



No. 12-002313- -00002-0000

Fecha: 2012-07-16 10:14:21

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 400 OPOSIOBSERVTER

Folios: 33

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: 12 002.313

Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V

Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ

Título de la Nueva Creación: TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Gaceta: 643

2. Datos del Opositor

☐

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

SYNTHESIS S.A.S.

Nombre o denominación /Razón social completa

LUIS PALACIOS ARAGON

Nombre del representante legal

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

Número 860000760-1 _____

Dirección. CRA 44 20C 73 _____ Ciudad BOGOTA

Teléfono 3692222 Fax: _____ Correo electrónico _____

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

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISaura

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica
negocios@optimum-co.com

No. Fax
(571)6121979

Número telefónico
(571)2131213

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

4. Fundamentos de la oposición

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

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

Prórroga:

SI

☐

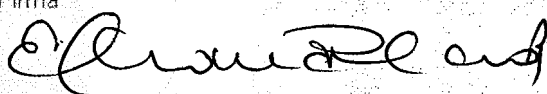
NO

☐

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 42 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	Firma
ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ	
CC: 51.975.664	Tarjeta Profesional: 83823

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

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0061407
		Bogotá D.C., Junio 20 de 2012 - 15:54:46

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

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408380781	19/06/2012	1.260.000.00

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-002313- -00002-0000
Fecha: 2012-07-16 10:14:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 33

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

Referencia : Expediente N° 12 002.313
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES"
Solicitante : JANSSEN PHARMACEUTICA N.V
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

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 **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Bogotá, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "**TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES**", cuyo titular es **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, 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 metformina. 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 6 de enero de 2012, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20100830479 del 2010-07-06, y US20090223881P del 2009-07-08; 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 WO2011005811 del 2011-01-13.

2.2. La solicitud colombiana 12 002.313 objeto de la presente oposición, se refiere a la coterapia y los métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa tales como la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome X; dicho método comprende administrar a un sujeto con necesidad de esta una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y (b) un compuesto de la Fórmula (I). La presente invención se dirige, además, a las composiciones farmacéuticas para la coterapia de los trastornos relacionados con la glucosa.

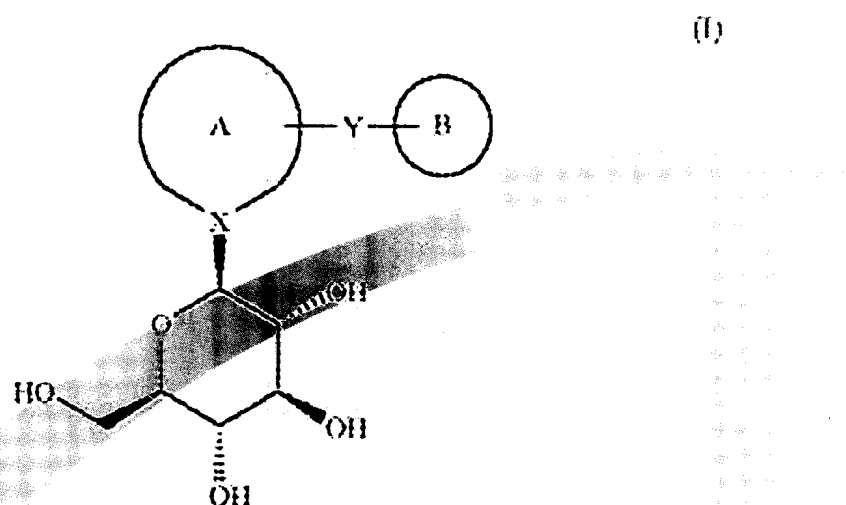
2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, 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 (...) d) 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 al uso y a un método 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: US2005233988 publicada el 20 de octubre de 2005.

2.5. Ahora bien, además que la presente comprende un método que no es patentable en Colombia, lo comprendido tampoco es novedoso. En efecto, la anterioridad D1 revela un compuesto de la fórmula I:



donde el anillo A y B del anillo son: (1) el anillo A es un anillo insaturado opcionalmente sustituido heterocíclico monocíclico, y el anillo B es un anillo insaturado opcionalmente sustituido heterocíclico monocíclico, un anillo insaturado opcionalmente sustituido heterobicíclico fundida, o un benceno opcionalmente sustituido anillo, (2) el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y el anillo B es un anillo insaturado opcionalmente sustituido heterocíclico monocíclico o un anillo insaturado opcionalmente sustituido heterobicíclico condensado, o (3) el anillo A es un opcionalmente



sustituido heterobíciclico condensado insaturado B en el anillo, y el anillo son independientemente un anillo insaturado opcionalmente sustituido heterocíclico monocíclico, un anillo insaturado opcionalmente sustituido heterobíciclico fundida, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; y es $-(CH_2)_n$ (n es 1 ó 2); una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo. Particularmente, D1 describe en los párrafos (0009); (0013); (0133) a (0113); (0137); (0151); (0153) a (0151); compuestos 70, 81, 84, 151, 155, 201 a 203, 205, 206 y 215, compuestos reivindicados de fórmula (I) como inhibidores de SGL T para uso en el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados con la diabetes. En este caso, la Canagliflozina se ejemplifica como uno de los mismos. Los compuestos descritos en D1 pueden ser opcionalmente en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como compuestos de biguanida (metformina). Las dosificaciones para la SGL T inhibidores están entre 0.1 y 50 mg / kg / día, que corresponde a aproximadamente 7 a 3500 mg para un sujeto humano con un peso medio de 70 kg. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no comprende altura inventiva, pues lo revelado, la coterapia y los métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con la glucosa tales como la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome X, que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende (a) una biguanida y (b) Canagliflozina, se deriva evidentemente del estado de la técnica.

