

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1 OPOSICION A:

☒ Patente de Invención	☐ Marca Colectiva
☐ Patente de Modelo de Utilidad	☐ Marca de Certificación
☐ Diseño Industrial	☐ Lema Comercial
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados	
☐ Marcas de Productos o Servicios	

2

Número del expediente: 00-093-2338
Solicitante: Pharmacia Corporation
Apoderado: EMILIO FERRERO
SOLICITUD PUBLICADA
Título de la nueva creación o denominación del signo:
"COMPOSICIONES INHIBIDORAS DE CICLOOXIGENASA - 2 QUE TIENEN
RÁPIDO ACCESO DE EFECTO TERAPEUTICO"
Gaceta: 526 de 31-03-2003; número de publicación: 1556

3 OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: (1) Tecnoquímicas S.A. (2) Lafrechol S.A.	IDENTIFICACION
	Dirección: (1) Calle 23 No. 7-39 (2) Diag. 107 No. 38-45	C.C. ☐ NIT ☒
	Teléfono: (1) (092) 882 55 55 (2) 822 04 66	C.E. ☐ Otro ☐
	Fax: (1) (092) 883 88 50 (2) 238 55 34	Número: (1) 890 300 466-5 (2) 890 301 463-8
	Domicilio: (1) Cali (2) Bogotá, D.C.	

REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.28.31 E-mail: reyes_apoderados@cable.net.co Fax: 621.28.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79152473 de Usaquén TP 44855
--------------------------------------	---	---

4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causa: Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los Arts. 14 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 16 (una invención se considera nueva cuando no es obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica), 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia), 20 literal d (los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales), 30 (Reivindicaciones) y 42 (Oposiciones).

Justificación: Las composiciones farmacéuticas pretendidas carecen de novedad y nivel inventivo pues antes de la fecha de prioridad invocada se conocían los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, sus propiedades y características farmacocinéticas, la posibilidad de su administración por vía oral, los rangos de ingredientes activo en las formulaciones, las dosis unitarias, los excipientes, los usos y la incidencia directa del tamaño de partícula sobre los sus parámetros farmacocinéticos. La eventual mejora en la biodisponibilidad en virtud del tamaño de partícula, es un fenómeno conocido que no supone avance alguno sobre el estado de la técnica, pues es el resultado de un proceso rutinario de preformulación.

321 324

6	Comprobante de pago No.	0345469	(Oposición) Fecha	1 Julio 2003
		0345430	(Promoja) Fecha	
		0345469		
		0345469		1 Julio 2003

6 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLANZAR

FIRMA: 

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00093233 00000006

Folios: 62

Fecha (AMD): 2003-07-01 15:39:30

Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 400 OPOSICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: EXPEDIENTE 00-093-233

TÍTULO SOLICITADO: "Composiciones inhibidoras de ciclooxigenasa-2 que tienen rápido acceso de efecto terapéutico"

PUBLICACIÓN: Gaceta 526 de 31-03-2003, número de publicación 1556

SOLICITANTE: PHARMACIA CORPORATION

APODERADO: EMILIO FERRERO

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, y **LAFRANCOL S.A.**, en desarrollo de lo dispuesto por los artículos 42 y siguientes de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **00-093-233**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

2.1. Los fundamentos de nivel inventivo que se proponen respecto de las composiciones farmacéuticas pretendidas son los siguientes:

- Según el solicitante, por obra de la formulación descrita se alcanza un C_{max} sustancialmente mayor y/o un T_{max} sustancialmente más corto, como resultado de la disolución rápida de la droga cuando el tamaño de partícula se reduce a menos de aproximadamente $1\mu m$;
- De igual manera, se propone que la droga inhibitoria de ciclooxigenasa-2 esté presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula D_{50} de alrededor de $0.01\mu m$ ($10nm$) hasta alrededor de $200\mu m$; siendo una porción suficiente en peso de la partícula más pequeña que $1\mu m$ ($1000nm$);
- Se presenta como característica de la invención que la droga inhibitoria de ciclooxigenasa-2 esté presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula D_{25} de alrededor de $250 nm$ ($0.25\mu m$) a cerca de $1000nm$ ($1\mu m$); un D_{25} entre $450 nm$ ($0.45\mu m$) a $1000nm$ ($1\mu m$);
- Por último, se indica que las composiciones de la invención contienen las drogas inhibitorias de la ciclooxigenasa-2 en forma pequeñas partículas (nanopartículas), generadas mediante molido o triturado, o mediante precipitación a partir de la solución;

Sea lo primero hacer notar que, aún si en gracia de discusión pudiera afirmarse que no existen revelaciones textuales sobre formulaciones de inhibidores de la COX-2 con los tamaños de partícula en cuestión y bajo las características de formulación propuestas, resulta obvio que una persona medianamente versada en la materia técnica respectiva, conociendo la familia de principios activos en cuestión, sus características y propiedades farmacocinéticas – en especial su baja solubilidad-, necesariamente buscaría, para lograr una formulación aceptable y acelerar su efecto terapéutico, contrarrestar tales dificultades intrínsecas mediante la simple aplicación de métodos conocidos *per se* y habituales en la industria, como los procesos de modificación de tamaños de partícula, derivando en consecuencia el objeto reivindicado.

Nótese en efecto, que antes de la fecha de prioridad se conocían los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, sus propiedades y características farmacocinéticas, la posibilidad de su administración por vía oral, los rangos de ingrediente activo en las formulaciones, las dosis unitarias, los excipientes, los usos, y la incidencia directa del tamaño de partícula sobre los parámetros farmacocinéticos de un fármaco.

Al respecto me permito hacer notar, sin perjuicio de reconocer que cada solicitud de patente debe examinarse separadamente, que la Superintendencia de Industria y Comercio, en la Decisión contenida en la resolución N° 30887 del 26 de septiembre de 2002, por la cual se

niega la patente de invención a la solicitud 98005805 "Tabletas de Oxcarbazepina recubiertas de una película y método para la producción de estas formulaciones", señaló que "no se traduce en ningún avance sobre el estado de la técnica el modificar una propiedad física de un sólido, como es su tamaño de partícula, con el fin de variar su perfil de disolución y determinar la variación de la biodisponibilidad, puesto que este fenómeno es perfectamente conocido y se encuentra al alcance de cualquier persona con mediana formación farmacotécnica"

Continúa la Resolución citada diciendo que "Toda persona medianamente formada en las ciencias químicas sabe que el área superficial efectiva de un fármaco se aumenta enormemente por la reducción de su tamaño de partícula (debido a que la disolución se lleva a cabo en la superficie del soluto), a mayor área, mayor velocidad de disolución. Por lo tanto, es de común conocimiento que el menor tamaño de partícula brinda una mayor área superficial, que aumenta la penetración de solvente en las partículas, incrementando la velocidad de disolución, resultando por supuesto mucho más representativo este hecho para compuestos hidrofóbicos, con muy poca solubilidad en agua, como resulta ser el perfil de solubilidad de Oxcarbazepina" (Subrayado fuera del texto).

Adicionalmente, la Farmacia de Remington¹ señala que "En la bibliografía existen muchas investigaciones que demuestran la importancia del tamaño de las partículas. Se comprobó que el tiempo de disolución, el tiempo de absorción, la uniformidad de contenido, el color, sabor, textura y estabilidad, dependen en grados variables del tamaño y distribución de las partículas (...) la velocidad de disolución de las partículas pequeñas suele ser más rápida que la de las partículas más grandes porque el tiempo de disolución depende de la superficie específica que está en contacto con el medio líquido". (Subrayado fuera del texto)

Nótese cómo el fundamento de nivel inventivo en el caso reseñado estaba dado, al igual que en el presente, por la reducción de las partículas del principio activo para mejorar los índices de disolución y, en consecuencia, la biodisponibilidad de la formulación pretendida. Lo anterior necesariamente lleva a concluir – en tanto se está frente a la misma hipótesis-, que la decisión entonces adoptada por la SIC es aplicable en su esencia al caso que nos ocupa, considerando que la eventual biodisponibilidad mejorada de una composición de inhibidores de la COX-2 por obra de la presencia de tal familia de principios activos en los tamaños de partícula revelados, corresponde simplemente a un FENÓMENO QUE ES CONOCIDO, QUE NO TRADUCE NINGÚN AVANCE SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA, Y QUE ES EL RESULTADO DE UN PROCESO RUTINARIO DE

¹ Remington Farmacia. Editorial médica panamericana, Buenos Aires, 17ª edición, volumen 2, 1987. pp 1909.

PRE-FORMULACIÓN, CONSISTENTE EN REALIZAR ENSAYOS SOBRE DISOLUCIÓN EMPLEANDO TAMAÑOS DE PARTÍCULA DIVERSOS.

325

2.2. Por otra parte, es interesante analizar cómo las reivindicaciones 1 a 12 y 16 a 18 de la solicitud colombiana carecen de especificidad, en la medida que versan sobre composiciones basadas en una “droga inhibitoria de la ciclooxigenasa-2”, sin que sea posible a través de la simple lectura de tales reivindicaciones, saber a ciencia cierta de qué compuesto se trata. Sin perjuicio de la existencia de reivindicaciones dependientes –13, 14 y 15², resulta claro que la concesión de las reivindicaciones señaladas podría tener el efecto de restringir el empleo de todos los inhibidores COX-2, por vía general.

Nótese, en efecto, cómo tan sólo en las reivindicaciones 14 y 15 se hace referencia al Celecoxib como la droga inhibitoria específica de la ciclooxigenasa-2 empleada en la formulación. En virtud de lo anteriormente expuesto y de lo descrito en el artículo 30 de la Decisión 486, llamo la atención en cuanto a que “Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción” (negrita y subrayado fuera del texto.)

En el mismo sentido, hago notar que la totalidad de las reivindicaciones versa sobre una composición donde el principio activo es un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, sin que se revele o se haga referencia al resto de los integrantes de la composición ni a los porcentajes de estos frente al principio activo. Aunque es claro que en la memoria descriptiva se hace una mención general, como ejemplo, de los excipientes que puede emplear la composición, lo cierto es que estas reivindicaciones, tal como están redactadas, tendrían el efecto práctico de restringir cualquier composición que bajo cualquier forma, en cualquier proporción de ingredientes, en cualquier modalidad de administración y en cualquier rango de dosis, empleara los principios activos en cuestión, los cuales carecen de patente como tales en Colombia, según información de esa entidad.

2.3. Ahora bien, en relación con las composiciones farmacéuticas descritas en las reivindicaciones 14 y 15 que comprenden, respectivamente, Celecoxib y una cantidad de Celecoxib alrededor de 10mg a 1000mg en cada unidad de dosis, se presentan los siguientes argumentos relacionados con la carencia de especificidad y nivel inventivo de tal composición.

² Se recuerda que no sólo a la luz del artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, sino al tenor del Manual de Examen de la Oficina Europea de Patentes, Parte C, capítulo III, apartado 4-4.1, Art. 84, página 28, (Guidelines for Examination in the European Patent Office – Published by EPO, 1999), el requisito de claridad debe cumplirse tanto en las reivindicaciones individualmente consideradas, como en éstas como un todo. (Según traducción libre del opositor). No resulta de recibo en este caso excusar la indeterminación y falta de claridad de la primera y más importante reivindicación con base en sus dependencias.

Sea lo primero reiterar que el principio activo Celecoxib, sus propiedades, e indicación terapéutica en el tratamiento de la inflamación y desórdenes asociados con la inflamación, son descritos en la solicitud US 5,466,823 publicada el 14 de noviembre de 1995, sin que existan equivalentes en Colombia sobre este documento.

De igual manera, en esta publicación se revelan composiciones farmacéuticas que pueden contener el ingrediente activo (entre los que se encuentra Celecoxib) en el rango de alrededor 0.1 a 2000mg, preferiblemente en el rango de 0.5 a 500mg, y más preferiblemente entre 1 y 100mg, lo que significa -sin necesidad de más explicaciones-, la carencia de novedad envuelta en la caracterización que se hace en función de la cantidad de ingrediente activo presente en las composiciones. Resulta claro que los rangos propuestos (10mg a 1000mg en la solicitud colombiana 00-093-233) se encuentran totalmente incluidos en los rangos descritos en el documento internacional mencionado anteriormente. En este punto es necesario llamar la atención hacia la indeterminación del rango propuesto en la solicitud, en tanto el mismo ampara cantidades comprendidas entre 1mg y 1000mg, pues rifle con la precisión que debe observar la redacción de las reivindicaciones. De igual manera, hago notar que el solicitante pretende restringir el empleo de esta forma de presentación de Celecoxib en todo el rango de dosis que podría ser farmacéuticamente útil. Acceder a esta pretensión equivaldría, ni más ni menos, que a amparar retroactivamente, por vía de las dosis útiles, el empleo de un principio activo que por razones que escapan a la presente oposición, no fue oportunamente patentado en Colombia.

2.4. En lo concerniente al método de tratamiento revelado en las reivindicaciones 16 a 18, me permito señalar que, además de pretenderse el patentamiento de un método terapéutico expresamente excluido de esa posibilidad por el artículo 20 de la Decisión 486 de 2000, carece por completo de precisión y claridad, pues no determina el tipo de patología a tratar, simplemente hace referencia de manera global al tratamiento o profilaxis de un desorden mediado por la ciclooxigenasa. Ahora bien, si dicho desorden mediado por COX-2 incluye los desórdenes caracterizados por inflamación, dolor y/o fiebre -tal como se menciona en el capítulo descriptivo- no queda más que insistir en la falta de novedad y nivel inventivo, pues ya en las patentes US 5,466,823 (14-11-1995), US 5,474,995 (12-12-1995) y US 5,633,272 (27-05-1997), se hacía clara mención del uso de compuestos fenil heterocíclicos (como Celecoxib, Rofecoxib y Valdecoxib, respectivamente) en el tratamiento de la inflamación y desórdenes relacionados.

330
327

III FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16, 18 y 20 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 30 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

IV SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de aquellas que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- Copia íntegra de la Resolución N° 30887 del 26 de septiembre de 2002, proferida por la Superintendencia de Industria y Comercio.
- Copia de la primera página y de las reivindicaciones de la patente US 5,466,823 (14-11-1995)
- Copia de las primeras 7 páginas de la patente US 5,474,995 (12-12-1995).
- Copia de la primera página y de las reivindicaciones de la patente US 5,633,272 (27-05-1997).

