



No. 04-128948- -00006-0000

Fecha: 2007-12-13 17:19:00 Dep. 2020 NUECREACIONI
Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 329 CIOINFORMACION Folios: 12**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: ALMIRALL AG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza. Dirección: Dorfstrasse 38, CH-6340 Baar, Suiza Domicilio: CH-6340 Baar, Suiza Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: 04.128.948	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Informo a su Despacho que la sociedad ALMIRALL PRODESFARMA AG cambió de nombre por el de ALMIRALL AG . Por lo tanto, comedidamente solicito se tenga a la sociedad ALMIRALL AG como solicitante en este asunto.	
6	Comprobante de pago No. 7-98.200 Fecha: 3 de diciembre de 2007	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa ☒ Poderes, si fuere el caso ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Documento que acredita el cambio de nombre de la sociedad ALMIRALL PRODESFARMA AG por el de ALMIRALL AG	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

188 Poder general otorgado en el exterior con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad y diseños industriales, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales y licencias.

REPRESENTACION Y PODER

La que suscribe,
Almirall AG

sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza

domiciliada en 'Dorfstrasse 38 CH - 6340 Baar, Suiza designa a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, renuncia voluntaria, y registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

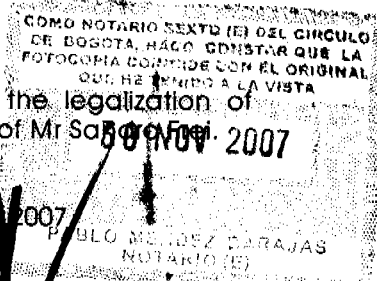
Baar, 24 de Mayo de 2007.

Almirall AG

Dr. H. Trachsler Sandro Frei
Members of the Board of Directors

Seen exclusively for the legalization of
the beside signature of Mr Sandro Frei

Geneva, the 1st June 2007



Legalización Consular

Legalización oficial

Por la presente se legaliza oficialmente la autenticidad de la firma al reverso, reconocida en nuestra presencia por

señor Dr. Herbert Trachsler, ciudadano de Wetzikon/ZH, domiciliado en Küsnacht quien conocemos personalmente

y el cual esta inscrito en el Registro Mercantil como vicepresidente del consejo de administracion con poder de firma colectiva entre dos de la compania

Almirall AG, con sede en Baar.

Riesbach-Zürich, 24 de mayo 2007/mh

B no. 1661-78
Tarifa: Frs. 30.--



NOTARIAT RIESBACH-ZÜRICH

CM. Barmettler, notario sustituto

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Pays: Suisse
- 2. a été signé par P. F. ZÜHLER
- 3. agissant en qualité de Notaire
- 4. est revêtu du sceau/timbre de

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Pais: Confederación Suiza, Cantón de Zurich
Confederação Suíça, Cantão de Zurique
El presente documento público / Este documento público

- 2. Ha sido firmado por Mario Barmettler
foi assinado por

- 3. Actuando en calidad de Notar-Stv.
na sua qualidade de

- 4. Se halla sellado/timbrado con/está provisto do selo/carimbo do (da)

Notariat Riesbach-Zürich

- 5. à Genève

7.

République et Canton de Genève

- 3. sous N° 6338

- 1. Sceau / timbre

- 10. Signature



Melissa RODRIGUES
Commise administrative

Attesté

6. le 04 JUN 2007

Certificado

29. Mai 2007

- 5. En/em 8090 Zurich/Zurique

- 6. El/no día

- 7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Zurich
pela Chancelaria de Estado do Cantão de Zurique

- 8. Con el número/sob o No. M73/2007

Sello/timbre/selo/carimbo

- 10. Firma/Assinatura

A. Bachmann



177

TRADUCCION OFICIAL NO.1070/2007

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES Y FRANCES; LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACION Y PODER OTORGADO POR **ALMIRALL AG**, SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE SUIZA, DOMICILIADA EN DORFSTRASSE 38 C- 6340 BAAR, SUIZA, A LOS DOCTORES **EMILIO FERRERO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y DANIEL PEÑA**

DADO Y FIRMADO EN BAAR EL 24 DE MAYO DE 2007

ALMIRALL AG.

FIRMADO: DR. H. RASCHLER FIRMADO: SANDRO FREI

MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA.

VISTO EXCLUSIVAMENTE PARA LEGALIZACION DE LA FIRMA DEL SEÑOR SANDRO FREI.

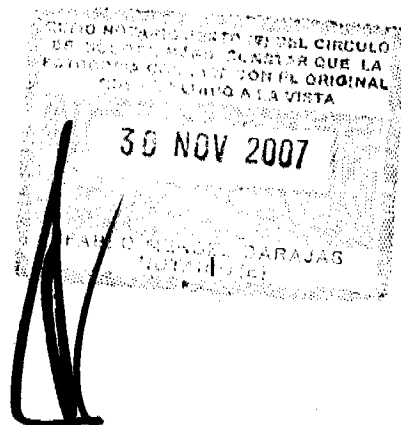
GINEBRA, 1° DE JUNIO, 2007

FIRMADO: FREDERIC BUHLER, NOTARIO PUBLICO.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE AUTENTICACION DE LA FIRMA DEL SEÑOR HERBERT TRACHSLER EFECTUADA POR EL NOTARIO M. BARMETTLER, NOTARIO SUPLENTE. HAY SELLO DEL NOTARIO.

Handwritten signature



APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: SUIZA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **ABOGADO P.F. BUHLER**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN: GINEBRA
6. EL: 4 DE JUNIO DE 2007
7. POR: REPUBLICA Y CANTON DE GINEBRA
8. BAJO EL NO.: **6338**
9. SELLO: CANTON DE GINEBRA, DEPARTAMENTO DE INSTITUCIONES
10. FIRMADO: MELISSA RODRIGUES, COMISIONADA ADMINISTRATIVA

2007 NOV 29 P 12:04
JEFE DE LEYALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

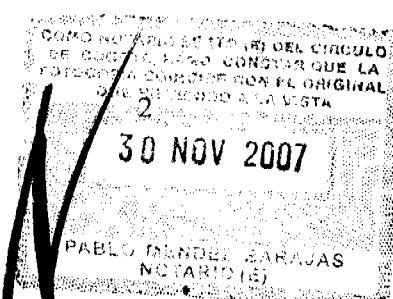
LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE

694002
Pablo Uribe
ASISTENTE ADMINISTRATIVO
RELACIONES EXTERIORES

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Helena Uribe



APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

- 1. PAIS: CONFEDERACION SUIZA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

- 2. HA SIDO FIRMADO POR: MARIO BARMETTLER
- 3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
- 4. LLEVA EL SELLO DE: NOTARIO

CERTIFICADO

- 5. EN: E 8090 ZURICH
- 6. EL: 29 DE MAYO DE 2007
- 7. POR: CANCELLERIA DE ETADO DEL CANTON DE ZURICH
- 8. BAJO EL NO.: 11173/2007
- 9. SELLO: CANTON DE GINEBRA – DEPARTAMENTO DE INSTITUCIONES
- 10. FIRMADO: A. BACHMANN

2007 NOV 29 P 12:04
JEFE DELEGACION
80601/2007

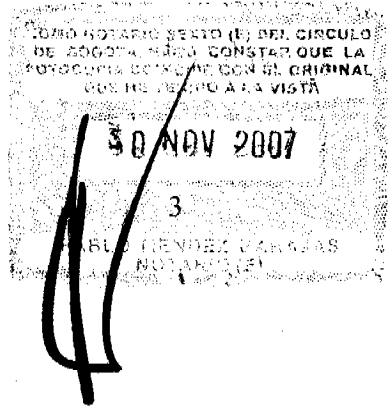
MINISTERIO
DE JUSTICIA
DEPARTAMENTO DE INSTITUCIONES

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine
HELENA URIBE DE LEMOINE

694003
Helena Uribe
TRADUCTORA OFICIAL
ASISTENTES INDICADAS

MINISTERIO
DE JUSTICIA
DEPARTAMENTO DE INSTITUCIONES



180
209

Kanton Zug

HANDELSREGISTER DES KANTONS ZUG

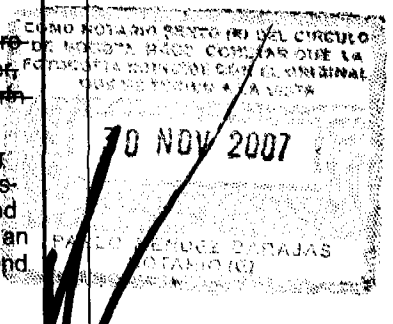
Firmennummer	Rechtsnatur	Eintragung	Löschung	Übertrag 105931 / 3-17266 von: auf:	1
CH-170.3.017.266-2	Aktiengesellschaft	10.02.1992			