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 12 002.313 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:

2.8.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 6 de julio de 2010, a partir del documento D1 en combinación con el conocimiento medio de una persona versada en la materia, puede llegar de manera evidente a una coterapia que comprende (a) una biguamida y (b) Canagliflozina, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. 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 el método terapéutico 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 los

usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. 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.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada ***“TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES”***, cuyo titular es JANSSEN PHARMACEUTICA N.V, 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: US2005233988 publicada el 20 de octubre de 2005.

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 **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: US2005233988 publicada el 20 de octubre de 2005.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

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.

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

ANEXO



US 20050233988A1

(19) United States

(12) Patent Application Publication
Nomura et al.

(10) Pub. No.: US 2005/0233988 A1

(43) Pub. Date: Oct. 20, 2005

(54) NOVEL COMPOUNDS

(57) ABSTRACT

A compound of the formula:

(75) Inventors: Sumihiro Nomura, Kawaguchi-shi
(JP); Eiji Kawanishi, Kitamoto-shi
(JP); Kiyohiro Ueta, Wako-shi (JP)

Correspondence Address
BIRCH STEWART KOLASCH & BIRCH
PO BOX 747
FALLS CHURCH, VA 22040-0747 (US)

(73) Assignee: Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Osaka (JP)

(21) Appl. No.: 11/045,446

(22) Filed: Jan. 31, 2005

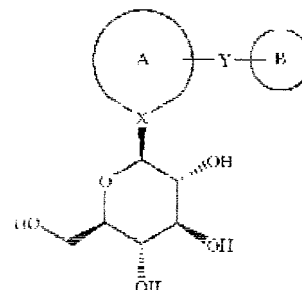
Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in-part of application No. PCT/JP04/
11312, filed on Jul. 30, 2004.

(60) Provisional application No. 60/491,534, filed on Aug.
1, 2003.

Publication Classification

(51) Int. Cl.⁷ C07H 19/048; A61K 31/7072
(52) U.S. Cl. 514/43; 536/28.1



wherein Ring A and Ring B are: (1) Ring A is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, and Ring B is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or an optionally substituted benzene ring, (2) Ring A is an optionally substituted benzene ring, and Ring B is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring or an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or (3) Ring A is an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, and Ring B are independently an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or an optionally substituted benzene ring; X is a carbon atom or a nitrogen atom; Y is $-(CH_2)_n-$ (n is 1 or 2);

a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

NOVEL COMPOUNDS

TECHNICAL FIELD

BACKGROUND: The present invention relates to a novel compound having an inhibitory activity against sodium-dependent glucose transporter (SGLT) being present in the intestine or kidney.

BACKGROUND ART

[0002] Diet therapy and exercise therapy are essential in the treatment of diabetes mellitus. When these therapies do not sufficiently control the conditions of patients, usually an oral antidiabetic agent is additionally used for the treatment of diabetes. At the present, there have been used as an antidiabetic agent biguanide compounds, sulfonylurea compounds, insulin resistance improving agents and α -glucosidase inhibitors. However, these antidiabetic agents have various side effects. For example, biguanide compounds cause lactic acidosis, sulfonylurea compounds cause significant hypoglycemia, insulin resistance improving agents cause edema and heart failure, and α -glucosidase inhibitors cause abdominal bloating and diarrhea. Under such circumstances, it has been desired to develop novel drugs for treatment of diabetes mellitus having no such side effects.

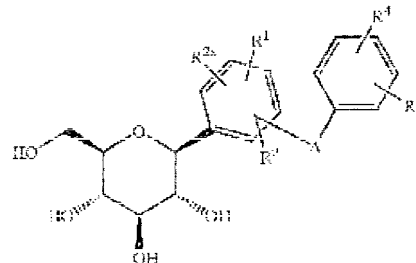
[0003] Recently, it has been reported that hypoglycemia participates in the onset and progressive impairment of diabetes mellitus, i.e., glucose orderly decay. Namely, chronic hyperglycemia leads to decrease of insulin secretion and further to decrease of insulin sensitivity, as a result, the blood glucose concentration is increased so that diabetes mellitus is self-exacerbated [cf., *Diabetologia*, vol. 28, p. 119 (1985), *Diabetes Care*, vol. 13, p. 116 (1990), etc.]. Therefore, by treating hyperglycemia, the aforementioned self-exacerbating cycle is interrupted so that the prophylaxis or treatment of diabetes mellitus is made possible.

[0004] As one of the methods for treating diabetes mellitus, it is considered to excrete an excess amount of glucose directly into urine so that the blood glucose concentration is normalized. For example, by inhibiting sodium-dependent glucose transporter being present at the proximal convoluted tubule of kidney, the re-absorption of glucose at the kidney is inhibited, by which the excretion of glucose into urine is promoted so that the blood glucose level is decreased. In fact, it is confirmed that by continuous subcutaneous administration of phlorizin having SGLT inhibitory activity to diabetic animal models, hyperglycemia is normalized and the blood glucose level thereof can be kept normal for a long time so that the insulin secretion and insulin resistance are improved (cf., *Journal of Clinical Investigation*, vol. 79, p. 1510 (1987); *ibid.*, vol. 80, p. 1037 (1987); *ibid.*, vol. 81, p. 561 (1991), etc.).

[0045] In addition, by treating diabetic animal models with SGLT inhibitory agents for a long time, insulin secretion response and insulin sensitivity of the animals are improved without incurring any adverse effects on the kidney or imbalance in blood levels of electrolytes, and as a result the onset and progress of diabetic nephropathy and diabetic neuropathy are prevented [cf. Journal of Medicinal Chemistry, vol. 42, p. 5311 (1999); British Journal of Pharmacology, vol. 132, p. 378 (2001); Jena, Shinkwa, Masumoto, Oku, Nawano, Fujita, Saito, Ando, J. Med. Sci., in press (2005), etc.]

