

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: 12 001.857

Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Título de la Nueva Creación: COMPUESTOS PARA LA REDUCCIÓN DE PRODUCCIÓN DE F-AMILOIDE

Gaceta: 643

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica
PROCAPS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

WALTER TANAKA TATEKAWA

Nombre del representante legal

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

Número 890106527-5 _____

Dirección. CALLE 80 78B 201 _____ Ciudad BARRANQUILLA.

Teléfono 055 3719900 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 41 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 8 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

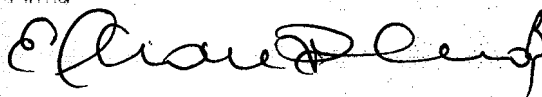
6. Firma

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
- / -

3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0071779

Bogotá D.C., Julio 16 de 2012 - 09:32:33

RECIBIDO DE : PROCAPS S.A.

NI 890.106.527

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132583894	29/06/2012	1.260.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
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. 12-001857- -00001-0000

Fecha: 2012-07-16 10:11:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 33

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

Julio 16 de 2012 - 09:32:36

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

Referencia : Expediente N° 12 1857
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPUESTOS PARA LA REDUCCION DE PRODUCCIONN DE BETA-AMILOIDE"
Solicitante : BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 643 del 30 de abril de 2012

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, 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 **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de 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 "**COMPUESTOS PARA LA REDUCCION DE PRODUCCIONN DE BETA-AMILOIDE**", cuyo titular es **BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY**, 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 **compuestos que afectan la producción del péptido beta-amiloide**. 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 05 de enero de 2012, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20090230202 del 2009-07-31, y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 643 del 30 de abril de 2012, cuya publicación internacional corresponde a la WO2011014535 del 2011-02-03.

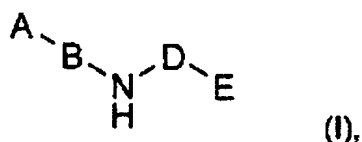
2.2. La solicitud colombiana 12 1857 objeto de la presente oposición, se refiere a una serie de compuestos de fórmula (I), que modulan producción de péptido β -

Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 Tel. (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax. (571) 6 12 19 79

E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com

Bogotá Colombia

amiloide (β -AP) y son útiles en el tratamiento de Enfermedad de Alzheimer y de otras afecciones afectadas por la producción de péptido β -amiloide (β -AP).

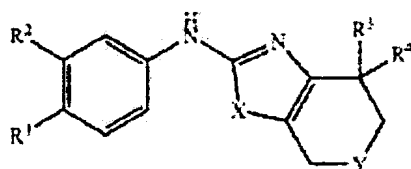


2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren a métodos de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- “No serán patentables (...) ~~ni~~ los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente a métodos de tratamiento no sería patentable.

2.4. 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: WO2009087127 publicada el 16 de julio de 2009.

2.5. Ahora bien, el documento D1, se refiere a compuestos se formula (II), que pueden ser utilizados para el tratamiento de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, (HCHWA-D) de tipo holandés, la demencia por infartos múltiples o la demencia pugilística o síndrome de Down.



F (II)

De forma particular el documento D1 revela compuestos con un heteroátomo ligado a un anillo de fenilo, este último anillo conectado a través de una amina de unión a un biciclo que contiene un anillo de pirimidina. El biciclo es sustituido por un anillo fenilo, alquilo, cicloalquilo, como se puede ver en el ejemplo 38 y en las páginas 52 a 69 y 75 a 88. Finalmente y de forma particular en el capítulo reivindicatorio, estos compuestos se describen como actuadores sobre la enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, demencia pugilística o síndrome de Down, a través de la inhibición de la producción del péptido B-amiloide.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de ALTURA INVENTIVA.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 12 1857 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que

lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.9. 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, 31 de julio de 2009, a partir del documento D1, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a una serie de compuestos como los presentado en el documento objeto de la presente oposición, que modulan la producción de péptido β -amiloide (β -AP) y son útiles en el tratamiento de Enfermedad de Alzheimer y de otras afecciones afectadas por la producción de péptido β -amiloide (β -AP); sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9.1. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 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”. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman los métodos de tratamiento y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se

obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a métodos de tratamiento, no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.10. 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 dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.11. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada *“COMPUESTOS PARA LA REDUCCION DE PRODUCCIONN DE BETA-AMILOIDE”*, cuyo titular es BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 643 del 30 de abril 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: WO2009087127 publicada el 16 de julio de 2009.

Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 Tel. (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax. (571) 6 12 19 79

E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com

Bogotá Colombia

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

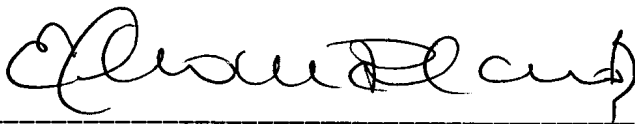
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: WO2009087127 publicada el 16 de julio 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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 July 2009 (16.07.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/087127 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 277/60 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 491/113 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/527 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/050036

(22) International Filing Date: 5 January 2009 (05.01.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

08150173.6 11 January 2008 (11.01.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BAUMANN, Karlheinz [DE/DE]; Alte Landstrasse 17, 79588 Efringen-Kirchen (DE); FLOHR, Alexander [DE/DE]; Nachtigallenweg 9, 79540 Lœrrach (DE); GOETSCHI, Erwin [CH/CH]; Landhofweg 23, CH-4153 Reinach

BL (CH); JACOBSEN, Helmut [DE/DE]; Altigweg 21, 79650 Schopfheim (DE); JOLIDON, Synese [CH/CH]; Stutzhalde, CH-4225 Blauen (CH); LUEBBERS, Thomas [DE/DE]; Talweg 10a, 79540 Lœrrach (DE).