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificados de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A. y Lafrancol S.A.
2. Poderes para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas

VII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Tecnoquímicas S.A. las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en la Calle 23 # 7-39, de la ciudad de Cali; Lafranco las recibirá en sus oficinas localizadas en la Diagonal 107 No 36-45 de Bogotá.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén
T.P. 44655 de C.S.J.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE COMERCIO: LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 8861339

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 1
0036226328

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:

TECNOQUIMICAS S A

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CL. 23 No. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 No. 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 007049-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,300,466 -5

C E R T I F I C A :

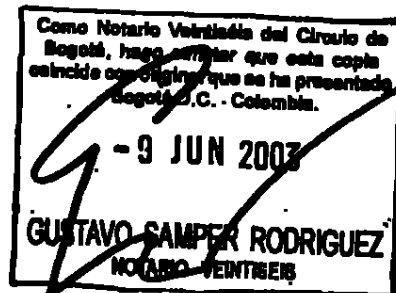
CONSTITUCION: POR ESCRITURA NRO. 2670 DEL 12 DE JUNIO DEL AÑO 1957, NOTARIA SEGUNDA CALI INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 01 DE JULIO DEL AÑO 1957 BAJO EL NRO. 16627 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA: COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 8438 DEL 30 DE DICIEMBRE DEL AÑO 1970, NOTARIA SEGUNDA CALI INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 07 DE ENERO DEL AÑO 1971 BAJO EL NRO. 42260 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE LIMITADA----- EN COMANDITA POR ACCIONES ----- BAJO EL NOMBRE DE: COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES (SIC)

C E R T I F I C A :

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL



FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA:15:50:09

QUE POR LA ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21
DE ABRIL DEL AÑO 1972, NOTARIA SEGUNDA CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DEL AÑO
1972 BAJO EL NRO. 00794 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU
NOMBRE DE:
COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES
(SIC)
POR EL DE:
TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C.A.

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 3255 DEL 30 DE AGOSTO
DEL AÑO 1983, NOTARIA DECIMA DE CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AGOSTO DEL AÑO
1983 BAJO EL NRO. 62343 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRANS-
FORMO DE COMANDITA POR ACCIONES EN ANONIMA-----
BAJO EL NOMBRE DE:
TECNOQUIMICAS S A

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No. INS	LIBRO
4075	05-09-1957	02 CALI	27-09-1957	16922	
5718	28-11-1957	02 CALI	30-12-1957	17242	
5507	31-12-1957	01 CALI	13-03-1958	17529	
3124	16-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18365	
3325	29-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18366	
5726	17-12-1958	01 CALI	12-05-1959	19258	
2374	12-05-1959	01 CALI	03-06-1959	19368	
2793	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22616	
2794	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22617	
6365	30-12-1961	01 CALI	23-01-1962	23489	
1383	21-03-1962	01 CALI	28-03-1962	23850	
3396	28-05-1963	01 CALI	11-06-1963	26016	
8853	30-12-1963	01 CALI	23-01-1964	27107	
5718	28-11-1957	02 CALI	10-02-1964	27181	
2743	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27681	
2744	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27682	
7057	21-10-1964	01 CALI	22-10-1964	28591	
1693	26-04-1965	01 CALI	28-04-1965	29569	
1799	10-05-1966	01 CALI	11-05-1966	31623	
2498	18-11-1966	04 CALI	25-11-1966	32757	
2792	27-12-1966	04 CALI	05-01-1967	33009	
2209	25-09-1967	04 CALI	04-10-1967	34591	
6933	20-12-1967	02 CALI	28-12-1967	35082	
6363	14-11-1968	02 CALI	26-11-1968	37141	
7711	31-12-1968	02 CALI	04-02-1969	37615	
5597	30-09-1969	02 CALI	18-10-1969	39341	
5211	27-08-1970	02 CALI	04-09-1970	41379	
6576	07-10-1971	02 CALI	14-10-1971	44154	
7286	08-11-1971	02 CALI	10-11-1971	44367	
8042	03-12-1971	02 CALI	21-12-1971	44716	

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09 PAGINA 331

6209	05-10-1973	02	CALI	15-10-1973	05505	IX
8741	31-12-1973	02	CALI	08-03-1974	07636	IX
9270	31-12-1974	02	CALI	31-01-1975	11772	IX
9504	31-12-1974	02	CALI	04-04-1975	12441	IX
7566	05-12-1975	02	CALI	09-01-1976	15581	IX
2671	09-05-1980	02	CALI	22-10-1980	41529	IX
779	10-03-1982	10	CALI	03-08-1982	54655	IX
4324	10-11-1982	10	CALI	30-06-1983	61172	IX
1269	18-03-1986	10	CALI	01-04-1986	83730	IX
5089	24-09-1986	10	CALI	29-09-1986	87933	IX
7064	04-11-1987	10	CALI	19-11-1987	02552	IX
7065	04-11-1987	10	CALI	19-11-1987	02553	IX
5929	14-07-1989	10	CALI	26-07-1989	20225	IX
8569	29-09-1989	10	CALI	02-10-1989	22250	IX
10571	04-12-1992	10	CALI	15-12-1992	60929	IX
10249	18-12-1995	10	CALI	20-12-1995	10214	IX
2359	22-05-1997	03	CALI	27-05-1997	03813	IX
2624	30-06-2000	03	CALI	07-07-2000	04740	IX
3814	15-09-2000	03	CALI	18-09-2000	06381	IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES
HASTA EL 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO: C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS. D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO DE 2,002 HORA: 15:50:09

EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION. PARA LOS FINES DE SU DIRECCION, ADMINISTRACION Y REPRESENTACION, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ORGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS.

LA DIRECCION DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE, EN PRIMER TERMINO A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y EN SEGUNDO LUGAR, A LA JUNTA DIRECTIVA COMO DELEGADA DE AQUELLA.

LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSION DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACION, LA ENAJENACION O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCION O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACION MODIFICACION DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECCION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERES DE LA SOCIEDAD.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS: C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONOMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCION Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMAS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACION Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD.

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 5
0036226328

G) DETERMINAR LA APLICACION QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARACTER DE RESERVAS DE INVERSION, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAICES CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) HACER INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTIA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL; 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00 L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPANIA A LA CELEBRACION DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ORGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPANIA.

LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA COMPANIA, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRAN ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE CON IGUALDAD DE FUNCIONES Y CALIDADES. TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPANIA CON EXCEPCION DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL, SI LOS HUBIERE, ESTARAN SOMETIDOS EN EL DESEMPEÑO DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES.

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACION INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACION LEGAL DE LA COMPANIA, LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRAN CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECCION A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPANIA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO SOCIAL O QUE TENGAN CARACTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACION DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES;

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA:15:50:09

PAGINA 6
0036226328

PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSAS ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPANIA TENGA INTERES E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CREDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

PARAGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACION Y SIN REQUERIR AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACION, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACION DE CUANTIA ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 393

FECHA: 1993/01/20

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

FECHA INSCRIPCION: 1993/01/26 NRO. 62203 LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C. 14,445,880

PRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C. 14,949,561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN B. DE LOS RIOS GUTIERREZ

C.C. 17,108,621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C. 14,434,582

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 38

FECHA: 1992/02/03

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1992/06/05 NRO. 54016 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 52

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

0036226328

FECHA: 1999/03/26

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/05/10 NRO. 03193

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/24 NRO. 03622

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTES

FRANCISCO JOSE BARBERI O.
C.C. 14,445,880GUSTAVO SANCHEZ L.
C.C. 16,625,960JUAN MANUEL BARBERI O.
C.C. 14,949,561VICTOR ROSA G.
C.C. 6,811,102JUAN B. DE LOS RIOS G.
C.C. 17,108,621CARLOS ALBERTO JIMENEZ
C.C. 16,702,695EMILIO SARDI A.
C.C. 14,434,582ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C. 14,984,104DIEGO QUIJANO REISSNER
C.C. 16,615,708ANA MARIA ALVAREZ
C.C. 31,170,896

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02989

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NIT. 860,039,453
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO

NRO: S/N

FECHA: 2000/04/27

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02990

LIBRO: 09

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 8

0036226328

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRE A:

JUAN CARLOS GUTIERREZ GONZALEZ
C.C. 16,737,040
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 2001/09/03
FECHA INSCRIPCION: 2001/10/25 NRO. 06933 LIBRO: 09

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRE A:

GLORIA CRISTINA BLANCO GIRALDO
C.C. 66,827,344
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

QUE EL 25 DE JULIO DEL AÑO 1996 BAJO EL NRO. 00144 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 5235 DEL 19 DE JULIO DEL AÑO 1996, NOTARIA DECIMA DE CALI MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR. B) - PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D)

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 9
0036226328

PARA DAR RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION EN RELACION CON LOS IMPUESTOS ADMINISTRADOS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL. E) Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

C E R T I F I C A :

QUE EL 02 DE AGOSTO DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00323 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2719 DEL 15 DE JULIO DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPEGUI, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 16.633.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 23 NRO. 4-66, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL; SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA

- SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002.

HORA: 15:50:09

PAGINA 10
0036226328

338

POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 05 DE OCTUBRE DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00356 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 3703 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE AL SENOR A PIO CLAUDIO GUTIERREZ BOTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE MEDELLIN, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.238.529 DE MEDELLIN, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA - DILIGENCIA PARA QUE

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

0036226328

TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULO PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 06 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2001 BAJO EL NRO. 00213 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2873 DEL 10 DE JULIO DEL AÑO 2001, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A MARIA TERESA CANON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.483.439 DE BOGOTA Y ANGELA MARIA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL Y EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CREDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACION, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRESTAMO EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICION DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS O DECLARACIONES QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPUBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO. LOS APODERADOS SUSCRIBIRAN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARACTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 12
0036226326

PODER. LOS APODERADOS SE CENTRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00298 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 307 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI.

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORGUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR,

SISTEMA DE REGISTRO NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: -23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 13
0036226328

341

CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00300 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 309 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BARRANQUILLA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES - EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 14
0036226328

LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VENTILE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00301 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 310 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO MUTIS, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BUCARAMANGA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 15
0036226328

91.200.418 DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO, Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER - Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 16
0036226328

GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 04 DE MARZO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00318 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 308 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGULO MOYANO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.322.139 DE BOGOTA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS

FECHA: 23 DE MAYO DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 17
0036226328

LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$27,200,000,000.00	54,400,000	\$500.00
SUSCRITO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00
PAGADO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00

C E R T I F I C A :

QUE EL 27 DE MARZO DE 2001 BAJO EL NRO.1979 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO UN DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA MARZO 21 DE 2001, EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A.

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.
DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS, QUIMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIO Y AGRICOLAS, ALIMENTOS, COSMETICOS Y DE TOCADOR Y PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR.

SUBORDINADA: ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A.

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 18
0036226328

DOMICILIO: PALMIRA. VALLE DEL CAUCA
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE ADHINTER S.A. SE DESARROLLAN EXCLUSIVAMENTE EN LA ZONA FRANCA DEL PACIFICO CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ADHESIVOS MEDICINALES TALES COMO CURAS, VENDITAS, ESPARADRAPOS, PARCHES, VENDAS; ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA TALES COMO CINTAS, PEGANTES, PAPELES ADHESIVOS Y CINTAS ADHESIVAS PARA USO INDUSTRIAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. ADHINTER S.A., LA CANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREINTA MIL (2.430.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.007050-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 7 39
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CR. 7 No. 22 122
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 4 66
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA-MERCANTIL-EL 27 DE MARZO DE 2002..

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CR. 1 No. 46 84

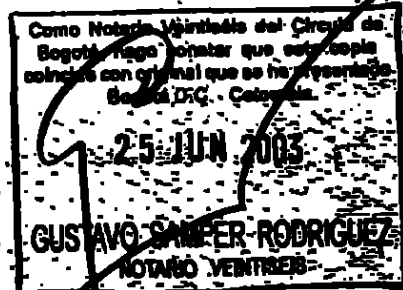
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CR. 1 No. 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 005233-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,301,463 -8



C E R T I F I C A :

CONSTITUCION POR ESCRITURA NRO 1434 DEL 29 DE
 SEPTIEMBRE DEL AÑO 1958, NOTARIA CUARTA DE CALI
 INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DEL AÑO
 1958 BAJO EL NRO 18319 DEL LIBRO IX SE CONSTITUYO LA
 SOCIEDAD DENOMINADA
 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No: INS	LIBRO
1104	30-06-1959	04 CALI	07-07-1959	19467	
2309	26-12-1959	04 CALI	29-12-1959	20089	
1725	24-07-1962	04 CALI	26-07-1962	24528	
1824	31-07-1963	04 CALI	14-08-1963	26360	
2422	25-10-1963	04 CALI	28-10-1963	26717	

1720	16-09-1964	04	CALI	22-09-1964	28406
101	31-01-1966	04	CALI	01-02-1966	31039
552	21-03-1968	04	CALI	01-04-1968	35711
4964	12-12-1972	04	CALI	16-01-1973	02975 IX
1956	30-05-1973	04	CALI	13-06-1973	04337 IX
4964	12-12-1972	04	CALI	28-11-1973	05994 IX
5579	12-11-1973	04	CALI	28-11-1973	05995 IX
4406	30-09-1974	04	CALI	28-11-1974	10887 IX
192	03-02-1978	04	CALI	14-02-1978	25355 IX
3479	07-09-1979	04	CALI	19-09-1979	34204 IX
4274	12-12-1984	09	CALI	19-12-1984	73088 IX
1155	21-05-1985	07	CALI	03-06-1985	76917 IX
1553	20-06-1986	07	CALI	08-07-1986	85997 IX
1458	09-06-1987	07	CALI	24-12-1987	03508 IX
7222	14-12-1988	03	CALI	19-12-1988	13847 IX
4530	04-09-1989	03	CALI	07-09-1989	21508 IX
3865	02-08-1990	03	CALI	13-08-1990	31708 IX
8305	13-12-1995	03	CALI	23-01-1996	00557 IX
4559	16-11-1999	03	CALI	26-11-1999	07911 IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES HASTA EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL: SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

C E R T I F I C A :

35h
348

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTE: EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTE, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO.

