

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

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

2	Número del expediente: 04-122.509 Solicitante: WYETH Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE Título de la nueva creación o denominación del signo: "NUEVA SAL FORMIATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA". Gaceta: 562 de 31-03-2006 Página 393- Número de Publicación 1281
SOLICITUD PUBLICADA	

3	OPOSICION PRESENTADA POR:
OPOSITOR	IDENTIFICACION
Nombre: TECNOQUIMICAS S.A., Sociedad comercial organizada y existente a las leyes Colombianas, con domicilio y sede principal en la Ciudad de Cali Valle. Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle Teléfono: 882 5555 Fax: 883 8859 E-mail: Domicilio: Cali - Valle	C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.300.466-5
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	IDENTIFICACION
Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: (1) 621.28.31 E-mail: Info@reyes-abogados.com Fax: (1) 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655

4	FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:
	Causa: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 488 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 16 (una invención se considera nueva cuando no es obvia, ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica), 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia)) y 20-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) de la Decisión 488 de la Comisión de la Comunidad Andina.
	Justificación: Ver Anexo

1

5 Comprobante de pago No. 06-50,299 (Oposición) Fecha 4 Julio 06
06-50,301 (Prórroga) Fecha 4 Julio 06

6 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES-VILLAMIZAR

FIRMA: 

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 04-122-509

TÍTULO SOLICITADO: "Nueva sal formiato de O-Desmetilvenlafaxina"

PUBLICACIÓN: Gaceta 562 de 31-03-2006, número de publicación 1281

PRIORIDAD : US 60/387,321 de junio 10 de 2002

SOLICITANTE: WYETH

APODERADO: ALICIA LLORED A RICAURTE

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN


JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor y vecino de Bogotá, identificado como aparece al pie de la firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en desarrollo de lo dispuesto por los artículos 42 y siguientes de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **04-122-509**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 20-d de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

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

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

3.1. El compuesto formiato de O-desmetilvenlafaxina cristalino, las composiciones farmacéuticas que lo contienen, la forma de dosificación y el método de tratamiento, revelados en la solicitud colombiana **04-122-509** en trámite carecen de novedad y nivel inventivo si se consideran los siguientes argumentos:

3.1. LA SAL DE FORMIATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA, CARECE DE NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO.

Sea lo primero anotar que tal como lo admite el solicitante, el principio activo conocido por el nombre genérico de VELNAFAXINA, incluyendo sus sales y su principal metabolito O-desmetil venlafaxina en especial la sal de fumarato, han sido revelados al menos desde la publicación de la patente americana US 4,535,186 "2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl or 1-hydroxycycloalk-2-enyl)ethylamine derivatives" en 13-08-1985, esto es, hace más de veinte (20) años.

La generalidad expuesta en esta solicitud permite concluir que la sal que ahora se pretende, en tanto es una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable puede haber sido revelada implícitamente en el documento reseñado, razón por la cual su conocimiento afectaría la novedad de la solicitud en curso.

Del mismo modo, el artículo "Nonaqueous capillary electrophoresis-mass spectrometry for separation of venlafaxine and its phase I metabolites" publicado en Electrophoresis 2001 Feb; 22(3):491-6; denota la separación de Venlafaxina y de sus metabolitos simultáneamente por electroforesis capilar acuosa y no acuosa, mediante el uso de un capilar convencional y una mezcla de metanol-

acetonitrilo (20/80 v/V) y que contienen 25mM de formato de amonio y 1M de ácido fórmico, y en donde la resolución completa de estos compuestos estrechamente relacionados fue realizada en menos de 3.5 minutos. Este artículo se refiere a la sustancia O-desmetil venlafaxina, algunas de sus características físicas y proceso de obtención del mismo, al igual que la posibilidad de formar la sal de Formiato de O-desmetil venlafaxina mediante la reacción de O-desmetil venlafaxina con ácido fórmico, circunstancia que restaría a la solicitud en curso el indispensable requisito de **Novedad**.

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

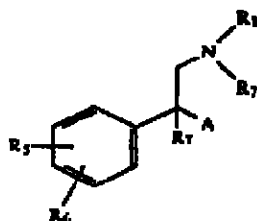
Para el efecto es necesario recordar que la materia reivindicada en la presente solicitud consiste en **formiato de O-desmetil venlafaxina cristalino caracterizado porque tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 1,5 μ m y 26 μ m**.

En este punto es necesario reiterar que si bien es cierto la patente americana US 4,535,186 publicada en 13-08-1985, además de revelar la sustancia Venlafaxina per se y sus sales, su metabolito principal y su sal "Fumarato", no lo es menos, que exista la posibilidad de obtener otro tipo de sales cristalinas de dicho principio activo dada la indeterminada definición de "*Sales farmacológicamente aceptables*" que se hace de la simple lectura del abstract de la patente americana en mención. Veamos:

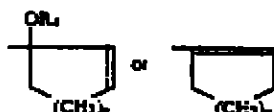
[57]

ABSTRACT

This invention provides a group of hydroxycycloalk-
anephensethyl amine antidepressant derivatives of the
following structural formula:



in which A is a moiety of the formula



where

the dotted line represents optional unsaturation;

R₁ is hydrogen or alkyl;

R₂ is alkyl;

R₃ is hydrogen, alkyl, formyl or alkanoyl;

R₄ and R₅ are, independently, hydrogen, hydroxyl,
alkyl, alkoxy, alkanoxyloxy, cyano, nitro, alkylmer-
capto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylamido,
halo, trifluoromethyl or, taken together, methylene-
dioxo;

R₆ is hydrogen or alkyl and

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Además, si se tiene en cuenta lo dicho en la columna 2, líneas 35 a 42 de esta documento es posible concluir que las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos allí descritos pueden ser formados de manera convencional por la reacción de la base libre con una cantidad equivalente de cualquier ácido que forma sales no tóxicas. Entre los ácidos que se mencionan se encuentran ácidos orgánicos e inorgánicos como el clorhídrico, bromhídrico, fumárico, maléico, succínico, sulfúrico, fosfórico, tartárico, acético, cítrico, oxálico y ácidos similares.

Lo expuesto demuestra, aunque no se mencione explícitamente el ácido fórmico, que existe una amplia gama de ácidos capaces de reaccionar con la sustancia base para dar una sal farmacéuticamente aceptable, tal como se pretende en la solicitud colombiana en trámite.

De igual manera, es importante resaltar que es ampliamente conocido en el medio farmacéutico y en formulación, que los principios activos en su gran mayoría, se emplean en forma de sales, pues de esta manera pueden mejorarse propiedades como solubilidad y biodisponibilidad, entre otros.

Vale recordar que la proporción de disolución de una sal de un fármaco es generalmente bastante diferente a la de la molécula inicial, por ejemplo, las sales de sodio y potasio de ácidos orgánicos débiles y las sales de cloruro de bases orgánicas débiles se disuelven más rápidamente que sus respectivos ácidos o bases libres. El resultado es una saturación más rápida de la capa difusora que rodea la partícula, disolviéndola y consecuentemente difundiéndola más rápidamente en los sitios de absorción¹.

Ello supone que la caracterización de O-desmetil Venlafaxina en su forma de sal formiato carece de nivel inventivo, no sólo por obra del amplio conocimiento literario de las características, propiedades y efectos de tales formas y sus efectos sobre la actividad de las sustancias, sino por el empleo mayoritario de estas formas en los principios activos y en las formulaciones farmacéuticas que los contengan.

3.2. EL FORMIATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA CRISTALINO, CARECE DE NIVEL INVENTIVO.

Frente a la pretensión de obtener privilegio sobre "FORMIATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA" como tal, sea lo primero anotar que existen en la naturaleza infinidad de compuestos orgánicos capaces de adoptar una o más formas cristalinas o, por el contrario, una forma amorfa. Lo anterior para significar que O-desmetilvenlafaxina y su correspondiente sal formiato u otra farmacéuticamente aceptable corresponde, simplemente, a una de las muchas posibles configuraciones espaciales internas que puede tener dicha molécula (ya sea como base o como sal), comprendida en el estado de la técnica desde 1985. Es necesario recordar que los sólidos pueden existir, de acuerdo con su estructura u ordenamiento interno, en forma cristalina o amorfa, sin que ello signifique que se esté frente a un compuesto o sustancia química diferente, como se aprecia en la figura 1:

¹ Ansel, H.C; Popovich, N.G; V. Allen Jr. "PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM AND DRUG DELIVERY SYSTEMS". 6 Ed. 1995. pp 58-63.

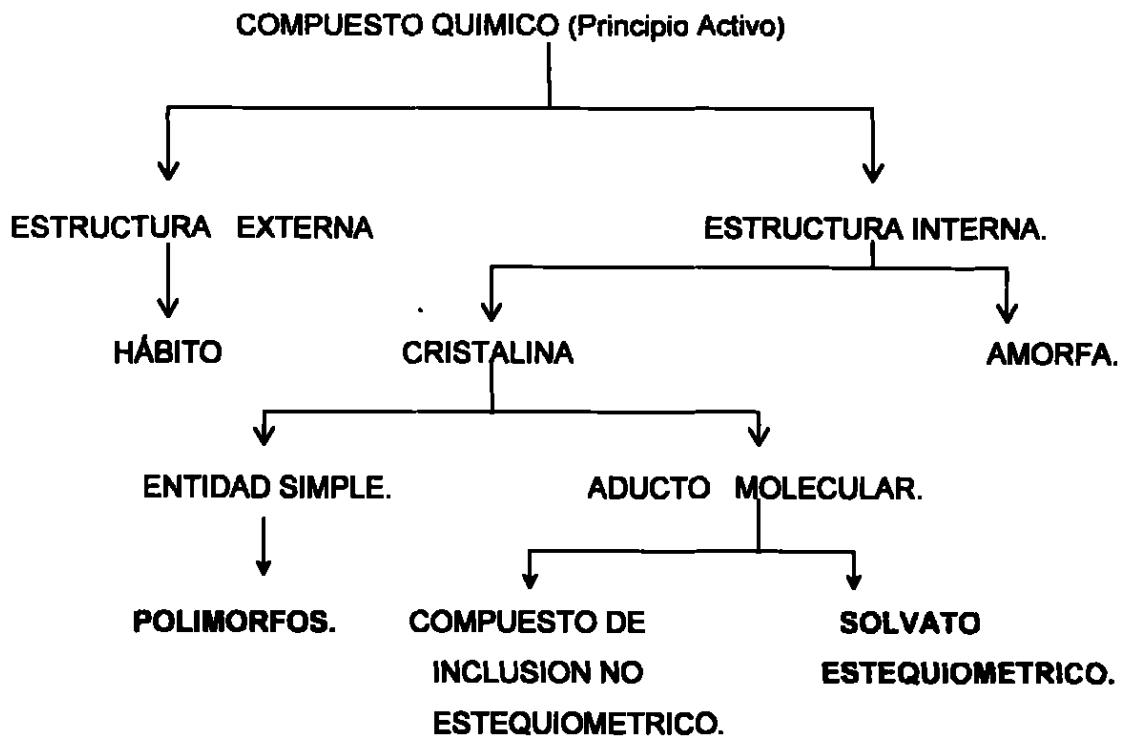
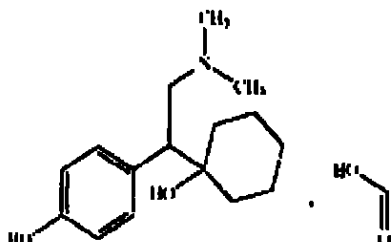


Figura No. 1 Hábitos y modificaciones cristalinas del estado sólido²

Baste por ahora con hacer notar, de acuerdo con la figura transcrita, que el **Compuesto Químico o Principio Activo**, con independencia de la estructura interna que adopte – amorfa o cristalina – sigue siendo, en ambos casos el mismo. En idéntico sentido, y en referencia al caso concreto, hago notar que tanto el Formiato de O-desmetilvenlafaxina cristalino pretendido, como la posible forma amorfa de la misma deberían compartir la misma fórmula condensada, $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot CH_2O_2$, hecho que corroboraría que en ambos casos se está frente a la misma molécula, con independencia de la configuración espacial interna o aún externa – hábito cristalino - que ésta pueda adoptar.



Estructura química
de Formiato de O-
desmetilvenlafaxina

² Tomado de "Tecnología Farmacéutica Volumen I", José Luis Vila Jato. Editorial Síntesis S.A., Madrid. Página 45.

