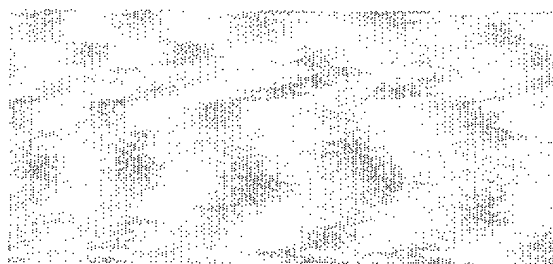
C07C035/08 A C07C029/143 B
C07C037/01 B C07C211/20 B
C07D207/30 B C07D207/323 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1995.05.24</p> <p>(30) Prioridade: 1994.05.31 US 250821</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1997.03.19</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2000.08.23</p>	<p>(73) Titular(es): SEPRACOR, INC. 33 LOCKE DRIVE MARLBOROUGH, MA 01752 US</p> <p>(72) Inventor(es): CHARLES M. ZEPP YUN GAO YAPING HONG US US US</p> <p>(74) Mandatário(s): ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT</p>
--	--

(54) Epígrafe: TETRA-HIDROINDENO[1,2-D][1,3,2]OXAZABOROLOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO CATALISADORES ENANTIOSELECTIVOS

(57) Resumo:



DESCRIÇÃO

“Tetra-hidroindeno[1,2-d][1,3,2]oxazaborolos e sua utilização como catalisadores enantiosselektivos”

Este invento refere-se a uma nova classe de oxazaborolidinas preparados a partir de derivados de *cis*-1-amino-2-indanol e à sua utilização como catalisadores na redução enantiosselektiva de cetonas proquirais usando um agente redutor de borano.

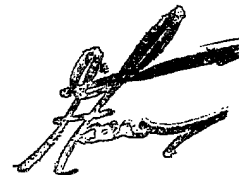
Antecedentes do invento

Estudou-se intensamente a redução enantiosselektiva de cetonas proquirais para produzir álcoois opticamente activos, e desenvolveram-se vários reagentes para esta transformação. Por exemplo, Corey (Patente US 4,943,635) e Blacklock *et al.* (Patente US 5.039,802) divulgaram uma série de catalisadores de oxazaborolidina, derivados de (S)- ou (R)-2-(difetil-hidroxiometil)pirrolidina. Estas oxazaborolidinas são dissustituídas no átomo de carbono directamente ligado ao átomo de oxigénio do oxazaborolo, e observou-se que quando o átomo de carbono α não está substituído, a enantiosselektividade da redução é muito menor. [Ver Martens, *et al.* Tetrahedron: Asymmetry 3, 347-350 (1992).]

Didier, *et al.*, [Tetrahedron, 47, 4941-4958 (1991)] estudou a redução enantiosselektiva de acetofenona e da respectiva oxima de éter metílico com borano, na presença de aminoálcoois quirais, incluindo *cis*-1-amino-2-indanol. Didier afirmou que, nas condições das suas reacções, “com quantidades estequiométricas do ligando, todas as reduções de acetofenona necessitavam de mais tempo do que a redução apenas com borano... Consequentemente não se encontrou nenhum sistema que fosse eficiente com quantidade catalítica de ligando.” Eles concluíram que “parece, como se demonstrou em trabalhos anteriores, que a dissustituição na posição α do grupo hidroxilo era necessária para se conseguirem elevadas selectividades, assim como bons efeitos catalíticos.”

Quallich divulgou uma nova classe de catalisadores de oxazaborolidina derivada de 1,2-difetil-2-aminoetanóis opticamente puros [PCT WO 93/23408; Tetrahedron Lett 34, 4145-4148 (1993) e Synlett 1993, 929].

Os métodos conhecidos sofrem um ou mais dos seguintes inconvenientes: (a) quantidades inaceitáveis do enantiómero não desejado, presentes como impureza com o produto; (b) baixos rendimentos em álcool; (c) dificuldade em realizar a reacção; (d) custo



de preparação do catalisador; (e) dificuldade em preparar o catalisador; ou (f) inaplicabilidade a uma vasta gama de cetonas proquirais substituídas.

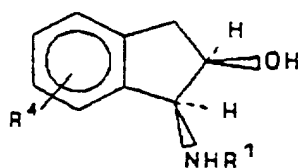
É portanto um objecto deste invento proporcionar compostos quirais de oxazaborolidina que sejam capazes de orientar a redução enantiosselectiva de cetonas proquirais no sentido de gerar álcoois substancialmente puros do ponto de vista de enantiómeros.

É ainda um objecto deste invento proporcionar compostos quirais de oxazaborolidina que sejam facilmente preparados a partir de materiais iniciais relativamente baratos ou materiais iniciais facilmente utilizáveis.

É ainda um outro objecto deste invento proporcionar um método de utilizar estes compostos quirais de oxazaborolidina como catalisadores para a redução enantiosselectiva de cetonas proquirais, para obter álcoois substancialmente puros do ponto de vista enantiomérico.

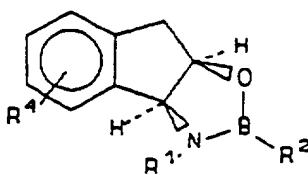
Sumário do invento

Num primeiro aspecto, este invento refere-se a um método para a redução enantioespecífica de uma cetona proquiral. O método compreende fazer reagir a cetona proquiral com um agente redutor de borano num solvente inerte na presença de uma quantidade catalítica de um composto escolhido do grupo que consiste em:



I

e

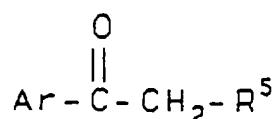


II



onde R^1 é hidrogénio, alquilo, arilmetileno ou heteroarilmetileno; R^2 é alquilo, benzilo, fenilo ou fenilo substituído; e R^4 é hidrogénio, alquilo, arilo, halogeno, nitro ou alcoxi. Agentes redutores de borano preferidos são borano-sulfureto de metilo e borano-THF. As oxazaborolidinas preferidas são (a) aquelas em que R^2 é hidrogénio, metilo, butilo ou fenilo e R^4 é hidrogénio; e (b) aquelas em que R^1 é hidrogénio e R^2 é hidrogénio, metilo, butilo ou fenilo.

A cetona pode ser da fórmula IV

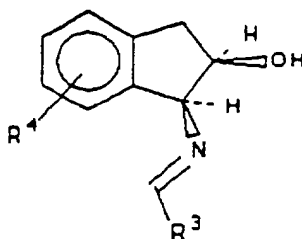


IV

onde Ar é arilo ou arilo substituído e R^5 é alquilo, hidrogénio ou halogéneo. Numa concretização preferida, Ar é fenilo, alquilfenilo, clorofenilo, hidroxifenilo, alcoxifenilo, nitrofenilo ou naftilo.