PARAGRAFO SEGUNDO. FALTA ABSOLUTA: ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS.

PARAGRAFO: EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS.

FUNCIONES DEL GERENTE: A) ... B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.

EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1.- COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2.- ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE

COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:-

DOCUMENTO: ESCRITURA NRO: 1553
FECHA: 1986/07/08
ORIGEN: NOTARIA SEPTIMA DE CALI
FECHA INSCRIPCION: 1986/07/08 NRO. 85997 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 81
FECHA: 1993/09/15
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1993/09/21 NRO. 70162 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 86
FECHA: 1995/12/27
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 91
FECHA: 1999/01/04
ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1999/01/07 NRO. 00099 LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ESTHER VENTURA DE RENDON
C.C. 38,979,831
PRESIDENTE

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C. 17,125,100
GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL

MAURICE M. VENTURA PAULY

249831

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

PAGINA 05

352
28

349

C.E. 119
VICEPRESIDENTE

ESTHER VENTURA DE RENDON
C.C. 38,979,831
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C. 9,086,003
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

LEONARDO GASTON DE BERNAL MORALES
C.C. 19,396,975
TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA NRO: 80
FECHA: 1993/03/30
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1993/09/14 NRO. 69919 LIBRO: 09
FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

ARTURO VELEZ GIL
C.C. 2,429,792

ALVARO VISBAL NAVARRO
C.C. 7,425,050

ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C. 16,697,614

SUPLENTES

DAVID VENTURA CRISPINO
C.C. 14,439,023

ALVARO VELEZ VICTORIA
C.C. 14,940,176

MAURICE M. VENTURA PAULY
C.E. 119

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA NRO: 86
FECHA: 1995/12/27
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691 LIBRO: 09
FUERON NOMBRADOS:

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION: 1996/03/06 NRO. 01965 LIBRO: 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRO A:

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C.C. 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C. 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$1,500,000,000.00	150,000,000	\$10.00
SUSCRITO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00
PAGADO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCI BAJO
EL NRO.005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46 84
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

249831

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

PAGINA 07

383

350

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369809-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A. UBICADO EN LA: CR. 1A No. 46 80 DE CALI Y RENOVO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369810-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A. UBICADO EN LA: CR. 1 No. 46 32 DE CALI Y RENOVO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DEL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LAS VÍAS GUBERNATIVAS.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

***** CONTINUA*****

249831.

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

PAGINA 08

DADO EN CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE
DEL AÑO 2,001 HORA: 15:15:05:49

EL SECRETARIO.

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS



Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con el original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.
25 JUN 2003
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS



354
AA 3286
RAMIREZ MARANO
NOTARIO

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS TREINTA Y NUEVE (No. 4.539)

En la ciudad de Cali, Capital del Departamento del Valle del Cauca, República de Colombia, a los VEINTITRES (23) días del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario TERCERO (3o.) del Circuito de Cali,

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali, identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ---

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y representación de TECNOQUIMICAS S.A.S. sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de Isaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P 44655 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205 de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial; en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

4539
0523

MERY CORREA
NOTARIA DE ESCRITURAS
Notaría 2ª de Cali

Como Notario del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado.

26 MAY 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTISEIS

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

que en todos los asuntos arriba determinados, tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

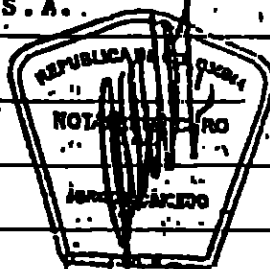
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No. 5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrigió en la hoja número AA 3286877. ENMIENDA DO "OCTUBRE" VALE.

Juan m Barber

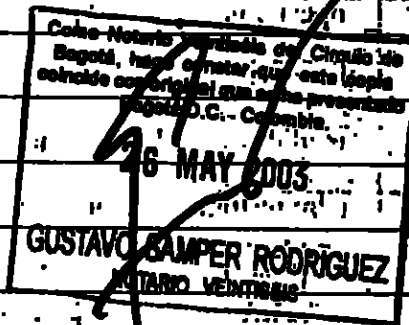
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

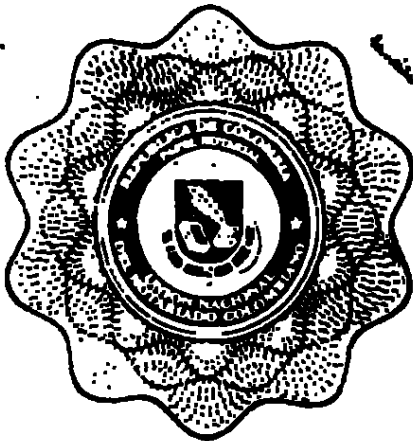
En rep. de TECNOQUÍMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO





1655 B

AA 8567146

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1658

- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -

FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE

JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002). -----

ACTO: -----

1.- PODER ESPECIAL. -----

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con Nit. No. - - -

890.301.463-6 - - - - -

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C. No.

79.152.473 de Usaquén - Bogotá. -----

Como Notario Voluntario del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con el original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

25 JUN 2003

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C. NOTARIO VENTISEIS

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,

DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,

ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ, - - - - -

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) - - - - -

DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE

SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:-----

COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,

vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de

ciudadanía número 17.125.100 - - - - -

Expedida en Bogotá - - - - -

Y manifestó:-----

PRIMERO: Que obra en su carácter de Representante

Legal de en nombre y representación de LAFRANCOL

S.A, sociedad comercial organizada y existente

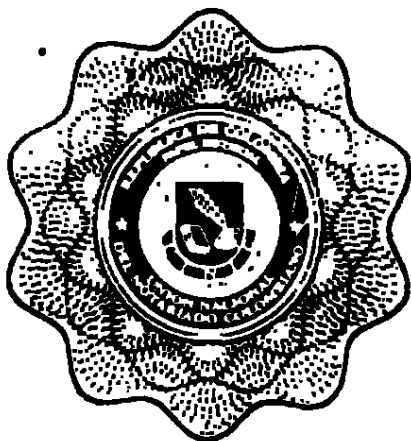
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y

sede principal en Cali - Valle, constituida mediante

escritura pública número

NOTA: Este documento es válido para el uso de

De la Notaría
De fecha
Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----
SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR , mayor de edad, vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las el orden administrativo, contencioso, administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----
a.- Obtención, formulación de obserbaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos.-----
b.- Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza, acciones y prccesos que



10533

AA 8567152

356
353

promueva Lafrancol S.A., o se
promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos
arriba determinados, tanto en
los términos señalados por los
artículos 42 y complementarios

de la decisión 486 de la Comunidad Andina como del
artículo 70 del C.P.C. pueda sustituir este
mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y
ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a
título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir
contratos de cesión y de licencia, inscripción de
prendas, levantamiento de prendas, inscribir
derechos de retención y en general todos los asuntos
que se deban tramitar ante la Superintendencia de
Industria y Comercio.-----

Manifestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento público sólo
respondemos los comparecientes.-

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente
instrumento Público por los comparecientes y
advertidos de la formalidad de su contenido, dentro
del término legal, lo hallaron conforme con sus
contenidos y lo aprobaron en todas sus partes y
firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y
lo autoriza. -----

Se utilizaron las hojas de papel Notarial Números,

AA 8567146, 8567152.

9

DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001


JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

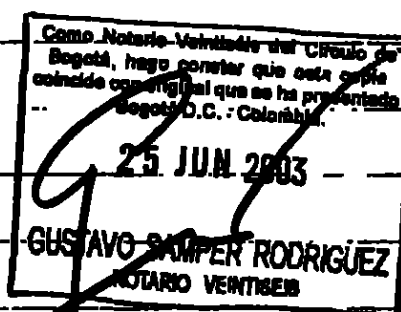
TEL: 622-04-66.

ACEPTO :—


JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 29.152.473

TEL: 621-2631




DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

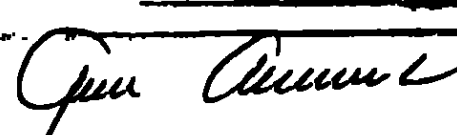
hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes

Villamizar

San

Depto. Dcto. 1772/79

05 JUN 2002





REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 30887
Por la cual se niega una patente de invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 5 de febrero de 1998, con el número 98005805, se presentó la solicitud de patente de invención, contenida en el expediente bajo el mismo número citado.

Efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado observaciones por parte de terceros.

Realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486, se requirió al petitioner para que presentara los argumentos y aclaraciones que considerara pertinentes con respecto al examen de fondo.

El solicitante mediante escrito radicado el 25 de julio de 2002, atendió oportunamente el requerimiento formulado y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio.

El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

SEGUNDO: Según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Las nuevas reivindicaciones 1 a 7, contenidas en los folios 122 y 123, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Veamos:

1. Objeto de la invención

La presente solicitud titulada "TABLETAS DE OXACARBAZEPINA RECUBIERTAS DE UNA PELÍCULA Y MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE ESTAS FORMULACIONES" específicamente pretende proteger:

En las reivindicaciones 1 a 3, una tableta recubierta de película que comprende:

- a) Oxacarbazepina, finamente molida, con un tamaño de partícula promedio de 2 a 12 μ m, preferiblemente 4 a 12 μ m, más preferiblemente 4 a 10 μ m y más preferiblemente 6 a 8 μ m, con un residuo máximo sobre un tamiz de 40 μ m de hasta 5%, por ejemplo 2%.
- b) Relleno
- c) aglutinante

358
335
32

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 30887
Por la cual se niega una patente de invención

- d) desintegrador
- e) Acondicionador de flujo
- f) Recubrimiento externo hidrofílico permeable que comprende:
- g) plastificante
- h) material de formación de película
- i) agente de cubrimiento
- j) pigmento
- k) opcionalmente sustancia de superficie activa (pigmento blanco y pigmento de óxido de hierro)
- l) Opcionalmente lubricante
- m) opcionalmente un recubrimiento externo permeable adicional

En las reivindicaciones 4 y 5, un proceso para producir la tableta recubierta, que comprende:

- a) moler finamente la oxacarbazepina al tamaño de partícula descrito.
- b) mezclar los excipientes
- c) granular
- d) comprimir los gránulos
- e) obtener los núcleos con recubrimiento externo hidrofílico permeable

En las reivindicaciones 6 y 7, oxacarbazepina con el tamaño de partícula y el residuo en lamiz descrito.

2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 14 de febrero de 1997, que corresponde a la fecha de la prioridad reclamada respecto de la solicitud suiza 331/97, de la cual se adjunto copia al momento de la presentación de la solicitud. La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para los efectos del estudio de patentabilidad, según obra a folios 67 y 132 del expediente.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad de la solicitud y relacionados con la materia de la misma:

Anterioridad No.	Título	Fecha Publicación
1.	US 3.642.775 "10-oxo-10,11-dihydro-dibenzazepine derivative"	15-02-1972.
2	ES 2.115.188 "Tabletas de oxacarbazepina doblemente recubiertas"	05-04-1995.

3. Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486, "se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 30887

Por la cual se niega una patente de invención

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

Sobre la forma de calificar el nivel inventivo, el órgano comunitario ha manifestado que:

"El artículo 4 de la Decisión, al referirse al nivel inventivo, manifiesta que se considera que existe "si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

"Esto es conocido como la no obviedad o la no evidencia, que existe "cuando la invención implica cualitativamente un salto en la formulación de la regla técnica. Nada importa el esfuerzo personal de un inventor determinado, puede que la invención haya sido el fruto de una investigación prolongada, o que, por el contrario, hubiese encontrado por casualidad la solución al problema, por tratarse de cuestiones subjetivas ajenas a un requisito objetivo de patentabilidad. Lo que tiene relevancia es que el contenido de la regla técnica no se derive de manera evidente del Estado de la técnica".

"El nivel inventivo se configura con referencia a dos elementos que son:

- a) el estado de la técnica y,
- b) la persona experta en la técnica en cuestión.

"El estado de la técnica es el conjunto de elementos técnicos que se han hecho públicos antes de la fecha de presentación de la patente".

"El experto en la técnica es una figura ficticia a la que se recurre con el propósito de obtener un parámetro objetivo que permita distinguir la actividad verdaderamente inventiva de la que no lo es. Se tratará de una persona normalmente versada en el ámbito tecnológico a que se refiere el pretendido invento. Su nivel de conocimientos es más elevado en comparación con el nivel de conocimientos del público en general, pero no excede lo que puede esperarse de una persona debidamente calificada. Se busca la figura de un técnico de conocimientos medios, pero no especializados".

En el presente caso, y en los términos que se exponen en la jurisprudencia andina, la invención reclamada definitivamente es una derivación evidente del estado de la técnica y resulta obvia para una persona medianamente versada en el arte farmacéutico, ya que lo reivindicado no constituye un avance inesperado a la técnica conocida para la fecha de la prioridad invocada; por el contrario, todos los principios aquí expuestos y aplicados eran de público conocimiento desde antes de la prioridad reconocida.

Si bien del estudio de las anterioridades, especialmente el documento ES 2.115.188, y los conocimientos usuales de cualquier persona medianamente versada en la materia, se concluye que el objeto de esta invención resulta coincidente con lo comprendido en el estado de la técnica, en realidad

TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Proceso 26-IP-99 del 23 de julio de 1999.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: Info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 30887

Por la cual se niega una patente de invención

Valga la pena resaltar en este punto que, tal como se advirtió en el estudio de fondo, la composición de una forma farmacéutica sólida, eventualmente recubierta, resulta elemental para cualquier persona medianamente versada en la materia, pues es obvio para cualquier conocedor medianamente del arte farmacéutico que un comprimido requiere de excipientes concretos para adecuar la forma deseada, como son: diluyentes (relleno), aglutinantes, desintegrantes, acondicionadores de flujo, lubricantes recubrimientos de ser necesarios y convenientes, plastificantes, pigmentos, sustancias de actividad superficial, etc. Así entonces, no constituye despliegue alguno de actividad inventiva el aplicar los conocimientos básicos y usuales de la técnica, para formular un comprimido tradicional, adicionalmente utilizando los componentes que habitualmente se conocen como convenientes para tales fines,¹ igual como se realiza en la presente solicitud.