Ei	Lö	Firma	Ref	Sitz
1	5	Predeofarma AG	1	Zug
1	5	(Predeofarma SA) (Predeofarma Ltd)	3	Baar
5	14	Almirall Predeofarma AG		
14		Almirall AG		

Ref	Aktienkapital (CHF)	Liberierung (CHF)	Aktien-Stückelung	Ref	Adresse der Firma
1	340'000.00	340'000.00	4 vinkulierte Namenaktion zu CHF 84425.00	1	e/o Gestiner Services AG Chamerstrasse 50 6301 Zug
			2 vinkulierte Namenaktion (SRA) zu CHF 6800.00	2	e/o Gestiner Services AG Chollerstrasse 35 6300 Zug
			7 vinkulierte Namenaktion (SRA) zu CHF 400.00	3	e/o PRV Provides Treuhandgesellschaft Oberdorfstrasse 13 6342 Baar
3	340'000.00	340'000.00	3400 vinkulierte Namenaktien zu CHF 100.00	7	e/o PRV Provides Treuhandgesellschaft Dorfstrasse 38 6341 Baar
				9	Dorfstrasse 38 6340 Baar

Ei	Lö	Zweck	Ref	Postadresse
1	8	Erwerb, Verwaltung und Auswertung von Immaterialgüterrechten wie Patenten und Marken, insbesondere im Zusammenhang mit pharmazeutischen und chemischen Produkten; kann alle Arten von damit zusammenhängenden Dienstleistungen technischer, finanzieller und wirtschaftlicher Natur an verbundene und andere Gesellschaften erbringen sowie Grundeigentum erwerben und veräussern		
8		Handel mit chemischen und pharmazeutischen Produkten sowie Erwerb, Verwaltung und Auswertung von Immaterialgüterrechten wie Patenten, Marken und Lizenzen, insbesondere im Zusammenhang mit chemischen und pharmazeutischen Produkten und Verfahren; kann Dienstleistungen finanzieller, wirtschaftlicher und technischer Natur an verbundene und andere Gesellschaften erbringen sowie Grundeigentum erwerben und veräussern.		



Ei	Lö	Bemerkungen	Ref	Statutendatum
3		Fehlende Aenderung nicht publikationspflichtiger Tatsachen	1	12.08.1993
			3	22.04.1997
			5	26.03.1998
			8	09.12.2002
			14	25.10.2006

Ei	Lö	Besondere Tatbestände	Ref	Publikationsorgan
			1	SHAB

Ei	Lö	Zweigniederlassung (en)	Ei	Lö	Zweigniederlassung (en)

Ze	Ref	TB-Nr	TB-Datum	SHAB	SHAB-Dat.	Seite / Id	Ze	Ref	TB-Nr	TB-Datum	SHAB	SHAB-Dat.	Seite / Id
ZG	1	(Ersterfassung)		175	09.09.1993	4746	ZG	9	4950	30.05.2003	106	05.06.2003	13 / 1020986
ZG	2	6525	26.09.1996	195	08.10.1996	6111	ZG	10	8547	18.08.2004	163	24.08.2004	17 / 2418066
ZG	3	2852	24.04.1997	87	09.05.1997	3122	ZG	11	40	03.01.2005	5	07.01.2005	19 / 2629568
ZG	4	212	09.01.1998	9	15.01.1998	281	ZG	12	13304	12.12.2005	245	16.12.2005	20 / 3152836

CH-170.3.017.266-2	Almirall AG	Baar	2
--------------------	-------------	------	---

Alle Eintragungen

Ze	Ref	TB-Nr	TB-Datum	SHAB	SHAB-Dat.	Seite / Id	Ze	Ref	TB-Nr	TB-Datum	SHAB	SHAB-Dat.	Seite / Id
ZG	5	2304	30.03.1998	65	03.04.1998	2300	ZG	13	2146	20.02.2006	39	24.02.2006	17 / 3259274
ZG	6	7324	11.09.2000	180	15.09.2000	6327	ZG	14	12963	30.10.2006	214	03.11.2006	19 / 3620246
ZG	7	1498	08.02.2002	31	14.02.2002	16 / 344126							
ZG	8	11653	12.12.2002	245	18.12.2002	16 / 778704							

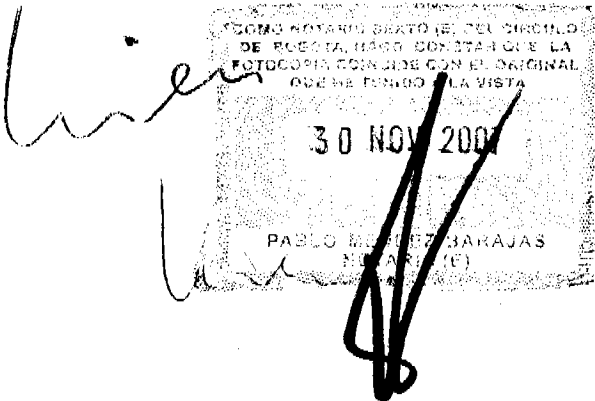
Ei	Ae	Lö	Personalangaben	Funktion	Zeichnungsart
1		4	Vila Casas, Antonio, spanischer Staatsangehöriger, in Barcelona (ES)	Präsident	Kollektivunterschrift zu zweien
1		3	Baldi, Dr. Peter, von Muotathal, in Zürich	Vizepräsident	Kollektivunterschrift zu zweien
1		4	Oller-Daurella, Santiago, spanischer Staatsangehöriger, in Barcelona (ES)	Mitglied	Kollektivunterschrift zu zweien
1		3	Heymann, Dr. Michel, von Zürich, in Küsnacht ZH	Mitglied	Kollektivunterschrift zu zweien
1		3	Garatsoch, Michele, von Schanf und Santa Maria im Münstertal, in Zürich	Mitglied	Kollektivunterschrift zu zweien
1		8	Arthur Andersen AG, in Zürich	Revisionsstelle	
3			Trachsler, Dr. Herbert, von Wetzikon ZH, in Küsnacht ZH	Vizepräsident	Kollektivunterschrift zu zweien
3		11	Lanter, Dr. Marco, von Luzern und Steinaach, in Zürich	Mitglied	Kollektivunterschrift zu zweien
3		5	Pfister, Philippe, von Trubschachen und Rüschlikon, in Küsnacht ZH	Mitglied	Kollektivunterschrift zu zweien
4			Gallardo Ballart, Jorge, spanischer Staatsangehöriger, in Barcelona (ES)	Präsident	Kollektivunterschrift zu zweien
4		6	Decil Castro, José Manuel, spanischer Staatsangehöriger, in Barcelona (ES)	zeichnungsberechtigt	Kollektivunterschrift zu zweien
4			Parés Olivet, Jorge, spanischer Staatsangehöriger, in Sant Just Desvern (ES)	zeichnungsberechtigt	Kollektivunterschrift zu zweien
4		6	Figueras Carreras, Joan, spanischer Staatsangehöriger, in Terrassa (ES)	zeichnungsberechtigt	Kollektivunterschrift zu zweien
4		12	Ribás Martínez, Juan, spanischer Staatsangehöriger, in Barcelona (ES)	zeichnungsberechtigt	Kollektivunterschrift zu zweien
8		13m	DELOITTE & TOUCHE AG, in Zürich	Revisionsstelle	
10			Sanchiz Yrazu, Eduardo Javier, spanischer Staatsangehöriger, in Barcelona (ES)	zeichnungsberechtigt	Kollektivunterschrift zu zweien
11			Frei, Sandro, von Chêne-Bougeries, in Vésenaz	Mitglied	Kollektivunterschrift zu zweien
12			Salvat Filomeno, Jorge, spanischer Staatsangehöriger, in Sant Joan Despí (ES)	zeichnungsberechtigt	Kollektivunterschrift zu zweien
		13	Deloitte AG, in Zürich	Revisionsstelle	

Zug, 24.02.2007 08:25 BUJ

BEGLAUBIGTER AUSZUG

Zug, 24.FEB. 2007

HANDELSREGISTERAMT ZUG



Dieser Auszug aus dem kantonalen Handelsregister hat ohne die nebenstehende Originalbeglaubigung keine Gültigkeit. Er enthält alle gegenwärtig für diese Firma gültigen Eintragungen, sowie alle seit der Führung des Hauptregisters mittels EDV (1995) gültigen und heute gestrichenen Eintragungen. Auf besonderes Verlangen kann auch ein Auszug erstellt werden, der lediglich alle gegenwärtig gültigen Eintragungen enthält.

