



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

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

Número de expediente: 12 068.967

Solicitante: NOVARTIS AG

Apoderado: CARLOS REINALDO OLARTE

Título de la Nueva Creación: DERIVADOS DE GLICÓSIDO Y USOS DE LOS MISMOS

Gaceta: 653

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica
PROCAPS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

WALTER TANAKA TATEKAWA

Nombre del representante legal

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

Número 890106527-5 _____

Dirección. CALLE 80 78B 201 _____ Ciudad BARRANQUILLA

Teléfono 055 3719900 Fax: _____ Correo electrónico _____

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

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISaura

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica
negocios@optimum-co.com

No. Fax
(571)6121979

Número telefónico
(571)2131213

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

4. Fundamentos de la oposición

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

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

Prórroga:

SI

☐

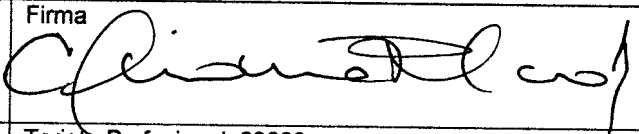
NO

☒

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 9 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 17 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre del Firmante	Firma
ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ	
CC. 51.975.664	Tarjeta Profesional: 83823

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 137473
		Bogotá D.C., Diciembre 12 de 2012 - 15:25:47

RECIBIDO DE : PROCAPS S.A.	NI 890.106.527
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	194993912	28/11/2012	3.465.000.00

*** Conceptos Pagados ***				Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO			
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	1632 OPOSICION NUEVA CRACION / PRESENTACION	315.000.00	315.000.00
					\$315.000.00

SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-068967- -00003-0000
Fecha: 2012-12-12 16:58:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 40

Señor Director,

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 12 68967

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"DERIVADOS DE GLICÓSIDO Y USOS DE LOS MISMOS"

Solicitante : NOVARTIS AG

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 653 del 28 de septiembre de 2012

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada *"DERIVADOS DE GLICÓSIDO Y USOS DE LOS MISMOS"*, cuyo titular es **NOVARTIS AG**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

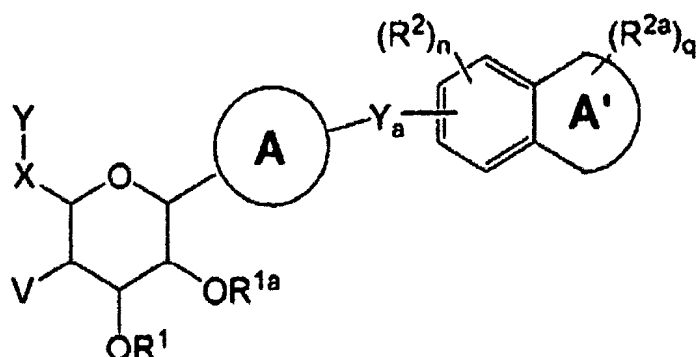
1. INTERÉS PARA ACTUAR

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

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 26 de abril de 2012, reivindicando prioridad bajo la solicitud IN2009DE02173 del 2009-10-20; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 653 del 28 de septiembre de 2012, cuya publicación internacional corresponde a la WO2011048112 del 2011-04-28.
- 2.2. La solicitud colombiana 12 68967 objeto de la presente oposición, se refiere a compuestos representados por la fórmula (I), que son útiles para el tratamiento de las enfermedades y condiciones mediadas por el co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT), por ejemplo, diabetes. La invención también proporciona métodos

para el tratamiento de estas enfermedades y condiciones, y composiciones etc., para su tratamiento.



(I)

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

- D1: US2007161787 publicada el 12 de julio de 2007.
- D2: EP1803721 publicada el 04 de julio de 2007.

2.4. Ahora bien, el documento D1 proporciona derivados c- glicosidos y sales de los mismos, que son utilizables como inhibidor cotransportador Na <+> de glucosa, especialmente para agente terapéutico y / o preventivo para la diabetes tal como diabetes dependiente de insulina (diabetes tipo 1) y diabetes independiente de insulina (diabetes tipo 2), así como enfermedades relacionadas con la diabetes, tales como un enfermedades resistentes a la insulina y la obesidad. De manera particular el documento d1 se refiere a compuestos derivados glicosidos que a la vez son útiles como inhibidores SGLT. Dichos compuestos se diferencian de los presentes en la solicitud colombiana objeto de la presente oposición en el anillo fenil (anillo A), que está unido al anillo bicíclico heterocíclico fusionado que contiene el anillo "A" a través de la fracción fenilo., y en dicho documento D1, esta adición se hace por vía del anillo heterocíclico (ring A).

2.5. Así mismo, el documento D2 que se refiere a un derivado de glucitol que tiene la función de reducir el nivel de azúcar en sangre y tiene propiedades requeridas preferibles de los medicamentos, tales como la actividad del fármaco de larga duración, y también enseña una composición medicinal para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades atribuibles a la hiperglucemia, tales como diabetes, complicaciones de la diabetes y la obesidad, revela de forma particular derivados glicosidos para uso como inhibidores SGLT en donde el anillo A es un anillo naftil y esta unido al anillo bicíclico heterocíclico fusionado que contiene el anillo "A" por medio del anillo heterocíclico.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 en combinación con D2 carece evidentemente de ALTURA INVENTIVA.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 12 68967 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 20 de octubre de 2009, a partir del documento D1, por si solo, o en combinación con D2, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a compuestos representados por la fórmula (I), comprendiendo el mismo aspecto técnico de la unión del anillo fenil revelado en dichos documentos, D1 y D2, que son derivados glicosidos útiles para el tratamiento de las enfermedades y condiciones mediadas por el co-transportador de sodio-D-glucosa (SGLT), por ejemplo, diabetes; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

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

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

- 2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada ***"DERIVADOS DE GLICÓSIDO Y USOS DE LOS MISMOS"***, cuyo titular es **NOVARTIS AG**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 653 del 28 de septiembre de 2012.

3. PRUEBAS

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

- D1: US2007161787 publicada el 12 de julio de 2007.
- D2: EP1803721 publicada el 04 de julio de 2007.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

5. ANEXOS

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

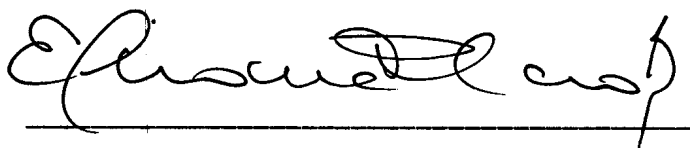
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: US2007161787 publicada el 12 de julio de 2007.
- D2: EP1803721 publicada el 04 de julio de 2007.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

ANEXO 1



US 20070161787A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2007/0161787 A1**
(43) **Pub. Date: Jul. 12, 2007**
Imamura et al.(54) **C-GLYCOSIDE DERIVATIVES AND SALTS
THEREOF**(75) **Inventors:** Masakazu Imamura, Tokyo (JP);
Takeshi Murakami, Tokyo (JP); Ryota
Shiraki, Tokyo (JP); Kazuhiro Ikegai,
Tokyo (JP); Takashi Sugane, Tokyo
(JP); Fumiyoshi Iwasaki, Tokyo (JP);
Eiji Kurosaki, Tokyo (JP); Hiroshi
Tomiyama, Tokyo (JP); Atsushi Noda,
Nagano-shi (JP); Kayoko Kitta,
Chikuma-shi (JP); Yoshinori
Kobayashi, Chikuma-shi (JP)**Correspondence Address:**
SUGHRUE MION, PLLC
2100 PENNSYLVANIA AVENUE, N.W.
SUITE 800
WASHINGTON, DC 20037 (US)(73) **Assignees:** Astellas Pharma Inc., Tokyo (JP); Koto-
buki Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo
(JP)(21) **Appl. No.: 11/710,434**(22) **Filed: Feb. 26, 2007****Related U.S. Application Data**(62) Division of application No. 10/541,615, filed on Jul.
7, 2005, now Pat. No. 7,202,350, filed as 371 of
international application No. PCT/JP04/03324, filed
on Mar. 12, 2004.(30) **Foreign Application Priority Data**

Mar. 14, 2003 (JP) 2003-070297

Publication Classification(51) **Int. Cl.****A61K 31/7052** (2006.01)**C07H 17/00** (2006.01)(52) **U.S. Cl.** **536/17.1; 514/23**(57) **ABSTRACT**

The present invention provides C-glycoside derivatives and salts thereof, wherein B ring is bonded to A ring via —X— and A ring is directly bonded to the glucose residue, and it is usable as a Na⁺-glucose cotransporter inhibitor, especially for a therapeutic and/or preventive agent for diabetes such as insulin-dependent diabetes (type 1 diabetes) and insulin-independent diabetes (type 2 diabetes), as well as diabetes related diseases such as an insulin-resistant diseases and obesity.