[0096] From the above, SGLT inhibitors may be expected to improve insulin secretion and insulin resistance by decreasing the blood glucose level in diabetic patients and further prevent the onset and progress of diabetes mellitus and diabetic complications.

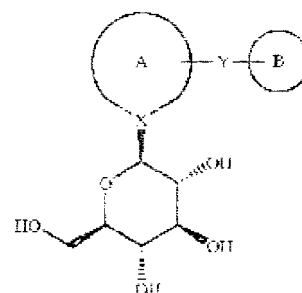
[0007] WO 01/27128 discloses an aryl C-glycoside compound having the following structure.



[0008] This compound is disclosed to be useful in the prophylaxis or treatment of diabetes mellitus, etc., as an SGLT inhibitor.

DISCLOSURE OF INVENTION

[0009] The present invention relates to a compound of the following formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof:



[0010] wherein Ring A and Ring B are one of the following: (1) Ring A is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, and Ring B is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or an optionally substituted benzene ring, (2) Ring A is an optionally substituted benzene ring, and Ring B is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, or an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring wherein Y is linked to the heterocyclic ring of the fused heterobicyclic ring, or (3) Ring A is an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, wherein the sugar moiety X-(sugar) and the moiety —Y-(Ring B) are both on the same heterocyclic ring of the fused heterobicyclic ring, and Ring B is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or an optionally substituted benzene ring.

[0011] X is a carbon atom or a nitrogen atom; and

[0012] Y is $(CH_2)_n$ (wherein n is 1 or 2).

[0013] The compound of the formula 1 exhibits an inhibitory activity against sodium-dependent glucose transporter being present in the intestine and the kidney of mammalian species, and is useful in the treatment of diabetes mellitus or diabetic complications such as diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, obesity, and delayed wound healing.

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

[0014] Hereinafter, the present compound (1) is illustrated in more detail.

[0015] The definitions for each term used in the description of the present invention are listed below.

[0016] The term "halogen atom" or "halo" means chlorine, bromine, fluorine and iodine, and chlorine and fluorine are preferable.

[0017] The term "alkyl group" means a straight or branched saturated monovalent hydrocarbon chain having 1 to 12 carbon atoms. The straight chain or branched chain alkyl group having 1 to 6 carbon atoms is preferable, and the straight chain or branched chain alkyl group having 1 to 4 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, t-butyl group, isobutyl group, pentyl group, hexyl group, isohexyl group, heptyl group, 4,4-dimethylpentyl group, octyl group, 2,2,4-trimethylpentyl group, nonyl group, decyl group, and various branched chain isomers thereof. Further, the alkyl group may optionally and independently be substituted by 1 to 4 substituents as listed below, if necessary.

[0018] The term "alkylene group" or "alkylene" means a straight or branched divalent saturated hydrocarbon chain having 1 to 12 carbon atoms. The straight chain or branched chain alkylene group having 1 to 6 carbon atoms is preferable, and the straight chain or branched chain alkylene group having 1 to 4 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are methylene group, ethylene group, propylene group, trimethylene group, etc. If necessary, the alkylene group may optionally be substituted in the same manner as the above-mentioned "alkyl group".

[0019] Where alkylene groups as defined above attach at two different carbon atoms of the benzene ring, they form an annulated five, six or seven membered carbocycle together with the carbon atoms to which they are attached, and may optionally be substituted by one or more substituents defined below.

[0020] The term "alkenyl group" means a straight or branched monovalent hydrocarbon chain having 2 to 12 carbon atoms and having at least one double bond. Preferable alkenyl group is a straight chain or branched chain alkenyl group having 2 to 6 carbon atoms, and the straight chain or branched chain alkenyl group having 2 to 4 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are vinyl group, 2-propenyl group, 3-butenyl group, 2-butenyl group, 4-pentenyl group, 3-pentenyl group, 2-hexenyl group, 3-hexenyl group, 2-heptenyl group, 3-heptenyl group, 4-heptenyl group, 3-octenyl group, 3-nonenyl group, 4-decenyl group,

3-undecenyl group, 4-dodecenyl group, 4,8,12-tetradecatrienyl group, etc. The alkenyl group may optionally and independently be substituted by 1 to 4 substituents as mentioned below, if necessary.

[0021] The term "alkenylene group" means a straight or branched divalent hydrocarbon chain having 2 to 12 carbon atoms and having at least one double bond. The straight chain or branched chain alkenylene group having 2 to 6 carbon atoms is preferable, and the straight chain or branched chain alkenylene group having 2 to 4 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are vinylenegroup, propenylenegroup, butadienylenegroup, etc. If necessary, the alkenylene group may optionally be substituted by 1 to 4 substituents as mentioned below, if necessary.

[0022] Where alkenylene groups as defined above attach at two different carbon atoms of the benzene ring, they form an annulated five, six or seven membered carbocycle (e.g., a fused benzene ring) together with the carbon atoms to which they are attached, and may optionally be substituted by one or more substituents defined below.

[0023] The term "alkynyl group" means a straight or branched monovalent hydrocarbon chain having at least one triple bond. The preferable alkynyl group is a straight chain or branched chain alkynyl group having 2 to 6 carbon atoms, and the straight chain or branched chain alkynyl group having 2 to 4 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are 2-propynyl group, 3-butyryl group, 2-butyryl group, 4-pentyryl group, 3-pentyryl group, 2-hexyryl group, 3-hexyryl group, 2-heptyryl group, 3-heptyryl group, 4-heptyryl group, 3-octyryl group, 3-nonyryl group, 4-decyryl group, 3-undecyryl group, 4-dodecyryl group, etc. The alkynyl group may optionally and independently be substituted by 1 to 4 substituents as mentioned below, if necessary.