ZUG
1
2

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton Zug
Country: Swiss Confederation, Canton of Zug
Diese öffentliche Urkunde / This public document

2. Ist unterschrieben von Markus Spiess
has been signed by _____

3. In seiner Eigenschaft als Handelsregisterführer
acting in the capacity of Registrar of Companies

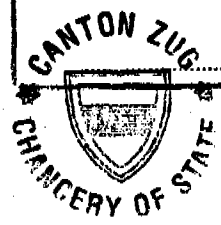
4. Sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des (der) bears the stamp/seal of
Handelsregisters des Kantons Zug
Register of Commerce of the Canton of Zug

5. in/to 6301 Zug / 6301 Zug
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Zug
by Chancery of State of the Canton of Zug

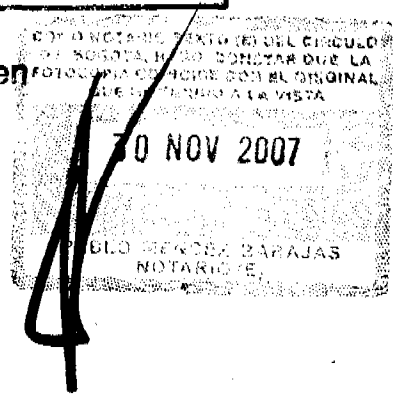
6. am/the 28. Feb. 2007
Bestätigt/Certified

8. unter/under Nr. 173107
9. Stempel/Siegel/Stamp/seal
10. Unterschrift/Signature





Rolf Iten



8



4

COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO
DE BOSCHIA HECHO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

30 NOV 2007

PABLO RENDON BARAJAS
NOTARIO (E)

La presente traducción oficial No. 059/07 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce un Registro Mercantil y una Apostilla escritos en alemán.

 Cantón de Zug

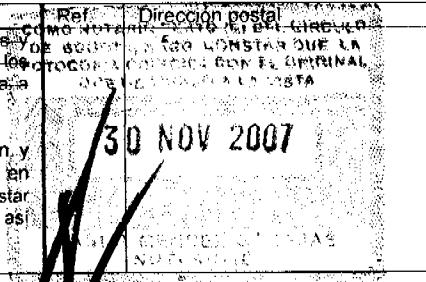
REGISTRO MERCANTIL DEL CANTÓN DE ZUG

Número de la Empresa	Naturaleza Jurídica	Inscripción	Cancelación	Continuación de:	
CH-170.3.017.266-2	Sociedad Anónima	10.02.1992		a:	1

 Todas las inscripciones					
Inscrip.	Cancel.	Empresa	Ref.	Sede	
1	5	Prodesfarma AG	1	Zug	
1	5	(Prodesfarma SA) (Prodesfarma Ltd)	3	Baar	
5	14	Almirall Prodesfarma AG			
14		Almirall AG			

Ref.	Capital accionario (CHF)	Acciones pagadas (CHF)	Distribución de las acciones	Ref.	Dirección de la empresa
1	340'000.00 --	340'000.00 --	4 acciones nominales con restricción de venta por CHF 81.425.00 cada una 2 acciones nominales con restricción de venta (SRA) por CHF 6800.00 cada una 7 acciones nominales con restricción de venta por (SRA) por CHF 100.00 cada una 3400 acciones nominales con restricción de venta por CHF 100.00 cada una	1	e/o Gestiner Services AG Chamerstrasse 59 6301 Zug
3	340'000.00 --	340'000.00 --		2	e/o Gestiner Services AG Chamerstrasse 35 6300 Zug
				3	e/o PRV Provides Treuhandgesellschaft Oberdorfstrasse 13 6342 Baar
				7	e/o PRV Provides Treuhandgesellschaft Oberdorfstrasse 13 6341 Baar
				9	Dorfstrasse 38 6340 Baar

Inscrip.	Cancel.	Objeto	Ref.	Dirección postal
1	8	Adquisición, administración y utilización de derechos sobre bienes intangibles como patentes y marcas, en particular en relación con productos químicos y farmacéuticos; puede prestar todos los tipos de servicios relacionados con esta actividad, de índole técnica, financiera y económica a empresas asociadas y otras sociedades, así como adquirir y enajenar propiedad raíz.		
8		Comercio de productos químicos y farmacéuticos, así como adquisición, administración, y utilización de derechos sobre bienes intangibles como patentes, marcas y licencias, en particular en relación con productos químicos y farmacéuticos y procesos; puede prestar servicios de índole técnica, financiera y económica a empresas asociadas y otras sociedades, así como adquirir y enajenar propiedad raíz.		



Inscrip.	Cancel.	Observaciones	Ref.	Fecha de los estatutos
3		Además, modificación de hechos no sujetos a la obligación de publicación	1	12.08.1993
			3	22.04.1997
			5	26.03.1998
			9	09.12.2002
			14	25.10.2006

Inscrip.	Cancel.	Circunstancias especiales	Ref.	Órgano de publicación
			1	SHAB (Boletín Oficial Suizo de Comercio)

Inscrip.	Cancel.	Sucursal(es)	Inscrip.	Cancel.	Sucursal(es)

Firma	Ref.	No. Diario	Fecha Diario	SHAB	Fecha SHAB	Página/Id	Firma	Ref.	No. Diario	Fecha Diario	SHAB	Fecha SHAB	Página/Id
ZG	1	(Versión Inicial)		175	09.09.1993	4746	ZG	9	4950	30.05.2003	106	05.06.2003	13 / 1020986
ZG	2	6525	26.09.1996	195	08.10.1996	6111	ZG	10	8547	18.08.2004	163	24.08.2004	17 / 2418066
ZG	3	2852	24.04.1997	87	09.05.1997	3122	ZG	11	40	03.01.2005	5	07.01.2005	19 / 2629568
ZG	4	212	09.01.1998	9	15.01.1998	281	ZG	12	13304	12.12.2005	245	16.12.2005	20 / 3152836


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

Cantón de Zug **REGISTRO MERCANTIL DEL CANTÓN DE ZUG**

CH-170.3.017.266-2	Almirall AG	Baar	2
--------------------	-------------	------	---

Todas las inscripciones

Firma	Ref.	No. Diario	Fecha Diario	SHAB	Fecha SHAB	Página/sucesiva	Firma	Ref.	No. Diario	Fecha Diario	SHAB	Fecha SHAB	Página/sucesiva
ZG	5	2304	30.03.1998	65	03.04.1998	2300	ZG	13	2146	20.02.2006	39	24.02.2006	17 / 3259274
ZG	6	7324	11.09.2000	180	15.09.2000	6327	ZG	14	12963	30.10.2006	214	03.11.2006	19 / 3620246
ZG	7	1498	08.02.2002	31	14.02.2002	16 / 344126							
ZG	8	11653	12.12.2002	245	18.12.2002	16 / 778704							