Num outro aspecto, o invento refere-se a um processo para a redução enantioselectiva de uma cetona proquiral que compreende:

- (a) combinar pelo menos um equivalente de um agente redutor de borano com um composto de fórmula III

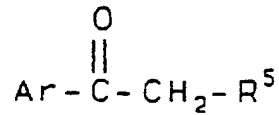


III

onde R^3 é alquilo, arilo ou heteroarilo e R^4 é hidrogénio, alquilo, arilo, halogeno ou alcoxi, num solvente inerte para proporcionar uma mistura de catalisador; e

- (b) adicionar mais do que um equivalente de uma cetona proquiral e uma quantidade correspondente de um agente redutor de borano à dita mistura de catalisador.

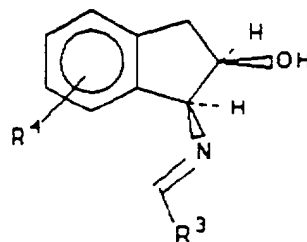
Numa concretização preferida, R³ é fenilo, furano ou pirrolo. Como anteriormente, os agentes redutores de borano são borano-sulfureto de metilo e borano-THF, e a cetona pode ser da fórmula IV



IV

De preferência, Ar é fenilo, alquilfenilo, clorofenilo, hidroxifenilo, alcoxifenilo, nitrofenilo ou naftilo.

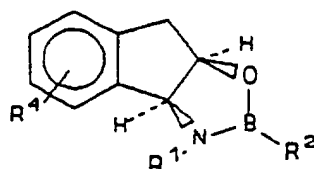
Num outro aspecto, o invento refere-se a um composto de fórmula III



III

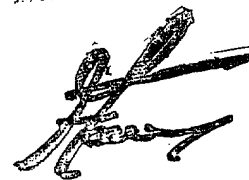
onde R³ é alquilo, arilo ou heteroarilo e R⁴ é hidrogénio, alquilo, arilo, halogeno, nitro ou alcoxi. Numa concretização preferida R³ é fenilo, furano ou pirrolo e R⁴ é hidrogénio.

Num outro aspecto, o invento refere-se a um composto de fórmula II



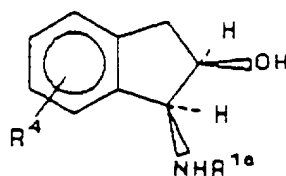
II

onde R¹ é hidrogénio, arilo, arilmetileno ou heteroarilmetileno; R² é alquilo, benzilo, fenilo ou fenilo substituído; e R⁴ é hidrogénio, alquilo, arilo, halogeno, nitro ou alcoxi; com a condição de que R¹ e R² não possam ser ambos hidrogénio. Numa concretização R² e R⁴ são ambos hidrogénio; numa outra concretização R¹ é hidrogénio e R² é metilo, butilo ou fenilo;



numa outra concretização R^1 é benzilo ou heteroarilmetileno; e numa outra concretização R^2 e R^3 são ambos hidrogénio.

Num outro aspecto, o invento refere-se a novos compostos de fórmula Ia



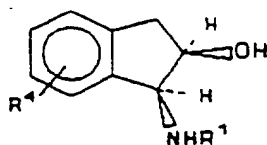
Ia

onde R^{1a} é heteroarilmetileno; e R^2 é hidrogénio, alquilo, arilo, halogeno, nitro e alcoxi. De preferência, R^1 é pirrolilmetilo ou furanilmetilo e R^4 é hidrogénio.

“Alquilo”, como aqui utilizado, refere-se a resíduos de hidrocarboneto saturado contendo oito carbonos, ou menos, em cadeias lineares ou ramificadas, assim como em estruturas cíclicas. “Alcoxi” refere-se aos mesmos resíduos, contendo, adicionalmente, um átomo de oxigénio no ponto de ligação. “Arilo” inclui fenilo, fenilo substituído, naftilo, e semelhantes; “heteroarilo” significa um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo até três heteroátomos, cada um seleccionado de N, O e S. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, furanilo, pirrolilo, tienilo e semelhantes. Uma “cetona proquiral”, denotada por R^6R^7CO , é uma cetona na qual os substituintes R^6 e R^7 são não idênticos, de modo que o produto secundário da redução de álcool tem um centro quiral no carbono do álcool.

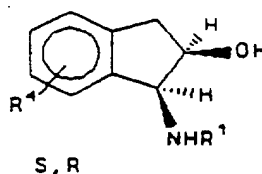
As representações gráficas de compostos racémicos, ambiscalémicos e escalémicos ou puros do ponto de vista enantiomérico, aqui utilizadas foram tiradas de Maehar, *J. Chem. Ed.* **62**, 114-120 (1985): as cunhas sólidas ou quebradas são usadas para denotar a configuração absoluta de um elemento quiral; as linhas onduladas indicam a negação de qualquer implicação estereoquímica que a ligação que elas representam possa gerar; linhas a cheio, sólidas e quebradas, são descritivos geométricos que indicam a configuração relativa apresentada mas que denota carácter racémico; e os contornos em cunha e as linhas quebradas ou ponteadas denotam compostos puros do ponto de vista enantiomérico, de configuração absoluta indeterminada. Deste modo, as fórmulas I, II e III acima destinam-se a conter ambos os enantiómeros puros desse par:

6

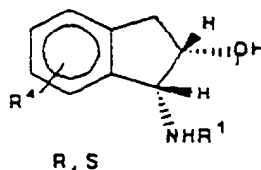


I

significa



ou



O termo “excesso enantiomérico” é bastante conhecido na arte e é definido para uma resolução de $ab \rightarrow a + b$ como

$$ee_a = \left(\frac{\text{conc. de a} - \text{conc. de b}}{\text{conc. de a} + \text{conc. de b}} \right) \times 100$$

O termo “excesso enantiomérico” relaciona-se com o termo mais antigo “pureza óptica” pelo facto de ambos serem medidas do mesmo fenómeno. O valor de ee será um número de 0 a 100, sendo o zero racémico e sendo o 100 um só enantiómero puro. Um composto que no passado possa ter sido denominado 98% opticamente puro é agora descrito, mais precisamente, como ee de 96%; por outras palavras, um ee de 90% reflecte a presença de 95% de um enantiómero e 5% do outro no material em questão.

“Eficaz do ponto de vista catalítico” refere-se a uma quantidade sub-estequiométrica de indanol, que, no entanto, é suficiente para facilitar a conversão enantioselectiva de uma cetona no álcool desejado. Vulgarmente, cerca de 10% molar de 1-amino-2-indanol será eficaz do ponto de vista catalítico.



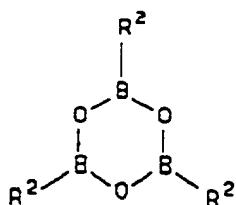
Um grupo preferido de compostos deste invento é o grupo dos compostos de fórmula I e/ou fórmula II possuindo a configuração S,R. Um segundo grupo preferido de compostos deste invento é o grupo de compostos de fórmula I e/ou fórmula II possuindo a configuração R,S.

