



No. 09-127785- 00003-0000

Fecha: 2011-04-14 15:23:20 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

Act. 400 OPOSIOBSERVTER Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 19

FORMULARIO UNICO

1		OPOSICIÓN A SOLICITUD DE:	
☒ 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	
		☒ Denominación de Origen	
2		SOLICITUD PUBLICADA	
Número del expediente: 09-127785		Solicitante: PFIZER	
Apoderado: CARLOS R. OLARTE		Título de la nueva creación o denominación del signo DERIVADOS DE 6-	
		(PIRROLIDIN-3-IL)-1H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4(5H)-ONA UTILES COMO	
		INHIBIDORES DE PDE9	
Gaceta: No. 624 DE 20/ENE/2011 N.P. 1157			
3		OPOSICIÓN PRESENTADA POR:	
OPOSITOR	Nombre: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CRA. 1 # 46-84	☐ C.C. ☒ NIT	
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA, CALI - VALLE	☐ C.E. ☐ Otro	
	Lugar de Constitución: CALI- VALLE		
	Teléfono: 052 6877700 Fax: 052 6877790	Cual	
	E- mail:	Número 890.301.463-8	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CALLE 108 # 51-45 BOGOTA	☒ C.C. ☐ NIT	
	Teléfono: 7422525 Fax: 7424092	☐ C.E. ☐ Otro	
	E- mail:	Cual	
		Número 79.579.680 T.P. 71.168	
4		FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN	
Causal:			
Signo fundamento de la oposición:			
Expediente y/o registro de la marca opositora (De ser marca el signo fundamento de la oposición):			
Justificación: VER ANEXO			
5		PRÓROGA	
Comprobante de pago No. _____		☐ SI ☐ NO Fecha: _____	
6		INVOCACIÓN DE NOTORIEDAD	
Comprobante de pago No. _____		☐ SI ☐ NO Fecha: _____	
7		CONCEPTO DE OPOSICIÓN	
Comprobante de pago No. _____		☒ SI ☐ NO Fecha: _____	

TOTAL 18

8 ANEXOS

☐ SI

☐ NO

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

Rad. No. 10-085483 14/JUL/2010

9 Nombre y firma

Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO

Firma

C.C.

79.579.680

T.P. 71.168

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0034800

Bogotá D.C., Abril 14 de 2011 - 15:11:31

RECIBIDO DE : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

NI 890.301.463

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	312634420	07/04/2011	4.560.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	304.000.00	304.000.00
				\$304.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-127785- -00003-0000

Fecha: 2011-04-14 15:23:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 18

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 14 de 2011 - 15:11:32

3.

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.D.

REF: Expediente: 09-127785

TÍTULO SOLICITADO: DERIVADOS DE 6-(PIRROLIDIN-3-IL)-1H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4(5H)-ONA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE PDE9.

PUBLICACIÓN: GACETA 624 del 20 de enero de 2011, N° de publicación 1157.

SOLICITANTE: PFIZER

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

TITO NOÉ PARRA MURILLO, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 71168 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. LAFRANCOL S.A.**, sociedad constituida y vigente de conformidad con las leyes colombianas, con domicilio en Cali, Valle, en los términos y para los efectos del poder y del certificado de existencia y representación legal adjuntos, y estando dentro del plazo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito presentar oposición contra la solicitud de patente de invención indicada en el epígrafe.

I. PETICIÓN

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 09-127785, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la

Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A LAFRANCOL S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, estos son: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. Vale recordar que por Novedad se entiende aquella invención que no se encuentra comprendida dentro del estado de la técnica, siendo ésta última la que comprende todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de la patente. Con respecto al Nivel Inventivo, cabe señalar que dicho requisito se cumple cuando a una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, no se le hubiese resultado dicha invención obvia o derivada de manera evidente del estado de la técnica. Por último, se entiende que una aplicación es susceptible de aplicación industrial cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva.