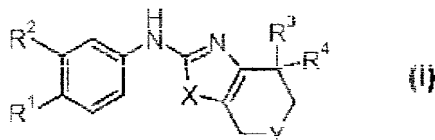
(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AR, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BI, 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, LV, 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, IL, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, 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:
— with international search report

(54) Title: MODULATORS FOR AMYLOID BETA



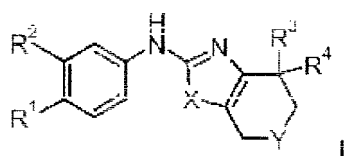
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) R¹ is C(O)O lower alkyl, cyano or is heteraryl; heteraryl is a five or six membered heteraryl group, optionally substituted by R²; R² is halogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy or lower alkoxy substituted by halogen; R³ is hydrogen, lower alkoxy, lower alkyl, halogen or cyano; R⁴ is -(CH₂)_n-C(O)O-lower alkyl, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, -O-Si(CH₃)₂-lower alkyl, -C(O)-N(lower alkyl)₂, -O-S(O)₂-lower alkyl,

C₆-5 cycloalkyl, Si(O)₂ aryl, heterocyclyl, C(O) heterocyclyl, or is aryl or heteraryl, which aryl or heteraryl rings are optionally substituted by one or more R²; R⁵ is hydrogen, lower alkyl, hydroxy or CH₂CN; X is S or -N-C(R⁵)₂; R⁶ is hydrogen, lower alkyl or hydroxy, is a bond, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, formula (II) or or -N(R)-; R is hydrogen, lower alkyl, C(O)O-lower alkyl, C(O)-lower alkyl, Si(O)₂-lower alkyl, or benzyl, n is 0 or 1 or is pharmaceutically active acid addition salts. The compounds may be used for the treatment of Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch-type (HCHWA-D), multi-infarct dementia, dementia pugilistica or Down syndrome.

WO 2009/087127 A1

MODULATORS FOR AMYLOID BETA

The invention relates to compounds of formula



R^1 is $-C(O)O$ -lower alkyl, cyano or is hetaryl;

5 hetaryl is a five- or six-membered heteraryl group, optionally substituted by R^1 ;

R^2 is halogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy or lower alkoxy substituted by halogen;

R^3 is hydrogen, lower alkoxy, lower alkyl, halogen or cyano;

10 R^4 is $(CH_2)_n-C(O)O$ -lower alkyl, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, $-O-Si(CH_3)_2$ -lower alkyl, $-C(O)-N(lower\ alkyl)_2$, $-O-S(O)_2$ -lower alkyl, C_{1-7} -cycloalkyl, $S(O)_2$ -aryl, heterocycyl, $-C(O)$ -heterocycyl, or is aryl or hetaryl, which aryl or hetaryl rings are optionally substituted by one or more R^5 ;

R^5 is hydrogen, lower alkyl, hydroxy or CH_2CN ;

X is S or $-N=C(R^5)-$;

15 R^5 is hydrogen, lower alkyl or hydroxy,

Y is a bond, $-O-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$,  or $-N(R)-$;

R is hydrogen, lower alkyl, $C(O)O$ -lower alkyl, $C(O)$ -lower alkyl, $S(O)_2$ -lower alkyl, or benzyl;

n is 0 or 1

20 or to pharmaceutically active acid addition salts.

It has been found that the present compounds of formula 1 are modulators for amyloid beta and thus, they may be useful for the treatment or prevention of a disease associated with the deposition of β -amyloid in the brain, in particular Alzheimer's disease, and other diseases such as cerebral amyloid angiopathy, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch-type (HCHWA-D), multi-infarct dementia, dementia pugilistica and Down syndrome.

25

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in later life.

Pathologically, AD is characterized by the deposition of amyloid in extracellular plaques and intracellular neurofibrillary tangles in the brain. The amyloid plaques are mainly composed of amyloid peptides (A β peptides) which originate from the β -Amyloid Precursor Protein (APP) by a series of proteolytic cleavage steps. Several forms of APP have been identified of which the most abundant are proteins of 695, 751 and 770 amino acids length. They all arise from a single gene through differential splicing. The A β peptides are derived from the same domain of the APP.