Por conveniência, faz-se frequentemente referência no texto ao catalisador do invento como "oxazaborolidinas"; de facto, seguindo a nomenclatura estrita do *Chemical Abstracts*, seriam nomeados como derivados reduzidos de indeno-oxazaborolo, conferindo o sufixo "idina" o mesmo estado de oxidação que a nomenclatura do substituinte "tetra-hidro".

Descrição detalhada do invento

Os compostos de fórmula II do presente invento são facilmente preparados a partir de 1-amino-2-indanóis de fórmula I. No caso em que R^2 é hidrogénio, a oxazaborolidina pode ser preparada *in situ* a partir de indanol e borano. Quando R^2 não é hidrogénio, a oxazaborolidina é mais facilmente preparada a partir de indanol I e a boroxina adequada num passo separado. Este procedimento pode também ser utilizado quando R^2 é hidrogénio, usando borano num passo separado.

Assim, faz-se a suspensão de um único enantiómero de um derivado de 1-amino-2-indanol num solvente inerte, tal como tetra-hidrofurano, xileno, tolueno, benzeno, clorobenzeno ou outro semelhante, e aquece-se até uma temperatura desde cerca de 60°C até cerca da temperatura de ebulição. Trata-se então a mistura reaccional com borano, uma triarilboroxina, uma triarilboroxina, um ácido alquilborónico ou um ácido arilborónico e arrefece-se até à temperatura ambiente. As boroxinas adequadas para esta reacção incluem boroxinas da fórmula V:



V

onde R^2 é preferencialmente metilo, butilo ou fenilo. Agita-se a mistura reaccional durante cerca de uma hora até cerca de 24 horas, de preferência cerca de 18 horas ao refluxo. Isola-se



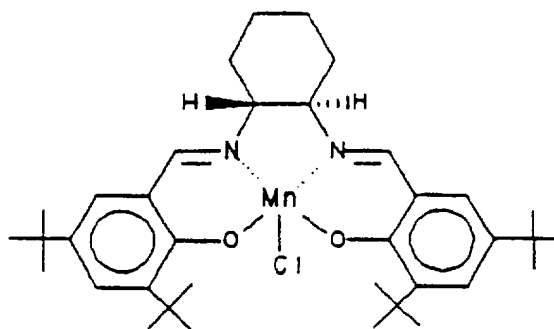
então o composto oxazaborolidina de fórmula I, removendo água e boroxina em excesso, quando necessário, e utilizando as técnicas padrão bem conhecidas de qualquer vulgar perito na arte da química de síntese orgânica.

Pode-se preparar o derivado *cis* de 1-amino-2-indanol usando química bem conhecida. Vulgarmente, preparam-se os *cis*-1-amino-2-alcanóis cíclicos a partir dos respectivos *trans*-1-amino-alcanóis, que são muito mais acessíveis do ponto de vista sintético. Por exemplo, Lutz e Wayland descreveram a preparação de *cis*-1-amino-2-indanol racémico a partir de *trans*-1-amino-2-indanol racémico em três passos (R.E. Lutz e R.L. Wayland, Jr., J. Chem. Soc. 73, 1639-1641 (1951)).

Foi também obtido *cis*-(1S,2R)-1-amino-2-indanol opticamente puro pela resolução dos respectivos diastereómeros de amida de L-fenilalanina por separação cromatográfica, seguida de clivagem da amida com sódio em etanol (W.J. Thompson *et al.* J. Med. Chem. 35, 1685-1701 (1992)).

O processo preferido para a preparação de *cis*-1-amino-2-indanóis para o presente invento envolve reacção de um *trans*-1-amino-2-indanol com um agente acilante (tal como um halogeneto de acilo ou um anidrido de ácido carboxílico) para dar a respectiva amida carboxílica, seguida de tratamento da amida intermediária sob condições fortemente ácidas para dar o *cis*-1-amino-2-indanol desejado com bom rendimento e em apenas dois passos.

Os *trans*-1-amino-2-alcanóis são preparados, de forma vantajosa, pela reacção de amónia ou de uma amina primária, tal como a metilamina, com o respectivo epóxido ou bromo-hidrina, em conformidade com métodos da literatura (R.E. Lutz e R. L. Wayland, Jr., J. Am. Chem. Soc. 73, 1639-1641 (1951)). Pode-se obter *trans*-1-amino-2-indanol opticamente puro pela resolução de *trans*-1-amino-2-indanol racémico com um ácido quiral opticamente puro. Numa concretização preferida do presente invento, obtém-se *trans*-1-amino-2-indanol parcialmente resolvido, pela reacção de amónia com óxido de indeno parcialmente resolvido, o qual pode ser ele próprio produzido pela epoxidação assimétrica de indeno por qualquer um de um número de procedimentos conhecidos na arte. Um procedimento particularmente eficaz utiliza hipoclorito de sódio [E.N. Jacobsen *et al.* J. Am. Chem. Soc. 113, 7063-7064 (1991) e referências aí apresentadas]. Um catalisador preferido para a oxidação quiral é o saleno de fórmula VI

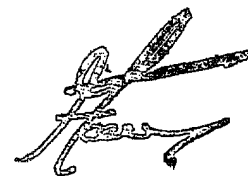


VI

O saleno particularmente apresentado é da configuração R,R e proporciona ee de 80-85% do (1R,2S)-epóxido que pode ser trabalhado até ao predominante (S,S)-*trans*-aminoálcool. A utilização do saleno-S,S proporciona o respectivo (1S,2R)-epóxido de modo semelhante.

A benzamida de *trans*-1-amino-2-indanol parcialmente resolvido pode ser convenientemente preparada a partir de óxido de indeno parcialmente resolvido por reacção do óxido de indeno com amónia aquosa seguida de reacção com cloreto de benzoílo na presença de uma base tal como o NaOH, usando o procedimento de Schotten-Baumann sem isolar o intermediário *trans*-1-amino-2-indanol. A *trans*-benzamida de *trans*-1-amino-2-indanol parcialmente resolvida pode ser melhorada até à *trans*-benzamida opticamente pura por cristalização a partir de um solvente orgânico tal como etanol (EtOH) ou metanol (MeOH) ou mistura de solventes tal como MeOH-dimetilformamida (DMF) ou EtOH-DMF.

Os derivados de boroxina (V) aqui usados são também facilmente preparados, quando não facilmente disponibilizados. A reacção de um trialquil- ou triarilborano com óxido de boro sob refluxo durante cerca de 24 horas a cerca de 48 horas numa atmosfera inerte prepara convenientemente os derivados trialquil- ou triarilboroxina. Em alternativa, a reacção de borano, um borato de trialquilo ou um triarilborato com um reagente de Grignard adequado, de fórmula R^2-Mg-X (onde R^2 é como se definiu anteriormente) num solvente inerte adequado (tal como tetra-hidrofurano ou éter dietílico) de cerca de $-20^{\circ}C$ a cerca de $50^{\circ}C$ gera o ácido borónico substituído com R^2 na transformação. O refluxo continuado utilizando um refluxador Dean-Stark para retirar água produz o derivado de boroxina substituído com R^2 .