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que corresponden a inhibidores de PDE9 y sus usos en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y cognitivos tales

como el Alzheimer y esquizofrenia, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones y combinaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina, Memantina, Tacrina, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dichas moléculas con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Donepezilo se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo ostenta beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 296560 y US 4895841** (Años 1988 y 1990) respectivamente. Por su parte, Galantamina se encuentra plenamente identificada en la referencia mencionada a pesar que no se ubican patentes para la misma. Así mismo, valga mencionar que la molécula Rivastigmina ostenta beneficios patentarios concedidos por Alemania y por Estados Unidos de América, **No. DE 3805744 y US 5602176** (Años 1988 y 1997) respectivamente. Igualmente, es imprescindible manifestar que el principio activo Memantina obtuvo beneficio patentario concedido por Estados Unidos de

América, **No. US 3391142** (Años 1968). Por último, valga señalar que la molécula Tacrina también se encuentra plenamente identificada en la referencia mencionada a pesar de no existir patentes para la misma.

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y cognitivos tales como el Alzheimer y esquizofrenia y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede pretender un derecho de patente sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos mundialmente. En consecuencia, es inocuo pretender solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia.

Cabe destacar en última instancia que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones. Es claro que una invención es toda creación humana que permita transformar la materia o energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por los seres humanos y satisfacer sus necesidades concretas. De igual modo, como ya se mencionó, según los parámetros de la Decisión 486 y normas concordantes, serán patentables las invenciones que cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. No obstante, puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar combinaciones, las cuales no se consideran invenciones. En este sentido, la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. Por lo tanto, se suma una circunstancia más que imposibilita definitivamente la concesión de la solicitud en mención.

Dicho así, la presente solicitud no cumple con los requisitos esenciales para acceder al derecho patentario por cuanto no se encuentran presentes la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho los artículos 16, 18 y 20 de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

1. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 578. (DONEPEZILO)
2. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 143-144. (GALANTAMINA)
3. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1422-1423. (RIVASTIGMINA)
4. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1007. (MEMANTINA)
5. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1550. (TACRINA)

VI. ANEXOS

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

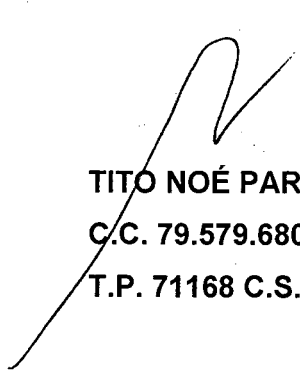
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

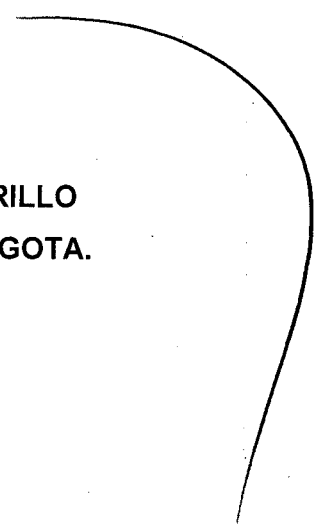
Mi representada y el suscrito las recibiremos en la Secretaría de su Despacho, o en la sede de LAFRANCOL ubicada en la Calle 108 No. 51-45 de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,

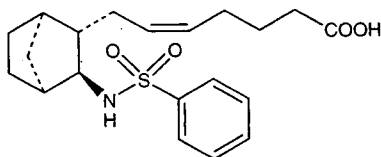
Atentamente,



TITO NOÉ PARRA MURILLO
C.C. 79.579.680 DE BOGOTÁ.
T.P. 71168 C.S.J.



evaluation in asthma: M. Fujimura *et al.*, *Pulm. Pharmacol.* **8**, 251 (1995).



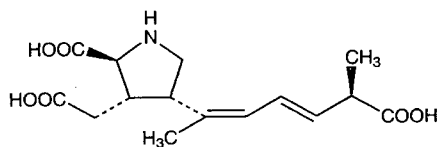
Colorless crystals from toluene + hexane, mp 60-62°. uv max (ethanol): 225 nm (ϵ 5270). $[\alpha]_{589}^{25} +28.7^\circ$ ($c = 1.00$ in methanol).

Calcium salt. [132747-47-8] S-1452; Anboxan. $C_{40}H_{52}CaN_2O_8S_2$; mol wt 793.06. Prep'd as the dihydrate. Colorless pillars, mp >300° (dec). $[\alpha]_D^{25} +19.0 \pm 0.6^\circ$ ($c = 1.010$ in methanol).