Ahora bien, frente a la supuesta *novedad* de la forma cristalina de Formiato de O-desmetilvenlafaxina, esto es, frente a la ausencia de revelaciones textuales que en gracia de discusión se presentaría respecto de la forma de presentación que nos ocupa, y sin perjuicio de reconocer que cada solicitud de patente debe examinarse separadamente, me permito llamar la atención a algunos apartes de la decisión adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio frente a un caso de polimorfismo, contenida en la resolución N° 059 del 14 de enero de 2003, por la cual se niega la patente de invención a la solicitud 96037513 "Forma III cristalina de la sal de calcio de atorvastatina". En esta decisión se sostiene que "evidentemente el polimorfismo corresponde a variados modos de agregación de las moléculas en diferentes configuraciones de ordenamiento en redes cristalinas o alternativamente sin orden alguno (sólidos amorfos), modos de agregación que se dan según las condiciones en las que se encuentre, siendo este hecho extrapolable a otros estados de la misma materia más simples, como son por ejemplo el líquido y el gaseoso, los cuales se presentan bajo diferentes condiciones de temperatura y/o presión, estados que debido a su grado de agregación molecular presentan, tal como los polimorfos, diferentes propiedades siendo siempre la misma sustancia." (Subrayado y negrilla fuera del texto). Continúa la Resolución citada diciendo que "se debe reconocer plenamente el hecho de que en la obtención de polimorfos son las condiciones las que determinan su formación; es evidente que la configuración cristalina que adopte una sustancia, depende únicamente de su propia naturaleza fisicoquímica y termodinámica que dirigirá su respuesta frente al ambiente y posterior configuración cristalina, por lo tanto, es la propia molécula la que determina su forma de cristalización en respuesta al ambiente". (Negrilla y subrayado fuera del texto).

En consecuencia, la forma cristalina de Formiato de O-Desmetilvenlafaxina que se pretende patentar mediante la solicitud en curso, corresponde a una **FORMA DE PRESENTACIÓN INHERENTE A LA MOLÉCULA Y DERIVADA AL AMBIENTE AL QUE SE EXPUSO.**

Ello demuestra una vez más que, en presencia de la forma cristalina o de la forma amorfa de Formiato de O-desmetilvenlafaxina, y sin perjuicio de las eventuales, naturales y predecibles diferencias que puedan presentarse en ciertas propiedades fisicoquímicas de una y otra, **siempre se estará frente a la misma sustancia.** En este punto es necesario hacer notar que la pretensión de obtener

patente sobre la forma cristalina de formiato de O-desmethyivenlafaxina no es otra cosa que la pretensión de patentar **UNA FORMA DE PRESENTACIÓN DE UNA SUSTANCIA CONOCIDA, POSIBILIDAD EXCLUIDA DE PLANO POR LAS NORMAS APLICABLES.**

3.3. LA CARACTERIZACIÓN EN FUNCIÓN DE TAMAÑOS DE PARTÍCULAS CARECE DE NIVEL INVENTIVO

Si en gracia de discusión no estuviese descrito de manera textual en el arte anterior el tamaño de partícula revelado en la solicitud colombiana en trámite para la sustancia Formiato de O-desmetil venlafaxina, me permito llamar la atención del Despacho a la muy conocida posibilidad de modificar la solubilidad, disolución y biodisponibilidad de principios activos manipulando el tamaño de partícula de los mismos (o su área o su distribución de tamaño). Lo anterior es tan evidente que se ha convertido en una rutina requerida en lineamientos de la FDA cuando se está estudiando una nueva entidad química.

Es bien sabido también que el tamaño de partícula de un polvo es crucial en el desarrollo galénico de formulaciones farmacéuticas, tanto en su empleo en la fabricación de cápsulas, comprimidos, y suspensiones, entre otras formas farmacéuticas.

3.4. LA COMPOSICIÓN DE LA REIVINDICACIÓN 9 Y LA FORMA DE DOSIFICACIÓN DE LA REIVINDICACION 21 CARECEN DE NIVEL INVENTIVO

En relación con la composición farmacéutica que comprende formiato de O-desmetilvenlafaxina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, los siguientes argumentos demuestran la absoluta carencia de nivel inventivo de tal composición.

En primer término es evidente –y así se ha demostrado en este documento– que el principio activo Venlafaxina así como su metabolito O-desmetilvenlafaxina, sus propiedades, composiciones e indicación terapéutica en el tratamiento de la depresión, ansiedad, trastorno de pánico, entre otros, se conocen al menos desde la publicación de la patente US 5,535,186 tantas veces mencionada.

En dicha anterioridad, columna 10, líneas 31 a 48, se revelan composiciones farmacéuticas que contienen compuestos antidepresivos (como Venlafaxina ó O-demetilvenlafaxina) que pueden estar incluidos en formas de dosificación oral usuales como tabletas, cápsulas y preparaciones líquidas como suspensiones o elixires, conteniendo varias sustancias como colorantes, saborizantes, estabilizantes o enmascaradores del sabor. La patente citada también señala que para las formas sólidas, el principio activo puede ser mezclado con varios materiales convencionales para tableteo tales como almidón, carbonato de calcio, lactosa, sucrosa y fosfato dicálcico para ayudar al proceso de tableteo o de encapsulación, o que en el caso de formulaciones líquidas el mismo puede ser disuelto o suspendido en vehículos líquidos estériles farmacéuticamente aceptables tales como agua estéril, solventes orgánicos estériles o mezcla de los dos.

Como puede verse, desde 1985 se hacía una descripción general de composiciones y distintas formas farmacéuticas adecuadas para administrar Venlafaxina o su metabolito, entre otros, circunstancia que demuestra una vez más la absoluta carencia de nivel inventivo de la solicitud en trámite.

Es un hecho igualmente notorio – y por ello no requiere demostración adicional – que toda composición farmacéutica además de tener un principio activo (responsable de la acción terapéutica), cuenta con excipientes farmacéuticamente aceptables, los cuales constituyen el vehículo o forma farmacéutica, y cuya principal finalidad es la de lograr llevar de manera adecuada el fármaco hasta el usuario.

3.5. CONOCIMIENTO DE LOS EXCIPIENTES

Cada uno de los componentes que se describen en la solicitud colombiana en trámite son de amplio conocimiento y empleo común en la industria farmacéutica, razón por la cual su inclusión combinada con un principio activo igualmente conocido carece de nivel inventivo.

Así las cosas, aunque estos compuestos pueden ser auxiliares de formulación útiles en diversas formulaciones farmacéuticas, en especial para modificar determinadas propiedades farmacotécnicas o biofarmacéuticas del principio

activo, es claro que su empleo no constituye novedad alguna ni mucho menos involucra nivel inventivo, al menos suficiente como para fundamentar un privilegio de patente por veinte años.

3.6. LAS PATENTES PUEDEN CONCEDERSE SOBRE PRODUCTOS Y PROCEDIMIENTOS, NO SOBRE USOS NI MÉTODOS DE TRATAMIENTO.

Aunque lo dicho en el título es bien sabido por el Despacho, me permito hacer notar que según el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000, las patentes sólo pueden concederse sobre PRODUCTOS O PROCEDIMIENTOS –siempre que estos, además, sean nuevos, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial-.

De igual manera, el artículo 51 ibidem señala que el alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por EL TENOR de las reivindicaciones.

Una simple lectura de las reivindicaciones 25 a 38 permite establecer que el solicitante pretende sin más, y sin que sea dado hacer interpretaciones extensivas, obtener exclusiva sobre el USO de composiciones farmacéuticas y principios activos, pretensión inaceptable de acuerdo con las normas citadas.

De igual manera, hago notar que respecto de estas mismas reivindicaciones el USO pretendido tiene el agravante de serlo como PARTE DE MÉTODOS DE TRATAMIENTO para toda suerte de patologías de diversa índole, posibilidad ésta igualmente prohibida por las normas andinas vigentes.

Por último, me permito reiterar que aún si los usos o métodos terapéuticos fueran permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad, en especial, para este caso, con los de Nivel Inventivo y Aplicación Industrial.

Por lo expuesto respetuosamente llamo la atención sobre el hecho de que la solicitud de la referencia, en todas sus reivindicaciones, no cumple con los requisitos dispuestos en la Decisión 486 de 2000, por tal razón no puede ser objeto de privilegio de patente de invención.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16, 18 y 20-d (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 30 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En Desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de 2 meses para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente a esta solicitud.

VI. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de que el Despacho considere oficiosamente, en particular de las allegadas por el suscrito a los expedientes mencionados en este escrito, las siguientes:

- Copia de la primera página y columnas 5 y 6 de la patente americana US 4,535,186 de agosto 13 de 1985.
- Copia del abstract del artículo: "Nonaqueous capillary electrophoresis-mass spectrometry for separation of venlafaxine and its phase I metabolites", publicado en Electrophoresis 2001 Feb; 22(3):491-6.

VII. ANEXOS

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

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Las mencionadas en el acápite de pruebas

VIII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Tecnoquímicas S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Calle 23 N° 7-39 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P. 44.655 de C.S.J.

90



PubMed

A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

www.pubmed.gov

My NCBI
[Sign In] [Register]

[All Databases](#)
[PubMed](#)
[Nucleotide](#)
[Protein](#)
[Genome](#)
[Structure](#)
[OMIM](#)
[PMC](#)
[Journals](#)
[Book](#)

[Limits](#)
[Preview/Index](#)
[History](#)
[Clipboard](#)
[Details](#)

About Entrez

Text Version

Entrez PubMed

Overview
Help | FAQ
Tutorials

New/Noteworthy
E-Utilities

PubMed Services

[Journals Database](#)
[MeSH Database](#)
[Single Citation Matcher](#)
[Batch Citation Matcher](#)
[Clinical Queries](#)
[Special Queries](#)
[LinkOut](#)
[My NCBI](#)

Related Resources

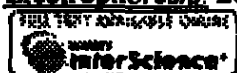
[Order Documents](#)
[NLM Mobile](#)
[NLM Catalog](#)
[NLM Gateway](#)
[TOXNET](#)
[Consumer Health](#)
[Clinical Alerts](#)
[ClinicalTrials.gov](#)
[PubMed Central](#)

Note: Performing your original search, *Nonaqueous capillary electrophoresis-Mass spectrometry*, in PubMed will retrieve 10 citations.

All: 1 Review: 0

1: [Electrophoresis](#). 2001 Feb;22(3):491-6.

[Related Articles](#), [Links](#)



Nonaqueous capillary electrophoresis-mass spectrometry for separation of venlafaxine and its phase I metabolites.

Cherkaoui S, Rudaz S, Veuthey JL.

Laboratory of Pharmaceutical Analytical Chemistry, University of Geneva, Switzerland.

Aqueous and nonaqueous capillary electrophoresis (NACE) were investigated for separation of venlafaxine, a new second-generation antidepressant, and its three phase I metabolites. Working at basic pH, around the venlafaxine pKa value, was effective in resolving the investigated drugs, but created considerable peak tailing. To overcome electrostatic interactions between analytes and silanol groups, investigations were also carried out at acidic pH. However, despite the addition of up to 50% v/v of organic solvents (e.g., methanol or acetonitrile), complete separation of the studied compounds was not possible. NACE was found to be an appropriate alternative to resolve venlafaxine and its metabolites simultaneously. Using a conventional capillary (fused-silica, 64.5 cm length, 50 microm inner diameter), and a methanol-acetonitrile mixture (20/80 v/v) containing 25 mM ammonium formate and 1 M formic acid, complete resolution of these closely related compounds was performed in less than 3.5 min. Selectivity, efficiency and separation time were greatly affected by the organic solvent composition. As the electric current generated in nonaqueous medium was very low, the electric field was further increased by reducing the capillary length. This allowed a baseline resolution of venlafaxine and its three metabolites in 0.7 min. Selectivity was compared in aqueous and nonaqueous media in relation to the acid-base properties of the analytes as well as to the solvation degree. Finally, the method successfully coupled on-line to mass spectrometry with electrospray ionization interface allowed significant sensitivity enhancement.

15

PMID: 11258760 [PubMed - indexed for MEDLINE]

.....

Jun 28 2006 06:42:17

United States Patent [19]

Husbands et al.

[11] Patent Number: 4,535,186

[45] Date of Patent: Aug. 13, 1985

[54] 2-PHENYL-2-(1-HYDROXYCYCLOALKYL)
OR
1-HYDROXYCYCLOALK-2-ENYLETHYLAMINE DERIVATIVES

[73] Inventors: G. E. Morris Husbands, Berwyn;
John P. Yardley, Gulph Mills; Eric
A. Math, West Chester, all of Pa.

[73] Assignee: American Home Products
Corporation, New York, N.Y.

[21] Appl. No.: 548,781

[22] Filed: Oct. 24, 1983

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 486,594, Apr. 19,
1983, abandoned, which is a continuation-in-part of
Ser. No. 449,032, Dec. 13, 1982, abandoned.

