

No. 07-021230- -00003-0000

Fecha: 2008-06-27 16:54:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 50

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:

- | | |
|---|---|
| ☒ Patente de Invención | ☐ Marca Colectiva |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad | ☐ Marca de Certificación |
| ☐ Diseño Industrial | ☐ Lema Comercial |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios | |

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 07 021.230

Solicitante: BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY

Apoderado: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Título de la nueva creación o denominación del signo:

SÍNTESIS DE BENZOXAZINONA.

Gaceta: 590 de 31 de Marzo de 2008, número de publicación 163.

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: TECNOQUIMICAS S.A., Sociedad comercial organizada y existente a las leyes Colombianas, con domicilio y sede principal en la Ciudad de Cali Valle. Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle Teléfono: 882 5555 Fax: 883 8859 E-mail: Domicilio: Cali – Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.300.466-5
	REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial) 16 y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia).

Justificación: VER ANEXO

5

Comprobante de pago No. 08-50366 (Oposición) Fecha junio 24 de 2008
08-50367 (Prórroga) Fecha _____

6

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa

☒

Poderes, si fuere el caso

☒

Pruebas de los fundamentos de la oposición

☒

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☐

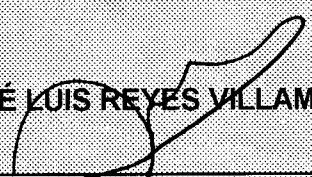
Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso

☒

Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

C.C.No. 79.152.473 T.P. No. 44655

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 07-021-230

TÍTULO SOLICITADO: SINTESIS DE BENZOXAZINONA.

PUBLICACIÓN: Gaceta 590 de 31 de Marzo de 2008, N° de publicación 163.

PRIORIDAD: US 60/606,702 de Septiembre 2 de 2004.

SOLICITANTE: BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY.

APODERADO: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICION

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **07-021-230**, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

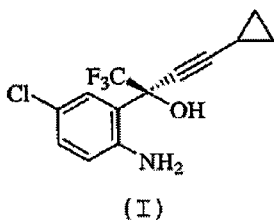
II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo

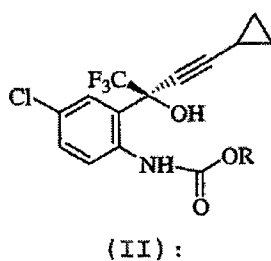
de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes están interesados, por su misma condición de industrias farmacéuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en curso, que se refiere a un proceso de obtención de un compuesto de formula (III) correspondiente a Efavirenz mediante la reacción de un amino alcohol de fórmula (I)



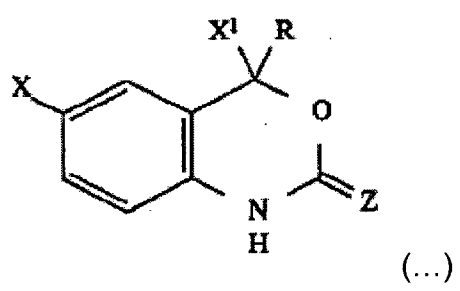
con un cloroformiato de alquilo en presencia de un primer solvente orgánico y una base, a una temperatura de 20 a 56°C, para dar un compuesto de formula (II)



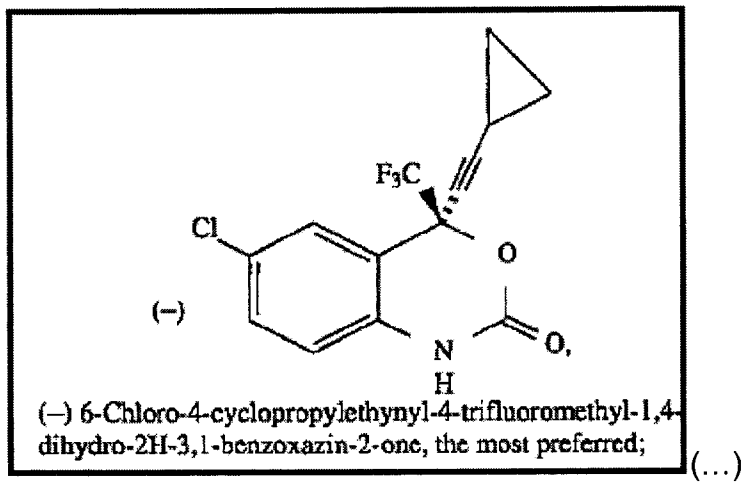
, y posteriormente dicho compuesto de formula (II) con una segunda base a una temperatura de 47 a 52°C para obtener un compuesto de formula (III), carece por completo de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como lo demuestran los siguientes argumentos:

- 3.1. La patente americana US 5,519,021 publicada el 21 de mayo de 1996 y titulada **"BENZOXAZINONES AS INHIBITORS OF HIV REVERSE TRANSCRIPTASE"** revela compuestos de fórmula (I), combinaciones de los mismos, o de sus sales, en la inhibición de la HIV transcriptasa reversa, la prevención o tratamiento de infecciones por VIH y en el tratamiento del síndrome de inmunosuficiencia adquirida resultante.

Los compuestos de fórmula (I) allí revelados corresponden a:

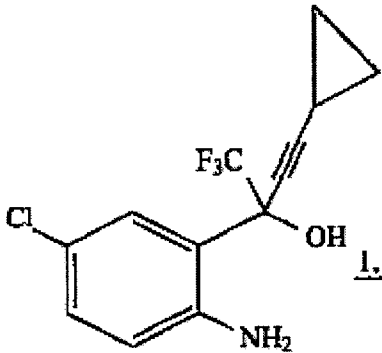
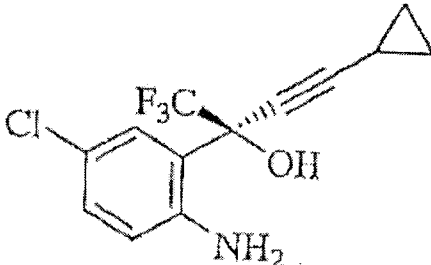
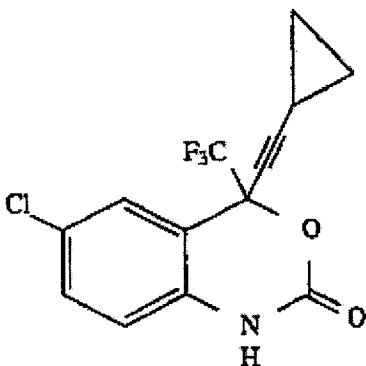
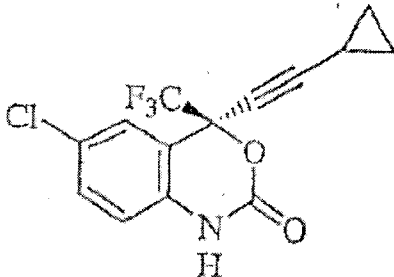


Preferred compounds include Compounds 37.2, 4, 2, 5 and of Table I below, in order of descending degree of preference. These compounds have the following structure:



Así mismo, la anterioridad en mención describe en forma detallada procesos de síntesis o de obtención de los compuestos de fórmula (I), entre los que se encuentra perfectamente identificado el (-) 6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one o Efavirenz (señalado en el recuadro rojo) y que corresponde al compuesto objeto de síntesis de la solicitud en trámite.

Si bien es cierto, el proceso mencionado en la US 5,519,021 no es idéntico al que se pretende proteger con esta solicitud colombiana, es importante resaltar algunas similitudes, veamos:

US 5,519,021	CO 07-021-230
Intermediario  <u>1.</u>	Compuesto de fórmula (I)  (I)
Solvente: THF	Solvente: THF
Compuesto final  (L-741,211)	Compuesto (III)  (III)

En esta anterioridad se observa claramente la obtención de (S)-6-cloro-4-ciclopropiletil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (efavirenz), mediante el uso del intermediario del tipo amino alcohol que es idéntico al intermediario de formula (I) que se toma como compuesto de partida para el proceso de obtención que se expresa en el respectivo capítulo reivindicatorio de la solicitud en trámite.

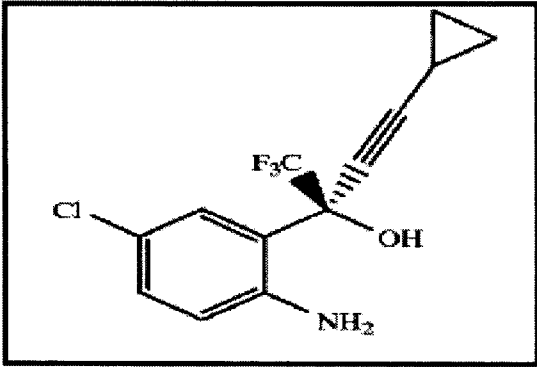
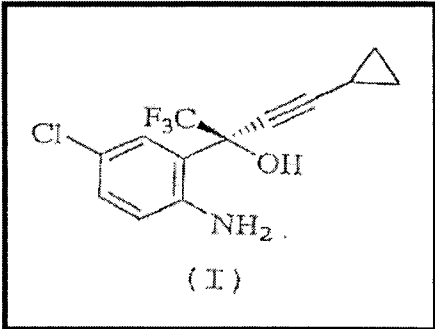
Puesto que este intermediario inicial es el soporte –por llamarlo de alguna manera- del proceso de síntesis de la solicitud colombiana, al ser este compuesto al que posteriormente se le harán las correspondientes acilación del grupo amino (con la adición del cloroformiato de alquilo) y posterior deshidratación con base fuerte para el cierre del anillo; reacciones que en si son comunes y reconocidas por cualquier persona medianamente versada

en la materia¹, es entonces evidente la falta de nivel inventivo de dicha solicitud colombiana al utilizar este intermediario -descrito ya en el estado de la técnica-, en la obtención de Efavirenz.

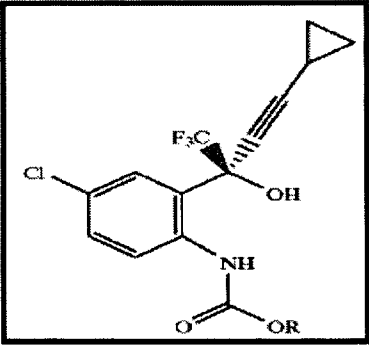
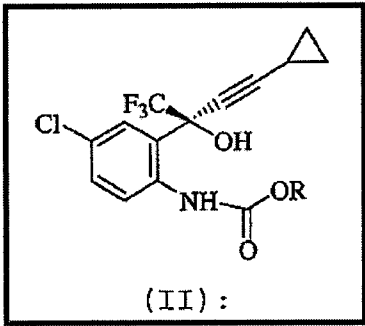
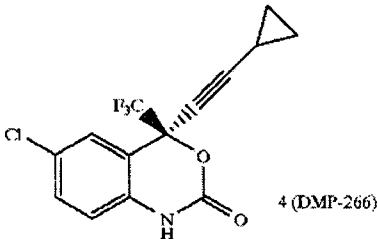
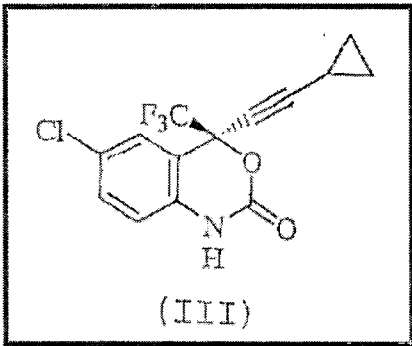
3.2. La patente americana US 5922864 publicada el 13 de julio de 1999 y titulada **“EFFICIENT SYNTHESIS OF A 1,4-DIHYDRO-2H-3,1-BENZOXAZIN-2-ONE”** revela un método eficiente para la preparación del compuesto (-) 6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one también conocido como DMP-266 (Efavirenz), un inhibidor de la transcriptasa reversa el cual es llevado a cabo usando una reacción de ciclización del intermediario amino alcohol con un alquil o aril cloroformato y una base.

Hasta aquí, vemos que el proceso descrito en dicha anterioridad permite obtener al igual que la solicitud colombiana en trámite a Efavirenz o a (-) 6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one —el mismo compuesto final—.

Por si no fuera suficiente, el proceso mencionado en la US 5,922,864 usa el mismo compuesto de partida así como medios de reacción similares, para llegar al mismo compuesto final que se pretende proteger con esta solicitud colombiana, veamos:

US 5,922,864	CO 07-021-230
1) Al amino alcohol de fórmula:	1) Poner en contacto un compuesto de fórmula (I)
	 (I)

¹ La acilación sobre el grupo amino del compuesto de formula (I), es una adición nucleofílica del nitrógeno de dicho compuesto sobre el carbono del cloroformato de alquilo, con la producción de HCl y el compuesto de formula (II), el cual a su vez se deshidrata gracias a la acción de la segunda base (base fuerte) a la vez que sucede la adición del oxígeno del hidroxilo sobre el carbono que sustenta el grupo carbonilo en el compuesto de formula (II), y que de esta manera permite cerrar el anillo y dar como resultado el compuesto de formula (III).

US 5,922,864	CO 07-021-230
se le adiciona un cloroformato en un solvente orgánico con una base a una temperatura entre 0°C y 25°C bajo una atmósfera inerte para producir un carbamato intermediario de fórmula: 	con un cloroformiato en presencia de una base y un solvente a una temperatura entre 20°C y 56°C bajo atmósfera ambiente para dar un compuesto de fórmula (II) 
2) Agitar la mezcla de reacción entre 20 y 25°C por 1 a 6 horas para completar la formación del intermediario carbamato	2) separar la capa orgánica y concentrar hasta obtener el compuesto de fórmula (II) en solución.
3) Enfriar (quenching) la reacción con agua o una base acuosa para producir una solución bifásica que contiene el 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-one en un solvente orgánico; agitar la mezcla bifásica entre 20 y 50°C por 1 a 6 horas para completar la ciclización del 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-one y aislarlo de la fase orgánica 	Poner en contacto el compuesto de fórmula (II) en solución con otra base aprox a 47°C a 52°C para obtener el compuesto de fórmula III: 

Adicional a lo expuesto, es importante resaltar que la US 5,922,864 tantas veces mencionada revela que:

Table 1 lists the solvents and bases which can be used when running a one step process employing an aryl chloroformate. Additionally, combination of the bases listed below can and have been used, such as, bicarbonate and hydroxide, or bicarbonate and carbonate. The reaction can be run as a monophasic or biphasic reaction mixture. The base can be added at the start of the addition of the chloroformate or alternatively, after the aryl chloroformate addition is complete. The base is preferably added at the start of the addition of the aryl chloroformate to quench the hydrogen chloride as it is produced.

One Step Process	
solvent	base
DMAC	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)
MTBE	carbonates(aq) bicarbonates(aq) hydroxides(aq)
NMP	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)
THF	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)
TOL	carbonates(aq) bicarbonates(aq) hydroxides(aq)
	(...)

Table 2 lists the solvents and bases which can be used when running two-step process employing an alkyl chloroformate. Step one of the two-step process, the formation of the alkylcarbamate, can be carried out as a monophasic or biphasic reaction mixture. Step two of the two-step process, ring closure of the alkyl carbamate, can be carried out in the solvents noted using the listed bases.

Two Step Process			
Step 1: Carbamate Formation		Step 2: Ring Closure	
1st solvent	1st base	2nd solvent	2nd base
ACN†	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)	alcohol THF	alkoxide alkoxide
THF	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)		alkyl alkaline metal alkaline metal HMDS LDA
MTBE*	carbonates(aq) bicarbonates(aq) hydroxides(aq)	MTBE	alkoxide alkyl alkaline metal alkaline metal HMDS LDA
TOL*	carbonates(aq) bicarbonates(aq) hydroxides(aq)	TOL	alkoxide alkyl alkaline metal alkaline metal HMDS LDA

†Use of acetonitrile as the first base may require an alternate isolation procedure, such as distilling the acetonitrile and cooling to effect crystallization of the carbamate, as opposed to distilling most of the first organic solvent, and then adding a counter solvent to crystallize the carbamate.

*biphasic reaction mixtures.

s refers to solid, when solid base is utilized in an anhydrous reaction mixture then the reaction is followed by a water quench.

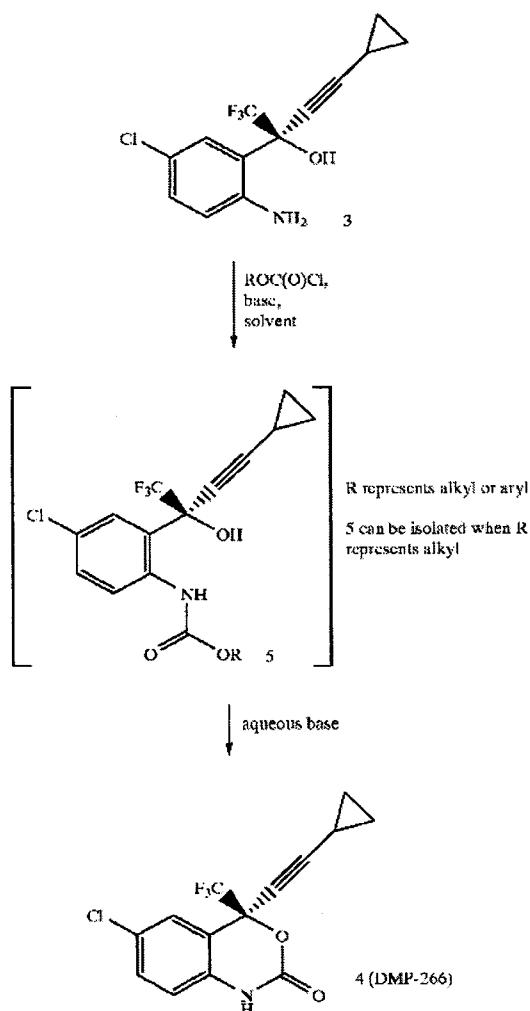
aq refers to an aqueous solution of the base.