[0024] The term "cycloalkyl group" means a monocyclic or bicyclic monovalent saturated hydrocarbon ring having 3 to 12 carbon atoms, and the monocyclic saturated hydrocarbon group having 3 to 7 carbon atoms is more preferable. Examples thereof are a monocyclic alkyl group and a bicyclic alkyl group such as cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group, cyclooctyl group, cyclodecyl group, etc. These groups may optionally and independently be substituted by 1 to 4 substituents as mentioned below, if necessary. The cycloalkyl group may optionally be condensed with a saturated hydrocarbon ring or an unsaturated hydrocarbon ring (said saturated hydrocarbon ring and unsaturated hydrocarbon ring may optionally contain an oxygen atom, a nitrogen atom, a sulfur atom, SO or SO₂ within the ring, if necessary), and the condensed saturated hydrocarbon ring and the condensed unsaturated hydrocarbon ring may be optionally and independently be substituted by 1 to 4 substituents as mentioned below.

[0025] The term "cycloalkyldiene group" means a monocyclic or bicyclic divalent saturated hydrocarbon ring having 3 to 12 carbon atoms, and the monocyclic saturated hydrocarbon group having 3 to 6 carbon atoms is preferable. Examples thereof are a monocyclic alkyldiene group and a bicyclic alkyldiene group such as cyclopropyldiene group, cyclobutyldiene group, cyclopentyldiene group, cyclohexyldiene group, etc. These groups may optionally and independently be substituted by 1 to 4 substituents as mentioned

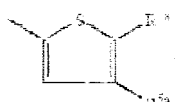
group, an ethyleneoxy group, or a mono- or di-alkylamino group; or a heterocyclyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, an alkyl group, a haloalkyl group, an alkoxy group or a haloalkoxy group.

[0092] More preferred is a compound wherein R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , and R^{5b} are each independently a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a prenyl group.

[0093] R^{1*} and R^{2*} are each independently a hydrogen atom; a halogen atom; a lower alkyl group; a halo-lower alkyl group; a phenyl-lower alkyl group; a phenyl group optionally substituted by a halogen atom; a cyano group; a lower alkyl group; a halo-lower alkyl group; a lower alkoxy group; a halo-lower alkoxy group; a methylenedioxy group; an ethylenedioxy group; a mono- or di-lower alkylamino group; a carbamoyl group; or a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group; or a heterocyclyl group optionally substituted by a halogen atom; a cyano group; a lower alkyl group; a lower alkoxy group; a carbamoyl group; or a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group; or R^{1*} and R^{2*} are bonded to each other at the terminals thereof to form a lower alkylene group; and

[0094] R^1 , R^{2a} , R^{2b} and R^{2c} are each independently a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a halo-lower alkoxy group.

[0095] Further preferred is a compound in which Ring A is

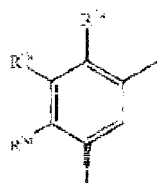


[0096] wherein R⁴ is a phenyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halo-lower alkoxy group, a methylendioxy group, an ethylenedioxy group, a mono- or di-lower alkylamino group, a carbamoyl group, or a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group, or a heterocyclyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a carbamoyl group, or a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group, and

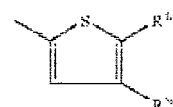
[0097] R^{3a} is a hydrogen atom, or

[0098] R^{1a} and R^{2a} are bonded to each other at the terminals thereof to form a lower alkylene group.

[0002] Further more preferred is a compound in which Ring A is



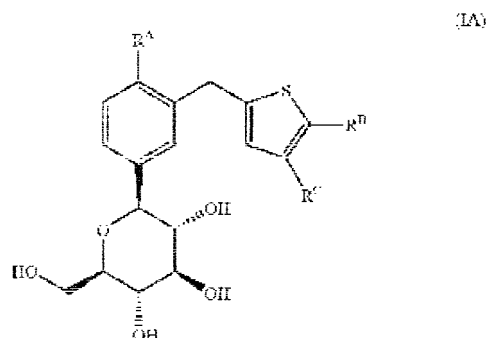
[0100] wherein R^{1a} is a halogen atom, a lower alkyl group, or a lower alkoxy group, and R^{2a} and R^{3a} are hydrogen atoms; and Ring B is



[0101] wherein R¹⁰ is a phenyl group optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halo-lower alkoxy group, a mono- or di-lower alkylamino group, a carbamoyl group, and a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group; or a heterocyclyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a carbamoyl group, or a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group, and R¹¹ is a hydrogen atom, and Y is —CH₂—.

[0102] In more preferable embodiment, R^{4a} is a phenyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a halo-lower alkoxy group; or a heterocycl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, or a lower alkoxy group.

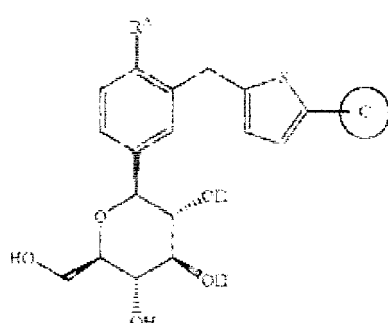
[0103] In another preferable embodiment of the present invention, a preferable compound can be represented by the following formula 1A;



[0104] wherein R^A is a halogen atom, a lower alkyl group or a lower alkoxy group; R^B is a phenyl group optionally substituted by 1-3 substituents selected from a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halo-lower alkoxy group, a methylenedioxy group, an ethylenedioxy group, a mono- or di-lower alkylamino group, a carbamoyl group, and a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group, or a heterocyclyl group optionally substituted by 1-3 substituents selected from a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halo-lower alkoxy group, a mono- or di-lower alkylamino group, a carbamoyl group, and a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group; and R^C is hydrogen atom; or R^B and R^C taken together are a fused benzene ring which may be substituted by a

halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group or a halo-lower alkoxy group.