C-GLYCOSIDE DERIVATIVES AND SALTS THEREOF

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This is a divisional application of U.S. application Ser. No. 10/541,615, filed Jul. 7, 2005 (allowed), which is a national phase application of International Application Number PCT/JP2004/003324, filed Mar. 12, 2004, and claims the priority of Japanese Patent Application No. 2003-070297, filed Mar. 14, 2003.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to C-glycoside derivatives and salts thereof. More particularly, the present invention relates to C-glycoside derivatives and salts thereof useful as a Na⁺-glucose cotransporter inhibitor. C-glycoside derivatives and salts thereof of the present invention are useful for treatment of various diabetes-related diseases inclusive of insulin-dependent diabetes (type 1 diabetes), insulin-independent diabetes (type 2 diabetes), insulin-resistant diseases and obesity, and the prevention of these diseases.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] In recent years, a medicine to inhibit glucose-reabsorption by Na⁺-glucose cotransporters (SGLT) in the intestinal tract and kidney (a Na⁺-glucose cotransporter inhibitor) has been demanded as an antidiabetic agent to rapidly normalize hyperglycemia and improve the energy balance in the body. Such a Na⁺-glucose cotransporter inhibitor has been expected as an excellent agent for treating or preventing various diabetes-related diseases such as insulin-dependent diabetes (type 1 diabetes) and insulin-independent diabetes (type 2 diabetes), as well as insulin-resistant diseases and obesity.

[0004] As compounds used for the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor, phloridzin described in Welch, C. A. et al. (J. Natr., 1989, 119(11) 1698) and synthetic O-glycoside derivatives described in Hongu, M. et al. (Chem. Pharm. Bull., 1998, 46(1) 22) and JP-A-11-21243 are known, for example. These compounds are reported to discharge excess blood glucose into urine and reduce blood glucose level by inhibiting glucose-reabsorption by Na⁺-glucose cotransporters in the intestinal tract or in the kidney.

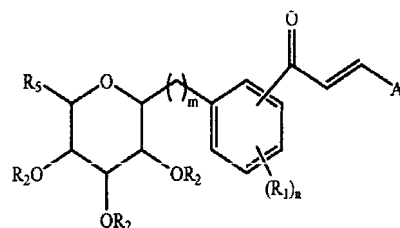
[0005] However, because any of these compounds is an O-glycoside derivative comprising an O-glycoside bond formed between glucose and an aglycon moiety, it has a problem that the inhibition effect is reduced due to hydrolysis of O-glycoside bond by glucosidase or the like in the small intestine when orally absorbed.

[0006] In addition, in the case of phloridin, phloretin, which is an aglycon moiety of phloridin, is known as a strong inhibitor for a facilitated diffusion-type glucose transporter. For example, it is reported that the cerebral glucose concentration decreases when phloretin is administered to the vein of a rat (e.g. Stroke, 1983, 14, 388). Phloretin is also known as an inhibitor of a vitamin C transporter (Wang, Y. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2000, 267, 488-494).

[0007] Therefore, an attempt has been made to use a C-glycoside prepared by converting oxygen in the glucoside bond of the O-glycoside to carbon as the Na⁺-glucose

[0008] For example, JP-A-2001-288178 (Patent Document 1) describes that compounds of the following formula are effective in inhibiting Na⁺-glucose cotransporters and are useful as a treating agent or preventing agent for diabetes and a hypoglycemic agent.

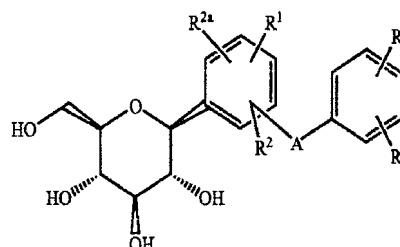
(Chemical Formula)



wherein R¹ represents H, OH, lower alkyl group, —O-lower alkyl group, or the like; R² represents H, —COO-lower alkyl group, or the like; R⁵ represents —CH₂OH, —CH₂OCOO-lower alkyl group, or the like; A₁ represents pyridine, furan, thiophene, quinoline, indole, or the like; n is 0, 1, 2, or 3, and m is 0 or 1 (See Patent Document 1 for further details on the symbols of the above formula).

[0009] In addition, the pamphlet of WO 01/27128 (Patent Document 2) describes that a compound of the following formula can be used as the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor to treat obesity or type 2 diabetes.

(Chemical Formula)



wherein R¹, R², and R^{2a} individually represent a hydrogen atom, OH, OR⁵, alkyl, CF₃, OCHF₂, OCF₃, or the like; R³ and R⁴ individually represent a hydrogen atom, OH, OR^{5a}, —O-aryl, —O—CH₂-aryl, alkyl, cycloalkyl, CF₃, or the like; A represents O, S, NH, or (CH₂)_n, and n is 0, 1, 2, or 3 (See Patent Document 2 for further details on the symbols of the above formula).

[0010] As explained above, the C-glycoside derivatives are useful to a certain extent for treating diabetes due to the effect of inhibiting a Na⁺-glucose cotransporter. However, due to the recent rise in incidence of diabetes which is a lifestyle-related disease and could even be called one of the most popular diseases in Japan, compounds having a chemical structure different from that of known compounds and showing the effect of inhibiting Na⁺-glucose cotransporters more rapidly and more significantly have been increasingly desired for the clinical practice of diabetes treatment or the like.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

[0011] The present inventors have found that C-glycoside

TABLE 37-continued

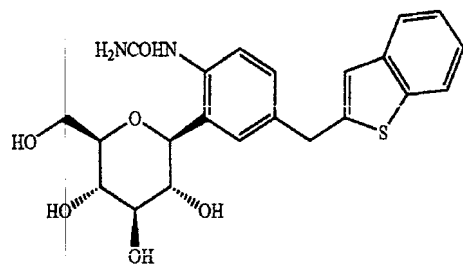
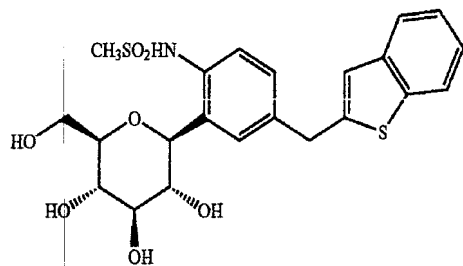
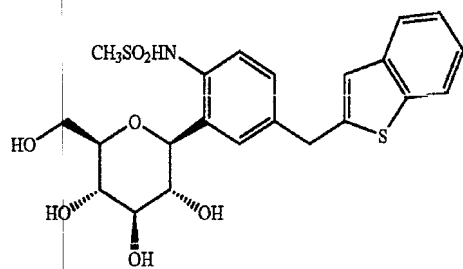
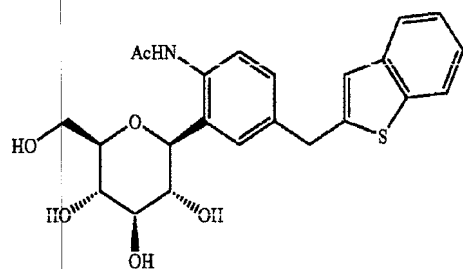
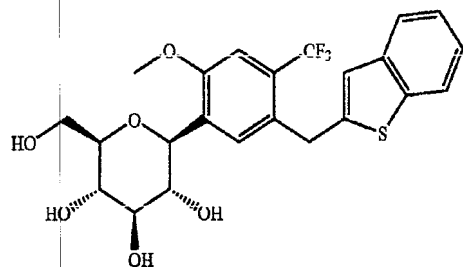
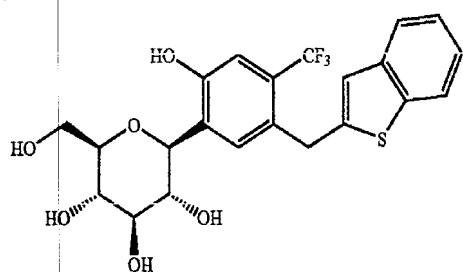


TABLE 37-continued

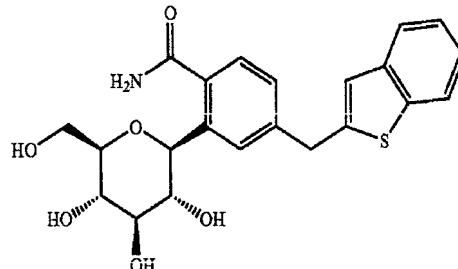
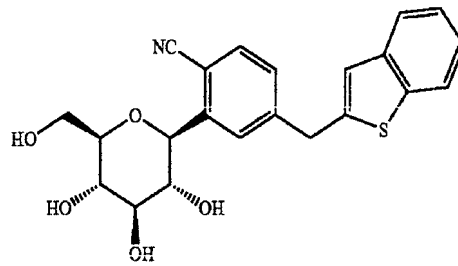
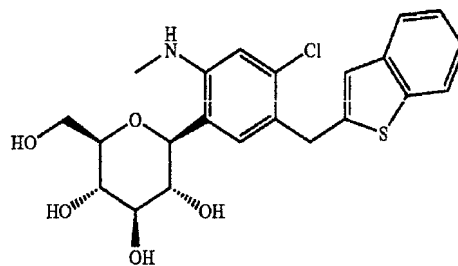
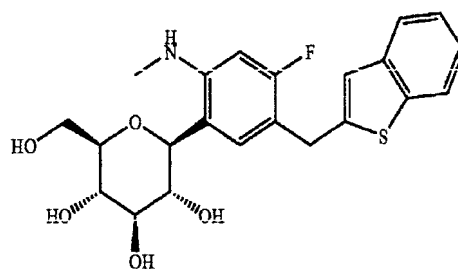
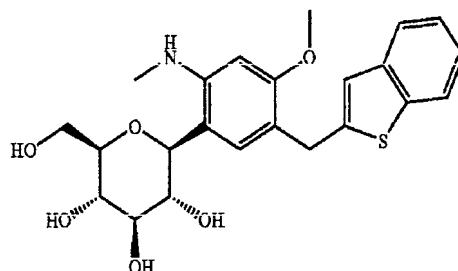
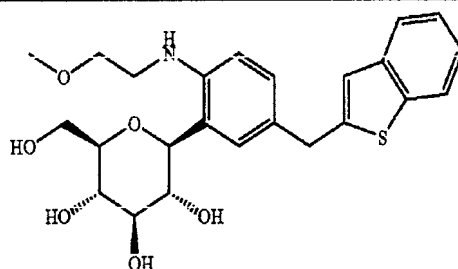