En resumidas cuentas, estamos frente a los siguientes procesos:

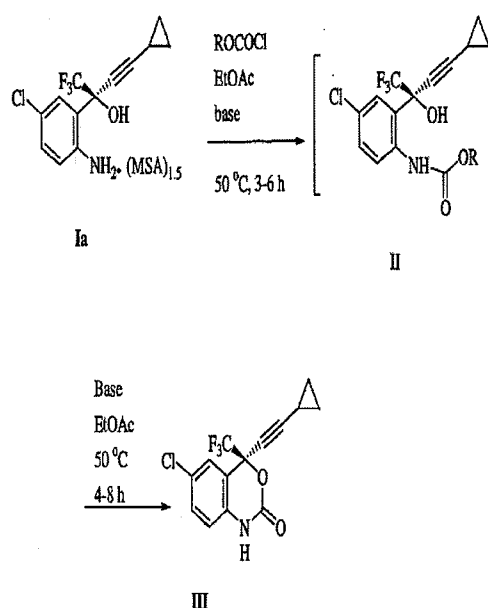
US 5,922,864

CO 07-021-230

SCHEME 2



Scheme 1



Como se puede apreciar claramente, esta anterioridad contiene absolutamente todas las características que sustentan tanto la novedad como el nivel inventivo de la solicitud colombiana en tramite, en otras palabras, el proceso de obtención de de (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (efavirenz) de esta anterioridad, menciona específicamente los mismos intermediarios de síntesis, las mismas condiciones de temperatura y ambiente de reacción, los mismos tipos de solventes y bases para la reacción, los mismos reactivos (cloroformatos), y además, el proceso consiste también de dos pasos, donde el primero es también una reacción entre un intermediario tipo aminioalcohol con un formiato de alquilo y el segundo es una ciclación sustentada en la adición de una base fuerte.

- 3.3. También es importante resaltar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en trámite, transmite equivocadamente en la redacción la estructura del compuesto (II) puesto que en el lugar en el que debería ir la respectiva estructura del compuesto amino alcohol de fórmula (II), encontramos la estructura del compuesto de fórmula (III); en consecuencia, existe una inconsistencia o falta claridad en la redacción de dicho capítulo por parte del solicitante.
- 3.4. Para finalizar, la solicitud colombiana en trámite menciona dentro de su capítulo reivindicatorio la cristalización y/o aislamiento del compuesto de fórmula (III) (efavirenz) a partir de una solución final de reacción en acetato de etilo, y a través de la adición de agua (separación de la capa de acetato de etilo, la concentración del acetato de etilo), la adición de heptanos, y el lavado con HCl acuoso, agua, carbonato ácido de potasio acuoso, y agua, posterior destilación del solvente y cristalización del compuesto. Dichos métodos de separación son métodos convencionales de separación por mezcla de solventes de distintas polaridades o de cristalización por cambio en la polaridad de la mezcla solvente, como cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce, y por lo tanto es irrelevante su inclusión en las reivindicaciones 5 a 8, ya que no sustenta de ninguna manera novedad y/o nivel inventivo, y solo indica que la separación final de dicho compuesto de fórmula (III) se realizó a través de un método de separación o purificación convencional con solventes.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

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

12
135

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

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

VI. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- La patente americana US 5,519,021 publicada el 21 de mayo de 1996 y titulada "BENZOXAZINONES AS INHIBITORS OF HIV REVERSE TRANSCRIPTASE" paginas 1 a 3, 12, 13, 16 y 17.
- La patente americana US 5,922,864 publicada el 13 de julio de 1999 y titulada "EFFICIENT SYNTHESIS OF A 1,4-DIHYDRO-2H-3,1-BENZOXAZIN-2-ONE".

VII. ANEXOS

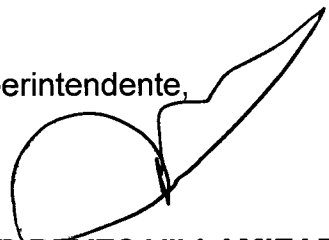
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. El mencionado en el acápite de pruebas.

VIII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.



US005519021A

United States Patent [19]**Young et al.**[11] **Patent Number:** **5,519,021**[45] **Date of Patent:** **May 21, 1996**[54] **BENZOXAZINONES AS INHIBITORS OF HIV REVERSE TRANSCRIPTASE**[75] Inventors: **Steven D. Young**, Lansdale; **Susan F. Britcher**, Norristown; **Linda S. Payne**, Lansdale; **Lekhanh O. Tran**, West Chester; **William C. Lumma, Jr.**, Pennsburg, all of Pa.[73] Assignee: **Merck & Co., Inc.**, Rahway, N.J.[21] Appl. No.: **460,026**[22] Filed: **Jun. 2, 1995****Related U.S. Application Data**

[63] Continuation of Ser. No. 188,005, Jan. 28, 1994, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 54,805, Apr. 27, 1993, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 926,607, Aug. 7, 1992, abandoned.

[51] Int. Cl.⁶ **A61K 31/535**; C07D 265/18[52] U.S. Cl. **514/230.5**; 544/92

[58] Field of Search 544/92; 514/230.5

[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,526,621	9/1970	Bernardi et al.	544/92
4,313,873	2/1982	Lim	524/611
5,179,093	1/1993	Afonso et al.	514/235.2
5,424,152	7/1995	Huffman et al.	514/234.5

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

491218	12/1968	European Pat. Off.
384522	8/1990	European Pat. Off.
394553	10/1990	European Pat. Off.
1135899	6/1992	United Kingdom
9109849	7/1991	WIPO
9118591	12/1991	WIPO
9200979	1/1992	WIPO
9204328	3/1992	WIPO
9216508	10/1992	WIPO

OTHER PUBLICATIONS

Menozi et al., *Farmaco Ed. Sci.*, 35 (1), 79-88, 1980.
 Lewin et al., *J. Pharm. & Pharmacol.*, 1990, 42(11), 808-809.
 Lewin et al., *J. Med. Microbiol.*, vol. 33, 1990, 127-131.
 Nozaki et al., *Cell Structure and Function*, 15 (5), 1990, 295-299.
 Nordmann et al., *J. Antimicro. Chemother.*, 29, 1992, 383-393.
 Young et al., *Amer. J. of Med.*, vol. 82 (Supp 4A), 1987, 23-26.
 Bernardi et al., *Experientia*, vol. 25 (8), 787-788, 1969.
 Carretero et al., *Tetrahedron*, vol. 48, No. 35, pp. 7373-7382, 1992.
 Rastogi et al., *Antimicrobiol Agents & Chemother.*, May 1990, 759-764 vol. 34 (5).
 Kukla et al., *J. Med. Chem.*, 34 (11), Nov. 1991, 3187-3197.
 Gioia et al., *Adv. Mass. Spectrum.*, 73, 1622-1627, 1978.
 Bauerjee et al., *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 1993, 31, 289-302.
 Hartmann et al., *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 21, 51-55, 1978.
 Nozaki-Renard et al., *AIDS (London)*, 4 (12), 1283-1286, 1990.
 Hudson et al., *JACS*, Feb. 1972, pp. 1158-1163.
 Science, vol. 260, 28 May 1993, pp. 1253-1293.

Primary Examiner—Matthew V. Grumblin*Attorney, Agent, or Firm*—Roy D. Meredith; Jack L. Tribble

[57]

ABSTRACT

Certain benzoxazinones are useful in the inhibition of HIV reverse transcriptase (including its resistant varieties), the prevention or treatment of infection by HIV and the treatment of AIDS, either as compounds, pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical composition ingredients, whether or not in combination with other antivirals, immunomodulators, antibiotics or vaccines. Methods of treating AIDS and methods of preventing or treating infection by HIV are also described.

5 Claims, No Drawings14
137

BENZOXAZINONES AS INHIBITORS OF HIV REVERSE TRANSCRIPTASE

BACKGROUND OF THE INVENTION

This is a continuation of application Ser. No. 08/188,005 filed on Jan. 28, 1994 abandoned, which case is a continuation-in-part of Case filed Apr. 27, 1993, U.S. Ser. No. 08/054,805, now abandoned, which is a continuation-in-part of Case filed Aug. 7, 1992, U.S. Ser. No. 07/926,607, now abandoned.

A retrovirus designated human immunodeficiency virus (HIV) is the etiological agent of the complex disease that includes progressive destruction of the immune system (acquired immune deficiency syndrome; AIDS) and degeneration of the central and peripheral nervous system. This virus was previously known as LAV, HTLV-III, or ARV. A common feature of retrovirus replication is reverse transcription of the RNA genome by a virally encoded reverse transcriptase to generate DNA copies of HIV sequences, a required step in viral replication. It is known that some compounds are reverse transcriptase inhibitors and are effective agents in the treatment of AIDS and similar diseases, e.g., azidothymidine or AZT.

Nucleotide sequencing of HIV shows the presence of a pol gene in one open reading frame [Ratner, L. et al., Nature, 313, 277 (1985)]. Amino acid sequence homology provides evidence that the pol sequence encodes reverse transcriptase, an endonuclease and an HIV protease [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M. D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L. H. et al., Nature 329, 351 (1987)].

Applicants demonstrate that the compounds of this invention are inhibitors of HIV reverse transcriptase. The particular advantages of the present compounds are their demonstrated inhibition of resistant HIV reverse transcriptase.

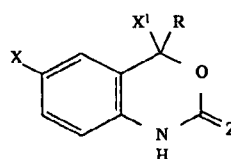
BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

Compounds of formula I, as herein defined, are disclosed. These compounds are useful in the inhibition of HIV reverse transcriptase (and its resistant varieties), the prevention of infection by HIV, the treatment of infection by HIV and in the treatment of AIDS and/or ARC, either as compounds, pharmaceutically acceptable salts (when appropriate), pharmaceutical composition ingredients, whether or not in combination with other antivirals, anti-infectives, immunomodulators, antibiotics or vaccines. Methods of treating AIDS, methods of preventing infection by HIV, and methods of treating infection by HIV are also disclosed.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION AND PREFERRED EMBODIMENTS

This invention is concerned with compounds of formula I, combinations thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in the inhibition of HIV reverse transcriptase and its resistant varieties, the prevention or treatment of infection by HIV and in the treatment of the resulting acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Compounds of formula I are defined as follows:

2



wherein:

X is halo,

X¹ is trihalomethyl, or pentahaloethyl;

Z is O;

R is

(a) C₁₋₈ alkyl, unsubstituted or substituted with A, and A is halo, C₃₋₆ cycloalkyl, CN, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkynyl-C₁₋₄ alkoxy, aryloxy, C₁₋₄ alkylcarbonyl, nitro, di(C₁₋₂ alkyl)amino, C₁₋₄ alkylamino-C₁₋₂ alkyl, heterocycle, or arylthio;

(b) C₂₋₄ alkenyl, unsubstituted or substituted with (i) A, or

(ii) aryl, unsubstituted or substituted with A;

(c) C₂₋₅ alkynyl, unsubstituted or substituted with (i) A, or

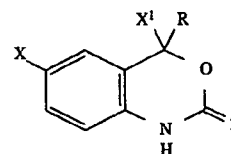
(ii) aryl, unsubstituted or substituted with A; or

(d) C₃₋₄ cycloalkyl, unsubstituted or substituted with (i) A, or

(ii) aryl, unsubstituted or substituted with A,

or pharmaceutically acceptable salt thereof.

This invention also encompasses a pharmaceutical composition useful for inhibiting HIV reverse transcription, comprising an effective amount of a compound of Formula II,



and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein

X is halo;

X¹ is trihalomethyl; pentahaloethyl; C₂₋₅ alkyl;

C₂₋₅ alkynyl;

C₃₋₅ cycloalkyl; or aryl;

Z is O or S;

R is

(a) C₁₋₈ alkyl, unsubstituted or substituted with A, and A is halo, C₃₋₆ cycloalkyl, CN, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkynyl-C₁₋₄ alkoxy, aryloxy, C₁₋₄ alkylcarbonyl, nitro, di(C₁₋₂ alkyl)amino, C₁₋₄ alkylamino-C₁₋₂ alkyl, heterocycle, or arylthio;

(b) C₂₋₄ alkenyl, unsubstituted or substituted with (i) A, or

(ii) aryl, unsubstituted or substituted with A;

(c) C₂₋₅ alkynyl, unsubstituted or substituted with (i) A, or

(ii) aryl, unsubstituted or substituted with A; or

(d) C₃₋₄ cycloalkyl, unsubstituted or substituted with (i) A, or

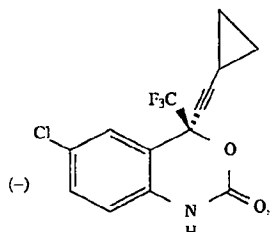
(ii) aryl, unsubstituted or substituted with A,

or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred compounds include Compounds 37.2, 4, 2, 5 and of Table I below, in order of descending degree of preference. These compounds have the following structure:

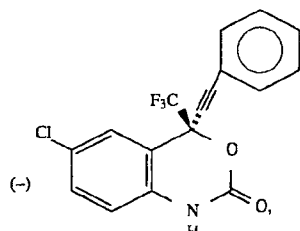
3

Compound 37.2:



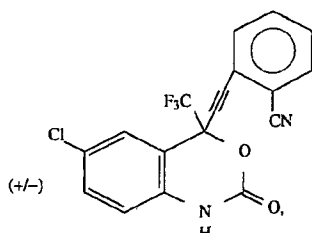
(-) 6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one, the most preferred;

Compound 4:



(-) 6-chloro-4-phenylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one;

Compound 2:

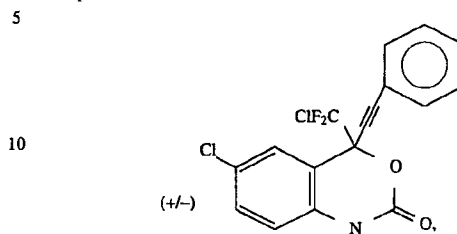


4

-continued

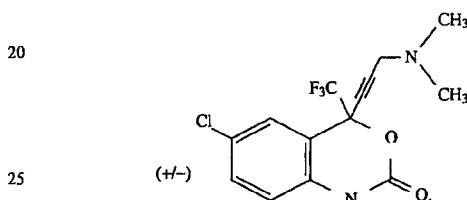
(+/-) 6-chloro-4-(2-cyanophenyl)ethynyl-4-(1,1,1-trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one;

Compound 5:



(+/-) 4-(1-chloro-1,1-difluoromethyl)-4-(2-phenylethynyl)-6-chloro-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one;

Compound 24:



(+/-) 4-(2-(dimethylaminomethyl)ethynyl)-4-trifluoromethyl-6-chloro-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds of the present invention are specifically illustrated in Tables I and II below:

TABLE I

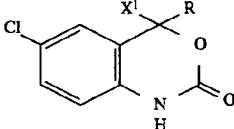
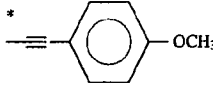
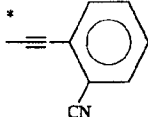
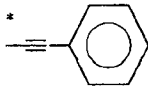
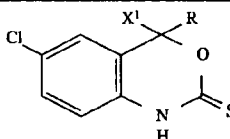
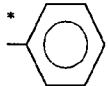
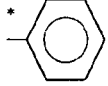
Compound	R					
		X'	MP(°C.)	IC ₅₀ wt	IC ₅₀ dm	CIC ₉₅
1		-CF ₃	186-187.5	58 nM	4100 nM	
2		-CF ₃	245-246	25	480	6 nM
3(+)		-CF ₃	178-179	2900	37,000	>200

TABLE II-continued

Compound	R	X ¹				
			MP (°C.)	IC ₅₀ wt	IC ₅₀ dm	CIC ₉₅
44	* 	* 	206-207	15 nM	>300,000 nM	100 nM
45	* 	* 	147-148	560	>300,000 nM	
46	* 	* 	186-187	41	>300,000 nM	

The compounds of the present invention may have asymmetric centers and may occur, except when specifically noted, as racemates, racemic mixtures or as individual diastereomers, or enantiomers, with all isomeric forms being included in the present invention. The term (+/-) is intended to encompass (+) optical isomers or (-) optical isomers or mixtures thereof.

When any variable (e.g., R) occurs more than one time in any constituent or in formula I, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

As used herein except where noted, "alkyl" is intended to include both branched- and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms; "alkenyl" is intended to cover both branched- and straight chain alkyl groups with at least one carbon-carbon double bond; "alkynyl" is intended to cover both branched- and straight chain alkyl groups with at least one carbon-carbon triple bond. "Halogen" or "halo" as used herein, means fluoro, chloro, bromo and iodo.