A β peptides are produced from APP through the sequential action of two proteolytic enzymes termed β - and γ -secretase. β -Secretase cleaves first in the extracellular domain of APP just outside of the trans-membrane domain (TM) to produce a C-terminal fragment of APP containing the TM- and cytoplasmatic domain (CTF β). CTF β is the substrate for γ -secretase which cleaves at several adjacent positions within the TM to produce the A β peptides and the cytoplasmic fragment. Various proteolytic cleavages mediated by γ -secretase result in A β peptides of different chain length, e.g. A β 38, A β 40 and A β 42. The latter one is regarded to be the more pathogenic amyloid peptide because of its strong tendency to form neurotoxic aggregates.

The β -secretase is a typical aspartyl protease. The γ -secretase is a proteolytic activity consisting of several proteins, its exact composition is incompletely understood. However, the presenilins are essential components of this activity and may represent a new group of atypical aspartyl proteases which cleave within the TM of their substrates and which are themselves polytopic membrane proteins. Other essential components of γ -secretase may be nicastrin and the products of the aph1 and pen-2 genes. Proven substrates for γ -secretase are the APP and the proteins of the Notch receptor family, however, γ -secretase has loose substrate specificity and may cleave further membrane proteins unrelated to APP and Notch.

The γ -secretase activity is absolutely required for the production of A β peptides. This has been shown both by genetic means, i.e., ablation of the presenilin genes and by low-molecular-weight inhibitory compounds. Since according to the amyloid hypothesis for AD the production and deposition of A β is the ultimate cause for the disease, it is thought that selective and potent inhibitors of γ -secretase will be useful for the prevention and treatment of AD.

An alternative mode of treatment is the modulation of the γ -secretase activity which results in a selective reduction of the A β 42 production. This will result in to an increase of shorter A β isoforms, such as A β 38, A β 37 or others, which have reduced capability for

-52-

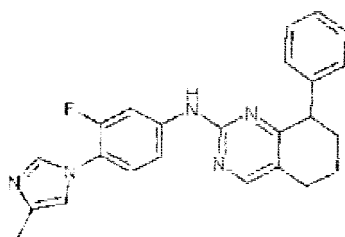
The residue was taken up in 10% w/w (3 mL) phosphorous pentoxide in methanesulfonic acid (prepared by mixing 5 g phosphorous pentoxide and 30 mL methanesulfonic acid and stirring for 2 h at 90°C) and stirred for 18 hours. The mixture was poured into 75 mL water, neutralized to pH 5-6 with 32% aqueous sodium hydroxide and the precipitate filtered off. The solid was

- 5 dissolved in ethyl acetate (30 mL), washed four times with water and once with brine, dried with magnesium sulfate and concentrated in vacuo, affording the title compound (69 mg, 65%) as an off-white solid. NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.74(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.31-7.15(m, 5H), 6.82(dd, 1H), 4.03(m, 1H), 3.34(m, 3H), 2.73(m, 2H), 2.50(m, 3H), 2.14(m, 1H), 1.79(m, 3H). MS ISP (m/e): 419.1 (100) (M+H).

10

Example 38

[3-Fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-(8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-yl)-amine



a) 2-[1-Dimethylamino-meth-(Z)-ylidene]-6-phenyl-cyclohexanone

- 15 A mixture of 2-phenylcyclohexanone (871 mg, 5.0 mmol) and of tert.-butoxy-bis(dimethylamino)methane (90%, 1.5 mL, 7 mmol) was stirred at 110 °C for 75 min. The reaction was evaporated to dryness under reduced pressure to give the crude title compound (1.16 g, 100 %) as a red oil which was used directly in the next step without further purification. MS ISP (m/e): 230.2 (100) [(M+H)⁺].

20

b) N-[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine nitrate salt

- A suspension of 3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenylamine (500 mg, 2.62 mmol), of 50% aqueous cyanamide (249 mg, 2.96 mmol) and of 65 % aqueous nitric acid (253 mg, 2.62 mmol) in ethanol (2.6 mL) was heated over night to reflux under an atmosphere of nitrogen. The same
25 amounts of cyanamide and nitric acid were added and the mixture was heated to reflux over the weekend. Again the same initial amount of cyanamide and nitric acid were added and the reaction was heated to reflux for 2 days. After standing for 1 day at room temperature the precipitated solid was filtered off and washed with ethanol to yield the title compound (280 mg, 36 %) as an off-white solid. MS ISP (m/e): 234.1 (100) [(M+H)⁺]. ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)

9.82 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.56 (s, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 2.18 (s, 1H).

c) [3-Fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-(8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro quinazolin 2 yl)

5 amine

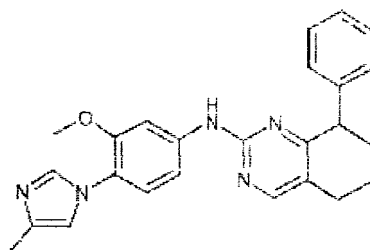
To a suspension of N-[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine nitrate salt (100 mg, 0.34 mmol) and crude 2-[1-dimethylamino-meth-(Z)-ylidene]-6-phenyl-cyclohexanone (174 mg, 0.76 mmol) in ethanol (2 mL) was added triethyl amine (159 mg, 1.58 mmol). The mixture was heated to reflux under an atmosphere of nitrogen for 2 days. After cooling to room

10 temperature the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was the residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol (19:1 w/v) as eluent to yield the title compound (33 mg, 24 %) as a yellow gum. MS ISP (m/e): 400.3 (100) [(M+H)⁺]. ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) 9.78 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.09 – 7.33 (m, 8H), 4.11 (t, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.69 – 1.95 (m, 3H).