Os ácidos borónicos que são aqui utilizados são preparados como se descreveu no parágrafo anterior ou são preparados pelo método especificado por Corey, *supra*, ou em conformidade com as referências aí citadas.

O processo do presente invento é efectuado fazendo reagir uma cetona proquiral da fórmula R^6R^7CO com um agente redutor de borano na presença de um catalisador de oxazaborolidino quiral em conformidade com a fórmula I. O processo resulta numa redução enantioselectiva da cetona proquiral, de tal forma que um de dois enantiómeros de álcool possíveis é formado preferencialmente ao respectivo enantiómero. O grau de enantioselectão variará de acordo com o tamanho dos grupos R^6 e R^7 ligados ao grupo carbonilo da cetona proquiral. Quando os grupos R^6 e R^7 são de tamanho semelhante, o grau de enantioselectão será menor. À medida que os grupos se diferenciam cada vez mais em tamanho, o grau de enantioselectividade será maior. Contudo, deverá ser entendido que o tamanho dos grupos R^6 e R^7 não é o único factor determinante que afecta o grau de enantioselectividade atingida. Vulgarmente, com cetonas proquirais onde R^6 e R^7 são pelo menos moderadamente diferentes em tamanho, o enantiómero desejado será obtido em pelo menos 80% de excesso enantiomérico (e.e.). Normalmente, no entanto, obtêm-se excessos enantioméricos superiores a 90%.

Dissolve-se a cetona proquiral num solvente inerte adequado tal como éter dietílico, dioxano, tetra-hidrofurano (THF) e semelhantes. Prefere-se o THF. Pode-se adicionar uma quantidade cataliticamente eficaz de um composto de oxazaborolidina quiral de fórmula II à mistura reaccional a temperaturas desde cerca de $-78^\circ C$ até cerca da temperatura ambiente. A temperatura preferida variará de acordo com o agente redutor de borano que se usa, em particular; geralmente, a temperatura ambiente é óptima. A quantidade preferida do catalisador é cerca de 5-10% molar em relação à cetona. Trata-se então a mistura reaccional com cerca de 2,1 equivalentes de hidreto de um agente redutor de borano tal como o complexo borano-sulfureto de dimetilo, o complexo borano-tetra-hidrofurano, o catecolborano ou outro semelhante.

Em alternativa, pode-se dissolver o precursor de catalisador de indanol I ou III num solvente inerte, seguido de um equivalente de agente redutor de boro para originar a mistura de catalisador *in situ*. Adiciona-se então a cetona e uma quantidade adicional do agente redutor de borano necessário para reduzir a cetona, à mistura de catalisador.

Quando a cetona proquiral contem um grupo R^6 que comporta uma função coordenadora de borano, são necessários equivalentes de hidreto adicionais de agente redutor. Prefere-se geralmente o complexo borano-sulfureto de dimetilo pela sua facilidade



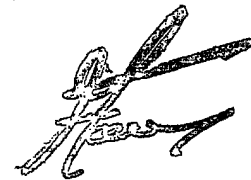
de utilização. Geralmente, adiciona-se o agente redutor a uma razão que modula a velocidade da redução catalítica. Por vezes, a reacção termina logo que todo o agente redutor tenha sido adicionado, como se pode determinar verificando o curso da reacção por cromatografia de camada fina. No entanto, ocasionalmente será desejável deixar a mistura de reacção a agitar durante períodos de tempo maiores, tal como durante a noite, ou aquecer a mistura reaccional até temperaturas de 40°C até 65°C para assegurar a finalização da reacção. Ajusta-se então a temperatura da mistura reaccional para 0°C e extingue-se com uma fonte de protões.

Adiciona-se lentamente a fonte de protões, normalmente um álcool inferior tal como metanol (MeOH), para prevenir uma reacção exotérmica. Isola-se o produto removendo o solvente *in vacuo* seguindo-se a partição por um solvente orgânico e por um ácido aquoso, seguido de separação de camadas e purificação em conformidade com as técnicas padrão da química orgânica.

A cetona proquiral pode ser qualquer composto da fórmula R^6R^7CO , onde R^6 e R^7 são diferentes e onde R^6 e R^7 são inertes à redução por borano. Adicionalmente, se for utilizado suficiente agente redutor para considerar a presença de substituintes coordenadores de borano em R^6 e R^7 , então ambos podem ser assim substituídos. Um "substituinte coordenador de borano" é um grupo funcional que tem a capacidade de doar um par de electrões ao boro, formando uma ligação coordenada com o boro. Exemplos típicos incluem aminas e vários heterociclos contendo azoto. Deste modo, R^6 e R^7 podem ser quaisquer radicais orgânicos (*e.g.*, alquilo, arilo, alcenilo) e podem ser usados juntamente para formar um sistema de anel de tal forma que R^6R^7CO é cíclico. Adicionalmente, R^6 e R^7 podem ser independentemente substituídos. Será compreendido pelo vulgar perito na arte que quando R^6 e R^7 contêm um substituinte alcenilo, será necessário escolher um agente redutor de borano que não seja capaz de hidroborar a olefina.

Os produtos da redução de cetonas quirais de fórmula IV ($R^5=Br$ ou Cl) são intermediários importantes para a preparação de fármacos quirais. Por exemplo, o produto halogeno-hidrina é convertido no respectivo epóxido por tratamento com base. O epóxido de *m*-cloroestireno tem sido utilizado na síntese de CL316243, um composto útil no tratamento de hiperglicemia.

O presente invento é ilustrado pelos exemplos que se seguem. No entanto, deve ser compreendido que o invento não se limita aos detalhes específicos desses exemplos.



Todas as reacções são conduzidas numa atmosfera inerte, tal como azoto e árgon, a menos que se especifique em contrário. Todos os solventes são anidros, *i.e.*, contêm uma quantidade de água tão pequena que esta não interaccua com os reagentes, compostos intermediários ou produtos de modo a afectar adversamente o rendimento dos produtos desejados.