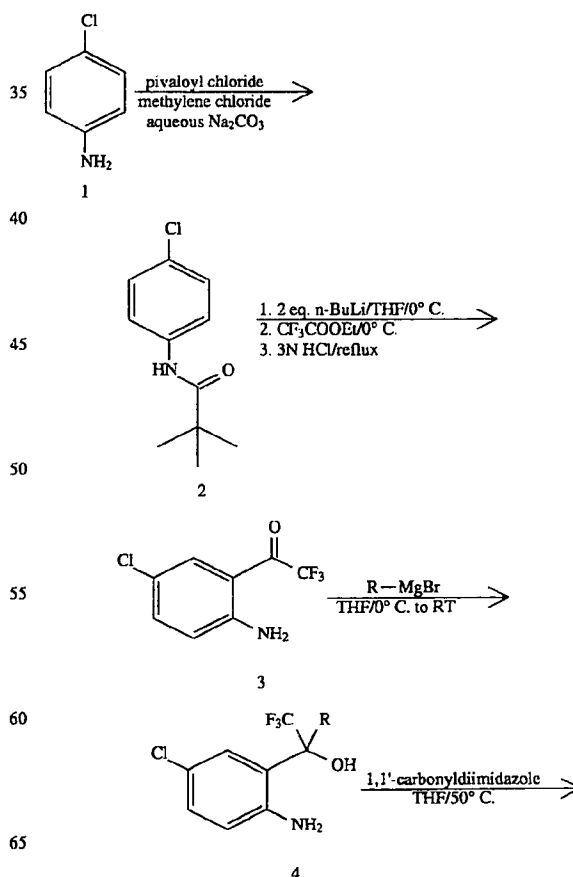
As used herein, with exceptions as noted, "aryl" is intended to mean phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, biphenyl, phenanthryl, anthryl or acenaphthyl.

The term heterocycle or heterocyclic, as used herein except where noted, represents a stable 5- to 7-membered monocyclic or stable 8- to 11-membered bicyclic heterocyclic ring which is either saturated, partially unsaturated or unsaturated, and which consists of carbon atoms and from one to four heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The heterocyclic ring may be attached at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable structure. Examples of such heterocyclic elements include piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, pyrrolyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, quinuclidinyl, isothiazolidinyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimi-

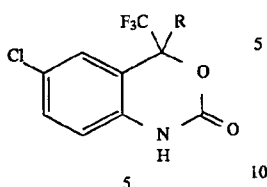
dazolyl, thiadiazolyl, benzopyranyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, tetrahydrofuryl, benzofuranyl, tetrahydropyranyl, thienyl, benzothieryl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, and oxadiazolyl.

The compounds of the present invention can be synthesized by the following methods.

SCHEME I



13

-continued
SCHEME I

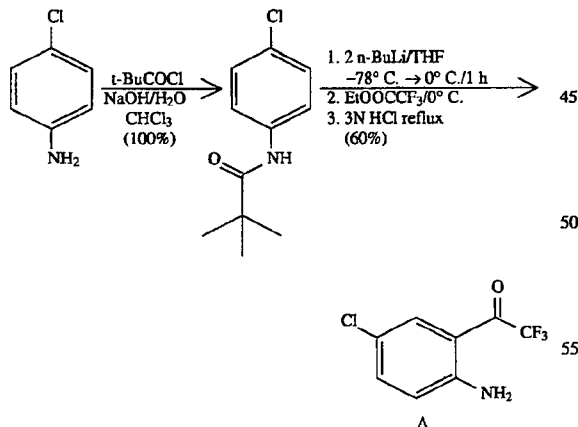
In the synthesis of the benzoxazines of the present invention, the general method typically involves cyclization on a benzene nucleus as a final step. See Scheme I. The amino group of parachloroaniline is first protected with, e.g. pivaloyl chloride, to give 2. Other less preferable amino protecting groups include t-butoxycarbonyl, acetate or isovaleroyl groups. About 2 equivalents of an alkyl lithium are then reacted with 2, preferably n-butyl lithium. No other organo metallic compounds are suitable for this metalation step. Subsequently, reaction with CF_3COOEt followed by quenching gives 3.

The synthesis of the tertiary carbinol 4 follows, by Grignard addition at the ketone of 3. The Grignard reagent must be a salt of a divalent cation, e.g. Mg^{++} or Zn^{++} . Monovalent cations are found unsuitable, such as Li^+ or Na^+ . Suitable solvents include but are not limited to THF or ether. A wide range of temperature conditions are allowed between about 0°C . and about room temperature.

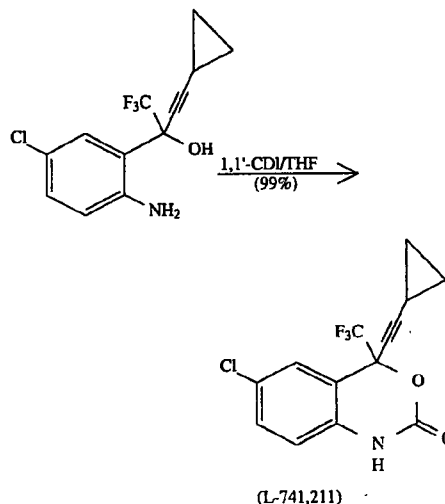
Ring closure to produce the compounds of the present invention 5 is accomplished with condensing agents such as 1,1'-carbonyldiimidazole, phosgene, dimethylcarbonate, diphenylcarbonate, or di-(paranitrophenyl)carbonate. Cyclization can be accomplished with any of these compounds, as well as a wide variety of others.

A specific instance of Scheme I is provided in Scheme IA. It charts the synthesis of L-741,211, which is a racemate of Compound 37.2, as further provided in Example 6.

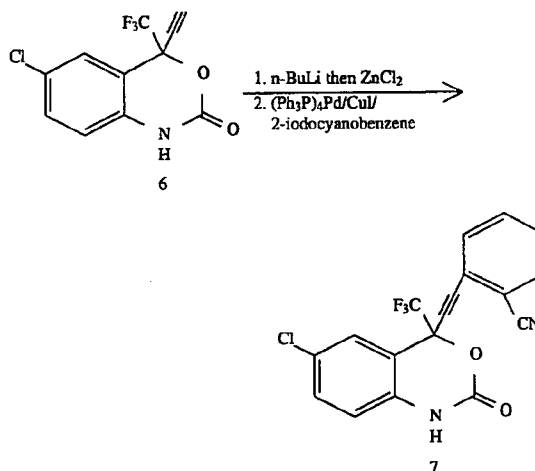
SCHEME IA



14

-continued
SCHEME IA

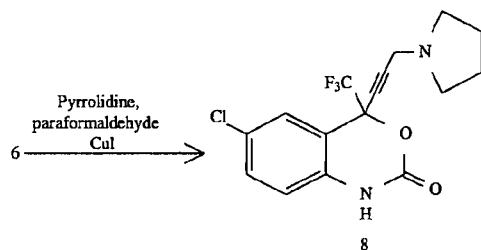
SCHEME II



Scheme II provides one method for derivatizing acetylenic substitutions at the 4-position of the benzoxazine nucleus. By way of illustration, Compound 6 is metalized, then a zinc salt is added. In the Heck reaction the catalyst tetrakis (triphenylphosphine)palladium(0) complexed with CuI is employed to give 7.

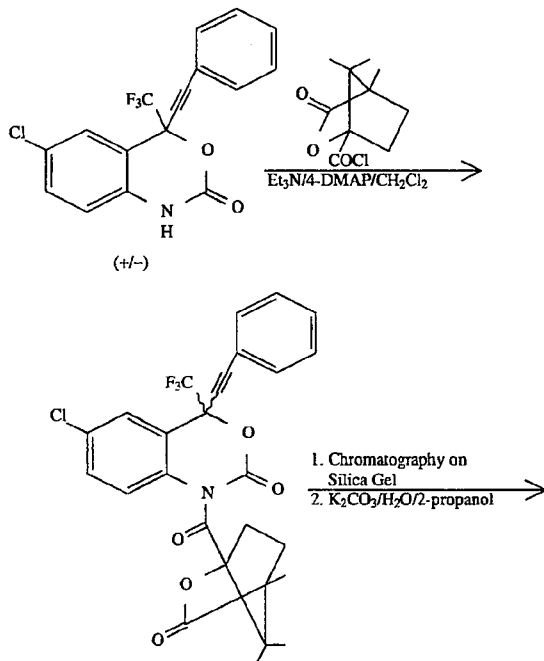
15

SCHEME III



Scheme III illustrates substitution of a 4-acetylene group with an N-containing heterocycle. The Mannich reaction involves a condensation reaction of formaldehyde with the heterocycle, e.g. pyrrolidine. Substitution on the terminal carbon follows in the presence of CuI as catalyst.

SCHEME IV

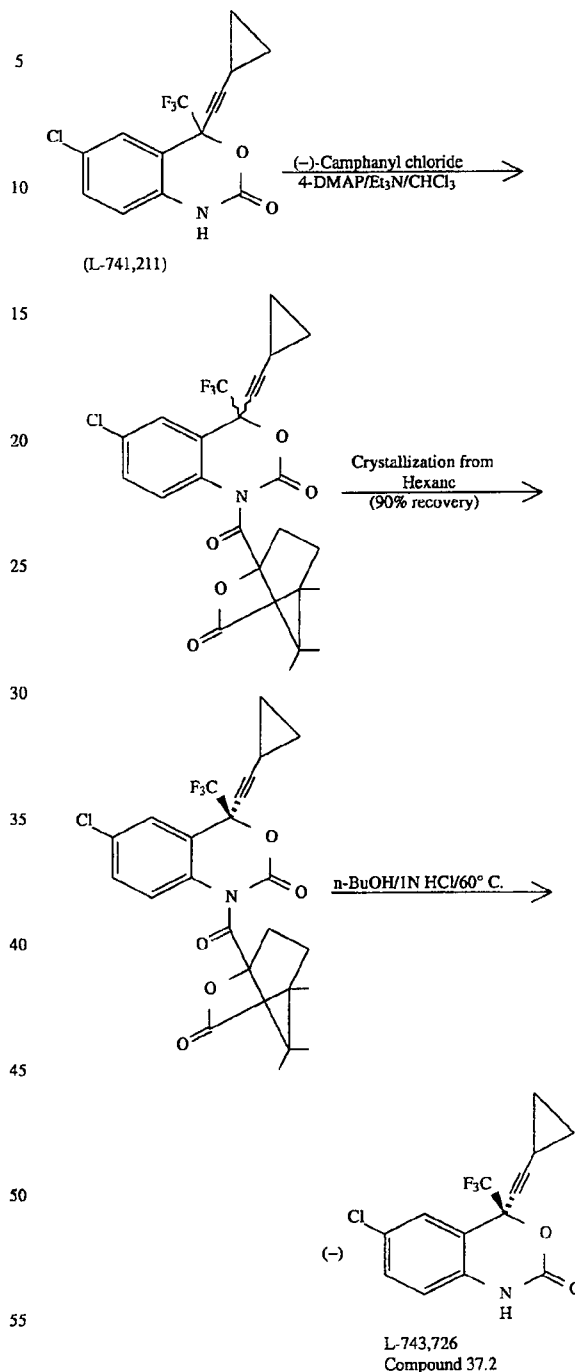


Scheme IV illustrates the resolution of optical isomers of the compounds of Formula I or Formula II. In this example, (-) camphoric acid is the resolving agent. A wide variety of other resolving agents are suitable, including O-methyl mandelic acid chloride or Mosher's reagent. It is apparent to the skilled artisan how to separate such isomers.

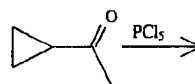
Scheme IVA is specifically adapted to the resolution of L-741,211 in the isolation of L-743,726. See Scheme IVA, and Example 6.

16

SCHEME IVA



SCHEME V



17

-continued
SCHEME V

Cyclopropyl acetylene is prepared by Scheme V in accordance with published procedures, e.g. C. E. Hudson et al., J. Am. Chem. Soc. 94, 1158 (1972) and W. Schoberth et al., Synthesis, 703 (1972).

The compounds of this invention are useful in the preparation and execution of screening assays for antiviral compounds. For example, the compounds of this invention are useful for isolating enzyme mutants, which are excellent screening tools for more powerful antiviral compounds. Furthermore, the compounds of this invention are useful in establishing or determining the binding site of other antivirals to HIV reverse transcriptase, e.g., by competitive inhibition. Thus the compounds of this invention are commercial products to be sold for these purposes.

The compounds of the present inventions are useful in the inhibition of HIV reverse transcriptase, the prevention or treatment of infection by human immunodeficiency virus (HIV) and the treatment of consequent pathological conditions such as AIDS. Treating AIDS or preventing or treating infection by HIV is defined as including, but not limited to, treating a wide range of states of HIV infection: AIDS, ARC (AIDS related complex), both symptomatic and asymptomatic, and actual or potential exposure to HIV. For example, the compounds of this invention are useful in treating infection by HIV after suspected past exposure to HIV by e.g., blood transfusion, exchange of body fluids, bites, accidental needle stick, or exposure to patient blood during surgery.

The particular advantage of the compounds of this invention is their potent inhibition against HIV reverse transcriptase rendered resistant to other antivirals, such as L-697,661, which is 3-[(4,7-dichloro-1,3-benzoxazol-2-yl)methyl]-amino-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one; or L-696,229, which is 3-[2-(1,3-benzoxazol-2yl)ethyl]-5-ethyl-6-methyl-pyridin-2(1H)-one; or AZT.

For these purposes, the compounds of the present invention may be administered orally, parenterally (including subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques), by inhalation spray, or rectally, in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically-acceptable carriers, adjuvants and vehicles.

Thus, in accordance with the present invention there is further provided a method of treating and a pharmaceutical composition for treating HIV infection and AIDS. The treatment involves administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutical carrier and a therapeutically-effective amount of a compound of the present invention.

These pharmaceutical compositions may be in the form of orally-administrable suspensions or tablets; nasal sprays; sterile injectable preparations, for example, as sterile injectable aqueous or oleagenous suspensions or suppositories.

When administered orally as a suspension, these compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may contain microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and sweeteners/flavoring agents known in the art. As immediate release tablets, these compositions

18

may contain microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants known in the art.

When administered by nasal aerosol or inhalation, these compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other solubilizing or dispersing agents known in the art.

The injectable solutions or suspensions may be formulated according to known art, using suitable non-toxic, parenterally-acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer's solution or isotonic sodium chloride solution, or suitable dispersing or wetting and suspending agents, such as sterile, bland, fixed oils, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid.

When rectally administered in the form of suppositories, these compositions may be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient, such as cocoa butter, synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures, but liquidify and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

The compounds of this invention can be administered orally to humans in a dosage range of 1 to 100 mg/kg body weight in divided doses. One preferred dosage range is 0.1 to 10 mg/kg body weight orally in divided doses. Another preferred dosage range is 0.1 to 20 mg/kg body weight orally in divided doses. For combination therapy with nucleoside analogs, a preferred dosage range is 0.1 to 20 mg/kg body weight for the compounds of this invention administered orally in divided doses, and 50 mg to 5 g/kg body weight for nucleoside analogs administered orally in divided doses. It will be understood, however, that the specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the host undergoing therapy.

The present invention is also directed to combinations of the HIV reverse transcriptase inhibitor compounds with one or more agents useful in the treatment of AIDS. For example, the compounds of this invention may be effectively administered, whether at periods of pre-exposure and/or post-exposure, in combination with effective amounts of the AIDS antivirals, immunomodulators, anti-infectives, or vaccines, such as those in the following Table.

TABLE C

Drug Name	Manufacturer	Indication
ANTIVIRALS		
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL
Recombinant Human Interferon Beta	Triton Biosciences (Alameda, CA)	HIV positive, AIDS
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	AIDS, Kaposi's sarcoma, ARC
Cytovene	Syntex	ARC (See also immunomodulators)
Ganciclovir	(Palo Alto, CA)	sight threatening CMV peripheral CMV



US005922864A

United States Patent [19]

Frey et al.

[11] **Patent Number:** **5,922,864**[45] **Date of Patent:** **Jul. 13, 1999**[54] **EFFICIENT SYNTHESIS OF A 1,4-DIHYDRO-2H-3,1-BENZOXAZIN-2-ONE**[75] Inventors: **Lisa E. Frey**, Somerset; **Richard D. Tillyer**; **Edward J. J. Grabowski**, both of Westfield, all of N.J.[73] Assignee: **Merck & Co., Inc.**, Rahway, N.J.[21] Appl. No.: **09/018,204**[22] Filed: **Feb. 3, 1998****Related U.S. Application Data**

[60] Provisional application No. 60/037,059, Feb. 12, 1997, abandoned.

[51] **Int. Cl.⁶** **C07D 265/18**[52] **U.S. Cl.** **544/92; 560/27**[58] **Field of Search** **544/92; 560/27**[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

5,519,021 5/1996 Young et al. 514/230.5

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO 96/37457 11/1996 WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Uchida, M., et al., Chem. & Pharm. Bull., vol. 38(6), pp. 1575-1586, 1990.

Gouilleux, L., et al., Tetrahedron Letters, vol. 39(37), pp. 7031-7034, 1996.

Pierce et al., Chemical Abstracts, vol. 128, abstract 154087, 1998.

Radesca et al., Chemical Abstracts, vol. 128, abstract 102044, 1998.

Primary Examiner—Richard L. Raymond*Attorney, Agent, or Firm*—Valerie J. Camara; Mark R. Daniel[57] **ABSTRACT**

An efficient method for the preparation of a compound of (–)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl- 1,4-dihydro-2H-3, 1-benzoxazin-2-one, also known as DMP-266, a reverse transcriptase inhibitor is achieved using a cyclization reaction of the amino alcohol intermediate with an alkyl or aryl chloroformate and a base.

27 Claims, No Drawings

EFFICIENT SYNTHESIS OF A 1,4-DIHYDRO-2H-3,1-BENZOXAZIN-2-ONE

RELATED APPLICATIONS

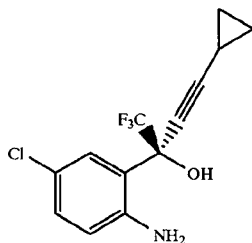
This application is based upon U.S. provisional application Ser. No. 60/037,059 filed Feb. 12, 1997 (abandoned).