TABLE 37-continued

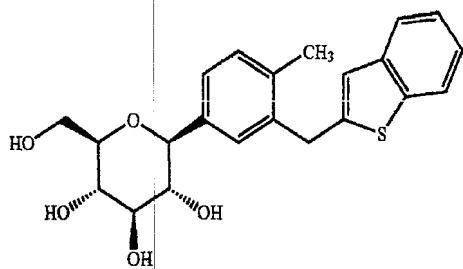
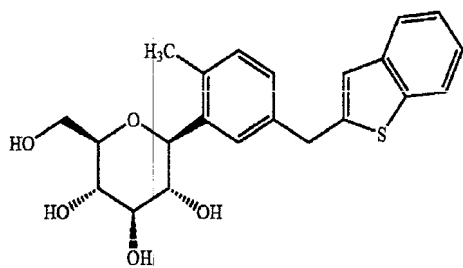
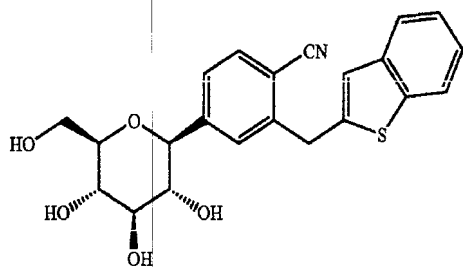
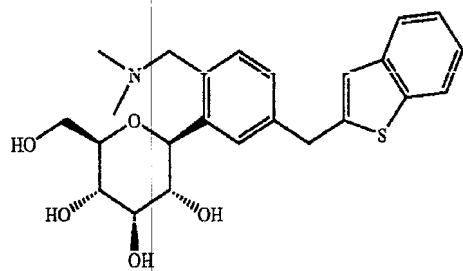
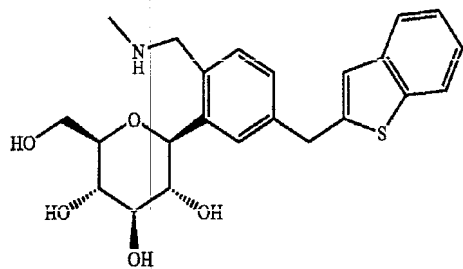
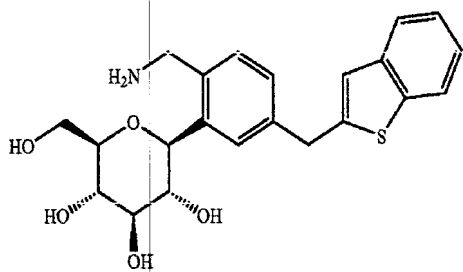
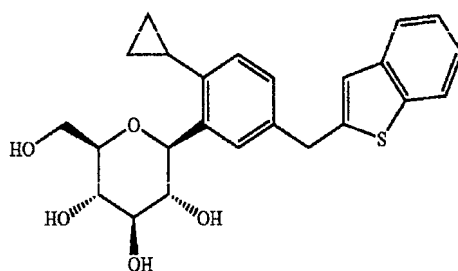


TABLE 37-continued



[0243]

TABLE 38

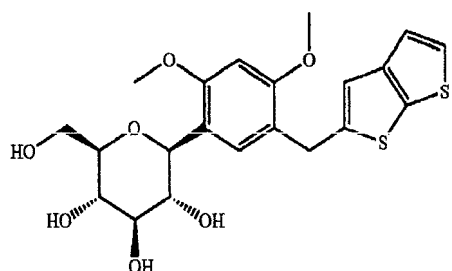
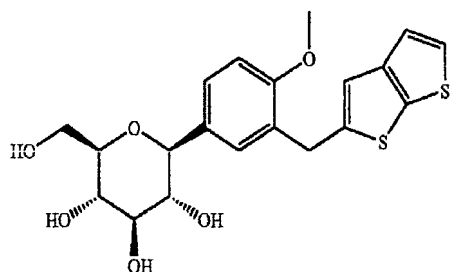
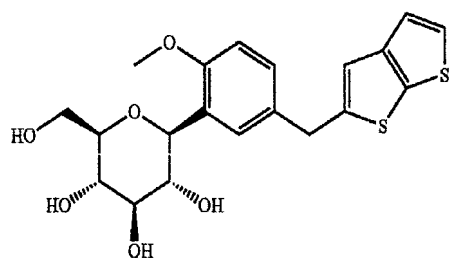
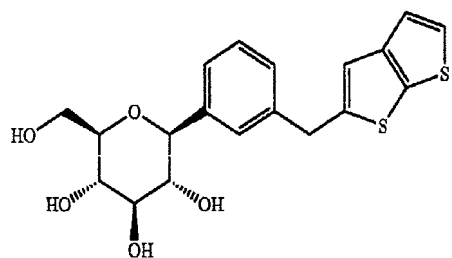


TABLE 38-continued

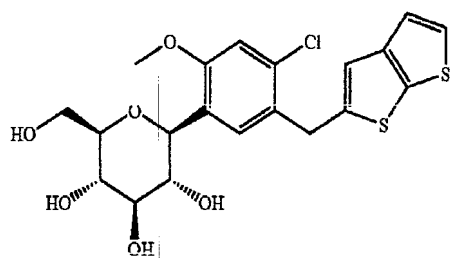
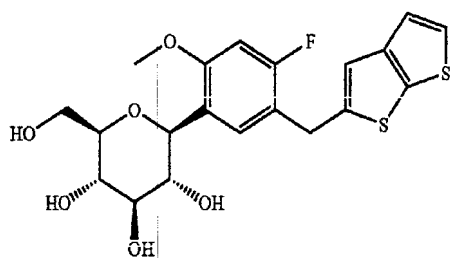
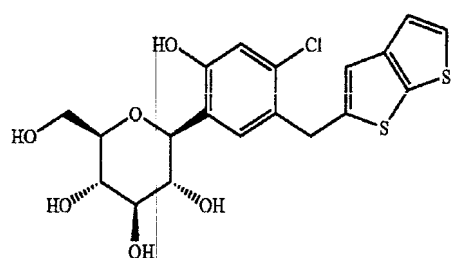
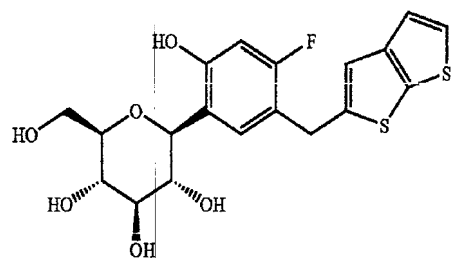
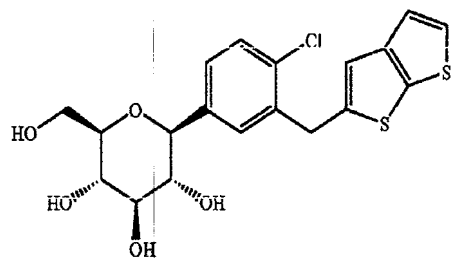
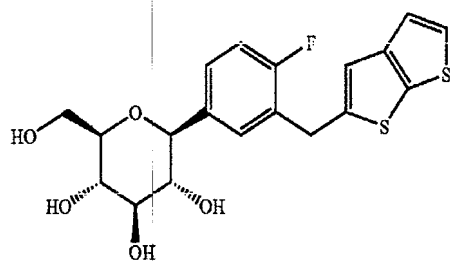