Inscrip.	Modif.	Cancel.	Datos personales	Cargo	Tipo de firma
1		4	Vila Casas, Antonio, ciudadano español, en Barcelona (ES)	Presidente	Firma colectiva de a dos
1		3	Baldi, Dr. Peter de Muetathal, en Zurich	Vicepresidente	Firma colectiva de a dos
1		4	Oller Daurella, Santiago, ciudadano español, en Barcelona (ES)	Miembro	Firma colectiva de a dos
1		3	Haymann, Dr. Michel, de Zurich, en Küsnacht ZH	Miembro	Firma colectiva de a dos
1		3	Caratsch, Michele, de Schanf y Santa Maria im Münstertal, en Zürich	Miembro	Firma colectiva de a dos
1		8	Arthur Andersen AG, en Zurich	Oficina auditora	Firma colectiva de a dos
3			Trachsler, Dr. Herbert, de Wetzikon ZH, en Küsnacht ZH	Vicepresidente	Firma colectiva de a dos
3		11	Lanter, Dr. Maree, de Lizern und Steinach, en Zürich	Miembro	Firma colectiva de a dos
3		5	Pfister, Philippe, de Trubsehachen und Rüschlikon, en Hünenach ZH	Miembro	Firma colectiva de a dos
4			Gallardo Ballart, Jorge, ciudadano español, en Barcelona (ES)	Presidente	Firma colectiva de a dos
4		6	Doel Castro, José Manuel, ciudadano español, en Barcelona (ES)	con firma autorizada	Firma colectiva de a dos
4			Parés Olivet, Jorge, ciudadano español, en Sant Just Desvern (ES)	con firma autorizada	Firma colectiva de a dos
4		6	Figueroa Carreras, Joan, ciudadano español, en Terrassa (ES)	con firma autorizada	Firma colectiva de a dos
4		12	Ribás Matinez, Juan, ciudadano español, en Barcelona (ES)	con firma autorizada	Firma colectiva de a dos
8		13m	DELOITTE & TOUCHE AG, en Zurich	Oficina auditora	Firma colectiva de a dos
10			Sanchiz Yrazu, Eduardo Javier, ciudadano español, en Barcelona (ES)	con firma autorizada	Firma colectiva de a dos
11			Frei, Sandro, de Chêne-Bougeries, en Vésenaz	Miembro	Firma colectiva de a dos
12			Salvat Filomeno, Jorge, ciudadano español, en Sant Joan Despí (ES)	con firma autorizada	Firma colectiva de a dos
	13		Deloitte AG, en Zurich	Oficina auditora	Firma colectiva de a dos

Zug, 24.02.2007 08:25 BUJ

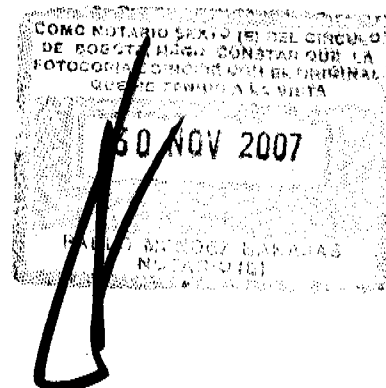
EXTRACTO AUTENTICADO

Zug, 24 de Febrero de 2007

OFICINA DE REGISTRO MERCANTIL ZUG

El presente extracto tomado del registro mercantil cantonal carece de toda validez sin la certificación original adjunta. El extracto contiene todas las inscripciones actualmente válidas para esta empresa, así como todas las cancelaciones válidas desde que el registro mercantil se lleva se lleva electrónicamente (1995) y tachadas hasta la fecha. A solicitud especial se puede expedir también un extracto, que sólo contenga todas las inscripciones válidas en la actualidad.

[Handwritten signature]



APOSTILLA

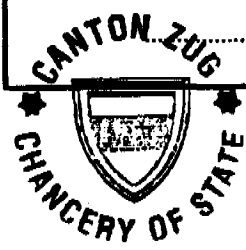
(Convention de la Haye du 5 October 1961)

- 1. País: Confederación Suiza / Cantón de Zug
Country: Swiss Confederation, Canton of Zug
El presente documento público/ This public document
- 2. ha sido firmado por Markus Spiess
has been signed by
- 3. quien actúa en calidad de Registrador
acting in the capacity of Registrar of Companies
- 4. lleva el sello/timbre del Registro Mercantil del Cantón de Zug
Register of Commerce of the Canton of Zug

Certificado / Certified

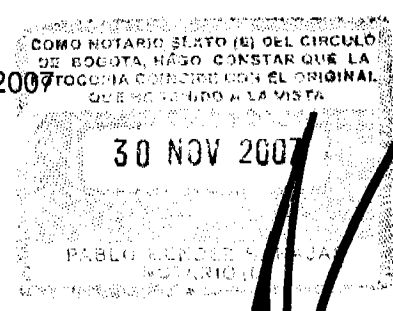
- 5. en / to 6301 Zug / 6301 Zug
- 6. el / the 28 de febrero de 2007
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Zug
by Chancery of State of the Canton of Zug
- 8. bajo el número /under Nr. 1755/07
- 9. timbre/sello/Stamp/seal
- 10. Firma/Signature

[Signature]



Rolf Iten

Bogotá, D. C., 28 de Noviembre de 2007

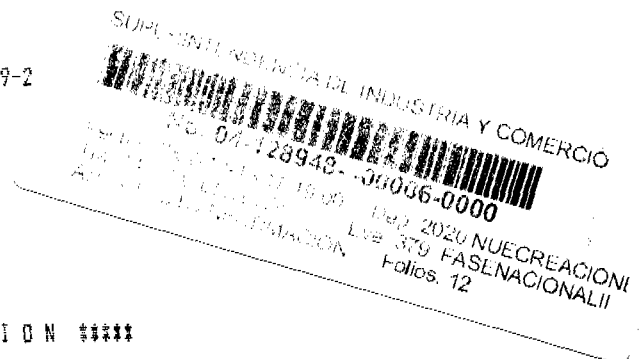


2007 NOV 29 P 12:00
OFFICE OF THE NOTARY
NOTARIADO
693999
Hernando Torres
AS FUNDACIONES IRREPLICADAS

[Signature]
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 99,200
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2007



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825361	03/12/2007	68,286,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

Colo 16250 - 845-003-6

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-128948

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **563** DE

FECHA **28 DE ABRIL DE 2006** EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **14 DE JULIO DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO **X**

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 January 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/04118 A2(51) International Patent Classification⁷: C07D 453/02

(21) International Application Number: PCT/EP00/06469

(22) International Filing Date: 7 July 2000 (07.07.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P 9901580 14 July 1999 (14.07.1999) ES(71) Applicant (for all designated States except US): **ALMI-RALL PRODESFARMA S.A.** [ES/ES]; General Mitre, 151, E-08022 Barcelona (ES).(74) Agent: **GOLDIN, Douglas, Michael; J.A. Kemp & Co.**, 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5EU (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

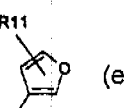
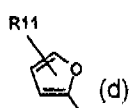
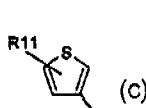
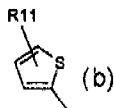
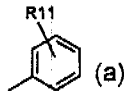
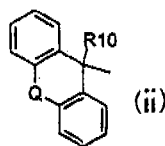
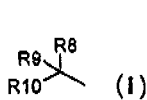
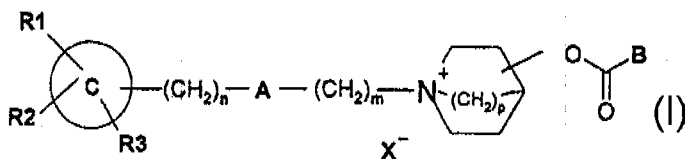
(75) Inventors/Applicants (for US only): **FERNANDEZ FORNER, Dolors** [ES/ES]; Roget de Flor, 221, 5^a-4^a, E-08025 Barcelona (ES). **PRAT QUIÑONES, Maria** [ES/ES]; Andrea Doria, 2, 1^a-1^a, E-08003 Barcelona (ES). **BUIL ALBERO, Maria Antonia** [ES/ES]; Calle Paris, 50, 1^a-4^a, E-08029 Barcelona (ES).