BACKGROUND OF THE INVENTION

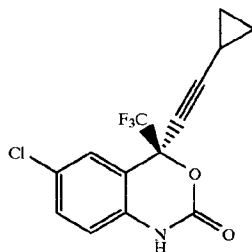
A key step in the synthesis of the reverse transcriptase inhibitor, (-)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one, also known as DMP-266, is the cyclization of the amino alcohol using phosgene.

The synthesis of DMP-266 and structurally similar reverse transcriptase inhibitors are disclosed in U.S. Pat. No. 5,519,021 and the corresponding PCT International Patent Application WO 95/20389, which published on Aug. 3, 1995. Additionally, the asymmetric synthesis of an enantiomeric benzoxazinone by a highly enantioselective acetylide addition and cyclization sequence that has been described by Thompson, et al., *Tetrahedron Letters* 1995, 36, 8937-8940, as well as the PCT publication, WO 96/37457, which published on Nov. 28, 1996.

The instant invention discloses an efficient method for the cyclization of an amino alcohol of formula



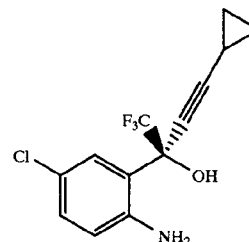
using a chloroformate and a base in a solvent to give the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one



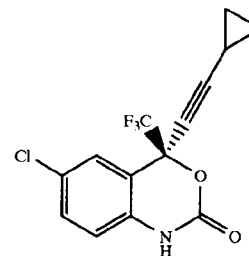
This cyclization method employs an aryl or alkyl chloroformate and avoids the use of phosgene, a toxic and highly hazardous gas, which requires special handling.

SUMMARY OF THE INVENTION

The instant invention relates to an efficient method for the cyclization of an amino alcohol of formula

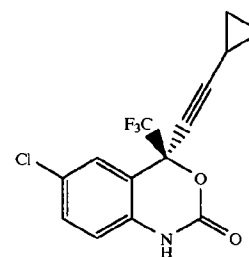


using a chloroformate and a base in a solvent to give the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one



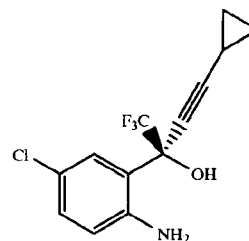
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The instant invention discloses an efficient process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of the formula

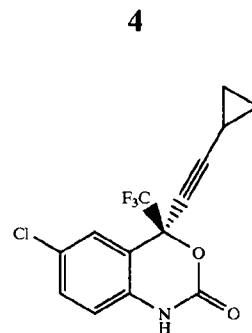
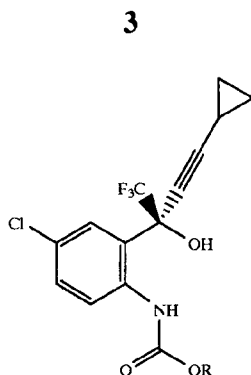


comprising the steps of:

- 1) adding an aryl chloroformate to a stirring mixture of an amino alcohol of formula



in an organic solvent with a base at a temperature of about 0° C. to about 25° C. under an inert atmosphere to produce a carbamate intermediate of formula



wherein R represents the aryl side chain of the chloroformate;

- 2) stirring the reaction mixture at about 20° C. to about 25° C. for about 1 to about 6 hours to complete the formation of the carbamate intermediate;
- 3) quenching the reaction with water or an aqueous base to produce a biphasic solution containing the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one in the organic solvent phase;
- 4) stirring the biphasic mixture at about 20° C. to about 50° C. for about 1 to about 6 hours to complete the cyclization to the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one; and
- 5) isolating the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one from the organic phase.

The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the aryl group of the aryl chloroformate is defined as phenyl or naphthyl, which is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF₃, CO₂C₁-C₆-alkyl, and NO₂. An embodiment of the aryl chloroformates useful in this process are defined as phenyl chloroformate, in which the phenyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF₃, and NO₂. A preferred aryl chloroformate useful in the process is 4-nitrophenyl chloroformate.

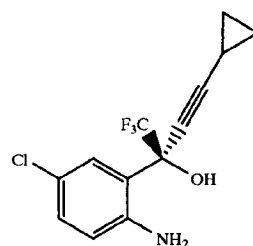
The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the base is defined as a solid or solution of KOH, NaOH, LiOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, $LiHCO_3$, or a combination of said bases. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the preferred base is defined as a solid or solution of KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, or a combination of said bases.

The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the organic solvent is selected from the group consisting of: methyl t-butyl ether, toluene, tetrahydrofuran, acetonitrile, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidinone, or a combination of said solvents.

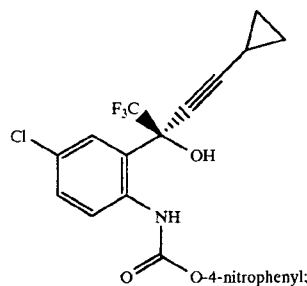
A preferred embodiment of the instant invention is the process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of the formula

comprising the steps of:

- 1) adding 4-nitrophenyl chloroformate in batches to a stirring mixture of an amino alcohol of formula



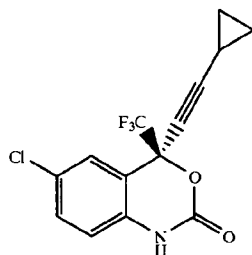
in methyl *tert*-butyl ether with an aqueous solution of KHCO_3 at a temperature of about 25° C. under a nitrogen atmosphere maintaining a pH of between about 8.5 and 4 to produce a carbamate intermediate of formula



- 2) stirring the reaction mixture at about 20° C. to about 25° C. for about 2 hours to complete the formation of the carbamate intermediate;
- 3) quenching the reaction with an aqueous KOH to a pH of about 11 and adding water to produce a biphasic mixture containing the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one in the organic solvent phase;
- 4) isolating the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one from the organic phase.

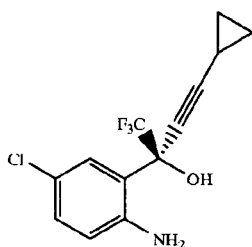
A process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of the formula

5

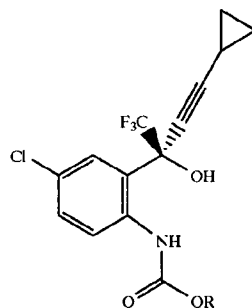


comprising the steps of:

- 1) adding an aryl chloroformate to a stirring mixture of an amino alcohol of formula



in an organic solvent at a temperature of about 0° C. to about 25° C. under an inert atmosphere to produce a carbamate intermediate of formula



wherein R represents the aryl side chain of the chloroformate;

- 2) stirring the reaction mixture at about 20° C. to about 25° C. for about 1 to about 6 hours to complete the formation of the carbamate intermediate;
- 3) quenching the reaction with an aqueous base to produce a biphasic solution containing the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one in the organic solvent phase;
- 4) stirring the biphasic mixture at about 20° C. to about 50° C. for about 1 to about 6 hours to complete the cyclization to the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one; and
- 5) isolating the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one from the organic phase.

The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the aryl group of the aryl chloroformate is defined as phenyl or naphthyl, which is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF₃, CO₂C₁-C₆-alkyl, and NO₂.

6

The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the base is defined as a solid or solution of KOH, NaOH, LiOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, LiHCO₃, or a combination of said bases.

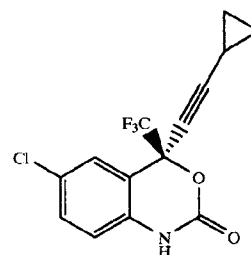
The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the organic solvent is selected from the group consisting of: methyl t-butyl ether, toluene, or a combination of said solvents.

The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the aryl group of the aryl chloroformate is defined as phenyl chloroformate, in which the phenyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF₃, and NO₂.

The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in above, wherein the base is defined as a solid or solution of KOH, NaOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, or a combination of said bases.

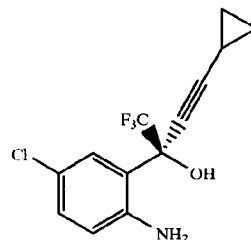
The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the aryl group of the aryl chloroformate is defined as 4-nitrophenyl chloroformate.

Another aspect of the instant invention is the process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of the formula



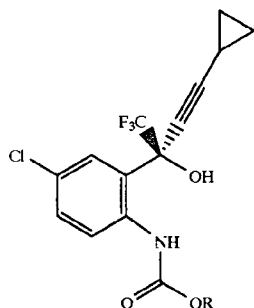
comprising the steps of:

- 1) adding an alkyl chloroformate to a stirring mixture of an amino alcohol of formula



in a first organic solvent with a first base at a temperature of about 0° C. to about 25° C. under an inert atmosphere to produce a carbamate intermediate of formula

7



wherein R represents the alkyl side chain of the chloroformate;

- 2) stirring the reaction mixture at about 20° C. to about 25° C. for about 1 to about 30 hours to complete the formation of the carbamate intermediate;
- 3) isolating the organic phase containing the alkyl carbamate;
- 4) distilling about 90% to about 95% of the first organic solvent in vacuum and adding a counter solvent to isolate the solid alkyl carbamate;
- 5) adding a second organic solvent to the solid alkyl carbamate to form an alkyl carbamate solution;
- 6) reacting the alkyl carbamate solution with a second base at a temperature range of about 20° C. to about 25° C. for about 2 hours to about 30 hours to produce the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one;
- 7) quenching the reaction mixture with an acid to produce a biphasic solution containing the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one in the organic solvent phase;
- 8) isolating the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one from the organic phase.

The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the alkyl group of the alkyl chloroformate is defined as C₁-C₁₀-alkyl, which is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF₃, C₃-C₇-cycloalkyl, CO₂C₁-C₆-alkyl, and NO₂. An embodiment of the alkyl chloroformates useful in the process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, are methyl or ethyl chloroformate.

The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the first base is defined as a solid or solution of KOH, NaOH, LiOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, LiHCO₃, or a combination of said bases. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the second base is defined as a solid or solution of KOC₁-C₆-alkyl, NaOC₁-C₆-alkyl, LiOC₁-C₆-alkyl, KC₁-C₆-alkyl, NaC₁-C₆-alkyl, LiC₁-C₆-alkyl, KHMDS, NaHMDS, LiHMDS, LDA or a combination of said bases.

The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the first organic solvent is selected from the group consisting of: methyl t-butyl ether, toluene, tetrahydrofuran, acetonitrile, or a combination of said solvents. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited

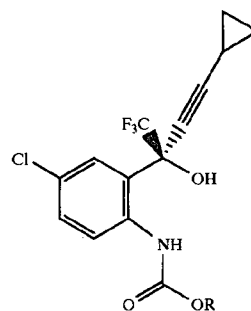
8

above, wherein the counter solvent is heptane. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the second organic solvent is selected from the group consisting of: methyl t-butyl ether, toluene, tetrahydrofuran, C₁-C₆-alkanol, or a combination of said solvents.

The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, wherein the acid is selected from the group consisting of: HCl, HNO₃, H₂SO₄, and CH₃CO₂H.

The process for the preparation of 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited above, comprising the additional step of: crystallizing the alkyl carbamate produced in step 4 from toluene-heptane or methyl t-butyl ether-heptane to produce the crystalline alkyl carbamate.

Another aspect of the invention is an alkyl carbamate of formula



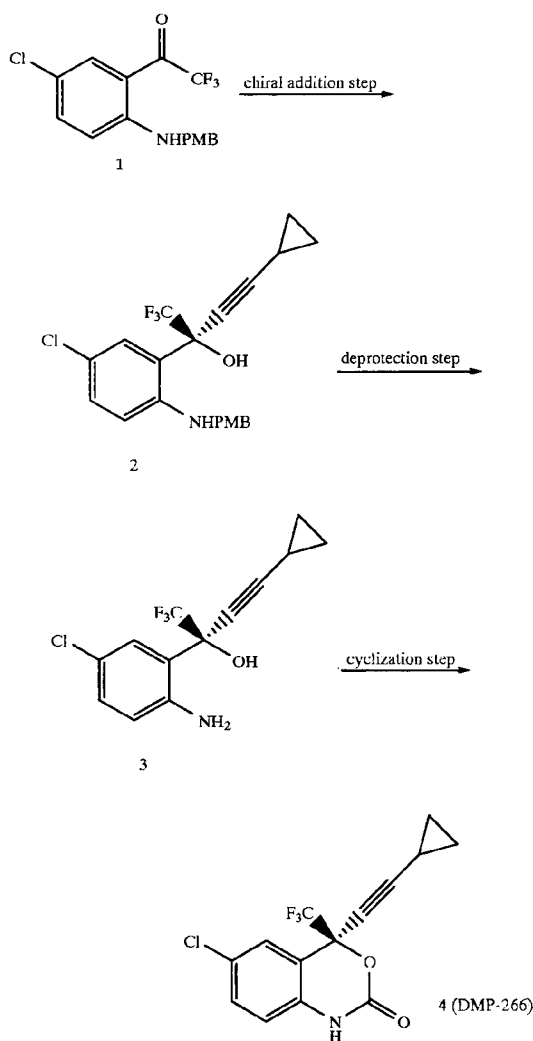
wherein R represents C₁-C₁₀-alkyl, which is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF₃, C₃-C₇-cycloalkyl, CO₂C₁-C₆-alkyl, and NO₂.

As used herein, the term "alkyl" includes those alkyl groups of a designated number of carbon atoms of either a straight, branched, or cyclic configuration and optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF₃, CO₂C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, and NO₂. Examples of "alkyl" include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, and the like. The term "aryl" is defined as a phenyl or naphthyl ring which is optionally substituted one, two or three substituents at any available carbon atoms selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF₃, CO₂C₁-C₆-alkyl, and NO₂.

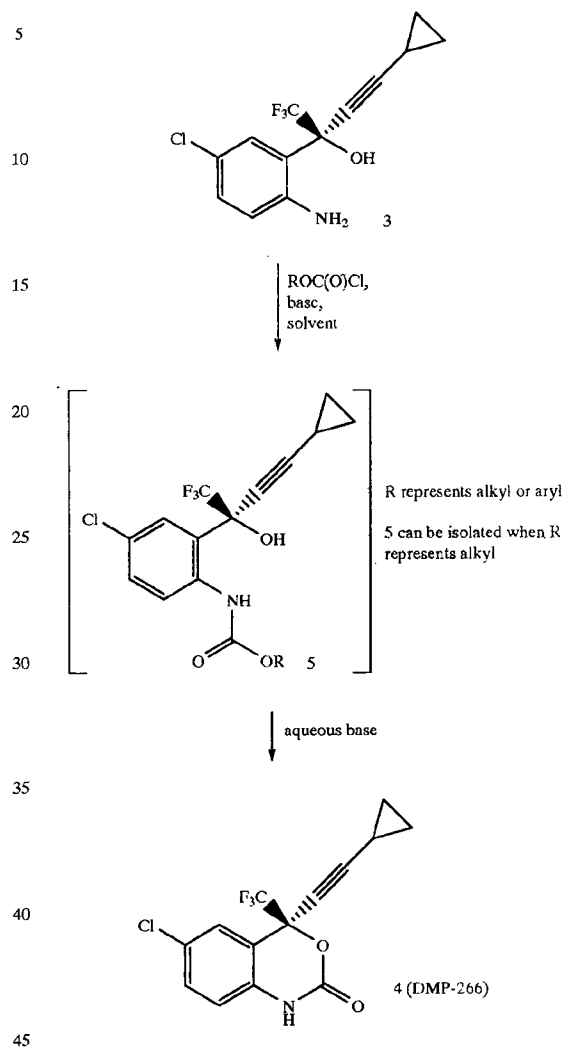
The term inert atmosphere is understood to be an atmosphere of argon or nitrogen, preferably nitrogen.

Scheme 1 outlines the key steps in the synthesis of (-)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one (DMP-266). The chiral addition step allows for the enantioselective addition of the cyclopropylacetylide across the trifluoromethylketone of 1. The PMB-protected amino alcohol, 2, produced is then deprotected to give the amino alcohol, 3. The amino alcohol is then cyclized using a chloroformate and base to give DMP-266.

SCHEME 1



SCHEME 2



The cyclization of the amino alcohol, 3 to produce the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one, 4 is outlined in Scheme 2 below. The reaction can be carried out as a one-step process, or alternatively a two step process with the potential isolation of the intermediate carbamate, 5 depending upon the chloroformate utilized. It has been demonstrated that the aryl chloroformates form less stable carbamates such that when they are treated with aqueous base they cyclize to the product, in a one-step process. The alkyl chloroformate, alternatively, provides an alkyl carbamate, a key intermediate capable of being isolated and purified prior to carrying out the cyclization step. Based upon the stability of the alkyl carbamates, a viable two step process for the preparation of DMP-266 has been developed which comprises the formation of the alkyl carbamate intermediate, 5 followed by the cyclization of the carbamate to give the desired product, 4.

Table 1 lists the solvents and bases which can be used when running a one step process employing an aryl chloroformate. Additionally, combination of the bases listed below can and have been used, such as, bicarbonate and hydroxide, or bicarbonate and carbonate. The reaction can be run as a monophasic or biphasic reaction mixture. The base can be added at the start of the addition of the chloroformate or alternatively, after the aryl chloroformate addition is complete. The base is preferably added at the start of the addition of the aryl chloroformate to quench the hydrogen chloride as it is produced.

TABLE 1

One Step Process	
solvent	base
ACN	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)

TABLE 1-continued

One Step Process	
solvent	base
DMAC	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)
MTBE	carbonates(aq) bicarbonates(aq) hydroxides(aq)
NMP	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)
THF	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)
TOL	carbonates(aq) bicarbonates(aq) hydroxides(aq)

Table 2 lists the solvents and bases which can be used when running two-step process employing an alkyl chloroformate. Step one of the two-step process, the formation of the alkyl carbamate, can be carried out as a monophasic or biphasic reaction mixture. Step two of the two-step process, ring closure of the alkyl carbamate, can be carried out in the solvents noted using the listed bases.