TABLE 38-continued

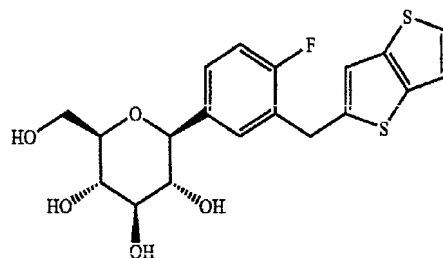
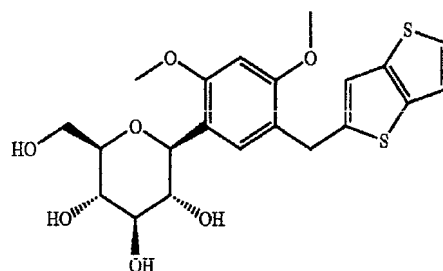
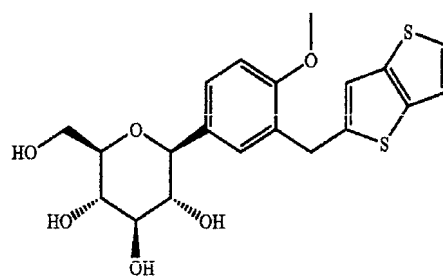
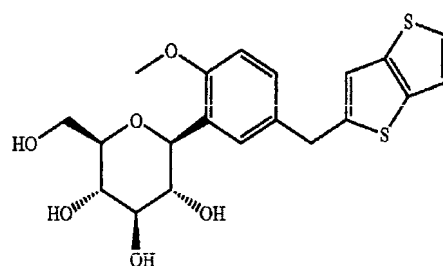
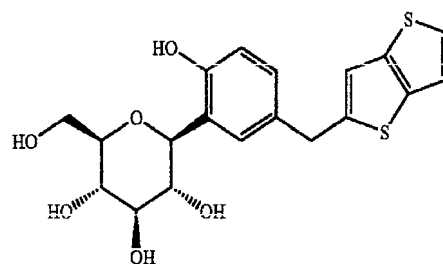
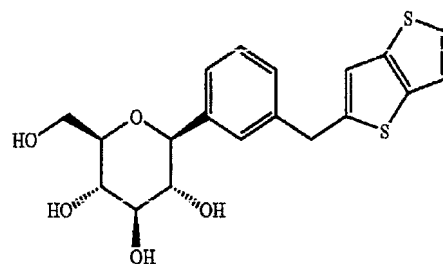
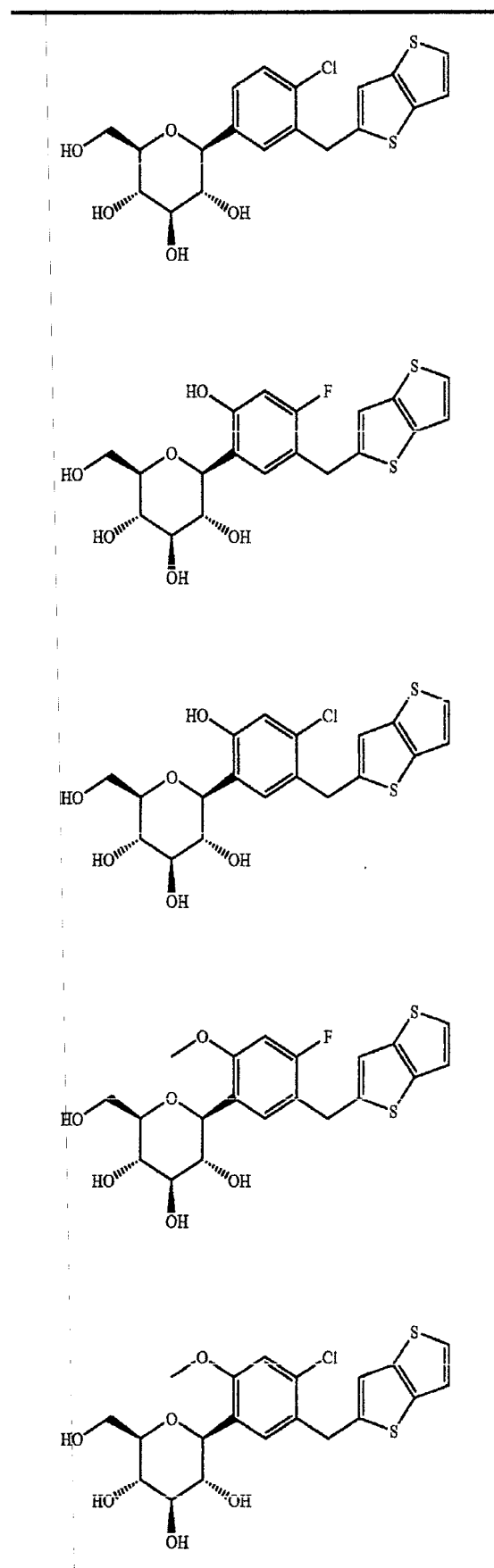


TABLE 38-continued



[0244]