Published:

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME



4; A represents a $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}^6$, $-\text{CR}^6=\text{CH}-$, $-\text{CR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, SO_2 or NR^6 group, wherein R^6 and R^7 each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group, or R^6 and R^7 together form an alicyclic ring; n is an integer from 0 to 8; provided that when $n = 0$, A is not $-\text{CH}_2-$; p is an integer from 1 to 2 and the substitution in the azoniabicyclic ring may be in the 2,3 or 4 position including all possible configurations of the asymmetric carbons; B represents a group of formula (i) or (ii), wherein R^{10} represents a hydrogen atom, a hydroxy or methyl group; and R^8 and R^9 each independently represents formulae (a), (b), (c), (d) and wherein R^{11} represents a hydrogen or halogen atom, or a straight or branched lower alkyl group and Q represents a single bond, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$, and when (i) or (ii) contain a chiral centre they may represent either configuration; X represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid, which shows high affinity for muscarinic M_3 receptors (Hm3).

NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS
CONTAINING THE SAME

This invention relates to new therapeutically useful quinuclidine derivatives, to some processes for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

The novel structures according to the invention are antimuscarinic agents with a potent and long lasting effect. In particular, these compounds show high affinity for muscarinic M_3 receptors ($Hm3$).

In accordance with their nature as M_3 antagonists, the new compounds are suitable for treating the following diseases: respiratory disorders such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic bronchitis, bronchial hyperreactivity, asthma and rhinitis; urological disorders such as urinary incontinence, pollakiuria in neuripenia pollakiuria, neurogenic or unstable bladder, cystospasm and chronic cystitis; and gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome, spastic colitis, diverticulitis and peptic ulceration.

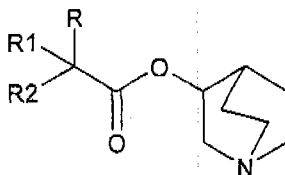
The compounds claimed are also useful for the treatment of the respiratory diseases detailed above in association with β_2 agonists, steroids, antiallergic drugs or phosphodiesterase IV inhibitors.

Compounds of the present invention may also be expected to have anti-tussive properties.

Depending on their nature the new compounds may be suitable for treating vagally induced sinus bradycardia.

Compounds with related structures have been described as anti-spasmodics and anti-cholinergic agents in several patents.

For example, in patent FR 2012964 are described quinuclidinol derivatives of the formula



azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

3(R)-(9-Methyl-9[H]-fluorene-9-carbonyloxy)-1-(3-phenylallyl)-1-azonia
bicyclo[2.2.2]octane; bromide

5 3(R)-(9-Methyl-9[H]-fluorene-9-carbonyloxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azo
niabicyclo[2.2.2]octane; bromide

1-(4-Phenylbutyl)-3(R)-(9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo
[2.2.2]octane; bromide

1-(2-Phenoxyethyl)-3(R)-(9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo
[2.2.2]octane; bromide

10 1-(3-Phenoxypropyl)-3(R)-(9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo
[2.2.2]octane; bromide

1-Phenethyl-3(R)-(9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]
octane; bromide

15 3(R)-(9-Hydroxy-9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

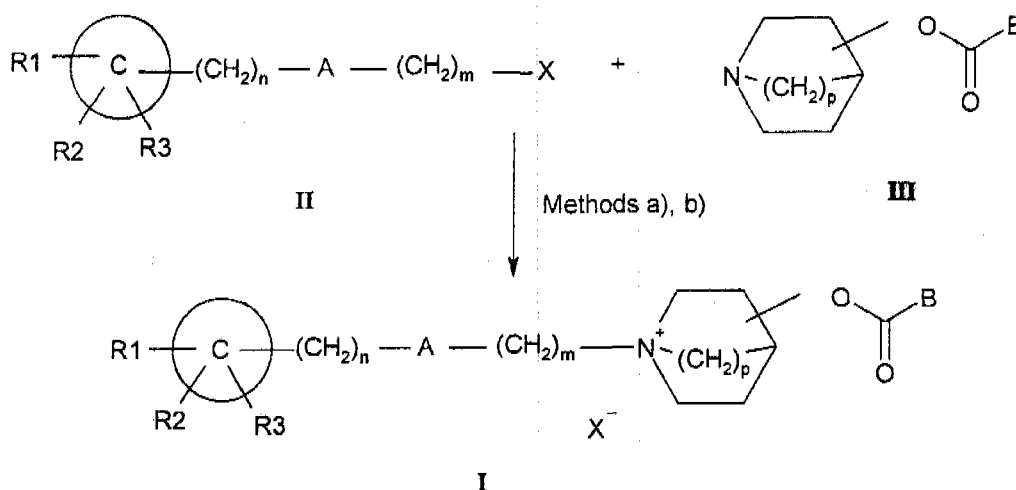
3(R)-(9-Hydroxy-9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-phenethyl-1-azoniabicy
clo[2.2.2]octane; bromide

3(R)-(9-Hydroxy-9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane; bromide

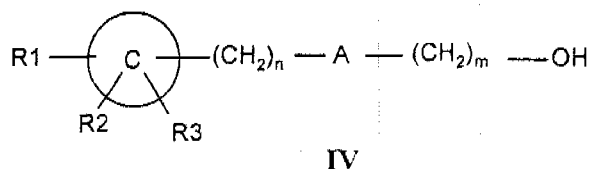
20 3(R)-(9-Methyl-9[H]-xanthene-9-carbonyloxy)-1-(3-phenoxy-propyl)-1-a
zonia-bicyclo[2.2.2]octane; bromide

The present invention also provides processes for preparing
compounds of formula (I).

25 The quaternary ammonium derivatives of general Formula I, may be
prepared by reaction of an alkylating agent of general Formula II
with compounds of general Formula III. In Formulas I, II and III, R¹,
R², R³, ©, A, X, B, n, m and p are as defined above.

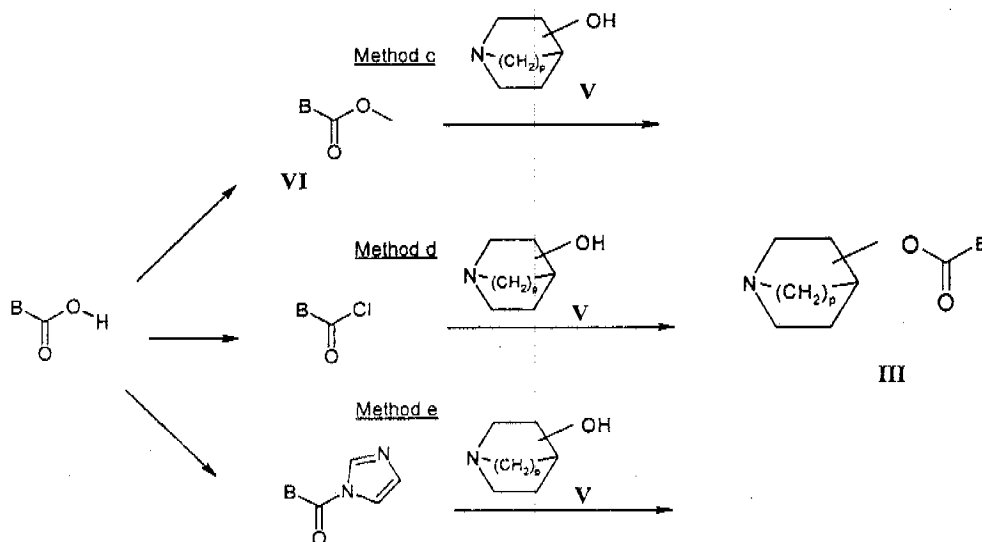


This alkylation reaction may be carried out by two different experimental procedures, a) and b) which are described below. In particular method b) provides a new experimental process, using solid phase extraction methodologies, that allows the parallel preparation of several compounds. Methods a) and b) are described in the experimental section. Compounds of general Formula II which are not commercially available have been prepared by synthesis according to standard methods. For example, compounds wherein $n = 0$ and $A = -O-$, $-S-$ or $-NR^6$, wherein R^6 is as defined above, were obtained by reaction of the corresponding aromatic derivative or its potassium salt with an alkylating agent of general formula $Y-(CH_2)_m-X$, wherein X may be a halogen and Y may be a halogen or a sulphonate ester. In other examples, compounds of general Formula II, where $n \geq 1$ were synthesised from the corresponding alcohol derivative of general Formula IV by known methods.