15

Example 39

[3-Methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-(8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-yl)-amine



20 a) N-[3-Methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine dinitrate salt

To a solution of 3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenylamine (5.08 g (25.0 mmol) in ethanol (25 mL) was added at room temperature cyanamide (3.15 g (75 mmol) dissolved in water (3.2 mL) and then 37 % aqueous hydrochloric acid solution (4.9 g (50 mmol). The solution was heated for 3 hours to reflux. Additional cyanamide (2.1 g) in water (2.1 mL) and 37% aq
25 hydrochloric acid solution (2.8 mL) were added and the mixture was heated to reflux for another 2 hours. At room temperature 65 % aqueous nitric acid (3.5 mL, 50 mmol) was added. The reaction was stirred for 30 minute at room temperature and the formed precipitate was filtered off, washed with ethanol and diethyl ether. The solid was dried under reduced pressure at room temperature to yield the title compound (5.42 g, 58 %) as a white solid. MS ISP (m/e): 246.1

-67-

a) Methyl 5-[1-dimethylamino-methylidene]-4-oxo-tetrahydro-pyran-3-carboxylate

Methyl 4-oxo-tetrahydro-pyran-3-carboxylate (74 mg, 0.47 mmol) was reacted with tert.-butoxy-bis-(dimethylamino)-methane using in analogous manner the procedure described in example 45a) to give crude title compound (101 mg) as a red oil which was used directly in the next step.

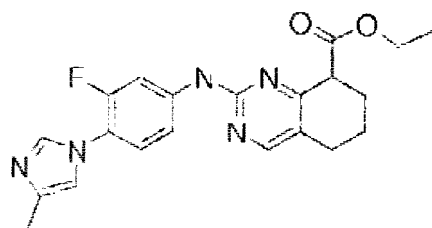
5 MS ISP (m/e): 214.4 [(M+H)⁺].

b) Methyl 2-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-d]pyrimidine-8-carboxylate

The title compound was prepared from crude methyl 5-[1-dimethylamino-methylidene]-4-oxo-tetrahydro-pyran-3-carboxylate (97 mg, 0.45 mmol) and N-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine dinitrate (114 mg, 0.31 mmol) using in analogous manner the procedure described in example 45b). Obtained as a pale-yellow oil (8 mg, 7%). MS ISP (m/e): 396.4 [(M+H)⁺].

Example 59

15 Ethyl 2-[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenylamino]-5,6,7,8-tetrahydro-quinazoline-8-carboxylate

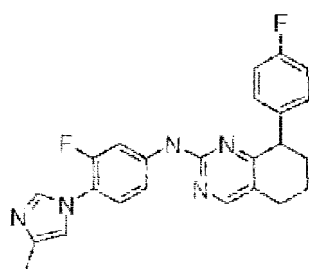


The title compound was prepared from crude ethyl 3-[1-dimethylamino-methylidene]-2-oxo-cyclohexanecarboxylate (165 mg, 0.5 mmol) and N-[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine dinitrate (134 mg, 0.37 mmol) using in analogous manner the procedure described in example 45b). Obtained as an off-white solid (27 mg, 18%). MS ISP (m/e): 396.4 [(M+H)⁺], mp 142-145 °C.

Example 60

25 [3-Fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-[8-(4-fluoro-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-yl]-amine

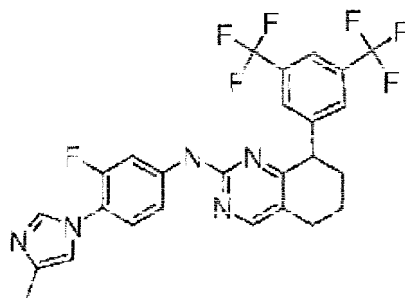
-68-



The title compound was prepared from crude 6-[1-dimethylamino-methylidene]-2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanone (123 mg, ca. 0.5 mmol) and N-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine dinitrate (134 mg, 0.37 mmol) using in analogous manner the procedure described in example 45b). Obtained as a pale-red solid (128 mg, 83%). MS ISP (m/e): 418.3 [(M+H)⁺], mp 201-203 °C.

Example 61

[8-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-yl]-[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amine



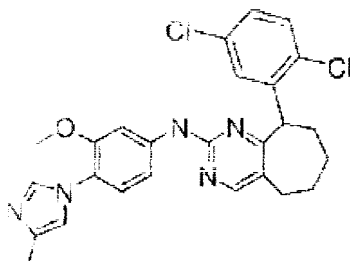
a) 2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-[1-dimethylamino-methylidene]-cyclohexanone
2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone (155, 0.5 mmol) was reacted with tert.-butoxy-bis-(dimethylamino)-methane using in analogous manner the procedure described in example 45a) to give crude title compound (184 mg) as a red oil which was used directly in the next step. MS ISP (m/e): 366.1 [(M+H)⁺].

b) [8-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-yl]-[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

The title compound was prepared from crude 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6-[1-dimethylamino-methylidene]-cyclohexanone (184 mg, 0.5 mmol) and N-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine dinitrate (134 mg, 0.37 mmol) using in analogous manner the procedure described in example 45b). Obtained as a pale-yellow solid (132 mg, 66%). MS ISP (m/e): 536.0 [(M+H)⁺], mp 200-202 °C.