[51] Int. Cl. C07C 87/28

[52] U.S. Cl. 564/336; 560/140;
560/250; 560/251; 560/252; 564/157; 564/219;
564/220; 549/443; 549/444; 549/440; 560/465

[58] Field of Search E
564/336, 157, 219, 220;
260/465 E; 560/250, 251, 252, 140; 549/443,
444

References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,132,179 5/1964 Clarke 564/355
3,758,537 9/1973 Marner 560/250
3,847,930 11/1974 Suh et al. 260/340.5 R
3,928,626 12/1975 Yardley et al. 424/330
3,974,157 8/1976 Shetty et al. 260/247.2 B
3,979,444 9/1976 Lednicer 560/250
4,269,788 5/1981 Muller 564/305

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0737473 6/1966 Canada 564/305
1124483 3/1982 Fed. Rep. of Germany .
640EM 10/1968 France .

OTHER PUBLICATIONS

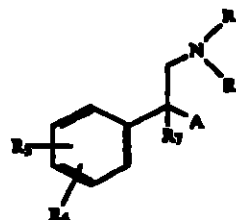
Mafflard et al., Bull. Soc. Chim. France (1976), No. 6,
pp. 2110-2116.
Kvam, Clinical Therapeutics, 2 Suppl. B (1979), pp.
1-12.

Mutak et al., Acta Pharm. Jugosl., 31, 17-26 (1981).
Mutak et al., Ibid, 31, 143-150 (1981).
Rajnar et al., Coll. Czech. Chem. Comm., 28,
1031-1043 (1963).

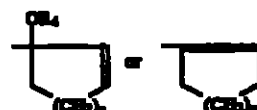
Primary Examiner—Nicky Chan
Attorney, Agent, or Firm—Richard K. Jackson

[57] ABSTRACT

This invention provides a group of hydroxycycloalk-
anepharmethyl amine antidepressant derivatives of the
following structural formula:



in which A is a moiety of the formula



where
the dotted line represents optional unsaturation;
R₁ is hydrogen or alkyl;
R₂ is alkyl;
R₃ is hydrogen, alkyl, formyl or alkanoyl;
R₄ is hydrogen, alkyl, formyl or alkanoyl;
R₅ and R₆ are, independently, hydrogen, hydroxyl,
alkyl, alkoxy, alkanoyloxy, cyano, nitro, alkylmer-
capto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanamido,
halo, trifluoromethyl or, taken together, methylene-
dioxy;
R₇ is hydrogen or alkyl; and
n is 0, 1, 2, 3 or 4;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33 Claims, No Drawings

100

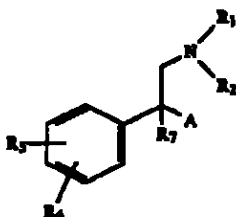
17

**2-PHENYL-2-(1-HYDROXYCYCLOALKYL OR
1-HYDROXYCYCLOALK-3-ENYL)ETHYLAMINE
DERIVATIVES**

This application is a continuation-in-part of U.S. patent application Ser. No. 486,594, filed Apr. 19, 1983, now abandoned, which application is a continuation-in-part of U.S. patent application Ser. No. 449,032, filed Dec. 13, 1982, now abandoned.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with this invention there is provided a group of substituted phenethylamine derivatives which are central nervous system antidepressants. The compounds of this invention present the following structural formula:



in which A is a moiety of the formula



where

the dotted line represents optional unsaturation, or the analogous cycloalkenyl moiety



R₁ is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

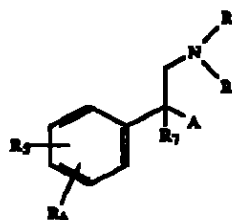
R₂ is alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R₄ is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, formyl, or alkanoyl of 2 to 7 carbon atoms;

R₃ and R₄ are independently hydrogen, hydroxyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 7 carbon atoms, cyano, nitro, alkylmercapto of 1 to 6 carbon atoms, amido, alkyl-amido of 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino in which each alkyl group is of 1 to 6 carbon atoms, alkanamido of 2 to 7 carbon atoms, halo, trifluoromethyl, or, when taken together, methylene dioxy;

R₇ is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms; and n is one of the integers 0, 1, 2, 3 or 4; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The preferred compounds are those of the formula:



in which

A is defined supra;

R₁ is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms;

R₂ is alkyl of 1 to 3 carbon atoms;

R₃ is hydrogen, hydroxyl, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, chloro, bromo, trifluoromethyl or alkyl of 1 to 3 carbon atoms;

R₄ is alkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, chloro, bromo, trifluoromethyl or alkanoyloxy of 2 to 3 carbon atoms.

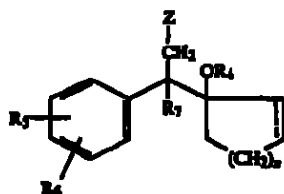
R₇ is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The most preferred compounds are those in which R₃ and R₄ are in meta or para positions and n is 2.

The compounds in which R₄ is formyl or alkanoyl of 2 to 7 carbon atoms are not nearly as potent as the corresponding free hydroxy bearing derivatives in the test procedures employed and disclosed herein. However, in long term therapy the acyloxy derivatives will act as pro drugs as the acyl group is removed in vivo either via acid hydrolysis in the stomach or enzymatically.

The pharmaceutically acceptable acid addition salts of the basic compounds of this invention are formed conventionally by reaction of the free base with an equivalent amount of any acid which forms a non-toxic salt. Illustrative acids are either inorganic or organic, including hydrochloric, hydrobromic, fumaric, maleic, succinic, sulfuric, phosphoric, tartaric, acetic, citric, oxalic and similar acids. For parenteral administration, the use of water soluble salts is preferred, although either the free base or the pharmaceutically acceptable salts are applicable for oral or parenteral administration of the antidepressant agents of this invention. The halo substituent representing R₃ or R₄ is intended to include the chloro, bromo, iodo or fluoro substituents.

The compounds of this invention are produced by reaction of a cycloalkenone or a cycloalkenone with an appropriately substituted (ortho or para) phenylacetone-trile anion following the procedure of Sauvêtre et al., Tetrahedron, 34, 2135 (1978) followed by reduction (catalytic hydrogenation, borane reducing agents, LiAlH₄, etc.) of the nitrile to a primary amine and alkylation of the amine. In the presence of cyclo aliphatic unsaturation, lithium aluminum hydride is the preferred reducing agent. Subsequent acylation of the α-cycloaliphatic hydroxyl group and any phenolic hydroxyl group present may be effected conventionally with a formylating agent such as formyl fluoride or an alkanoyl acid halide or anhydride. Symmetrical N-methylation may be accomplished via a modified Eschweiler-Clarke procedure employing a large excess of water as illustrated by Tilford et al., J.A.C.S. 76, 2431 (1954); alternatively the procedure of Borch and Hamid, J. Org. Chem., 37, 1653 (1972) using sodium cyanoborohydride and formaldehyde may be employed. Non-symmetrical

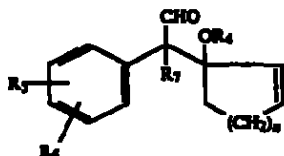


where Z is a leaving group such as a halogen or an organo sulfonyloxy (mesyl, tosyl and the like) group under conventional conditions. If desired, the amine reactant may be initially blocked with a relatively labile acyl group such as trifluoroacetyl to provide a reactant of the formula



prior to reaction with the alkylating reactant employing KOH and a very polar solvent such as dimethylsulfoxide, to provide a tertiary amide from which the acyl group may be readily removed to prepare the compound for non-symmetrical N-alkylation to insert R₂. Rather than N-alkylate, one may acylate or react the secondary amine with an aldehyde and subsequently reduce the amide or Schiff base. Similarly, reaction of the amine with an alkylchloroformate affords, upon reduction, an N-methylated amine. LiAlH₄ is a good reducing agent for these processes.

Reductive amination of the aldehyde



with ammonia, a primary amine or a secondary amine (Leuckart reaction) also yields the desired end products.

During the course of the synthesis of the end compounds of the invention by means of processes identified above, any hydroxy group represented by —OR₄, R₃ or R₄ may be in the free form or in the form of hydroxy protected by a removable protecting group, except of course, that the hydroxy group is not protected in any case where it is intended to participate in a reaction. The protected form is recommended where the hydroxy group may otherwise undergo an undesired reaction. Examples of protecting groups for hydroxy are given in *Protective Groups in Organic Chemistry* edited by J. F. W. McOmie, Chapters 3 and 4 (pages 93-182) published by Plenum Press (1973), and *Protective Groups in Organic Chemistry* by T. W. Greene, Chapters 2 and 3 (pages 10 to 113) published by John Wiley and Sons (1981). The protecting group may be removed at a suitable later stage in the synthesis. Similarly any amino or alkylamino group may be in a protected form where appropriate during the course of the synthesis of the end compounds. Protecting groups for amino are described in Chapter 2 (pages 43 to 94) of the McOmie book and Chapter 7 (pages 218 to 286) of the Greene book.

The end products contain either one or two asymmetric centers depending upon the saturated and unsaturated state of the cycloaliphatic ring, respectively. Individual stereoisomeric forms may be obtained or separated by standard procedures. For instance separation of the mixture in the case of an amine or carboxylic acid may be carried out by neutralization with a suitable optically active compound to form salts which can be separated. Example 33 illustrates the typical resolution of the product of Example 3, Compound A.

The antidepressant activity of the end compounds of this invention was established by demonstrating that they (1) inhibit ³H-imipramine binding in brain tissue when tested by a method analogous to that of Ralsman et. al., *Eur. J. Pharmacol.* 61, 373-380 (1980); (2) inhibit synaptosomal uptake of norepinephrine (³H-NE) and serotonin (¹⁴C-5-HT) following the test procedure of Wood et. al., *J. Neurochem.* 37, 793-797 (1981); and antagonize reserpine induced hypothermia when tested in accordance with the procedure of Askew, *Life Sci.* 1, 725-730 (1963).

The results of these procedures affirmed the antidepressant activity of the end compounds of this invention in agreement with the most widely accepted theory of antidepressant activity and in correlation of activity with known tricyclic antidepressants. In at least two instances, namely, with the dimethylamino product of Example 3, and 4-chloro product in Example 11, the undesirable attribute of classical antidepressants observed as an anticholinergic property which is reflected by the inhibition of binding of the muscarinic receptor ligand, ³H-quinuclidinyl benzilate (QNB), and in the inhibition of carbachol-stimulated contraction of the guinea-pig ileum, is missing. Also missing is the attribute of classical antidepressants observed as an antihistaminic property which is reflected by the inhibition of the H₁ histamine receptor ligand, ³H-pyrilamine, and in the inhibition of histamine-stimulated contraction of the guinea-pig ileum.

As representative examples of the activity profile of the end compounds of this invention, the following data for testing of the dimethylamino product of Example 3, hereinafter Compound A, its oxazine variant, hereinafter Compound B, the 4-chloro product of Example 11, hereinafter referred to as Compound C, the 4-bromo product of Example 15, hereinafter referred to as Compound D, the 3-chloro product of Example 17, hereinafter referred to as Compound E, the 3-bromo product of Example 16, hereinafter referred to as Compound F, and the 3,4-dichloro product of Example 19, hereinafter referred to as Compound G, are presented as follows:

Inhibition of ³H-imipramine binding: Compound A (HCl Salt) exhibited an inhibition constant (K_i) vs. ³H-imipramine of 90 nM, making it a fairly potent ligand at this receptor site. Compound B was somewhat less potent, with a K_i of 350 nM. Compound C was virtually equipotent with Compound A, exhibiting a K_i vs. ³H-imipramine of 100 nM. While not as potent as imipramine (K_i=1.7 nM), these values fall in the range of desmethylinipramine (DMI) (K_i=130 nM) and other tricyclic antidepressants. Atypical antidepressants (non-tricyclic) which have been tested, exhibit K_i's greater than 5000 nM in this assay. Compounds D, E, F and G exhibited inhibition constants of 62, 130, 52 and 37, respectively. Compounds A through G, representative of the other compounds of this invention, are thus comparable to known tricyclic antidepressants in this test.

Inhibition of synaptosomal NE and 5-HT uptake: Results of the inhibition of NE and 5-HT synaptosomal uptake, expressed as the inhibitory concentration at which the rate of uptake was reduced to 50 percent (IC₅₀), are presented in the table below, where they are compared with the values for imipramine, DMI and amitriptyline:

Compound	IC ₅₀ (nM)	
	NE	5-HT
Imipramine	0.26	0.12
DMI	0.15	3.0
Amitriptyline	0.50	0.60
Compound A	0.64	0.21
Compound B	4.7	2.9
Compound C	0.33	0.25
Compound D	0.21	0.11
Compound E	0.16	0.32
Compound F	0.11	0.23
Compound G	0.07	0.08

These results show that Compounds A and C to G are approximately equipotent to imipramine in NE and 5-HT uptake inhibition. Again, Compound B is somewhat less potent.