Ahora bien, el solicitante en la respuesta al requerimiento de fondo argumenta que la anterioridad 2 "ES 2-115.182", no sugiere una formulación con el principio activo en el tamaño especificado por la presente solicitud, presentando propiedades como el color y la estabilidad, sin necesidad de dos cubiertas.

Al respecto, es necesario señalar que la presente invención no se limita a un comprimido con una sola cubierta, pues el componente m) de la reivindicación 1, claramente permite que exista un recubrimiento externo adicional -tal como en la anterioridad 2-.

Por otra parte, aunque el solicitante asegure que la estabilidad y el color de la formulación de la presente invención se debe a la característica específica del tamaño de partícula del principio activo, a lo largo del expediente no se encuentran pruebas que sustenten y demuestren estas ventajas derivadas de dicha propiedad; por el contrario, las enseñanzas del estado de la técnica demuestran que en referencia a la oxacarbazepina los inconvenientes de cambio de color e inestabilidad fueron solucionados en el pasado, igualmente mediante composiciones equivalentes a las de la presente solicitud. Por ejemplo, la anterioridad 2 revela cómo en composiciones con oxacarbazepina, puede evitarse la evidenciación del cambio de color del producto, mediante la utilización de óxido ferroso que cubre la coloración anaranjada del producto de oxidación.

Así las cosas, no se advierte en qué aspecto la presente invención supera la anterioridad en cuanto a estabilidad del producto, pues podría decirse que con el fin de disminuir la evidencia del cambio de color, simplemente se está aplicando el mismo principio, no relacionado con la característica de tamaño de partícula afirmada por el solicitante; de otra forma, sería necesario demostrar que tales características de estabilidad mejorada se derivan de un avance en el estado de la técnica y no de las enseñanzas al alcance de cualquier persona medianamente versada en la materia.

¹ Ver por ejemplo: Farmacología Teórica y Práctica, José Helman (Folio 137)

² Farmacia Remington (Folios 138 a 144)

³ Ver: Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. - Leon Shargel & Andrew B.C. Yu. (Folios 150 a 169)

⁴ Ver "Handbook of pharmaceutical excipients"-1994. Donde encuentra la descripción de los excipientes acostumbrados para la formulación de formas farmacéuticas, claro incluyendo los que aplica la presente solicitud, junto con sus indicaciones.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 30887

Por la cual se niega una patente de invención

Adicionalmente, el solicitante sostiene que las composiciones de la presente solicitud demuestran una biodisponibilidad mejorada, derivada igualmente del tamaño de partícula del principio activo. Ante todo, hay que advertir que toda persona medianamente versada en la ciencia farmacéutica conoce que la biodisponibilidad está directamente relacionada con el tamaño de partícula del fármaco.

Sin embargo, es perfectamente claro que la biodisponibilidad de un fármaco, cuando éste se administra en forma sólida, depende directamente de la disolución de éste, que es la que determina la tasa de absorción que dispondrá el fármaco en la circulación sistémica. Es bien sabido que el proceso de disolución comprende inicialmente la disolución en la superficie de la partícula del sólido, conformando una solución saturada alrededor de la partícula, que luego difunde a regiones de baja concentración en el solvente; de ahí que es evidente cómo el tamaño de partícula va a afectar los procesos de disolución de los sólidos.

Toda persona medianamente formada en las ciencias químicas sabe que el área superficial efectiva de un fármaco se aumenta enormemente por la reducción de su tamaño de partícula (debido a que la disolución se lleva a cabo en la superficie del sólido), a mayor área, mayor la velocidad de disolución. Por lo tanto, es de común conocimiento que el menor tamaño de partícula brinda una mayor área superficial, que aumenta la penetración de solvente en las partículas, incrementando la velocidad de disolución, resultando por supuesto mucho más representativo este hecho para compuestos hidrofóbicos, con muy poca solubilidad en agua, como resulta ser el perfil de solubilidad de la oxacarbazepina.⁸

De hecho, desde tiempos muy antiguos se ha recurrido, de forma empírica, a la molienda o a la pulverización de las sustancias sólidas con el objeto de acelerar la disolución; dicha pulverización no es más que una manera de aumentar la superficie específica del sólido, para lograr un aumento en la velocidad de disolución, seguida de una mejor absorción y por ende una más alta y conveniente biodisponibilidad.⁹

En conclusión, no se traduce en ningún avance sobre el estado de la técnica el modificar una propiedad física de un sólido, como es su tamaño de partícula, con el fin de variar su perfil de disolución y determinar la variación de biodisponibilidad, puesto que este fenómeno es perfectamente conocido y se encuentra al alcance de cualquier persona con mediana formación farmacotécnica.

Consecuentemente, lo anterior sustenta el hecho de que la presente invención carece del nivel inventivo, debido a que los principios utilizados en el desarrollo de la presente solicitud son, en su totalidad, los que ha sentado el estado de la técnica y se encuentran al alcance de cualquier persona medianamente capacitada en la materia para su aplicación. Concretamente, los principios aquí aplicados son de común conocimiento para un profesional farmacéutico de nivel medio y de normal aplicación en el desarrollo de productos farmacéuticos.

⁸ Ver descripción química de la Oxacarbazepina (Folio 170). www.medscape.com

⁹ Ver: Cinética de disolución de medicamentos- OEA. Programa regional de desarrollo científico y tecnológico. Monografía 24 - 1921. (folios 145 a 149)

362
35938

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 30887
Por la cual se niega una patente de invención

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "TABLETAS DE OXACARBAZEPINA RECUBIERTAS DE UNA PELÍCULA Y MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE ESTAS FORMULACIONES".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Jimena Escobar Uribe en su calidad de apoderada de la sociedad Novartis AG, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá D.C., a los 26 SET. 2002

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

Mónica Murcia Páez
MÓNICA MURCIA PÁEZ

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Carrera 11A n° 94-76, of. 305
Bogotá D.C.

US005466823A

United States Patent [19]

Talley et al.

[11] Patent Number: 5,466,823

[45] Date of Patent: Nov. 14, 1995

[54] SUBSTITUTED PYRAZOLYL
BENZENESULFONAMIDES

0477049 3/1992 European Pat. Off.

OTHER PUBLICATIONS

[75] Inventors: John J. Talley, St. Louis, Mo.; Thomas D. Penning, Elmhurst; Paul W. Collins, Deerfield, both of Ill.; Donald J. Rogier, Jr., St. Louis, Mo.; James W. Malecha, Libertyville; Julie M. Mlynshire, Chicago, both of Ill.; Stephen R. Bertenshaw, Brentwood, Mo.; Ish K. Khanna, Vernon Hills, Ill.; Matthew J. Granelo, St. Louis, Mo.; Roland S. Rogers, Richmond Heights, Mo.; Jeffery S. Carter, Chesterfield, Mo.

[73] Assignee: G.D. Searle & Co., Chicago, Ill.

[21] Appl. No.: 160,594

[22] Filed: Nov. 30, 1993

[51] Int. Cl.⁶ C07D 231/12; C07D 413/10[32] U.S. Cl. 548/377.1; 544/140; 546/279;
548/364.1; 548/365.7

[38] Field of Search 548/377.1; 544/140

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,940,418 2/1976 Hamilton.
5,134,142 7/1992 Matsuo et al.
5,134,155 7/1992 Connolly et al.
5,315,012 5/1994 Connolly et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

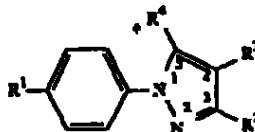
0347779 12/1989 European Pat. Off.

R. Hamilton, *J. Heterocyclic Chem.*, 13, 545 (1976).
M. Hasbani et al, *J. Med. Chem.*, 19, 229 (1976).
Maybridge Chemical Co/Ryan Scientific Catalog, Compound No. BTB 06812.
R. Soliman et al, *J. Pharm. Sci.*, 76, 626 (1987).
H. Mokhtar, *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 31, 762 (1988).
H. Mokhtar et al, *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 34, 9 (1991).
M. Cocco et al, *Il. Farmaco-Ed. Sci.*, 40, 272 (1985).
R. Soliman et al, *J. Pharm. Sci.*, 72, 1004 (1983).
H. Feid-Allah, *Pharmazie*, 36, 754 (1981).
R. Soliman et al, *J. Pharm. Sci.*, 70, 602 (1981).

Primary Examiner—Robert W. Ramsauer
Attorney, Agent, or Firm—Joseph W. Bullock; J. Timothy Keane

[57] ABSTRACT

A class of pyrazolyl benzenesulfonamide compounds is described for use in treating inflammation and inflammation-related disorders. Compounds of particular interest are defined by Formula I:



or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

13 Claims, No Drawings

5,466,823

47

TABLE I

	KAY PAW BOEMA % inhibition @ 10 mg/kg body weight	ANALGESIA % inhibition @ 20 mg/kg body weight
Examples		
1	44	51
1*	42*	
2	39	45

*Assay performed at 20 mg/kg body weight

Also embraced within this invention is a class of pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of Formula I in association with one or more non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers and/or diluents and/or adjuvants (collectively referred to herein as "carrier" materials) and, if desired, other active ingredients. The compounds of the present invention may be administered by any suitable route, preferably in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. The compounds and composition may, for example, be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, intramuscularly or topically.

For oral administration, the pharmaceutical composition may be in the form of, for example, a tablet, capsule, suspension or liquid. The pharmaceutical composition is preferably made in the form of a dosage unit containing a particular amount of the active ingredient. Examples of such dosage units are tablets or capsules. The active ingredient may also be administered by injection as a composition wherein, for example, saline, dextrose or water may be used as a suitable carrier.

The amount of therapeutically active compound that is administered and the dosage regimen for treating a disease condition with the compounds and/or compositions of this invention depends on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the disease, the route and frequency of administration, and the particular compound employed, and thus may vary widely. The pharmaceutical compositions may contain active ingredient in the range of about 0.1 to 2000 mg, preferably in the range of about 0.5 to 500 mg and most preferably between about 1 and 100 mg. A daily dose of about 0.01 to 100 mg/kg body weight, preferably between about 0.1 and about 50 mg/kg body weight and most preferably from about 1 to 20 mg/kg body weight, may be appropriate. The daily dose can be administered in one to four doses per day.

For therapeutic purposes, the compounds of this invention are ordinarily combined with one or more adjuvants appropriate to the indicated route of administration. If administered per os, the compounds may be admixed with lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tablet or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxypropylmethyl cellulose. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for

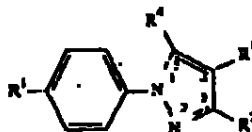
48

oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

Although this invention has been described with respect to specific embodiments, the details of these embodiments are not to be construed as limitations.

What is claimed is:

1. A compound of Formula I



(I)

wherein R¹ is sulfamyl;

wherein R² is haloalkyl;

wherein R³ is selected from hydrido, and alkyl; and

wherein R⁴ is selected from aryl, cycloalkyl, and cycloalkenyl; wherein R⁴ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from halo, alkylthio, alkylsulfinyl, alkyl, alkylsulfonyl, cyano, carboxyl, alkoxy, carbonyl, amido, N-monoalkylamido, N-monoarylamido, N,N-dialkylamido, N-alkyl-N-arylamido, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkyl, haloalkoxy, sulfamyl, N-alkyl-sulfamyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, heterocyclic, nitro and acylamino;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

2. Compound of claim 1 wherein R² is lower haloalkyl;

wherein R³ is hydrido; and

wherein R⁴ is selected from aryl, cycloalkyl, and cycloalkenyl; wherein R⁴ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from halo, lower alkylthio, lower alkylsulfinyl, lower alkyl, lower alkylsulfonyl, cyano, carboxyl, lower alkoxy, carbonyl, amido, lower N-monoalkylamido, N-monoarylamido, lower N,N-dialkylamido, lower N-alkyl-N-arylamido, lower haloalkyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower hydroxyalkyl, lower haloalkoxy, sulfamyl, lower N-alkylsulfamyl, amino, lower N-alkylamino, lower N,N-dialkylamino, heterocyclic, nitro and acylamino;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

3. Compound of claim 2 wherein R² is selected from fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorodifluoroethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, and dichloropropyl;

wherein R³ is hydrido; and

wherein R⁴ is selected from phenyl, naphthyl, biphenyl, cyclohexyl, cyclopentyl, cycloheptyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl, 4-cyclohexenyl, and 1-cyclopentenyl; wherein R⁴ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from fluoro, chloro, bromo, methylthio, methylsulfinyl, cyano, carboxyl, amido, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, pantoic acid, N-methylamido, N-ethylamido, N-isopropylamido, N-propylamido.

5,466,823

49

N-butylamido, N-isobutylamido, N-tert-butylamido, N-pentylamido, N-cyclohexylamido, N-cyclopentylamido, N,N-dimethylamido, N-methyl-N-ethylamido, pyrrolidinoamido, piperidinoamido, N-phenylamido, N-(3-fluorophenyl)amido, N-(4-methylphenyl)amido, N-(3-chlorophenyl)amido, N-(4-methoxyphenyl)amido, 2-pyridylamido, N-methyl-N-phenylamido, N-methyl-N-pyridylamido, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, isobutyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluoro-chloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, hydroxyl, methoxy, methylenedioxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, trifluoromethoxy, hydroxymethyl, hydroxymethyl, hydroxypropyl, sulfamyl, methylsul-famyl, amino, nitro, methylamino, dimethylamino, formylamino, acetamino, trifluoroacetamino and mor-pholino;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

4. Compound of claim 1 wherein R¹ is sulfamyl; wherein R² is lower haloalkyl; wherein R³ is lower alkyl; and wherein R⁴ is selected from aryl, cycloalkyl, and cycloalk-enyl; wherein R⁴ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from halo, lower alkylthio, lower alkylsulfinyl, lower alkyl, lower alkylsul-fonyl, cyano, carboxyl, lower alkoxy, carbonyl, amido, lower N-monoalkylamido, N-monoarylamido, lower N,N-dialky-lamido, lower N-alkyl-N-arylamido, lower haloalkyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower hydroxyalkyl, lower haloalkoxy, sulfamyl, lower N-alkylsulfamyl, amino, lower N-alkylamino, lower N,N-dialkylamino, heterocyclic, nitro and acylamino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

5. Compound of claim 4

wherein R² is lower haloalkyl; wherein R³ is lower alkyl; and wherein R⁴ is aryl optionally substituted at a substitutable position with halo; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

6. Compound of claim 5

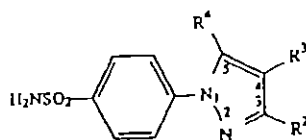
wherein R² is selected from fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichlo-romethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluo-rochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl and dichloropropyl;

wherein R³ is selected from methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, and butyl; and

wherein R⁴ is phenyl optionally substituted at a substi-tutable position with one or more radicals selected from fluoro, chloro and bromo;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

7. A compound of Formula II



wherein R² is lower haloalkyl;

wherein R³ is hydrido; and

wherein R⁴ is selected from aryl, cycloalkyl, and cycloalkenyl; wherein R⁴ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from halo, lower alkylthio, lower alkylsulfo-

50

nyl, cyano, nitro, lower haloalkyl, lower alkyl, hydrido, lower alkoxy, lower haloalkoxy, sulfamyl, heterocyclic and amino;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof..