[0105] In a preferable embodiment, R^A is a halogen atom or a lower alkyl group, R^B is hydrogen atom, and R^C is phenyl group substituted by 1-3 substituents selected from a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halo-lower alkoxy group, a methylenedioxy group, an ethylenedioxy group, a mono- or di-lower alkylamino group, a carbamoyl group, and a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group; or a heterocyclyl group substituted by 1-3 substituents selected from the group consisting of a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halo-lower alkoxy group, a mono- or di-lower alkylamino group, a carbamoyl group, and a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group. The chemical structure of such compounds are represented by the following formula (IA):



[0106] wherein R^A is a halogen atom, or a lower alkyl group, Ring C is a phenyl group substituted by 1-3 substituents selected from the group consisting of a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halo-lower alkoxy group, a methylenedioxy group, an ethylenedioxy group, a mono- or di-lower alkylamino group, a carbamoyl group, and a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group; or a heterocyclyl group substituted by 1-3 substituents selected from the group consisting of a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halo-lower alkoxy group, a mono- or di-lower alkylamino group, a carbamoyl group, and a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group.

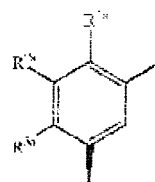
[0107] In a more preferable embodiment, Ring C is a phenyl group substituted by 1-3 substituents selected from the group consisting of a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halo-lower alkoxy group, and a mono- or di-lower alkylamino group; or a heterocyclyl group substituted by a substituent selected from the group consisting of a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, and a halo-lower alkoxy group.

[0108] Among them, a compound in which Ring C is a phenyl group substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group or a halo-lower alkoxy group; or a heterocyclyl group substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group, or a lower alkoxy group is preferred.

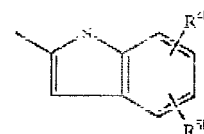
[0109] A preferred heterocyclyl group includes a 5- or 6-membered heterocyclyl group containing 1 or 2 hetero atoms independently selected from the group consisting of a nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom, or a 9- or 10-membered heterocyclyl group containing 1 to 4 hetero atoms independently selected from the group consisting of a nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom. Specifically, a thienyl group, a pyridyl group, a pyrimidyl group, a pyrazinyl group, pyrazolyl group, a thiazolyl group, a quinolyl group, a tetrazolyl group and an oxazolyl group are preferred.

[0110] In a further preferable embodiment, Ring C is a phenyl group substituted by a halogen atom or a cyano group, or a pyridyl group substituted by a halogen atom.

[0111] In another preferable embodiment of the present invention, preferred is a compound in which Ring A is

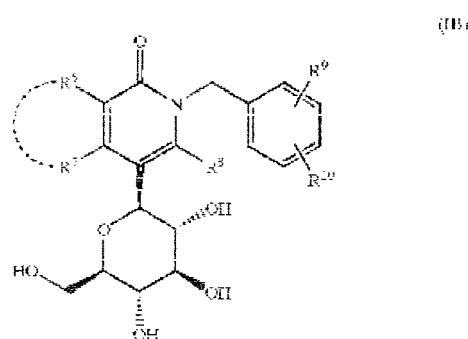


[0112] wherein R^B is a halogen atom, a lower alkyl group, or a lower alkoxy group, and R^{2a} and R^{2b} are hydrogen atoms; and Ring B is



[0113] wherein R^{1a} and R^{1b} are each independently a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a halo-lower alkoxy group.

[0114] In another aspect of the present invention, preferable examples of the compound I include a compound represented by the following formula IB:



bonyl group; a carbamoyl group; a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group; a phenyl group optionally substituted by a substituent(s) selected from a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group optionally substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group optionally substituted by a halogen atom, a lower alkanyl group, a mono- or di-lower alkylamino group, a lower alkoxy carbonyl group, a carbamoyl group, or a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group; a heterocyclyl group optionally substituted by a substituent(s) selected from a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group optionally substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group optionally substituted by a halogen atom, a lower alkanyl group, a mono- or di-lower alkylamino group, a lower alkoxy carbonyl group, a carbamoyl group, or a mono- or di-lower alkylcarbamoyl group; an alkylene group; and an oxo group.

[0123] More preferable examples of Ring B' include a benzene ring which may be substituted by a substituent selected from the group consisting of a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group optionally substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group optionally substituted by a halogen atom, a mono- or di-lower alkylamino group, a phenyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group optionally substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group optionally substituted by a halogen atom, a heterocyclyl group optionally substituted by a halogen atom, a cyano group, a lower alkyl group optionally substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group optionally substituted by a halogen atom.

[0124] Preferred compound of the present invention may be selected from the following group:

[0125] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(4-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0126] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(6-fluoro-2-pyridyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0127] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(3-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0128] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0129] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(2-pyridinyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0130] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(2-pyridinyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0131] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(3-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0132] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(4-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0133] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(6-fluoro-2-pyridyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0134] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(6-fluoro-2-pyridyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0135] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(3-fluoromethyl-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0136] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(3-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0137] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0138] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(6-fluoro-3-pyridyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0139] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-fluoro-3-[5-(3-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene;

[0140] the pharmaceutically acceptable salt thereof; and

[0141] the prodrug thereof.

