



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 11 177.469

Solicitante: SANOFI

Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Título de la Nueva Creación: PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE DRONEDARONA

Gaceta: 648

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica

SYNTHESIS S.A.S.

Nombre o denominación /Razón social completa

LUISIPALACIOS ARAGON

Nombre del representante legal

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐ Cuál _____

Número 860000760-1 _____

Dirección: CRA 44 20C 73 _____ Ciudad BOGOTA

Teléfono 3692222 Fax: _____ Correo electrónico _____

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISaura

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica
negocios@optimum-co.com

No. Fax
(571)6121979

Número telefónico
(571)2131213

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general:

4. Fundamentos de la oposición

Causal: Art14, 16, 18,20 y 30 de la decisión 486 de la CAN no cumple con los requisitos De patentabilidad.

Justificación: La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "fundamento de hecho".

Prórroga:

SI

☐

NO

☐

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 3 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 12 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

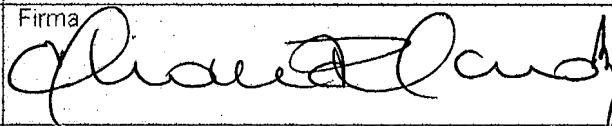
6. Firma

Nombre del Firmante

ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

CC. 51.975.664

Firma



Tarjeta Profesional: 83823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 105381

Bogotá D.C., Octubre 08 de 2012 - 10:23:35

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. NI 860.000.760

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	497473922	08/10/2012	1.575.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	315.000.00	315.000.00
				\$315.000.00

SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177469- -00003-0000

Fecha: 2012-10-10 15:35:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 29

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 8 de 2012 - 10:23:36

Señor Director,
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 11 177469
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE
PRODUCTOS INTERMEDIOS DE DRONEDARONA"
Solicitante : SANOFI
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 648 del 16 de julio de 2012

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Bogotá, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "**PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE DRONEDARONA**", cuyo titular es **SANOFI**, y pido a Usted

declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular **DRONEDARONA**. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 23 de diciembre de 2011, reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20090290394 del 2009-05-27; US20090244547P del 2009-09-22; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 648 del 16 de julio de 2012, cuya publicación internacional corresponde a la WO/2010/136502 del 12/02/2010.

2.2. La solicitud colombiana 11 177.469 objeto de la presente oposición, se refiere a un procedimiento para la producción de productos intermedios de Dronedarona de la fórmula I. Por acilación de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona, posterior tratamiento del éster con bases y un catalizador de zeolita 10 (aluminosilicato) y posterior desmetilación opcional. Este procedimiento se puede usar para la producción de Dronedarona.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO/2009/044143 publicada el 9 de abril de 2009.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), donde R1, R2, R3, R4, X e Y son como se describen en la descripción. Tales compuestos pueden, por ejemplo, ser compuestos intermedios útiles en la síntesis de fármacos como dronedarona. Pasos intermedios del proceso comprenden fórmulas de acuerdo con (II) y (III). Los compuestos de la fórmula Ia y Ib son intermedios importantes para la preparación de dronedarona. La síntesis de ambos compuestos Ia y Ib como de la dronedarona ha sido descrita en el documento D1, véase en los ejemplos A (1-4) y B (5, 7 y 8). D1 también da a conocer una ciclación de reacción que incluye la

introducción simultánea del grupo 4-methoxy-/hydroxybenzoyl. Por lo tanto, para cualquier persona versada en la materia, es obvio derivar a partir de la reacción descrita en D1, la implicación de la síntesis de un compuesto intermedio de hidroxilamina. Así las cosas, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de ALTURA INVENTIVA.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 11 177.469 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.6. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.6.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 27 de mayo de 2009, a partir del documento D1 en combinación con el conocimiento medio de una persona versada en la materia, puede llegar de manera evidente a la síntesis de un compuesto intermedio de dronedarona, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación"*

industrial.". La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

- 2.8. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada ***"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE DRONEDARONA"***, cuyo titular es **SANOFL**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 648 del 16 de julio de 2012.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO/2009/044143 publicada el 9 de abril de 2009.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

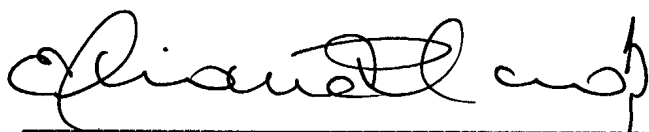
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: WO/2009/044143 publicada el 9 de abril de 2009.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

ANEXO 1

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 April 2009 (09.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/044143 A2(51) International Patent Classification:
C07D 307/80 (2006.01) C07C 49/78 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/GB2008/003341

(22) International Filing Date: 2 October 2008 (02.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0719180.2 2 October 2007 (02.10.2007) GB(71) Applicant (for all designated States except US): CAM-
BREX KARLSKOGA AB [SE/SE]; S-691 85 Karlskoga
(SE).

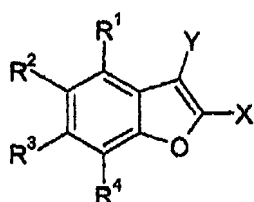
(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): EKLUND, Lars
[SE/SE]; Cambrex Karlskoga AB, S-691 85 Karlskoga
(SE).(74) Agent: SNODIN, Michael, D.; Potter Clarkson LLP, Park
View House, 58 The Ropewalk, Nottingham NG1 5DD
(GB).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING BENZOFURANS

(57) Abstract: There is provided a process for the preparation of a compound of formula (I), wherein R¹, R², R³, R⁴, X and Y are as described in the description. Such compounds may, for example, be useful intermediates in the synthesis of drugs such as Dronedarone.

WO 2009/044143 A2

PROCESS FOR PREPARING BENZOFURANS

The present invention relates to a process for the manufacture of various benzofurans by reaction of an arylhydroxylamine and a ketone, and the use of
5 such benzofurans in the synthesis of compounds, e.g. drugs, containing such cores, for instance anti-arrhythmia drugs such as Dronedarone (N-(2-(n-butyl)-3-[4-(3-dibutylamino-propoxy)-benzoyl]-benzofuran-5-yl)methane-sulfonamide).

Dronedarone is a Class III anti-arrhythmia drug for the prevention of cardiac
10 arrhythmias such as atrial fibrillation (AF). AF is a condition characterised by an irregular heart beat and occurs when the atria (the upper chambers of the heart) contract very rapidly. This causes the lower chambers of the heart, the ventricles, to contract chaotically so that blood is inefficiently pumped to the body which can lead to tissue damage and even death.