TABLE 2

Two Step Process			
Step 1: Carbamate Formation		Step 2: Ring Closure	
1st solvent	1st base	2nd solvent	2nd base
ACN [†]	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)	alcohol THF	alkoxide alkoxide
THF	carbonates(s) bicarbonates(s) hydroxides(s)		alkyl alkaline metal alkaline metal HMDS LDA
MTBE*	carbonates(aq) bicarbonates(aq) hydroxides(aq)	MTBE	alkoxide alkyl alkaline metal alkaline metal HMDS LDA
TOL*	carbonates(aq) bicarbonates(aq) hydroxides(aq)	TOL	alkoxide alkyl alkaline metal alkaline metal HMDS LDA

[†]Use of acetonitrile as the first base may require an alternate isolation procedure, such as distilling the acetonitrile and cooling to effect crystallization of the carbamate, as opposed to distilling most of the first organic solvent, and then adding a counter solvent to crystallize the carbamate.

*biphasic reaction mixtures.

s refers to solid, when solid base is utilized in an anhydrous reaction mixture then the reaction is followed by a water quench.

aq refers to an aqueous solution of the base.

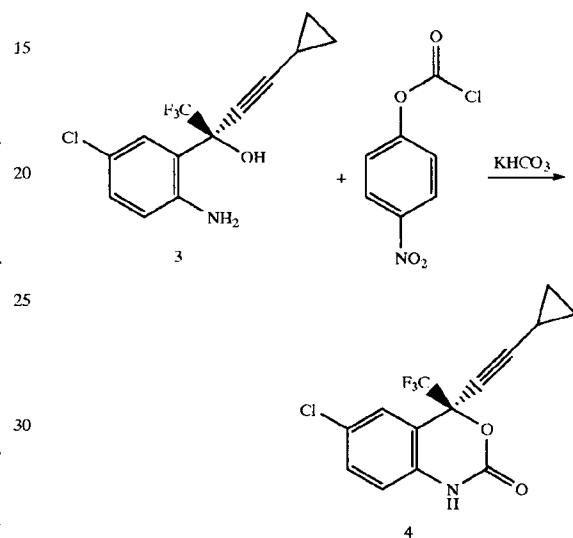
Abbreviations for the solvents: acetonitrile (ACN); C₁-C₆-alcohol (alcohol); dimethylacetamide (DMAC); methyl t-butyl ether (MTBE); N-methylpyrrolidinone (NMP); tetrahydrofuran (THF); and toluene (TOL). Additionally, mixtures of the recited solvents may be used to optimize the reaction.

Abbreviations for the bases: lithium, sodium and potassium hydroxides; lithium, sodium and potassium carbonates; lithium, sodium and potassium bicarbonates; lithium, sodium and potassium alkyl (e.g. n-butyl lithium); lithium,

sodium and potassium hexamethyldisilazide (e.g. LiHMDS); and lithium diisopropylamide (LDA).

The following examples are meant to be illustrative of the present invention. These examples are presented to exemplify the invention and are not to be construed as limiting the scope of the invention.

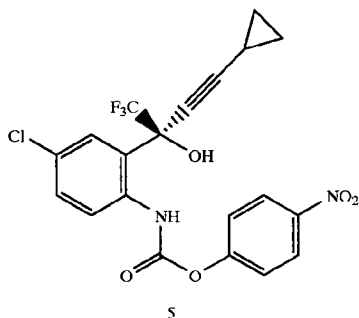
EXAMPLE 1



	FW	g	mL	mmol	equiv
amino alcohol 12	289	7.0		24.2	1
4-nitrophenyl chloroformate	201.6	5.9		29.3	1.2
KHCO ₃	100	7.26		72.6	3
K ₂ CO ₃	138	10		72.5	3
H ₂ O			250		
THF			100		
MTBE			100		
EtOH			45		

To a three necked round bottom flask, equipped with a mechanical stirrer, nitrogen line, and thermocouple, was charged the solid amino alcohol 3, THF (100 mL), and solid K₂CO₃. The resulting mixture was cooled to +5° C. and then solid 4-nitrophenyl chloroformate was added, in a single batch. This reaction is exothermic. A temperature rise of 4 degrees (final temp 9° C.) was observed as the nitrophenyl chloroformate dissolved/reacted. The mixture was stirred at 20-25° C. for two hours. A sample was taken from the batch and diluted with ACN and 5% NaHCO₃, to make a yellow, homogeneous solution. HPLC analysis at 220 nm showed nitrophenol (43%), 4 (49%), nitrophenyl carbonate (7%) and several low level (<0.3%) impurities. Sampling the batch and diluting in this manner is important for reproducible data. If a sample of the batch is diluted with ACN and analyzed by HPLC, the major peak is that due to the nitrophenyl carbamate 5. This is converted to 4 upon addition of aqueous base.

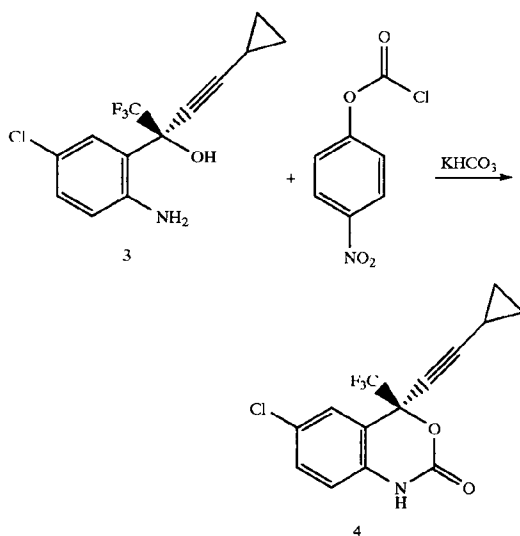
13



5

The reaction was quenched by addition of aq K_2CO_3 (10 g in 150 mL H_2O). The resulting two phase mixture was stirred vigorously at 25° C. for two hours. MTBE (100 mL) was then added, the layers were separated, and the organic layer was washed with 5% aqueous K_2CO_3 (2x50 mL) and H_2O (2x50 mL). The solvent was switched to ethanol (EtOH) or isopropanol (IPA), and the product crystallized from EtOH or IPA and water. See Examples 10 and 11.

EXAMPLE 2

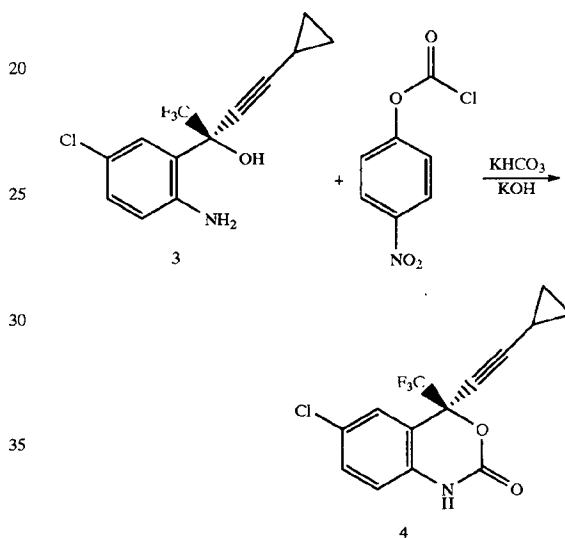


	FW	g	mL	mmol	eq.
amino alcohol 12	289	7.0		24.2	1
4-nitrophenylchloroformate	201.6	5.9		29.3	1.2
K_2CO_3	138	20		145.2	6
H_2O			370		
MTBE			100		
EtOH		45			

14

To a three necked round bottom flask, equipped with a mechanical stirrer, N_2 line, and thermocouple was charged the solid amino alcohol 12, MTBE (100 mL), and aq K_2CO_3 (10 g in 120 mL H_2O , 3 equiv.). Solid 4-nitrophenyl chloroformate was added, in a single batch, at 25° C. The mixture was stirred at 20–25° C. for two hours. At this point the two phase mixture was heated to 50° C. for 3 h, in order to effect conversion of nitrophenyl carbonate to nitrophenol. After cooling to 25° C., the layers were separated and the MTBE layer was extracted with aq K_2CO_3 (10 g in 150 mL H_2O , in two 75 mL portions) and then with water (2x50 mL). At this point the mixture was solvent switched to EtOH/IPA and crystallized as noted in Examples 10 and 11.

EXAMPLE 3



	FW	g	mL	mmol	equiv
amino alcohol 12	289	100		346	1
4-nitrophenylchloroformate	201.6	80.2		398	1.15
$KHCO_3$	100	45		450	1.3
2N KOH	56		346	692	2.0
H_2O			654		
MTBE			500		

To a three necked round bottom flask, equipped with a mechanical stirrer, nitrogen line, and thermocouple, was charged the solid amino alcohol 3, MTBE (500 mL), and aqueous $KHCO_3$ (45 g in 654 mL H_2O). Solid 4-nitrophenyl chloroformate was added, in 4 batches, at 25° C. During the addition the solution pH was monitored. The pH was maintained between 8.5 and 4 during the reaction and ended up at 8.0. The mixture was stirred at 20–25° C. for two hours. Aqueous KOH (2N) was added over 20 minutes, until the pH of the aqueous layer reached 11.0.

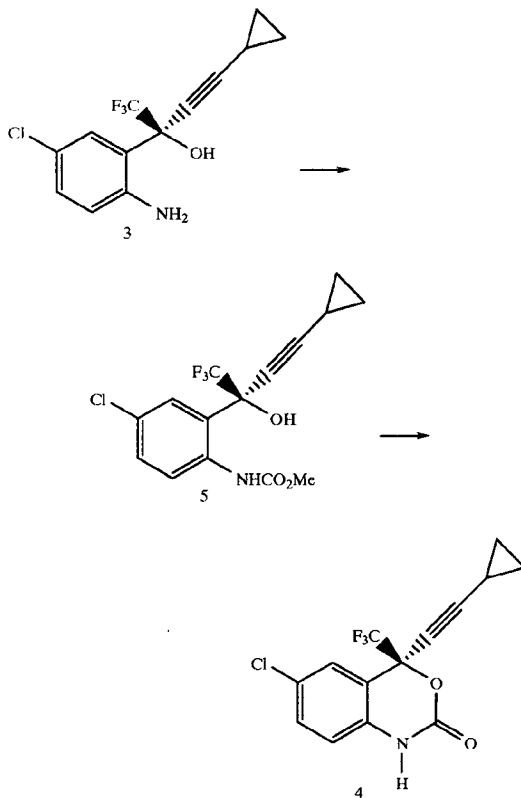
17

Step B: Preparation of the ring closed compound, 4

	MW	density	mmol	amount	equiv.
5	347.72		32.55	11.32 g	
1M LiO ^t Bu			32.55	32.6 mL	1
MTBE				170 mL	
0.5 N HCl				150 mL	
brine				150 mL	

A 500 mL 3-neck round bottom flask was equipped with an overhead stirrer, temperature probe, and nitrogen line. The methyl carbamate 5 (32.55 mmol, 11.32 g) was dissolved in MTBE (170 mL). LiO^tBu (1 equiv., 32.6 mL) was charged, and the reaction mixture immediately became a slurry. The slurry thinned with time and was a clear yellow solution within 30 min. The reaction mixture was aged at 20–25° C. The reaction was followed by HPLC. After 8 h, <1% methyl carbamate 5 remained. In approximately 16 hours, less than 0.3% methyl carbamate 5 remained. The reaction was quenched into 0.5N HCl (150 mL). The layers were separated, and the organic layer was washed with brine (150 mL), dried over magnesium sulfate, and filtered. The HPLC assay yield was 96.0% of 4. The material was solvent switched into EtOH in preparation for an EtOH-water crystallization. See Examples 10 and 11.

EXAMPLE 6



Step A: Preparation of the carbamate, 5

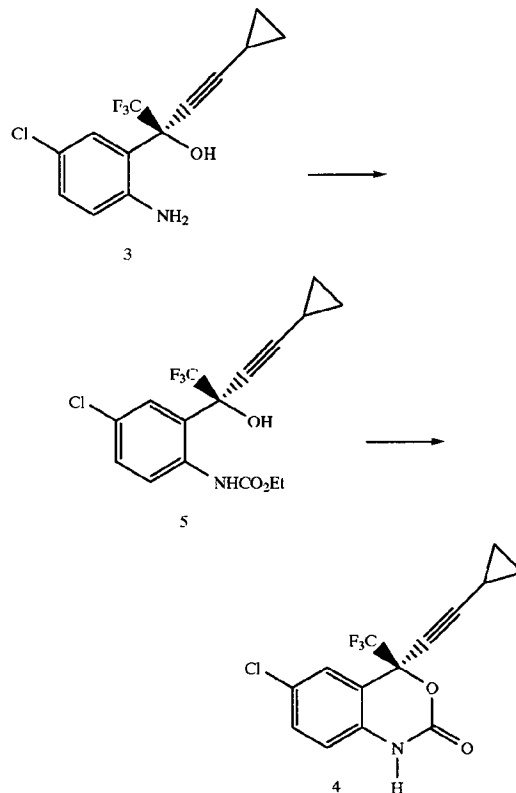
Following the procedure as recited in Example 5, Step A except using toluene as the solvent, and isolating the carbamate from a mixture of toluene-heptane.

18

Step B: Preparation of the ring closed compound, 4

Following the procedure as recited in Example 5, Step B except using toluene as the solvent, and isolating the product, 4 by crystallization from a mixture of toluene-heptane.

EXAMPLE 7



Step A: Preparation of the carbamate, 5

	MW	density	mmol	amount	equiv.
3	289.7		35.38	10.25 g	
KHCO ₃	100.12		70.76	7.08 g	2
ClCO ₂ Et	108.52	1.135	70.76	6.76 mL	2
MTBE				100 mL	
water				100 mL	
brine				100 mL	
heptane				300 mL	

A 500 mL 3-neck round bottom flask was equipped with an overhead stirrer, temperature probe, and nitrogen line. The amino alcohol 3 (35.38 mmol, 10.25 g) and MTBE (100 mL) were charged, forming a light slurry. The water (100 mL) was charged, followed by potassium bicarbonate (2 equiv., 7.08 g). Ethyl chloroformate (2 equiv., 6.76 mL) was charged via syringe, and the biphasic mixture was stirred vigorously at 20–25° C. Samples were assayed by HPLC until <2% amino alcohol 3 remained (approximately 30 hours). The layers were separated, and the organic layer was washed with brine (100 mL) and dried over magnesium sulfate. After filtration, a solvent switch (50–60° C. under vacuum) was carried out into a MTBE—heptane mixture (approx. 5% MTBE by volume as measured by ¹H NMR) of 102 mL (10 mL/g starting material) total volume. The ethyl carbamate 5 crystallized readily during the solvent switch.

19

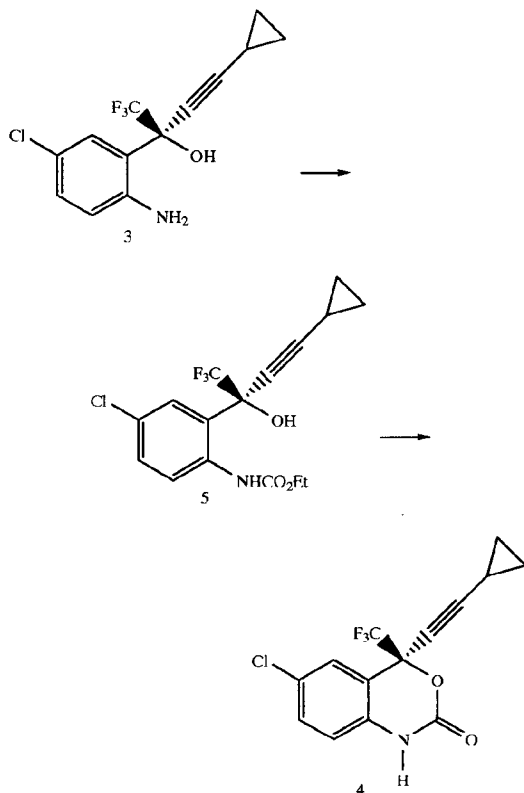
After aging the slurry at 20–25° C. for approx. 30 min, the material was filtered. The solid was washed with the mother liquors, and then with one cake volume of heptane. The dry ethyl carbamate 5 was isolated in 92% yield (11.77 g). 1–2% was lost to the mother liquors.

Step B: Preparation of the ring closed compound, 4

	MW	density	mmol	amount	equiv.
5	361.75		32.55	11.77 g	
1M LiO ^t Bu			32.55	32.6 mL	1
MTBE				170 mL	
0.5 N HCl				150 mL	
brine				150 mL	

A 500 mL 3-neck round bottom flask was equipped with an overhead stirrer, temperature probe, and nitrogen line. The ethyl carbamate 5 (32.55 mmol, 11.32 g) was dissolved in MTBE (170 mL). LiO^tBu (1 equiv., 32.6 mL) was charged, and the reaction mixture immediately became a slurry. The slurry thinned with time and was a clear yellow solution within 30 min. The reaction mixture was aged at 20–25° C. The reaction was followed by HPLC. After 26 h, <1% ethyl carbamate 5 remained. The reaction was quenched into 0.5N HCl (150 mL). The layers were separated, and the organic layer was washed with brine (150 mL), dried over magnesium sulfate, and filtered. The HPLC assay yield was 96.0% of 4. The material was solvent switched into EtOH in preparation for an EtOH-water crystallization. See Examples 10 and 11.