Example 62

[9-(2,5-Dichloro-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amine



5 a) 2-(2,5-Dichloro-phenyl)-cycloheptanol

1.6 N Butyllithium-hexane solution (12.5 mL, 20 mmol) was added at -75 °C over 15 min to a solution of 2-bromo-1,4-dichloro-benzene (4.52 g, 20 mmol) in diethyl ether (50 mL). After stirring for 5 min, 8-oxa-bicyclo[5.1.0]octane (2.25 g, 20 mmol) was added, and subsequently, boron trifluoride etherate (2.51 mL, 20 mmol) was added dropwise over 0.5 h to the reaction mixture. Stirring was continued for 0.5 h at -75 °C. The temperature was then raised to -30 °C and saturated aqueous ammonium chloride solution was added. After being stirred for 5 min, the mixture was diluted with water. The organic layer was separated, washed with water, and dried over sodium sulfate. Solvents were removed under reduced pressure and the remaining oil was purified by column chromatography on silica gel using heptane/0-20% ethyl acetate as eluent to give the title compound (3.55 g, 68%) as a pale-yellow oil. MS EI (m/e): 258.1 [(M)⁺].

b) 2-(2,5-Dichloro-phenyl)-cycloheptanone

To a solution of 2-(2,5-dichloro-phenyl)-cycloheptanol (0.6 g, 2.32 mmol) in dichloromethane (40 mL) was added Dess-Martin periodane (1.22 g, 2.78 mmol). The mixture was stirred at 20 °C for 1 h. A mixture of 10% aq sodium bicarbonate solution (10 mL) and 10% aq sodium thiosulfate solution (10 mL) was added, and stirring was continued for 5 min. The organic layer was separated and dried over sodium sulfate. Solvents were removed under reduced pressure and the remaining oil was purified by column chromatography on silica gel using heptane/0-20% ethyl acetate as eluent to give the title compound (0.58 g, ca. 100%) as a pale-yellow oil. MS ISP (m/e): 257.1 [(M-H)⁺].

c) 2-(2,5-(Dichloro-phenyl)-7-[1-dimethylamino-methyldene]-cycloheptanone

2-(2,5-Dichloro-phenyl)-cycloheptanone (157 mg, 0.61 mmol) was reacted with tert.-butoxy-bis-(dimethylamino)-methane using in analogous manner the procedure described in example 45a) to

-70-

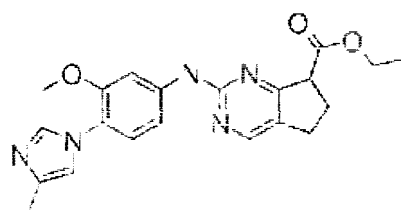
give crude title compound (197 mg) as a red solid which was used directly in the next step. MS ISP (m/e): 312.0 [(M+H)⁺].

d) [9-(2,5-Dichloro-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

The title compound was prepared from crude ethyl 2-(2,5-dichloro-phenyl)-7-[1-dimethylamino-methylidene]-cycloheptanone (197 mg, ca. 0.61 mmol) and N-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine dinitrate (169 mg, 0.45 mmol) using in analogous manner the procedure described in example 45b). Obtained as a pale-yellow solid (163 mg, 73%). MS ISP (m/e): 494.0 [(M+H)⁺], mp 218-220 °C.

Example 63

Ethyl 2-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenylamino]-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine-7-carboxylate



a) Ethyl 3-[1-dimethylamino-methylidene]-2-oxo-cyclopentanecarboxylate

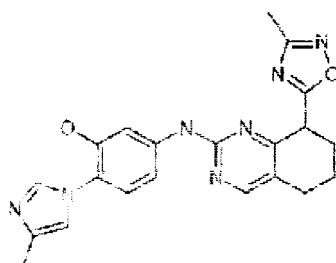
Ethyl 2-oxo-cyclopentanecarboxylate (48 mg, 0.3 mmol) was reacted with tert.-butoxy-bis-(dimethylamino) methane using in analogous manner the procedure described in example 45a) to give crude title compound (70 mg) as a pale-yellow oil which was used directly in the next step. MS ISP (m/e): 212.1 [(M+H)⁺].

b) Ethyl 2-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenylamino]-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine-7-carboxylate

The title compound was prepared from crude ethyl 3-[1-dimethylamino-methylidene]-2-oxo-cyclopentanecarboxylate (70 mg, 0.3 mmol) and N-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine dinitrate (83 mg, 0.22 mmol) using in analogous manner the procedure described in example 45b). Obtained as a pale-yellow solid (5 mg, 6%). MS ISP (m/e): 394.3 [(M+H)⁺], mp 150-153 °C.