[0142] Particularly Preferred compounds of the present invention include:

[0143] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(3-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[0144] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[0145] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[0146] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(3-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[0147] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(6-fluoro-2-pyridyl)-2-thienylmethyl]benzene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[0148] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(6-fluoro-2-pyridyl)-2-thienylmethyl]benzene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[0149] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-chloro-3-[5-(6-fluoro-3-pyridyl)-2-thienylmethyl]benzene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof; and

[0150] 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-fluoro-3-[5-(3-cyano-phenyl)-2-thienylmethyl]benzene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

[0151] The compound (I) of the present invention exhibits an excellent inhibitory activity against sodium-dependent glucose transporter, and an excellent blood glucose lowering effect. Therefore, the compound of the present invention is useful for treating or delaying the progression or onset of diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, delayed wound healing, insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids, elevated blood levels of glycerol, hyperlipidemia, obesity, hypertriglyceridemia, Syndrome X, diabetic complications, atherosclerosis, or hypertension. In particular, the compound of the present invention is useful in the treatment or the prophylaxis of diabetes mellitus (type 1 and type 2 diabetes mellitus, etc.), diabetic complications (such as diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy) or obesity, or is useful in the treatment of postprandial hyperglycemia.

[0152] The compound (I) of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered either orally or parenterally, and can be used in the form of a suitable pharmaceutical preparation. Suitable pharmaceutical preparation for oral administration includes, for example, solid preparation such as tablets, granules, capsules, powders, etc., or solution preparations, suspension preparations, or emulsion preparations, etc. Suitable pharmaceutical preparation for parenteral administration includes, for example, suppositories, injection preparations and intravenous drip preparations using distilled water for injection, physiological saline solution or aqueous glucose solution, or inhalant preparations.

[0153] The dosage of the present compound (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof may vary according to the administration routes, ages, body weight, conditions of a patient, or kinds and severity of a disease to be treated, and it is usually in the range of about 0.1 to 50 mg/kg/day, preferably in the range of about 0.1 to 30 mg/kg/day.

[0154] The compound of the formula I may be used, if necessary, in combination with one or more of other antidiabetic agents, one or more agents for treating diabetic complications, and/or one or more agents for treatment of other diseases. The present compound and these other agents may be administered in the same dosage form, or in a separate oral dosage form or by injection.

[0155] The other antidiabetic agents include, for example, antidiabetic or antihyperglycemic agents including insulin, insulin secretagogues, or insulin sensitizers, or other antidiabetic agents having an action mechanism different from SGLT inhibition, and 1, 2, 3 or 4 of these other antidiabetic agents may preferably be used. Concrete examples thereof are biguanide compounds, sulfonylurea compounds, α -glucosidase inhibitors, PPAR γ agonists (e.g., thiazolidinedione compounds), PPAR α/γ dual agonists, dipeptidyl peptidase IV (DPP4) inhibitors, mitglinide compounds, and/or nateglinide compounds, and insulin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), PTP1B inhibitors, glycogen phosphorylase inhibitors, RXR modulators, and/or glucose 6-phosphatase inhibitors.

[0156] The agents for treatment of other diseases include, for example, an anti-obesity agent, an antihypertensive agent, an antiplatelet agent, an anti-atherosclerotic agent and/or a hypolipidemic agent.

[0157] The SGLT inhibitors of the formula I may be used in combination with agents for treatment of diabetic complications, if necessary. These agents include, for example, PKC inhibitors and/or ACE inhibitors.

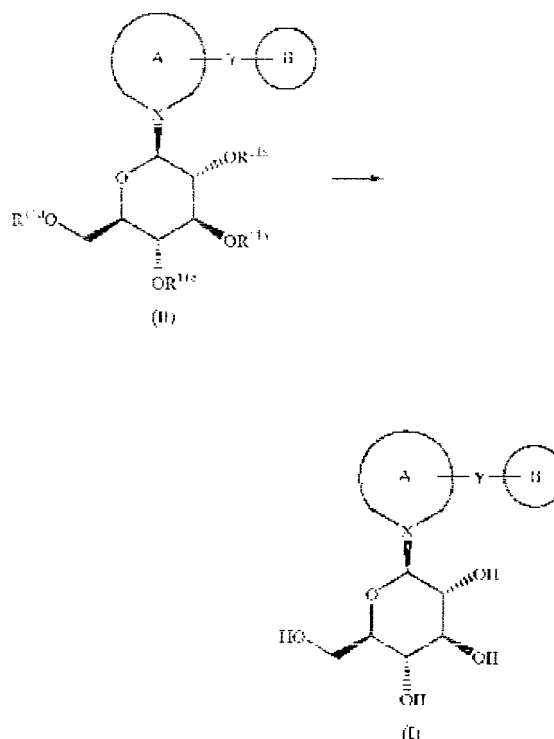
[0158] The dosage of these agents may vary according to ages, body weight, and conditions of patients, and administration routes, dosage forms, etc.

[0159] These pharmaceutical compositions may be orally administered to mammalian species including human beings, apes, dogs, etc., for example, in the dosage form of tablet, capsule, granule or powder, or parenterally administered in the form of injection preparation, or intranasally, or in the form of transdermal patch.

[0160] The present compound of the formula I may be prepared by the following Processes.

[0161] Process 1

[0162] The compound of the formula I may be prepared by a method as shown in the following scheme:

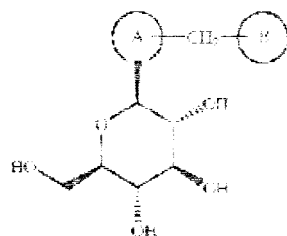


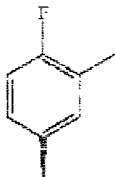
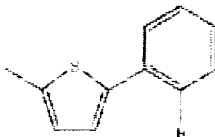
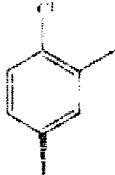
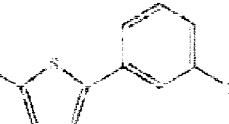
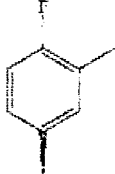
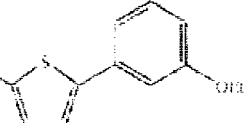
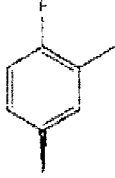
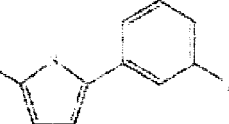
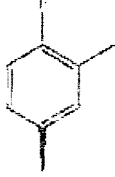
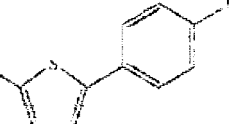
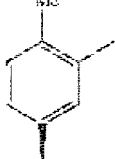
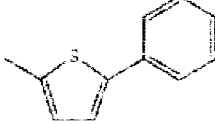
[0163] wherein R^{1a} is a hydrogen atom or a protecting group for a hydroxy group, and R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} and R^{1d} are each independently a protecting group for a hydroxy group, and other symbols are as defined above.