EXAMPLE 8



20

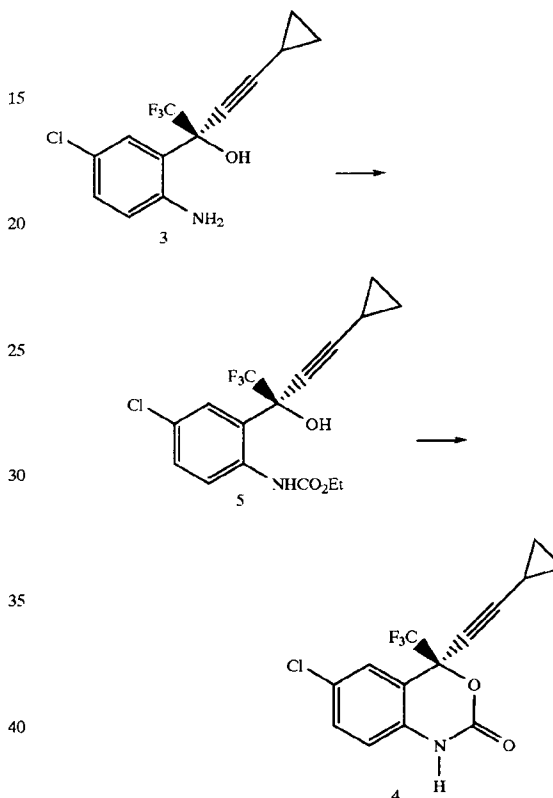
Step A: Preparation of the carbamate, 5

Following the procedure as recited in Example 7, Step A except using toluene as the solvent and isolating the carbamate from a mixture of toluene-heptane.

Step B: Preparation of the ring closed compound, 4

Following the procedure as recited in Example 7, Step B except using toluene as the solvent, and isolating the product, 4 by crystallization from toluene-heptane.

EXAMPLE 9



Step A: Preparation of the carbamate, 5

Following the procedure as recited in Example 7, Step A. Step B: Preparation of the ring closed compound, 4

	MW	density	mmol	amount	equiv.
15	361.75		32.55	11.77 g	
2.5M nBuLi			32.55	13.0 mL	1
MTBE				170 mL	
pH 7 buffer				150 mL	
soln.					
brine				150 mL	

A 500 mL 3-neck round bottom flask was equipped with an overhead stirrer, temperature probe, and nitrogen line. The ethyl carbamate 5 (32.55 mmol, 11.32 g) was dissolved in MTBE (170 mL). nBuLi (1 equiv., 13.0 mL) was charged, and the reaction mixture was aged at 20–25° C. The reaction was followed by HPLC. After 30 h, <1% ethyl carbamate 5 remained. The reaction was quenched into pH 7 buffer solution (150 mL). The layers were separated, and the organic layer was washed with brine (150 mL), dried over magnesium sulfate, and filtered. The HPLC assay yield was

21

96.0% of 4. The material was solvent switched into EtOH in preparation for an EtOH-water crystallization. See Examples 10 and 11.

EXAMPLE 10

Controlled Anti-Solvent Addition Crystallization Process

400 g. of DMP-266 starting material is dissolved in 2.400 L of ethanol. The solution is filtered to remove extraneous matter. 2.088 L of deionized (DI) water is added to the solution over 30 to 60 minutes. 20 g. of DMP-266 seed is added to the solution. The seed bed is aged for 1 hour. The use of Intermig agitators is preferred to mix the slurry. If required (by the presence of extremely long crystals or a thick slurry), the slurry is wet-milled for 15–60 seconds. 1.512 L of DI water is added to the slurry over 4 to 6 hours. If required (by the presence of extremely long crystals or a thick slurry), the slurry is wet-milled for 15 to about 60 seconds during the addition. The slurry is aged for 1 to 3 hours before being cooled to 10° C. over 3 hours. The slurry is aged for 2 to 16 hours until the product concentration in the supernatant remains constant. The slurry is filtered to isolate a crystalline wet cake. The wet cake is washed with 1 to 2 bed volumes of 40% ethanol in water and then twice with 2 L of DI water each. The washed wet cake is dried under vacuum at 50° C.

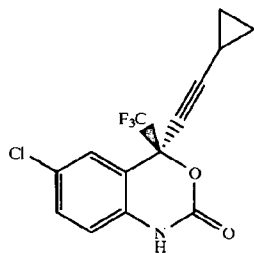
EXAMPLE 11

Semi-Continuous Heel Crystallization Process

400 g. of DMP-266 starting material is dissolved in 2.400 L of ethanol. A heel slurry is produced by mixing 20 g of DMP-266 in 0.3 L of 40% (v/v) ethanol in water. The dissolved batch and 3.6 L of DI water are simultaneously charged to the heel slurry at constant rates over 6 hours to maintain a constant solvent composition in the crystallizer. Use of Intermig agitators during the crystallization is preferred. During this addition the slurry is wet-milled when the crystal lengths become excessively long or the slurry becomes too thick. The slurry is cooled to about 10° C. over 3 hours. The slurry is aged for 2 to 16 hours until the product concentration in the supernatant remains constant. The slurry is filtered to isolate a crystalline wet cake. The wet cake is washed with 1 to 2 bed volumes of 40% ethanol in water and then twice with 2 L of DI water each. The washed wet cake is dried under vacuum at 50° C.

What is claimed is:

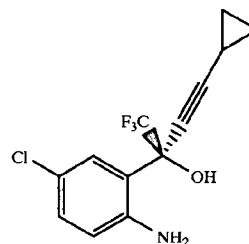
1. A process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of the formula



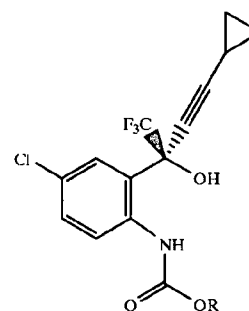
comprising the steps of:

1) adding an aryl chloroformate to a stirring mixture of an amino alcohol of formula

22



in an organic solvent with a base at a temperature of about 0° C. to about 25° C. under an inert atmosphere to produce a carbamate intermediate of formula



wherein R represents the aryl side chain of the chloroformate;

- 2) stirring the reaction mixture at about 20° C. to about 25° C. for about 1 to about 6 hours to complete the formation of the carbamate intermediate;
- 3) quenching the reaction with water or an aqueous base to produce a biphasic solution containing the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one in the organic solvent phase;
- 4) stirring the biphasic mixture at about 20° C. to about 50° C. for about 1 to about 6 hours to complete the cyclization to the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one; and
- 5) isolating the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one from the organic phase.

2. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 1, wherein the aryl group of the aryl chloroformate is defined as phenyl or naphthyl, which is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF₃, CO₂C₁–C₆-alkyl, and NO₂.

3. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 2, wherein the base is defined as a solid or solution of KOH, NaOH, LiOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, LiHCO₃, or a combination of said bases.

4. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 3, wherein the organic solvent is selected from the group consisting of: methyl t-butyl ether, toluene, tetrahydrofuran, acetonitrile, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidinone, or a combination of said solvents.

5. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 4, wherein the aryl group of the aryl chloroformate is defined as phenyl chloroformate, in which the phenyl is optionally substituted

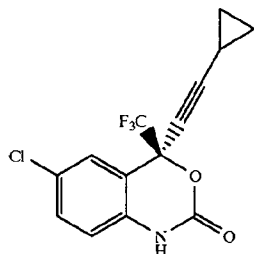
23

with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF_3 , and NO_2 .

6. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 5, wherein the base is defined as a solid or solution of KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , or a combination of said bases.

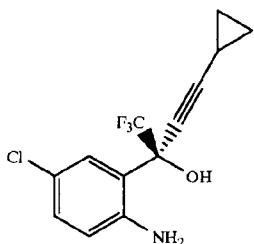
7. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 6, wherein the aryl group of the aryl chloroformate is defined as 4-nitrophenyl chloroformate.

8. A process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of the formula

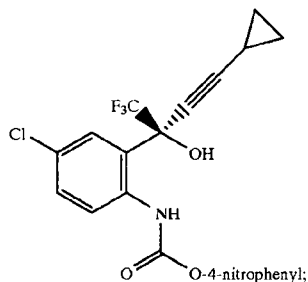


comprising the steps of:

- 1) adding 4-nitrophenyl chloroformate in batches to a stirring mixture of an amino alcohol of formula



in methyl tert-butyl ether with an aqueous solution of KHCO_3 at a temperature of about 25°C . under a nitrogen atmosphere maintaining a pH of between about 8.5 and 4 to produce a carbamate intermediate of formula

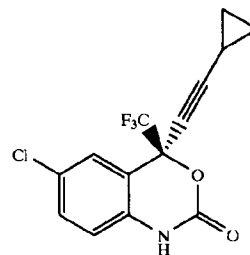


- 2) stirring the reaction mixture at about 20°C . to about 25°C . for about 2 hours to complete the formation of the carbamate intermediate;
- 3) quenching the reaction with an aqueous KOH to a pH of about 11 and adding water to produce a biphasic mixture containing the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one in the organic solvent phase;

24

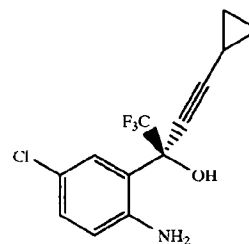
4) isolating the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one from the organic phase.

9. A process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of the formula

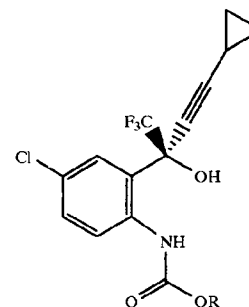


comprising the steps of:

- 1) adding an aryl chloroformate to a stirring mixture of an amino alcohol of formula



in an organic solvent at a temperature of about 0°C . to about 25°C . under an inert atmosphere to produce a carbamate intermediate of formula



wherein R represents the aryl side chain of the chloroformate;

- 2) stirring the reaction mixture at about 20°C . to about 25°C . for about 1 to about 6 hours to complete the formation of the carbamate intermediate;
- 3) quenching the reaction with an aqueous base to produce a biphasic solution containing the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one in the organic solvent phase;
- 4) stirring the biphasic mixture at about 20°C . to about 50°C . for about 1 to about 6 hours to complete the cyclization to the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one; and
- 5) isolating the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one from the organic phase.

10. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 9, wherein the aryl

25

group of the aryl chloroformate is defined as phenyl or naphthyl, which is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF_3 , $\text{CO}_2\text{C}_1\text{--C}_6\text{-alkyl}$, and NO_2 .

11. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 10, wherein the base is defined as a solid or solution of KOH, NaOH, LiOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , LiHCO_3 , or a combination of said bases.

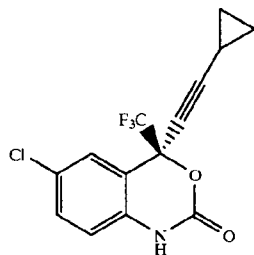
12. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 11, wherein the organic solvent is selected from the group consisting of: methyl t-butyl ether, toluene, or a combination of said solvents.

13. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 12, wherein the aryl group of the aryl chloroformate is defined as phenyl chloroformate, in which the phenyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF_3 , and NO_2 .

14. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 5, wherein the base is defined as a solid or solution of KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , or a combination of said bases.

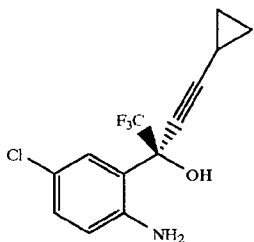
15. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 14, wherein the aryl group of the aryl chloroformate is defined as 4-nitrophenyl chloroformate.

16. A process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of the formula



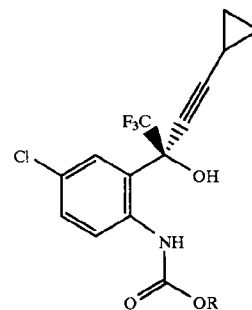
comprising the steps of:

- 1) adding an alkyl chloroformate to a stirring mixture of an amino alcohol of formula



in a first organic solvent with a first base at a temperature of about 0°C . to about 25°C . under an inert atmosphere to produce a carbamate intermediate of formula

26



wherein R represents the alkyl side chain of the chloroformate;

- 2) stirring the reaction mixture at about 20°C . to about 25°C . for about 1 to about 30 hours to complete the formation of the carbamate intermediate;
- 3) isolating the organic phase containing the alkyl carbamate;
- 4) distilling about 90% to about 95% of the first organic solvent in vacuum and adding a counter solvent to isolate the solid alkyl carbamate;
- 5) adding a second organic solvent to the solid alkyl carbamate to form an alkyl carbamate solution;
- 6) reacting the alkyl carbamate solution with a second base at a temperature range of about 20°C . to about 25°C . for about 2 hours to about 30 hours to produce the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one;
- 7) quenching the reaction mixture with an acid to produce a biphasic solution containing the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one in the organic solvent phase;
- 8) isolating the 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one from the organic phase.

17. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 16, wherein the alkyl group of the alkyl chloroformate is defined as $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ -alkyl, which is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of: halo (F, Cl, Br, I), CF_3 , $\text{C}_3\text{--C}_7$ -cycloalkyl, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{--C}_6\text{-alkyl}$, and NO_2 .

18. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 17, wherein the first base is defined as a solid or solution of KOH, NaOH, LiOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , LiHCO_3 , or a combination of said bases.

19. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 18, wherein the first organic solvent is selected from the group consisting of: methyl t-butyl ether, toluene, tetrahydrofuran, acetonitrile, or a combination of said solvents.

20. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 9, wherein the counter solvent is heptane.

21. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 20, wherein the second organic solvent is selected from the group consisting of: methyl t-butyl ether, toluene, tetrahydrofuran, $\text{C}_1\text{--C}_6$ -alkanol, or a combination of said solvents.

27

22. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 21, wherein the second base is defined as a solid or solution of $\text{KOC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{NaOC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{LiOC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{KC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{NaC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{LiC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, KHMDS , NaHMDS , LiHMDS , LDA or a combination of said bases.

23. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 22, wherein the acid is selected from the group consisting of: HCl , HNO_3 , H_2SO_4 , and $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$.

24. The process for the preparation of 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 23, comprising the additional step of: crystallizing the alkyl carbamate produced in step 4 from toluene-heptane or methyl t-butyl ether-heptane to produce the desired crystalline alkyl carbamate.

28

25. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 24, wherein the alkyl chloroformate is defined as methyl or ethyl chloroformate.

26. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 25, wherein the organic solvent (or solvent mixture) is selected from the group consisting of: methyl t-butyl ether; methyl t-butyl ether and tetrahydrofuran; and methyl t-butyl ether and ethanol.

27. The process for the preparation of a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one as recited in claim 26, wherein the base is defined as a solid or solution of KHCO_3 and KOH , KHCO_3 and K_2CO_3 , or KHCO_3 , and LiO^tBu .

* * * * *

35
158

AA 328673
 NOTARIA TERCERA
 ENCARGADA
 36
 59



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

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
 TERCERO (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

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

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

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

administrativos o contencioso-administrativos relacionados con los derechos u otros de
 diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o nos promuevan; y c) para
 la vista. Dado en Bogotá, D.C. el 26 de JUNIO de 2008

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO
 REPUBLICA DE COLOMBIA
 Bogotá, D.C.
 Notario Noveno
 26 JUN. 2008

LUZ MERY CORREA
 ELABORACION DE ESCRITURAS
 Notaría 3ª de Cali

4539
 OCT-23

13 AGO 2007
 HILLY VALENZUELA
 NOTARIO NOVENO
 Bogotá D.C.

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

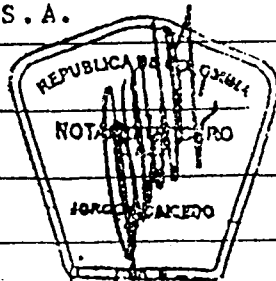
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

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

Juan m. Barberi

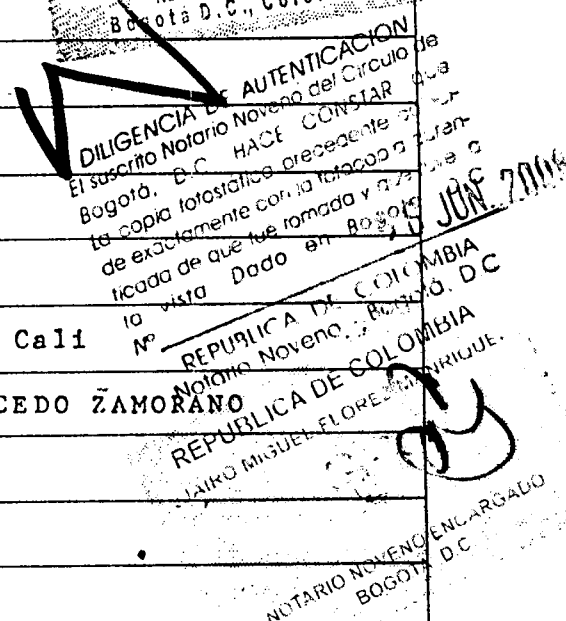
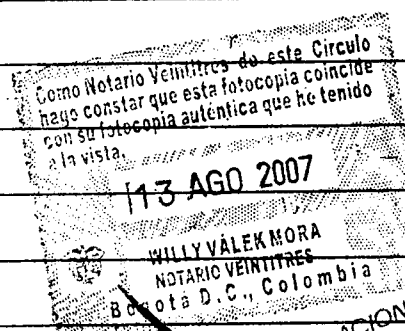
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

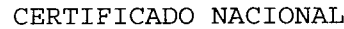
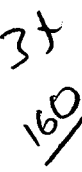
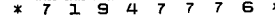
En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO





CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 1

null

CERTIFICA:

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S.A.