15 Dronedarone is prepared *via* a stepwise procedure which involves the synthesis of a number of intermediates, including 2-butyl-3-(4-methoxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran and 2-butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran.

20 2-Butyl-3-aryoyl-5-nitrobenzofurans are typically synthesised *via* Friedel-Craft acylation of 3-unsubstituted 2-butyl-5-nitrobenzofurans. Such reactions are described in US patents US 5,223,510 and US 5,854,282, Japanese patent document JP 2002-371076 and international patent application WO 2007/140989.

25 Friedel-Crafts acylation reactions have several disadvantages in process chemistry, particularly when the process is conducted on a large manufacturing scale. Disadvantages of Friedel-Crafts acylation reactions in process chemistry include the use of halogenated solvents and/or the use of metal halide catalysts,
30 both of which are associated with environmental risks and/or economic burdens.

Various methods for preparing 3-unsubstituted 2-butyl-5-nitrobenzofurans are also known. For instance, International patent application WO 2007/140989 discloses production of a benzofuran *via* a pericyclic rearrangement of an O-phenyl-oxime intermediate. In this reaction, the benzofuran is prepared from 4-
35 chloronitrobenzene and 2-hexanone oxime by way of a two-step process. Firstly,

the 4-chloronitrobenzene and the oxime are reacted under basic (alkaline) conditions to provide an O-phenyl-oxime intermediate. The intermediate so formed is then extracted (i.e. separated) before being converted (under acidic conditions) to the corresponding benzofuran.

5

The journal article European Journal of Organic Chemistry, Vol. 9, pages 1491-1509 by Takeda *et al* (ISSN:1434-193X) discloses various reactions, including the reaction of a certain phenylhydroxylamine with a certain mono-ketone to produce a O-phenyl oxime intermediate, which intermediate may be separately
10 reacted to form a benzofuran *via* an intramolecular rearrangement reaction.

However, the above-mentioned Takeda *et al* journal article discloses that it is crucial that an acylating reagent should be employed to promote the intramolecular rearrangement to produce the benzofuran intermediate.

15

Furthermore, there is no disclosure in the above-mentioned Takeda *et al* journal article of the reaction of a phenylhydroxylamine with a diketone, to ultimately form a 3-acyl benzofuran. Further, there is no disclosure of the reaction of a 4-nitrophenylhydroxylamine with a ketone (mono- or diketone) to ultimately form a
20 benzofuran. Further still, there is no disclosure of a reaction between a phenylhydroxylamine with a ketone (mono- or diketone) in which a benzofuran is formed without the need to isolate the O-phenyl oxime intermediate formed.

There is a need for alternative benzofuran-forming reactions that provide for more
25 efficient production of benzofurans and/or allow for the preparation of 3-arylbzofurans without the need for a Friedel-Crafts acylation step.

The listing or discussion of an apparently prior-published document in this specification should not necessarily be taken as an acknowledgement that the
30 document is part of the state of the art or common general knowledge.

In a first aspect of the invention, there is provided a process for the preparation of a compound of formula I,

EXAMPLE A**Example 1****2-Butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran**

5

(a) 4-Benzyloxy acetophenone (10 g) and ethyl pentanoate (1.2 equiv.) were dissolved in toluene (30 g) containing DMF (6.5 g). The mixture was heated to 65°C and NaOMe (3 eq) was added in portions over 3.5 h. Analysis of a sample withdrawn after 4 h showed a conversion of 97 %. The reaction mixture was quenched by addition to water (30 ml). This was proceeded by acidification with hydrochloric acid and extraction with toluene (40 ml), followed by solvent change to MeOH (100 ml). The product, which crystallises upon cooling, was collected by filtration, washed with methanol and dried under vacuum. Yield 8.04 g of 1-(4-benzyloxyphenyl)-heptane-1,3-dione.

15

(b) 1-(4-Benzyloxyphenyl)-heptane-1,3-dione (4 g; see step (a) above) was dissolved in toluene (20 ml) and Pd/C (3%; 80 mg) was added. The mixture was stirred at room temperature until hydrogen uptake ceased. After filtration of the catalyst, the solvent was evaporated leaving 2.84 g, 100 %, 1-(4-hydroxyphenyl)-heptane-1,3-dione.

20

(c) O-4-nitrophenylhydroxylamine (1.0 g), was suspended in acetic acid (10 ml) and 1-(4-hydroxyphenyl)-heptane-1,3-dione (1.36 g; see step (b) above) was added. The mixture was stirred for 3h at 70°C and then at 100°C for an additional 22h. The mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under vacuum. Yield 80 % of 2-Butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran.

25

Example 2**2-Butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran**

30

1-(4-Benzyloxyphenyl)-heptane-1,3-dione (191 mg; see Example 1 (a)), was suspended in 1ml HBr/acetic acid and O-4-nitrophenylhydroxylamine, 100 mg, was added. The mixture was stirred at room temperature for 6h. After quenching with water and extraction to EtOAc followed by evaporation of the solvent, a crude material containing approximately 125 mg of the title compound was obtained. Yield ca. 59 %.

35

Example 3**2-Butyl-3-(4-methoxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran**

- 5 O-4-nitrophenylhydroxylamine (100 mg), was suspended in 0.5 ml acetic acid and 1-(4-methoxyphenyl)-heptane-1,3-dione was added. The mixture was stirred at 70°C for 3h and then at 100°C for an additional 14h. The mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under vacuum. Yield 70 % of 2-butyl-3-(4-methoxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran.

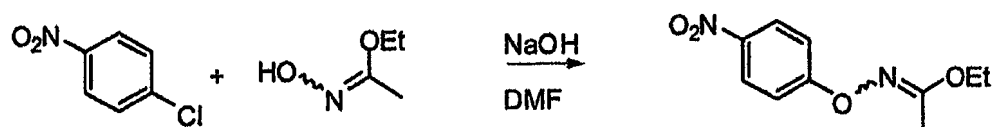
10

Example 4 – Synthesis of Dronedarone

- Dronedarone is synthesised using standard synthetic processes described in the prior art (and referenced herein) incorporating any of the processes described herein, for example the processes to the intermediates 2-butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran and 2-butyl-3-(4-methoxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran described in Example A (Examples 1 to 3 above). Dronedarone can be made from these intermediates using any standard routes for converting a nitro (-NO₂) group to a methylsulfonylamino (-NHS(O)₂CH₃) group (for example via an amino (-NH₂) group) and converting a -OH (or -OCH₃) group to any relevant oxy-alkylaminoalkyl (e.g. -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂) group. Further, salts (such as hydrochloride salts) of the relevant compounds may also be prepared. Such steps are standard steps known to the skilled person, and the steps may be performed in accordance with techniques described in the prior art, such as those references disclosed herein.