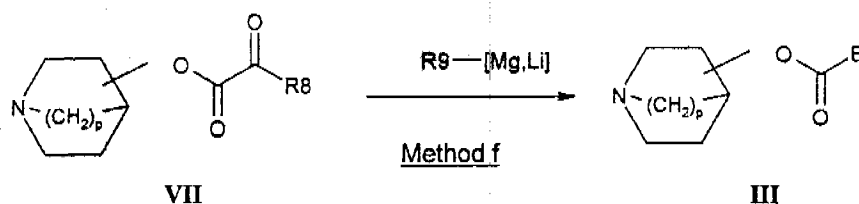


Compounds of general Formula III may be prepared by three

different methods c,d and e illustrated in the following scheme and detailed in the experimental section.



5 Some compounds of general formula III where B is a group of formula i), R^8 and R^9 are as described above and R^{10} is a hydroxy group, may also be prepared from the glyoxalate esters of general formula VII by reaction with the corresponding organometallic derivative.



10 Compounds of general formula VII may be prepared from the corresponding glyoxylic acids following the standard methods c, d and e described above and detailed in the experimental section. The glyoxalate derivatives of formula VII where R^8 is a 2-thienyl or 2-furyl group have not been described before.

15 The following compounds are examples of compounds of general formula III and VII which have not been described before:
9-Methyl-9[H]-fluorene-9-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)

192

-yl ester (intermediate I-1c);
9-Methyl-9[H]-xanthene-9-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)
-yl ester (intermediate I-1d);
2-Hydroxydithien-2-yl-acetic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl ester
5 (intermediate I-4a).
Oxothien-2-yl-acetic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl ester
(intermediate I-4b).
Oxothien-2-yl-acetic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)-yl ester
(intermediate I-4g).
10 Oxofuran-2-yl-acetic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)-yl ester
(intermediate I-4e).
2-Hydroxy-2,2-difuran-2-yl-acetic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)
-yl ester (intermediate I-4d).

Compounds of Formula V could be:

- 15 4-hydroxy-1-azabicyclo[2.2.1]heptane, described in WO150080
4-hydroxy-1-azabicyclo[2.2.2]octane, described in Grob, C.A. et.al.
Helv.Chim.Acta (1958), 41, 1184-1190
3(R)-hydroxy-1-azabicyclo[2.2.2]octane or 3(S)-hydroxy-1-
azabicyclo[2.2.2]octane, described in Ringdahl, R. Acta Pharm Suec.
20 (1979), 16, 281-283 and commercially available from CU Chemie
Uetikon GmbH.

The following examples are intended to illustrate, but not to limit, the experimental procedures that have been described above.

- 25 The structures of the prepared compounds were confirmed by ¹H-NMR and MS. The NMR were recorded using a Varian 300 MHz instrument and chemical shifts are expressed as parts per million (δ) from the internal reference tetramethyl silane. Their purity was determined by HPLC, using reverse phase chromatography on a Waters instrument, with values greater than 95% being obtained. Molecular ions were obtained
30 by electrospray ionization mass spectrometry on a Hewlett Packard instrument.

Method - a -

- 35 Example 20- Preparation of 3(R)-(2-Furan-2-yl-2-hydroxy-2-phenyl

acetoxymethyl-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, bromide.

200 mg of (Furan-2-yl)-hydroxy-phenylacetic acid 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3(R)-yl ester (0.6 mmol) were suspended in 4 ml of CH₃CN and 6 ml of CHCl₃. To this suspension were added 0.48 ml (3 mmol) of 3-phenoxypropyl bromide. After stirring for 72 h at room temperature in inert atmosphere, solvents were evaporated. Ether was added and the mixture stirred. The solid obtained was filtered and washed several times with ether. The yield was 0.27 g (83%) of title compound as a mixture of diastereomers.

¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1.50-2.20 (m, 6H), 2.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.20-3.60 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.25-6.35 (double dd, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.30-7.50 (m, 7H), 7.70 (m, 1H); MS [M-Br]⁺: 462; mp 166 °C.

Method - b -

Example 51 - Preparation of 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-di-thien-2-yl acetoxymethyl)-[3-(naphthalen-1-yloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane; trifluoroacetate

60 mg (0.17 mmols) of hydroxy-dithien-2-yl-acetic acid 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3(R)-yl ester were dissolved in 1 ml of dmsol. To this solution 188 mg (0.85 mmol) of 3-(naphthalen-1-yloxy)-propyl chloride were added. After stirring overnight at room temperature, the mixture was purified by solid phase extraction with a cation exchange Mega Bond Elut cartridge, previously conditioned at pH = 7.5 with 0.1 M NaH₂PO₄ buffer. The reaction mixture was applied to the cartridge and washed first with 2 ml of DMSO and then three times with 5 ml of CH₃CN, rinsing away all starting materials. The ammonium derivative was eluted with 5 ml of 0.03 M TFA solution in CH₃CN:CHCl₃ (2:1). This solution was neutralized with 300 mg of poly(4-vinylpyridine), filtered and evaporated to dryness.

The yield was 17 mg (15%) of title compound. ¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1.7 - 2.1 (m, 4H), 2.2 - 2.4 (m, 3H), 3.2 - 3.6 (m, 7H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m 3H), 7.2 (m, 2H), 7.4 - 7.6 (m, 7H), 7.85 (d, 1H), 8.2 (d, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 534.

Method - c -

Methyl ester derivatives of general Formula VI were prepared by standard methods of esterification from the corresponding carboxylic acid or following the procedures described in examples I-1e, I-1f and I-1g or according to procedures described in literature: FR 2012964; Larsson. L et al. Acta Pharm. Suec. (1974), 11(3), 304-308; Nyberg, K. et.al. Acta Chem.Scand. (1970), 24, 1590-1596; and Cohen, V.I. et.al. J.Pharm.Sciences (1992), 81, 326-329.

Example I-1a- Preparation of (Furan-2-yl)hydroxyphenylacetic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)-yl ester.

3.24 g (0.014 mols) of (Furan-2-yl)-hydroxy-phenylacetic acid methyl ester were dissolved in 85 ml of toluene. To this solution were added 2.08 g (0.016 mols) of 3-(R)-hydroxy-1-azabicyclo[2.2.2]octane and 0.224 g (5.6 mmols) of HNa (60% dispersion in mineral oil). The mixture was refluxed with continuous removal of distillate and when necessary replacement with fresh toluene for 1.5 hours. The cooled mixture was extracted with 2N HCl acid, the aqueous layer washed with ethyl acetate, basified with K₂CO₃ and extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated. The oil obtained (3.47 g) crystallised after cooling at room temperature. This solid was suspended in hexane and filtered. The yield was 2.5 g (54%) of a mixture of diastereoisomers, mp: 140-142 °C; GC/MS [M]⁺: 327;

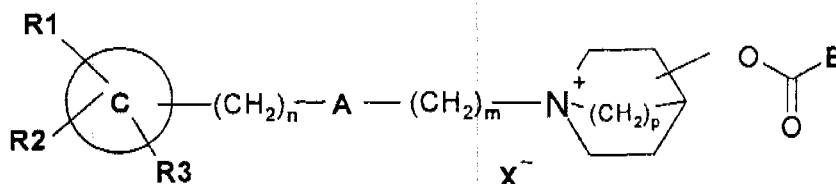
¹H- NMR (CDCl₃): δ 1.20-1.70 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.45-2.80 (m, 5H), 3.10-3.30 (m, 1H), 4.8 (bs, OH), 4.90-5.0 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.60-7.70 (m, 2H).

After four crystallizations of 0.5 g of this mixture from boiling acetonitrile, 0.110 g of a pure diastereomer(1) were obtained.