SIGLA : TQ S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL :---C 23 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL:---C 23 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA MERCANTIL NRO. 7049-4 FECHA MATRICULA : 01 DE JULY DE 1957
AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

DANABANJO S.A.

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626 Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030 PAGINA No. 2

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5664 DEL 12 DE DECEMBER DE 2005 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE DECEMBER DE 2005 BAJO EL NRO. 14102 DEL LIBRO IX , SE APROBO LA FUSION POR ABSORCION ENTRE (ABSORBENTE) TECNOQUIMICAS S.A. Y (ABSORBIDA (S)) DISTRIBUIDORA FARMACEUTICA CALOX COLOMBIANA S.A. - EN LIQUIDACION-, ORGANIZACION FARMACEUTICA AMERICANA S.A. OFA - EN LIQUIDACION- .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1675 DEL 08 DE MAY DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 16 DE MAY DE 2008 BAJO EL NRO. 5362 DEL LIBRO IX , LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A . POR EL DE TECNOQUIMICAS S.A. . SIGLA: TQ S.A.

CERTIFICA:

REFORMAS DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
INS LIBRO				
E.P. 4075 16922	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	
E.P. 5718 17242	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	
E.P. 5507 17529	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	
E.P. 3124 18365	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 3325 18366	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 5726 19258	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	12/05/1959	
E.P. 2374 19368	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	
E.P. 2793	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	

*** CONTINUA ***



01



* 7 1 9 4 7 7 7 *



38
161

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 3

22616						
E.P. 2794	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI				07/07/1961
22617						
E.P. 6365	30/12/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI				23/01/1962
23489						
E.P. 1383	21/03/1962	NOTARIA PRIMERA DE CALI				28/03/1962
23850						
E.P. 3396	28/05/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI				11/06/1963
26016						
E.P. 8853	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI				23/01/1964
27107						
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				10/02/1964
27181						
E.P. 2743	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI				06/05/1964
27681						
E.P. 2744	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI				06/05/1964
27682						
E.P. 7057	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI				22/10/1964
28591						
E.P. 1693	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA DE CALI				28/04/1965
29569						
E.P. 1799	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA DE CALI				11/05/1966
31623						
E.P. 2498	18/11/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI				25/11/1966
32757						
E.P. 2792	27/12/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI				05/01/1967
33009						
E.P. 2209	25/09/1967	NOTARIA CUARTA DE CALI				04/10/1967
34591						
E.P. 6933	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				28/12/1967
35082						
E.P. 6363	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				26/11/1968
37141						
E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				04/02/1969
37615						
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				18/10/1969
39341						
E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				04/09/1970
41379						
E.P. 6576	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				14/10/1971
44154						
E.P. 7286	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				10/11/1971
44367						
E.P. 8042	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				21/12/1971
44716						
E.P. 6209	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				15/10/1973
5505 IX						
E.P. 8741	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI				08/03/1974

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

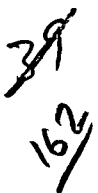
PAGINA No. 4

7636 IX					
E.P. 9270	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI		31/01/1975	
11772 IX					
E.P. 9504	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI		04/04/1975	
12441 IX					
E.P. 7566	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA DE CALI		09/01/1976	
15581 IX					
E.P. 2671	09/05/1980	NOTARIA SEGUNDA DE CALI		22/10/1980	
41529 IX					
E.P. 779	10/03/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI		03/08/1982	
54655 IX					
E.P. 4324	10/11/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI		30/06/1983	
61172 IX					
E.P. 1269	18/03/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI		01/04/1986	
83730 IX					
E.P. 5089	24/09/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI		29/09/1986	
87933 IX					
E.P. 7064	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI		19/11/1987	
2552 IX					
E.P. 7065	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI		19/11/1987	
2553 IX					
E.P. 5929	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI		26/07/1989	
20225 IX					
E.P. 8569	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI		02/10/1989	
22250 IX					
E.P. 10571	04/12/1992	NOTARIA DECIMA DE CALI		15/12/1992	
60929 IX					
E.P. 10249	18/12/1995	NOTARIA DECIMA DE CALI		20/12/1995	
10214 IX					
E.P. 2359	22/05/1997	NOTARIA TERCERA DE CALI		27/05/1997	
3813 IX					
E.P. 2624	30/06/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI		07/07/2000	
4740 IX					
E.P. 3814	15/09/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI		18/09/2000	
6381 IX					
E.P. 3588	30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI		04/08/2004	
8542 IX					
E.P. 2224	24/05/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI		30/05/2006	
6565 IX					
E.P. 1675	08/05/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI		16/05/2008	
5362 IX					

CERTIFICA:

VIGENCIA: 01 DE JANUARY DEL A?O 2057

*** CONTINUA ***



CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Hora Certificado 15:05:44

PAGINA No. 5

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS. D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. F) LA ADQUISICION DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACION DE ELLOS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

?RGANOS DE DIRECCI?N Y ADMINISTRACI?N. PARA LOS FINES DE SU DIRECCI?N, ADMINISTRACI?N Y REPRESENTACI?N, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ?RGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS.

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

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

*** CONTINUA ***

THE APPROPRIATE

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 6

EJECUTIVOS.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSI?N DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACI?N, LA ENAJENACI?N O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCI?N O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACI?N MODIFICACI?N DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICI?N DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECI?N A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTER?S DE LA SOCIEDAD.

LA JUNTA DIRECTIVA SE COMPONE DE SEIS (6) MIEMBROS PRINCIPALES O DIRECTORES, ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS PARA PER?ODOS DE DOS A?OS, SIN PERJUICIO DE QUE PUEDAN SER REMOVIDOS LIBREMENTE POR LA ASAMBLEA O REELEGIDOS INDEFINIDAMENTE. SIMULT?NEAMENTE CON LA ELECCI?N DE LOS PRINCIPALES, LA ASAMBLEA ELEGIR? SEIS (6) SUPLENTE NUM?RICOS LOS CUALES, EN EL ORDEN DE DESIGNACI?N, REEMPLAZAR?N A LOS PRINCIPALES EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, ACCIDENTALES O TEMPORALES.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDR? ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDR? LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS: C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POL?TICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECON?MICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSI?N Y DE PRODUCCI?N; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCI?N Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEM?S ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACI?N Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD. G) DETERMINAR LA APLICACI?N QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CAR?CTER DE RESERVAS DE INVERSI?N, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RA?CES CUYA CUANT?A SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANT?A SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) AUTORIZAR INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANT?A O SUPERIOR A CIEN MIL D?LARES AMERICANOS (\$US100.000.00). 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANT?A SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00. L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPA??A A LA CELEBRACI?N DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M)

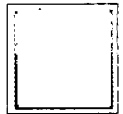
*** CONTINUA ***



01



* 7 1 9 4 7 7 9 *

40
163/

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 7

SERVIR DE ?RGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPA??A.

LA ADMINISTRACI?N INMEDIATA DE LA COMPA??A, SU REPRESENTACI?N LEGAL Y LA GESTI?N DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTAR?N A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN A?O, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODR?N ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE CON IGUALDAD DE FUNCIONES Y CALIDADES. TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPA??A CON EXCEPCI?N DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL, SI LOS HUBIERE, ESTAR?N SOMETIDOS EN EL DESEMPE?O DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES.

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACI?N INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACI?N LEGAL DE LA COMPA??A, LA GESTI?N COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCI?N ADMINISTRATIVA, LA COORDINACI?N Y LA SUPERVISI?N GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIR?N CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECI?N A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

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

PAR?GRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACI?N Y SIN REQUERIR AUTORIZACI?N PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACI?N, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACI?N DE CUANT?A ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOM?A MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 8

DOCUMENTO: ACTA No. 393 DEL 20 DE JANUARY DE 1993

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

INSCRIPCION: 26 DE JANUARY DE 1993 No. 62203 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S) :

PRESIDENTE EJECUTIVO
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

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

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 67 DEL 28 DE MARCH DE 2008

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 16 DE MAY DE 2008 No. 5363 DEL LIBRO IX

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA ✓
C.C.14949561

*** CONTINUA ***



01



* 7 1 9 4 7 7 8 0 *



4/164



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 9

TERCER RENGLON

EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

CUARTO RENGLON

ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE
C.C.16741040

QUINTO RENGLON

DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER
C.C.16615708

SEXTO RENGLON

ALONSO BOTERO PARDO
C.C.16830282

SUPLENTES

PRIMER RENGLON

VICTOR RICARDO ROSA GARCIA
C.C.6811102

SEGUNDO RENGLON

ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C.14984104

TERCER RENGLON

ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO
C.C.31170896

CUARTO RENGLON

GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES
C.C.16625960

QUINTO RENGLON

JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL
C.C.19494493

SEXTO RENGLON

MARTHA LUZ GONZALEZ TORRES
C.C.31854671

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 59 DEL 31 DE MARCH DE 2003

*** CONTINUA ***

BOGOTÁ, D.C. - 1999

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626 Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030 PAGINA No. 10

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 23 DE APRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S) :

REVISOR FISCAL

DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

NIT.860005813-4

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AUGUST DE 2004

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

INSCRIPCION: 30 DE AUGUST DE 2004 No. 9417 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S) :

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES

C.C.6106227

REVISOR FISCAL SUPLENTE

JESUS DARIO LOPEZ CASELLA

C.C.16789097

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5235 DEL 19 DE JULY DE 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULY DE 1996 BAJO EL NRO. 144 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO.

14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR.

B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A

*** CONTINUA ***



01



* 7 1 9 4 7 7 8 1 *

42
165

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 11

TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D) PARA DAR RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION EN RELACION CON LOS IMPUESTOS ADMINISTRADOS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL. E) Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE JANUARY DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRUARY DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORQUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 12

CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4.202 DEL 31 DE MAY DE 1995 NOTARIA DECIMA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2003 BAJO EL NRO. 134 DEL LIBRO V SE CONFIERE PODER ESPECIAL A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, ABOGADO TITULADO Y EN EJERCICIO, CON TARJETA PROFESIONAL No. 58.401 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.741.040 DE CALI PARA QUE REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A., EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) SOLICITAR Y ADELANTAR ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO TODOS LOS TRAMITES ATINENTES A LA OBTENCION DE LICENCIAS DE VENTA Y LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, RENOVACIONES, CERTIFICACIONES, AMPLIACIONES, INSCRIPCIONES Y MODIFICACIONES EN GENERAL; B) TODOS LOS TRAMITES ANTE EL INVIMA ATINENTES A LA OBTENCION DE REGISTRO SANITARIO, RENOVACION DEL MISMO, REFORMULACIONES, ADICIONES DE NUESTRA LINEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE TITULAR Y DE FABRICANTE, CESIONES, CERTIFICACIONES DE FORMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES DE FABRICAR Y VENDER A IMPORTAR Y VENDER Y VICEVERSA, E IGUALMENTE CERTIFICACIONES SOBRE LA LINEA COMPLETA DE NUESTROS PRODUCTOS, A CUYO OBJETO LO FACULTO PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS,

*** CONTINUA ***



01



* 7 1 9 4 7 7 8 2 *

43
166

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 13

PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR APELACIONES Y RECLAMOS, DESISTIR Y PERCIBIR. ASI MISMO DICHO APODERADO ESTA AUTORIZADO PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARRIBA INDICADOS CON TODAS LAS DEMAS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS INCLUIDAS LAS DE SUSTITUIR Y DELEGAR EL PRESENTE PODER SI LO ESTIMARE CONVENIENTE Y EN CASO NECESARIO REVOCAR DICHAS SUSTITUCIONES. PUDIENDO ATENDER ASI MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENERE DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACION DE CAUSALIDAD POR LOS SUSODICHOS TRAMITES Y 3) EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE SE CENIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O SU REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 14

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4265 DEL 16 DE SEPTEMBER DE 2005 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE OCTOBER DE 2005 BAJO EL NRO. 168 DEL LIBRO V EL SE?OR JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ MAYOR DE EDAD, DOMICILIADO EN CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 17108621 DE BOGOTA, QUIEN ACTUA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE TECNOQUIMICAS S. A. SOCIEDAD COMERCIAL ORGANIZADA Y EXISTENTE CONFORME A LAS LEYES COLOMBIANAS, CON DOMICILIO Y SEDE PRINCIPAL EN CALI. EN DICHA CONDICION CONFIERE PODER AMPLIO Y SUFICIENTE A LAS SIGUIENTES PERSONAS: CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ ABOGADA TITULADA Y EN EJERCICIO, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 51722517 DE BOGOTA, PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 57111 DEL C.S. DE LA J., ANDRES FELIPE ZAPATA OCAMPO, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 79598546 DE BOGOTA, PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 107240 DEL C.S. DE LA J. Y JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 79875670 DE BOGOTA, PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 124953 DE C.S. DE LA J., TODOS CON DOMICILIO EN LA CIUDAD DE BOGOTA, D.C., PARA QUE EN NOMBRE DE MI REPRESENTADA ACTUEN EN TODOS LOS ASUNTOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y LOS DERIVADOS DE ELLA, CON FACULTAD PARA RECIBIR NOTIFICACIONES, NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES EN ESTOS ASUNTOS.

EL PRESENTE PODER SE CONFIERE PARA QUE LOS APODERADOS ACTUEN ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD ADMINISTRATIVA DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL, DISTRITAL Y LOCAL; ANTE LAS AUTORIDADES CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES, PARA OBTENER LA PROTECCION DE NUESTRA PROPIEDAD INTELECTUAL Y CONTRA LAS PRACTICAS RESTRICTIVAS DE LA COMPETENCIA Y LOS ASUNTOS DE COMPETENCIA DESLEAL, A CUYO EFECTO LA AUTORIZO, EN TODO LO CONCERNIENTE A LOS SIGUIENTES ASUNTOS: A) OBTENCION DE PATENTES DE INVENCION, DE MODELO DE UTILIDAD, ESQUEMAS DE TRAZADOS DE CIRCUITOS INTEGRADOS, DISE?OS INDUSTRIALES, EL REGISTRO DE MARCAS DE PRODUCTOS O SERVICIOS; LEMAS COMERCIALES; DEPOSITO DE NOMBRES Y ENSE?AS COMERCIALES, INDICACIONES GEOGRAFICAS; RENOVACION DE SIGNOS DISTINTIVOS, RENOVACIONES, AFECTACIONES AL REGISTRO, INSCRIPCION DE CONTRATOS, SOLICITUD Y RENOVACION DE NOMBRES DE DOMINIO; B) PRESENTACION DE OPOSICIONES AL REGISTRO DE MARCAS DE TERCERO, PRESENTACION DE ALEGATOS EN DEFENSA DE OPOSICIONES AL REGISTRO, ACCION DE CANCELACION, ACCION POR INFRACCION DE DERECHOS, REVOCATORIA DIRECTA, ACCION DE NULIDAD, ACCION DE NULIDAD Y RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO, ACCION REIVINDICATORIA, ACCIONES DE TUTELA, POPULARES, DE GRUPO, DE CLASE; ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; C) AGOTAMIENTO DE LA VIA GUBERNATIVA, EJERCICIO DEL DERECHO DE PETICION ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD; D) SOLICITUD DE MEDIDAS CAUTELARES, PRESENTACION DE ACCIONES MEDIANTE PROCESOS CIVILES, PENALES, ADMINISTRATIVOS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON ESTOS DERECHOS U OTROS DE DIFERENTE NATURALEZA, MEDIDAS EN FRONTERA, ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; E) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON EL RECONOCIMIENTO DE DERECHOS DE AUTOR, DERECHOS CONEXOS Y NUEVAS TECNOLOGIAS Y SU PROTECCION LEGAL; F) SOLICITUD DE REGISTRO Y RENOVACION DE CONTRATOS DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA; G) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON

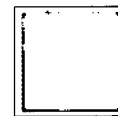
*** CONTINUA ***



01



* 7 1 9 4 7 7 8 3 *

44
167

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 15

LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, REGISTROS SANITARIOS, AUTORIZACION DE CERTIFICADOS DE LIBRE VENTA, AUTORIZACION DE PUBLICIDAD ANTE EL MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O EL INVIMA O ANTE CUALQUIER AUTORIDAD SANITARIA; H) OBTENCION DE CERTIFICADOS DE CARENCIA DE INFORMES POR TRAFICO DE ESTUPEFACIENTES. RENOVACIONES, AUTORIZACIONES EXTRAORDINARIAS ANTE LA DIRECCION NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES O EL CONSEJO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES; I) SOLICITUD DE AUTORIZACIONES PARA PROMOCIONES, RIFAS Y JUEGOS ANTE ETESA O ANTE LAS AUTORIDADES COMPETENTES DEL ORDEN LOCAL, DISTRITAL O DEPARTAMENTAL; Y EN GENERAL CUALQUIERA OTRA PETICION ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVA, ASI COMO PARA NOTIFICARSE DE CUALQUIER PROVIDENCIA Y RENUNCIAR A TERMINOS. EN TODOS LOS ASUNTOS ARRIBA DETERMINADOS LA APODERADA QUEDA FACULTADA PARA SUSTITUIR TOTAL O PARCIALMENTE ESTE MANDATO, TRANSIGIR, CONCILIAR EXTRAJUDICIAL O JUDICIALMENTE, ADMITIR LOS HECHOS DEL PROCESO PERO NO PARA CONFESAR, DESISTIR, CANCELAR, RECIBIR, RENUNCIAR Y RATIFICAR LOS ACTOS DE AGENTES OFICIOSOS.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 22 DE MAY DE 2008 DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE JUNE DE 2008 BAJO EL NRO. 90 DEL LIBRO V SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A LOS SIGUIENTES FUNCIONARIOS DE LA EMPRESA:

1. ANA MAR?A ?LVAREZ R., CON C.C. 31.170.896 DE CALI Y JORGE ENRIQUE GIRALDO, CON C.C. 16.784.794 DE CALI, OBRARAN COMO APODERADOS ESPECIALES PARA EL DESARROLLO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

A. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO, SUS MODIFICACIONES Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE A TECNOQU?MICAS S.A.