Inhibition of ³H-QNB binding: In the QNB receptor binding assay, the Compounds A and C-G exhibited an IC₅₀ greater than 10⁻⁵ molar and were therefore essentially inactive. Imipramine and DMI exhibit K_i's of 37 nM and 50 nM, respectively. These results suggest that, unlike the tricyclic antidepressants, Compounds A and C-G would have no muscarinic anticholinergic actions.

Inhibition of Carbachol-stimulated contraction of guinea-pig ileum: While imipramine at 1 μM exhibits a K₅₀ of approximately 100 nM against carbachol-stimulated contraction of the guinea-pig ileum, Compound A was inactive at 1 μM. This result supports the suggestion of a lack of muscarinic anticholinergic action of Compound A.

Inhibition of ³H-pyrimine binding: While DMI exhibits a K_i versus ³H-pyrimine binding of 124 nM, Compound A was inactive. Compounds D-G exhibited an IC₅₀ greater than 10⁻⁵ molar. These results suggest that, unlike tricyclic antidepressants, Compounds A and D-G have no antihistaminic property.

Inhibition of histamine-stimulated contraction of the guinea-pig ileum: Imipramine at 1 μM inhibits the histamine-stimulated contraction of the guinea-pig ileum with an approximate K₅₀ of 8 nM. Compound A, in contrast, had no effect in this test at a concentration of 1 μM. This result supports the notion that Compound A has no antihistaminic action.

Antagonism of reserpine-induced hypothermia: The minimum effective dosage (M.E.D.) of compounds A through G established in antagonism of reserpine-induced hypothermia in mice (n=8 per group) in relation to desmethylinipramine (DMI) were:

Compound	Dose, mg/kg, I.p.
DMI	0.4
A	10.0 (and p.o.)
B	30.0
C	10.0
D	1.0
E	1.0
F	1.0

-continued

Compound	Dose, mg/kg, I.p.
G	3.0

All mice received 5 mg/kg reserpine i.p. 18 h prior to test compound.

DMI, and Compounds A to G, are of approximately equal efficacy in the reversal of reserpine-induced hypothermia. Compound B was less potent than Compound A, Compound C was approximately equipotent with Compound A, Compounds D and G were approximately three times as potent as Compound A, and Compounds E and F were approximately ten times as potent as Compound A in the study.

Hence, the end compounds of this invention are useful in the treatment of depression, for which purpose they may be administered orally or parenterally in an amount sufficient to alleviate the symptoms of depression. The actual amount of antidepressant agent to be used will vary with the severity and nature of the depressed state, the animal being treated and the level of relief sought. In the human, an oral dose of from about 2 to about 50 milligrams, administered as needed represents appropriate dosology. Intramuscular administration of from about 1 to about 25 milligrams provides a dosage comparable to that specified for oral administration. As with other antidepressants, therapy should be initiated with lower dosages and increased until the desired symptomatic relief is obtained.

Pharmaceutical compositions containing the antidepressant compounds of this invention represent an additional aspect of this invention. The active ingredient can be compounded into any of the usual oral dosage forms including tablets, capsules and liquid preparations such as elixirs and suspensions containing various coloring, flavouring, stabilizing and flavour masking substances. For compounding oral dosage forms, the active ingredient can be mixed with various conventional tableting materials such as starch, calcium carbonate, lactose, sucrose and dicalcium phosphate to aid the tableting or capsulating process. Magnesium stearate, as an additive, provides a useful lubricant function when desired.

The active ingredients can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable sterile liquid carrier, such as sterile water, sterile organic solvent or a mixture of both. Preferably a liquid carrier is one suitable for parenteral injection. Where the active ingredient is sufficiently soluble it can be dissolved in normal saline as a carrier; if it is too insoluble for this it can often be dissolved in a suitable organic solvent, for instance aqueous propylene glycol or polyethylene glycol solutions. Aqueous propylene glycol containing from 10 to 75% of the glycol by weight is generally suitable. In other instances other compositions can be made by dispersing the finely-divided active ingredient in aqueous starch or sodium carboxymethyl cellulose solution, or in a suitable oil, for instance arachis oil. Liquid pharmaceutical compositions which are sterile solutions or suspensions can be utilized by intramuscular, intraperitoneal or subcutaneous injection.

Preferably the pharmaceutical composition is in unit dosage form, e.g. as tablets or capsules. In such form, the composition is sub-divided in unit doses containing appropriate quantities of the active ingredient; the unit dosage forms can be packaged compositions, for example, packeted powders or vials or ampoules. The unit dosage form can be a capsule, cachet or tablet itself, or

it can be the appropriate number of any of these in package form. The quantity of the active ingredient in a unit dose of composition may be varied or adjusted from 2 mg. or less to 50 mg. or more, according to the particular need and the activity of the active ingredient.

The following examples illustrate the preparative technique employed in production of the compounds of the invention.

EXAMPLE 1

1-(Cyano(p-methoxyphenyl)methyl)cyclohexanol

p-Methoxyphenylacetonitrile (50 gm, 0.3 mole) was added to dry tetrahydrofuran (250 ml) and the solution cooled to -70°C . under nitrogen. n-Butyl lithium in hexane (210 ml, 0.3 mole) was added dropwise, with stirring. The temperature was maintained below -50°C . and a yellow precipitate appeared. After the addition was complete, the reaction mixture was maintained below -50°C . for 30 minutes and cyclohexanone (35 ml, 0.3 mole) was added. After a further 45 minutes below -50°C . the temperature was allowed to rise to 0°C . and a saturated ammonium chloride solution was added. The layers were separated and the aqueous layer extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The product crystallized (25.2 gm, m.p. $125^{\circ}\text{--}127^{\circ}\text{C}$).

Mass Spectral Analysis: Molecular weight 245 ($M+1$)⁺ by C.I.M.S.]

N.M.R. Analysis: δ 7.32, 6.95; (4H quartet, p-substituted aromatic) 3.8 (3H singlet, $\text{O}-\text{CH}_3$); 3.76 (1H, singlet, $\text{CH}-\text{CN}$); 1.56 (10H, multiplet, aliphatic cyclohexyl)ppm.

EXAMPLE 2

1-[2-amino-1-(p-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

1-[cyano(p-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol (12 g, 0.05 mole) was dissolved on warming in a mixture of ammonia-ethanol (20% v/v, 250 ml) and hydrogenated in a Parr apparatus over 5% rhodium on alumina (2.8 gm). The catalyst was filtered, washed well with ethanol and the combined filtrate evaporated and dried under vacuum yielding an oil (12 gm).

Mass Spectral Analysis: Molecular weight 249 ($M+1$)⁺ by C.I.M.S.

Thin Layer Chromatography: single spot, ninhydrin positive [chloroform-methanol-acetic acid (80:10:10 v/v)].

EXAMPLE 3

3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-3-aza-1-oxaspiro(5.5)undecane and

1-[2-dimethyl-amino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

1-[2-amino-1-(p-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol (12 gm; 0.048 mole) was treated with a mixture of formaldehyde (11 ml), formic acid (14.5 ml, 88%) and water (125 ml) and heated at 100°C . for five hours. The reaction mixture was cooled and extracted with ethyl acetate. This extract was discarded. The aqueous residue was cooled in ice, rendered basic by the addition of solid potassium hydroxide, saturated with sodium chloride and thrice extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous potassium carbonate and evaporated to an oily residue (8 gm). This mixture of products was chromatographed on 1 kg of Mallinckrodt Silicar CC7 silica gel and the

progress of the chromatography was monitored by thin layer chromatography using a system comprising ethanol:2N ammonia-ethyl acetate:cyclohexane 45:4:100:100 (v/v). Fractions containing the desired products were combined and the hydrochloride salts prepared using 4-N-isopropanolic HCl. The yields of the free bases were 1.4 gm (spiro compound) and 4.6 gm (dimethylamine) respectively.

COMPOUND B

3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-3-aza-1-oxaspiro(5.5)undecane

Melting Point: $242^{\circ}\text{--}244^{\circ}\text{C}$.

Mass Spectral Analysis: Molecular weight 275 ($M+1$)⁺ by C.I.M.S.

N.M.R. Analysis: δ 7.22, 6.96 (4H quartet, p-substituted aromatic) 4.78 (2H quartet, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{NCH}_3$) 3.8 (4H, $\text{O}-\text{CH}_2$, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NCH}_3$) 3.3 (2H, multiplet $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NCH}_3$) 2.8 (3H, NCH_3) 0.9-1.8 (10H, broad multiplet, aliphatic cyclohexyl)ppm.

Compound A

1-[(2-dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

The hydrochloride: m.p. $215^{\circ}\text{--}217^{\circ}\text{C}$.

Mass Spectral Analysis: Molecular weight 279 ($M+1$)⁺ by C.I.M.S. (free base).

N.M.R. Analysis: δ 7.32, 6.98 (4H quartet, p-substituted aromatic) 3.78 (3H, $\text{O}-\text{CH}_3$) 3.64 (2H, multiplet $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 3.06 (1H, multiplet $\text{CH}-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 2.74 (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 1.38 (10H, broad multiplet, aliphatic cyclohexyl)ppm.

EXAMPLE 4

1-[1-(4-methoxyphenyl)-2-dimethylaminoethyl]cyclohexene

8.0 grams (0.029 moles) of 1-[1-(4-methoxyphenyl)-2-dimethylaminoethyl]cyclohexanol was dissolved in 300 ml of 2.0N aqueous hydrochloric acid and heated at reflux for 18 hours. It was allowed to cool, neutralized with 15% aqueous sodium hydroxide and extracted with chloroform. The chloroform extract was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo to yield 7.0 grams of solid. This material was converted to the hydrochloride salt by treatment with 5N isopropanolic HCl and recrystallized a second time from isopropanol to yield 2.0 grams of the title compound as a white solid hydrochloride salt, m.p. $187^{\circ}\text{--}189^{\circ}\text{C}$.

Analysis for: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ONCl}$. Calculated: C, 69.23; H, 8.91; N, 4.75. Found: C, 69.39; H, 8.95; N, 4.95.

EXAMPLE 5

1-[(α -Aminomethyl)benzyl]cyclohexanol

Phenylacetonitrile (10 g, 0.08 mole) was added to dry THF (100 ml) and the solution cooled to -70°C . under nitrogen. n-Butyllithium in hexane (64 ml, 0.1 mole) was added dropwise, the temperature being maintained below -40°C . and a yellow precipitate appeared. After addition the reaction mixture was maintained near -70°C . for 30 minutes and cyclohexanone (10 g, 0.1 mole) was added. After a further 45 minutes at -70°C . the temperature was allowed to rise to 0°C . and saturated ammonium chloride solution was added. The layers were separated and the aqueous layer extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with brine, dried over magnesium sulphate and

evaporated. The product, 1-[α -cyanobenzyl]-cyclohexanol, crystallized (4.93 g, m.p. 100°-102° C.).

Mass Spectral Analysis: Molecular weight 215 (M⁺). N.M.R. Analysis: δ 7.4 (5H singlet, aromatic), 3.8 (1H, singlet, CH—CN), 1.6 (10H, multiplet aliphatic cyclohexyl) ppm.

A solution of 1-(α -cyanobenzyl)-cyclohexanol (3.43 g, 0.02 mole) in a mixture of methanol and ammonia (9:1 v/v, 60 ml) was hydrogenated in a Parr apparatus over 5% rhodium on alumina (2 g). The catalyst was filtered and the filtrate evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated. The hydrochloride m.p. 220°-222° (1.2 g) crystallized from diethyl ether-acetone.

Analysis for: C₁₄H₂₁NO.HCl. Calculated: C, 64.29; H, 8.67; N, 5.47%. Found: C, 65.74; H, 8.51; N, 5.56%.

N.M.R. Analysis (DMSO) δ 7.73 (5H singlet, aromatic), 3.46 (2H multiplet CH₂—NH₂), 3.0 (1H multiplet CH—CH₂NH₂), 0.9-1.7 (10H multiplet-aliphatic cyclohexyl) ppm.

Mass Spectral Analysis by Chemical Ionization: 220 (M+H)⁺ (Mol. Wt. 219) (free base).

EXAMPLE 6

1-(α -(Dimethylamino)methyl)benzyl)-cyclohexanol

1-[α -(aminomethyl)benzyl]-cyclohexanol (1.38 g, 0.006 mole) was dissolved in a mixture of formaldehyde (2 ml) formic acid (2.6 ml) and water (25 ml), and refluxed at 95° C. for 18 hours. The reaction mixture was cooled, basified with solid KOH and extracted with methylene chloride. The extract was washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The hydrochloride (m.p. 225°-227° C.) was prepared using 3N-isopropanolic HCl. Yield 589 mg.