TABLE 39

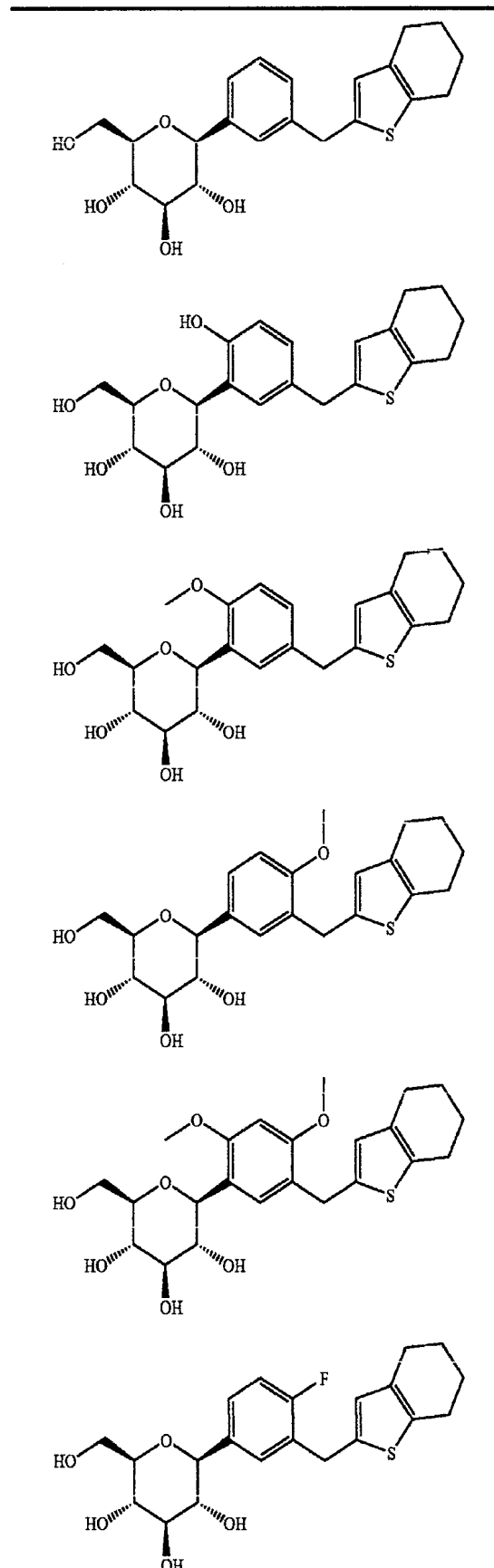


TABLE 39-continued

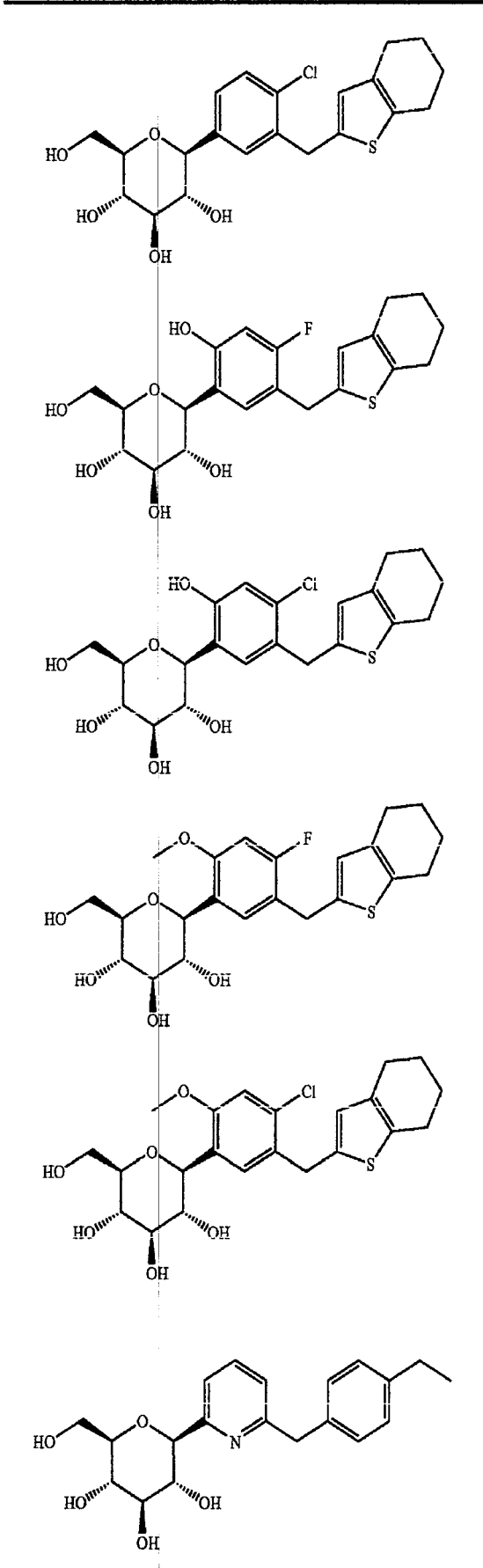


TABLE 39-continued

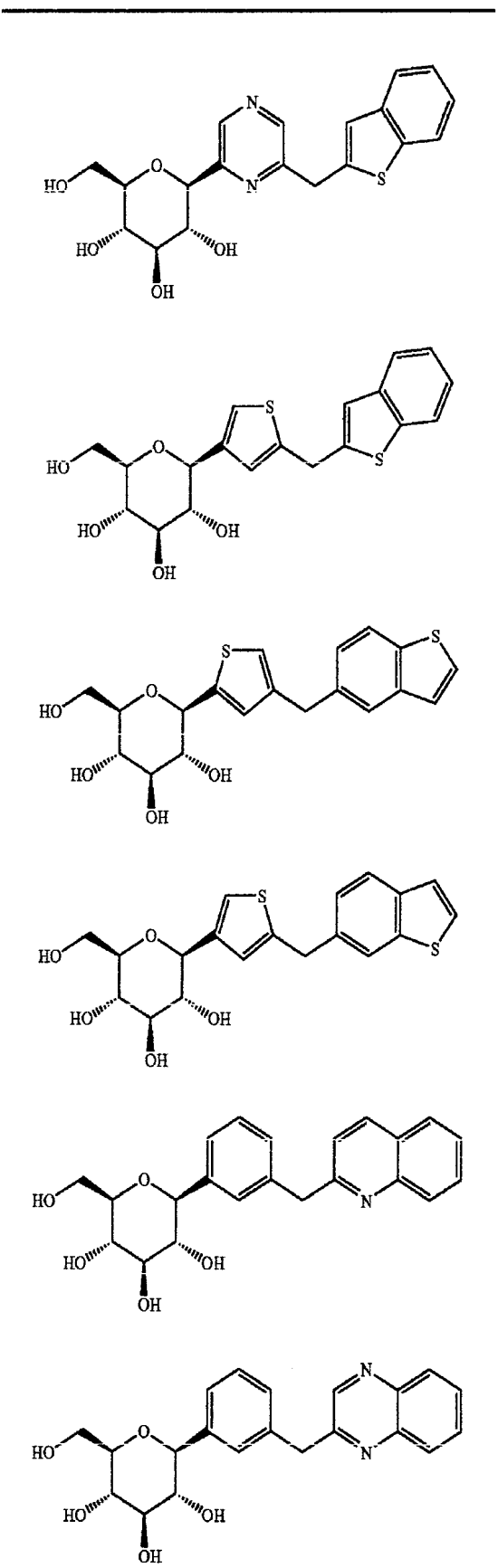
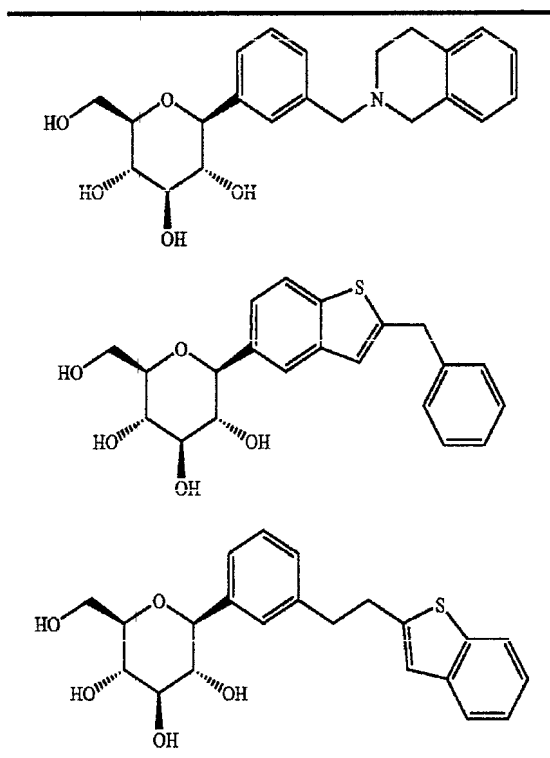
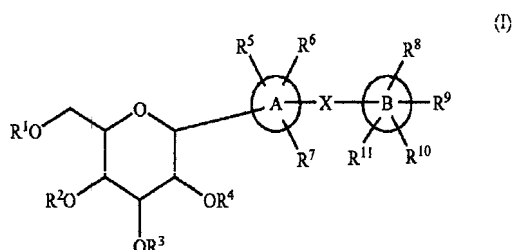


TABLE 39-continued



1. A C-glycoside derivative of the following formula (I) or a salt thereof;



wherein A ring represents (1) a benzene ring, (2) a five or six-membered monocyclic heteroaryl ring having 1 to 4 hetero atom(s) selected from N, S, and O except for triazoles and tetrazoles, or (3) a saturated or unsaturated eight to ten-membered bicyclic hetero ring having 1 to 4 hetero atom(s) selected from N, S, and O;

B ring represents (1) a saturated or unsaturated eight to ten-membered bicyclic hetero ring having 1 to 4 hetero atom(s) selected from N, S, and O, (2) a saturated or unsaturated five or six-membered monocyclic hetero ring having 1 to 4 hetero atom(s) selected from N, S, and O, (3) an unsaturated eight or nine-membered bicyclic hydrocarbon ring, or (4) a benzene ring;

X represents a bond or lower alkylene;

wherein A ring, B ring, and X have a correlation that (1) when A ring is a benzene ring, B ring is a ring other than a benzene ring or that (2) when A ring is a benzene ring, and B ring is a saturated or unsaturated eight to

atom(s) selected from N, S, and O including a benzene ring, or a saturated or unsaturated eight to ten-membered bicyclic hydrocarbon ring including a benzene ring, X is bonded to the B ring in a part other than the benzene ring included in the B ring;

R¹ to R⁴ individually represent a hydrogen atom, a lower alkyl, —C(=O)-lower alkyl, or -lower alkylene-aryl; and

R⁵ to R¹¹ individually represent a hydrogen atom, a lower alkyl, a cycloalkyl, a halogen, a halogen-substituted lower alkyl, —OH, =O, —NH₂, lower alkyl sulfonyl-, halogen-substituted lower alkyl sulfonyl-, aryl sulfonyl-, an aryl, a saturated or unsaturated five or six-membered monocyclic hetero ring having 1 to 4 hetero atom(s) selected from N, S, and O, -lower alkylene-OH, -lower alkylene-O-lower alkyl, -lower alkylene-O—C(=O)-lower alkyl, -lower alkylene-O-lower alkylene-COOH, -lower alkylene-O-lower alkylene-C(=O)—O-lower alkyl, -lower alkylene-NH₂, -lower alkylene-NH-lower alkyl, -lower alkylene-N(lower alkyl)₂, -lower alkylene-NH—C(=O)-lower alkyl, COOH, CN, C(=O) O-lower alkyl, —C(=O)—NH₂, —C(=O)—NH-lower alkyl, —C(=O)—N(lower alkyl)₂, —O-lower alkyl, —O-cycloalkyl, —O-lower alkylene-OH, —O-lower alkylene-O-lower alkyl, —O-lower alkylene-COOH, —O-lower alkylene-C(=O)—O-lower alkyl, —O-lower alkylene-C(=O)—NH₂, —O-lower alkylene-C(=O)—NH-lower alkyl, —O-lower alkylene-C(=O)—N(lower alkyl)₂, —O-lower alkylene-CH(OH)—CH₂(OH), —O-lower alkylene-NH₂, —O-lower alkylene-NH-lower alkyl, —O-lower alkylene-N(lower alkyl)₂, —O-lower alkylene-NH—C(=O)-lower alkyl, —NH-lower alkyl, -N(lower alkyl)₂, —NH—SO₂-lower alkyl, —NH—SO₂-halogen-substituted lower alkyl, —NH-lower alkylene-OH, —NH—C(=O)-lower alkyl, —NH—C(=O)—NH₂, —NH—C(=O)—NH-lower alkyl, —NH—C(=O)—N(lower alkyl)₂, or —NH—C(=O)—O-lower alkyl.

2. The C-glycoside derivative or the salt thereof according to claim 1, wherein the A ring in the formula (I) is (1) a benzene ring or (2) a five or six-membered monocyclic heteroaryl ring having 1 to 4 hetero atom(s) selected from N, S, and O except for triazoles and tetrazoles.

3. The C-glycoside derivative or the salt thereof according to claim 2, wherein the B ring in the formula (I) is (1) a saturated or unsaturated eight to ten-membered bicyclic hetero ring having 1 to 4 hetero atom(s) selected from N, S, and O or (2) a saturated or unsaturated five or six-membered monocyclic hetero ring having 1 to 4 hetero atom(s) selected from N, S, and O.