EXAMPLE B**Example 1**Ethyl N-(4-nitrophenoxy)acetimidate

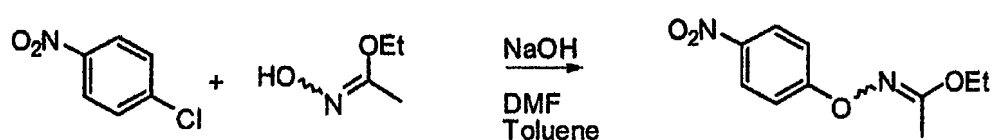
5



4-Chloronitrobenzene, 136.2g, and 111.4g ethyl N-hydroxyacetimidate are dissolved in 216 ml DMF. The temperature is adjusted to 30°C and 41.6g solid NaOH is added in 8 portions keeping the temperature at 30-35°C. After one hour the temperature is adjusted to 40-45°C and the mixture stirred for 1.5 hours. Cooling is applied and 520 ml water is fed at such a rate as to keep the temperature at ca 40°C. The slurry formed is cooled to 17°C and filtered. The filter cake is washed with 175 ml ethanol/water 90/10 (V/V) followed by 175 ml water. Wet product, 214.5 g, corresponding to 192 g dry ethyl N-(4-nitrophenoxy)acetimidate is isolated. Yield 98.5 %.

Example 2Ethyl N-(4-nitrophenoxy)acetimidate

20

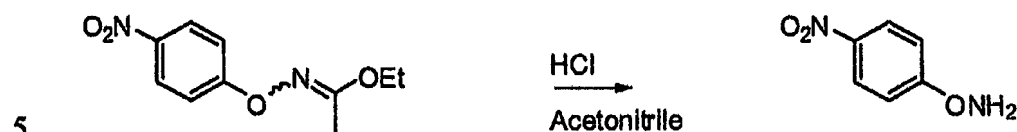


To a solution of 549g ethyl N-hydroxy acetimidate in 976g toluene is added 1267g DMF, 39.9g Aliquat 336 and 799g 4-chloronitrobenzene. The temperature is adjusted to 30°C and 223g solid NaOH is added in portions of 25-30g every 10-15 minutes. When addition is complete, the jacket temperature is set to 40°C and the mixture stirred until reaction is complete, 3-4 h. The jacket temperature is adjusted to 50°C and ca 80 % of the toluene stripped at reduced pressure. 3040g Water is added keeping the temperature at max 45°C. The formed slurry is efficiently agitated and the residual toluene stripped at reduced pressure. After cooling to 15°C. the product is filtered and washed with 1080g EtOH/water 90/10

(V/V) followed by 1080g water. Wet product, 1188 g, corresponding to 1080g dry ethyl N-(4-nitrophenoxy)acetimidate is obtained. Yield 95 %.

Example 3

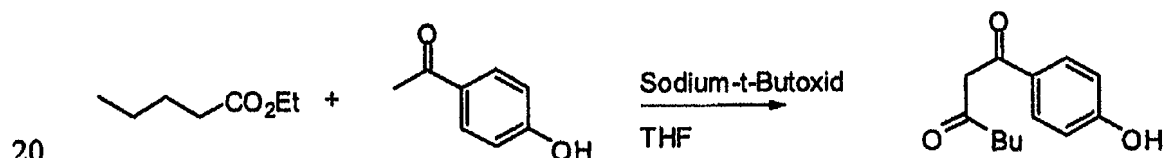
O-(4-Nitrophenyl)hydroxylamine



Wet ethyl N-(4-nitrophenoxy)acetimidate, 781g (dry weight) is dissolved in 2100g acetonitrile and the temperature adjusted to ca 25°C. 515g 37 % hydrochloric acid is added at such rate as to keep the temperature below 30°C. The mixture is stirred at 25-30°C until the reaction is complete, ca 2h. Then 2090g of 12 % NaOH(aq) is added at 25-30°C and the mixture stirred for ca 30 minutes. Vacuum is applied and ca 85 % of the acetonitrile stripped at 100 mbar and a jacket temperature of 50°C (inner temperature 25-30°C). Water, 2090g, is added and the slurry stirred for 60 minutes. The product is filtered and washed with 505g water followed by drying under vacuum at 40°C. O-(4-Nitrophenyl)hydroxylamine, 560g, is obtained. Yield 94 %.