Analysis for: C₁₆H₂₅NO.HCl. Calculated: C, 67.36; H, 9.12; N, 4.88%. Found: C, 67.7; H, 9.23; N, 4.93%.

Mass Spectral Analysis: Molecular weight 247 (M⁺, free base).

N.M.R. analysis (DMSO) δ 7.4 (5H singlet, aromatic), 3.68 (2H, multiplet CH₂—N(CH₃)₂), 3.18 (1H, multiplet CH—CH₂N—(CH₃)₂), 2.68 (6H, N(CH₃)₂), 0.9-1.7 (10H multiplet aliphatic cyclohexyl) ppm.

EXAMPLE 7

1-(α -(Methylamino)methyl)benzyl)-cyclohexanol

1-[α -(aminomethyl)benzyl]-cyclohexanol (1.59 g, 0.007 mole) was dissolved in diethyl ether (10 ml.) and cooled to 5° C. Trifluoroacetic anhydride (2 g) was added and the mixture stirred at 0° C. for 30 minutes. The mixture was neutralized using saturated sodium bicarbonate solution and the layers separated. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. A crystalline trifluoroacetamide m.p. 78°-80° C. was obtained (975 mg.).

The trifluoroacetamide (975 mg.) was dissolved in dry acetone (20 ml.) and treated with methyl iodide (2 g.). The solution was warmed to reflux temperature and dry powdered potassium hydroxide (1 g.) added, followed by excess methyl iodide. The mixture was refluxed for five minutes, then cooled and the acetone evaporated. Water (20 ml.) was added and the mixture refluxed for 15 minutes. It was cooled and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to a crystalline product m.p. 92°-94° C. This was con-

verted to the hydrochloride using 3N-isopropanolic HCl. Yield 235 mg., m.p. 208°-210° C.

N.M.R. Analysis (CHCl₃) δ 7.3 (7H, aromatic, HCl and NH₂CH₃), 3.9 (1H multiplet CH—CH₂NH₂), 3.25 (2H multiplet CH₂—NH₂), 2.6 (3H singlet NH—CH₃), 0.8-1.9 (10H multiplet, aliphatic cyclohexyl) ppm.

Mass Spectral Analysis: Molecular weight by chemical ionization/M.S. 233 (M+1 at 234, free base).

EXAMPLE 8

1-(α -(Dimethylamino)methyl)benzyl)-cyclohexanol acetate

1-(α -(Dimethylamino)methyl)benzyl)-cyclohexanol, (0.5 g, 0.0025 mole) was treated with acetic anhydride (1 ml.) and pyridine (3 ml.) and the mixture stood at room temperature overnight. The reaction mixture was poured into water, basified with solid KOH and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over magnesium sulphate and evaporated to an oil. After azeotropic distillation with toluene to remove traces of pyridine, the oil was treated with 3N isopropanolic HCl and crystalline hydrochloride as the title compound was obtained (70 mg.) m.p. 163°-165° C.

NMR Analysis (CHCl₃) δ 7.35 (5H singlet, aromatic), 4.2 (1H multiplet CHCH₂N(CH₃)₂), 3.6 (2H multiplet CH₂—N(CH₃)₂), 2.65 (6H singlet, N(CH₃)₂), 2.1 (3H singlet, —O—C—CH₃), 0.9-1.7 (10H multiplet, aliphatic cyclohexyl) ppm.

Mass Spectral Analysis: Molecular weight 289 (M⁺, free base).

EXAMPLE 9

1-[cyano(p-chlorophenyl)methyl]-cyclohexanol

By replacing the p-methoxyphenyl acetonitrile in Example 1 by a molar equivalent amount of p-chlorophenyl acetonitrile, there was obtained 1-cyano(p-chlorophenyl)methyl cyclohexanol (13.7 g.) m.p. 115°-117°.

Mass Spectral Analysis: Molecular weight 249 (M+1)⁺ by C.I.M.S.

EXAMPLE 10

1-[2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-cyclohexanol

Lithium aluminum hydride (3.5 g.) was suspended in ice cold tetrahydrofuran (125 ml.) and concentrated sulphuric acid (2.5 ml.) added cautiously, with stirring. After one hour, 1-[cyano(p-chlorophenyl)methyl]-cyclohexanol (15 g., 0.06 mole) was dissolved in tetrahydrofuran (100 ml.) and added rapidly dropwise with vigorous stirring and cooling. After a further two hours, a tetrahydrofuran-water mixture (1:1; 30 ml.) was added followed by 10% sodium hydroxide solution (30 ml.). The tetrahydrofuran was decanted and the residue washed well with diethyl ether and ethylacetate. The combined organic solution was dried over anhydrous potassium carbonate and evaporated to an oil (12 g.).

Mass Spectral Analysis: Molecular weight 253 (M+1)⁺ by C.I.M.S.

EXAMPLE 11

1-[1-(4-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]-cyclohexanol

1-[2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-cyclohexanol (12 g., 0.04 mole) was treated with a mixture of formaldehyde (13.7 ml.) formic acid (18.1 ml.) and water (160

ml.) and refluxed at 100° C. for four hours. The reaction mixture was cooled, extracted well with ethyl acetate and the extract discarded. The aqueous residue was cooled in ice and rendered basic by the addition of solid potassium hydroxide, saturated with sodium chloride, and thrice extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous potassium carbonate and evaporated. A crystalline solid (3 g.) was filtered. It was converted to the hydrochloride salt using 4*N*-isopropanolic HCl; yielding 4.7 g., m.p. 241°–243° C.

Mass Spectral Analysis: Molecular Weight 281 (M+1)⁺ by C.I.M.S.

NMR Analysis: δ 7.35 (4H singlet characteristic of 4-chloro substitution), 3.65 (2H multiplet, CH₂—CHN(CH₃)₂), 3.0 (1H multiplet, CH₂CHN(CH₃)₂), 1.4 (10H multiplet, aliphatic cyclohexyl)ppm.

EXAMPLE 12

1-[1-(4-methoxyphenyl)-2-(methylamino)ethyl]cyclohexanol

By replacing 1-[α -(aminomethyl)benzyl]cyclohexanol with a molar equivalent amount of 1-[2-amino-1-(*p*-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol in Example 7, 1-[1-(4-methoxyphenyl)-2-(methylamino)ethyl]cyclohexanol hydrochloride (m.p. 164°–166° C.) was obtained.

Mass Spectral Analysis: Molecular Weight 263 (M+1)⁺ by C.I.M.S.

NMR Analysis: δ 7.28, 6.92 (4H quartet, *p*-substituted aromatic), 3.76 (3H singlet, OMe), 3.4 (2H multiplet, CH₂—CHN(CH₃)₂), 2.9 (1H multiplet, CH₂CHN(CH₃)₂), 2.34 (3H, NCH₃), 1.4 (10H broad multiplet, aliphatic cyclohexyl)ppm.

EXAMPLE 13

4-bromo-*N,N*-dimethylbenzene acetamide

Para-bromophenylacetic acid (50 g., 0.233 mole) was dissolved in methylene chloride (500 ml) and treated with oxalyl chloride (23.3 ml, 0.27 mole) and D.M.F. (0.5 ml) at room temperature. The mixture was stirred for four hours until gas evolution ceased. The solvent was evaporated and the residue dried under vacuum to remove excess oxalyl chloride. The residue was dissolved in methylene chloride (300 ml) and treated with an excess of gaseous dimethylamine. The mixture was stirred overnight and the solvent evaporated. The residue was redissolved in methylene chloride and the solution washed with saturated sodium bicarbonate solution, *N*-hydrochloric acid, water, brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The buff-colored crystals were filtered with hexane and air-dried. Yield 51.2 g., m.p. 73°–76° C.

Analysis for: C₁₀H₁₁NOBr: Calculated: C, 49.59; H, 4.96; N, 5.79. Found: C, 48.98; H, 5.14; N, 5.77.

NMR Analysis (CHCl₃): δ 7.53 (4H quartet, aromatic), 3.65 (2H singlet), 2.95 (6H singlet, N(CH₃)₂)ppm.

EXAMPLE 14

1-[1-(4-bromophenyl)[(dimethylamino)carbonyl]methyl]cyclohexanol

4-bromo-*N,N*-dimethylbenzene acetamide (15 g., 0.06 mole) was added to dry T.H.F. (250 ml) and the solution cooled to -78° C. under nitrogen. Straight chain butyl lithium in hexane (43.3 ml, 0.06 mole) was added dropwise, the temperature being maintained below -70° C. throughout. An orange coloured precipitate

formed. After addition, the reaction mixture was maintained near -70° C. for 20 minutes and cyclohexanone (7.5 ml, 0.07 mole) was added. After a further 50 minutes at -78° C. the reaction mixture was poured into stirring saturated ammonium chloride solution. The layers were separated and the aqueous layer extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated. The product crystallized and was filtered with isopropanol (9.8 g., m.p. 140°–144° C.).

Analysis for: C₁₆H₂₃NOBr: Calculated: C, 56.47; H, 6.47; N, 4.12. Found: C, 57.22; H, 6.66; N, 4.21.

NMR Analysis (CHCl₃): δ 7.35 (4H, aromatic), 3.63 (1H singlet, CH—CON(CH₃)₂), 2.95 (6H singlet, N—(CH₃)₂), 1.45 (10H multiplet, aliphatic cyclohexyl)ppm.

EXAMPLE 15

1-[1-(4-bromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

Lithium aluminum hydride (0.7 g.) was suspended in dry THF (25 ml) cooled to 0° C. and concentrated sulfuric acid (0.5 ml) cautiously added in an *in situ* preparation of aluminum hydride. The mixture was stirred for one hour at 0° C. and the amide, 1-[1-(4-bromophenyl)[(dimethylaminocarbonyl)methyl]cyclohexanol (4 g., 0.012 mole) was dissolved in THF (35 ml) and added rapidly dropwise. The reaction mixture was stirred at 0° C. for one hour. A THF-water mixture (1:1 v/v 6 ml) was added slowly followed by 10% sodium hydroxide (10 ml). The mixture was filtered and the residue washed well with ethyl acetate. The combined filtrate was dried over anhydrous potassium carbonate and evaporated to an oil (3.5 g) which was converted to the hydrochloride salt using 4*N* isopropanolic HCl.

Analysis for: C₁₆H₂₄NOBr.HCl: Calculated: C, 52.97; H, 6.9; N, 3.86. Found: C, 52.71; H, 6.63; N, 3.71.

NMR Analysis: (DMSO): δ 7.4 (4H, aromatic), 3.55 (2H doublet, CH—CH₂N(CH₃)₂), 3.05 (1H, triplet, CH—CH₂N(CH₃)₂), 2.63 (6H singlet, N—(CH₃)₂), 1.30 (10H multiplet, aliphatic cyclohexyl)ppm.

EXAMPLE 16

1-[1-(3-bromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

By replacing *p*-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of *m*-bromophenyl acetic acid in Example 13, and following procedures described in Examples 14 and 15, 1-[1-(3-bromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol was obtained as the hydrochloride, m.p. 198°–201° C.

Analysis for: C₁₆H₂₄NOBr.HCl: Calculated: C, 52.97; H, 6.90; N, 3.86. Found: C, 52.84; H, 6.92; N, 3.99.

EXAMPLE 17

1-[1-(3-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

By replacing *p*-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of *m*-chlorophenylacetic acid in Example 13, and following procedures described in Examples 14 and 15, 1-[1-(3-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol was obtained as the hydrochloride, m.p. 214°–216° C.

Analysis for: C₁₆H₂₄NOCl.HCl: Calculated: C, 60.38; H, 7.86; N, 4.4. Found: C, 60.07; H, 7.79; N, 3.93.

EXAMPLE 18

1-[1-(2-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

By replacing p-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of o-chlorophenylacetic acid in Example 13, and following procedures described in Examples 14 and 15, 1-[1-(2-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol was obtained as the hydrochloride, m.p. 203°-206° C.

Analysis for: $C_{16}H_{24}NOClHCl$: Calculated: C, 60.38; H, 7.86; N, 4.4. Found: C, 60.43; H, 7.71; N, 4.79.

EXAMPLE 19

1-[1-(3,4-dichlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

By replacing p-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of 3,4-dichlorophenylacetic acid in Example 13, and following procedures described in Examples 14 and 15, 1-[1-(3,4-dichlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol was obtained as the hydrochloride, m.p. 241°-244° C.

Analysis for: $C_{16}H_{22}NOCl_2HCl$: Calculated: C, 54.47; H, 6.81; N, 3.97. Found: C, 54.8; H, 6.83; N, 3.99.