4. The C-glycoside derivative or the salt thereof according to claim 3, wherein the A ring in the formula (I) is a benzene ring and the B ring is a saturated or unsaturated eight to ten-membered bicyclic hetero ring having 1 to 4 hetero atom(s) selected from N, S, and O.

5. The C-glycoside derivative or the salt thereof according to claim 4, wherein the X in the formula (I) is methylene.

6. The C-glycoside derivative or the salt thereof according to claim 5, wherein the R¹ to R⁴ in the formula (I) are

7. The C-glycoside derivative or the salt thereof according to claim 1, wherein the C-glycoside derivative of the formula (I) is at least one compound selected from the group consisting of

- (1S)-1,5-anhydro-1-[3-(1-benzothiene-2-ylmethyl)phenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-2-hydroxyphenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-2-methoxyphenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-2-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-2-(methylamino)phenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)amino]phenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-4-methoxyphenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro 1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-4-chlorophenyl]-D-glucitol,

- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-4-fluorophenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-2,4-dimethoxyphenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-4-chloro-2-methoxyphenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro 1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-4-chloro-2-hydroxyphenyl]-D-glucitol,
- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-4-fluoro-2-hydroxyphenyl]-D-glucitol, and
- (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(1-benzothiene-2-ylmethyl)-4-fluoro-2-methoxyphenyl]-D-glucitol.

8. A pharmaceutical composition containing a C-glycoside derivative or a salt thereof according to any one of claims 1 to 7, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

9. A method for treating diabetes comprising administering an effective amount of the C-glycoside derivative or the salt thereof according to any one of claims 1 to 7 to a patient in need thereof.

* * * * *

ANEXO 2



(11) **EP 1 803 721 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**
published in accordance with Art. 158(3) EPC

- (43) Date of publication: 04.07.2007 Bulletin 2007/27
- (51) Int Cl.: C07D 409/10 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (21) Application number: 05767034.1
- (86) International application number: PCT/JP2005/013716
- (22) Date of filing: 27.07.2005
- (87) International publication number: WO 2006/011502 (02.02.2006 Gazette 2006/05)

(84) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR (30) Priority: 27.07.2004 JP 2004218895 29.11.2004 JP 2004343942 (71) Applicant: CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA Tokyo, 115-8543 (JP) (72) Inventors: • MATSUOKA, Hiroharu, Chugai Seiyaku K. K. Gotenba-shi, Shizuoka, 412-8513 (JP) • SATO, Tsutomu, Chugai Seiyaku K. K. Gotenba-shi, Shizuoka, 412-8513 (JP)	• NISHIMOTO, Masahiro, Chugai Seiyaku K. K. Gotenba-shi, Shizuoka, 412-8513 (JP) • KATO, Yasuharu, Chugai Seiyaku K. K. Gotenba-shi, Shizuoka, 412-8513 (JP) • SAKAITANI, Masahiro, Chugai Seiyaku K. K. Kamakura-shi, Kanagawa, 247-8530 (JP) • LEE, Sang-Hak, C & C Research Laboratories Kyunggi-do, 445-5970 (KR) (74) Representative: Vossius & Partner Siebertstrasse 4 81675 München (DE)
---	---

(54) **NOVEL GLUCITOL DERIVATIVE, PRODRUG THEREOF AND SALT THEREOF, AND THERAPEUTIC AGENT CONTAINING THE SAME FOR DIABETES**

(57) The invention provides a glucitol derivative having the function of reducing a blood sugar level and having preferable properties required of medicines, such as long-lasting drug activity; and a medicinal composition for use in the prevention or treatment of diseases attributable to hyperglycemia, such as diabetes, complications of diabetes, and obesity. The derivative is a compound represented by the formula (i):

EP 1 803 721 A1

and clones which exhibited resistance to ampicillin were proliferated in an LB medium containing ampicillin (50 mg/L). From the proliferated *E. coli*, a plasmid was purified according to the usual way (see Maniatis et al., Molecular Cloning). By taking this plasmid as a template, PCR was performed by KOD+DNA polymerase with the use of a synthetic DNA primer into which restriction enzyme recognition sites had been introduced to amplify human SGLT1 cDNA (a fragment added with an Eco RI recognition site on the upstream side and a Hind III recognition site on the downstream side). This amplified fragment was subjected to Eco RI and Hind III digestion to connect the digested fragments to their recognition sites of expression vector pcDNA 3.1(-) (a product of Invitrogen) with the use of a Rapid DNA Ligation kit (a product of Roche Diagnostics). The connected expression vector was introduced into *E. coli* competent cells (DH5 α , a product of Invitrogen) and proliferated in an ampicillin-containing LB medium to obtain a human SGLT1 expression vector according to the usual way.

(2) Preparation of Human SGLT2 Expression Vector

[0202] PCR was performed by KOD+DNA polymerase by taking a human kidney-derived cDNA library (a product of Clontech) as a template with the use of a synthesized DNA primer to amplify human SGLT2 cDNA. Then, the amplified fragment was cloned to pcRII-Topo vector with the use of the Topo TA Cloning Dual Promoter kit and then introduced into *E. coli* competent cells (TOP10), and clones which exhibited resistance to ampicillin were proliferated in an LB medium containing ampicillin (50 mg/L). From the proliferated *E. coli*, a plasmid was purified according to the usual way. By taking this plasmid as a template, PCR was performed by KOD+DNA polymerase with the use of a synthetic DNA primer into which restriction enzyme recognition sites had been introduced to amplify human SGLT2 cDNA (a fragment added with Xho I recognition site on the upstream side and a Hind III recognition site on the downstream side). This amplified fragment was subjected to Xho I and Hind III digestion to connect the digested fragments to their recognition sites of the expression vector pcDNA 3.1(-) with the use of the Rapid DNA Ligation kit. The connected expression vector was introduced into *E. coli* competent cells (DH5 α) and proliferated in an ampicillin-containing LB medium to obtain a human SGLT2 expression vector according to the usual way.

(3) Preparation of Human SGLT1 Stable Expression Cell and Human SGLT2 Stable Expression Cell

[0203] The human SGLT1 expression vector or the human SGLT2 expression vector which was digested with restriction enzyme Pvu I was introduced into CHO-K1 cells with the use of FuGene (a product of Roche Diagnostics). After introduction of the gene, the cells were incubated in a DMEM medium (a product of Gibco) containing penicillin (50 U/mL, a product of Sigma), streptomycin (50 mg/L, a product of Sigma), Geneticin (200 mg/L, a product of Nacalai Tesque) and 20% bovine fetal serum in the presence of 5% CO₂ at 37°C for about three weeks to obtain Geneticin-resistant clones. From these clones, cells capable of stably expressing human SGLT1 or the human SGLT2 were selected and obtained by using sodium dependent sugar (methyl- α -D-glucopyranoside) intake activity as an index.

(4) Determination of Activity of Inhibiting Methyl- α -D-glucopyranoside Intake

[0204] The human SGLT1 stable expression CHO cells or the human SGLT2 stable expression CHO cells was seeded in a 96-well plate to a density of 30,000 to 40,000 cells/well and incubated for four to six days. Next, the medium of the culture plate was removed, and a pretreatment buffer (a buffer containing 140 mM of choline chloride, 2 mM of potassium chloride, 1 mM of calcium chloride, 1 mM of magnesium chloride, 10 mM of 2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethanesulfonic acid and tris(hydroxymethyl)-aminomethane and having a pH of 7.4) was added in an amount of 150 μ L per well and then left to stand at 37°C for 20 minutes. The pretreatment buffer was removed and the pretreatment buffer was again added in an amount of 50 μ L per well and then left to stand at 37°C for 20 minutes. To 100 mL of a buffer (a buffer containing 140 mM of sodium chloride, 2 mM of potassium chloride, 1 mM of calcium chloride, 1 mM of magnesium chloride, 1 mM of methyl- α -D-glucopyranoside, 10 mM of [4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethanesulfonic acid and tris(hydroxymethyl)-aminomethane and having a pH of 7.4), there was added and mixed 6.3 mL of methyl- α -D-(U-¹⁴C) glucopyranoside (200 mCi/L, a product of Amersham Pharmacia Biotech) to prepare an intake buffer, and a test compound was dissolved in this intake buffer and the resulting solution was used as a buffer for determining inhibition activity. Further, as a control, a test compound-free intake buffer was used. Furthermore, in order to determine a basic intake in the absence of the test compound and sodium, a basic intake buffer containing 140 mM of choline chloride instead of the sodium chloride was prepared in the same manner and used in the determination. The pretreatment buffer was removed from the wells of the culture plate and a buffer for determining inhibition activity was added in an amount of 35 μ L per well and was left to stand at 37°C for 45 minutes. Then, the buffer for determining inhibition activity was removed and a washing buffer (a buffer solution containing 140 mM of choline chloride, 2 mM of potassium chloride, 1 mM of calcium chloride, 1 mM of magnesium chloride, 10 mM of methyl- α -D-glucopyranoside, 10 mM of 2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-1-piperazinyl]ethane-sulfonic acid and tris(hydroxymethyl)aminomethane and having a pH of 7.4) was added in an

amount of 300 μ L per well and immediately removed. This washing operation was repeated again, and a cell solubilizing solution (1 M of sodium hydroxide and 0.1% of sodium lauryl sulfate) was added in an amount of 30 μ L per well to solubilize cells. Thereto was added 15 μ L of 2 M hydrochloric acid, and 40 μ L of the obtained solution was transferred to a Luma-plate (a product of Packard) and was left to stand at room temperature overnight to evaporate the solvent.