Example 4

1-(4-Hydroxyphenyl)-1,3-heptandione

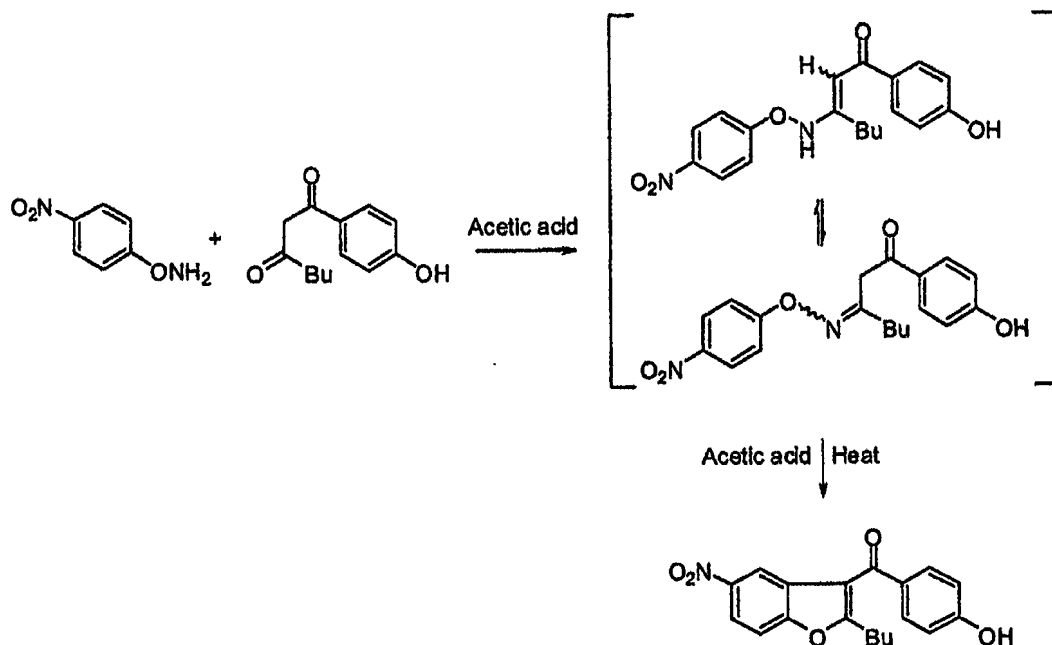


Sodium tert-butoxide, 1270g, is slurried in 1390g THF and the mixture heated to reflux temperature. A solution of 580g 4-hydroxyacetophenone and 555g ethylvalerate in 1390g THF is added over 30 minutes. The solution is stirred at reflux temperature until the reaction is complete, ca 4.5 h, and then quenched by addition of the reaction mixture to 1270g 37 % HCl. The mixture is concentrated by distillation of THF at reduced pressure and to the residue is added 900g toluene. The water phase is separated and the toluene phase washed with 900g

10 % aqueous NaCl. The toluene is stripped at reduced pressure and the residual oil diluted with 850g acetic acid. The solution is cooled to 8°C and 850ml water added slowly. The formed slurry is stirred at 5-8°C for 90 minutes and then filtered and washed with 608g 20% aqueous acetic acid. Drying under vacuum at 40°C gives 608g 1-(4-hydroxyphenyl)-1,3-heptandione. Yield 65 %

Example 5

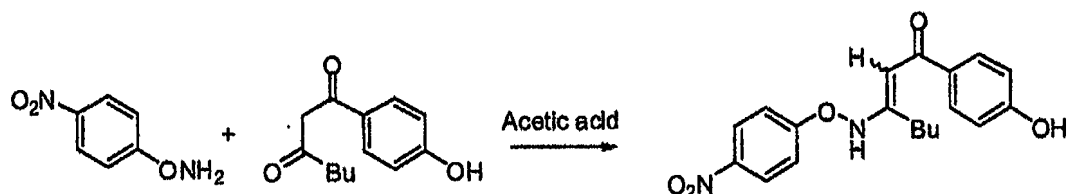
2-Butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran



10

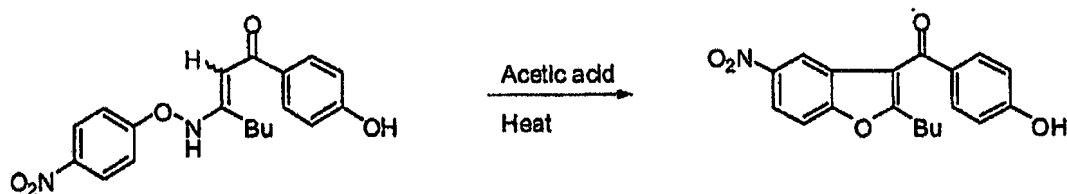
1-(4-hydroxyphenyl)-1,3-heptandione, 697g, is dissolved in 2532g acetic acid. O-(4-Nitrophenyl)hydroxylamine, 488g, is added in portions at ca 20°C. The formed slurry is diluted with 739g acetic acid and the mixture heated to 115°C and stirred for 3h. The dark solution is cooled and 1635g water is added keeping the temperature at 70-80°C. The temperature is adjusted to 60°C and seeding crystals are added. When crystallisation has started, the slurry is cooled to 4°C, filtered and washed with 870g of 67 % aqueous acetic acid followed by 580g water. Drying at reduced pressure at 70°C gives 736g 2-butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran. Yield 69 %.

15

Example 61-(4-Hydroxyphenyl)heptane-1,3-dione-3-[O-(4-nitrophenyl)oxime]

1-(4-Hydroxyphenyl)-1,3-heptandione, 1121g, is dissolved in 4070g acetic acid.

- 5 O-(4-Nitrophenyl)hydroxylamine, 784g, is added in portions keeping the temperature at ca 20°C. The formed slurry is stirred for 3h, cooled to 15°C, filtered and washed with 1590g acetic acid. 1944g wet cake corresponding to 1596g dry 1-(4-hydroxyphenyl)heptane-1,3-dione-3-[O-(4-nitrophenyl)oxime] is obtained. Yield 88 %.

10 **Example 7**2-Butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran.

- The wet 1-(4-hydroxyphenyl)heptane-1,3-dione-3-[O-(4-nitrophenyl)oxime], 1944g, obtained in example 6 is slurried in 4900g acetic acid. The slurry is heated to 115°C and stirred for 3h. The dark solution formed is cooled and 2630g water is added keeping the temperature at 70-80°C. The temperature is adjusted to 60°C and seeding crystals are added. When crystallisation has started, the slurry is cooled to 4°C, filtered and washed with 1400g of 67 % aqueous acetic acid followed by 930g water. Drying at reduced pressure at 70°C gives 1182g 2-butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran. Yield 78 %.

Example 8 – Synthesis of Dronedarone

- 25 Dronedarone is synthesised using standard synthetic processes described in the prior art (and referenced herein) incorporating any of the processes described herein, for example the processes to the intermediates 2-butyl-3-(4-

hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran and 2-butyl-3-(4-methoxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran described in Example B above (examples 1 to 7). Dronedarone can be made from these intermediates using any standard routes for converting a nitro (-NO₂) group to a methylsulfonylamino (-NHS(O)₂CH₃) group (for example
5 via an amino (-NH₂) group) and converting a -OH (or -OCH₃) group to any relevant oxy-alkylaminoalkyl (e.g. -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂) group. Further, salts (such as hydrochloride salts) of the relevant compounds may also be prepared. Such steps are standard steps known to the skilled person, and the steps may be performed in accordance with techniques described in the prior art, such as those
10 references disclosed herein.

EXAMPLE C

Dronedarone may be formulated into a pharmaceutically acceptable formulation
15 using standard procedures, for example to form the product marketed under the brand name, Multaq®.