Example 64

[3-Methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-[8-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-yl]-amine



a) 5-(1,4-Dioxo-spiro[4.5]dec-6-yl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazole

A mixture of 1,4-dioxo-spiro[4.5]decane-6-carboxylic acid (3.72 g, 20 mmol), N,N-dicyclohexyl-carbodiimid (2.06 g, 22 mmol) and 1-hydroxy-benzotriazole (3.03 g, 22 mmol) in tetrahydrofuran (40 mL) was stirred at 0 °C for 3.5 h. N-Hydroxy-acetamidine (1.48 g, 20 mmol) was added to the mixture and stirring was continued at 20 °C for 18 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and insoluble material was removed by filtration. The filtrate was evaporated under reduced pressure. Toluene (250 mL) was added to the remaining oil and the mixture was heated at reflux for 5 h, water being removed using a Dean-Stark trap. The solution was cooled, solvents were evaporated under reduced pressure, and the residual material was purified by column chromatography on silica gel (100 g) using heptane/20-80% ethyl acetate as eluent to give the title compound (2.70 g, 60 %). Obtained as light-yellow oil. MS ISP (m/e): 225.1 [(M-H)⁻].

b) 2-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclohexanone

A mixture of 5-(1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-6-yl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazole (0.67 g, 3.0 mmol), tetrahydrofuran (70 mL), and 3 N hydrochloric acid (35 mL) was stirred at 60 °C for 13 h. The mixture was cooled and extracted with ethyl acetate. The organic layer was successively washed with saturated sodium bicarbonate solution and with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated under reduced pressure. The remaining solid was recrystallized from heptane to give the title compound (0.11 g, 20%) as an off-white solid. MS ISP (m/e): 181.1 [(M+H)⁺]. mp 74-76 °C.

c) 2-[1-Dimethylamino-methylidene]-6-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclohexanone

2-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclohexanone (90 mg, 0.5 mmol) was reacted with tert-butoxy-bis-(dimethylamino)-methane using in analogous manner the procedure described in example 45a) to give crude title compound (123 mg) as a red oil which was used directly in the next step. MS ISP (m/e): 236.1 [(M+H)⁺].

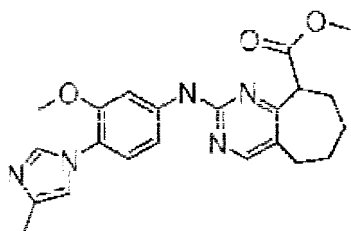
-72-

d) [3-Methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-[8-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-yl]-amine

The title compound was prepared from crude 2-[1-dimethylamino-methylidene]-6-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-cyclohexanone (123 mg, 0.5 mmol) and N-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine dinitrate (185 mg, 0.5 mmol) using in analogous manner the procedure described in example 45b). Obtained as a pale-yellow solid (96 mg, 62%). MS ISP (m/e): 418.3 [(M+H)⁺], mp 212-214 °C.

Example 65

Methyl 2-[3-Methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenylamino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidine-9-carboxylate



a) Methyl 3-[1-dimethylamino-methylidene]-2-oxo-cycloheptanecarboxylate

Methyl 2-oxo-cycloheptanecarboxylate (51 mg, 0.30 mmol) was reacted with tert.-butoxy-bis-(dimethylamino)-methane using in analogous manner the procedure described in example 45a) to give crude title compound (85 mg) as a yellow oil which was used directly in the next step. MS ISP (m/e): 226.3 [(M-H)⁻].

b) Methyl 2-[3-Methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenylamino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidine-9-carboxylate

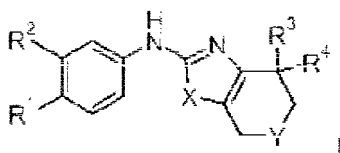
The title compound was prepared from crude methyl 3-[1-dimethylamino-methylidene]-2-oxo-cycloheptanecarboxylate (85 mg, 0.38 mmol) and N-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-guanidine dinitrate (83 mg, 0.22 mmol) using in analogous manner the procedure described in example 45b). Obtained as a pale-yellow oil (7 mg, 8%). MS ISP (m/e): 408.5 [(M+H)⁺].

Example 66

2-(4-Methyl-imidazol-1-yl)-5-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-ylamino)-phenol

Claims

1. A compound of general formula



R^1 is $C(O)O$ -lower alkyl, cyano or is hetaryl;

hetaryl is a five- or six-membered heteraryl group, optionally substituted by R^2 ;

R^2 is halogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy or lower alkoxy substituted by halogen;

R^3 is hydrogen, lower alkoxy, lower alkyl, halogen or cyano;

R^4 is $(CH_2)_n-C(O)O$ -lower alkyl, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, $-O-Si(CH_3)_2$ -lower alkyl, $-C(O)-N(lower\ alkyl)_2$, $-O-S(O)_2$ -lower alkyl, C_{1-7} -cycloalkyl, $S(O)_2$ -aryl, heterocyclyl, $-C(O)$ -heterocyclyl, or is aryl or hetaryl, which aryl or hetaryl rings are optionally substituted by one or more R^5 ;

R^5 is hydrogen, lower alkyl, hydroxy or CH_2CN ;

X is S or $-N-C(R^6)-$;