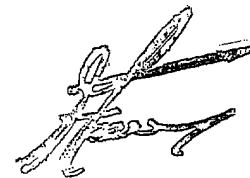
Preparação de catalisadores

Exemplo 1: *Cis*-(1S,2R)-1-amino-2-indanol

Encheu-se com 2,5 l de NaOCl (aq. a 10 %; 2,0 equivalentes; 4,0 mol) um balão de 5 l de três tubuladuras do tipo Morton, equipado com um agitador suspenso, um funil de adição e um termómetro. Arrefeceu-se a solução até cerca de 5-10°C. Adicionou-se uma solução de catalisador X de (R,R)-Mn-Saleno [E. N. Jacobsen *et al.* *J. Chem. Soc.* 113, 7063-7064 (1991)] (19,1 g; 0,015 equivalentes; 0,03 mol) em 150 ml de CH₂Cl₂, seguida por uma solução de indeno (260 ml; 1,0 equivalente; 2,0 mol) em 100 ml de CH₂Cl₂ a 5-10°C. Agitou-se vigorosamente a mistura a 5-10°C durante 4 horas. Adicionou-se heptano (1,4 l) e *Celite* (40 g) e agitou-se a mistura durante 40 minutos sem arrefecimento. Filtrou-se a mistura e lavou-se o balão e o bolo sólido com 200 ml de heptano.

Concentraram-se até cerca de 400 ml os filtrados combinados que continham óxido de indeno parcialmente resolvido e tratou-se o concentrado com 1,4 l de amónia aquosa (28% aq.) em 600 ml de MeOH na presença de 20 g de *Celite* a 25-30°C durante 15 horas. Removeu-se o MeOH e o excesso de amónia por destilação durante um período de 4-5 horas até que a temperatura do recipiente atingiu 90°C. Adicionou-se água (550 ml) e filtrou-se a mistura quente. Lavou-se o balão e o bolo sólido do filtro com cerca de 400 ml de água quente. Colocaram-se os filtrados combinados sob vácuo durante 40 minutos para retirar a amónia que restou e transferiu-se para um balão de 5 l do tipo Morton.

Arrefeceu-se até cerca de 15-25°C a solução acima, que continha *trans*-(1S,2S)-1-amino-2-indanol parcialmente resolvido e adicionou-se NaOH (50% aq.; 192 g) e acetona (800 ml). Adicionou-se cloreto de benzoílo (1,2 equivalentes; 2,4 mol; 280 ml) a 15-25°C durante 1 hora e agitou-se a lama resultante a 20-25°C durante 2 horas. Filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com 400 ml de acetona-água (1:1; v/v) e recuperou-se na forma de *trans*-benzamida bruta de *trans*-(1S,2S)-1-amino-2-indanol parcialmente resolvido.

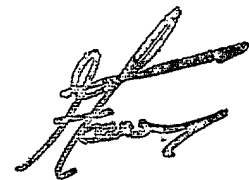


Dissolveu-se a benzamida bruta (cerca de 464 g) em 1125 ml de DMF a 90°C e adicionou-se à solução de DMF MeOH (750 ml) a 80-86°C, durante 1 hora. Arrefeceu-se lentamente a solução até 0-5°C durante 1,5 h e manteve-se a 0-5°C durante 2 h. Recuperou-se o sólido por filtração, lavou-se com 500 ml de MeOH frio (0-5°C) e secou-se em vácuo a 40°C para originar *trans*-benzamida de *trans*-(1S,2S)-1-amino-2-indanol opticamente pura na forma de cristais amarelo pálido (240 g; 47% de rendimento a partir de indeno; ee de 99%; p.f. 232°C).

Aqueceu-se a 80-85°C, uma mistura da *trans*-benzamida (90 g; 335 mmol) e 227 g de H₂SO₄ a 80% em peso, durante 1 hora. Tratou-se a mistura com 377 ml de água e aqueceu-se até 110-115°C durante 3,5 h. Arrefeceu-se a mistura até 30-35°C e lavou-se com 335 ml de CH₂Cl₂. Neutralizou-se, então, a solução aquosa com 370 g de NaOH a 50% a < 50°C, e adicionou-se 175 ml de água para dissolver os sais inorgânicos (Na₂SO₄). Extractou-se a mistura aquosa com 535 ml de CH₂Cl₂ a 30-35°C, e descoloraram-se os extractos de CH₂Cl₂ com 4,5 g de carvão activado e secaram-se com 7,5 g de MgSO₄ (anidro). Filtrou-se a mistura através de Celite e lavou-se o bolo do filtro com 100 ml de CH₂Cl₂. Concentraram-se os filtrados combinados até cerca de 450 ml e adicionou-se 215 ml de heptano a 40°C durante 30 minutos. Arrefeceu-se a solução até 0-5°C a recuperou-se o sólido resultante por filtração, originando *cis*-(1S,2R)-1-amino-2-indanol (45,2 g; 84%; ee>99,5%).

Exemplos 2a-2i: Derivados de N-alquil-*cis*-1-amino-2-indanol

Preparam-se os compostos de fórmula I (R¹ ≠ H) por alquilação redutiva de *cis*-1-amino-2-indanol com um aldeído ou cetona, usando um agente redutor de hidreto, tal como NaBH₄, NaBH(OAc)₃ e NaBH₃CN, ou por alquilação redutiva catalítica de *cis*-1-amino-2-indanol com um aldeído, usando hidrogénio na presença de catalisador heterogéneo tal como Pd/C ou Ni de Raney. O procedimento geral para usar NaBH(OAc)₃ é o seguinte: adiciona-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,5 equivalentes) a uma mistura de *cis*-1-amino-2-indanol (1,0 equivalente), aldeído (1,0 eq.) e ácido acético (1,5 eq.) em THF (0,2-0,3 M em aminoindanol) à temperatura ambiente. Agita-se a mistura resultante até se consumir o aldeído (3-15 h). Concentra-se, então, a mistura para remover a maior parte do solvente (THF) e extingue-se o resíduo com água. Depois de se ajustar o pH a 11-12 com uma solução de NaOH, o produto precipita separando-se da solução. Recolhe-se então o produto por filtração e recristaliza-se. Pode-se também extractar o produto para um solvente orgânico tal como acetato de etilo e lavar com uma solução de NaHCO₃ e NaCl. Após a remoção de solvente, recristaliza-se o produto para originar o *cis*-aminoindanol alquilado em N com 60-90% de rendimento.



Apresentam-se exemplos típicos no Quadro I.

QUADRO I

Exemplo	R ¹ =	Aldeído ou cetona inicial	Rendimento %	Solvente rex
2a	iPr	acetona	70	heptano
2b	iBu	isobutilaldeído	91	heptano
2c	cC ₆ H ₁₁	ciclo-hexanona	90	heptano
2d	cC ₆ H ₁₁ -CH ₂ -	carboxaldeído de ciclo-hexano	74	EtOAc/ heptano
2e	PhCH ₂ -	benzaldeído	77	MeOtBu
2f	2-pirrolilmetilo	pirrolo-2-carboxaldeído	81	EtOAc/ heptano
2g	2-piridinilmetilo	piridina-2-carboxaldeído	60	MeOtBu
2h	Cp ₂ FeCH ₂ -	carboxaldeído de ferroceno	79	THF/ heptano
2i	2-tienilmetilo	tiofeno-2-carboxaldeído	80	EtOAc/ heptano

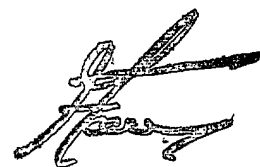
Exemplo 3: Oxazaborolidina II

3a Oxazaborolidina II (R¹ = R⁴ = H; R² = Me).