For example, there is provided a process for preparing a pharmaceutical formulation comprising Dronedarone, or a salt thereof (e.g. a hydrochloride salt),
20 which process is characterised in that it includes as a process step a process as hereinbefore defined. The skilled person will know what such pharmaceutical formulations will comprise/consist of (e.g. a mixture of active ingredient (i.e. Dronedarone or a salt thereof) and pharmaceutically acceptable excipient, adjuvant, diluent and/or carrier).

25 There is further provided a process for the preparation of a pharmaceutical formulation comprising Dronedarone (or a salt thereof, e.g. a hydrochloride salt; which formulation may be Multaq®), which process comprises bringing into association Dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (which
30 may be formed by a process as hereinbefore described), with (a) pharmaceutically acceptable excipient(s), adjuvant(s), diluent(s) and/or carrier(s).

There is further provided a process for the preparation of a pharmaceutical formulation comprising Dronedarone (or a salt thereof, e.g. a hydrochloride salt)
35 as described in the art (for example in US 5,985,915 (see Example 3), US 2004/0044070 (see Examples 1 to 5), US 7,323,439, US 2008/0139645 and/or

CN 101152154), which process comprises bringing into association Dronedarone (or a salt thereof, e.g. a hydrochloride salt), with the other ingredients of the relevant formulations. For example, Dronedarone hydrochloride may be brought into association with: maize starch, talc, anhydrous colloidal silica, magnesium stearate and lactose (see Example 3 of US 5,985,915); mannitol, anhydrous sodium dihydrogen phosphate and, optionally, water (see Example 5 of US 5,985,915); hydroxypropyl- β -cyclodextrin, monosodium phosphate dehydrate and mannitol (see Example 1 of US 2004/0044070); hydroxypropyl- β -cyclodextrin, anhydrous sodium dihydrogen phosphate, mannitol and, optionally, water (see Examples 2 and 3 of US 2004/0044070); mixture of methylated derivatives of β -cyclodextrin, mannitol and, optionally, water (see Example 4 of US 2004/0044070). The formulations described may be oral tablet forms or injectable forms (e.g. US 2004/0044070 may describe injectable forms).

In particular, there may be further provided a process for the preparation of a pharmaceutical formulation, comprising bringing into association Dronedarone (or a salt thereof; prepared in accordance with the processes described herein), with a pharmaceutically acceptable non-ionic hydrophilic surfactant selected from poloxamers (e.g. poloxamer 407; Synperonic® PE/F127), optionally in combination with one or more pharmaceutical excipients, for example as described in US 7,323,493. For example, Dronedarone hydrochloride may be brought into association with: methylhydroxypropylcellulose, lactose monohydrate, modified corn starch, polyvinylpyrrolidone, Synperonic® PE/F127 and, optionally, any one or more of anhydrous colloidal silica, magnesium stearate and water (see e.g. Tablet A and Examples 1 to 3 of US 7,323,493); modified corn starch, lactose monohydrate, talc, anhydrous colloidal silica and magnesium stearate (see e.g. gelatin capsule of US 7,323,493); microcrystalline cellulose, anhydrous colloidal silica, anhydrous lactose, polyvinylpyrrolidone, Synperonic® PE/F127 and, optionally, one or more of macrogol 6000 and magnesium stearate (see Examples 4 to 6 of US 7,323,493); microcrystalline cellulose, corn starch, polyvinylpyrrolidone, Synperonic® PE/F127, anhydrous colloidal silica, magnesium stearate and lactose monohydrate (see Examples 7 and 8 of US 7,323,493). The skilled person will appreciate that for example in the above-mentioned list of ingredients, every single ingredient need not be present in the formulation (and hence, the process for preparing the formulation may comprise bringing Dronedarone into association with only some of the ingredients

mentioned above). Further, where an ingredient is mentioned, the skilled person will appreciate that it may be replaced by another equivalent or similar ingredient that serves the same function (for example Synperonic® PE/F127 may be replaced by another suitable surfactant and methylhydroxypropylcellulose and
5 corn starch may be replaced by another ingredient, such as a suitable disintegrating agent or bioadhesion promoting agent, etc).

When a pharmaceutical formulation is referred to herein, it includes a formulation in an appropriate dosage form for intake (e.g. in a tablet form or an injectable
10 form). Hence, any process mentioned herein that relates to a process for the preparation of a pharmaceutical formulation comprising Dronedarone, or a salt thereof, may further comprise an appropriate conversion to the appropriate dosage form (and/or appropriate packaging of the dosage form). For example US 7,323,493 may describe processed to an appropriate tablet form (see
15 Examples 1 to 8), which may be a gelatin capsule.

24

PODER ESPECIAL

Yo, **ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Bogotá (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 11 177.469, titulada **“PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE DRONEDARONA”**, cuyo titular es **SANOFL**, publicada en la gaceta No. 648 del 16 de julio de 2012.

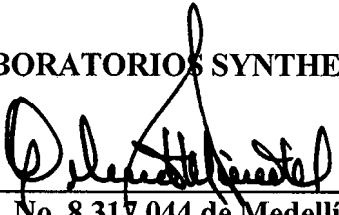
Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los 03 días del mes de octubre de 2012.

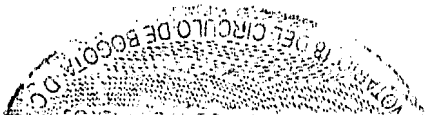
LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

P/P
P/g


C.C. No. 8.317.044 de Medellín
NIT: 860.000.760-1
Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51.975.664
T.P. 83823 del C.S.J



DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá, Orlando Muñoz

Martínez quien exhibió la C.C. 831704 U

Expedida en Medellín y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

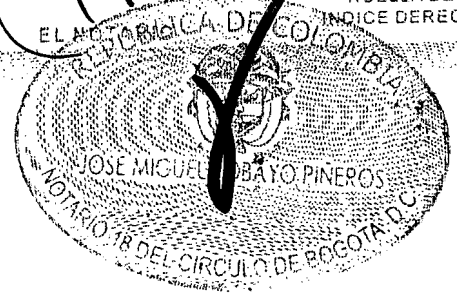
BOGOTÁ, D.C. 03 OCT 2012

[Firma]
FIRMA

[Huella]
HUELLA DEL INDICE DERECHO



NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
LA HUELLA SE AUTENTICA POR SOLICITUD DEL INTERESADO





01



* 1 2 2 0 6 0 5 5 9 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE SEPTIEMBRE DE 2012

HORA 10:15:21

R035802403

PAGINA: 1 de 5

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS SYNTHESIS S A S

N.I.T. : 860000760-1

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00008059 DEL 23 DE MARZO DE 1972