8. Compound of claim 7

wherein R² is selected from fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichlo-romethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluo-rochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl; wherein R³ is hydrido; and wherein R⁴ is selected from phenyl, biphenyl, cyclohexyl, and cyclohexenyl; and wherein R⁴ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from chloro, bromo, fluoro, methylthio, methylsulfonyl, morpholinyl, amino, nitro, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluo-romethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichlorom-ethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluoro-chloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl and dichloropropyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

9. Compound of claim 8 where the compound is 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

10. Compound of claim 8 where the compound is 4-[5-(3,4-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

11. Compound of claim 3 selected from compounds, and their pharmaceutically acceptable salts, of the group con-sisting of

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-bromophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(3-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(2-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benze-nesulfonamide;

4-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyra-zol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(2-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-nitrophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-aminoophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

365
362

5,466,823

51

4-[5-(4-methylthiophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2,4-difluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2,6-difluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(heptafluoropropyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(chloro-difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(pentafluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-biphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-morpholino)phenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(1-cyclohexenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(1-cyclohexyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(3,4-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2,4-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(fluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(chloromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(dichloromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(dichlorofluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(3,5-difluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2,4,6-trifluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2,6-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2,4,6-trichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(3-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2-methylthiophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

52

zol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(3-methylthiophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-methylthiophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2-methylsulfinylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(3-methylsulfinylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-methylsulfinylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(3-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2-fluoro-4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-fluoro-3-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2-chloro-4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-chloro-2-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-hydroxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(3,4-dihydroxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-biphenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-ethylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-isopropylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(6-methoxy-2-naphthyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(2-naphthyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-(N-ethylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-(N-formylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-(N-acetamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-(N-methylsulfonylamido)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(4-hydroxymethylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(cyclohexyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(cyclopentyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(cycloheptyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
 4-[5-(1-cyclohexenyl)-3-(trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide; and
 4-[5-(1-cyclopentenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide.
 12. Compound of claim 6 selected from compounds, and their pharmaceutically acceptable salts, of the group consisting of
 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-4-(methyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

367³
364

5,466,823

53

4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-4-(n-propyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide; and

4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-4-(methyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide.

13. Compound of claim 8 selected from compounds, and their pharmaceutically-acceptable salts, of the group consisting of

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-bromophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(3-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(2-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(2-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-nitrophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

54

4-[5-(4-aminophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-methylthiophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(2,4-difluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(2,6-difluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(heptafluoropropyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(chloro-difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(pentafluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-biphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-(morpholino)phenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(1-cyclohexenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(1-cyclohexyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(3,4-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide; and

4-[5-(2,4-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide.

* * * * *

368
365

United States Patent (19)

Ducharme et al.

(11) Patent Number: 5,474,995

(45) Date of Patent: Dec. 12, 1995

(54) PHENYL HETEROCYCLES AS COX-2 INHIBITORS

(75) Inventors: Yves Ducharme, Montreal; Jacques Y. Gauthier, Laval; Petribon Pradie; Yves Leblanc, both of Kirkland; Zhaoyn Wang, Pierreford; Serge Leger, Dollard Des Ormeaux; Michel Therien, Laval, all of Canada

(73) Assignee: March Frost Canada, Inc., Kirkland, Canada

(21) Appl. No.: 179,447

(22) Filed: Jan. 10, 1994

Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in-part of Ser. No. 52,194, Jun. 24, 1993, abandoned.

(51) Int. Cl.⁶ A61K 31/53; C07D 307/02

(52) U.S. Cl. 514/241; 514/242; 514/252; 514/267; 514/339; 514/362; 514/363; 514/365; 514/372; 514/374; 514/378; 514/383; 514/451; 514/454; 514/473; 514/499; 514/461; 549/60; 549/295; 549/325; 549/218; 549/223; 544/180; 544/238; 544/333; 544/374; 548/127; 548/128; 548/131; 548/134; 548/136; 548/125; 548/143; 548/202; 548/206; 548/235; 548/247; 548/363.7; 548/255; 548/262.5

(58) Field of Search 549/218, 222, 549/295, 60, 323; 514/99, 451, 461, 241, 242, 252, 267, 359, 374, 378, 383, 454; 544/180, 238, 333, 374; 548/127, 128, 131, 134, 125, 136, 143, 202, 206, 235, 247, 363.7, 255, 262.5

(56) References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,351,468 11/1967 Frohlich et al. 96/363
3,743,434 7/1973 Brown et al. 260/332.2
4,302,461 11/1981 Cherkashin 424/283
4,311,113 3/1982 Feltner et al. 204/139.18
4,327,693 1/1984 Haber 424/273
4,332,974 2/1984 Haber 424/184
4,339,372 9/1983 Blum et al. 514/461
4,335,739 4/1986 Okamoto et al. 514/461
4,797,417 1/1989 Okamoto et al. 514/473
4,820,327 4/1989 Haber 549/778
4,833,473 8/1989 Fischer et al. 549/326
4,835,320 8/1989 Chatterjee et al. 514/473
4,929,325 5/1990 Kuroda et al. 430/73
4,968,817 11/1990 Brink et al. 549/293
5,094,681 3/1992 Krause et al. 71/388
5,143,860 9/1992 Takasugi et al. 514/363
5,207,817 9/1992 Krause et al. 204/239
5,217,971 6/1993 Takasugi et al. 514/252
5,229,386 7/1993 Takasugi et al. 514/236.8
5,374,072 12/1993 Weaver et al. 538/154

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0015470 7/1982 European Pat. Off.
0067629 9/1983 European Pat. Off.
0274657A2 7/1988 European Pat. Off.
0200278 1/1989 European Pat. Off.

0317845 2/1989 European Pat. Off.
0397173 11/1990 European Pat. Off.
0407217A1 1/1991 European Pat. Off.
0418845A1 3/1991 European Pat. Off.
0560407A1 9/1993 European Pat. Off.
0566173A2 10/1993 European Pat. Off.
48-091061 11/1973 Japan
48-091058 11/1973 Japan
50-121281 9/1975 Japan
63-48581 3/1988 Japan
4-327533A 1/1992 Japan
4275672 10/1992 Japan
53075 1/1967 Netherlands
2000170 1/1979 United Kingdom
WO91/16035 10/1991 WIPO
WO91/19706 12/1991 WIPO
WO94/19932 7/1994 WIPO
WO95/02376 3/1995 WIPO

OTHER PUBLICATIONS

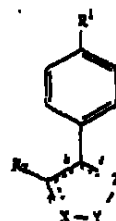
Mona A. Ahmed, et al., Rev. Roum. Chim., 38 (1), pp. 79-82 (1993).
M. A. Ahmed, et al., Egypt. J. Chem., 33 (3), pp. 291-295 (1990).
F. Toda, et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm. (18), pp. 1231-1235 (1984).
V. K. Ahluwalia, et al., Synth. Commun., 19 (3-4), pp. 619-626 (1989).
Chem. Abstracts, vol. 86, No. 21, 155415p (May 23, 1977).
Chem. Abstracts, vol. 67, No. 17, 82038c (Oct. 23, 1967).
Chem. Abstracts, vol. 55, No. 4, 3553g (Feb. 20, 1961).
Dissertation R. J. Burnberg, Universitat Erlangen-Nurnberg 1961 11. Mitt. Pharmazie 23, 69 (1968).
J. Indian Chem. Soc., vol. LIII, May 1976, pp. 490-495.
Tetrahedron Letters, vol. 30, No. 7, pp. 847-850, 1989.
Heterocycles, vol. 23, No. 8, 1985 pp. 1907-1910.
Chadwik, et al. Preparation of Thiophene Esters by the Nidberg Reaction. (1972) pp. 2079-2081.

(List continued on next page.)

Primary Examiner—C. Warren Ivy
Assistant Examiner—Amelia Owens
Attorney, Agent, or Firm—Curtis C. Parmer; David L. Rose

(57) ABSTRACT

The invention encompasses the novel compound of Formula I useful in the treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases.



The invention also encompasses certain pharmaceutical compositions for treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases comprising compounds of Formula I.

25 Claims, No Drawings

OTHER PUBLICATIONS

- Preparation of 2(SH)-Furazones, pp. 173-177, Jan 1967.
Indian Journal of Chem. vol. 25B, Jul. 1986, pp. 760-761.
Indian Journal of Chem. vol. 29B, Oct. 1990, pp. 954-960.
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987 pp. 649-650.
Joh. et al. Organometallica 1991, 10, 2493-2498.
Arzneim-Forsch. (Drug Res.) 23, Nr. 10 pp. 1629-1635
(1975) Lombardino, et al. Acidic Antiinflammatory Agents.
Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, pp. 114-130, J. G.
Lombardino (1985).
O'Banion, et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 89, pp.
4888-4892 (1992).
- K. Gans, et al., Journ. of Pharm. and Experimental Ther.,
vol. 254, (1), pp. 180-187 (1990), "Anti-inflammatory and
Safety Profile of DuP 697, a Novel Orally Effective Prosta-
glandin Synthesis Inhibitor".
Chem. Abstracts, vol. 55, No. 1, 502g (Jan. 9,
1961)-Farmaco Ed. Sci. vol. 15, 1960, Pavia It. pp.
442-450.
Chemische Berichte, vol. 116, pp. 3112-3124 (1983).
Journ of the Chem. Soc. Chem. Comm. No. 8, pp. 656-658
(1992).
Chem. and Pharm. Bull. vol. 29, No. 3, pp. 635-645 (1981).
Tetrahedron Letters, vol. 29, No. 28, pp. 3483-3486 (1988).

PHENYL HETEROCYCLES AS COX-2 INHIBITORS

This application is a continuation-in-part of U.S. Ser. No. 08/082,196, filed Jun. 24, 1993 (abandoned).

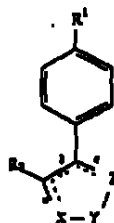
BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to compounds and pharmaceutical compositions for the treatment of cyclooxygenase mediated diseases and methods of treatment thereof.

Non-steroidal, antiinflammatory drugs exert most of their antiinflammatory, analgesic and antipyretic activity and inhibit hormone-induced uterine contractions and certain types of cancer growth through inhibition of prostaglandin G/H synthase, also known as cyclooxygenase. Up until recently, only one form of cyclooxygenase had been characterized. This corresponding to cyclooxygenase-1 or the constitutive enzyme, as originally identified in bovine seminal vesicles. Recently the gene for a second inducible form of cyclooxygenase (cyclooxygenase-2) has been cloned, sequenced and characterized from chicken, murine and human sources. This enzyme is distinct from the cyclooxygenase-1 which has now also been cloned, sequenced and characterized from sheep, mouse and human sources. The second form of cyclooxygenase, cyclooxygenase-2, is rapidly and readily inducible by a number of agents including mitogens, endotoxin, hormones, cytokines and growth factors. As prostaglandins have both physiological and pathological roles, we have concluded that the constitutive enzyme, cyclooxygenase-1, is responsible, in large part, for endogenous basal release of prostaglandins and hence is important in their physiological functions such as the maintenance of gastrointestinal integrity and renal blood flow. In contrast, we have concluded that the inducible form, cyclooxygenase-2, is mainly responsible for the pathological effects of prostaglandins where rapid induction of the enzyme would occur in response to such agents as inflammatory agents, hormones, growth factors, and cytokines. Thus, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 will have similar antiinflammatory, antipyretic and analgesic properties to a conventional non-steroidal antiinflammatory drug, and in addition would inhibit hormone-induced uterine contractions and have potential anti-cancer effects, but will have a diminished ability to induce some of the mechanism-based side effects. In particular, such a compound should have a reduced potential for gastrointestinal toxicity, a reduced potential for renal side effects, a reduced effect on bleeding times and possibly a lessened ability to induce asthma attacks in aspirin-sensitive asthmatic subjects.

SUMMARY OF THE INVENTION

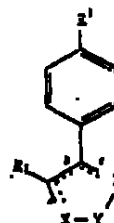
The invention encompasses novel compounds of Formula 1 useful in the treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases.



The invention also encompasses certain pharmaceutical compositions and methods for treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases comprising the use of compounds of Formula 1.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention encompasses the novel compound of Formula 1 useful in the treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases



or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein X-Y-Z is selected from the group consisting of:

- (a) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - (b) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - (c) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$,
 - (d) $-\text{CR}^1(\text{R}^2)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
 - (e) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^1(\text{R}^2)-$,
 - (f) $-\text{CH}_2-\text{NR}^3-\text{CH}_2-$,
 - (g) $-\text{CR}^1(\text{R}^2)-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})-$,
 - (h) $-\text{CR}^1=\text{CR}^2-\text{S}-$,
 - (i) $-\text{S}-\text{CR}^1=\text{CR}^2-$,
 - (j) $-\text{S}-\text{N}=\text{CH}-$,
 - (k) $-\text{CH}=\text{N}-\text{S}-$,
 - (l) $-\text{N}=\text{CR}^1-\text{O}-$,
 - (m) $-\text{O}-\text{CR}^1=\text{N}-$,
 - (n) $-\text{N}=\text{CR}^1=\text{NH}-$,
 - (o) $-\text{N}=\text{CR}^1-\text{S}-$, and
 - (p) $-\text{S}-\text{CR}^1-\text{N}-$;
 - (q) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-\text{CR}^1(\text{R}^2)-$;
 - (r) $-\text{R}^1\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ provided R^1 is not $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$;
 - (s) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NR}^3-$ provided R^1 is not $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$;
- where side b is a double bond, and sides a and c are single bonds; and

X-Y-Z is selected from the group consisting of:

- (a) —CH—O—CH— , and
- (b) —CH—NR'—CH— ,
- (c) —N—S—CH— ,
- (d) —CH—S—N— ,
- (e) —N—O—CH— ,
- (f) —CH—O—N— ,
- (g) —N—S—N— ,
- (h) —N—O—N— ,

when sides a and c are double bonds and side b is a single bond;

R¹ is selected from the group consisting of

- (a) $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$,
- (b) $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$,
- (c) $\text{S(O)}_2\text{NHC(O)CF}_3$,
- (d) S(O)(NH)CH_3 ,
- (e) S(O)(NH)NH_2 ,
- (f) $\text{S(O)(NH)NHC(O)CF}_3$,
- (g) $\text{P(O)(CH}_3\text{)OH}$, and
- (h) $\text{P(O)(CH}_3\text{)NH}_2$.