From the mother liquors of crystallization was obtained the other diastereomer (2). (*:configuration not assigned). Diastereomer 1 was hydrolysed to yield (+)-2-hydroxy-2-phenyl-2-furan-2-ylacetic acid as a pure enantiomer, $[\alpha]^{25}_D = +5.6$ (c=2, EtOH). Diastereomer 2 was hydrolysed to yield (-)-2-hydroxy-2-phenyl-2-furan-2-ylacetic acid as a pure enantiomer, $[\alpha]^{25}_D = -5.7$ (c=2, EtOH).

CLAIMS

1. A compound according to formula (I)



(I)

5 wherein:

© is a phenyl ring, a C₄ to C₆ heteroaromatic compound containing one or more heteroatoms or a naphthalenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl or biphenyl group;

10 R¹, R² and R³ each independently represent a hydrogen atom or halogen atom, or a hydroxy group, or a phenyl, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ or -CF₃ group, or a straight or branched lower alkyl group which may optionally be substituted, for example, with a hydroxy or alkoxy group, wherein R⁴ and R⁵ each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or together
15 form an alicyclic ring; or R¹ and R² together form an aromatic, alicyclic or heterocyclic ring,

n is an integer from 0 to 4;

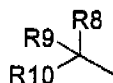
A represents a -CH₂-, -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, -CR⁶R⁷-, -CO-, -O-, -S-,
20 -S(O)-, SO₂ or -NR⁶- group, wherein R⁶ and R⁷ each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or R⁶ and R⁷ together form an alicyclic ring;

m is an integer from 0 to 8; provided that when m = 0, A is not -CH₂-;

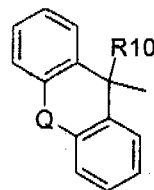
p is an integer from 1 to 2 and the substitution in the azoniabicyclic ring may be in the 2, 3 or 4 position including all possible
25 configurations of the asymmetric carbons;

B represents a group of formula i) or ii):

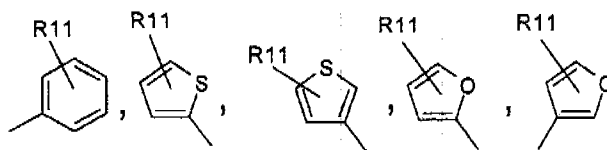
i)



ii)



wherein R^{10} represents a hydrogen atom, a hydroxy or methyl group; and R^8 and R^9 each independently represent



wherein R^{11} represents a hydrogen or halogen atom or a straight or branched lower alkyl group and Q represents a single bond, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$; and X represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid.

2. A compound according to claim 1, wherein any alkyl group present as R^1 to R^7 or R^{11} contains from 1 to 4 carbon atoms.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein $p=2$.

4. A compound according to any one of the preceding claims wherein © represents a phenyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, biphenyl, naphthalenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, benzo[1,3]dioxolyl, imidazolyl or benzothiazolyl group.

5. A compound according to claim 4, wherein © represents a phenyl, pyrrolyl or thienyl group.

6. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 , R^2 and R^3 each independently represent a hydrogen or halogen atom or a hydroxy, methyl, tert-butyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, 3-hydroxypropyl, $-\text{OMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHCOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOMe}$ or $-\text{CF}_3$ group.

7. A compound according to claim 6 wherein R^1 , R^2 and R^3 each independently represent a hydrogen or halogen atom or a hydroxy group.

28. A compound according to claim 27, wherein R⁸ is a 2-thienyl or 2-furyl group.

29. A compound according to claim 27 which is
Oxothien-2-yl-acetic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl ester;
5 Oxothien-2-yl-acetic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)-yl ester; or
Oxofuran-2-yl-acetic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)-yl ester.

30. Use of a compound according to any one of claims 24 to 29
in a process for producing a compound of formula (I) as defined in
any one of claims 1 to 20.

10 31. A pharmaceutical composition comprising a compound
according to any one of claims 1 to 21 in admixture with a
pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

32. A compound according to any one of claims 1 to 21, or a
pharmaceutical composition according to claim 31 for use in a method
15 of treatment of the human or animal body by therapy.

33. Use of a compound according to any one of claims 1 to 21,
or a pharmaceutical composition according to claim 31 for the
manufacture of a medicament for use in the treatment of respiratory,
urinary or gastrointestinal disease.

20 34. Use of a compound according to any one of claims 1 to 21
or a pharmaceutical composition according to claim 31 for the
manufacture of a medicament for use in the treatment of COPD,
chronic bronchitis, asthma and rhinitis.

25 35. A method for treating respiratory, urinary and/or
gastrointestinal disease which method comprises administering to a
human or animal patient in need of such treatment an effective
amount of a compound according to any one of claims 1 to 21 or of a
pharmaceutical composition according to claim 31.

197

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 12/03/2008

175 Abogado
EMILIO FERRERO
Apoderado

ASUNTO Radicación 04128948
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 430
 Oficio 4718
 Folios 204

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP2003/006708
Fecha de Presentación Internal. 15/01/2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

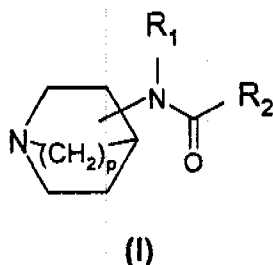
- 1.1. Descripción: Folios: 87 a 135
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 136 a 145
- 1.3. Prioridad: Fecha: 2/07/2002, país: ES y número: P 200201539

2. Objeto de la invención

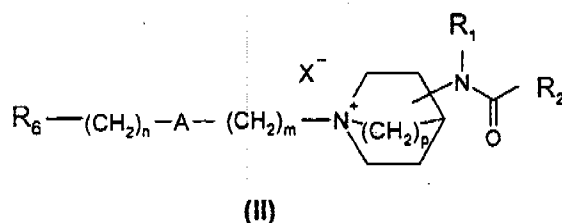
- Título de la solicitud: **NUEVOS DERIVADOS E QUINUCLIDINA-AMIDA.**
Número de folio: 1

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en nuevos derivados de quinuclidina-amida de fórmula (I) terapéuticamente útiles como antimuscarínicos.

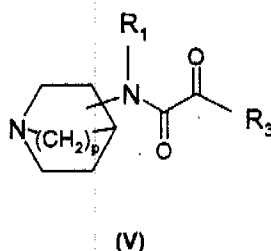
Reivindicaciones 1 - 20: Compuesto de fórmula (I)



Reivindicaciones 2 - 20: Sal de amonio cuaternario de fórmula (II).



Reivindicación 21: Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar con uno de fórmula (V) con el derivado organometálico correspondiente R_4 [Mg, Li].



Reivindicación 22: Compuesto de fórmula (V)

Reivindicación 23: Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) reaccionando un compuesto de fórmula (I) con un agente alquilante.

Reivindicación 24: Composición que comprende uno de los compuestos reivindicados y un vehículo o diluyente.

Reivindicación 25: Compuesto para el tratamiento de una enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3.

Reivindicaciones 26 - 27: Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento o para tratamiento de un estado patológico.

Reivindicaciones 28 - 29: Métodos de tratamiento.

Reivindicaciones 30-31: Combinaciones de productos así:

1. Un compuesto reivindicado (1-20)
2. Un compuesto para un trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal o un agonista β_2 , esteroide, antialérgico, inhibidor de la fosfodiesterasa IV y/o antagonista del leucotrieno D4.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos antimuscarínicos útiles para trastornos respiratorios tales como: obstrucción

200

pulmonar crónica, bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos y rinitis; trastornos urológicos, gastrointestinales y cardiovasculares.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona nuevos agentes antimuscarínicos con alta afinidad por los receptores muscarínicos M3, con efecto potente y de larga duración.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): C07D 453/02

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- Se requiere al solicitante incluir en su capítulo descriptivo las estructuras químicas de los compuestos individuales particulares de fórmula (I) que se desean proteger (folio 95-99, folios 116 y sgtes.).
- Se muestra que algunos de los compuestos tienen altas afinidades por los receptores muscarínicos M3 con Cl_{50} inferior a 60 nM (folio 114) y se afirma que poseen alta potencia y prolongada duración de acción (folio 115). Pero no se presentan resultados comparativos que evidencien las ventajas o el salto tecnológico de los compuestos con respecto al estado de la técnica.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Una vez revisado el capítulo reivindicatorio esta dependencia encuentra:

- El solicitante no es claro cuando incluye en sus reivindicaciones los compuestos: **"sales farmacéuticamente aceptables"**. Al realizar la lectura del capítulo reivindicatorio, se encuentra que las frases resultan imprecisas, dado que no especifican con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dichos términos por lo tanto no se aceptan tal como aparecen.
- Reivindicación 25: Se reivindica un Compuesto por su posterior uso para el tratamiento de una enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3 por lo tanto no se acepta.
- Reivindicaciones 30-31: No se aceptan pues las combinaciones reivindicadas no son claras al indicar con que compuesto para trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal, agonista β_2 , esteroide, antialérgico, inhibidor de la fosfodiesterasa IV y/o antagonista del leucotrieno D4 se está combinando el compuesto reivindicado en las reivindicaciones 1 a 20 para lograr la combinación de tal forma que se estaría abarcando para estas combinaciones toda la gama de la farmacología existente.