CERTIFICA:

RENOVACION DE LA MATRICULA : 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO: 2012

ACTIVO TOTAL REPORTADO: \$78,678,599,000

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL DE NOTIFICACION JUDICIAL : lmbautista@synthesis.com.co

DIRECCION COMERCIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : lmbautista@synthesis.com.co

CERTIFICA:

CONSTITUCION: ESCRITURA PUBLICA NO.2078, NOTARIA 8 BOGOTA, DEL 27 DE JULIO DE 1.950, INSCRITA EL 10 DE AGOSTO DE 1.950, BAJO EL NO. 21.766 DEL LIBRO RESPECTIVO ACLARADA POR ESCRITURA NO. 3608 DEL 8 DE OCTUBRE DE 1.956 NOTARIA 8 DE BOGOTA INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE OCTUBRE DE 1.956 BAJO EL NO. 35.547 DEL LIBRO RESPECTIVO, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA: "LABORATORIOS BALBAG".

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3997 OTORGADA EN LA NOTARIA 8 DE BOGOTA EL 24 DE NOVIEMBRE DE 1.952, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 1 DE DICIEMBRE DE 1.952, BAJO EL NUMERO 26.158 DEL LIBRO RESPECTIVO, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: "LABORATORIOS BALBAG" POR EL DE "LABORATORIO SYNTHESIS" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6491 OTORGADA EN LA NOTARIA 1. DE BOGOTA EL 24 DE DICIEMBRE DE 1.981, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 12 DE MARZO DE 1.982, BAJO EL NUMERO 113.297 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE "LABORATORIOS SYNTHESIS - BALAVOINE Y CIA. S.C.A" POR EL DE "LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA. Y CIA. S.C.A" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 8580 OTORGADA EN LA NOTARIA 3 DE

BOGOTA EL 4 DE DICIEMBRE DE 1.973, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 7 DE ENERO DE 1.974, BAJO EL NUMERO 14.478 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRASFORMO DE LIMITADA EN COMANDITA POR ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS BALAVOINE Y CIA. S.C.A.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 117 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 1390261 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES A SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA BAJO EL NOMBRE DE: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.5.435 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, NOTARIA PRIMERA DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, BAJO EL NO.556.909 DEL LIBRO IX, ADICIONADA POR LOS REGISTROS 557 146 DEL 1 DE OCTUBRE DE 1.996, Y 557.301 DEL 2 DE OCTUBRE DE 1996 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA COMUNICO QUE SE FUSIONO, ABSORBIENDO A LA SOCIEDAD "SYNTHESIS VETERINARIA LTDA Y CIA S C A"

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.1024 DEL 28 DE FEBRERO DE 1997, DE LA NOTARIA 1. DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 31 DE MARZO DE 1997, BAJO EL NUMERO 579245 DEL LIBRO IX, CELEBRO ACUERDO DE FUSIÓN CON LA SOCIEDAD PRODUCTOS DIETÉTICAS DIETESYN S.A, DONDE LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA FUE LA ABSORBENTE.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 120 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 29 DE JULIO DE 2010, INSCRITA EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01429837 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA (ABSORBENTE) ABSORBE MEDIANTE FUSIÓN A LAS SOCIEDADES INMUNOSYN SAS Y GYNOPHARM SAS LAS CUALES SE DISUELVEN SIN LIQUIDARSE.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
4471	18-XII-1.956	8 BTA.	22-XII-1.956 NO. 36.077
3322	31-XII-1.958	8 BTA.	12-I-1.959 NO. 42.034
2322	22-IX-1.961	8 BTA.	29-IX-1.961 NO. 51.161
290	2-II-1.967	6 BTA.	24-II-1.967 NO. 71.304
8545	16-XII-1.967	6 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.041
4679	20-XII-1.967	8 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.042
3010	14-V-1.968	6 BTA.	30-V-1.968 NO. 76.244
2931	4-V-1.970	6 BTA.	18-V-1.970 NO. 84.983
5656	13-VII-1.970	6 BTA.	13-VIII-1.970 NO. 86.126
3487	15-VII-1.971	3 BTA.	29-VII-1.971 NO. 90.980
4638	10-VII-1.984	11 BTA.	27-VIII-1.984 NO.157.001
1443	14-III-1.985	11 BTA.	26- III-1.985 NO.167.627
724	11- II-1.985	1 BTA.	21- II-1.985 NO.165.940
4836	11-VIII-1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
5659	15- IX -1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
6326	16- X -1987	1 BTA.	23- X -1.987 NO.221.604
5164	21-VIII-1990	1 BTA.	3- IX -1.990 NO.303.579
9244	23-XII- 1991	1 STAFE.BTA.	8-I -1.992 NO.351.255
8145	15- X - 1992	1 STAFE.BTA.	16- X-1.992 NO.382.488
1374	26- III-1993	1 STAFE.BTA.	19- III-1993 NO.399972
3120	01-VI-1.995	1A.STAFE BTA	23-VI- 1.995 NO.498.060
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	30-IX- 1.996 NO.556.909
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	01- X- 1.996 NO.557.146
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	02- X- 1.996 NO.557.301



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE SEPTIEMBRE DE 2012 HORA 10:15:21

R035802403

PAGINA: 2 de 5

* * * * *

5942	7-X	-1.996	1A.STAFE	BTA	11-X	-1.996	NO.558.222
6305	24-X	-1.996	1A.STAFE	BTA	07-XI	-1.996	NO.561.207
6929	25-XI	-1.996	1A.STAFE	BTA	12-XII	-1.996	NO.565.961
787	19-II	-1.997	1A.STAFE	BTA	25-II	-1.997	NO.575.141
1024	28-II	-1.997	1A.STAFE	BTA	31-III	-1.997	NO.579.245

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0007110	1997/10/28	0001	BOGOTA D.C.	1997/11/06	00609204
0001896	1998/03/16	0001	BOGOTA D.C.	1998/04/01	00628368
0002924	1998/04/21	0001	BOGOTA D.C.	1998/05/18	00634309
0002377	2000/06/14	0001	BOGOTA D.C.	2000/06/20	00733626
0000SIN	2004/06/22	0000	BOGOTA D.C.	2004/06/28	00940785
117	2010/04/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/06/10	01390261
120	2010/08/18	0000	BOGOTA D.C.	2010/08/26	01409241
120	2010/08/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/09/13	01413659
120	2010/07/29	0000	BOGOTA D.C.	2010/11/19	01429837
139	2011/06/07	0000	BOGOTA D.C.	2011/06/20	01489422
146	2011/10/24	0000	BOGOTA D.C.	2011/11/30	01531828