R^6 is hydrogen, lower alkyl or hydroxy,

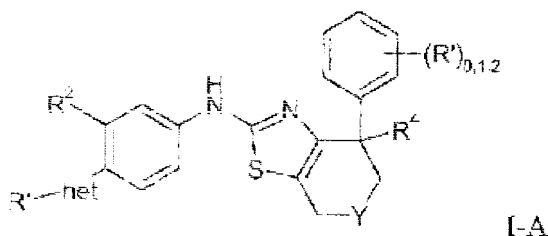
Y is a bond, $-O-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$,  or $-N(R^7)-$;

R is hydrogen, lower alkyl, $C(O)O$ -lower alkyl, $C(O)$ -lower alkyl, $S(O)_2$ -lower alkyl, or benzyl;

n is 0 or 1

or a pharmaceutically active acid addition salts thereof.

2. A compound of formula I-A according to claim 1



wherein

het is a five- or six-membered heteraryl group;

R¹ is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy or lower alkoxy substituted by halogen;

R² is hydrogen, lower alkoxy, hydroxy, lower alkyl, halogen or cyano;

R³ is hydrogen, lower alkyl, hydroxy or CH₂CN;

5 Y is a bond, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-,  or -N(R)-;

R is hydrogen, lower alkyl, C(O)O-lower alkyl, C(O)-lower alkyl, S(O)₂-lower alkyl, or benzyl;

or a pharmaceutically active acid addition salt thereof.

10 3. A compound of formula I-A according to claim 2, wherein Y is -CH₂-.

4. A compound of formula I-A according to claim 3, wherein the compounds are

(3-methoxy-4-oxazol-5-yl-phenyl)-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-amine

[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-

15 amine

[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-amine

[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-(4-(2-methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-amine

20 [3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-(4-(4-methyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-amine

[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-(4-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-amine

[4-(2,5-difluoro-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

25

[4-(2,5-dimethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

[4-(2-chloro-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

30 [4-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

[4-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

[4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-amine
 {4-(4-chloro-phenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenylamino]-4,5,6,7-
 tetrahydro-benzothiazol-4-yl}-acetonitrile

2-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-ylamino)-benzonitrile

5 [4-(2,4-dichloro-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-
 imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

[4-(2,5-dichloro-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-
 imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

[4-(3,5-dichloro-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-
 10 imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

[4-(3,5-difluoro-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-
 imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

[4-(3,5-trifluoromethyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-methoxy-4-(4-methyl-
 imidazol-1-yl)-phenyl]-amine

15 [3-methoxy-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-(4-methyl-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-
 benzothiazol-2-yl)-amine

[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-[4-(4-methyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-4,5,6,7-
 tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-amine

[4-(2-chloro-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-
 20 yl)-phenyl]-amine

[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
 benzothiazol-2-yl]-amine

[4-(2,4-dichloro-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-[3-fluoro-4-(4-methyl-imidazol-
 1-yl)-phenyl]-amine

25 2-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-ylamino)-phenol

[4-(2-methyl-oxazol-5-yl)-phenyl]-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-amine

[3-methoxy-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-
 yl)-amine

[3-methoxy-4-(2-methyl-thiazol-5-yl)-phenyl]-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-
 30 amine

[4-(2,4-dimethyl-thiazol-5-yl)-3-methoxy-phenyl]-(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-
 yl)-amine

(4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-amine



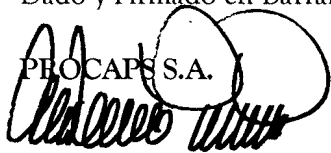
PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, 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. 12 001.857, titulada "COMPUESTOS PARA LA REDUCCION DE PRODUCCIONN DE BETA-AMILOIDE", cuyo titular es **BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY**, publicada en la gaceta No. 643 del 30 de abril 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 administrativamente 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.

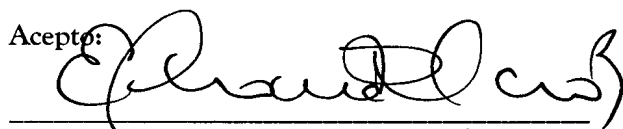
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 5 días del mes de Julio de 2012.

PROCAPS S.A.


C.C. N° 16'251.923
 NIT: 890.106.527-5
 Representante Legal

Acepto:



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

APROBADO

5 - 

PROCAPS S.A.



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE HASTA EL ULTIMO DIA HABIL DE LA SEGUNDA QUINCENA DE ABRIL. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303718-3303716.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A.".-----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18
710	2009/05/05	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30
1,054	2009/06/25	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) o el(los) documento(s) arriba citado(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

***** C O N T I N U A *****

03-10019990 024802 PROCAPS S.A.

No. 17601324

Barranquilla, 04 de Junio de 2012

Hr: 11:56:46



***** Pag. 2
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Direccion Comercial:

CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.

Dirección Electrónica: jcelis@procaps.com.co

Telefono: 3719278.

Direccion Judicial:

CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.

Dirección Electrónica: jcelis@procaps.com.co

Telefono: 3719278.