EXAMPLE 20

1-[1-(3,4-dichlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

The product of the preceding example is similarly produced by the following procedure:

Lithium diisopropylamide was prepared by dissolving di-isopropylamine (69 ml) in THF (500 ml) followed by the addition of n-butyllithium (325 ml). After 10 minutes stirring, the straw colored liquid was cooled to -78° C. and a solution of the 3,4-dichloro-N,N-dimethylbenzencacetamide (110.9 g, crude) was dissolved in 300 ml THF and added slowly. A dark red slurry was obtained. The mixture was stirred for a further 20 minutes and cyclohexanone (55.7 ml) was added. After 60 minutes at -78° C. the reaction mixture was poured into a saturated solution of ammonium chloride. The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic solution was washed with brine, dried over K_2CO_3 and evaporated. The product, 1-[1-(3,4-dichlorophenyl) (dimethylaminocarbonyl)methyl]cyclohexanol, crystallized and was filtered. The crystals were washed with isopropanol and with petroleum ether and air dried. Yield: 73.6 g., m.p. 118°-120° C.

To an ice cold solution of Borane THF complex (152 ml, 152 mmole) was added a solution of 1-[1-(3,4-dichlorophenyl)(dimethylaminocarbonyl)methyl]cyclohexanol (30 g, 90 mmole) in THF. The mixture was refluxed for 2 hours and cooled again in an ice bath. 2N HCl (23 ml) was added and the mixture refluxed for 1.5 hours. It was cooled overnight. The reaction mixture was basified to pH 14 with solid potassium hydroxide and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to a solid. This was filtered and washed with diethyl ether and air dried. Yield: 15.4 g.; m.p. 128°-130° C.

This product was converted to the hydrochloride which was identical with the product in Example 19.

EXAMPLE 21

1-[2-(dimethylamino)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

By replacing p-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of m-methoxyphenyl acetic acid in Example 13, and following procedures described in Examples 14 and 15, 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol was obtained as the hydrochloride, m.p. 166°-168° C.

Analysis for: $C_{16}H_{23}NO_2HCl$: Calculated: C, 64.11; H, 8.68; N, 4.67. Found: C, 63.12; H, 8.54; N, 4.46.

EXAMPLE 22

1-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol

By replacing p-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of 3,4-dimethoxyphenyl acetic acid in Example 13, and following procedures described in Examples 14 and 15, 1-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol was obtained as the hydrochloride.

Analysis for: $C_{18}H_{25}NO_2HCl$: Calculated: C, 62.88; H, 8.74; N, 4.08. Found: C, 62.42; H, 8.56; N, 3.98.

EXAMPLE 23

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl]cyclohexanol

By replacing p-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of p-trifluoromethylphenyl acetic acid in Example 13, and following procedures described in Examples 14 and 15, 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl]cyclohexanol was obtained as the hydrochloride, m.p. 238°-240° C.

Analysis for: $C_{17}H_{23}NOF_3HCl$: Calculated: C, 58.03; H, 7.16; N, 3.98. Found: C, 58.47; H, 7.16; N, 4.07.

EXAMPLE 24

1-[2-(dimethylamino)-1-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl]cyclohexanol

By replacing p-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of m-trifluoromethylphenyl acetic acid in Example 13, and following procedures described in Examples 14 and 15, 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl]cyclohexanol was produced as the hydrochloride, m.p. 194°-196° C.

Analysis for: $C_{17}H_{23}NOF_3HCl$: Calculated: C, 58.03; H, 7.16; N, 3.98. Found: C, 58.31; H, 7.09; N, 4.09.

EXAMPLE 25

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methylphenyl)ethyl]cyclohexanol

By replacing p-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of p-methylphenyl acetic acid in Example 13, and following procedures described in Examples 14 and 15, 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methylphenyl)ethyl]cyclohexanol was produced as the hydrochloride.

Analysis for: $C_{17}H_{21}NOHCl$: Calculated: C, 68.34; H, 9.17; N, 4.70. Found: C, 68.37; H, 9.31; N, 4.83.

107

24

EXAMPLE 26

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-hydroxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

By replacing p-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of p-benzyloxyphenyl acetic acid in Example 13, and following the procedures described in Examples 14 and 15, 1-[1-(4-benzyloxyphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol was obtained.

Hydrogenolysis of this product to remove the benzyl protecting group from the 4-hydroxyphenyl moiety was accomplished by dissolving 1.0 grams of the product in 100 ml. ethanol. One gram, 10% Pd/C was introduced followed by cyclohex-1,4-dienone (5 ml.). The mixture was stirred for ninety minutes at ambient temperature. The catalyst was removed by filtration and the solvent removed by evaporation to yield 800 mg. of solid. This solid 4-hydroxyphenyl product was converted to its fumarate salt via an acetone-ethanol solution, m.p. 140°-142° C.

Analysis for: $C_{16}H_{23}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$. Calculated: C, 63.30; H, 7.70; N, 3.69. Found: C, 62.18; H, 7.90; N, 3.63.

EXAMPLE 27

1-[2-(dimethylamino)-1-(3-hydroxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

By replacing p-bromophenyl acetic acid with a molar equivalent amount of m-benzyloxyphenyl acetic acid in Example 13, and following the procedures described in Examples 14 and 15, 1-[1-(3-benzyloxyphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol was obtained.

Hydrogenolysis of this product (2.3 g) was conducted in 200 ml ethanol employing a Paar bomb, 300 mg. 10% Pd/C until uptake of hydrogen ceased. The catalyst was removed by filtration and the solvent evaporated to afford a solid product which was converted to its hydrochloride salt with 5N isopropanol hydrochloride, m.p. 162°-164° C.

Analysis for: $C_{16}H_{23}NO_2 \cdot HCl$. Calculated: C, 64.08; H, 8.74; N, 4.67. Found: C, 62.78; H, 8.55; N, 4.35.

EXAMPLE 28

1-[1-(4-bromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclobutanol

By replacing cyclohexanone in Example 14 with a molar equivalent amount of cyclobutanone and following the procedure described in Example 15, 1-[1-(4-bromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclobutanol was obtained. It was converted to the hydrochloride salt, m.p. 220°-222° C.

Analysis for: $C_{14}H_{20}NOBr \cdot HCl$. Calculated: C, 30.22; H, 6.28; N, 4.19. Found: C, 30.26; H, 6.11; N, 4.13.

EXAMPLE 29

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclopentanol

By replacing p-bromophenylacetic acid with a molar equivalent amount of p-methoxyphenyl acetic acid in Example 13, 4-methoxy-N,N-dimethylbenzene acetamide was obtained. Subsequently, following the procedure outlined in Example 14, replacing cyclohexanone with a molar equivalent amount of cyclopentanone, there was obtained the corresponding cyclopentanol derivative. This intermediate was converted, following the procedure described in Example 15, to the title compound as the hydrochloride, m.p. 194° C.

Analysis for: $C_{16}H_{23}NO_2 \cdot HCl$. Calculated: C, 64.07; H, 8.76; N, 4.67. Found: C, 64.19; H, 8.72; N, 4.33.

EXAMPLE 30

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cycloheptanol

By replacing cyclopentanone with a molar equivalent of cycloheptanone in Example 27, the title compound was obtained as the hydrochloride, m.p. 175°-177° C.

Analysis for: $C_{18}H_{29}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$. Calculated: C, 65.03; H, 9.26; N, 4.21. Found: C, 65.25; H, 9.16; N, 4.29.

EXAMPLE 31

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclooctanol

By replacing cyclopentanone with a molar equivalent amount of cyclooctanone in Example 29, the title compound was obtained as the hydrochloride, m.p. 178°-180° C.

Analysis for: $C_{19}H_{31}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$. Calculated: C, 65.87; H, 9.48; N, 4.04. Found: C, 65.79; H, 9.08; N, 3.95.

EXAMPLE 32

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohex-2-en-1-ol

By replacing 4-bromo-N,N-dimethylbenzeneacetamide with a molar equivalent of 4-methoxy-N,N-dimethylbenzeneacetamide in Example 14, and cyclohexanone with 2-cyclohexen-1-one, was obtained the corresponding cyclohexenone derivative. This intermediate was converted following the procedure described in Example 15 to the title compound as the fumarate, m.p. 128°-130° C.

Analysis for: $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$. Calculated: C, 64.4; H, 7.31; N, 3.58. Found: C, 63.8; H, 7.46; N, 3.88.

EXAMPLE 33

Resolution of Racemic

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol (48.0 g., 0.173 m) dissolved in ethyl acetate (350 ml) was treated with di-p-toluoyl-d-tartaric acid (33.5 g., 0.082 m) dissolved in ethyl acetate (250 ml). After standing overnight, the solid was filtered. The solid was recrystallized three times by dissolving in boiling ethyl acetate (300 ml) and methanol (50 ml), concentrating by boiling to incipient crystallization and chilling. Yield 31.7 g., m.p. 126°-128° C. $[\alpha]_D^{25} = -50.51$; $c = 1.03$ ethanol.

The salt was converted to its free base by shaking in 2N sodium hydroxide and diethyl ether. The ether layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium carbonate, evaporated and dried in vacuo. yield 16.4 g., 68.5%. m.p. 104°-5° C. $[\alpha]_D^{25} = +27.95$; $c = 1.15$, 95% ethanol.

The base was dissolved in ether (500 ml) and treated with 4.5N hydrogen chloride in isopropanol (20 ml). The resulting hydrochloride salt was recrystallized from warm methanol (75 ml) by dilution with ether (400 ml) and chilling. Yield 16.6 g. m.p. 239°-241° C. $[\alpha]_D^{25} = -4.38$; $c = 1.01$, 95% ethanol.

The filtrate and washings from the original di-p-toluoyl-d-tartrate salt were evaporated to dryness. The free base was obtained by shaking the solid with 2N sodium hydroxide (400 ml), extracting with diethyl ether

108

26

(3×250 ml), washing the extracts with brine and drying. Yield 24.2 g. The base was dissolved in ethyl acetate (150 ml) and treated with di-p-toluoyl-L-tartaric acid (16.75 g, 0.0435 m) dissolved in ethyl acetate (150 ml). After standing overnight the salt was filtered and was recrystallized twice from ethyl acetate (300 ml) and methanol (50 ml) as described. Yield 29.4 g, m.p. 124°–127° C. $[\alpha]_D^{25} = +50.77$, $c = 0.845$ ethanol.

The base was obtained in the manner described. Yield 14.7 g, m.p. 104°–105° C. $[\alpha]_D^{25} = -26.56$, $c = 1.22\%$, 95% ethanol.

The free base was converted to the hydrochloride salt. Yield 14.5 g, m.p. 239°–241° C. $[\alpha]_D^{25} = +4.98$, $c = 1.01$, 95% ethanol.

EXAMPLE 34

1-[1-(4-aminophenyl)-2-dimethylaminoethyl]cyclohexanol

17.0 g (0.095 moles) of p-aminophenylacetic acid, dimethylamide was dissolved in 500 ml of tetrahydrofuran, placed under a nitrogen atmosphere, and cooled to -20° C. 23.6 g (1.15 equivalents) of 1,1,4,4-tetramethyl-1,4-dichloroallylamine was added, followed dropwise by a solution of 42 g (2.4 equivalents) of sodium bis(trimethylsilyl)amide in 250 ml of THF. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 18 hours.

The mixture was next cooled to -78° C. and 71.6 ml (1.2 equivalents) of 1.6N n-butyl lithium in hexane added. The reaction was stirred for 45 minutes and then 20 ml (2.0 equivalents) of cyclohexanone added. The mixture was stirred for an additional 1 hour at -78° C. and then poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The organic phase was removed and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to yield 20 g of crude 1-[1-(4-aminophenyl)(dimethylaminocarbonyl)methyl]cyclohexanol. Column chromatography on silica gel with 1% methanol in methylene chloride gave 16 g of essentially pure white solid. A sample twice recrystallized from ethanol had m.p. 169°–170° C. and the following elemental analysis:

Analysis for: $C_{16}H_{24}O_2N_2$; Calculated: C, 69.51; H, 8.77; N, 10.14. Found: C, 69.69; H, 8.96; N, 10.26.

5.0 g (0.018 mole) of the above amide was dissolved in 300 ml of dry tetrahydrofuran and added dropwise to a mixture of 1.1 g of lithium aluminum hydride and 8.0 ml of concentrated sulfuric acid in 200 ml of tetrahydrofuran at 0° C. The mixture was stirred at 0° C. for five hours, then the excess reagent was destroyed by the dropwise addition of 4 ml of 50:50 THF-water, then 4 ml of 15% aqueous sodium hydroxide and finally 4 ml of water. The mixture was filtered and the precipitate washed several times with THF. The combined filtrates were evaporated and the residue recrystallized from isopropanol to give 3.8 g of the title compound as the free base. Treatment with excess oxalic acid in ethyl acetate gave the dihydrate, m.p. 105° C. (d).