B. COMPARECER DIRECTAMENTE U OTORGAR PODER PARA ATENDER RECLAMACIONES Y PROCESOS DE ORDEN LABORAL BIEN SEA DE CAR?CTER ADMINISTRATIVO O JUDICIAL ANTE LAS OFICINAS REGIONALES DE TRABAJO, MINISTERIO DE LA PROTECCI?N SOCIAL Y ANTE CUALQUIER OTRA AUTORIDAD O ENTIDAD ANTE LA QUE SE INICIE Y TRAMITE PROCEDIMIENTOS DE CAR?CTER LABORAL O RELACIONADOS CON TEMAS DE LA SEGURIDAD SOCIAL.

C. FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS Y ATENDER TODOS LOS TR?MITES ANTE LAS CAJAS DE COMPENSACI?N FAMILIAR, EMPRESAS PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD (EPS), FONDOS DE PENSIONES Y CESANT?AS, ADMINISTRADORA DE RIESGOS PROFESIONALES (ARP), INSTITUTO DE LOS SEGUROS SOCIALES (ISS). ESTA FACULTAD TAMBI?N COMPRENDE LA DESIGNACI?N DE APODERADOS.

D. ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACI?N, DECLARACIONES DE PARTE Y RENDICI?N DE TESTIMONIOS DENTRO DE LOS PROCESOS DE LA JURISDICCI?N LABORAL Y TR?MITES ADMINISTRATIVOS, CUANDO ELLO SEA REQUERIDO.

E. RESPONDER LAS DEMANDAS DE TUTELA DIRECTAMENTE O A TRAV?S DE APODERADO ESPECIAL.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 16

G. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TODO TIPO CON ENTIDADES EDUCATIVAS DE TODO ORDEN, SIN LIMITACION DE CUANTIA.

H. SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y ESCRITURAS DE DONACION QUE SEAN AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA, SIN LIMITACION ALGUNA.

I. SUSCRIBIR TODOS LOS CONTRATOS DE CONSTRUCCION, INSTALACION, SERVICIOS, REPARACIONES Y ADECUACIONES QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LA PLANTA Y SEDE ADMINISTRATIVA DE TECNOQUIMICAS S.A. LOCALIZADAS EN CALI, HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, DARLOS POR TERMINADO POR CUALQUIER CAUSA, PRESENTAR RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑIAS ASEGURADORAS, EXIGIR EL PAGO DE MULTAS E INDEMNIZACIONES DE CUALQUIER TIPO QUE ESTEN PACTADAS EN LOS RESPECTIVOS CONTRATOS Y EL CUMPLIMIENTO DE ELLOS.

J. ANTE EL MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE Y ORGANISMOS DE CONTROL AMBIENTAL DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL Y MUNICIPAL O DISTRITAL: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRAMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, ASÍ COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

K. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS ANTE CUALQUIER AUTORIDAD.

PARAGRAFO 1. EN LA ATENCION DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRA LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL, GUBERNATIVO, TRIBUNALES DE ARBITRAMIENTO Y RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑIAS ASEGURADORAS.

PARAGRAFO II. LOS APODERADOS EJERCERAN SUS FUNCIONES DE MANERA INDIVIDUAL Y SIN ORDEN DE PRELACION.

2. JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.494.493 DE BOGOTÁ, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

A. ANTE EL MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRAMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, ASÍ COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

B. ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE VIGILANCIA: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, OTORGAR PODERES, RENDIR DECLARACIONES, ATENDER VISITAS, FIRMAR LAS ACTAS CORRESPONDIENTES Y NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRAMITES QUE

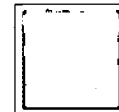
*** CONTINUA ***



01



* 7 1 9 4 7 7 8 4 *

45
168

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 17

LA SOCIEDAD TECNOQU?MICAS S.A. REQUIERA

ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, AS? COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CAR?CTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

C. ANTE EL FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES Y DIRECCI?N NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TR?MITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQU?MICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LAS CITADAS ENTIDADES, SUSCRIBIR LAS ACTAS DE VISITA, Y DESIGNAR APODERADOS PARA NOTIFICARSE DE ACTOS ADMINISTRATIVOS, INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CAR?CTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

D. EN TODO LO RELACIONADO CON LOS TR?MITES DE IMPORTACIONES Y EXPORTACIONES, SEG?N SE INDICA:

I. OTORGAR PODERES Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS ADMINISTRACIONES DE ADUANAS DE LA DIRECCI?N DE IMPUESTOS Y ADUANAS - DIAN - AS? COMO RENDIR DECLARACIONES, ATENDER VISITAS E INSPECCIONES Y FIRMAS LAS CORRESPONDIENTES ACTAS ATENDER DIRECTAMENTE, CUANDO ELLO SEA REQUERIDO Y EN GENERAL OBRAR COMO APODERADO ESPECIAL ANTE LAS AUTORIDADES ADUANERAS EN TODAS LAS OPERACIONES RELACIONADAS CON EL COMERCIO EXTERIOR.

II. OTORGAR PODERES Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS SOCIEDADES PORTUARIAS DE BUENAVENTURA, CARTAGENA Y BARRANQUILLA, AS? COMO RESPONDER Y ATENDER LOS TR?MITES DIRECTAMENTE O A TRAV?S DE APODERADOS.

III- OTORGAR PODERES ESPECIALES Y GENERALES, OTORGAR GARANT?AS Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS NAVIERAS Y EMPRESAS ADMINISTRADORAS DE CONTENEDORES PARA EL MANEJO Y RETIRO DE ELLOS.

IV. OTORGAR PODERES ESPECIALES Y GENERALES A LAS SOCIEDADES DE INTERMEDIACI?N ADUANERA - SIA- Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN DE ACUERDA CON LA NORMATIVIDAD LEGAL SOBRE LA MATERIA.

V. SUSCRIBIR LAS CARTAS DE ANTINARC?TICOS QUE SE PRESENTAN ANTE LA POLIC?A AEROPORTUARIA BIEN DIRECTAMENTE O AUTORIZANDO A LOS JEFES DE BODEGA DE YUMBO Y JAMUND? PARA ESE TR?MITE DOCUMENTOS DENTRO DE LOS TR?MITES DE EXPORTACIONES O REEMBARQUES DE MERCANC?AS, Y EN GENERAL ATENDER TODAS LAS DILIGENCIAS DIRECTAMENTE U OTORGAR PODER AUN TERCERO.

D. SUSCRIBIR CONTRATOS DE CONSTRUCCI?N Y DE OBRA QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LAS PLANTAS DE TECNOQU?MICAS S.A. LOCALIZADAS EN JAMUND?, YUMBO Y VILLA RICA (DEPARTAMENTO DEL CAUCA EN EL CONJUNTO INDUSTRIAL PARQUESUR) HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS M?NIMOS LEGALES MENSUALES.

E. SUSCRIBIR CONTRATOS, SIN LIMITACI?N DE CUANT?A QUE TENGA QUE VER CON LA ADQUISICI?N DE EQUIPO Y MAQUINARIA, REPARACI?N, ADECUACI?N, INSTALACI?N,

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 18

SERVICIOS T?CNICOS Y DE ASESOR?A.

E. SUSCRIBIR CONTRATOS DE FABRICACI?N CON TERCEROS BIEN SEA QUE TECNOQU?MICAS OBRE COMO FABRICANTE O COMO PROPIETARIO.

PARAGRAFO. EN LA ATENCI?N DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDR? LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CAR?CTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

3. MAR?A TERESA CA?ON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA C?DULA DE CIUDADAN?A NO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PE?A NIETO IDENTIFICADO CON LA C?DULA DE CIUDADAN?A NO. 19.483.439 DE BOGOT? Y ?NGELA MAR?A CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA C?DULA DE CIUDADAN?A NO. 66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL, EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A TECNOQU?MICAS S.A. EN:

A. EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CR?DITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LA CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACI?N, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PR?STAMOS EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICI?N DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS, DECLARACIONES O RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REP?BLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO.

LOS APODERADOS SUSCRIBIR?N TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMAN LA PERSONER?A A NOMBRE DE TECNOQU?MICAS S.A., BIEN SEA DIRECTAMENTE O A TRAV?S DE APODERADO, SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NING?N CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACI?N EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CAR?CTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER.

B. EN RELACI?N CON SECTOR FINANCIERO:

I. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE CR?DITO Y LEASING CON LOS BANCOS, ENTIDADES FINANCIERAS, COMPA??AS DE FINANCIAMIENTO COMERCIAL, DE ACUERDO CON LOS CUPOS FIJADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA, AS? COMO LOS PAGAR?S, LOS CONTRATOS DE GARANT?A PRENDAR?A E HIPOTECARIA, LA CONFIRMACI?N DE FORWARDS Y TODOS LOS DEM?S DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA LA CULMINACI?N Y FORMALIZACI?N DE ESTOS TR?MITES.

ESTAS FACULTADES IGUALMENTE APLICAN PARA TODOS LOS CR?DITOS QUE OTORQUE EL BANCO DE COMERCIO EXTERIOR DE COLOMBIA - BANCOLEX.

*** CONTINUA ***



01



* 7 1 9 4 7 7 8 5 *



46
169

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 19

II. SUSCRIBIR LOS FORMATOS Y CONTRATOS DE APERTURAS DE CUENTAS CORRIENTES, AHORROS, SERVICIOS DE BANCA VIRTUAL, LOS FORMATOS DE PROVEEDORES PARA PAGOS POR TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA Y LOS FORMULADOS NÚMERICOS DE CONOCIMIENTO DE PERSONA JURÍDICA QUE EXIGE EL SECTOR FINANCIERO.

III. SUSCRIBIR LAS LETRAS DE COBRANZA Y LAS CARTAS DE CRÉDITO.

C. SOLICITAR TÍTULOS Y FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS RELACIONADOS CON ESTE TRÁMITE.

D. EN RELACIÓN CON LA COMPAGNÍAS ASEGURADORAS:

I. SUSCRIBIR DOCUMENTOS DE RECLAMACIÓN Y OTORGAR PODERES PARA QUE COMPAREZCAN A LAS AUDIENCIAS DE RECLAMACIONES, ASÍ COMO LOS DOCUMENTOS DE TRANSACCIÓN. ESTAS FACULTADES SE OTORGAN SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA.

II. SUSCRIBIR LAS CARTAS DE NO RECLAMACIÓN A LAS COMPAGNÍAS ASEGURADORAS POR OCURRENCIA DE SINIESTROS Y LAS RESPECTIVAS CONSTANCIAS.

III. SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS POR EL SISTEMA DE INFORMACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE LAVADO DE ACTIVOS (SIPLA).

E. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

PARAGRAFO 1. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

PARAGRAFO II. LOS APODERADOS EJERCERÁN SUS FUNCIONES DE MANERA INDIVIDUAL Y SIN ORDEN DE PRELACIÓN.

4. ADRIANA JIMÉNEZ MERA, IDENTIFICADA CON LA C.C. 31.174.077 DE PALMIRA, PARA EL DESARROLLO DE LAS SIGUIENTES FUNCIONES:

A. OTORGAR PODER Y CONSTITUIR MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACIÓN DE LA CARTERA, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN, CON AUTORIZACIÓN PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS DEUDAS A FAVOR DE TECNOQUÍMICAS S. A.

B. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE ARRENDAMIENTO DE INMUEBLES, SU MODIFICACIÓN Y O TERMINACIÓN, INVENTARIOS Y ANEXOS PERTINENTES, BIEN SEA QUE LA SOCIEDAD OBRE COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA. ESTA FUNCIÓN LA PODRÁ EJERCER DIRECTAMENTE O MEDIANTE LA DESIGNACIÓN DE APODERADOS.

*** CONTINUA ***

BOGOTÁ, D.C. 2008 JUN 26

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 20

C. SUSCRIBIR LOS FORMATOS DE AUTORIZACION DE CREACION DE CLIENTES Y
PROVEEDORES DE LA EMPRESA.

D. EN RELACION CON LOS VEHICULOS DE TODO TIPO QUE FIGUREN A NOMBRE DE
TECNOQUIMICAS, TIENE LA FACULTAD DE SUSCRIBIR LOS FORMULARIOS OFICIALES PARA
TODO TIPO DE TRAMITE, ENTRE ELLOS EL TRASPASO, QUE SE REQUIERA REALIZAR, ANTE
LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y ANTE LAS AUTORIDADES DE TRANSITO Y TRANSPORTE DE
CUALQUIER ORDEN, ASÍ COMO FIRMAR TODO TIPO DE CONTRATOS RELACIONADOS CON LOS
VEHICULOS.

PARAGRAFO. EN LA ATENCION DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD
DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O
HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER
ORDEN.

ESTOS PODERES ESTARÁN VIGENTES HASTA TANTO SEAN REVOCADOS O MODIFICADOS
EXPRESAMENTE POR DOCUMENTO PRIVADO.

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE NOVIEMBRE DE 2005, INSCRITO EN LA CAMARA
DE COMERCIO EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2005 BAJO EL NRO. 13.158 DEL LIBRO IX, EN LA
CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR TECNOQUIMICAS S.A.

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.
DOMICILIO: CALI
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

CONTROLADA: INDUGRAFICAS S.A.
DOMICILIO: CALI
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INDUGRAFICAS S.A. CORRESPONDEN AL DESARROLLO DE

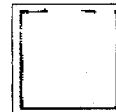
*** CONTINUA ***



01



* 7 1 9 4 7 7 8 6 *

47
170

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 21

NEGOCIOS RELACIONADOS CON LAS ARTES GRAFICAS, LA DISTRIBUCION DE LAS MISMAS YA SEA DE SUS PRODUCTOS PROPIOS O POR CONTRATO, TANTO EN EL MERCADO NACIONAL COMO EN EL INTERNACIONAL.

UNIDAD DE PROPOSITO Y ADMINISTRACION. ENTRE TECNOQUIMICAS E INDUGRAFICAS S.A. EXISTE UNIDAD DE PROPOSITO Y DIRECCION YA QUE LOS PLANES Y OBJETIVOS DE ESTA ULTIMA ESTAN DETERMINADAS POR LA PRIMERA.

DE IGUAL MANERA SE CONCRETA EL CONTROL ADMINISTRATIVO SOBRE LA FILIAL A TRAVES DE LA GERENCIA Y LA JUNTA DIRECTIVA CUYOS MIEMBROS PRINCIPALES HACEN PARTE IGUALMENTE DE LA JUNTA Y ADMINISTRACION DE LA MATRIZ.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE NOVIEMBRE DE 2005, INSCRITO EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2005 BAJO EL NRO. 13.159 DEL LIBRO IX, EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR TECNOQUIMICAS S.A.

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

CONTROLADA: TECNOFAR TQ S.A.

DOMICILIO: VILLA, RICA DEPARTAMENTO DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOFAR TQ S.A. CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS, QUIMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PRODUCTOS VETERINARIOS Y AGRICOLAS, ALIMENTOS, COSMETICOS Y DE TOCADOR, PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR Y LA FABRICACION Y DISTRIBUCION DE ENVASES PLASTICOS PARA TODO TIPO DE USO.

UNIDAD DE PROPOSITO Y ADMINISTRACION. ENTRE TECNOQUIMICAS Y TECNOFAR, EXISTE UNIDAD DE PROPOSITO Y DIRECCION YA QUE LOS PLANES Y OBJETIVOS DE ESTA ULTIMA ESTAN DETERMINADAS POR LA PRIMERA.

DE IGUAL MANERA SE CONCRETA EL CONTROL ADMINISTRATIVO SOBRE LA FILIAL A TRAVES DE LA GERENCIA Y LA JUNTA DIRECTIVA CUYOS MIEMBROS PRINCIPALES HACEN PARTE IGUALMENTE DE LA JUNTA Y ADMINISTRACION DE LA MATRIZ.

CERTIFICA:

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

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.

*** CONTINUA ***

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626 Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030 PAGINA No. 22

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: ---C 23 7 39 DE CALI
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: -K 7 22 122 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS

*** CONTINUA ***



01



* 7 1 9 4 7 7 8 7 *



48
171



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 23

UBICADO EN: -C 23 4 66 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.606730-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A JAMUNDI
UBICADO EN: --CARRETERA JAMUNDI KM. 23 DE JAMUNDI
FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.606736-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A YUMBO
UBICADO EN: --CL. 15 NRO. 30 98 AUTOPISTA CALI-YUMBO KILOMETRO 4 DE YUMBO
FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 29 DE
MARCH DE 2008 .

CERTIFICA:

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

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR
LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A
CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.
DADO EN CALI A LOS 26 DIAS DEL MES DE JUNE DEL A?O 2008 HORA: 03:05:40

DIAMANTE LA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080626

Hora Certificado 15:05:44

Operacion : 02NA40626030

PAGINA No. 24



DIEGO FERNANDO NAVARRO GARCIA

45
172

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-021230- -00003-0000

Fecha: 2008-06-27 16:54:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 50,766
FECHA : JUNIO 24 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4640086	23/06/2008	1,023,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

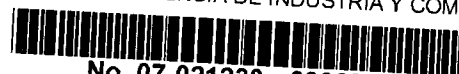
RESPONSABLE : _____

~~50~~
173

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-021230- -00003-0000

Fecha: 2008-06-27 16:54:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 50RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 50,769
FECHA : JUNIO 24 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4640086	23/06/2008	1,023,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
TOTAL :			\$ 75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____