The radioactivity of the sample on the plate was determined on a Topcount (manufactured by Packard). The test compound concentration (IC_{50} value) which inhibited 50% of intake, when the value obtained by deducting a basic intake from the intake of the control was taken as 100%, was calculated from the concentration-inhibition curve by using an arithmetic software (ELfit ver.3). As a result, the compounds of the present invention exhibited remarkable SGLT2 inhibition action. The IC_{50} values for the SGLT2 inhibition of the representative compounds of the present invention are shown in Table 3.

[0205] [Table 3]

Table 3

Test Compound	IC_{50} (nM)
Example 1	18
Example 8	18

Experimental Example 2

Test for Determining Blood Half-Life in Rat

[0206] A test compound was intravenously administered to a SD male rat (8-weeks old, Japan SLC) and the blood was collected 2 minutes, 5 minutes, 15 minutes, 30 minutes, 1 hour, 2 hours, 4 hours, 6 hours and 8 hours after administration, respectively. The obtained blood was centrifuged to obtain plasma. The plasma sample (0.01 mL) and water (0.4 mL) were added to a tube added with an internal standard substance of phenytoin (250 ng), and diethyl ether (2 mL) was added thereto and the obtained solution was stirred for five minutes, and then centrifuged for 10 minutes and an organic layer was recovered and subjected to nitrogen dryness, and a mobile phase was added to the obtained solid to dissolve it and the resulting solution was taken as a sample for determination.

The sample for determination was injected into LC-MS/MS and determined under the following conditions.

[0207] Column: ODS (2.0 $\times$ 150 mm)

Mobile Phase: Acetonitrile/10 mM ammonium acetate=4/6 (v/v)

Flow Rate: 0.2 mL/min

Amount of Sample Injected: 10 μ L

Mass Analysis: ESI (+)

The plasma concentration obtained by the LC-MS/MS method was subjected to non-compartmental analysis with the use of the WinNonlin standard made by Pharsight Corporation to calculate pharmacokinetic parameters. The half-life in the final layer is as shown in Table 4.

[0208] [Table 4]

Table 4

(Dosage: 10 mg/kg)	
Test Compound	Half-Life (hr)
Example 1	8.21

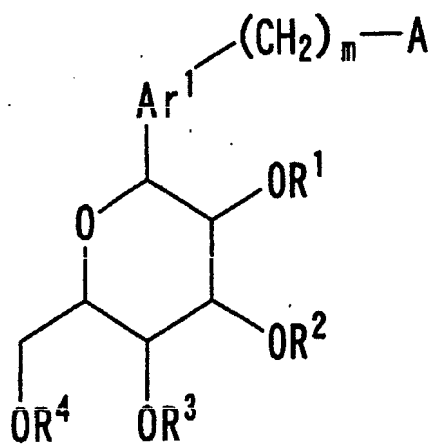
INDUSTRIAL APPLICABILITY

[0209] By the present invention there are provided glucitol compounds which exhibit excellent action of inhibiting SGLT2 activity, their prodrugs or their pharmaceutically acceptable salts. Further, the compounds of the present invention are useful as prophylactic or therapeutic agents for diabetes, diabetes-related diseases or diabetic complications.

Claims

1. A compound represented by formula (I):

[Formula 1]



(I)

wherein

m is an integer selected from 1 to 3;

R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently selected from a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more R_a , a C_7-C_{14} aralkyl group which may be substituted with one or more R_b , and $-C(=O)R_x$; R_x is a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more R_a , an aryl group which may be substituted with one or more R_b , a heteroaryl group which may be substituted with one or more R_b , a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more R_a , or $-NReR_f$;

Ar^1 is a naphthyl group which may be substituted with one or more R_b ;

A is a heteroaryl group which may be substituted with one or more R_b where the heteroaryl group may form a fused ring with an aromatic carbocycle or an aromatic heterocycle, provided that when A is a benzo-fused ring containing two or more rings, the group $-(CH_2)_m-$ is linked on to a heterocycle in A ;

R_a is each independently selected from a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, a carboxyl group, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more R_c , an aryl group which may be substituted with one or more R_d , an aryloxy group which may be substituted with one or more R_d , a heteroaryl group which may be substituted with one or more R_d , a heteroaryloxy group which may be substituted with one or more R_d , a mercapto group, a C_1-C_6 alkylthio group which may be substituted with one or more R_c , a C_1-C_6 alkylsulfinyl group which may be substituted with one or more R_c , a C_1-C_6 alkylsulfonyl group which may be substituted with one or more R_c , $-NR_fR_g$, a C_1-C_6 alkoxycarbonyl group which may be substituted with one or more R_c , and a C_1-C_6 alkylcarbonyl group which may be substituted with one or more R_c ;

R_b is each independently selected from a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more R_c , a C_3-C_8 cycloalkyl group which may be substituted with one or more R_c , a C_7-C_{14} aralkyl group which may be substituted with one or more R_d , a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, a carboxyl group, a C_1-C_6 alkoxycarbonyl group which may be substituted with one or more R_c , a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more R_c , an aryl group which may be substituted with one or more R_d , an aryloxy group which may be substituted with one or more R_d , a heteroaryl group which may be substituted with R_d , a heteroaryloxy group which may be substituted with one or more R_d , a mercapto group, a C_1-C_6 alkylthio group which may be substituted with one or more R_c , a C_1-C_6 alkylsulfinyl group which may be substituted with one or more R_c , a C_1-C_6 alkylsulfonyl group which may be substituted with one or more R_c , $-NR_fR_g$, a C_1-C_6 alkylcarbonyl group which may be substituted with one or more R_c , a C_1-C_3 alkylenedioxy group, and a heterocyclyl group;

R_c is each independently selected from a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, a carboxyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, an aryl group which may be substituted with one or more R_d , an aryloxy group which may be substituted with one or more R_d , a heteroaryl group which may be substituted with one or more R_d , a heteroaryloxy group which may be substituted with one or more R_d , an amino group, a C_1-C_6 alkylamino group, and a di(C_1-C_6 alkyl)amino group;

R_d is each independently selected from a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more halogen atoms, a C_7-C_{14} aralkyl group, a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a nitro group, an amino group, a

EP 1 803 721 A1

C₁-C₆ alkylamino group, and a di(C₁-C₆alkyl)amino group;

Re is a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with one or more Rc, an aryl group which may be substituted with one or more Rd, or a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd;

Rf is a hydrogen atom, or a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with one or more Rc;

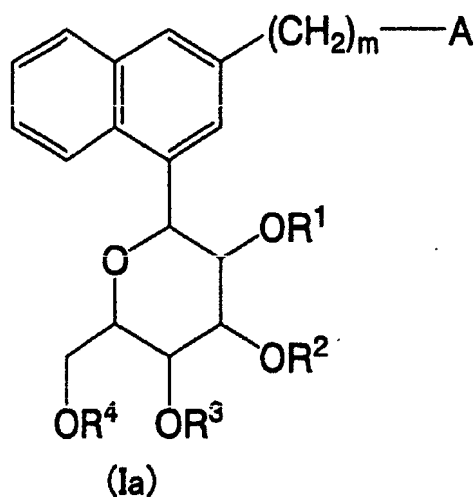
Rg is a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with Rc, a C₁-C₆ alkylcarbonyl group which may be substituted with one or more Rc, an aryl group which may be substituted with Rd, a heteroaryl group which may be substituted with one or more Rd, a carbamoyl group, a C₁-C₆ alkoxycarbonyl group which may be substituted with one or more Rc, or a C₁-C₆ alkylsulfonyl group which may be substituted with one or more Rc; or

Re and Rf, and Rf and Rg may form a 4- to 7-membered heterocycle together with the nitrogen atom to which they are bonded

or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 represented by formula (Ia):

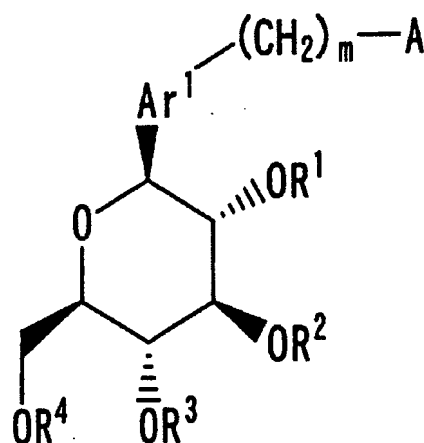
[Formula 2]



wherein A, R¹, R², R³, R⁴ and m are the same as defined in claim 1 or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1 represented by formula (Ib):