[0164] The compound of the formula I may be prepared by deprotecting the compound of the formula II.

[0165] In the compound of the formula II, the protecting group for hydroxy group may be any conventional protecting groups, and a benzyl group, an acetyl group, and an alkylsilyl group such as a trimethylsilyl group may be used. Further, the protecting group for hydroxy group may form acetal or silyl acetal together with adjacent hydroxy groups. Examples of such protecting group include an alkylidene group such as an isopropylidene group, a sec-butylidene group, etc., a benzylidene group, or a dialkylsilylene group such as di-tert-butylsilylene group, etc., which can be formed, for example, by combining R^{11a} and R^{11d} at the terminal thereof.

TABLE 1—continued



Chemical	Ring A	Ring B	Preparation and Molecular Weight	ANAL- Mass (m/z)
77			1	468 (M + NH ₄)
78			1	482/484 (M + NH ₄)
79			1	492 (M + NH ₄)
80			1	468 (M + NH ₄)
81			1	468 (M + NH ₄)
82			1	444 (M + NH ₄)

EXAMPLE 200

1-(β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(4-acetylaminophenyl)-2-(thienyl methyl)-4-chlorobenzene

[0507] 1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3-(5-(4-aminophenyl)-2-(thienylmethyl)-4-chlorobenzene (126 mg) obtained in Example 197-(1) was treated in a manner similar to Example 106—(1) and (3) to give the target

compound as colorless powder. APCI-Mass m/z: 521/523 (M+NH₄⁺).

[0508] The compounds shown in Table 5 below were prepared in a manner similar to one of the above Examples from the corresponding starting materials. The numbers shown in a column of “preparation method” in the Table indicates the Example number, according to which the preparation was carried out.

TABLE 5

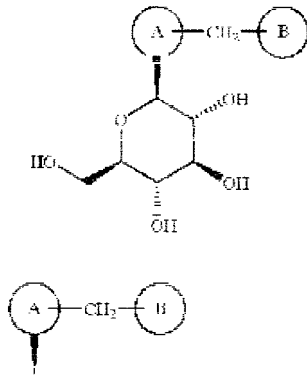
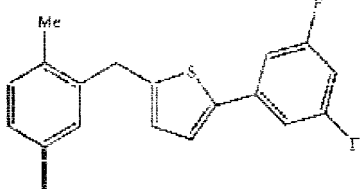
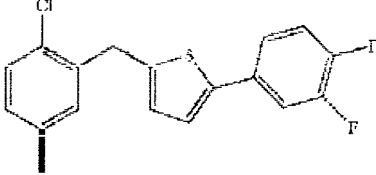
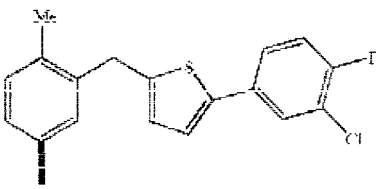
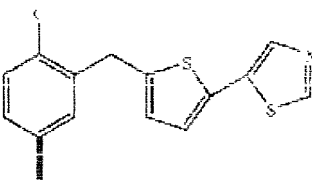
Examples		
	Preparation Method	APCI-Mass (m/z)
201	107	493 (M + NH ₄ ⁺)
		
202	108	505/507 (M + NH ₄ ⁺)
		
203	177	496/498 (M + NH ₄ ⁺)
		
204	128	454/456 (M + H ⁺)
		

TABLE 5a (continued)