Analysis for: $C_{20}H_{30}N_2O_4$; Calculated: C, 54.28; H, 6.84; N, 6.33. Found: C, 53.96; H, 6.83; N, 6.24.

EXAMPLE 35

1-[1-(4-nitrophenyl)-2-dimethylaminoethyl]cyclohexanol

2.0 g (7.6 mmole) of 1-[1-(4-aminophenyl)-2-dimethylaminoethyl]cyclohexanol was dissolved in 50 ml of methylene chloride and added dropwise to a stirring

solution of 2.2 g (2.5 equivalents) of nitrosonium tetrafluoroborate. The reaction was stirred at room temperature for four hours. The methylene chloride was then removed in vacuo and replaced with 100 ml of water.

This solution was added slowly to a mixture of 2.0 g of copper in 200 ml of 1N sodium nitrite and the combination stirred for 2 hours at room temperature. Extraction with methylene chloride, drying, and evaporation in vacuo yielded 2.0 g of the free base of the title compound. Recrystallization from isopropanolic HCl gave the hydrochloride, m.p. 211°–212° C.

Analysis for: $C_{16}H_{24}O_2N_2$; Calculated: C, 58.42; H, 7.37; N, 8.52. Found: C, 58.03; H, 7.53; N, 8.69.

EXAMPLE 36

1-[2-dimethylamino)-1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

By replacing 1-[2-amino-1-(p-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol in Example 3 with a molar equivalent amount of 1-[2-amino-1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol and refluxing overnight, the title compound was obtained, m.p. 218°–220° C.

Analysis for: $C_{17}H_{26}NO_2Br \cdot HCl$; Calculated: C, 57.98; H, 6.92; N, 1.56. Found: C, 51.57; H, 6.79; N, 3.46.

EXAMPLE 37

1-[2-[1-(dimethylamino)-2-(4-methoxyphenyl)propyl]cyclohexanol

14.7 g (0.10 mole) of p-methoxyphenylacetonitrile was dissolved in 250 ml of dry tetrahydrofuran and placed in a dry ice/isopropanol bath under N_2 . 69.0 ml of 1.6M n-butyl lithium (0.11 mole) was added dropwise over 30 minutes and the mixture stirred at -78° C. for one hour. The lithium salt of the nitrile precipitated as a yellow solid during this time. 71.0 g (0.50 mole) of methyl iodide was then added and stirring at -78° C. continued for an additional hour. The mixture was then poured into saturated ammonium chloride and the product extracted into diethyl ether, washed with saturated sodium chloride and dried over sodium sulfate. It was filtered and evaporated, redissolved in methylene chloride and passed through Florisil®. Evaporation gave 15.0 g of α -(p-methoxyphenyl)propionitrile as an orange oil.

The α -(p-methoxyphenyl)propionitrile prepared above was redissolved in 250 ml of tetrahydrofuran and cooled to -78° C. in dry ice/isopropanol. 69.0 ml of 1.6M n-butyllithium was added over 30 minutes and the mixture stirred for 1 hour under nitrogen. 20 ml of cyclohexanone was then added and stirring at 078° C. was continued for an additional hour. The mixture was poured into saturated ammonium chloride solution and the product extracted with diethyl ether. It was washed with water, saturated sodium chloride and dried over sodium sulfate. Filtration and evaporation gave 21.5 g of white solid. A sample twice recrystallized from benzene had m.p. 129° C. and the following analysis:

Analysis for: $C_{16}H_{22}NO_2$; Calculated: C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40. Found: C, 73.93; H, 8.04; N, 5.29.

4.0 g (15 mmole) of the β -hydroxynitrile prepared above was dissolved in 200 ml of tetrahydrofuran and 50 ml of 1M borane tetrahydrofuran complex was added. The mixture was refluxed for 2 hours and allowed to cool. 200 ml of 2N HCl was added and the THF removed in vacuo. The aqueous solution was made basic by the addition of solid potassium carbonate

and the product extracted with 500 ml of ethyl acetate, washed with saturated sodium chloride and dried over sodium sulfate. This was filtered and evaporated and treated with isopropanolic HCl and diethyl ether to yield 3.3 g of the primary amine, m.p. 209° C.

Analysis for: $C_{14}H_{25}NO_2Cl$: Calculated: C, 64.09; H, 8.74; N, 4.67. Found: C, 63.70; H, 8.60; N, 4.59.

3.0 g (10 mmole) of the primary amine hydrochloride was dissolved in 200 ml of absolute ethanol. 5.0 ml of 37% aqueous formaldehyde and 1.0 g of 10% palladium on carbon were added and the mixture was treated with 50 psi of hydrogen on a Parr shaker for 3 days. The mixture was then filtered and evaporated and the solvent replaced with 300 ml of water and washed with 300 ml of ethyl acetate. The aqueous solution was then made basic with solid sodium carbonate and again extracted with ethyl acetate. The organic extract was washed with saturated brine and dried over sodium sulfate. It was filtered and evaporated and the title compound precipitated as the hydrochloride from isopropanol/ether by the addition of isopropanolic HCl. A second crystallization from isopropanol gave 2.0 g of white solid, m.p. 271° C.

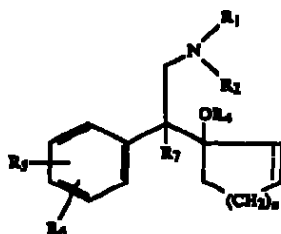
Analysis for: $C_{18}H_{30}NO_2Cl$: Calculated: C, 65.93; H, 9.22; N, 4.27. Found: C, 65.73; H, 8.93; N, 4.20.

EXAMPLE 38

By following a procedure similar to Examples 13 to 15, using (a) 3,4-dibromophenylacetic acid, (b) 3-methylphenylacetic acid, (c) 4-bromophenylacetic acid and (d) 3-methoxyphenylacetic acid instead of p-bromophenylacetic acid and, as the cycloalkanone, (a) cyclohexanone, (b) cyclohexanone, (c) cyclobutanone and (d) cyclopentanone, there are prepared (a) 1-[1-(3,4-dibromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol, (b) 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-methylphenyl)ethyl]cyclohexanol, (c) 1-[1-(4-bromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclobutanone and (d) 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]cyclopentanone.

What is claimed is:

1. A compound of the formula:



wherein

the dotted line represents optional olefinic unsaturation, and

R_1 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R_2 is alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R_4 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, formyl, or alkanoyl of 2 to 7 carbon atoms;

R_3 and R_4 are independently hydrogen, hydroxyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 7 carbon atoms, nitro, alkylmercapto of 1 to 6 carbon atoms, amino, alkylamino of 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino in which each alkyl group is of 1 to 6 carbon atoms,

alkanamido of 2 to 7 carbon atoms, halo, or trifluoromethyl;

R_7 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms; and n is one of the integers 0, 1, 2, 3 or 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of claim 1 in which R_1 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms; R_2 is alkyl of 1 to 3 carbon atoms; R_3 is hydrogen, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, chloro, bromo, trifluoromethyl or alkyl of 1 to 3 carbon atoms; R_4 is alkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, chloro, bromo, trifluoromethyl or alkanoyloxy of 2 to 3 carbon atoms; R_7 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound of claim 2 in which R_3 and R_4 are in meta or para positions and n is 2.

4. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound of claim 1 which is 1-(α -(dimethylamino)methyl)benzylcyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound of claim 1 which is 1-(α -(methylamino)methyl)benzylcyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound of claim 1 which is 1-[1-(4-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound of claim 1 which is 1-[1-(4-methoxyphenyl)-2-(methylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound of claim 1 which is 1-[1-(4-bromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound of claim 1 which is 1-[1-(3-bromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound of claim 1 which is 1-[1-(3-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The compound of claim 1 which is 1-[1-(2-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound of claim 1 which is 1-[1-(3,4-dichlorophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The compound of claim 1 which is 1-[2-[1-(dimethylamino)-2-(4-methoxyphenyl)propyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The compound of claim 1 which is 1-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methylphenyl)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohex-2-en-1-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

110

27

25

26

21. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-hydroxyphenyl)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-hydroxyphenyl)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. The compound of claim 1 which is 1-[1-(4-amino-phenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclopentanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. The compound of claim 1 which is 1-[1-(4-nitro-phenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cycloheptanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclooctanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

29. The compound of claim 1 which is 1-[1-(3,4-dibromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30. The compound of claim 1 which is 1-[(2-dimethylamino)-1-(3-methylphenyl)ethyl]cyclohexanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. The compound of claim 1 which is 1-[1-(4-bromophenyl)-2-(dimethylamino)ethyl]cyclobutanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

32. The compound of claim 1 which is 1-[2-(dimethylamino)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]cyclopentanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

28



ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -
TREINTA Y NUEVE (No.4.539) -----
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento del Valle del Cauca, República de
Colombia, a los VEINTITRES (23) días -
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali,
identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y
representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida
mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de
junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante
con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad
industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos
represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

4539
OCT 23

LUZ MERY CORDEIRO
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

Como Notario Verificador del Círculo de Cali,
Bogotá, hago constar que esta copia
concorda a copia auténtica que se ha
presentado para su autenticación en
Bogotá D.C. - Colombia

20 OCT 2005

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTISEROS

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

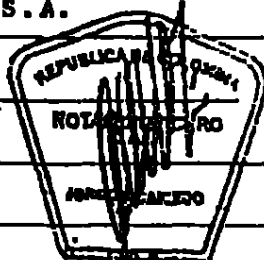
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

FECHA: JUEVES 18 AGOSTO 2005 12:30:36

ccc11831951

REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICA

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

CERTIFICA

NIT : 890300466-5

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21 DE ABRIL DE 1972 NOTARIA SEGUNDA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DE 1972 BAJO EL NRO. 794 DEL LIBRO IX , LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES (SIC) POR EL DE TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C.A.

CERTIFICA

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

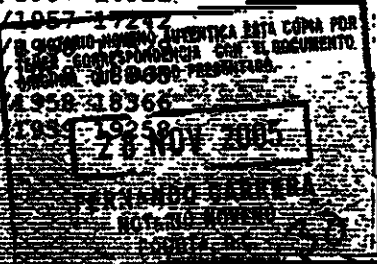
CERTIFICA

REFORMAS

DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN
E.P. 4075	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI
E.P. 5507	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 3124	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 3325	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI
E.P. 5726	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI

FECHA.INS	NRO.INS	LIBRO
27/09/1957	16922	
30/12/1957	17247	
13/03/1958	17247	
17/10/1958	18365	
17/10/1958	18365	
12/05/1959	19258	

13/03/1958 17247
17/10/1958 18365
17/10/1958 18365
12/05/1959 19258



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

CERTIFICA

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL... B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL... C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS, CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS.

28 NOV 2005

FERNANDO CARRERA

ccc11831952

DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS. D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. F) LA ADQUISICION DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACION DE ELLOS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION. PARA LOS FINES DE SU DIRECCION, ADMINISTRACION Y REPRESENTACION, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ORGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS.

LA DIRECCION DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE, EN PRIMER TERMINO A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y EN SEGUNDO LUGAR, A LA JUNTA DIRECTIVA COMO DELEGADA DE AQUELLA.

LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSION DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACION, LA ENAJENACION O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCION O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACION MODIFICACION DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERES DE LA SOCIEDAD.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS: C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONOMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCION Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMAS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACION Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD. G) DETERMINAR LA APLICACION QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARACTER DE RESERVAS DE INVERSION, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAICES CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) HACER INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTIA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL; 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00 I) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE EL REGISTRO DE SUS BIENES SOCIALES EN EL REGISTRO PUBLICO DE BIENES RAICES DE LA CIUDAD DE BOGOTA. J) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE EL REGISTRO DE SUS BIENES SOCIALES EN EL REGISTRO PUBLICO DE BIENES RAICES DE LA CIUDAD DE BOGOTA. K) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE EL REGISTRO DE SUS BIENES SOCIALES EN EL REGISTRO PUBLICO DE BIENES RAICES DE LA CIUDAD DE BOGOTA. L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE EL REGISTRO DE SUS BIENES SOCIALES EN EL REGISTRO PUBLICO DE BIENES RAICES DE LA CIUDAD DE BOGOTA. M) SERVIR DE ORGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS DIRECTORES DE LA COMPANIA.

28 NOV 2005

FERNANDO CARRERA

NOTARIO NOVINO

BOGOTA, D.C.

LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA COMPANIA, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRAN ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE CON IGUALDAD DE FUNCIONES Y CALIDADES. TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPANIA CON EXCEPCION DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL, SI LOS HUBIERE, ESTARAN SOMETIDOS EN EL DESEMPEÑO DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES.

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACION INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACION LEGAL DE LA COMPANIA, LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRAN CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECION A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPANIA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO SOCIAL O QUE TENGAN CARACTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACION DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES; PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSAS ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPANIA TENGA INTERES E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CREDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

PARAGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACION Y SIN REQUERIR AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACION, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACION DE CUANTIA ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 393 DEL 20 DE ENERO DE 1993
ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA
INSCRIPCION: 26 DE ENERO DE 1993 No. 62203 DEL LIBRO IX

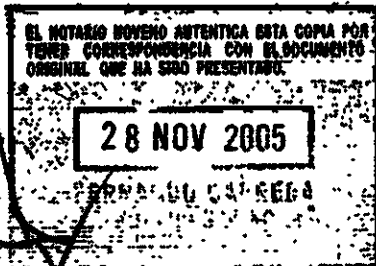
FUE(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

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

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
EMILIO SARDI APARICIO



ccc11831953

C.C.14434582

CERTIFICADO

DOCUMENTO: ACTA No. 38 DEL 03 DE FEBRERO DE 1991
 ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
 INSCRIPCION: 05 DE JUNIO DE 1992 No. 54016 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 52 DEL 26 DE MARZO DE 1994
 ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
 INSCRIPCION: 10 DE MAYO DE 1999 No. 3193 DEL LIBRO IX

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

FUE(ON)_NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
 FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
 C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON
 JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
 C.C.14949561

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

CUARTO RENGLON
 EMILIO SARDI APARICIO
 C.C.14434582

QUINTO RENGLON
 DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER
 C.C.16615708

SUPLENTES

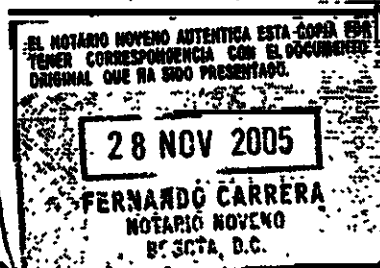
PRIMER RENGLON
 GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES
 C.C.16625960

SEGUNDO RENGLON
 VICTOR RICARDO ROSA GARCIA
 C.C.6811102

TERCER RENGLON
 CARLOS ALBERTO JIMENEZ COLLAZOS
 C.C.16702695

CUARTO RENGLON
 ERNESTO TRUJILLO PEREZ
 C.C.14984104

QUINTO RENGLON
 ANA MARIA ALVAREZ



CERTIFICA

FUE (RON) NOMBRADO (S) :

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

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AGOSTO DE 2004
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
INSCRIPCION: 30 DE AGOSTO DE 2004 No. 9417 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO (S) :

REVISOR FISCAL PRINCIPAL
LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES
C.C. 6106227

REVISOR FISCAL SUPLENTE
JESUS DARIO LOPEZ CASELLA
C.C.16789097

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 5235 DEL 19 DE JULIO DE 1996 INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULIO DE 1996 BAJO EL NRO. 144 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR.

B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D) PARA REQUERIR A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION NACIONAL LEGAL, POR LAS DEPENDENCIAS ADMINISTRADAS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES, Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL, Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 25 NOVIEMBRE 1996

IONES, ACPO, ELIGENDOS
IT PARA PODER NUNCIAR CON LA PER
SIGNIFICACION CORRESPONDIENTE. LOS DOCUMENTOS
AS CRIMINAL, POR EL PRESENTE, LOS
TERMINALES, POR EL
EAS. 25 MARZO 1965 Y
FERNANDO GARCIA
EN LA PRISION

CCC11831954

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

CERTIFICA

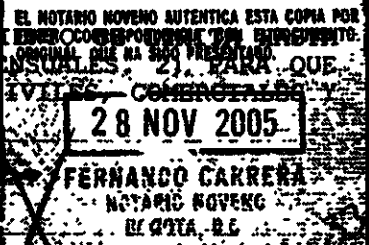
QUE POR ESCRITURA NRO. 2719 DEL 15 DE JULIO DE 1999 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE AGOSTO DE 1999 BAJO EL NRO. 323 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPEGUI, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 16.633.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 23 NRO. 4-66, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORGUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 3703 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1999 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 05 DE OCTUBRE DE 1999 BAJO EL NRO. 356 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE AL SEÑOR A PIO CLAUDIO GUTIERREZ BOTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE MEDELLIN, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.238.529 DE MEDELLIN, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORGUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR.



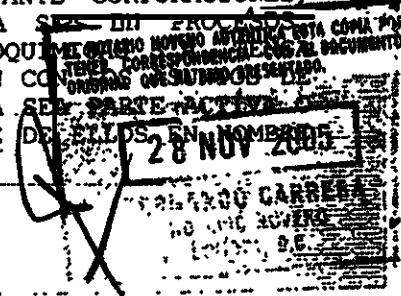
PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2873 DEL 10 DE JULIO DE 2001 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 06 DE SEPTIEMBRE DE 2001 BAJO EL NRO. 213 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A MARIA TERESA CANON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.483.439 DE BOGOTA Y ANGELA MARIA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL Y EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDO SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CREDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACION, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRESTAMO EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICION DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS O DECLARACIONES QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPUBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO. LOS APODERADOS SUSCRIBIRAN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARACTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: lo.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESO DE ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. INTERESE COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON EL CARACTER LABORAL, POLITICO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS, EN NOMBRE DE

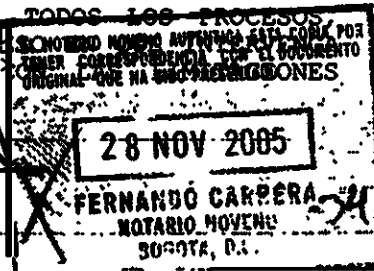


ccc11831955

DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORGUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 309 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 300 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BARRANQUILLA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORGUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESALES. EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO.



PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VENTILE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 310 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 301 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO MUTIS, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BUCARAMANGA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 91.200.418 DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO, Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES.

BERNARDO GARRERA
NOTARIO NOVENO
BOGOTA, D.C.

ccc11831956

REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 308 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE MARZO DE 2002 BAJO EL NRO. 318 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGULO MOYANO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.322.139 DE BOGOTA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR

28 NOV 2005

FERNANDO CARRERA
NOTARIO NOVENO
BOGOTA, D.C.

A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

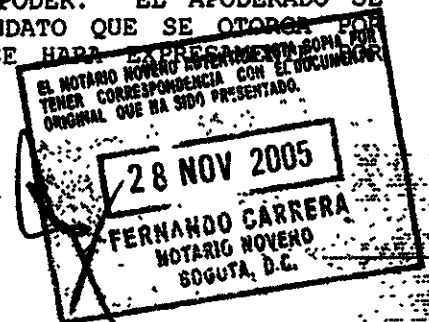
CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 4.202 DEL 31 DE MAYO DE 1995 NOTARIA DECIMA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2003 BAJO EL NRO. 134 DEL LIBRO V SE CONFIERE PODER ESPECIAL A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, ABOGADO TITULADO Y EN EJERCICIO, CON TARJETA PROFESIONAL No. 58.401 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.741.040 DE CALI PARA QUE REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A., EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) SOLICITAR Y ADELANTAR ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO TODOS LOS TRAMITES ATINENTES A LA OBTENCION DE LICENCIAS DE VENTA Y LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, RENOVACIONES, CERTIFICACIONES, AMPLIACIONES, INSCRIPCIONES Y MODIFICACIONES EN GENERAL; B) TODOS LOS TRAMITES ANTE EL INVIMA ATINENTES A LA OBTENCION DE REGISTRO SANITARIO, RENOVACION DEL MISMO, REFORMULACIONES, ADICIONES DE NUESTRA LINEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE TITULAR Y DE FABRICANTE, CESIONES, CERTIFICACIONES DE FORMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES DE FABRICAR Y VENDER A IMPORTAR Y VENDER Y VICEVERSA, E IGUALMENTE CERTIFICACIONES SOBRE LA LINEA COMPLETA DE NUESTROS PRODUCTOS, A CUYO OBJETO LO FACULTO PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR APELACIONES Y RECLAMOS, DESISTIR Y PERCIBIR. ASI MISMO DICHO APODERADO ESTA AUTORIZADO PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARRIBA INDICADOS CON TODAS LAS DEMAS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS INCLUIDAS LAS DE SUSTITUIR Y DELEGAR EL PRESENTE PODER SI LO ESTIMARE CONVENIENTE Y EN CASO NECESARIO REVOCAR DICHAS SUSTITUCIONES. PUDIENDO ATENDER ASI MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENERE DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACION DE CAUSALIDAD POR LOS SUSODICHOS TRAMITES Y 3) EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE SE CENIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O SU REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA

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

CERTIFICA



ccc11831957

119

CAPITAL AUTORIZADO: \$27,200,000,000
 NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000
 VALOR NOMINAL: \$500
 CAPITAL SUSCRITO: \$27,123,804,000
 NUMERO DE ACCIONES: 54,247,608
 VALOR NOMINAL: \$500
 CAPITAL PAGADO: \$27,123,804,000
 NUMERO DE ACCIONES: 54,247,608
 VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA

QUE EL 27 DE MARZO DE 2001 BAJO EL NRO.1979 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO UN DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA MARZO 21 DE 2001, EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A.

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS, QUIMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIO Y AGRICOLAS, ALIMENTOS, COSMETICOS Y DE TOCADOR Y PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR.

SUBORDINADA: ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A. DOMICILIO: PALMIRA. VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE ADHINTER S.A. SE DESARROLLAN EXCLUSIVAMENTE EN LA ZONA FRANCA DEL PACIFICO CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ADHESIVOS MEDICINALES TALES COMO CURAS, VENDITAS, ESPARADRAPOS, PARCHES, VENDAS; ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA TALES COMO CINTAS, PEGANTES, PAPELES ADHESIVOS Y CINTAS ADHESIVAS PARA USO INDUSTRIAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. ADHINTER S.A., LA CANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREINTA MIL (2.430.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA

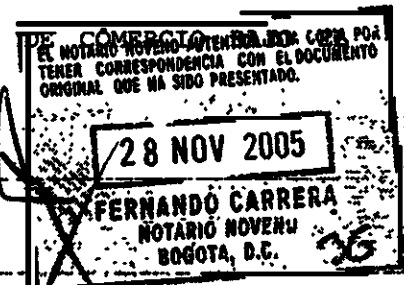
QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
 UBICADO EN: --C 23 7 39 DE CALI
 RENOV : POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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



FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992
 RENOVO : POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.606730-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A JAMUNDI
 UBICADO EN: ----CARRETERA JAMUNDI KM. 23 DE JAMUNDI
 FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
 RENOVO : POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.606736-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A YUMBO
 UBICADO EN: ---CL. 15 # 30 - 98 AUTOPISTA CALI-YUMBO KILOMETRO 4 DE YUMBO
 FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
 RENOVO : POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DE 2005

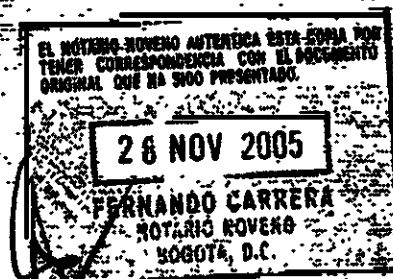
CERTIFICA

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.
 LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU PUBLICACION EN EL BOLETIN NOTICIAS DE INSCRIPCIONES, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.
 DADO EN CALI A LOS 18 DIAS DEL MES DE AGOSTO DEL AÑO 2005 HORA: 12:29:57

EL SECRETARIO

[Firma manuscrita]



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 50,299
FECHA : JULIO 4 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-122508- -00003-0000
Pag 2006-07-04 17:56:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trz 11 PATENTEYS
Eve 379 FASENACIONALI
Asi 400 OPOSIOBSERVTER Folio 38

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53553156	04/07/2006	1,122,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	246,000.00
		TOTAL :	\$ 246,000.00

SON: DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

121

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 50,301
FECHA : JULIO 4 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-122509- -00003-0000
Fec 2006-07-04 17:56:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá 11 PATENTEYS
Exe: 379 FASENACIONALI
Act 400 OPOSIOBSERVTER Folio: 58

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53553156	04/07/2006	1,122,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	69,000.
		31 PRORROGA DE TERMINOS	69,000.
		TOTAL :	\$ 69,000.00

SON: SESENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

38