Equipou-se um balão de 3 tubuladuras, de 50 ml, com uma barra de agitação e um termómetro. Adicionou-se ao balão de reacção 750 mg de (1S,2R)-aminoindanol (I) (5,0 mmol; 1,0 eq.) e 25 ml de tolueno anidro à temperatura ambiente. Aqueceu-se a mistura até 80°C com agitação e adicionou-se, numa única porção, 454 ml de trimetilboroxino (3,25 mmol; 0,65 eq.). Retirou-se o banho de óleo e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrou-se a solução para um volume de 10 ml. Adicionou-se dez mililitros de tolueno anidro e separou-se por destilação a atmosfera normal. Repetiu-se este processo mais uma vez e destilou-se ainda o resíduo até à secura a pressão reduzida (45-55°C/110-130 mm Hg). Adicionou-se ao balão dez mililitros de tolueno seco para fazer uma solução 0,5M do catalisador. Usou-se o catalisador, assim preparado, em reduções assimétricas e este é estável durante pelo menos seis semanas a 5°C.

3b Oxazaborolidina II (R¹ = R⁴ = H; R² = nBu)

Equipou-se um balão de 3 tubuladuras, de 50 ml, com uma barra de agitação, um tubo Dean-Stark ligado a um condensador de refluxo e um termómetro em azoto. Adicionou-se ao balão de reacção 746 mg de (1S,2R)-aminoindanol (I) (5,0 mmol; 1,0 eq.) e 25 ml de tolueno anidro à temperatura ambiente. Adicionou-se, gota a gota, quinhentos e dez



gramas de ácido *n*-butilborónico (5,0 mmol; 1,0 eq.) à temperatura ambiente. Aqueceu-se a mistura a refluxo durante 24 horas e depois concentrou-se para um volume de 10 ml a 1 atm. Adicionou-se dez mililitros de tolueno anidro e separou-se por destilação a atmosfera normal. Repetiu-se este processo mais uma vez e destilou-se ainda o resíduo até à secura a pressão reduzida (45-55°C/110-130 mm Hg). Diluiu-se o resíduo para um volume de 10 ml com tolueno anidro para fazer uma solução 0,5M do catalisador.

3c Oxazaborolidina II ($R^1 = R^4 = H$; $R^2 = \text{fenilo}$)

Equipou-se um balão de 3 tubuladuras, de 50 ml, com uma barra de agitação, uma cabeça de destilação, e um termómetro em azoto. Adicionou-se ao balão de reacção 750 mg de (1*S*,2*R*)-aminoindanol (I) (5,0 mmol; 1,0 eq.) e 25 ml de tolueno anidro à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a mistura até 0°C com agitação e adicionou-se, gota a gota, 649 ml de diclorofenilborano (5,0 mmol; 1 eq.). Retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 12 horas. Concentrou-se a solução para um volume de 10 ml a 1 atm. Adicionou-se dez mililitros de tolueno anidro e separou-se por destilação a atmosfera normal. Repetiu-se este processo mais uma vez e destilou-se o resíduo até à secura a pressão reduzida (45-55°C/110-130 mm de Hg). Diluiu-se o resíduo para um volume de 10 ml com tolueno anidro para fazer uma solução 0,5M do catalisador.

Exemplo 4: Iminoindanois III

4a Iminoindanol III ($R^3 = 2\text{-pirrolilo}$)

4b Iminoindanol III ($R^3 = 2\text{-furanilo}$)

4c Iminoindanol III ($R^3 = 2\text{-tiofenilo}$)

O procedimento geral para a preparação do composto de fórmula (III) é o seguinte: aquece-se a refluxo uma mistura de *cis*-1-amino-2-indanol (1,0 eq.) e do aldeído (por exemplo pirrolo-2-carboxaldeído) (1,0 eq.) em EtOH anidro, até não restar nenhum aldeído. Concentra-se a mistura e recristalizam-se os sólidos resultantes para originarem os *cis*-1-imino-2-indanois. Os rendimentos foram: 4a, 65% a partir de MeOH/EtOAc; 4b, 42% a partir de EtOAc/ heptano; 4c, 61% a partir de EtOAc/ heptano.

Reduções

Método geral A: Redução assimétrica catalisada por complexo de aminoindanol-BH (IIa) preparado *in situ* ($R^1 = R^2 = H$) ($R^4 = H$):



Equipa-se um balão de 3 tubuladuras, de 25 ml, com uma barra de agitação e um termómetro. Adiciona-se ao balão de reacção à temperatura ambiente 14,9 mg de (1S,2R)-aminoindanol (I) (0,1 mmol; 10% em mol.) e 3 ml de THF anidro. Adiciona-se, gota a gota, vinte microlitros de $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (10M em DMS; 0,2 mmol; 0,2 eq.) e agita-se a mistura resultante durante 16 horas à temperatura ambiente. Depois disso, adiciona-se simultaneamente uma solução de 1,0 mmol de cetona (1,0 eq.) em 1,5 ml de THF anidro e uma solução de 0,8 mmol de $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (80 ml; 0,8 eq.) em 1,42 THF no balão *via* uma bomba de seringa, durante 1-3 horas a 0°C até à temperatura ambiente. Agita-se a mistura a essa temperatura durante 1 a 3 horas e extingue-se com 2 ml de MeOH. Seca-se a mistura em vácuo e diluiu-se com 10 ml de hexano/acetato de etilo (5:1). Lava-se a solução orgânica com 3 x 3 ml de H_2SO_4 frio a 2%. Após filtração, removem-se os solventes em vácuo e seca-se ainda o resíduo a vácuo elevado durante 1 hora, para proporcionar o produto bruto com 98-100% de rendimento. Determina-se a pureza enantiomérica por análise de HPLC numa coluna quiral. Verificou-se que uma diminuição para 5% molar de catalisador origina ainda resultados excelentes tanto no rendimento químico como no ee.

Exemplos:

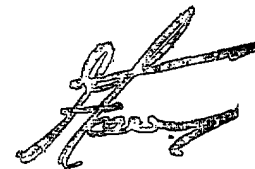
- A1. 2-cloroacetofenona para (S)-1-fenil-2-cloroetanol; 98% de rendimento; ee 91,7%
A2. *m*-cloro-2-bromoacetofenona para (S)-1-(3-clorofenil)-2-bromoetanol; 99% de rendimento; ee 90%

Método geral A': Redução assimétrica usando catalisador II ($\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^1 =$ alquilo)

Dissolve-se catalisador II (0,2 mmol) em THF anidro (7 ml) a 25°C. Adiciona-se borano-DM (2 mmol; 0,2 ml) à solução. Agita-se a solução resultante a 25°C durante cerca de 15 a 16 horas. Adiciona-se uma solução de cetona (2,0 mmol) em 3 ml de THF anidro à solução com arrefecimento em água gelada durante 5 a 10 minutos. Agita-se a solução resultante a 25°C, até se consumir toda a cetona (cerca de 3 horas) e realiza-se a reacção como no Método geral A.