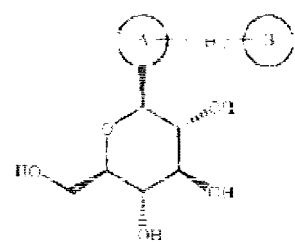
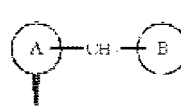
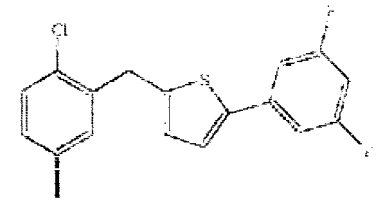
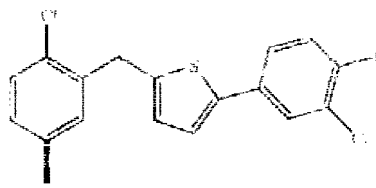
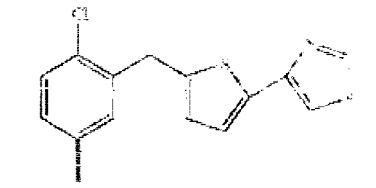
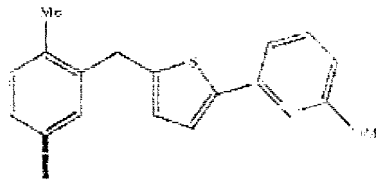
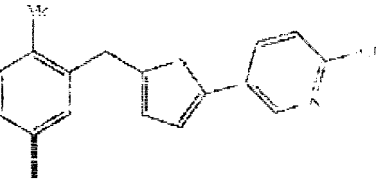
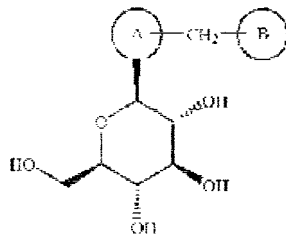
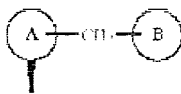
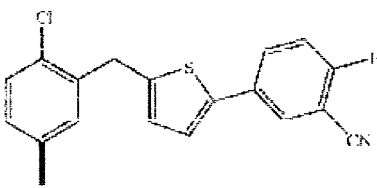
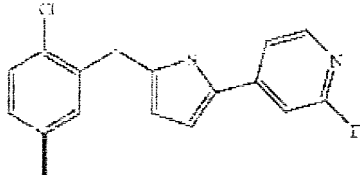
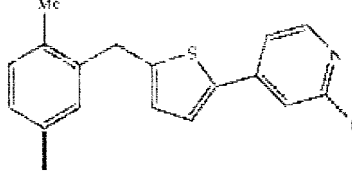
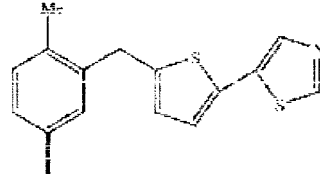
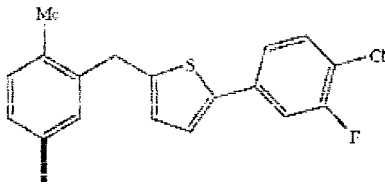
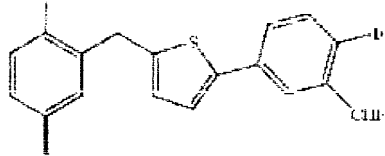
Examples		
		
Examples	Preparation Method	APCI-Mass (m/z)
225	162	530/532 (M + NH ₄)
		
226	162	519/517 (M + NH ₄)
		
227	163	456/456 (M + H)
		
228	164	458 (M + H)
		
229	177	453 (M + H)
		

TABLE 5-continued

				Preparation Mol. wt.	APCI-Mass (m/z)
Exemplar					
215		183	512/509 (M + NH ₄)		
216		168	466/468 (M + H)		
217		177	446 (M + H)		
218		161	437 (M + H)		
219		185	487 (M + NH ₄)		
220		176	512 (M + NH ₄)		

PODER ESPECIAL

Yo, **ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Bogotá (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **12 002.313**, titulada **"TERAPIA DE COMBINACION PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES"**, cuyo titular **JANSSEN PHARMACEUTICA N V.** 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 administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

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

Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los 06 días del mes de julio de 2012.

LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.



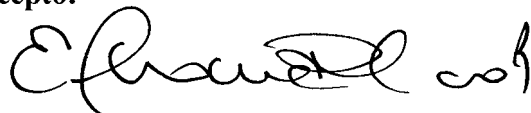
C.C. No. 8.317.044 de Medellín

NIT: 860.000.760-1

Representante Legal



Acepto:



ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51.975.664

T.P. 83823 del C.S.J



Alonso
Munoz
#317044
Munoz

09 JUL 2012

Alonso



R



01



* 1 2 0 2 4 2 9 0 6 *



**Cámara
de Comercio
de Bogotá**

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CENTRO

10 DE JULIO DE 2012

HORA 11:48:03

R035253821

PAGINA: 1 de 5

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

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

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS SYNTHESIS S A S

N.I.T. : 860000760-1

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00008059 DEL 23 DE MARZO DE 1972

CERTIFICA:

RENOVACION DE LA MATRICULA :29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO: 2012

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

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

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

DIRECCION COMERCIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : lmbautista@synthesis.com.co

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA :

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

CERTIFICA:

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

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

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



01

* 1 2 0 2 4 2 9 0 7 *



Cámara
de Comercio
de Bogotá

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CENTRO

10 DE JULIO DE 2012

HORA 11:48:03

R035253821

PAGINA: 2 de 5

* * * * *

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

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

CERTIFICA:

CAPITAL:

**** CAPITAL AUTORIZADO ****

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

**** CAPITAL SUSCRITO ****

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

**** CAPITAL PAGADO ****

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

**** NOMBRAMIENTOS ****

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	

PALACIOS LUIS ALBERTO	C.E. 000000000319788
-----------------------	----------------------

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	

MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO	C.C. 000000008317044
------------------------	----------------------

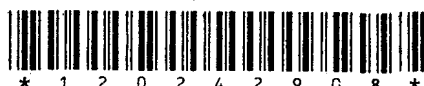
QUE POR ACTA NO. 139 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 7 DE JUNIO DE 2011, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01489425 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	

PICART LAURENZ FRANCISCO JAVIER	C.E. 00000000E399661
---------------------------------	----------------------

CERTIFICA:

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



01

* 1 2 0 2 4 2 9 0 8 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CENTRO

10 DE JULIO DE 2012 HORA 11:48:03

R035253821

PAGINA: 3 de 5

* * * * *

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

CERTIFICA:

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

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

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

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

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

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

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

CERTIFICA:



01

* 1 2 0 2 4 2 9 0 9 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CENTRO

10 DE JULIO DE 2012 HORA 11:48:03

R035253821

PAGINA: 4 de 5

* * * * *

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

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

DOMICILIO: BOGOTA D.C.

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

CERTIFICA:

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

- EUROPEAN CHEMICALS & CO

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

CERTIFICA:

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

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

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

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

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,



01

* 1 2 0 2 4 2 9 1 0 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CENTRO

10 DE JULIO DE 2012

HORA 11:48:03

R035253821

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

VALOR : \$ 4,000

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