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 27 DE JULIO DE 2040

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: EL OBJETO DE LA SOCIEDAD ES EL EJERCICIO DE TODAS LAS ACTIVIDADES COMERCIALES PARA: 1) LA IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN, FABRICACIÓN, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, VETERINARIOS E IMPLEMENTOS MÉDICOS. 2) CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD LÍCITA DE COMERCIO RELACIONADA CON SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL Y TODO LO QUE SE RELACIONA CON LA IMPORTACIÓN DE LOS BIENES Y EQUIPOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL. 3) TENER LA REPRESENTACIÓN EN COLOMBIA DE EMPRESAS O SOCIEDADES ESTABLECIDAS FUERA DEL TERRITORIO COLOMBIANO, CUYO OBJETO SEA SIMILAR O COMPLEMENTARIO. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL, LA SOCIEDAD PODRÁ ADELANSTAR Y CELEBRAR LOS SIGUIENTES ACTOS Y CONTRATOS: A) EXPORTAR E IMPORTAR, AGENCIAR, DISTRIBUIR, COMERCIALIZAR, COMPRAR O VENDER A COMISIÓN O CONSIGNACIÓN O DE CUALQUIER OTRA FORMA O MODALIDAD, TODA CLASE DE EQUIPOS, APARATOS, BIENES AL POR MAYOR O AL DETAL, Y SERVICIOS RELACIONADOS CON SU ACTIVIDAD. B) GRAVAR EN CUALQUIER FORMA LOS BIENES DE SU PROPIEDAD MUEBLES O INMUEBLES, DAR EN PRENDA, LOS PRIMEROS O HIPOTECAR LOS SEGUNDOS PARA GARANTIZAR OBLIGACIONES DE LA SOCIEDAD. C) CONSTITUIR APODERADOS QUE LE REPRESENTEN, ASOCIARSE CON OTRAS COMPAÑÍAS DE LA MISMA O PARECIDA NATURALEZA Y EN GENERAL REALIZAR TODA CLASE DE OPERACIONES COMERCIALES O CIVILES Y EJECUTAR O CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS O ACTOS DEL MISMO ORDEN, YA SEAN INDUSTRIALES, COMERCIALES O FINANCIEROS

ENCAMINADOS A ALCANZAR LOS FINES QUE SE PROPONEN. D) ADQUIRIR, ENAJENAR, ADMINISTRAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDATARIO O A CUALQUIER TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES MUEBLES E INMUEBLES. E) INTERVENIR ANTE TERCEROS O ANTE LOS ACCIONISTAS MISMOS COMO ACREEDORA O COMO DEUDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS; F) EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRESTAMOS. OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES RECIBIRLOS EN PAGO; G) CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCTENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES.

CERTIFICA:

CAPITAL:

**** CAPITAL AUTORIZADO ****

VALOR : \$22,000,000,000.00
NO. DE ACCIONES : 22,000,000.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL SUSCRITO ****

VALOR : \$20,877,288,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,877,288.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL PAGADO ****

VALOR : \$20,877,288,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,877,288.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: LA SOCIEDAD CONTARÁ CON UN GERENTE, QUIEN TENDRÁ DOS SUPLENTE DENOMINADOS SUBGERENTES, QUIENES LO REEMPLAZARÁN EN LAS FALTAS OCASIONALES, TEMPORALES O ABSOLUTAS DE AQUEL.

CERTIFICA:

**** NOMBRAMIENTOS ****

QUE POR ACTA NO. 127 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01430759 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
PALACIOS LUIS ALBERTO	C.E. 000000000319788

QUE POR ACTA NO. 117 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01390261 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	
MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO	C.C. 000000008317044

QUE POR ACTA NO. 139 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 7 DE JUNIO DE 2011, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01489425 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	
PICART LAURENZ FRANCISCO JAVIER	C.E. 00000000E399661

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: EL GERENTE DE LA SOCIEDAD TIENE A



01



* 1 2 2 0 6 0 5 6 1 *



CÁMARA DE COMERCIO DE BOGOTÁ

SEDE NORTE

7 DE SEPTIEMBRE DE 2012

HORA 10:15:21

R035802403

PAGINA: 3 de 5

* * * * *

SU CARGO LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, ASÍ COMO LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA MISMA Y EN TAL VIRTUD LE ESTÁN ASIGNADAS LAS SIGUIENTES FUNCIONES Y ATRIBUCIONES: A) LLEVAR LA REPRESENTACIÓN DE LA ENTIDAD, TANTO JUDICIAL COMO EXTRAJUDICIALMENTE. B) EJECUTAR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. C) CONSTITUIR, PARA CASOS ESPECIALES, APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES. D) CELEBRAR LOS ACTOS, OPERACIONES Y CONTRATOS CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DEL OBJETO DE LA SOCIEDAD. E) CUIDAR DE LA RECAUDACIÓN E INVERSIÓN DE LOS FONDOS DE LA SOCIEDAD. F) PRESENTAR A LA REUNIÓN ORDINARIA ANUAL DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EL INVENTARIO Y LOS ESTADOS FINANCIEROS DE PROPÓSITO GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, JUNTO CON UN INFORME ESCRITO RELACIONADO CON LA SITUACIÓN Y LA MARCHA DE LA ENTIDAD. G) CREAR LOS EMPLEADOS NECESARIOS PARA LA DEBIDA MARCHA DE LA SOCIEDAD, SEÑALAR SUS FUNCIONES Y ASIGNACIONES Y HACER LOS NOMBRAMIENTOS CORRESPONDIENTES. H) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL CUANDO PROCEDA HACERLO CONFORME A LA LEY O A ESTOS ESTATUTOS. I) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO ASÍ LO SOLICITE, ESTADOS FINANCIEROS MENSUALES DE PRUEBA E INFORMES. J) EJERCER LAS FUNCIONES QUE LE DELEGUE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. K) CUMPLIR Y HACER QUE SE CUMPLAN EN OPORTUNIDAD Y DEBIDAMENTE TODAS LAS EXIGENCIAS DE LAS LEYES EN RELACIÓN CON EL FUNCIONAMIENTO Y LAS ACTIVIDADES DE LA INSTITUCIÓN. L) LAS DEMÁS QUE LE CORRESPONDAN CONFORME A LA LEY Y A ESTOS ESTATUTOS. EL GERENTE DE LA SOCIEDAD DEBERÁ CONTAR CON AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO PRETENDA SUSCRIBIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD (I) ACTOS O CONTRATOS PARA ADQUIRIR, ENAJENAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDAMIENTO O A CUALQUIER OTRO TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES INMUEBLES DE LA SOCIEDAD O BIENES MUEBLES DIFERENTES A LOS PRODUCTOS COMERCIALIZADOS ORDINARIAMENTE POR LA SOCIEDAD, ASÍ COMO (II) ACTOS O CONTRATOS, INDEPENDIENTE DE SU OBJETO, QUE SUPERE EN CUANTÍA EL EQUIVALENTE A 300 SMLMV (TRESCIENTOS SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES).