El objeto de la solicitud no es claro e incumple así mismo con el requisito de concisión, dadas las observaciones esbozadas en los numerales precedentes. En este sentido se requiere al interesado para que realice las modificaciones correspondientes a fin de subsanar las no conformidades encontradas por este Despacho.

- ### 4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)) (según causal)
- Reivindicaciones 28 – 29: Se refieren a métodos de tratamiento por lo tanto no se acepta según la legislación vigente.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Reivindicaciones 26 - 27: Se refieren a usos de un compuesto para la fabricación de un medicamento o para tratamiento de un estado patológico por lo tanto no se aceptan según la legislación vigente.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 2/07/2002

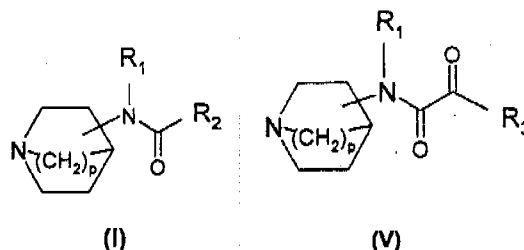
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	WO 01/04118	NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME	18/01/2001

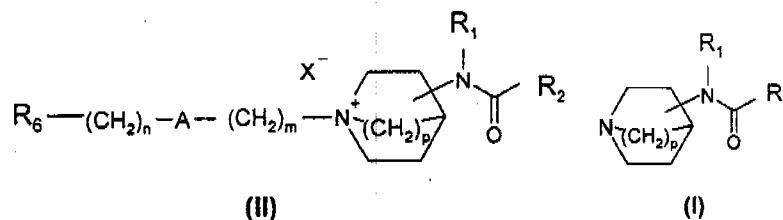
7. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

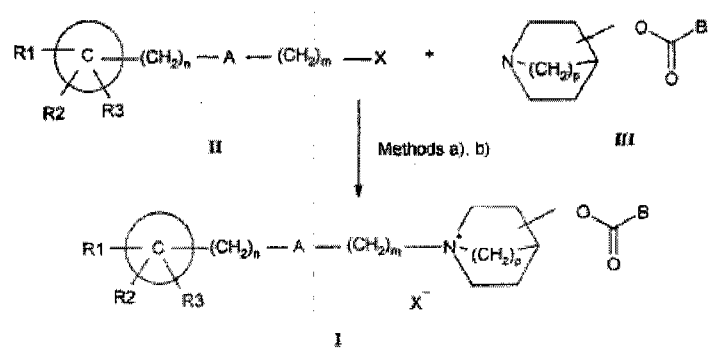
Reivindicación 21: Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con el derivado organometálico correspondiente R₄[Mg, Li].



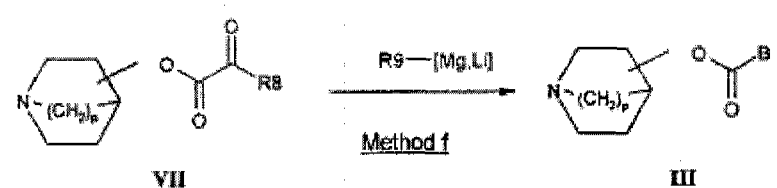
Reivindicación 23: Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) reaccionando un compuesto de fórmula (I) con un agente alquilante.



D1 enseña (ver folio 189) procedimientos de preparación de la fórmula (I) por reacción de un agente alquilante de fórmula II.



D1 enseña (ver folio 191) procedimientos de preparación de la fórmula (III) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con el derivado organometálico correspondiente R9-[Mg, Li].



Así las cosas los procedimientos de la reivindicación 21 y de la reivindicación 23 se superponen con los reivindicados en el documento D₁, los cuales de la misma forma se realizaron mediante agentes alquilantes y mediante derivados organometálicos por lo tanto no son novedosos, pues ya se conocían en el estado de la técnica (ver folios 190-191).

De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 21 y 23 no son nuevas.

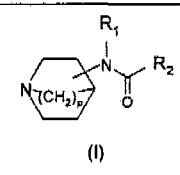
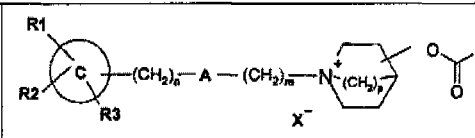
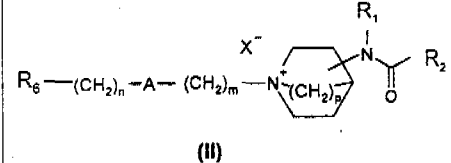
7.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica (de 1 – 20, 24) un compuesto de fórmula general I y II y su composición farmacéutica:

Dicho compuesto se ve afectado por el siguiente documento más cercano del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña Compuestos de fórmula I derivados de quinuclidinas, algunos procesos de preparación y composiciones farmacéuticas las cuales son agentes antimuscarínicos con potente efecto de larga duración. (Ver folios: 187-197).

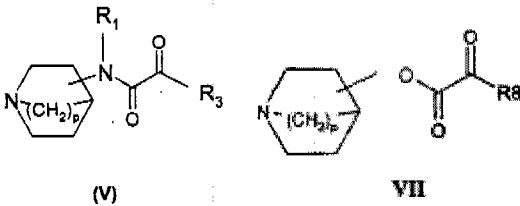
TABLA 1

SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D ₁)		Comparación
(I)		(1)		
				

A	-CH ₂ -, -CH=CR', -CR'=CH-, CR'R''-, .C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O) ₂ y NR'-		-CH ₂ -, -CH=CR ⁶ -, -CR ⁶ =CH-, CR ⁶ R ⁷ -, .C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O) ₂ y NR ⁶ -	Equivalente
R ₆	Naftalenilo, 5,6,7,8 – tetrahidronaftalenilo, heteroaril, fenilo	C	Compuesto heteroaromático, naftalenil, 5,6,7,8 – tetrahidronaftalenil o bifenil	Equivalente
R ₂	i) ii)	B	(I) (ii)	Equivalente

La única **diferencia con D₁** es que esta solicitud **posee un sustituyente adicional R₁ con un N en vez de un O** para ambas estructuras pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja que otorgue un salto tecnológico ventajoso excepcional.

De la misma forma **la composición reivindicada** bajo los parámetros de la reivindicación 24 no es inventiva ya que utiliza compuestos y vehículos que no son inventivos (ver folio 197 reivindicación 31 en D₁) y el compuesto (V) no es inventivo ya que se superpone con el compuesto (VII) de D₁ con la única diferencia de tener un **N en vez de un O más un radical adicional R₁**.



De esta forma no puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada porque la descripción no presenta datos en tal sentido.

De esta forma el Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada no puede definirse y los compuestos, composiciones y procedimientos reivindicados se consideran tan solo una alternativa, sin algún salto tecnológico que lo haga superior a **lo previamente conocido**.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio el diseño de este tipo de compuestos, composiciones y procedimientos para un experto en la materia.

8 Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME	1 – 20, 22, 24 21, 23	NIVEL INVENTIVO NOVEDAD

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

04 ABR 2008

CONCEPTO TÉCNICO
No. 663

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202087