[Formula 3]



(I b)

wherein A, Ar¹, R¹, R², R³, R⁴ and m are the same as defined in claim 1 or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein R_b is each independently selected from a C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ haloalkyl group, a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a C₁-C₆ alkoxy group, a C₁-C₆ alkylthio group, a C₁-C₆ alkylsulfinyl group, a C₁-C₆ alkylsulfonyl group, and a C₁-C₃ alkylendioxy group, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. A compound of any one of claims 1 to 4, wherein A is a thienyl group or a benzothienyl group where these groups may be substituted with one or more R_b, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. A compound according to any one of claims 1 to 5, wherein m is 1, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein R¹, R², R³ and R⁴ are each independently selected from a hydrogen atom and -C(=O)Rx, and Rx is a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with one or more R_a, or a C₁-C₆ alkoxy group which may be substituted with one or more R_a, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound selected from:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-naphthalen-1-yl]-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(5-fluorobenzo[b]thiophen-2-yl-methyl)naphthalen-1-yl]-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-4-methoxynaphthalen-1-yl]-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol;
 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hydroxymethyl-6-[3-(5-methoxybenzo[b]-thiophen-2-ylmethyl)naphthalen-1-yl]tetrahydropyran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(5-ethylbenzo[b]thiophen-2-yl-methyl)naphthalen-1-yl]-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(5-chlorobenzo[b]thiophen-2-yl-methyl)naphthalen-1-yl]-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol;
 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hydroxymethyl-6-[3-(5-methylbenzo[b]-thiophen-2-ylmethyl)naphthalen-1-yl]tetrahydropyran-3,4,5-triol;

EP 1 803 721 A1

(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-hydroxymethyl-6-[3-(5-methylthiophen-2-ylmethyl)naphthalen-1-yl]tetrahydropyran-3,4,5-triol; and (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hydroxymethyl-6-[3-(5-ethylthiophen-2-ylmethyl)naphthalen-1-yl]tetrahydropyran-3,4,5-triol, or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 9. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 8 or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is used as a Na⁺-glucose co-transporter inhibitor.
- 10 10. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 8 or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is used for prophylaxis or therapy of diabetes, diabetic complications caused by hyperglycemia, or obesity.
11. A pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the diabetes is insulin-dependent diabetes (type I diabetes) or insulin-independent diabetes (type II diabetes).
- 15 12. A method of preventing or treating diabetes, diabetic complications caused by hyperglycemia, or obesity, which comprises administering an effective therapeutic amount of a compound according to any one of claims 1 to 8 or a prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a patient.
- 20 13. A method according to claim 12, wherein the diabetes is insulin-dependent diabetes (type I diabetes) or insulin-independent diabetes (type II diabetes).
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 12 068.967, titulada "DERIVADOS DE GLICÓSIDO Y USOS DE LOS MISMOS", cuyo titular es **NOVARTIS AG.** publicada en la gaceta No. 653 del 28 de septiembre de 2012.

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

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

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 3 días del mes de Diciembre de 2012.

PROCAPS S.A.

APROBADO

03 DE 2012

PROCAPS S.A.

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

Acepto:

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



C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A

06*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

"EL VEINTE (20) DE DICIEMBRE DE DOS MIL DOCE (2012) SE ELEGIRÁ LA JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE HASTA EL VEINTE (20) DE NOVIEMBRE DE DOS MIL DOCE (2012). PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303701-3303911."

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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



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

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----
SIGLA: PROCAPS.
DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.
NIT No: 890.106.527-5.
MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Direccion Comercial:
CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.
Dirección Electrónica: jcelis@procaps.com.co
Telefono: 3719278.
Direccion Judicial:
CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.
Dirección Electrónica: jcelis@procaps.com.co
Telefono: 3719278.

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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



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

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

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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

PROCAPS S.A.-----

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

PROCAPS S.A.-----

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

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

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



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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Principales

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

Suplentes

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Minski Gontovnik Meyer
Suplente del vicepresidente
Carvajalino Pagano Marcela

CC.*****7461324

CC.*****22579748

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre
Revisor Fiscal Principal
Rodriguez Rey Jose Luis

Identificación

CC.*****72,001,912

C E R T I F I C A

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

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



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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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



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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,813 del libro respectivo,----- consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con ----- C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ---- Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito ----- manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C.32.676.025, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ----- perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ----- ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----

1. Monica De Hart De Ochoa -----

C.c. No. 32.676.025 -----

2. Javier Otero Arteaga -----

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

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

C.C. No. 91.263.993 -----
3. Gethel Moreno Romero -----
C.C. No.32.689.958 -----
GRUPO B -----
Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----
a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,814 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante --
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a JAVIER OTERO ARTEAGA, identificado con C.C.91.263.993, para que -----
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ---
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ---
ciudad, como determino: -----
GRUPO A -----
1. Monica De Hart De Ochoa -----
C.c. No. 32.676.025 -----
2. Javier Otero Arteaga -----
C.C. No. 91.263.993 -----
3. Gethel Moreno Romero -----
C.C. No.32.689.958 -----
GRUPO B -----
Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----
a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l. ----

C E R T I F I C A

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



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

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

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,815 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
GETHEL MORENO ROMERO, identificada con C.C.32.689.958, para que ----
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de
carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo
A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ----
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----

1. Monica De Hart De Ochoa -----

C.c. No. 32.676.025 -----

2. Javier Otero Arteaga -----

C.C. No. 91.263.993 -----

3. Gethel Moreno Romero -----

C.C. No.32.689.958 -----

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

Walter Tanaka Tatekawa -----

C.C. 16.251.923 -----

Alain Cortesi Brunner -----

Cedula Extranjeria 215404 -----

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,816 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
MARCELA CARVAJALINO PAGANO, identificada con C.C.22.579.748, para

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

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

que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ciudad, como determino: -----
GRUPO A -----
1. Monica De Hart De Ochoa -----
C.c. No. 32.676.025 -----
2. Javier Otero Arteaga -----
C.C. No. 91.263.993 -----
3. Gethel Moreno Romero -----
C.C. No.32.689.958 -----
GRUPO B -----
Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----
a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,817 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a WALTER TANAKA TATEKAWA, identificado con C.C.16.251.923, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ciudad, como determino: -----
GRUPO A -----
1. Monica De Hart De Ochoa -----
C.c. No. 32.676.025 -----
2. Javier Otero Arteaga -----
C.C. No. 91.263.993 -----
3. Gethel Moreno Romero -----
C.C. No.32.689.958 -----
GRUPO B -----
Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
Walter Tanaka Tatekawa -----

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



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

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

C.C. 16.251.923 -----
Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----
a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,818 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a ALAIN CORTESI BRUNNER, identificado con C.C.215404, para que -----
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin -----
perjuicio de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----

1. Monica De Hart De Ochoa -----
C.c. No. 32.676.025 -----
2. Javier Otero Arteaga -----
C.C. No. 91.263.993 -----
3. Gethel Moreno Romero -----
C.C. No.32.689.958 -----

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

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

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

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,909 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ---
conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ---
todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me -----
permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ---
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los -
Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo A: 1. RODRIGO PIERNAGORDA SÁENZ C.C. No. 80.268.687, expedida en Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,910 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ---
conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ---
todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me -----
permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ---
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los -
Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo A: 2. RICARDO DORADO HURTADO C.C. No.79.715.772, expedida en Bogotá.

C E R T I F I C A

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



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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,911 del libro respectivo,-----
 consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
 No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
 Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
 conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
 todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
 Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos* e inscrito en su debida oportunidad, me ----
 permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
 suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
 funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
 suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
 NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los ----
 Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
 anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo A: 3. DAVID LECLERCQ LARRARTE C.C. No. 79.154.988, expedida en ----
 Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,912 del libro respectivo,-----
 consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
 No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
 Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
 conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
 todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
 Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ----
 permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
 suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
 funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
 suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----

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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los Grups A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades ----- anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo B: 1. SANDRA BIBIANA MALLUNGO BENITEZ C.C. No. 51.853.314, expedida en Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,913 del libro respectivo,----- consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía ----- No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de ----- Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----- conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----- todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y ----- Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ----- permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y ----- suficiente a las, personas que se relacionan a continuación --- ----- funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE ----- NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los --- Grups A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades ----- anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo B: 2. EDGAR BELTRÁN ESTUPIÑAN C.C. No. 79.521.456, expedida en Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,913 del libro respectivo,----- consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía ----- No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de ----- Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----- conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----- todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y ----- Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ----- permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y ----- suficiente a las, personas que se relacionan a continuación ----- funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la -

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



***** Pag. 10
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
06*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos
Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los ----
Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara
de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
B: 3. LILIANA BENAVIDES BUITRAGO C.C. No. 52.250.516, expedida en
Bogotá.-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

De conformidad con lo establecido en el Código de Procedimiento
Administrativo y de lo Contencioso y de la Ley 962 de 2005, los
Actos Administrativos de Registro aquí certificados quedan en firme
Diez (10) días hábiles después de la fecha de inscripción, siempre
que no sean objeto de recursos.

m. Rojas