Exemplos:

- A3. *m*-cloro-2-bromoacetofenona para (S)-1-(3-clorofenil)-2-bromoetanol; 98% de rendimento; 89% de ee usando II, $\text{R}^1 =$ ciclo-hexilmetilo
A4. *m*-cloro-2-bromoacetofenona para (S)-1-(3-clorofenil)-2-bromoetanol; 98% de rendimento; 85% de ee usando II, $\text{R}^1 =$ isopropilo



A5. *m*-cloro-2-bromoacetofenona para (S)-1-(3-clorofenil)-2-bromoetanol; 98% de rendimento; 78% de ee usando II, $R^1 = 2$ -pirrolilmetilo

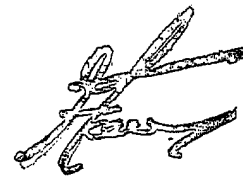
Método geral B: Redução assimétrica usando catalisador II (R^2 =alquilo; $R^1=R^4=H$)

Equipa-se um balão de 25 ml, de 3 tubuladuras, com uma barra de agitação, um termómetro e um septo de borracha. Adicionam-se 0,6 ml de solução 0,5M de catalisador (0,3 mmol; 10% molar) ao balão de reacção contendo 3 ml de THF seco. À solução a temperatura ambiente, adiciona-se 60 ml de solução de $BH_3 \cdot DMS$ 10,0M em DMS (0,6 mmol; 0,2 eq.). Agita-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois arrefece-se até $-20^\circ C$. Adiciona-se simultaneamente uma solução de 3,0 mmol de cetona em 3 ml de THF anidro e uma solução de 2,4 mmol de $BH_3 \cdot DMS$ (10,0M; 240 ml; 0,8 eq.) em 2,76 ml de THF no balão *via* uma bomba de seringa, durante 3 horas a $0^\circ C$, até $-20^\circ C$. Após a adição, agita-se a mistura durante 30 minutos a essa temperatura e extingue-se com 3 ml de MeOH. Aquece-se a mistura até à temperatura ambiente e concentra-se até à secura em vácuo. Adiciona-se vinte mililitros de hexano/acetato de etilo (5:1) para diluir o produto bruto. Lava-se a solução orgânica com 3×5 ml de H_2SO_4 frio a 2% ($5^\circ C$), depois com 10 ml de solução saturada de $NaHCO_3$ e seca-se em Na_2SO_4 anidro. Após filtração, removem-se os solventes em vácuo e seca-se ainda o resíduo a vácuo elevado durante 1 hora para proporcionar o produto álcool.

Exemplos:

Catalisador II ($R^1 = R^4 = H$; $R^2 =$ metilo)

- B1. 2-cloroacetofenona para (S)-1-fenil-2-cloroetanol; 99% de rendimento; 96% de ee.
- B2. 2-cloroacetofenona para (R)-1-fenil-2-cloroetanol; 99% de rendimento; 96% de ee.
- B3. *m*-cloro-2-bromoacetofenona para (S)-1-(3-clorofenil)-2-bromoetanol; 99% de rendimento; 95,5% de ee.
- B4. *m*-cloro-2-bromoacetofenona para (R)-1-(3-clorofenil)-2-bromoetanol; 99% de rendimento; 95,5% de ee.
- B5. *m*-cloro-2-cloroacetofenona para (S)-1-(3-clorofenil)-2-cloroetanol; 99% de rendimento; 94% de ee.
- B6. *m*-cloro-2-cloroacetofenona para (R)-1-(3-clorofenil)-2-cloroetanol; 99% de rendimento; 94% de ee.
- B7. Acetofenona para (S)-1-feniletanol; 98% de rendimento; 86% de ee.



B8. Acetofenona para (R)-1-feniletanol; 98% de rendimento; 86% de ee.

Catalisador II ($R^1 = R^4 = H$; $R^2 = n$ -butilo)

B9. *m*-cloro-2-bromoacetofenona para (S)-1-(3-clorofenil)-2-bromoetanol; 97% de rendimento; 96% de ee.

Catalisador II ($R^1 = R^4 = H$; $R^2 =$ fenilo)

B10. *m*-cloro-2-bromoacetofenona para (S)-1-(3-clorofenil)-2-bromoetanol; 99% de rendimento; 93% de ee.

Método geral B': O mesmo que o Método geral B, exceptuando o catalisador II ($R^4 = H$; $R^2 =$ metilo; $R^1 =$ alquilo)

B11. 2-cloroacetofenona para (S)-1-fenil-2-cloroetanol; 98% de rendimento usando II ($R^1 =$ ciclo-hexilmetilo; $R^2 =$ metilo).

B12. 2-cloroacetofenona para (S)-1-fenil-2-cloroetanol; 99% de rendimento; 89% de ee usando II ($R^1 =$ isobutilo; $R^2 =$ metilo).

B13. 2-cloroacetofenona para (S)-1-fenil-2-cloroetanol; 98% de rendimento; 89% de ee usando II ($R^1 =$ 2-pirrolilmetilo; $R^2 =$ metilo).

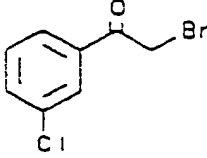
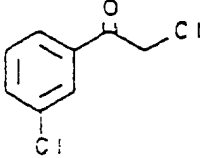
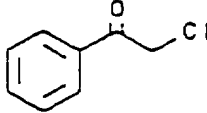
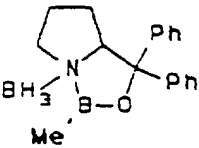
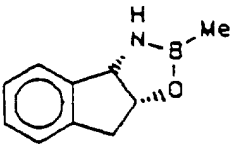
Método geral C: Redução assimétrica usando catalisador III ($R^2 =$ 2-pirrolo; $R^1 = R^4 = H$).

A redução de *oc*-bromo-3-cloroacetofenona com o ligando derivado de pirrolo-2-carboxaldeído é a seguinte: uma solução de álcool de imina (0,023 g; 0,1 mmol; 0,1 eq.), resultante da reacção de *cis*-(1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol e pirrolo-2-carboxaldeído, foi agitada com complexo borano-sulfureto de dimetilo (10M; 0,1 ml; 1,0 mmol; 1,0 eq.) em 7 ml de THF seco durante 12 horas, à temperatura ambiente. Adicionou-se à solução acima, uma solução de *m*-cloro-*a*-bromoacetofenona (0,23 g; 1,0 mmol; 1,0 eq.) em 3 ml de THF, à temperatura ambiente, durante 10 minutos. Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante 2 horas até não restar nenhuma cetona. Após procedimento normal, obteve-se o álcool resultante com rendimento >98% e 86% de ee.