C E R T I F I C A

DURACION: Que la sociedad no se halla disuelta y su término de duración se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricacion, importacion y comercializacion de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportacion, fabricacion, importacion, distribucion de dulces, confites, galletas y todo

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. i) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, alimenticios, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables, comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles, designar representantes apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de sus obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,298,000,000	*****1,298,000	*****1,000
Pagado		
\$*****1,298,000,000	*****1,298,000	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior

***** C O N T I N U A *****



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente , quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la socieda todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

el día en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Principales

- | | |
|---------------------------|-------------------|
| 1. Minski Gontovnik Ruben | CC.*****7,463,982 |
| 2. Minski Gontovnik Meyer | CC.*****7,461,324 |
| 3. Minski Gontovnik Jose | CC.*****8,671,834 |

Suplentes

- | | |
|-----------------------------|---------------------|
| 1. Minski Zirberblum Elliot | CC.*****72,219,541 |
| 2. Minski Deitel Daniel | .***** |
| 3. Minski Sharon | PA.*990,212,082,805 |

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7463982

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente. Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16251923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 658 del 07 de Dic/bre de 2011 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Dic/bre de 2011 bajo el No. 176,066 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General. Otero Arteaga Javier Ernesto	CC.*****91263993
Vicepresidente Minski Gontovnik Jose	CC.*****8671834
Suplente del Presidente	

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

Minski Gontovnik Meyer
Suplente del vicepresidente
Carvajalino Pagano Marcela

CC.*****7461324

CC.*****22579748

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 159 del 16 de Enero de 2012 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 2012 bajo el No. 237,199 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Principal	
Rodriguez Rey Jose Luis	CC.*****72,001,912

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo, y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, 3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, 3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se

***** C O N T I N U A *****

~~Barranguilla, 04 de Junio de 2012 Hr.11:56:46~~



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5

determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), ----- liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transacción. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO ----- CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN ----- VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA ----- DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO ----- CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----- amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA ----- CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de PROCAPS ---- S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas, como también los demás documentos relacionados con ellas, ----- notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias. c.- Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ----- TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de ----- PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier documento relacionado con los trámites o registros de Comercio ---- Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d) Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ----- ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y ----- representación de PROCAPS S.A.; endosen los títulos valores de la sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ----- (1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: El representante legal de la ----- sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General ----- Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008 bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento -----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda facultada para firmar, como tambien los demas documentos relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 09 de Abril de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 20 de Abril de 2010 bajo el Nro 4,201 del libro respectivo, Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, quien obra en el caracter de Presidente y/o Representante legal de la sociedad PROCAPS S.A., que por medio de este instrumento publico, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a la Doctora MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C. No. 32.676.025, para que en nombre y representacion de la sociedad, Endose las Facturas Nacionales e Internacionales hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS (\$1.000.000.000.00)M.L. La doctora Monica de Hart de Ochoa, queda facultada para realizar todo acto o tramite necesario para el cabal cumplimiento del presente mandato.

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 10 de Junio de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 13 de Julio de 2010 bajo el Nro 4,228 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MISNKI GONTOVNIK, cc. No. 7.463.982 en su condicion de Presidente y representante legal de PROCAPS S.A., confiere poder especial, amplio y suficiente al señor RICARDO DORADO HURTADO cc. No. 79.715.772 para que represente a la sociedad, ante el INVIMA, Fondo Nacional de estupefacientes e ICA, con el fin que gestione, tramite o presente las diferentes solicitudes y peticiones de la empresa, segun la competencia de estas entidades. Por lo anterior, el Señor RICARDO DORADO HURTADO, queda facultado para presentar, gestionar, tramitar y firmar las diferentes solicitudes y peticiones de la empresa, segun la competencia de estas entidades, como tambien presentar y firmar todo los documentos relacionados con estas solicitudes, notificarse de cualquier acto administrativo que expidan, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir, y en general a realizar todo tramite o acto necesario de tal forma que la sociedad en ningun momento quede sin representacion legal ante estas entidades, en cumplimiento fiel al mandato otorgado.

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 03 de Agosto de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 24 de Agosto de 2010 bajo el Nro 4,258 del libro respectivo,

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 6
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 06*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S. A., conforme a las ----- facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual ----- demuestro con el certificado de existencia y representación legal expedido por la Cámara de Comercio de Barranquilla, que adjunto a este escrito, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente al señor MARIO LÓPEZ LEON, varón, mayor de ----- edad, de esta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.72.311.558, expedida en Puerto Colombia (Atlántico), para que en nombre y representación de la sociedad, realice los siguientes ----- actos: 1. Endosar las Facturas Nacionales e Internacionales de esas compañías hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ----- (\$1.000.000.000.00) Moneda Legal. 2. Suscribir Declaraciones ----- Cambiarias, Aduaneras y Tributarias a las que esta obligada la ----- sociedad en el giro ordinario de sus negocios, quedando facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas relacionados con las declaraciones Cambiarias. El señor MARIO LÓPEZ LEÓN, queda ----- facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas, presentar escritos en caso que resulte necesario en general a realizar todo acto, diligencia o tramite que considere indispensable para el ----- cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 22 de Marzo de 2012.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

m. Rayson