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTÁ D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE BOGOTÁ, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL ABOGADO VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 52.780.303 DE BOGOTÁ PARA QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., PROMUEVA Y DEFienda LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE, EN TODA ESPECIE DE GESTIONES Y ACTUACIONES ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JURISDICCIONALES Y EN ESPECIAL PARA: A. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS

PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS. B. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR A DECISIONES DE ARBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES. C. ADELANTAR CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ANTE EL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES. D. RECIBIR NOTIFICACIÓN DE TODAS LAS PROVIDENCIAS QUE SE EXPIDAN DENTRO DE LOS DIFERENTES TRÁMITES E INTERPONER LOS RECURSOS PROPIOS DE LA VÍA GUBERNATIVA. E. REPRESENTAR Y VIGILAR ANTE LOS FUNCIONARIOS, OFICINAS Y DEPENDENCIAS DEL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES, TODAS LAS SOLICITUDES QUE CONTENGAN TRÁMITES A NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. F. SOLICITAR, OBTENER, REVISAR Y MODIFICAR REGISTROS SANITARIOS. G. OBTENER ANTE LAS OFICINAS Y AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN Y EN ESPECIAL DE LA DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, REGISTROS DE MARCAS, RENOVACIÓN DE REGISTROS MARCARIOS, ANOTACIÓN DE TRASPASOS Y CAMBIO DE NOMBRE, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE OPOSICIONES, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE RECURSOS POR LA VÍA GUBERNATIVA Y DEMÁS DILIGENCIAS RELACIONADAS, A CUYO EFECTO LA FACULTA PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES, PARA ELEVAR SOLICITUDES, FORMULAR DESCRIPCIONES, APELACIONES Y RECLAMOS, SOLICITAR TESTIMONIO, RECIBIR, DESISTIR, SUSTITUIR, CANCELAR, TRANSIGIR, RENUNCIAR, ACEPTAR NOTIFICACIONES Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES. H. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. I. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES. J. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. K. PRESENTAR RECURSOS POR LA VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR. L. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES. M. PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES. N. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.

CERTIFICA:

**** REVISOR FISCAL ****

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REVISOR FISCAL DEL 13 DE JUNIO DE 2012, INSCRITA EL 16 DE JUNIO DE 2012 BAJO EL NUMERO 01643111 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PRINCIPAL	
MATTA DE ANTONIO LILIBETH ZULEYM	C.C. 000001030529287
REVISOR FISCAL SUPLENTE	
MOYA CHAVES ANDREA PATRICIA	C.C. 000000052774031

QUE POR ACTA NO. 119 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 22 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397026 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PERSONA JURIDICA	
DELOITTE & TOUCHE LTDA	N.I.T. 000008600058134

CERTIFICA:



01

* 1 2 2 0 6 0 5 6 2 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE SEPTIEMBRE DE 2012 HORA 10:15:21

R035802403

PAGINA: 4 de 5

* * * * *

PERMISO DE FUNCIONAMIENTO:QUE POR RESOLUCION NO.05952 DEL 11 DE JUNIO DE 1.985, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 8 DE JULIO DE 1.985 BAJO EL NO. 172.879 DEL LIBRO IX, LA SUPERINTENDENCIA - DE SOCIEDADES CONCEDIO PERMISO DEFINITIVO DE FUNCIONAMIENTO A LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE POR RESOLUCION NO.09006 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1.986 SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES INSCRITA EL 16 DE ENERO DE 1.987 BAJO EL NO.204.133 DEL LIBRO IX, SE AUTORIZO A LA SOCIEDAD PARA COLOCAR SETENTA Y CUATRO MIL (\$74.000) ACCIONES DE LAS QUE TIENE EN RESERVA, A SU VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) M/CTE., CADA UNA.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 28 DE JUNIO DE 2011, INSCRITO EL 1 DE JULIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01492789 DEL LIBRO IX, SE COMUNICO QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL POR PARTE DE LA SOCIEDAD MATRIZ: LABORATORIOS SYNTHESIS S A S, RESPECTO DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES SUBORDINADAS:

- SOCIEDAD PARA LA ENSEÑANZA DE LA HOMEOPATIA CLINICA S A S QUIEN SE IDENTIFICARA CON LA SIGLA S E C H

DOMICILIO: BOGOTA D.C.

FECHA DE CONFIGURACION DE LA SITUACION DE CONTROL : 2011-05-31

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 9 DE MARZO DE 2011, INSCRITO EL 18 DE MARZO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01462396 DEL LIBRO IX, COMUNICO LA SOCIEDAD MATRIZ:

- EUROPEAN CHEMICALS & CO

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL CON LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA.

CERTIFICA:

*** ACLARACIÓN SITUACIÓN DE CONTROL Y DE GRUPO EMPRESARIAL ***
SE ACLARA LA SITUACIÓN DE CONTROL Y GRUPO EMPRESARIAL INSCRITA CON EL NO. 01462396 DEL 9 DE MARZO DE 2011 DEL LIBRO IX EN EL SENTIDO DE INDICAR QUE SE CONFIGURÓ DESDE EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010.

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN EL CODIGO DE PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO Y DE LO CONTENCIOSO Y DE LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS ADMINISTRATIVOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME DIEZ (10) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,



01

* 1 2 2 0 6 0 5 6 3 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE SEPTIEMBRE DE 2012 HORA 10:15:21

R035802403

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

VALOR : \$ 4,000

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