R² is selected from the group consisting of

- (a) C₁₋₆alkyl,
- (b) C₇, C₈, C₉, C₁₀, and C₁₁ cycloalkyl,
- (c) mono-, di- or tri-substituted phenyl or naphthyl wherein the substituent is selected from the group consisting of
 - (1) hydrogen,
 - (2) halo,
 - (3) C₁₋₆alkoxy,
 - (4) C₁₋₆alkylthio,
 - (5) CN,
 - (6) CF₃,
 - (7) C₁₋₆alkyl,
 - (8) N₃,
 - (9) $\text{—CO}_2\text{H}$,
 - (10) $\text{—CO}_2\text{—C}_{1-6}\text{alkyl}$,
 - (11) $\text{—C(R}^3\text{)(R}^4\text{)—OH}$,
 - (12) $\text{—C(R}^3\text{)(R}^4\text{)—O—C}_{1-6}\text{alkyl}$, and
 - (13) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—CO}_2\text{—R}^5$,
- (d) mono-, di- or tri-substituted heteroaryl wherein the heteroaryl is a monocyclic aromatic ring of 5 atoms, said ring having one hetero atom which is S, O, or N, and optionally 1, 2, or 3 additional N atoms; or the heteroaryl is a monocyclic ring of 6 atoms, said ring having one hetero atom which is N, and optionally 1, 2, 3, or 4 additional N atoms; said substituents are selected from the group consisting of
 - (1) hydrogen,
 - (2) halo, including fluoro, chloro, bromo and iodo,
 - (3) C₁₋₆alkyl,
 - (4) C₁₋₆alkoxy,
 - (5) C₁₋₆alkylthio,
 - (6) CN,
 - (7) CF₃,
 - (8) N₃,
 - (9) $\text{—C(R}^3\text{)(R}^4\text{)—OH}$, and
 - (10) $\text{—C(R}^3\text{)(R}^4\text{)—O—C}_{1-6}\text{alkyl}$;
- (e) benzoheteroaryl which includes the benzo fused analogs of (d);

R³ is selected from the group consisting of

- (a) hydrogen,
- (b) CF₃,
- (c) CN,
- (d) C₁₋₆alkyl,
- (e) C₁₋₆alkoxy,
- (f) C₁₋₆alkylthio,
- (g) $\text{—C(R}^3\text{)(R}^4\text{)—OH}$, and
- (h) $\text{—C(R}^3\text{)(R}^4\text{)—O—C}_{1-6}\text{alkyl}$;

R⁴ is selected from the group consisting of

- (a) hydrogen,
- (b) CF₃,
- (c) CN,
- (d) C₁₋₆alkyl,
- (e) C₁₋₆alkoxy,
- (f) C₁₋₆alkylthio,
- (g) $\text{—C(R}^3\text{)(R}^4\text{)—OH}$, and
- (h) $\text{—C(R}^3\text{)(R}^4\text{)—O—C}_{1-6}\text{alkyl}$;

- (d) C₁₋₆alkyl,
- (e) hydroxy C₁₋₆alkyl,
- (f) $\text{—C(O)—C}_{1-6}\text{alkyl}$,
- (g) optionally substituted

- (1) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—Q}$,
- (2) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—O—C}_{1-6}\text{alkyl—Q}$,
- (3) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—S—C}_{1-6}\text{alkyl—Q}$,
- (4) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—O—Q}$, or
- (5) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—S—Q}$,

wherein the substituent resides on the alkyl and the substituent is C₁₋₆alkyl;

- (h) —Q

R⁵ and R⁶ are each independently selected from the group consisting of

- (a) hydrogen,
- (b) CF₃,
- (c) CN,
- (d) C₁₋₆alkyl,
- (e) —Q ,
- (f) —O—Q ,
- (g) —S—Q , and
- (h) optionally substituted

- (1) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—Q}$,
- (2) $\text{—O—C}_{1-6}\text{alkyl—Q}$,
- (3) $\text{—S—C}_{1-6}\text{alkyl—Q}$,
- (4) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—O—C}_{1-6}\text{alkyl—Q}$,
- (5) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—S—C}_{1-6}\text{alkyl—Q}$,
- (6) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—O—Q}$,
- (7) $\text{—C}_{1-6}\text{alkyl—S—Q}$,

wherein the substituent resides on the alkyl and the substituent is C₁₋₆alkyl, and

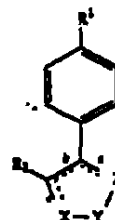
R⁷, R⁸, R⁹ and R¹⁰ are each independently selected from the group consisting of

- (a) hydrogen,
- (b) C₁₋₆alkyl,

or R⁷ and R⁸ or R⁹ and R¹⁰ together with the carbon to which they are attached form a saturated monocyclic carbon ring of 3, 4, 5, 6 or 7 atoms;

Q is CO_2H , $\text{CO}_2\text{—C}_{1-6}\text{alkyl}$, triazolyl-5-yl , $\text{C(R}^3\text{)(R}^4\text{)OH}$, or $\text{C(R}^3\text{)(R}^4\text{)(O—C}_{1-6}\text{alkyl)}$; provided that when X-Y-Z is $\text{—S—CR}^3\text{—CR}^4$, then R³ and R⁴ are other than CF₃.

One class within this embodiment are the compounds of formula I



or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein X-Y-Z is selected from the group consisting of $\text{—C(O)—O—CR}^3\text{(R}^4\text{)—}$ when side b is a double bond, and sides a and c are single bonds; and

R¹ is selected from the group consisting of

- (a) $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$,
- (b) $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$,

R² is selected from the group consisting of

- (a) C₁₋₆alkyl,

(b) C_2 , C_4 , C_6 and C_8 cycloalkyl.

(c) heteroaryl

(d) benzoheteroaryl

(e) mono- or di-substituted phenyl wherein the substituent is selected from the group consisting of

(1) hydrogen,

(2) halo,

(3) C_{1-6} alkoxy,(4) C_{1-6} alkylthio,(5) CN ,(6) CF_3 ,(7) C_{1-6} alkyl,(8) N_3 ,(9) $-CO_2H$,(10) $-CO_2-C_{1-6}$ alkyl,(11) $-C(R^4)(R^5)-OH$,(12) $-C(R^4)(R^5)-O-C_{1-6}$ alkyl, and(13) $-C_{1-6}$ alkyl- CO_2-R^6 ; R^4 , R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6} alkylor R^4 and R^6 together with the carbon to which they are attached form a saturated monocyclic carbon ring of 3, 4, 5, 6 or 7 atoms.

For purposes of this specification alkyl is defined to include linear, branched, and cyclic structures, with C_{1-6} alkyl including including methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, 1- and 2-butyl, butyl, pentyl, hexyl, 1,1-dimethylethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. Similarly, C_{1-6} alkoxy is intended to include alkoxy groups of from 1 to 6 carbon atoms of a straight, branched, or cyclic configuration. Examples of lower alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, cyclopropyloxy, cyclohexyloxy, and the like. Likewise, C_{1-6} alkylthio is intended to include alkylthio groups of from 1 to 6 carbon atoms of a straight, branched or cyclic configuration. Examples of lower alkylthio groups include methylthio, propylthio, isopropylthio, cyclohexylthio, etc. By way of illustration, the propylthio group signifies $-SCH_2CH_2CH_3$.

Heteroaryl includes furan, thiophene, pyrrole, isoxazole, isobenzazole, pyrazole, oxazole, thiazole, imidazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,3-thiadiazole, 1,3,5-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,3,4-triazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,3-thiadiazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, 1,2,4-triazole, 1,3,5-triazole, 1,2,4,5-tetrazine, and the like.

Benzoheteroaryl includes the above heteroaryl rings to which it is possible to fuse a benzene ring.

Exemplifying the invention are:

- (a) 3-(4-(Aminosulfonyl)phenyl)-2-(4-fluorophenyl)-5-(2-hydroxy-2-propyl)thiophene,
- (b) 3-(4-(Aminosulfonyl)phenyl)-2-(4-fluorophenyl)thiophene,
- (c) 3-(4-(Aminosulfonyl)phenyl)-2-(4-fluorophenyl)-5-(2-propyl)thiophene,
- (d) 3-(4-(Aminosulfonyl)phenyl)-2-(2-cyanoethyl)thiophene,
- (e) 3-(4-Carboxyphenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)thiophene-2-carboxylic acid,
- (f) 4-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)thiazole,
- (g) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopent-1-ene
- (h) 4-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)-5-(4-fluorophenyl)isobenzazole.

(i) 3-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(j) 3-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(aminosulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(k) 3-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)furan,

(l) 5,5-Dimethyl-3-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(m) 2-(4-(Aminosulfonyl)phenyl)-3-(4-fluorophenyl)thiophene, and

(n) 3-(4-(Trifluoroacetylaminosulfonyl)phenyl)-2-(4-fluorophenyl)thiophene,

(o) 3-(3-Fluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(p) 3,5-Dimethyl-3-(3-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(q) 5,5-Dimethyl-3-(3-chlorophenyl)-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(r) 3-(3,4-Difluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(s) 3-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(t) 5,5-Dimethyl-3-(3,4-difluorophenyl)-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(u) 5,5-Dimethyl-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(v) 5,5-Dimethyl-3-(4-chlorophenyl)-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(w) 3-(2-Naphthyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(x) 5,5-Dimethyl-3-(2-naphthyl)-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone,

(y) 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone.

ROFECOXIB, can metil sulfoni

Some of the compounds described herein contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to diastereomers and optical isomers. The present invention is meant to comprehend such possible diastereomers as well as their racemic and resolved, enantiomerically pure forms and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Some of the compounds described herein contain olefinic double bonds, and unless specified otherwise, are meant to include both E and Z geometric isomers.

In a second embodiment, the invention encompasses pharmaceutical compositions for inhibiting cyclooxygenase and for treating cyclooxygenase mediated diseases as disclosed herein comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a non-toxic therapeutically effective amount of compound of formula I as described above.

Within this embodiment the invention encompasses pharmaceutical compositions for inhibiting cyclooxygenase-2 and for treating cyclooxygenase-2 mediated diseases as disclosed herein comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a non-toxic therapeutically effective amount of compound of formula I as described above.

In a third embodiment, the invention encompasses a method of inhibiting cyclooxygenase and treating cyclooxygenase mediated diseases, advantageously treated by an active agent that selectively inhibits COX-2 in preference to COX-1 as disclosed herein comprising: administration to a patient in need of such treatment of a non-toxic therapeutically effective amount of a compound of Formula I as disclosed herein.

For purposes of this specification a compound is said to selectively inhibit COX-2 in preference to COX-1 if the ratio of the IC50 concentration for COX-1 inhibition to

372

369

COX-2 inhibition is 100 or greater.

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise a compound of Formula I as an active ingredient or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and may also contain a pharmaceutically acceptable carrier and optionally other therapeutic ingredients. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases including inorganic bases and organic bases. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganoous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particularly preferred are the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylethanamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydroxamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like.

It will be understood that in the discussion of methods of treatment which follows, reference to the compounds of Formula I are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts.

The Compound of Formula I is useful for the relief of pain, fever and inflammation of a variety of conditions including rheumatic fever, symptoms associated with influenza or other viral infections, common cold, low back and neck pain, dysmenorrhea, headache, toothache, sprains and strains, myositis, neuralgia, synovitis, arthritis, including rheumatoid arthritis degenerative joint diseases (osteoarthritis), gout and ankylosing spondylitis, bursitis, burns, injuries, following surgical and dental procedures. In addition, such a compound may inhibit cellular neoplastic transformations and metastatic tumor growth and hence can be used in the treatment of cancer. Compounds of formula I may also be useful for the treatment of dementia including pre-senile and senile dementia, and in particular, dementia associated with Alzheimer Disease (or Alzheimer's dementia).

Compounds of formula I will also inhibit prostanoind-induced smooth muscle contraction by preventing the synthesis of constrictor prostanoinds and hence may be of use in the treatment of dysmenorrhea, premature labor and asthma.

By virtue of its high cyclooxygenase-2 (COX-2) activity and/or its selectivity for cyclooxygenase-2 over cyclooxygenase-1 (COX-1) as defined above, compounds of formula I will prove useful as an alternative to conventional non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID'S) particularly where such non-steroidal antiinflammatory drugs may be contraindicated such as in patients with peptic ulcers, gastritis, regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis or with a recurrent history of gastrointestinal lesions; GI bleeding, coagulation disorders including anemia such as hypoprothrombinemia, haemophilia or other bleeding problems (including those relating to reduced or impaired platelet function); kidney disease (eg impaired renal function); those prior to surgery or taking anticoagulants; and those susceptible to NSAID induced asthma.

Similarly, compounds of formula I will be useful as a partial or complete substitute for conventional NSAID'S in preparations wherein they are presently co-administered

with other agents or ingredients. Thus in further aspects, the invention encompasses pharmaceutical compositions for treating cyclooxygenase-2 mediated diseases as defined above comprising a non-toxic therapeutically effective amount of the compound of Formula I as defined above and one or more ingredients such as another pain reliever including acetaminophen or phenacetin; a potentiator including caffeine; an H2-antagonist, aluminum or magnesium hydroxide, simethicone, a decongestant including phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, oxymetazoline, ephedrine, naphazoline, xylometazoline, propylhexedrine, or levo-desoxyephedrine; an antitussive including codeine, hydrocodone, carmiphen, carbamazepine, or dexamethorphan; a diuretic; a sedating or non-sedating antihistamine. In addition the invention encompasses a method of treating cyclooxygenase mediated diseases comprising: administration to a patient in need of such treatment a non-toxic therapeutically effective amount of the compound of Formula I, optionally co-administered with one or more of such ingredients as listed immediately above.

Compounds of the present invention are inhibitors of cyclooxygenase-2 and are thereby useful in the treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases as enumerated above. This activity is illustrated by their ability to selectively inhibit cyclooxygenase-2 over cyclooxygenase-1. Accordingly, in one assay, the ability of the compounds of this invention to treat cyclooxygenase mediated diseases can be demonstrated by measuring the amount of prostaglandin E₂ (PGE₂) synthesized in the presence of arachidonic acid, cyclooxygenase-1 or cyclooxygenase-2 and a compound of formula I. The IC₅₀ values represent the concentration of inhibitor required to return PGE₂ synthesis to 50% of that obtained as compared to the uninhibited control. Illustrating this aspect, we have found that the Compounds of the Examples are more than 100 times more effective in inhibiting COX-2 than they are at inhibiting COX-1. In addition they all have a COX-2 IC₅₀ of 1 nM to 1 μM. By way of comparison, ibuprofen has an IC₅₀ for COX-2 of 1 μM, and Indomethacin has an IC₅₀ for COX-2 of approximately 100 nM. For the treatment of any of these cyclooxygenase mediated diseases, compounds of formula I may be administered orally, topically, parenterally, by inhalation spray or rectally in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques. In addition to the treatment of warm-blooded animals such as mice, rats, horses, cattle, sheep, dogs, cats, etc., the compound of the invention is effective in the treatment of humans.

As indicated above, pharmaceutical compositions for treating cyclooxygenase-2 mediated diseases as defined may optionally include one or more ingredients as listed above.

The pharmaceutical compositions containing the active ingredient may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture

of tablets. These excipients may be, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginate acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example, magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. They may also be coated by the technique described in the U.S. Pat. Nos. 4,256,108; 4,166,452; and 4,263,874 to form osmotic therapeutic tablets for control release.

Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions contain the active material in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxy-propylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecanethylene-oxyoctanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooxide, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooxide. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example ethyl, or *n*-propyl, *p*-hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose, saccharin or aspartame.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of an oil-in-water emulsion. The oily phase may be a vegetable oil, for example olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring phosphatides, for example soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol

anhydrides, for example sorbitan monooxide, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooxide. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents. The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butane diol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

Compounds of formula I may also be administered in the form of a suppository for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are cocoa butter and polyethylene glycols.

For topical use, creams, ointments, jellies, solutions or suspensions, etc., containing the compound of Formula I are employed. (For purposes of this application, topical application shall include mouth washes and gargles.)

Dosage levels of the order of from about 0.01 mg to about 140 mg/kg of body weight per day are useful in the treatment of the above-indicated conditions, or alternatively about 0.5 mg to about 7 g per patient per day. For example, inflammation may be effectively treated by the administration of from about 0.01 to 50 mg of the compound per kilogram of body weight per day, or alternatively about 0.5 mg to about 3.5 g per patient per day.

The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. For example, a formulation intended for the oral administration of humans may contain from 0.5 mg to 5 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of carrier material which may vary from about 5 to about 95 percent of the total composition. Dosage unit forms will generally contain between from about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient, typically 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, or 1000 mg.

It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease undergoing therapy.

Methods of Synthesis

The compounds of the present invention can be prepared according to the following methods.

374
371

TABLE II-continued

Example	COX-2 ID ₅₀ μM	COX-1 ID ₅₀ μM
10	0.2	>100
11	35	
12	2.5	>100
13	<0.1	64

Also embraced within this invention is a class of pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of Formula I in association with one or more non-toxic, pharmaceutically-acceptable carriers and/or diluents and/or adjuvants (collectively referred to herein as "carrier" materials) and, if desired, other active ingredients. The compounds of the present invention may be administered by any suitable route, preferably in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. The compounds and composition may, for example, be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, intramuscularly or topically.

For oral administration, the pharmaceutical composition may be in the form of, for example, a tablet, capsule, suspension or liquid. The pharmaceutical composition is preferably made in the form of a dosage unit containing a particular amount of the active ingredient. Examples of such dosage units are tablets or capsules. The active ingredient may also be administered by injection as a composition wherein, for example, saline, dextrose or water may be used as a suitable carrier.

The amount of therapeutically active compound that is administered and the dosage regimen for treating a disease condition with the compounds and/or compositions of this invention depends on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the disease, the route and frequency of administration, and the particular compound employed, and thus may vary widely. The pharmaceutical compositions may contain active ingredient in the range of about 0.1 to 3000 mg, preferably in the range of about 0.5 to 500 mg and most preferably between about 1 and 100 mg. A daily dose of about 0.01 to 100 mg/kg body weight, preferably between about 0.1 and about 50 mg/kg body weight and most preferably between about 1 to 20 mg/kg body weight, may be appropriate. The daily dose can be administered in one to four doses per day.

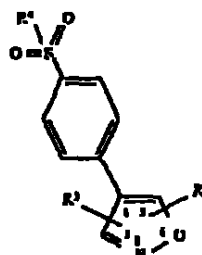
For therapeutic purposes, the compounds of this invention are ordinarily combined with one or more adjuvants appropriate to the indicated route of administration. If administered per os, the compounds may be admixed with lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanic acids, cellulose alkyl esters, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxy-propylmethyl cellulose. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn

oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

Although this invention has been described with respect to specific embodiments, the details of these embodiments are not to be construed as limitations.

What is claimed is:

1. A compound of Formula II



wherein R^1 is selected from alkyl, carboxyalkyl, alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, carboxyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, aralkoxyalkyl, arylthioalkyl, hydroxyl, amino, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarboxyloxyalkyl, arylcarboxylthio, alkoxy-carbonyloxyalkyl, alkylaminocarbonyloxyalkyl, alkoxy-carbonylthioalkyl, and alkylaminocarbonylthioalkyl;

wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxy-carbonyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, aralkylamino, aralkoxyalkyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonyl, amidosulfonyl, halo, alkoxy and alkylthio; and

wherein R^4 is selected from lower alkyl, hydroxyl, and amino;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

2. A compound of claim 1 wherein R^1 is selected from hydroxyl, amino, lower alkyl, lower carboxyalkyl, lower alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl, carboxyl, lower aminocarbonylalkyl, lower alkoxy-carbonylalkyl, lower alkoxy, lower haloalkoxy, lower aralkoxy, lower cycloalkylalkoxy, lower alkylthio, lower aralkylthio, lower cycloalkylalkylthio, lower alkoxyalkyl, lower aralkoxyalkyl, lower alkylthioalkyl, lower aralkylthioalkyl, lower alkylaminoalkyl, lower aralkoxyalkyl, lower arylthioalkyl, lower hydroxyalkyl, lower haloalkyl, lower cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl, lower aralkyl, halo, lower alkylamino, lower aralkylamino, lower N-alkyl-N-aralkylamino, lower N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, lower arylcarboxyloxyalkyl, lower alkoxy-carbonyloxyalkyl, lower alkylaminocarbonyloxyalkyl; lower alkoxy-carbonylthioalkyl, and lower alkylaminocarbonylthioalkyl; wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from lower alkylsulfonyl, lower alkyl, cyano, carboxyl, lower alkoxy-carbonyl, lower haloalkyl,

hydroxyl, lower hydroxyalkyl, lower haloalkoxy, amino, lower alkylamino, lower arylamino, lower aminoalkyl, nitro, halo, lower alkoxy, lower alkylsulfonyl, arinosulfonyl, and lower alkylthio; and wherein R^4 is selected from methyl, hydroxyl and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

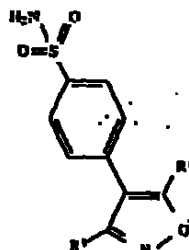
3. A compound of claim 2 wherein R^1 is selected from hydroxyl, lower alkyl, carboxyl, lower carboxyalkyl, lower aminocarbonylalkyl, lower alkoxy carbonylalkyl, lower alkyl, lower alkoxyalkyl, lower haloalkoxyalkyl, lower alkylthioalkyl, lower aralkylthioalkyl, lower alkylaminoalkyl, lower aryloxyalkyl, lower arylthioalkyl, lower haloalkyl, lower hydroxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, and aralkyl; wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from lower alkylsulfonyl, lower alkyl, cyano, carboxyl, lower alkoxy carbonyl, lower haloalkyl, hydroxyl, lower hydroxyalkyl, lower haloalkoxy, amino, lower alkylamino, lower arylamino, lower aminoalkyl, nitro, halo, lower alkoxy, arinosulfonyl, and lower alkylthio; and wherein R^4 is selected from methyl, hydroxyl and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

4. A compound of claim 3 wherein R^1 is selected from hydroxyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, neopentyl, hexyl, carboxyl, carboxypropyl, carboxymethyl, carboxyethyl, benzyl, phenethyl, aminocarbonylmethyl, methoxycarbonylmethyl, methoxycarbonylethyl, methoxymethyl, benzoyloxymethyl, phenylethoxymethyl, methylthiomethyl, benzylthiomethyl, N-methylaminoethyl, N,N-dimethylaminoethyl, phenyloxymethyl, phenylthiomethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, fluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, hydroxymethyl, hydroxypropyl, hydroxyethyl, cyclohexyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cycloheptyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, cyclobutylethyl, cyclopentylethyl, and lower alkyl selected from benzyl and phenylethyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted at a substitutable position with fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, and methoxy; wherein R^2 is selected from phenyl, naphthyl, biphenyl, cyclohexyl, cyclopentyl, cycloheptyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl, 4-cyclohexenyl, and 1-cyclopentenyl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from trifluoromethoxy, N-methylamino, N,N-dimethylamino, N-ethylamino, N,N-diisopropylamino, N-butylamino, N-methyl-N-ethylamino, phenylamino, N-methyl-N-phenylamino, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, methyl, ethyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, cyano, carboxyl, methoxycarbonyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, fluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, hydroxyl, hydroxymethyl, amino, nitro, fluoro, chloro, bromo, iodo, methoxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, pentoxy, hexyloxy, methylenedioxy, arinosulfonyl, methylthio, ethylthio, butylthio, and hexylthio; and wherein R^4 is selected from methyl, hydroxyl and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

5. The compound of claim 4 which is 4-(5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl)benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

wherein

6. A compound of Formula III



wherein R^1 is selected from hydroxyl, alkyl, carboxyalkyl, aminocarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, carboxyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, arylalkyl, arylthioalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthio, alkoxy carbonyloxyalkyl, alkylaminocarbonyloxyalkyl, alkoxy carbonylthioalkyl, and alkylaminocarbonylthioalkyl; and

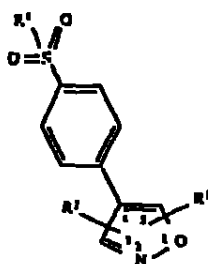
wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxy carbonyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, aminoalkyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfonyl, arinosulfonyl, halo, alkoxy and alkylthio; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

7. A compound of claim 6 wherein R^1 is selected from hydroxyl, lower alkyl, carboxyl, lower carboxyalkyl, lower aminocarbonylalkyl, lower alkoxy carbonylalkyl, lower alkyl, lower alkoxyalkyl, lower haloalkoxyalkyl, lower alkylthioalkyl, lower aralkylthioalkyl, lower alkylaminoalkyl, lower aryloxyalkyl, lower arylthioalkyl, lower haloalkyl, lower hydroxyalkyl, lower cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl, and aralkyl; wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; and wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from lower alkylsulfonyl, arinosulfonyl, lower alkyl, cyano, carboxyl, lower alkoxy carbonyl, lower haloalkyl, hydroxyl, lower hydroxyalkyl, lower haloalkoxy, amino, lower alkylamino, lower arylamino, lower aminoalkyl, nitro, halo, lower alkoxy and lower alkylthio; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

8. A compound of claim 7 wherein R^1 is selected from hydroxyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, neopentyl, hexyl, carboxyl, carboxypropyl, carboxymethyl, carboxyethyl, benzyl, phenethyl, aminocarbonylmethyl, methoxycarbonylmethyl, methoxycarbonylethyl, methoxymethyl, benzoyloxymethyl, phenylethoxymethyl, methylthiomethyl, benzylthiomethyl, N-methylaminoethyl, N,N-dimethylaminoethyl, phenyloxymethyl, phenylthiomethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, fluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, hydroxymethyl, hydroxypropyl, hydroxyethyl, cyclohexyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cycloheptyl.

cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, cyclobutylethyl, cyclopentylmethyl, cycloheptylpropyl, and lower alkyl selected from phenylethyl and benzyl optionally substituted at a substitutable position with fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, and methoxy; and wherein R^2 is selected from phenyl, naphthyl, biphenyl, cyclohexyl, cyclopentyl, cycloheptyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl, 4-cyclohexenyl, and 1-cyclopentenyl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from trifluoromethoxy, N-methylamino, N,N-dimethylamino, N-ethylamino, N,N-dipropylamino, N-butylamino, N-methyl-N-ethylamino, phenylamino, N-methyl-N-phenylamino, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, methyl, ethyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, cyano, carboxyl, methoxycarbonyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, fluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, hydroxyl, hydroxymethyl, amino, aminoethyl, nitro, fluoro, chloro, bromo, iodo, methoxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, pentoxy, hexyloxy, methylenedioxy, methylthio, aminosulfonyl, ethylthio, butylthio, and hexylthio; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

9. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically-effective amount of a compound, said compound selected from a family of compounds of Formula II



wherein R^1 is selected from alkyl, carboxyalkyl, alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl, amino-carbonylalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, carboxyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, arylalkyl, arylthioalkyl, hydroxyl, amino, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthio, alkoxy-carbonyloxyalkyl, alkylamino-carbonyloxyalkyl, alkoxy-carbonylthioalkyl, and alkylamino-carbonylthioalkyl;

wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxy-carbonyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, aminoalkyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, halo, alkyl and alkylthio; and wherein R^4 is selected from lower alkyl, hydroxyl, and amino;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

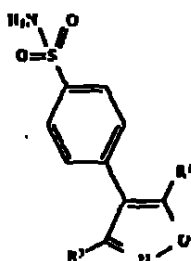
10. A pharmaceutical composition of claim 9 wherein R^1 is selected from hydroxyl, amino, lower alkyl, lower

carboxyalkyl, lower alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl, carboxyl, lower aminocarbonylalkyl, lower alkoxy-carbonylalkyl, lower alkoxy, lower haloalkoxy, lower aralkoxy, lower cycloalkylalkoxy, lower alkylthio, lower aralkylthio, lower cycloalkylalkylthio, lower alkoxyalkyl, lower aralkoxyalkyl, lower alkylthioalkyl, lower aralkylthioalkyl, lower arylalkyl, lower arylthioalkyl, lower arylthioalkyl, lower hydroxyalkyl, lower haloalkyl, lower cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl, lower aralkyl, halo, lower alkylamino, lower aralkylamino, lower N-alkyl-N-aralkylamino, lower N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, lower arylcarbonyloxyalkyl, lower alkoxy-carbonyloxyalkyl, lower alkylamino-carbonyloxyalkyl, lower alkoxy-carbonylthioalkyl, and lower alkylamino-carbonylthioalkyl; wherein R^3 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^4 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from lower alkylsulfonyl, lower alkyl, cyano, carboxyl, lower alkoxy-carbonyl, lower haloalkyl, hydroxyl, lower hydroxyalkyl, lower haloalkoxy, amino, lower alkylamino, lower arylamino, lower aminoalkyl, nitro, halo, lower alkoxy, lower alkylsulfonyl, aminosulfonyl, and lower alkylthio; and wherein R^4 is selected from methyl, hydroxyl and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

11. A pharmaceutical composition of claim 10 wherein R^1 is selected from hydroxyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, neopentyl, hexyl, carboxyl, carboxypropyl, carboxymethyl, carboxyethyl, benzyl, phenethyl, aminocarbonylmethyl, methoxycarbonylmethyl, methoxycarbonylethyl, methoxymethyl, benzoyloxymethyl, phenylethoxymethyl, methylthiomethyl, benzylthiomethyl, N-methylaminomethyl, N,N-dimethylaminomethyl, phenyloxymethyl, phenylthiomethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, fluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, hydroxymethyl, hydroxypropyl, hydroxyethyl, cyclohexyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cycloheptyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, cyclobutylethyl, cyclopentylmethyl, cycloheptylpropyl, and lower alkyl selected from benzyl and phenylethyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted at a substitutable position with fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, and methoxy; wherein R^2 is selected from phenyl, naphthyl, biphenyl, cyclohexyl, cyclopentyl, cycloheptyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl, 4-cyclohexenyl, and 1-cyclopentenyl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from trifluoromethoxy, N-methylamino, N,N-dimethylamino, N-ethylamino, N,N-dipropylamino, N-butylamino, N-methyl-N-ethylamino, phenylamino, N-methyl-N-phenylamino, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, methyl, ethyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, cyano, carboxyl, methoxycarbonyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, fluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, hydroxyl, hydroxymethyl, amino, nitro, fluoro, chloro, bromo, iodo, methoxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, pentoxy, hexyloxy, methylenedioxy, aminosulfonyl, methylthio, ethylthio, butylthio, and hexylthio; and wherein R^4 is selected from methyl, hydroxyl and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

12. A pharmaceutical composition of claim 11 wherein said compound is 4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

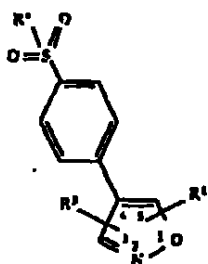
13. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically-effective amount of a compound, said compound selected from a family of compounds of Formula III



wherein R^1 is selected from hydroxyl, alkyl, carboxyalkyl, aminocarbonylalkyl, alkoxyalkyl, carbonyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, arylalkoxyalkyl, arylthioalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthio, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, alkylaminocarbonyloxyalkyl, and alkylaminocarbonylthioalkyl; and

wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, aminoalkyl, alko, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, aminoalkyl, halo, alkoxy and alkylthio; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

14. A method of treating inflammation or an inflammation-associated disorder in a subject, said method comprising administering to the subject having or susceptible to said inflammation or inflammation-associated disorder, a therapeutically-effective amount of a compound of Formula II



wherein R^1 is selected from alkyl, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, aralkocarbonylalkyl, alkoxyalkyl, carbonyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, arylalkoxyalkyl, arylthioalkyl, hydroxyl, amino, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthio,

alkoxyalkyl, alkylaminocarbonyloxyalkyl, alkoxyalkylthioalkyl, and alkylaminocarbonylthioalkyl;

wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, aminoalkyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminoalkyl, halo, alkoxy and alkylthio; and

wherein R^4 is selected from lower alkyl, hydroxyl, and amino;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

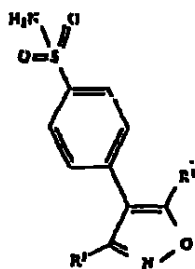
15. A method of claim 14 wherein R^1 is selected from hydroxyl, amino, lower alkyl, lower carboxyalkyl, lower alkoxyalkyl, aminocarbonyl, carbonyl, lower aminocarbonylalkyl, lower alkoxyalkyl, lower alkoxy, lower haloalkoxy, lower aralkoxy, lower cycloalkylalkoxy, lower alkylthio, lower aralkylthio, lower cycloalkylalkylthio, lower alkoxyalkyl, lower aralkoxyalkyl, lower alkylthioalkyl, lower aralkylthioalkyl, lower alkylaminoalkyl, lower arylalkoxyalkyl, lower arylthioalkyl, lower hydroxyalkyl, lower haloalkyl, lower cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl, lower aralkyl, halo, lower alkylamino, lower aralkylamino, lower N-alkyl-N-aralkylamino, lower N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, lower arylcarbonyloxyalkyl, lower alkoxyalkyl, lower alkoxyalkoxyalkyl, lower alkylaminocarbonyloxyalkyl, lower alkylaminocarbonylthioalkyl, and lower alkylaminocarbonylthioalkyl; wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from lower alkylsulfinyl, lower alkyl, cyano, carboxyl, lower alkoxyalkyl, lower haloalkyl, hydroxyl, lower hydroxyalkyl, lower haloalkoxy, amino, lower alkylamino, lower arylamino, lower aminoalkyl, nitro, halo, lower alkoxy, lower alkylsulfonyl, aminoalkyl, and lower alkylthio; and wherein R^4 is selected from methyl, hydroxyl and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

16. A method of claim 15 wherein R^1 is selected from hydroxyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, hexyl, carboxyl, carboxypropyl, carboxymethyl, carboxyethyl, benzyl, phenethyl, aminocarbonylmethyl, methoxycarbonylmethyl, methoxycarbonylethyl, methoxymethyl, benzylmethoxymethyl, phenylethoxymethyl, methylthiomethyl, benzylthiomethyl, N-methylaminomethyl, N,N-dimethylaminomethyl, phenyloxymethyl, phenylthiomethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, fluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, hydroxymethyl, hydroxypropyl, hydroxyethyl, cyclohexyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cycloheptyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cycloheptylmethyl, and lower alkyl selected from benzyl and phenylethyl; wherein the phenyl ring is optionally substituted at a substitutable position with fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, and methoxy; wherein R^2 is selected from phenyl, naphthyl, biphenyl, cyclohexyl, cyclopentyl, cycloheptyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl, 4-cyclohexenyl, and 1-cyclopentenyl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from trifluoromethoxy, N-methylamino, N,N-dimethylamino,

N-ethylamino, N,N-dipropylamino, N-butylamino, N-methyl-N-ethylamino, phenylamino, N-methyl-N-phenylamino, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, methyl, ethyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, cyano, carboxyl, methoxycarbonyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoromethyl, heptafluoropropyl, fluoromethyl, difluoromethyl, difluoropropyl, dichloromethyl, dichloropropyl, hydroxyl, hydroxymethyl, amino, nitro, fluoro, chloro, bromo, iodo, methoxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, pentoxy, hexyloxy, methylenedioxy, aminosulfonyl, methylthio, ethylthio, butylthio, and hexylthio; and wherein R¹ is selected from methyl, hydroxyl and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

17. A method of claim 16 wherein said compound is 4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

18. A method of treating inflammation or an inflammation-associated disorder in a subject, said method comprising administering to the subject having or susceptible to said inflammation or inflammation-associated disorder, a therapeutically-effective amount of a compound of Formula III



wherein R¹ is selected from hydroxyl, alkyl, carboxyalkyl, aminocarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, carboxyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, arylalkoxyalkyl, arylthioalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthio, alkoxy carbonyloxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, alkoxy carbonylthioalkyl, and alkylamino carbonylthioalkyl; and

wherein R² is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R³ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxy carbonyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, aminonalkyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, halo, alkoxy and alkylthio; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

19. A method of claim 14 for use in treatment of inflammation.

20. A method of claim 14 for use in treatment of an inflammation-associated disorder.

21. A method of claim 20 wherein the inflammation-associated disorder is arthritis.

22. A method of claim 20 wherein the inflammation-associated disorder is pain.

23. A method of claim 20 wherein the inflammation-associated disorder is fever.

24. The compound of claim 4 selected from compounds, or their pharmaceutically acceptable salts, of the group consisting of

- 4-[5-ethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-isopropyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-butyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-(isobutyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-cyclohexyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-neopentyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-cyclohexylmethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-(4-chlorophenyl)methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-trifluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-chloromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;
- 4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;
- 4-[5-methoxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-(3-hydroxypropyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(3-fluoro-1-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(3-aminosulfonyl-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(3-chloro-4-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(3-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenylisoxazol-5-yl]carboxylic acid;
- 4-[5-hydroxy-3-phenyl-4-isoxazolyl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazol-5-yl]acetic acid;
- 5-methyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenylisoxazole;
- 3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazole;
- 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl]acetic acid;

(4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl) propanoic acid;
ethyl 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl]propanoate;
[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazol-5-yl]acetic acid; and
4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]propanoic acid.
25. The compound of claim 4 which is 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.
26. A pharmaceutical composition of claim 11 wherein said compound is selected from compounds, or their pharmaceutically-acceptable salts, of the group consisting of
4-[5-ethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-isopropyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-butyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-isobutyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-cyclohexyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-neopentyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-cyclohexylmethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-chlorophenyl)methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-trifluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-chloromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;
4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;
4-[5-methoxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(3-hydroxypropyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(3-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(3-fluoro-4-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(3-aminosulfonyl-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(3-chloro-4-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(3-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenylisoxazol-5-yl]carboxylic acid;
4-[5-hydroxy-3-phenyl-4-isoxazolyl]benzenesulfonamide;
4-[3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
[3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazol-5-yl]acetic acid;
5-methyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazole;
3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazole;
4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl]acetic acid;
4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl]propanoic acid;
ethyl 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl]propanoate;
[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazol-5-yl]acetic acid; and
4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]propanoic acid.
27. A pharmaceutical composition of claim 11 wherein said compound is 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.
28. A method of claim 16 wherein said compound is selected from compounds, or their pharmaceutically-acceptable salts, of the group consisting of
4-[5-ethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-isopropyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-butyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-isobutyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-cyclohexyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-neopentyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-cyclohexylmethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-chlorophenyl)methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-trifluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-chloromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;
4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;
4-[5-methoxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(3-hydroxypropyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(3-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(3-fluoro-4-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(3-aminosulfonyl-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

381

378

4-[3-(3-chloro-4-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;
 4-[3-(3-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;
 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;
 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenylisoxazol-5-yl] carboxylic acid;
 4-[5-hydroxy-3-phenyl-4-isoxazolyl] benzenesulfonamide;
 4-[3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;
 4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;
 4-[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
 [3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl) phenyl]isoxazol-5-yl]acetic acid;
 5-methyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazole;

3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazole;
 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl] acetic acid;
 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl] propionic acid;
 ethyl 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl]propionate;
 [3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl) phenyl]isoxazol-5-yl]acetic acid; and
 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]propionic acid.
 29. A method of claim 16 wherein said compound is 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

* * * * *

382
379

JAE

del folio 383 a 386 son recibos de pago

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00093233 00000000 **Folios: 62**
Fecha (MM): 2003-07-01 15:39:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 45,468
FECHA : JULIO 1 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11081340	01/07/2003	816,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11081341	01/07/2003	272,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11081342	01/07/2003	272,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS
		TOTAL :
		60,000.00
		60,000.00

SOM: SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : CM

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

384

381

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00093233 00000006 Folios: 62
Fecha (AM): 2003-07-01 15:39:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 03 - 45,467
FECHA : JULIO 1 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11081340	01/07/2003	816,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11081341	01/07/2003	272,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11081342	01/07/2003	272,000.00

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-00 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	60,000.00
	TOTAL :	60,000.00

GON: SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

385
382

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00093223 00000006 Folios: 62
Fecha (AMB): 2003-07-01 15:39:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 45,470
FECHA : JULIO 1 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11081340	01/07/2003	816,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11081341	01/07/2003	272,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11081342	01/07/2003	272,000.00

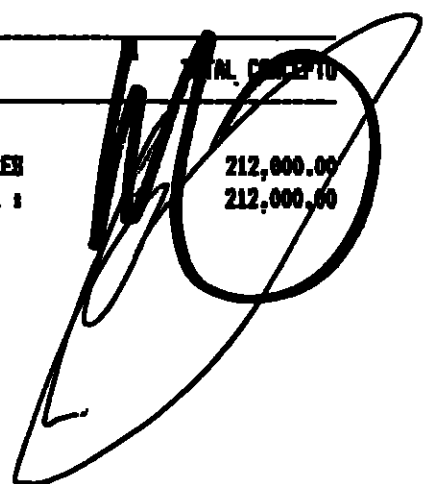
C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12	MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	212,000.00
	TOTAL :	212,000.00

SOM: DOSCIENTOS DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



386
383

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00093233 00000006 Folios: 62
Fecha (AMD): 2003-07-01 15:39:30
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 45,469
FECHA : JULIO 1 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11001340	01/07/2003	816,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11001341	01/07/2003	272,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11001342	01/07/2003	272,000.00

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	212,000.00
	TOTAL :	212,000.00

SON: DOSCIENTOS DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____