Determinou-se o excesso enantiomérico por HPLC em coluna Chiralcel OJ; fase móvel, hexano/*i*-PrOH (95:5); caudal de 1 a 2 ml/min; UV, 220 nm. Determinaram-se as

configurações absolutas por comparação de rotações ópticas com as dos compostos autênticos.

Compararam-se os catalisadores do invento com o conhecido catalisador de pirrolo-oxazaborolidina (Corey) na redução de três substratos típicos. Os catalisadores encontravam-se a 10% molar e a reacção efectuou-se a -20°C , com adição simultânea de borano e substrato, ao longo de três horas. Apresentam-se os resultados em baixo. A linha de cima apresenta as estruturas dos substratos de teste e o lado esquerdo apresenta as estruturas dos catalisadores. Apresentam-se os ee nas colunas e linhas adequadas, de acordo com o catalisador e o substrato.

			
	92.5	83	96
			
	95.5	94	96

Os catalisadores do invento são, em alguns casos, equivalentes ao catalisador conhecido e, em alguns casos, superiores.

Lisboa, 26. OUT. 2000

Por SEPRACOR, INC.

- O AGENTE OFICIAL -
O ADJUNTO

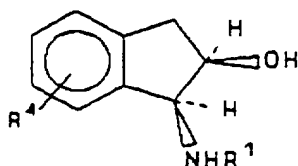


**ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA**
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA

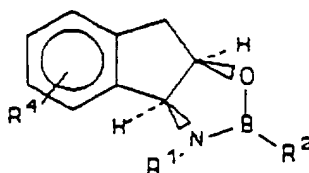


REIVINDICAÇÕES

1. Método para a redução enantioespecífica de uma cetona proquiral ao respectivo álcool, compreendendo a reacção da dita cetona proquiral com um agente redutor de borano num solvente inerte na presença de uma quantidade catalítica, que é uma quantidade sub-estequiométrica suficiente para converter a dita cetona no dito álcool, de um composto escolhido do grupo que consiste em



e

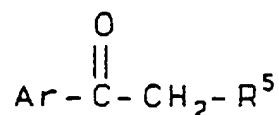


onde R^1 é hidrogénio, alquilo, arilmetileno ou heteroarilmetileno; R^2 é hidrogénio, alquilo, benzilo, fenilo ou fenilo substituído; e R^4 é hidrogénio, alquilo, arilo, halogeno, nitro ou alcoxi.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, onde o dito agente redutor de borano é borano-sulfureto de metilo ou borano-THF.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, onde R^2 é hidrogénio, metilo, butilo ou fenilo e R^4 ou R^1 é hidrogénio.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, onde a dita cetona é da fórmula



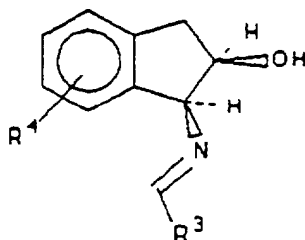
onde Ar é arilo de arilo substituído e R^5 é hidrogénio ou halogéneo.



5. Método de acordo com a reivindicação 4, onde Ar é fenilo, alquilfenilo, clorofenilo, hidroxifenilo, alcoxifenilo, nitrofenilo ou naftilo.

6. Processo para a redução enantiosselectiva de uma cetona proquiral que compreende:

(a) combinar pelo menos um equivalente de um agente redutor de borano com um composto de fórmula



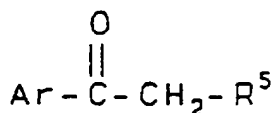
onde R³ é alquilo, arilo ou heteroarilo e R⁴ é hidrogénio, alquilo, arilo, halogénio ou alcoxi, num solvente inerte para proporcionar uma mistura de catalisador; e

(b) adicionar mais do que um equivalente de uma cetona proquiral e uma quantidade correspondente de um agente redutor de borano, à dita mistura de catalisador.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, onde o dito agente redutor de borano é borano-sulfureto de metilo ou borano-THF.

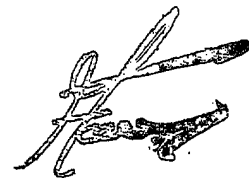
8. Processo de acordo com a reivindicação 6, onde R³ é fenilo, furanilo ou pirrolilo.

9. Processo de acordo com a reivindicação 6, onde a dita cetona é da fórmula

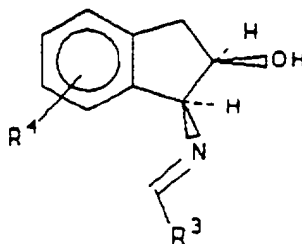


em que Ar é arilo ou arilo substituído e R⁵ é hidrogénio ou halogénio.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, onde Ar é fenilo, alquilfenilo, clorofenilo, hidroxifenilo, alcoxifenilo, nitrofenilo ou naftilo.

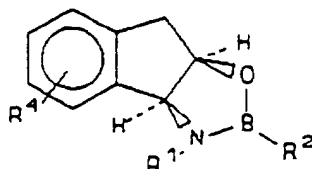


11. Composto de fórmula



onde R^3 é alquilo, arilo ou heteroarilo e R^4 é hidrogénio, alquilo, arilo, halogeno, nitro ou alcoxi, e opcionalmente onde R^3 é fenilo, furanilo ou pirrolilo e R^4 é hidrogénio.

12. Composto de fórmula



onde R^1 é hidrogénio, alquilo, arilmetileno ou heteroarilmetileno; R^2 é hidrogénio, alquilo, benzilo, fenilo ou fenilo substituído; e R^4 é hidrogénio, alquilo, arilo, halogeno, nitro ou alcoxi;

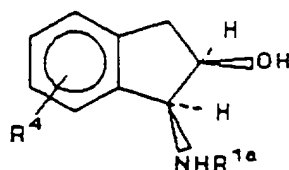
com a condição de R^1 e R^2 não poderem ser hidrogénio.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, onde R^1 é hidrogénio e R^2 é metilo, butilo ou fenilo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 12, onde R^1 é benzilo ou heteroarilmetileno.

15. Composto de acordo com a reivindicação 12 ou com a reivindicação 14, onde R^2 e R^4 são ambos hidrogénio.

16. Composto de fórmula



onde R^{1a} é heterometileno e R⁴ é hidrogénio, alquilo, arilo, halogeno, nitro ou alcoxi.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, onde R¹ é pirrolilmetilo ou furanilmetilo.

18. Composto de acordo com a reivindicação 16, onde R⁴ é hidrogénio.

Lisboa, 26. OUT. 2000

Por SEPRACOR, INC.
- O AGENTE OFICIAL -
O ADJUNTO



ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA