

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

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

2	Número del expediente: 04-016.758 Solicitante: L. LUNDBECK A/S Apoderado: EMILIO FERRERO Título de la nueva creación o denominación del signo: " COMPOSICION CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM" Gaceta: 556 de 30-09-2005 Página 454- Número de Publicación 540
----------	---

3	OPOSICION PRESENTADA POR:
OPOSITOR	Nombre: TECNOQUIMICAS S.A., Sociedad comercial organizada y existente a las leyes Colombianas, con domicilio y sede principal en la Ciudad de Cali Valle. Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle Teléfono: 882 5555 Fax: 883 8859 E-mail: Domicilio: Cali - Valle
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 206 Teléfono: (1) 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: (1) 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.
	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.300.466-5
	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655

4	FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION: Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Justificación: Ver Anexo
----------	--

5	Comprobante de pago No. <u>05 97648</u> (Oposición) Fecha <u>23/12/2005</u> <u>06 97651</u> (Prórroga) Fecha <u>23/12/2005</u>
----------	---

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 VILLAMIZAR

FIRMA: 

72

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 04-016-758

TÍTULO SOLICITADO: "COMPOSICIÓN CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM"

PUBLICACIÓN: Gaceta 556 de 30-09-2005, número de publicación 540, Página 454.

PRIORIDAD: DK PA2001101164 (31/07/2001)

SOLICITANTE: H. LUNDBECK A/S

APODERADO: EMILIO FERRERO

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, identificado como aparece al pie de la 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.**, 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

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **04-016-758** por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16 y 18 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. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas carentes de novedad y nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en curso reivindica partículas cristalinas de Escitalopram Oxalato, caracterizadas porque el tamaño de partícula medio de los cristales es de al menos 40µm, o está en el rango entre 50-200µm. De igual manera, busca proteger un método de manufactura de tales partículas cristalinas y la forma de dosificación que comprende partículas cristalinas de oxalato de Escitalopram.

3.1. LA SAL DE OXALATO DE ESCITALOPRAM, CARECE DE NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO.

Sea lo primero anotar que el principio activo conocido por el nombre genérico de **ESCITALOPRAM**, incluyendo en general sus sales, entre ellas la sal cristalina de Bromhidrato de Escitalopram, ciertos procesos de obtención y de cristalización, al igual que su utilidad y empleo como antidepresivo, han sido revelados al menos desde la publicación de la patente americana US 4,650,884 en 17-03-1987, esto es, hace casi veinte (20) años. Además, la simple lectura de la reivindicación 3 de la citada patente US 4,650,884, muestra que en ella no sólo se revela el compuesto 1-(3-dimethylaminopropyl) -1- (4'-fluorophenyl)-1, 3-dihydroisobenzofuran -5-Carbonitrile (ESCITALOPRAM), sino como se ha dicho sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

La generalidad de esta reivindicación permite concluir que la sal oxalato que ahora se pretende, en tanto es una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable, ya había sido revelada en el documento reseñado, razón por la cual su conocimiento afecta sin lugar a dudas la novedad de la solicitud en curso.

Del mismo modo, la patente US 4,943,590, publicada el 24/07/1990, es decir, once (11) años antes de la fecha de prioridad de esta solicitud, y titulada "Pharmaceutically useful (+)- 1-(3-(dimethylaminopropyl) -1-(4'-fluorophenyl) -1,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitrile and non-toxic acid addition salts thereof" revela sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de Citalopram formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. También dice:

Such salts are

easily prepared by methods known to the art. The base is reacted with either the calculated amount of organic or inorganic acid in an aqueous miscible solvent, such as acetone or ethanol, with isolation of the salt by concentration and cooling or an excess of the acid in aqueous immiscible solvent, such as ethyl ether, ethyl acetate or dichloromethane, with the desired salt separating directly. Exemplary of such organic salt are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, pantoic, succinic, oxalic, salicylic, methanesulfonic, ethanesulfonic, acetic, propionic, tartaric, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-amino-benzoic, glutamic, benzene sulfonic and theophylline acetic acid, as well as the 8-halothephyllines, for example 8-bromothephylline.

Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids. Of course, these salts may also be prepared by the conventional method of double decomposition of appropriate salts, which is well-known to the art.

Como vemos, la posibilidad de formar la sal de Oxalato de Citalopram mediante la reacción de Citalopram con el ácido Oxálico está claramente expuesta en este documento, razón por la cual, la sal revelada en la solicitud colombiana en curso carece por completo, una vez más, del requisito de **Novedad**.

Pese a lo anterior, si en gracia de discusión se estuviera frente a una ausencia de revelación textual de la sal cristalina que específicamente se reivindica, y si esta circunstancia formal permitiera hablar de Novedad en el sentido material de la palabra, es necesario determinar si la eventual y pretendida ausencia de revelaciones explícitas y textuales transmite a la solicitud el indispensable requisito de **Nivel Inventivo**.

Para el efecto es necesario recordar que la materia reivindicada en la presente solicitud consiste en **partículas cristalinas de Oxalato de Escitalopram** caracterizada porque el tamaño de partícula medio es de al menos 40 μ m.

En este punto es necesario reiterar que si bien es cierto la patente americana US 4,650,884, invocando prioridad GB 8419963 del 6-08-1984, además de revelar la sustancia ESCITALOPRAM *per se* y sus sales, permite, de su simple lectura (ver ejemplo 2), obtener la forma cristalina de la sal "Bromhidrato" del compuesto mencionado, no lo es menos, la posibilidad de obtener otro tipo de sales cristalinas de dicho principio activo dada la mención de "*Sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables*" proporcionada en la Reivindicación 1.

3.2. LAS PARTÍCULAS CRISTALINAS DE OXALATO DE ESCITALOPRAM, CARECEN DE NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO.

Ahora bien, frente al hecho de que el oxalato de Citalopram se encuentre en partículas cristalinas, me permito llamar la atención de este Despacho para demostrar que tales partículas cristalinas también pertenecen al estado del arte puesto que la anterioridad US 4,943,590 en el ejemplo 2 en donde se hace la resolución de la mezcla racémica de Citalopram, describe que:

- La sal del ácido oxálico del isómero (+)-1-(3-(dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl) -1,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitrile cristaliza desde acetona, obteniéndose una sal con MP: 147°-148°C, $[\alpha]_D = +12.31^\circ$ (c=1, CH₃OH);
- La sal del ácido oxálico del isómero (-)-1-(3-(dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl) -1,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitrile cristaliza desde acetona, obteniéndose una sal con MP: 147°-148°C, $[\alpha]_D = +12.08^\circ$ (c=1, CH₃OH).

3.3. LAS PARTÍCULAS CRISTALINAS DE ESCITALOPRAM PARA COMPRESIÓN DIRECTA, CARECE DE NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO.

Si ahora analizamos que el fundamento de invención de la solicitud en trámite estuviera dado por los tamaños de partículas proporcionados y la posibilidad de

usar tales cristales con esos tamaños en compresión directa –tal como se afirma en la parte descriptiva de la solicitud colombiana en trámite-, me permito decir que, la patente US 4,943,590 tantas veces mencionada, si bien no se refiere de manera textual a la forma de obtener tabletas de este principio activo mediante compresión directa, si revela la posibilidad de preparar tabletas donde el principio activo es principalmente mezclado con adyuvantes ordinarios de tabletas tales como almidón de maíz, almidón de papa, talco, Estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, entre otros.

Como puede verse, desde 1990 era posible la fabricación de tabletas donde el principio activo corresponde a (+) Citalopram en la forma de una sal ácida de adición (entre las que puede encontrarse Oxalato de Citalopram), al parecer viables y aptas para el consumo humano, como quiera que entre los objetivos de la anterioridad mencionada está en obtener un producto final sea cual fuere el proceso para llegar a el, que satisfaga al humano luego de la administración del mismo.

Para continuar con este punto de discusión y si estuviéramos frente a la supuesta novedad o nivel inventivo de someter a Citalopram o a una de sus sales a compresión directa para obtener una formulación adecuada, me permito citar la publicación británica GB 2 357 762 A publicada el 04/07/2001, es decir, antes de la fecha de prioridad de esta solicitud, en la cual se revela que:

In yet another aspect, a pharmaceutical formulation of the free base of citalopram, or a hydrobromide or hydrochloride prepared from said base, is provided. Preferably the formulation is for oral administration.

The formulations according to the invention may be prepared by direct compression of citalopram in admixture with conventional adjuvants or diluents. Alternatively, a wet granulate or a melt granulate of citalopram, optionally in admixture with conventional adjuvants or diluents may be used for compression of tablets.

Es claro que en el estado del arte ya se sugería que formulaciones de Citalopram pudieran ser preparadas por compresión directa por lo que puede pensarse que para esta fecha y para el solicitante H- Lundbeck A/S ya se había encontrado que *“este proceso es mucho más simple y económico que aquellos procesos que involucran granulación”*, (tal como lo afirma el solicitante en la parte descriptiva de

la solicitud colombiana), por lo que el problema técnico planteado ya se había resuelto en julio 4 de 2001.

Ahora bien, si una persona medianamente versada en la materia, conociendo la sustancia en cuestión desde hace más de 20 años, y deduciendo en consecuencia las eventuales dificultades en materia de formulación y en especial de compresión, necesariamente iniciaría actividades experimentales orientadas a solucionar los problemas en cuestión.

3.4. LOS TAMAÑOS DE PARTÍCULAS CARECEN DE NIVEL INVENTIVO

Si en gracia de discusión no estuviese descrito de manera textual en el arte anterior el tamaño de partícula revelado en la solicitud colombiana en trámite para la sustancia Oxalato de Escitalopram, me permito llamar la atención del Despacho a la muy conocida posibilidad de modificar la solubilidad, disolución y biodisponibilidad de principios activos manipulando el tamaño de partícula de los mismos (o su área o su distribución de tamaño). Lo anterior es tan evidente que se ha convertido en una rutina requerida en lineamientos de la FDA cuando se está estudiando una nueva entidad química. Es bien sabido también que el tamaño de partícula de un polvo es crucial en el desarrollo galénico de formulaciones farmacéuticas, tanto en su empleo en la fabricación de cápsulas, comprimidos, y suspensiones, entre otras formas farmacéuticas.

3.5. EL MÉTODO DE MANUFACTURA DE LAS PARTÍCULAS CRISTALINAS DE OXALATO DE ESCITALOPRAM CARECE DE NIVEL INVENTIVO.

En este punto me quiero referir a que el método planteado para la manufactura de las partículas cristalinas de Oxalato de Escitalopram el cual comprende un enfriamiento gradual de la solución que contiene dicho principio activo en un sistema solvente adecuado (alcohol y opcionalmente agua, o preferiblemente etanol), carece de nivel inventivo puesto que, es ampliamente conocido que para efectuar la cristalización de un sólido hay que partir de una Solución Sobre-Saturada, la cual se puede obtener por enfriamiento de la solución o por la eliminación de una parte del Disolvente (por ejemplo: por evaporación) a fin de aumentar la concentración del soluto, otra forma consiste en añadir un tercer componente que tenga una mayor solubilidad que el componente que se desea

#78

cristalizar.

Luego de esto, la rapidez del enfriamiento juega un papel importante puesto que ella definirá el tamaño de los cristales resultantes, un enfriamiento rápido producirá cristales pequeños, mientras que un enfriamiento lento producirá cristales grandes; es por esto que el método de la solicitud colombiana hace un enfriamiento gradual (al menos una hora, más preferiblemente entre 4 y 24 horas y más preferiblemente 12 horas) de la solución que contiene Oxalato de Escitalopram donde se espera que se genere un cristal más grande que pueda tener mejores propiedades de flujo.

También es importante recordar que el crecimiento cristalino se inicia cuando un cristal diminuto que se haya formado extrae de su entorno más material de su misma constitución; a veces, en ausencia de este primer cristal, o semilla, la cristalización no se produce, y la solución queda supersaturada. Por lo tanto, y en algunas ocasiones es necesario adicionar un cristal de dicha sustancia o núcleo de crecimiento en la etapa enfriamiento para que puedan ser generados los cristales de interés, en consecuencia, el método propuesto en la solicitud colombiana en trámite no cumple con el requisito de nivel inventivo puesto que la etapa de adición de un cristal con el fin de producir la nucleación y formación de los cristales finales es ampliamente reconocido en el estado del arte.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos en el presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

79

V. 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.

VI PRUEBAS

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

- 5.1. Copia de la patente americana US 4,650,884 publicada el 17 de marzo de 1987.
- 5.2. Copia de la patente americana US 4,943,590 publicada el 24 de julio de 1990.
- 5.3. Copia de las páginas 1 a 6 y 10 a 15 de la patente británica GB 2 357 762 A.

VII. ANEXOS

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

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poder 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. El mencionado en el acápite de pruebas.

1988

VIII 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 sus oficinas localizadas en la Calle 23 No. 7-39 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P.A. 44.655 de C.S.J.



ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -
TREINTA Y NUEVE (No.4.539) -----
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento 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
T E R C E R O (3o.) del Círculo 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. 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

Como Notario Verificador del Círculo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que me presentó
Bogotá D.C. - C. -

- 9 DIC 2005

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTITRES

4539
05-23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

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.

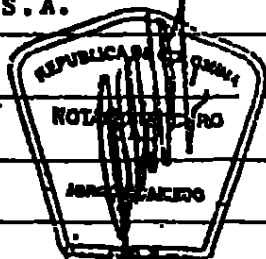
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

FECHA: JUEVES 18 AGOSTO 2005 12:30:36

ccc11831951

②182

REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICA

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S A
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL : --C 23 7 39
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: --C 23 7 39
CIUDAD: CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 7049 - 4 FECHA MATRICULA : 01 DE JULIO DE 1957
AFILIADO

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

-9 DIC 2005

HUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

CERTIFICA

NIT : 890300466-5

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21 DE ABRIL DE 1972 NOTARIA SEGUNDA DE CALI , INSCRITA
EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DE 1972 BAJO EL NRO. 794 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. .

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 3255 DEL 30 DE AGOSTO DE 1983 NOTARIA DECIMA DE CALI , INSCRITA
EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AGOSTO DE 1983 BAJO EL NRO. 62343 DEL LIBRO IX , LA
SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES EN SOCIEDAD ANÓNIMA BAJO
EL NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A .

CERTIFICA

REFORMAS

DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.INS	LIBRO
E.P. 4075	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	16922	
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	17242	
E.P. 5507	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	17529	
E.P. 3124	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	18365	
E.P. 3325	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	18366	
E.P. 5726	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	12/05/1959	19258	

E.P. 2374	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	19368	
E.P. 2793	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	22616	
E.P. 2794	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	22617	
E.P. 6365	30/12/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1962	23489	
E.P. 1383	21/03/1962	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/03/1962	23850	
E.P. 3396	28/05/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/06/1963	26016	
E.P. 8853	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1964	27107	
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/02/1964	27181	
E.P. 2743	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964	27681	
E.P. 2744	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964	27682	
E.P. 7057	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	22/10/1964	28591	
E.P. 1693	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/04/1965	29569	
E.P. 1799	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/05/1966	31623	
E.P. 2498	18/11/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	25/11/1966	32757	
E.P. 2792	27/12/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	05/01/1967	33009	
E.P. 2209	25/09/1967	NOTARIA CUARTA DE CALI	04/10/1967	34591	
E.P. 6933	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	28/12/1967	35082	
E.P. 6363	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	26/11/1968	37141	
E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/02/1969	37615	
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969	39341	
E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/09/1970	41379	
E.P. 6576	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	14/10/1971	44154	
E.P. 7286	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/11/1971	44367	
E.P. 8042	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	21/12/1971	44716	
E.P. 6209	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	15/10/1973	5505	IX
E.P. 8741	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	08/03/1974	7636	IX
E.P. 9270	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	31/01/1975	11772	IX
E.P. 9504	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/04/1975	12441	IX
E.P. 7566	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	09/01/1976	15581	IX
E.P. 2671	09/05/1980	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	22/10/1980	41529	IX
E.P. 779	10/03/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	03/08/1982	54655	IX
E.P. 4324	10/11/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	30/06/1983	61172	IX
E.P. 1269	18/03/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	01/04/1986	83730	IX
E.P. 5089	24/09/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	29/09/1986	87933	IX
E.P. 7064	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987	2552	IX
E.P. 7065	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987	2553	IX
E.P. 5929	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	26/07/1989	20225	IX
E.P. 8569	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	02/10/1989	22250	IX
E.P. 10571	04/12/1992	NOTARIA DECIMA DE CALI	15/12/1992	60929	IX
E.P. 10249	18/12/1995	NOTARIA DECIMA DE CALI	20/12/1995	10214	IX
E.P. 2359	22/05/1997	NOTARIA TERCERA DE CALI	27/05/1997	3813	IX
E.P. 2624	30/06/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/07/2000	4740	IX
E.P. 3814	15/09/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	18/09/2000	6381	IX
E.P. 3588	30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	04/08/2004	8542	IX

CERTIFICA

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA

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

ccc11831952

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. F) LA ADQUISICION DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACION DE ELLOS. 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 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.

CERTIFICA

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 VUCURSALES 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. 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 SUJECION 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; 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.

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 393 DEL 20 DE ENERO DE 1993

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

INSCRIPCION: 26 DE ENERO DE 1993 No. 62203 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ
C.C.17108621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
EMILIO SARDI APARICIO

ccc11831953

C.C.14434582

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 38 DEL 03 DE FEBRERO DE 1992
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 05 DE JUNIO DE 1992 No. 54016 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 52 DEL 26 DE MARZO DE 1999
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 10 DE MAYO DE 1999 No. 3193 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 54 DEL 31 DE MARZO DE 2000
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 24 DE MAYO DE 2000 No. 3622 DEL LIBRO IX

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

- JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

TERCER RENGLON
JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ
C.C.17108621

CUARTO RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

QUINTO RENGLON
DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER
C.C.16615708

SUPLENTE

PRIMER RENGLON
GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES
C.C.16625960

SEGUNDO RENGLON
VICTOR RICARDO ROSA GARCIA
C.C.6811102

TERCER RENGLON
CARLOS ALBERTO JIMENEZ COLLAZOS
C.C.16702695

CUARTO RENGLON
ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C.14984104

QUINTO RENGLON
ANA MARIA ALVAREZ

C.C.31170896

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 59 DEL 31 DE MARZO DE 2003
 ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
 INSCRIPCION: 23 DE ABRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX

FUE(ROH) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL
 DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
 NIT.860005813

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 24 DE AGOSTO DE 2004
 ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
 INSCRIPCION: 30 DE AGOSTO DE 2004 No. 9417 DEL LIBRO IX

FUE(ROH) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL
 LUIS FERNANDO OL CENO BENAVIDES
 C.C.6106227

REVISOR FISCAL SUPLENTE
 JESUS MARIO LOPEZ CASELLA
 C.C.16/89097

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 5255 DEL 19 DE JULIO DE 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULIO DE 1996 BAJO EL NRO. 144 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE OTORGO PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDADE, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA 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 MECANISMO QUE HAGA SUS VOTES 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) 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

ccc11831954

ESTIMA CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2719 DEL 15 DE JULIO DE 1999 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE AGOSTO DE 1999 BAJO EL NRO. 323 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPECHI, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 16.632.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGION OCCIDENTAL COLOMBIANA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 24 NRO. 4-48, 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 PERTINENTES A LA REPRESENTACION DE LA CAMERA, ANTE LIMITACION DE CUANTIA, CON EXCELENTE 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 EXTRAJUDICIALES 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 UTILIDAD 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 CALIDAD 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.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 3703 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1999 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 05 DE OCTUBRE DE 1999 BAJO EL NRO. 356 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE AL SEÑOR APIO CLAUDIO GUERREROTERO, 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

PERMANENTES 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, DEFENDER, CONCILIAR O CONCORDAR CON LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVIENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y CARLOS 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 ASE LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDA 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) CONTRAR Y PERMITIR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FIDELIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIENDO 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, EXISTIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2875 DEL 10 DE JULIO DE 2001 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO N. 06 DE SEPTIEMBRE DE 2001 BAJO EL NRO. 213 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A MARIA TERESA CAMON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA Cedula de Ciudadania NRO. 31.228.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA Cedula de Ciudadania NRO. 19.483.432 DE BOGOTA Y ANGELA MARIA COMBIA 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 SEGUNDO 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 LACEPSER ALFE EL BANCO DE LA REPUBLICA U OTROS 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 QUEDA 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 PODER. LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINITO Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICADA.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 387 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO N. 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OSANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA Cedula de Ciudadania NRO. 14.960.187 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 10.) PROMUEVA O DEFENDA 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, POLITICO, 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

CCC11831955

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, REVOCHE 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 INTERVENIENTE. 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 PROPONEN 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 1990 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, CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APOCAR LAS PROPOS QUE ESTEN NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACOMODAR 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 MIEMBROS 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.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 309 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 300 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONOTCE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDA, VECINO DE BARRANQUILLA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.681.967 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 MOTIQUE 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 INTERVENIENTE. 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 PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y PAGAR 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 QUEDA 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 VENDA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: EL INVENTARIO 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.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 310 DEL 31 DE ENERO DE 1962 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 1962 BAJO EL NRO. 301 DEL LIBRO 7 MONTANTE 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. 91.200.116 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 Y 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 PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y PAGAR 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 QUEDA SIN LA DEBIDA

REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDA 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.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 308 DEL 31 DE FEBRERO DE 2007 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE MARZO DE 2007 BAJO EL NRO. 318 DEL LIBRO V Y MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGLIO MOYANO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON LA Cedula de Ciudadania NRO. 19.322.133 DE BOGOTA, OFICINTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL CONDUMARCA 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 DEPENDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVENIENTE.

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, CONTRACTALES 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 CONCORDATORIOS, 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 DAÑOS, 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 CARLOS 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, EXISTIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 4.202 DEL 31 DE MAYO DE 1995 NOTARIA DECIMA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2003 BAJO EL NRO. 134 DEL LIBRO V SE CONFIERE PODER ESPECIAL A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, ABOGADO TITULADO Y EN EJERCICIO, CON TARJETA PROFESIONAL No. 58.401 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA, IDENTIFICADO CON LA Cedula de Ciudadania Numero 16.741.840 DE CALI PARA QUE REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A., EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) SOLICITAR Y ADELANTE ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO TODOS LOS TRAMITES ATINENTES A LA OBTENCION DE LICENCIAS DE VENTA Y LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, RENOVACIONES, CERTIFICACIONES, AMPLIACIONES, INSCRIPCIONES Y MODIFICACIONES EN GENERAL; B) TODOS LOS TRAMITES ANTE EL INVIA ATINENTES A LA OBTENCION DE REGISTRO SANITARIO, RENOVACION DEL MISMO, REFORMULACIONES, ADICIONES DE NUESTRAS LINEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE TITULAR Y DE FABRICANTE, CESIONES, CERTIFICACIONES DE FORMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES DE FABRICAR Y VENDER A IMPORTAR Y VENDER / VICEVERSA, E IGUALMENTE CERTIFICACIONES SOBRE LA LINEA COMPLETA DE NUESTROS PRODUCTOS, A CUYO OBJETO LO FACULTO PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, TROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR APELACIONES Y RECLAMOS, DESISTIR Y PERDURAR. ASI MISMO DICHO APODERADO ESTA AUTORIZADO PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARRIBA INDICADOS CON TODAS LAS DEMAS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS ENCLUIDAS LAS DE SUSTITUIR Y DELEGAR EL PRESENTE PODER SI LO ESTIMARE CONVENIENTE Y EN CASO NECESARIO REVOCAR DICHAS SUSTITUCIONES. PUDIENDO ATENDER ASI MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENERE DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACION DE CAUSALIDAD POR LOS SUSODICHOS TRAMITES Y 3) EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE SE CENIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINITO Y CUALQUIER MODIFICACION O SU REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 6224 DEL 15 DE DICIEMBRE DE 2004 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 17 DE ENERO DE 2005 BAJO EL NRO. 3 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DIEGO PEREZ MENDOZA MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON Cedula de Ciudadania Numero 16.820.530 DE CALI, COMO SU REPRESENTANTE CON PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, PARA REALIZAR TODOS LOS TRAMITES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO DE OTORGAMIENTO DE LICENCIA DE VENTA DE LOS PRODUCTOS AGRICOLAS DE LA SOCIEDAD, CON FACULTAD PARA FIRMAR TODO TIPO DE DOCUMENTOS, SOLICITUDES, REQUERIMIENTOS, MEMORIALES RESPUESTAS, ACLARACIONES BIEN SEA ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO, ICA, MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O ANTE LAS AUTORIDADES GUBERNAMENTALES COMPETENTES EN LO RELACIONADO CON LOS TRAMITES QUE PERMITAN LA COMERCIALIZACION DE ESE TIPO DE PRODUCTOS. LA FACULTAD TAMBIEN COMPRENDERA LA DE NOTIFICARSE, RESPONDER E INTERPONER RECURSOS DE TODO TIPO DE ACTO ADMINISTRATIVO. EL APODERADO SUSCRIBIRA TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES MENCIONADAS, 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 ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. EL APODERADO SE CENIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINITO Y CUALQUIER MODIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA

ccc11831957

CAPITAL AUTORIZADO: \$27,200,000.000
NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000
VALOR NOMINAL: \$500
CAPITAL SUSCRITO: \$27,123,904,000
NUMERO DE ACCIONES: 51,247,606
VALOR NOMINAL: \$500
CAPITAL PAGADO: \$27,123,904,000
NUMERO DE ACCIONES: 54,247,608
VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA

QUE EL 27 DE MARCO DE 2001 BAJO EL NRO.19/9 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. 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 CUPAS, 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 (2.400.000) 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.

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: --C 23 7 39 DE CALI
RENOVO : FOR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: --K 7 22 122 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992
RENOVO : FOR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: --C 23 4 66 DE CALI

FECHA MATRICULA : 12 DE ABRIL DE 1992
 RENOV : POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
 NRO. 606/36-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUINTAS S A JAMUNDI
 UBICADO EN: ---CARRETERA JAMUNDI KM. 23 DE JAMUNDI
 FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
 RENOV : POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
 NRO. 606/36-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUINTAS S A YUNBO
 UBICADO EN: ---CL. 15 y 33 - 98 AUTOPISTA CALI-YUNBO KILOMETRO 4 DE YUNBO
 FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
 RENOV : POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 3 DE MARZO DE 2005

CERTIFICA

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE
 CERTIFICADO.
 LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN A FIRME COMO SI LAS HUBIERAN DESPUES DE LA
 FECHA DE SU PUBLICACION EN EL BOLETIN NOTICIAS DE INSCRIPCIONES, SIEMPRE Y CUANDO
 DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE REVISIONES EN LA VIA GOBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION
 TIENE PLAZA VALIDA PARA TODOS LOS EFECTOS LOCALES.
 DADO EN CALI A LOS 18 DIAS DEL MES DE AGOSTO DEL AÑO 2005 HORA: 11:29:57

EL SECRETARIO

Gustavo Salazar



Como No este Vencida del Certificado
 Bogotá, hago constar que esta es una
 copia de la original que se encuentra en
 Bogotá D.C. - Colombia

9 DIC 2005

GUSTAVO SALAZAR
 SECRETARIO

[54] NOVEL INTERMEDIATE AND METHOD FOR ITS PREPARATION

[75] Inventor: Klaus P. Bogoso, Lyngby, Denmark

[73] Assignee: H. Lundbeck A/S, Copenhagen-Valby, Denmark

[21] Appl. No.: 761,774

[22] Filed: Aug. 2, 1985

[30] Foreign Application Priority Data

Aug. 6, 1984 [GB] United Kingdom 8419963

[51] Int. Cl.⁴ C07D 307/87; C07C 121/80

[52] U.S. Cl. 549/467; 558/422

[58] Field of Search 260/465 E; 549/467; 558/422

[36] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

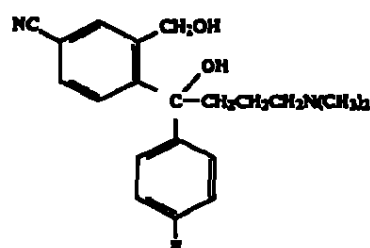
4,136,193 1/1979 Bogoso et al. 549/467

Primary Examiner—Dolph H. Torrence

Attorney, Agent, or Firm—Gordon W. Hueschen

[57] ABSTRACT

The present invention relates to the novel compound of the following formula:



as well as acid addition salts thereof, a method for the preparation of the compound of Formula I, and to the use of said novel compound in the preparation of the known antidepressant drug 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

3 Claims, No Drawings

NOVEL INTERMEDIATE AND METHOD FOR ITS PREPARATION

BACKGROUND OF THE INVENTION

The preparation and properties of antidepressant substituted 1-dimethylaminopropyl-1-phenylphthalans (or 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-phenyl-1,3-dihydroisobenzofurans) have been described in U.S. Pat. No. 4,136,193. The most interesting of these compounds contain a cyano-group, and one of these, 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile, has shown great promise as a valuable antidepressant drug with few side effects.

It has been found, however, that the methods described in U.S. Pat. No. 4,136,193 for the preparation of this compound possess some problems in the scale-up to commercial production, and this has necessitated further research in an attempt to discover a shorter route to this compound and to avoid the risk involved in the metalation step used previously.

SUMMARY OF THE INVENTION

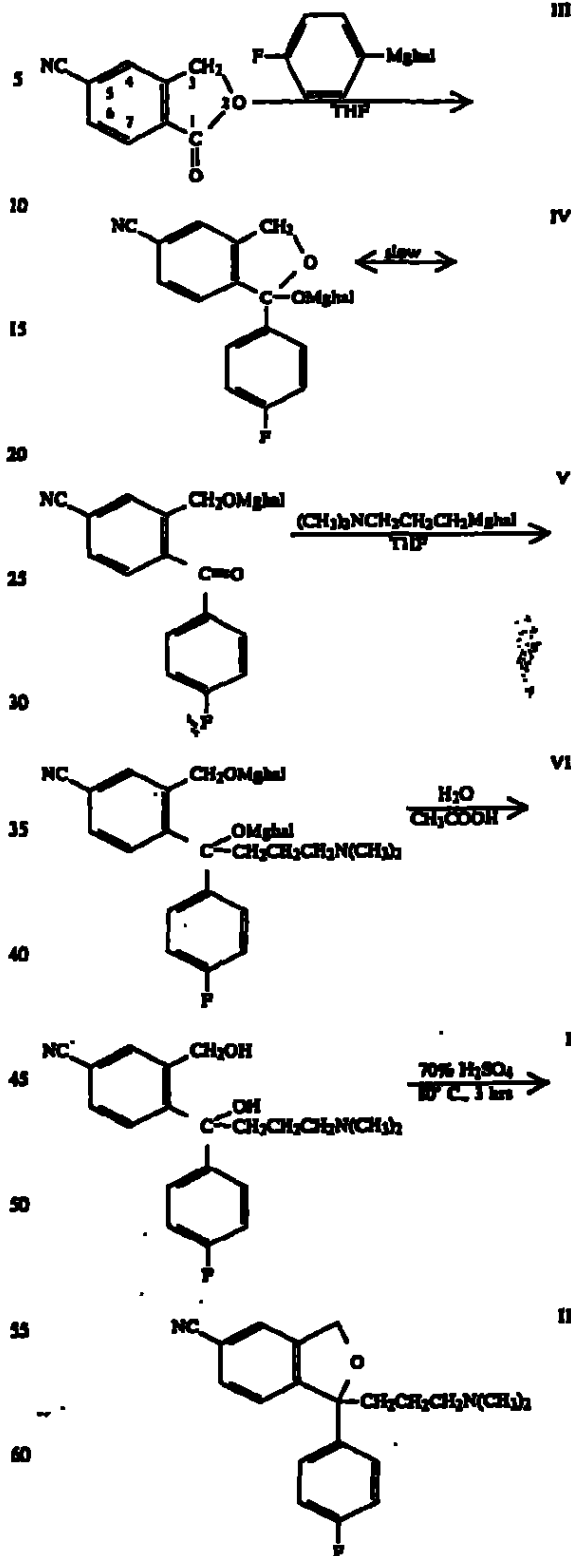
It is an established fact that the cyano-group of aromatic nitriles is very sensitive to attack by a number of organic as well as inorganic compounds (see for example "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl, Vol. 8, 345-51, 429, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart (1952)).

For example, nitriles may be attacked by Grignard reagents to give ketimines which can be hydrolyzed to ketones. This method is a recommended standard method for preparation of ketones ("Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl, Vol. 13/2a, 333-366, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart (1973)). Actually, advantage of this invention has already been taken (as mentioned in U.S. Pat. No. 4,136,193) with molecules closely related to those of the present invention.

It is also wellknown that treatment of nitriles with strong acids such as high-percentage sulfuric acid normally will hydrolyze the nitrile-group to a carboxylic acid amide or a carboxylic acid.

The most useful method of preparation described in U.S. Pat. No. 4,136,193 involves Grignard reactions as well as treatment with strong acid, but the nitrile group was always introduced subsequent to such steps because of the known reactivity of the nitrile group described above. Typically, the cyano-group was introduced by reaction of a halogen substituted phthalane (as for example 1-(4'-fluorophenyl)-3-bromophthalane) with cuprous cyanide in DMF to yield a cyano-phthalane (as for example 1-(4'-fluorophenyl)-3-phthalenecarbonitrile) which was metalated and then alkylated through reaction with 3-dimethylaminopropyl chloride to yield the desired 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-phenylphthalan, especially 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-3-phthalenecarbonitrile.

According to the method of the present invention it has now surprisingly been found that cyano-substituted compounds can be prepared in good yields by the following route:



The compound of Formula II is the wellknown antidepressant drug 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile.

The 3-cyanophthalide (Formula III) used as a starting material is a known compound (Tirouflet, J.; Bull.Soc.-Sci.Bretagne 26, 35, (1951).

In the formulas IV, V and VI "hal" means halogen, preferably chlorine or bromine. It is, indeed, surprising that only modest amounts of byproducts are formed by reaction of the cyano-group with the two Grignard-reagents involved. Of similar great importance to the success of this scheme is the surprisingly low rate of ring opening of the addition product formed in the first Grignard step (Formula IV). Actually, it is very convenient from a practical point of view to be able to run these two Grignard reactions in succession in the same vessel.

The novel intermediate (of Formula I) produced in the combined Grignard steps may be isolated and purified as described below. However, it is far more convenient to proceed with the ring closure of the crude material.

The cyano-group also shows a surprising resistance to the rather drastic and prolonged treatment with strong acid in the step of ring closure.

With careful control of the reaction conditions involved this process has already been shown to be very reliable on a technical scale as evidenced by smooth performance, stable yields and high purity of the final product (Formula II) produced.

The following examples are given by way of illustration only and are not to be construed as limiting:

EXAMPLE 1

4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitrile

A Grignard solution is prepared by addition of 1-bromo-4-fluorobenzene (594 g, 3.4 mole) in dry tetrahydrofuran (1.6 liters) to a suspension of magnesium turnings (101 g, 4.15 mole) in dry tetrahydrofuran (250 ml) at reflux. When all has been added the solution is left stirring for 30 minutes without cooling or heating, and is then filtered to remove excess magnesium turnings. The Grignard solution is added to a nitrogen purged slurry of 3-cyanophthalide (490 g, 2.83 mole) in dry tetrahydrofuran (2.9 liters) in the course of 3 hours. The temperature is kept at 0°-3° C. during the addition after which the reaction mixture is stirred for 30 min. without cooling and then left standing overnight.

The same day a second Grignard solution is prepared from 3-dimethylaminopropyl chloride (342 g, 2.81 mol) and magnesium turnings (81 g, 3.3 mol) in dry tetrahydrofuran (1.15 liters). Next day the filtered solution of 3-dimethylaminopropylmagnesium chloride is added in the course of 6 hours to the reaction mixture obtained in the first Grignard reaction. The temperature is kept at 10°-12° C. during the addition whereupon the mixture is stirred for 30 minutes without cooling, and is then left overnight at room temperature without stirring. The reaction mixture is poured into icewater (2 kg ice, 3 liters water) whereupon acetic acid (700 ml, 80% by weight) is added, resulting in a final pH of 6.5-7.0 in the solution. Tetrahydrofuran is then distilled until a maximum pot temperature of 50° C. at 60 mm Hg is reached, whereupon toluene (4.5 liters) is added to the mixture. Aqueous ammonia (300 ml, 25% by weight) is then added to give a final pH of 9 in the water layer, the temperature is adjusted to 45°-50° C., and the mixture is stirred for 15 minutes. The toluene layer is separated, and the aqueous layer is extracted once with toluene (600 ml). The combined toluene extracts are washed

with warm (50° C.) water (600 ml) and are then extracted with dilute acetic acid (2.5 liters water and 800 ml acetic acid, 80% by weight). The acetic extract is separated and combined with toluene (3.8 liters), whereupon aqueous ammonia (900 ml, 25% by weight) is added to give a final pH of 9 or higher in the water layer. The toluene phase is separated, and the water layer is extracted once with toluene (600 ml), whereupon the combined toluene extracts are washed four times with warm (50° C.) water (4×1 liter). This toluene solution is normally used directly in the next step.

If desired, the title compound can be isolated and purified in the following manner:

The warm toluene solution from above is stirred for 30 min. at 60° C. with charcoal (50 g) and silica gel (150 g, Merck Darmstadt No. 7734) and then filtered by suction on a filter pretreated with filter aid. This treatment is repeated with charcoal (25 g) and silica gel (90 g). After filtration the toluene is removed at reduced pressure (20 mm Hg) to a maximum of 60° C. The resulting oil (640 g) is dissolved in boiling diethyl ether (1500 ml) and this solution is stirred vigorously with water (1500 ml) while adding 47% aqueous hydrogen bromide (190 ml) during 10 min. at 27°-34° C. Diethyl ether is then distilled at reduced pressure at 33°-35° C. Additional water (500 ml) is added, and the mixture is cooled to 11° C. After 18 hours the crystals are collected on a suction filter. The wet cake is recrystallized from water (1500 ml) with the use of charcoal (37 g) and then dried for 23 hours in a vacuum oven at 30° C. and 220 mm Hg. Yield: 525 g of solid material which is purified further from a hot mixture of 2-propanol (9.5 liters) and ethanol (2.73 liters) with the use of charcoal (82 g) and silica gel (191 g) after which the filtrate is mixed with hexane (2 liters) and then cooled to 12° C. The crystals are isolated by suction and then dried in vacuum (200 mm Hg) at room temperature.

Yield of 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitrile, hydrobromide: 425 g. MP 205°-206° C.

Elemental analysis ($C_{20}H_{23}FN_2O_2HBr$):

	Found	Calculated
% C	56.21	56.74
% H	5.69	5.77
% N	6.13	6.61
% Br	11.86	11.87

¹H-NMR (DMSO-d₆, Me₄Si as internal reference standard): 1.1-1.9 ppm (m, 2H, —CH₂—CH₂—CH₂N<), 2.1-2.45 ppm (broad t, 2H, >COH—CH₂—), 2.6-2.8 ppm (s, 6H, —N(CH₃)₂), 2.85-3.2 ppm (broad t, 2H, —CH₂N<), 3.85-4.75 ppm (broad q, 2H, —CH₂OH), 5.0-5.4 ppm (broad s, 1H, —OH), 5.8-6.2 ppm (broad s, 1H, —OH), 6.95-7.5 ppm (m, 4H, aromatic), 7.7-8.0 ppm (m, 3H, aromatic), 9.0-9.75 (broad s, 1H,



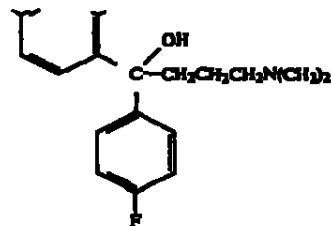
HPLC-analysis (Spherisorb S 5 W; Mobile phase: Heptane-propanol-2-aqueous ammonia-H₂O,

9270

117 g. (20%) is added while stirring. The mixture is brought to 80° C. and kept at this temperature for 3 hours, whereupon it is cooled to about 30° C. Cold water (600 ml) and aqueous ammonia (600 ml, 25% by weight) are then added, and the mixture (pH 10) is stirred at 50°-60° C. for 15 minutes. The water phase is discarded, and the toluene layer is washed 5 times with warm water (5 x 1 liter). The organic phase is dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and stirred for 1 hour with silica gel (375 g). The mixture is filtered by gravity on a filter precharged with silica gel (188 g). The filter is rinsed with toluene (3.4 liters) and the combined filtrates are evaporated under reduced pressure (30 mm Hg) until a maximum temperature of 50° C. is reached. The residue is then dissolved in acetone (2 liters) and filtered with charcoal. The filtrate is cooled to 20° C. Gaseous hydrogen bromide (130-140 g) is then introduced during 2 hours at 20°-25° C. until pH is 3, and pH is then adjusted to 7 by adding some of the acetone solution of the title compound. The mixture is left crystallizing overnight whereupon the crystals are filtered and washed with benzene (750 ml) and then with acetone (750 ml). After drying at 45° C. a yield of 610-650 g crude title compound is obtained. This material is dissolved in water (1.8 liters) at about 55° C. and is then filtered with charcoal, cooled to 20° C. and left overnight for crystallization after addition of seed crystals. The crystals are filtered, washed with water (350 ml) and dried. Yield: 560-570 g.

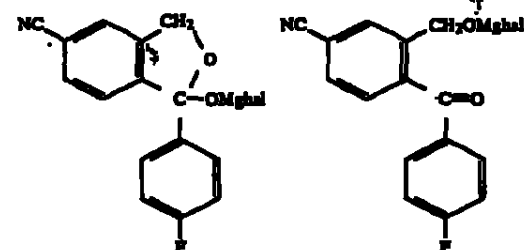
The crystals from the 1st recrystallization are dissolved in a mixture of methanol (1.7 liters) and 2-propanol (3.4 liters) at 70° C., and are then filtered with charcoal, cooled to 20° C. and left for crystallization overnight. The crystals are filtered and washed with a mixture of methanol (150 ml) and 2-propanol (300 ml). After drying there is obtained 510-520 g of purified material.

The material from the 2nd recrystallization is dissolved in a mixture of methanol (510 ml) and acetone (2.04 liters) at 55° C. and is then filtered with charcoal. The filtrate is cooled to 20° C., and after addition of seed crystals benzene (4.1 liters) is slowly added during 1 hour. After crystallization overnight the crystals are filtered and washed first with a mixture of acetone (150



or an acid addition salt thereof.

2. A method for the preparation of a compound of claim 1, characterized thereby that 5-cyanophthalide is reacted with a Grignard solution containing a 4-fluorophenyl magnesium halide, whereupon the resulting mixture containing the compounds of the following structures in equilibrium



is reacted with a Grignard solution containing a 3-dimethylaminopropyl magnesium halide, the reaction mixture hydrolyzed and the resulting 4-(4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile isolated as the free base, or an acid addition salt thereof.

3. In a method for the preparation of the compound 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile, or a pharmaceutically-acceptable acid addition salt thereof, the step of effecting ring-closure by dehydration of a compound of claim 1 by reacting the same with strong sulfuric acid.

United States Patent [19]

Boegesoe et al.

[11] Patent Number: 4,943,590

[45] Date of Patent: Jul. 24, 1990

[34] PHARMACEUTICALLY USEFUL
(+)-1-G-DIMETHYLAMINOPROPYL-1-(4'-
FLUOROPHENYL)-1,3-DIHYDROBEN-
ZOFURAN-5-CARBONITRILE AND
NON-TOXIC ACID ADDITION SALTS
THEREOF

[75] Inventors: Klaus P. Boegesoe, Lyngby; Jens
Perregaard, Jaegerspris, both of
Denmark

[73] Assignee: H. Lundbeck A/S,
Copenhagen-Valby, Denmark

[21] Appl. No.: 363,589

[22] Filed: Jun. 8, 1989

[30] Foreign Application Priority Data

Jun. 14, 1988 [GB] United Kingdom 8814057

[31] Int. Cl. A61K 31/34; C07D 307/87

[32] U.S. Cl. 514/469; 558/422;
549/467

[38] Field of Search 549/467; 558/422;
514/469

[36] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,136,193 1/1979 Boegso-et al. 549/467
4,650,884 3/1987 Boegso 549/467

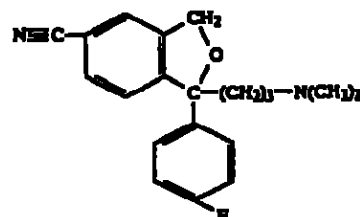
Primary Examiner—Mary C. Lee

Assistant Examiner—Bernard I. Dentz

Attorney, Agent, or Firm—Gordon W. Hueschen

[57] ABSTRACT

The two enantiomers of the anti-depressant drug of the
formula I



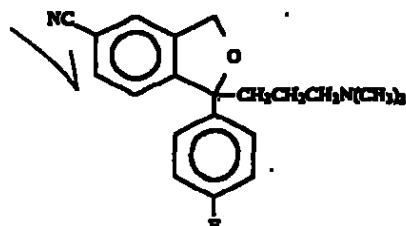
are disclosed. Methods for resolving intermediates and
their stereoselective conversion to a corresponding
enantiomer of I are also disclosed.

12 Claims, No Drawings

PHARMACEUTICALLY USEFUL

(+)-1-(3-DIMETHYLAMINOPROPYL)-1-(4'-
FLUOROPHENYL)-1,3-DIHYDROBENZOFU-
RAN-5-CARBONITRILE AND NON-TOXIC ACID
ADDITION SALTS THEREOF

The present invention relates to the two novel enantiomers of the antidepressant drug 1-(3-dimethylamino-propyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile (citalopram) of the following formula I:



and to the use of these enantiomers as antidepressant compounds as well as the possible use as geriatrics or in the cure of obesity or alcoholism.

This invention also includes pharmaceutically acceptable salts of the enantiomers of compound I formed with non-toxic organic or inorganic acids. Such salts are easily prepared by methods known to the art. The base is reacted with either the calculated amount of organic or inorganic acid in an aqueous miscible solvent, such as acetone or ethanol, with isolation of the salt by concentration and cooling or an excess of the acid in aqueous immiscible solvent, such as ethyl ether, ethyl acetate or dichloromethane, with the desired salt separating directly. Exemplary of such organic salt are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, pantoic, succinic, oxalic, salicylic, methanesulfonic, ethanesulfonic, acetic, propionic, tartaric, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citracnic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-amino-benzoic, glutamic, benzene sulfonic and theophylline acetic acid, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromotheophylline.

Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids. Of course, these salts may also be prepared by the conventional method of double decomposition of appropriate salts, which is well-known to the art.

Furthermore it was found that non-hygroscopic acid addition salts might be obtained by conventional freeze drying techniques from water solutions of appropriate salts of the above mentioned kinds.

The invention is also concerned with a method to resolve the intermediate racemate and to produce the individual isomers of I therefrom.

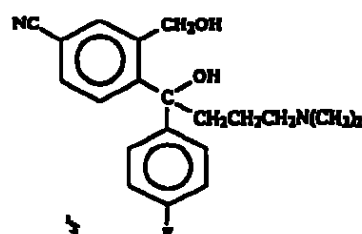
BACKGROUND OF THE INVENTION

Citalopram, which has been disclosed in e.g. U.S. Pat. No. 4,136,193, has proven to be an efficient antidepressant compound in man (Ref.: A. Graven et al., Acta psychiat. Scand., No. 75, p. 478-486 (1987). All work

in the development of this compound has been made with the racemate. Citalopram has been shown pharmacologically to be a very selective inhibitor of 5-HT reuptake. Previous attempts to crystallize diastereomeric salts of citalopram enantiomers have failed.

SUMMARY OF THE INVENTION

Surprisingly, it has now proven possible to resolve the intermediate 4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)benzonitrile, II, into its enantiomers and finally in a stereoselective way to convert these enantiomers to the corresponding citalopram enantiomers. Likewise, monoesters of II formed by optically active carboxylic acids could be separated into the corresponding diastereomers and subsequently converted directly into citalopram enantiomers in a stereoselective ringclosure reaction. The intermediate diol, II, has been disclosed in e.g. U.S. Pat. No. 4,630,884 as a racemic mixture.



The enantiomers of the intermediate of formula II as well as monoesters fall likewise within the scope of the present invention.

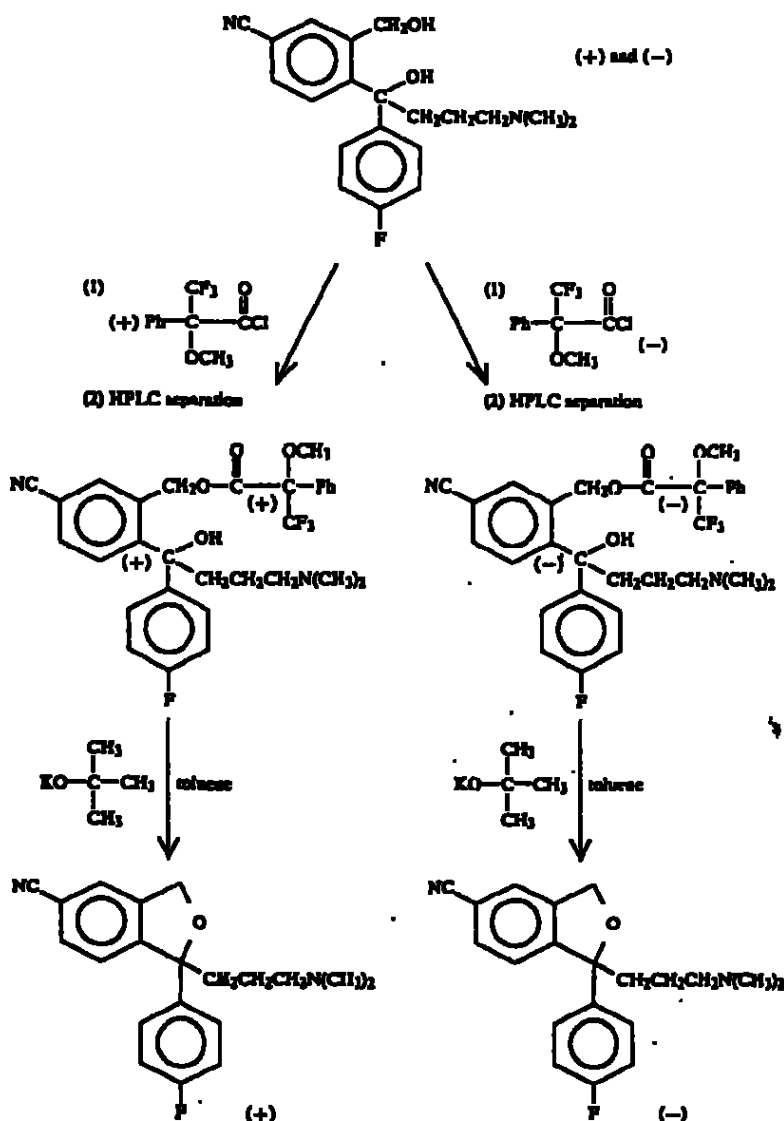
Furthermore, it was shown to our surprise that almost the entire 5-HT uptake inhibition resided in the (+)-citalopram enantiomer.

The present invention also includes a new method of synthesizing I from the diol compound II by esterification of the primary alcohol group into a labile ester, which in the presence of a base undergoes spontaneous ringclosure to citalopram or, if enantiomerically pure II is esterified, the corresponding citalopram enantiomer is produced with fully conservation of stereoconfiguration.

According to the invention, II is reacted with:

(a) an enantiomerically pure acid derivative as an acid chloride, anhydride or labile ester as e.g. exemplified in reaction scheme I by (+)- or (-)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetyl chloride. The reaction is preferably performed in an inert organic solvent as e.g. toluene, dichloromethane or tetrahydrofuran. A base (triethylamine, N,N-dimethylamine, pyridine or the like) is added to neutralize liberated HCl. The diastereoisomers are subsequently separated by HPLC or fractional crystallization. The thus purified diastereoisomers are finally separately treated with strong base (e.g. alkoxide) in an inert organic solvent as e.g. toluene, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane yielding the pure citalopram enantiomers respectively. The ringclosure reaction is preferably performed at relatively low temperatures (-20°C.) to room temperature).

REACTION SCHEME I

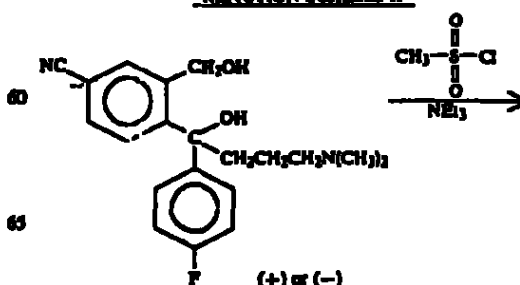


50

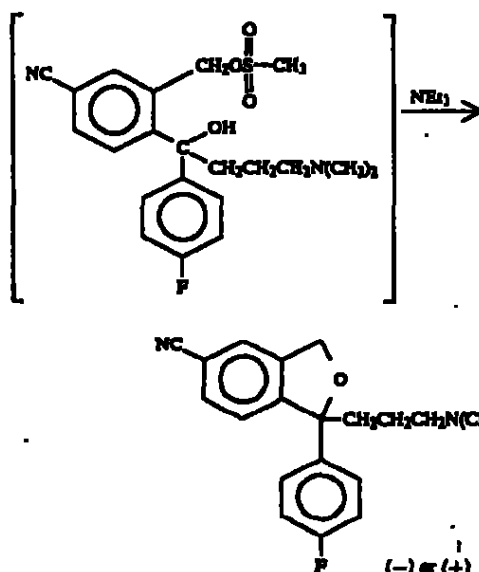
(b) the enantiomers of an optically active acid successively affording the pure diastereomeric salts. Optically antipodes of tartaric acid, di-benzoyltartaric acid, di-(p-toloyl) tartaric acid, bisnaphthylphosphoric acid, 10-camphorsulphonic acid and the like are conveniently used.

(c) Stereoselective ringclosure of the pure enantiomers of II prepared as in (b) is performed via a labile ester as e.g. methanesulfonyl, p-toluenesulfonyl, 10-camphorsulfonyl, trifluoroacetyl or trifluoromethanesulfonyl with simultaneous addition of a base (triethylamine, 60 dimethylamine or pyridine) in an inert organic solvent at 0° C. The ringclosure reaction is exemplified in reaction scheme II:

REACTION SCHEME II



-continued
REACTION SCHEME II



EXAMPLE 1

Resolution by method (a)

To 11 g of (+)- α -methoxy- α -trifluoromethylacetic acid dissolved in 25 ml of chloroform were added 50 ml of thionyl chloride and a few drops of dimethylformamide. The reaction mixture was refluxed for 2 hours. Excess of thionyl chloride was evaporated with toluene leaving the (+)- α -methoxy- α -trifluoromethylacetyl chloride as a liquid. This liquid diluted with 50 ml of dichloromethane was added dropwise to an ice cooled solution of 17 gr of 4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)-benzotrile, II, and 8 ml of triethylamine in 150 ml of dichloromethane. The reaction mixture was further stirred for another hour at room temperature, subsequently washed with brine, dried (MgSO_4) and the solvent evaporated below 30° C. in vacuo affording 29 gr of the ester as a diastereomeric mixture. By repeated HPLC purification (eluted with ethyl acetate/tetrahydrofuran 9:1 containing 4% of triethylamine) and by collecting only the 5-10% initial substance in the main peak, 1.1 gr of enantiomerically pure compound was isolated.

The substance thus isolated was dissolved in dry toluene (50 ml) and added to a suspension of 0.3 gr of potassium *t*-butoxide in 20 ml of toluene at 0° C. The toluene solution was washed with water, dried (MgSO_4) and the solvent evaporated yielding 0.6 gr of (+)-1-(dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile as an oil. $[\alpha]_D^{25} = +11.81^\circ$ ($c=1$, CH_3OH) (determined with a substance containing 10% w/w of methanol). The optical purity was determined by ^1H NMR spectroscopy (CDCl_3 as solvent) (Bruker AC-250 MHz instrument) by addition of a 10:1 w/w surplus of the chiral reagent (−)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol. Optical purity: 99.6%.

In a totally analogous way the (−)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile was synthesized. $[\alpha]_D^{25} = -12.34^\circ$ ($c=1$, CH_3OH) (determined with a

substance containing 10% w/w of methanol). Optical purity: 99.9%.

EXAMPLE 2

Resolution by methods (b) and (c)

To a solution of 85 gr of 4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)-benzotrile, hydrochloride in 300 ml of water were added 200 ml of ice cooled 2M NaOH solution and 500 ml of ether. The mixture was stirred for $\frac{1}{2}$ hour, the ether phase separated, dried (MgSO_4) and the ether evaporated. The remaining oil was dissolved in 400 ml of 2-propanol at 40° C., and 40 gr of (+)-di-*p*-toloyltartaric acid (as hydrate) were added under vigorous stirring. After a short while crystallization began. After 3 hours of stirring the precipitated salt was filtered off and dried yielding 29.2 gr (33.1%) of (−)-4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)benzotrile, hemi (+)-di-*p*-toloyltartaric acid salt. MP: 134°-135° C., $[\alpha]_D^{25} = +10.0^\circ$ ($c=1$, CH_3OH). The filtrate is used below.

To an ice cooled solution of 14 gr of the (−)-isomer from above as a base in 300 ml of dry toluene were added 16 ml of triethylamine, and 3.6 ml of methanesulfonyl chloride in 20 ml of dry toluene were added dropwise during 10 minutes. The reaction mixture was further stirred for $\frac{1}{2}$ hour, washed with brine, dried (MgSO_4) and the solvent evaporated. The compound was purified by column chromatography affording 8 g of (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile.

$[\alpha]_D^{25} = +12.33^\circ$ ($c=1$, CH_3OH). The oxalic acid salt of the (+)-isomer crystallized from acetone. MP: 147°-148° C., $[\alpha]_D^{25} = +12.31^\circ$ ($c=1$, CH_3OH).

The pamoic acid salt of the (+)-isomer was prepared in the following manner: To 1.8 g of the base of the (+)-isomer was added 2 g of pamoic acid in 25 ml of MeOH. The mixture was refluxed for an hour and subsequently cooled to room temperature. The precipitate was filtered off yielding 3.0 g of the pamoic acid salt. MP: 264°-266° C., $[\alpha]_D^{25} = +13.88^\circ$ C. ($c=1$, dimethylformamide).

A 2:1 addition compound of the (+)-isomer with L(+)-tartaric acid was prepared in the following manner: 4 g of the (+)-isomer as base were dissolved in 100 ml of diethyl ether and extracted into 100 ml of water containing 0.8 g of L(+)-tartaric acid by stirring. The organic phase was separated and discarded. The water phase was freeze-dried in vacuo (<0.1 mm Hg) for 18 hours leaving 3.8 g of a white powder of the title compound. This addition compound was stable and not hygroscopic.

In a corresponding manner as above via the (+)-4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)benzotrile, hemi (−)-di-*p*-toloyltartaric acid salt ($[\alpha]_D^{25} = -8.9^\circ$ ($c=1$, CH_3OH)) which was converted to the corresponding diol base ($[\alpha]_D^{25} = +61.1^\circ$ ($c=1$, CH_3OH)) and finally ringclosure reaction yielded 10 gr of (−)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile. $[\alpha]_D^{25} = -12.1^\circ$ ($c=1$, CH_3OH).

The oxalic acid salt of the (−)-isomer crystallized from acetone. MP: 147°-148° C., $[\alpha]_D^{25} = -12.0^\circ$ ($c=1$, CH_3OH).

EXAMPLE 3

Preparation of citalopram by method (c)

To an ice cooled solution of 18 gr of racemic diol base, II, in 500 ml of dichloromethane were added 32 ml of triethylamine, and 7.5 ml of methanesulfonyl chloride in 30 ml of dichloromethane were added dropwise during a half hour. The reaction mixture was washed with 0.1M NaOH solution twice, the organic phase separated, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated, leaving 21.5 gr of the title (±)-citalopram as a crystalline base. The thus obtained material was dissolved in a mixture of 2-propanol and methanol (2:1) and an equivalent amount of gaseous HBr was introduced. The mixture was left overnight and the precipitated hydrobromide was filtered off. Yield: 26 gr with MP 184°-186° C.

The enantiomers from Example 1 were tested for their ability to block 5-HT reuptake in standard and reliable test method. Results are shown in Table I in comparison with the racemic mixture of citalopram.

5-HTP-POTENTIATION

The test evaluates the ability of the substance to potentiate the effect of 5-HTP, which results in development of 5-HT syndrome (Christensen, Fjalland, Pedersen, Danneekild-Samsøe and Svendsen; European J. Pharmacol. 41, 153-162, 1977).

Procedure

Each treatment group consists of 3 mice, and two groups are treated with the highest test dose. A control group only treated with 5-HTP is included and a group treated with citalopram 10 mg/kg and 5-HTP is used as reference for full 5-HT syndrome

The Route of Administration

30 minutes after the administration of the test substance, the other groups are given 5-HTP (100 mg/kg) i.v. (injection time 5-10 sec.). After this 5-HTP dose normal, untreated mice remain unaffected, but if the animals have been pretreated with a substance, which inhibits the uptake of 5-HT or a 5-HT agonist, a 5-HTP syndrome will occur. The symptoms are the same as previously described: (1) excitation, (2) tremor, and (3) abduction of the hind limbs. The animals are observed for 15 minutes and each animal is given one point for each symptom present. Again the result is stated in fractions: 0/9, 1/9, . . . 9/9, where 0, 1, . . . , 9 are the number of points per group after the dose in question. The ED₅₀ value is calculated by log-probit analysis.

INHIBITION OF ³H-SEROTONIN UPTAKE IN RAT BRAIN SYNAPTOSOMES

By this method the inhibition by drugs of the uptake of ³H-serotonin (³H-5-HT) (10 nM) in rat brain synaptosomes is determined in vitro. Method and results in Hyttel, Psychopharmacology 1978, 60, 13-18; Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1982, 6, 277-293; Hyttel & Larsen, Acta pharmacol. tox. 1985, 56, suppl. 1, 146-153.

Procedure p Male Wistar (Mol:Wist) rats (125-250 g) are sacrificed by decapitation and exsanguinated. Brain tissue (minus cerebellum) is gently homogenized (glass teflon homogenizer) in 40 vol (w/v) of icecold 0.32M of sucrose containing 1 mM of nialamide. The P₂ fraction (synaptosomal fraction) is obtained by centrifugation (600 g, 10 min and 25000 g, 55 min, 4° C.) and suspended in 800 volumes of a modified Krebs-Ringer-phosphate buffer, pH 7.4.

To 4000 µl of the synaptosomal suspension (5 mg original tissue) on ice are added 100 µl test substance in water. After preincubation at 37° C. for 5 min, 100 µl of ³H-1-NA (final concentration 10 nM) are added and the samples are incubated for 10 min at 37° C. The incubation is terminated by filtering the samples under vacuum through Whatman GF/F filters with a wash of 5 ml buffer containing 10 µM of unlabeled 5-HT. The filters are placed in counting vials and 4 ml of appropriate scintillation fluid (e.g. Ficofluor 72/15) are added. After shaking for 1 h and storage 2 h in the dark the content of radioactivity is determined by liquid scintillation counting. Uptake is obtained by subtracting the nonspecific binding and passive transport measured in the presence of 10 µM citalopram (Lu 10-171-B).

For determination of the inhibition of uptake five concentrations of drugs covering 3 decades are used.

The measured cpm are plotted against drug concentration on semilogarithmic paper, and the best fitting s-shaped curve is drawn. The IC₅₀-value is determined as the concentration, at which the uptake is 50% of the total uptake in control samples minus the nonspecific binding and uptake in the presence of 10 µM of citalopram.

TABLE I

Compound	PHARMACOLOGICAL TEST RESULTS	
	5-HTP pot. ED ₅₀ µmol/kg	5-HT uptake inhibition IC ₅₀ (nM)
(+)-citalopram	2.0	1.1
(-)-citalopram	120	150
(±)-citalopram	3.3	1.1

(+)-1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-3-carbonitrile ((+)-citalopram) and the non-toxic acid addition salts thereof may be administered to animals such as dogs, cats, horses, sheep or the like, including human beings, both orally and parenterally, and may be used for example in the form of tablets, capsules, powders, syrups or in the form of the usual sterile solutions for injection. Results upon administration to human being have been very gratifying.

Most conveniently the compounds of Formula I are administered orally in unit dosage form such as tablets or capsules, each dosage unit containing the free amine or a non-toxic acid addition salt of one of the said compounds in a amount of from about 0.10 to about 100 mg, most preferably, however, from about 5 to 50 mg, calculated as the free amine, the total daily dosage usually ranging from about 1.0 to about 500 mg. The exact individual dosages as well as daily dosages in a particular case will, of course, be determined according to established medical principles under the direction of a physician.

When preparing tablets, the active ingredient is for the most part mixed with ordinary tablet adjuvants such

as corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, or the like.

Typical examples of formulas for composition containing (+)-citalopram in the form of an acid addition salt as the active ingredient, are as follows:

(1) Tablets containing 5 milligrams of (+)-citalopram calculated as the free base	
Compound 20	5 mg
Lactose	16 mg
Potato starch	27 mg
Saccharose	38 mg
Sorbitol	3 mg
Talcum	3 mg
Gelatin	2 mg
Povidone	1 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
(2) Tablets containing 50 milligrams of (+)-citalopram calculated as the free base	
(+)-citalopram	50 mg
Lactose	16 mg
Potato starch	45 mg
Saccharose	104 mg
Sorbitol	6 mg
Talcum	9 mg
Gelatin	4 mg
Povidone	3 mg
Magnesium stearate	0.6 mg
(3) Syrup containing per milliliter:	
(+)-citalopram	10 mg
Sorbitol	300 mg
Tamoxanth	7 mg
Glycerol	30 mg
Methyl-paraben	1 mg
Propyl-paraben	0.1 mg
Ethanol	0.005 ml
Water ad	1 ml
(4) Solution for injection containing per milliliter:	
(+)-citalopram	50 mg
Acetic acid	17.9 mg
Sterile water ad	1 ml
(5) Solution for injection containing per milliliter:	
(+)-citalopram	10 mg
Sorbitol	43.9 mg
Acetic acid	0.43 mg
Sodium hydroxide	22 mg
Sterile water ad	1 ml

Any other pharmaceutical tableting adjuvants may be used provided that they are compatible with the active ingredient, and additional compositions and dosage forms may be similar to those presently used for neuroleptics, analgesics or antidepressants.

Also combinations of (+)-citalopram as well as its non-toxic acid salts with other active ingredients, especially other neuroleptics, thymoleptics, tranquilizers, analgesics or the like, fall within the scope of the present invention.

As previously stated, when isolating the enantiomers of citalopram in the form of an acid addition salt the acid is preferably selected so as to contain an anion which is non-toxic and pharmacologically acceptable, at least in usual therapeutic doses. Representative salts which are included in this preferred group are the hydrochlorides, hydrobromides, sulphates, acetates, phosphates, nitrates, methanesulphonates, ethanesulphonates, lactates, citrates, tartrates or bitartrates, pantoates and maleates of the amines of Formula I. Other acids are likewise suitable and may be employed if desired. For example: fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, malic, 3,5-bis(methoxyphenyl)acetic, propionic, gluconic, malic, malonic, mandelic, cinnamic, citraconic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, benzenesulphonic, and sulphamic

acids may be also be employed as acid addition salt-forming acids.

When it is desired to isolate a compound of the invention in the form of the free base, this may be done according to conventional procedure as by dissolving the isolated or unisolated salt in water, treating with a suitable alkaline material, extracting the liberated free base with a suitable organic solvent drying the extract and evaporating to dryness or fractionally distilling to effect isolation of the free basic amine.

The invention also comprises a method for the alleviation, palliation, mitigation or inhibition of the manifestations of certain physiological-psychological abnormalities of animals, especially depressions by administering to a living animal body, including human beings, an adequate quantity of (+)-citalopram or a non-toxic acid addition salt thereof. An adequate quantity would be from about 0.001 mg to about 10 mg per kg of body weight in each unit dosage, and from about 0.003 milligrams to about 7 milligrams/kg of body weight per day.

It is to be understood that the invention is not limited to the exact details of operation or exact compound or compositions shown and described, as obvious modifications and equivalents will be apparent to one skilled in the art.

We claim:

1. A compound selected from substantially pure (+)-1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile and non-toxic acid addition salts thereof.

2. A compound of claim 1 being pamoic acid salt of substantially pure (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile.

3. A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising a pharmaceutically acceptable diluent or adjuvant and, as an active ingredient, a compound as defined in claim 1.

4. A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising a pharmaceutically acceptable diluent or adjuvant and, as an active ingredient, the compound of claim 2.

5. A pharmaceutical composition in unit dosage form, according to claim 3, wherein the active ingredient is present in an amount from 0.1 to 100 milligram per unit dose.

6. A pharmaceutical composition in unit dosage form, according to claim 4, wherein the active ingredient is present in an amount from 0.1 to 100 milligram per unit dose.

7. A method for the alleviation of depression in a living animal body subject thereto which comprises the step of administering to the living animal body an amount of a compound of claim 1 which is effective for said purpose.

8. A method for the alleviation of depression in a living animal body subject thereto which comprises the step of administering to the living animal body an amount of a compound of claim 2 which is effective for said purpose.

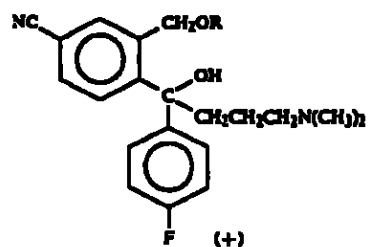
9. Method of claim 10 wherein the compound is administered in the form of a pharmaceutical composition thereof.

10. Method of claim 8 wherein the compound is administered in the form of a pharmaceutical composition thereof.

11. A method for the preparation of a compound as defined in claim 1, which comprises, converting sub-

stantially pure (+)-4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)-benzoni-
trile or a monomester thereof in a stereoselective way to
substantially pure (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-
(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carboni-
trile which is isolated as such or as a non-toxic acid
addition salt thereof.

12. A compound of the formula



wherein R is hydrogen or represents a group complet-
ing a labile ester.

• • • • •

98

(12) UK Patent Application (19) GB (11) 2 357 762 (13) A

(43) Date of A Publication 04.07.2001

(21) Application No 0105882.3

(22) Date of Filing 12.03.2001

(30) Priority Data

(31) 200000402 (32) 12.03.2000 (33) DK
(31) DK0000183 (32) 13.04.2000 (33) WO

(71) Applicant(s)

H Lundbeck A/S
(Incorporated in Denmark)
9 Ottåwvej, DK-2500 Valby, Copenhagen, Denmark

(72) Inventor(s)

Hans Petersen
Klaus Peter Bogeso
Per Helm

(74) Agent and/or Address for Service

Stevens Hewlett & Perkins
1 St Augustine's Place, BRISTOL, BS1 4UD,
United Kingdom

(51) INT CL⁷

C07D 307/88, A61K 31/34, A61P 25/24

(52) UK CL (Edition S)

C2C CNB CVN C1474 C213 C22Y C220 C25Y C253 C29X
C29Y C31Y C311 C32Y C328 C43X C82Y C820 C650
C878 C887 C80Y C802
U16 S2417

(58) Documents Cited

EP 0347688 A1

(68) Field of Search

UK CL (Edition R) C2C CNB
INT CL⁶ C07D 307/88
DATA-BASE: CAS-ON-LINE

(54) Abstract Title

Preparation of Crystalline Base or Salts of Citalopram

(57) The present invention relates to the crystalline base of the antidepressant drug citalopram, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuran-carbonitrile, formulations of said base, a process for the preparation of purified salts of citalopram, such as the hydrobromide, using the base, the salts obtained by said process and formulations containing such salts.

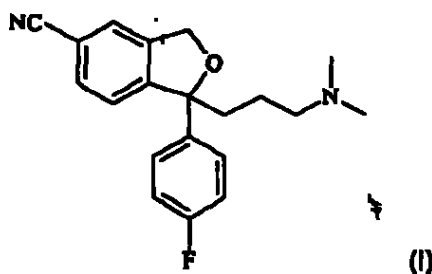
GB 2 357 762 A

Crystalline Base of Citalopram

The present invention relates to the crystalline base of the well known antidepressant drug citalopram, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuran-carbonitrile, formulations of said base, a process for the preparation of purified salts of citalopram, such as the hydrobromide, using the base, the salts obtained by said process and formulations containing such salts.

Background of the Invention

Citalopram is a well-known antidepressant drug that has now been on the market for some years and has the following structure:



It is a selective, centrally acting serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitor, accordingly having antidepressant activities. The antidepressant activity of the compound has been reported in several publications, eg. J. Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 1982, 6, 277-295 and A. Gravem, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1987, 75, 478-486. The compound has further been disclosed to show effects in the treatment of dementia and cerebrovascular disorders, EP-A-474580.

Citalopram was first disclosed in DE 2,657,013, corresponding to US 4,136,193. This patent publication describes the preparation of citalopram by one method and outlines a further method, which may be used for preparing citalopram. The citalopram prepared was isolated as the oxalate, the hydrobromide and the hydrochloride salt, respectively. Furthermore, the citalopram base was obtained as an oil (B.P. 175 C/0.03 mmHg). Citalopram is marketed as the hydrobromide and the hydrochloride, respectively.

A number of processes for the preparation of citalopram have been disclosed. In many of these, the last step of the process is a conversion of a group different from cyano in the 5 position of the direct analogue of citalopram to a 5-cyano group. So citalopram has been prepared by:

Exchange of 5-halogen, or 5-CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O- with cyano (DE 2,657,013 and co-pending WO 0011926 and WO 0013648)

Conversion of a 5-amido or 5-ester group to a 5-cyano group (WO 9819513)

5 Conversion of a 5-amino group to a 5-cyano group (WO 9819512)

Conversion of a 5-formyl group to a 5-cyano group (WO 9900548)

Conversion of a 5-oxazolinyll or 5-thiazolinyll group to a 5-cyano group (WO 0023431)

Other processes for the preparation of citalopram comprise exchange of the 5-bromo group of 1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranbromide with 5-cyano followed by alkylation with a 3-(N,N-dimethylamino)propyl-halogenide (DE 2,657,013 and WO 9819511).

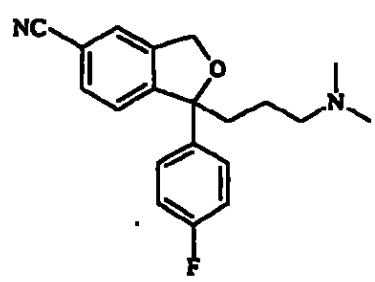
Many of the processes mentioned above have the disadvantage that it is difficult to separate the intermediates formed during the process (the intermediates mentioned above or earlier intermediates) from the end product and, accordingly, extensive purification procedures involving loss of citalopram are required in order to obtain the necessary quality of the end product.

It has now been found that the base of citalopram may be obtained as a very nice and pure crystalline product, which may easily be handled and conveniently be formulated into tablets and other pharmaceutical forms. Furthermore, it has surprisingly been found that a very good and efficient purification of citalopram may be obtained during manufacture of citalopram (e.g. of the hydrobromide or the hydrochloride salt) by crystallising the base, and thereafter optionally forming a salt from the base.

25 This purification process is particularly useful for removing intermediates which are structurally closely related to citalopram, in particular compounds which only differ from citalopram by the substituent situated in position 5 on the isobenzofurane ring, and intermediates which have physical/chemical properties which are close to those of citalopram, e.g. the 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-isobenzofuranes having halogen (in particular bromide and chloride), an amide or an ester in position 5 of the isobenzofurane ring, or 1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranbromide, or -chloride.

Summary of the invention

35 The present invention provides the crystalline base of the compound



(I)

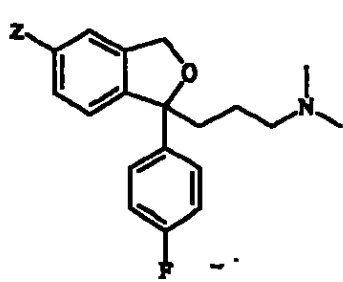
In a second aspect, the invention provides a process for the manufacture of a salt of citalopram, preferably the hydrobromide or hydrochloride in which the free base of citalopram is precipitated in crystalline form, optionally re-crystallised one or more times and then transferred to a pharmaceutically acceptable salt of citalopram.

In a further aspect, the invention relates to the pure crystalline salt, preferably the hydrobromide or hydrochloride prepared by the process of the invention.

In particular, the invention relates to a process for the manufacture of a salt of citalopram characterised in that the base of citalopram is set free and precipitated in crystalline form, optionally re-crystallised one or more times, and then transferred into a salt thereof.

In particular, the invention relates to a process for the manufacture of a salt of citalopram characterised in that the base of citalopram is set free from a crude salt or crude mixture of citalopram.

More particularly, the present invention relates to a process for the manufacture of citalopram base or a salt of citalopram characterised in that one or more impurities of the formula



(II)

wherein Z is halogen, $-O-SO_n-(CF_2)_n-CF_3$, where n is 0-8, $-CHO$, $-NHR^1$, $-COOR^2$, $-CONR^2R^3$ wherein R^2 and R^3 are selected from hydrogen, alkyl, optionally substituted aryl or aralkyl and R^1 is hydrogen or alkylcarbonyl, are removed from a crude mixture of citalopram or from a crude salt of

3/5/04
182

citalopram, by precipitating citalopram base in crystalline form, optionally re-crystallising said base one or more times and/or transferring said base into a salt thereof.

5 The crude mixture of citalopram containing the compound of formula II as an impurity may be prepared by subjecting a compound of formula II to a cyanide exchange reaction with a cyanide source, or by subjecting 1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranhalogenide, in particular the bromide, to a cyanide exchange reaction followed by alkylation with a 3-(N,N-dimethylamino)propyl-halogenide.

10 In a particular embodiment of the invention, Z is halogen, in particular bromide or chloride.

In a particularly preferred embodiment of the invention, the salt prepared is the hydrobromide or hydrochloride salt of citalopram.

15 The crude salt may be any convenient salt, such as the hydrobromide, hydrochloride, sulphate, oxalate, phosphate, nitrate or any other convenient salt. Other salts are salts of organic acids.

In a preferred embodiment of the invention, the crude salt is the sulphate, the hydrobromide or the hydrochloride salt.

20

The invention also relates to a hydrochloride or hydrobromide salt of citalopram prepared by the processes of the invention. In particular, the invention relates to a hydrochloride or hydrobromide salt of citalopram having a purity of more than 99.8 %w/w, preferably more than 99.9 %w/w.

25 In yet another aspect, a pharmaceutical formulation of the free base of citalopram, or a hydrobromide or hydrochloride prepared from said base, is provided. Preferably the formulation is for oral administration.

30 { The formulations according to the invention may be prepared by direct compression of citalopram in admixture with conventional adjuvants or diluents. Alternatively, a wet granulate or a melt granulate of citalopram, optionally in admixture with conventional adjuvants or diluents may be used for compression of tablets.

35 In particular, the pharmaceutical composition of the invention contains the racemic mixture of citalopram base, citalopram hydrochloride or citalopram hydrobromide.

The crystalline base of citalopram is preferably more than 99.8% w/w pure, most preferably more than 99.9% w/w pure (peak area). The melting point is preferably a range within 90 – 93 °C, most

30
105
105

preferably 91 - 92 °C (DSC; onset, open capsule) or it is between 92 and 94°C, preferably 92.5 and 93.5 °C (DSC; onset, closed capsule). The crystalline base of citalopram is preferably in racemic form.

- 5 The terms "crude salt" and "crude mixture" refer to the fact that the salt and the mixture, respectively, comprise impurities, in particular impurities of formula II, which must be removed or which it is desired to remove.

- The crude salt may be a salt separated directly from the reaction mixture, or the crude reaction
10 mixture may have been subjected to some initial purification, e.g. one re-crystallisation, and /or treatment with activated carbon or silica gel, and the salt formed subsequently by treatment with an acid using methods known in the art. The salt may be isolated by precipitation or it may exist in a solvent, e.g. in the mixture resulting directly from the synthesis of the salt.

- 15 Similarly, the crude mixture comprising citalopram may be obtained directly from the synthesis of the compound according to any of the above mentioned processes or it may have been subjected to some initial or simultaneous purification, e.g. one re-crystallisation, treatment with activated carbon or silica gel.

- 20 The base of citalopram may be set free from the crude salt by dissolving the crude salt in a mixture of water and an organic solvent and then adding a base. The organic solvent may be toluene, ethyl acetate or any other suitable solvent and the base may be any convenient base, preferably NaOH or NH₃. Likewise, the base of citalopram may, if necessary, be set free from a crude mixture containing citalopram by treatment with a base.

25

- Crude mixtures containing citalopram base may be subjected to further purification and extraction, before the base is precipitated in crystalline form. The base of citalopram may be isolated by separation of the organic phase, evaporation of the solvent in order to obtain the base most probably as an oil and then crystallisation of the base from an aprotic solvent, such as an alkane, including n-
30 heptane, hexane and isooctane, and high and low boiling petroleum ethers and substituted aromatics, incl toluene and xylenes. Crystalline citalopram base may be re-crystallised from the same solvents.

- The pharmaceutically acceptable salt of citalopram, such as the hydrobromide or hydrochloride, may be prepared by methods known in the art. So, the base may be reacted with either the calculated
35 amount of acid in a water miscible solvent, such as acetone or ethanol, with subsequent isolation of the salt by concentration and cooling, or with an excess of the acid in a water immiscible solvent, such as ethylether, ethylacetate or dichloromethane, with the salt separating spontaneously. The

hydrobromide or hydrochloride of citalopram obtained by the method of the invention has a very high purity, preferably more than 99.8% pure, most preferably more than 99.9 % purity. Other salts of citalopram, e.g. the oxalate, may also be obtained in a very pure form by this process.

- 5 The cyanide exchange reactions mentioned above may be carried out as described in the patent applications mentioned above.

In particular, when Z is halogen, or $\text{CF}_2(\text{CF}_2)_n\text{SO}_2\text{O}-$ wherein n is an integer in the range 0-8, incl., the conversion to a cyano group may be carried out by reaction with a cyanide source, for
10 example KCN, NaCN, CuCN, $\text{Zn}(\text{CN})_2$ or $(\text{R}^4)_4\text{NCN}$ where R^4 indicates four groups which may be the same or different and are selected from hydrogen and straight chain or branched alkyl, in the presence of a palladium catalyst and a catalytic amount of Cu^+ or Zn^{2+} , or with $\text{Zn}(\text{CN})_2$ in the presence of a palladium catalyst.

- 15 The cyanide source is used in a stoichiometric amount or in excess, preferably 1-2 equivalents are used pr. equivalent starting material. R^4N^+ may conveniently be $(\text{Bu})_4\text{N}^+$. The cyanide compound is preferably NaCN or KCN or $\text{Zn}(\text{CN})_2$.

The palladium catalyst may be any suitable Pd(0) or Pd(II) containing catalyst, such as $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,
20 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$, etc. The Pd catalyst is conveniently used in an amount of 1-10, preferably 2-6, most preferably about 4-5 mol%.

Catalytic amounts of Cu^+ and Zn^{2+} , respectively, means substoichiometric amounts such as 0.1 - 5, preferably 1 - 3 %. Conveniently, about 1/4 eq. is used per eq. Pd. Any convenient source of Cu^+
25 and Zn^{2+} may be used. Cu^+ is preferably used in the form of CuI and Zn^{2+} is conveniently used as the $\text{Zn}(\text{CN})_2$ salt.

When Z is Br or I, the conversion to a cyano group may also be carried out by reaction with $\text{Cu}(\text{CN})_2$ without catalyst. In a preferred embodiment, the reaction is performed at elevated temperature.
30

In another aspect of the invention, the reaction is performed in an ionic liquid of the general formula $(\text{R}^5)_4\text{N}^+, \text{X}^-$, wherein R^5 are alkyl-groups or two of the R^5 groups together form a ring and X^- is the counterion. In one embodiment of the invention, $(\text{R}^5)_4\text{N}^+\text{X}^-$ represents

88
105
107

In particular, the formulations according to the invention may be prepared by direct compression of:
citalopram in admixture with conventional adjuvants or diluents. Alternatively, a wet granulate or a
melt granulate of citalopram, optionally in admixture with conventional adjuvants or diluents may be
5 used for compression of tablets.

Solutions for injections may be prepared by solving the active ingredient and possible additives in a:
part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution to the desired volume,
sterilisation of the solution and filling in suitable ampoules or vials. Any suitable additive
10 conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.

According to the present invention, the base of citalopram has been found to be crystalline with
stable and nice white crystals and it has been found that the base may easily be crystallised in a very
pure form. So for example more than 99.8% w/w pure citalopram base was obtained by
15 crystallisation from up to 95% pure hydrobromide without further purification. Accordingly, the
process of the invention for preparing salts of citalopram has been found to give the salts as very
pure products of pharmaceutically acceptable quality. Accordingly, the yield may be improved
substantially during the manufacture of citalopram.

20 Finally, it has been found that the crystalline citalopram base may be formulated into very good and
stable solid formulations with good release properties.

The invention is further illustrated by the following examples.

Example 1

25 **Crystallisation of R,S-Citalopram as the free base.**

1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitrile.

1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitrile
30 hydrobromide (101 grams, 0.25 mole) prepared from 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4-
fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranbromide, is suspended in water (500 ml) and toluene (500
ml). NaOH (60 ml, 5 N (aq)) is added and the mixture (pH>10) is stirred for 15 min. before the
phases are separated. The organic phase is washed with water (2x100 ml) and filtered through a pad
of filter help. The volatiles are removed *in vacuo* and the title compound is obtained as an oil.
35 Heptane (400 ml) is added and the mixture is heated to 70 °C. On cooling, crystals form. The white
crystals of the title compound are filtered off and dried at ambient temperature over night *in vacuo*.
Yield: 75.4 grams (93%). DSC(onset, open capsule): 91.3-91.8 °C DSC (onset, closed capsule): 92.8
°C. Purity: (> 99.8 % (peak area)).

Anal. calcd. for $C_{20}H_{21}N_2F_3O$; C, 74.04; H, 6.54; N, 8.64. Found C, 74.01; H, 6.49; N, 8.59.

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 1.21 (1H, m), 1.29 (1H, m), 2.02 (6H, s), 2.09-2.23 (4 H, m), 5.15 (1H, d $J=12.5$ Hz), 5.22 (1H, d $J=12.5$ Hz), 7.16 (2H, t $J=8.5$ Hz), 7.60 (2H, dt $J=8.5$ Hz $J=1.2$ Hz), 7.76 (1H, d $J=8.5$ Hz), 7.79 (1H, d $J=8.5$ Hz), 7.80 (1H, s). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz):
 5 21.8, 38.3, 45.0, 58.8, 71.0, 90.7, 110.5, 115.1 (d $J=22$ Hz), 118.8, 123.1, 125.1, 127.0 (d $J=8$ Hz),
 132.0, 140.0 (d $J=3$ Hz), 140.5, 149.5, 161.3 (d $J=245$ Hz).

Example 2

- 10 a) A crude mixture of Citalopram and sulphuric acid is made basic by adding NaOH and the citalopram base is extracted with toluene. The toluene is evaporated and the citalopram base obtained is dissolved in n-heptane at elevated temperature. The very pure free base of citalopram is precipitated by cooling.
- 15 b) A crude mixture of Citalopram and sulphuric acid is made basic by adding NaOH and the citalopram base is extracted with toluene. The toluene is evaporated and the citalopram base obtained is dissolved in methanol. The mixture is treated with activated carbon and filtrated and the solvent is evaporated. The purified free base is dissolved in n-heptane at elevated temperature. Then the very pure free base of citalopram is precipitated by cooling.
- 20 c) A crude mixture of Citalopram and sulphuric acid is made basic by adding NaOH and the citalopram base is extracted with toluene. The toluene phase is treated with silicagel, the toluene is evaporated and the citalopram base obtained is dissolved in n-heptane at elevated temperature. The very pure free base of citalopram is precipitated by cooling.
- 25 d) A crude mixture of Citalopram and sulphuric acid is made basic by adding NaOH and the citalopram base is extracted with toluene. The toluene phase is treated with silicagel, the toluene is evaporated and the citalopram base obtained is dissolved in methanol. The mixture is treated with activated carbon and filtrated and the solvent is evaporated. The purified free base is dissolved in n-
 30 heptane at elevated temperature. Then the extremely pure free base of citalopram is precipitated by cooling.

Example 3

Wet granulation and preparation of tablets

35

The batch size was 200 g and the granulation was performed in a small-scale laboratory high shear mixer (Micromixer).

40
109

Citalopram base was sieved through a sieve aperture of 0.3 mm. The ingredients of the intragranular phase (1 - 4 in Table 1) were mixed at 600 rpm. 25 ml of purified water (5) was added in 30 sec and the granulation terminated after a total processing time of 3 min. The granulate was wet sieved through a 0.7 mm sieve aperture and dried at 40 °C in 30 minutes to equilibrium relative humidity of 32 %. The dried granulate was finally sieved through a 0.7 mm sieve aperture.

The dried granulate was mixed for 3 minutes with the extragranular phase (6 - 7) in a Turbula mixer and finally mixed with the lubricant (8) for 30 sec.

10

	Materials	%
1	Citalopram (base)	16.00
2	Kollidon VA64	2.32
3	Lactose 350 mesh	38.98
4	Corn starch	20.00
5	Purified water	25
6	Avicel PH 200 (Microcrystalline cellulose)	20.00
7	Ac-Di-Sol (Croscarmellose sodium)	2.00
8	Magnesium stearate	0.7

Table 1. Composition of the tablets.

Tablets were produced on a single punch tableting machine Korach EK0. The characteristics of the tables are shown in Table 2.

15

Parameter	Values
Tablet strength, mg	20
Nominal tablet weight, mg	125
Tablet diameter, mm	7
Tablet shape	Film coating (special doomed)
Mean disintegration time, min	1.77
Mean chrushing strength, N	69.1
Mean tablet weight, mg	125.4
RSD tablet weight, %	0.42
Friability, %	0.3

Table 2: Tablet characteristics.

The tablets produced had satisfactory technical properties.

Example 4**Melt granulation**

5. The batch size was 200 g. Citalopram base was sieved through a sieve aperture of 0.3 mm. The granulation was performed in a small-scale laboratory high shear mixer (Micromixer)

The ingredients of the intra-granular phase (1 - 3 in Table 3) were mixed at 1200 rpm.

The jacket temperature was 80 °C. The granulation process was terminated after 3.5 min. The

- 10 granulate was sieved through a sieve aperture of 1.0 mm and mixed with the extra-granular phase (4, 5) for 3 min. and with the lubricant (6) for 30 sec.

	Materials	%
1	Citalopram (base)	16.00
2	Polylethyleneglycol 6000	9.14
3	Lactose 350 mesh	38.98
4	Avicel PH 200 (Microcrystalline cellulose)	30.00
5	Kollidon CL (Cross-linked povidone)	4.00
6	Magnesium stearate	0.7

Table 3. Composition of the tablet.

- 15 Tablets were produced on a single punch tableting machine Korsch EK0. The characteristics of the tables are shown in Table 4.

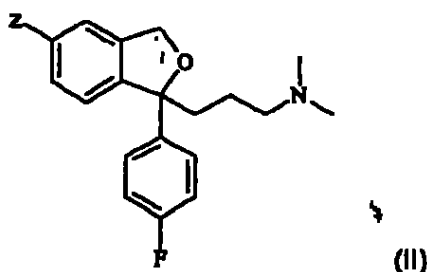
Parameter	Values
Tablet strength, 20 mg	20
Nominal tablet weight, mg	125
Tablet diameter, mm	7
Tablet shape	Film coating , Special doomed
Mean disintegration time, min	1.0
Mean chruishing strength, N	55.5
Mean tablet weight, mg	125.6
RSD tablet weight, %	0.5
Friability, %	0.4

Table 4. Tablet characteristics.

- 20 The tablets produced had satisfactory technical properties.

CLAIMS

1. A process for the manufacture of a salt of citalopram characterised in that the base of citalopram is set free and precipitated in crystalline form, optionally re-crystallised one or more times, and then transferred into a salt thereof.
2. The process of Claim 1 for the manufacture of a salt of citalopram characterised in that the base of citalopram is set free from a crude salt or a crude mixture of citalopram.
3. A process for the manufacture of citalopram base or a salt of citalopram characterised in that one or more impurities of the formula



- wherein Z is halogen, $-O-SO_n-(CF_2)_n-CF_3$, where n is 0-8, $-CHO$, $-NHR^1$, $-COOR^2$, $-CONR^2R^3$ wherein R^2 and R^3 are selected from hydrogen, alkyl, optionally substituted aryl or aralkyl and R^1 is hydrogen or alkylcarbonyl, are removed from a crude mixture of citalopram or from a crude salt of citalopram, by precipitating citalopram base in crystalline form, optionally re-crystallising said base one or more times and/or transferring said base into a salt thereof.
4. The process according to Claim 3 wherein the crude mixture of citalopram containing the compound of formula II as an impurity, is prepared by subjecting a compound of formula II to a cyanide exchange reaction with a cyanide source.
5. The process according to Claim 3, wherein Z is halogen, in particular bromide or chloride.
6. The process according to Claims 3 to 5 wherein the crude mixture of citalopram is subjected to initial purification before the base of citalopram is precipitated in crystalline form.
7. The process according to Claims 3 to 5 wherein the crude mixture of citalopram is subjected to initial purification before a crude salt is formed from said crude mixture.

11243
140

8. The process according to Claims 3 to 7 wherein the base of citalopram is set free from a crude salt or a crude mixture of citalopram by treatment with a base and optionally subjected to further purification before the base of citalopram is precipitated in crystalline form.

5 9. The process according to any of Claims 1 to 8 characterised in that the citalopram base is transferred into the hydrobromide or the hydrochloride salt of citalopram.

10. The process according to any of Claims 2-3, characterised in that the crude salt is a hydrobromide, hydrochloride, sulphate, oxalate, phosphate or nitrate salt, preferably the sulphate

10 hydrobromide, or hydrochloride salt.

11. A crystalline base of citalopram, or a hydrochloride or hydrobromide salt of citalopram, characterised in that it has a purity of more than 99.8 %w/w, preferably more than 99.9 %w/w.

15 12. The crystalline base of citalopram, or a hydrochloride or hydrobromide salt of citalopram prepared by the process of any of Claims 1-10.

13. The base, the hydrochloride or the hydrobromide salt of claim 12 characterised in that it has a purity of more than 99.8 %w/w, preferably more than 99.9 %w/w.

20

14. A pharmaceutical composition containing the hydrochloride or the hydrobromide salt of citalopram according to Claims 11 to 13, or the crystalline base of citalopram.

15. A pharmaceutical composition according to Claim 14 which is a tablet prepared by

- 25 a) direct compression of citalopram, optionally in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants;
- b) by compression of a wet granulate of the citalopram, optionally in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants; or
- 30 c) by compression of a melt granulate of the citalopram, optionally in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants.

16. The pharmaceutical composition according to Claims 14 to 15 characterized in that it contains the racemic mixture of citalopram base, citalopram hydrochloride or citalopram hydrobromide.

35

113 44

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04016750 00000005 Folios: 45
Fecha (AMD): 2005-12-20 16:57:01
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 97,648
FECHA : DICIEMBRE 23 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49043319	22/12/2005	903,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	235,000.00
		TOTAL :	\$ 235,000.00

SON: DOSCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

465
142
114

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04016750 00000005 Folios: 45
Fecha (RFD): 2005-12-28 16:57:01
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HRCI 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CRECIMIENTOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 97,651
FECHA : DICIEMBRE 23 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49043319	22/12/2005	903,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS
			66,000.00
		TOTAL :	\$ 66,000.00

SON: SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