(±)-Form. [115266-92-7] S-145. Colorless plates from ether + *n*-hexane, mp 85-86°.

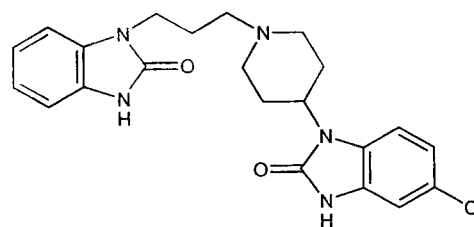
THERAP CAT: Antiasthmatic.

3417. Domoic Acid. [14277-97-5] (2*S*,3*S*,4*S*)-2-Carboxy-4-[(1*Z*,3*E*,5*R*)-5-carboxy-1-methyl-1,3-hexadienyl]-3-pyrrolidineacetic acid. $C_{15}H_{21}NO_6$; mol wt 311.33. C 57.87%, H 6.80%, N 4.50%, O 30.83%. Excitatory amino acid isolated from the red alga *Chondria armata* Okamura, *Rhodomelaceae*, known in Japanese as "domoi". Structural analog of kainic acid, *q.v.* Shown to be responsible for amnesic shellfish poisoning associated with ingestion of certain cultured blue mussels. Isoln: T. Takemoto, K. Daigo, *Chem. Pharm. Bull.* **6**, 578 (1958); *eidem*, *Arch. Pharm.* **293**, 627 (1960). Series of articles on isoln, structure, and antelminthic activity: K. Daigo, *Yakugaku Zasshi* **79**, 350-364 (1959), *C.A.* **53**, 14218 (1959). Structural studies: T. Takemoto *et al.*, *ibid.* **86**, 874 (1966), *C.A.* **66**, 28604m (1967). Total synthesis and revised structure: Y. Ohfune, M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 3511 (1982). Neuroexcitatory activity: T. J. Biscoe *et al.*, *Nature* **255**, 166 (1975); R. Zaczek, J. T. Coyle, *Neuropharmacology* **21**, 15 (1982). Effect on kainate receptor activation: G. Debonnel *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **67**, 29, 904 (1989). Identification in toxic mussel extracts: J. L. C. Wright *et al.*, *Can. J. Chem.* **67**, 481 (1989). LC determ in shellfish products: J. F. Lawrence *et al.*, *J. Chromatogr.* **462**, 349, 419 (1989). Reviews: M. A. Quilliam, J. L. C. Wright, *Anal. Chem.* **61**, 1053A-1059A (1989); J. Clayden *et al.*, *Tetrahedron* **61**, 5713-5724 (2005).



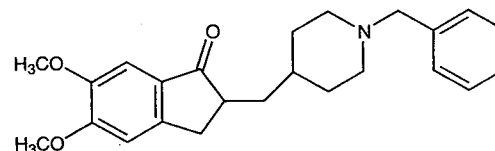
Dihydrate. mp 217° (dec). $[\alpha]_D^{12} -109.6^\circ$ ($c = 1.314$ in water). uv max: 242 nm ($\log \epsilon$ 4.24). pKa in water: 2.10, 3.72, 4.93, 9.82. Sol in water, acetic acid. Insol in methanol, ethanol, chloroform, acetone, benzene.

3418. Domperidone. [57808-66-9] 5-Chloro-1-[1-[3-(2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one; 5-chloro-1-[1-[3-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)propyl]-4-piperidinyl]-2-benzimidazolinone; R-33812; Euciton; Evoxin; Gastronorm; Mod; Motilium; Nauzelin; Peridon; Peridys. $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$; mol wt 425.91. C 62.04%, H 5.68%, Cl 8.32%, N 16.44%, O 7.51%. A novel *in vitro* dopamine antagonist with antinauseant properties. Prepn: J. Vandenberk *et al.*, *DE 2632870*; *eidem*, *US 4066772* (1977, 1978 both to Janssen). Pharmacology: C. Ennis *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.* **31**, Suppl., 14P (1979). Gastrokinetic properties: J. M. Van Neuten *et al.*, *Life Sci.* **23**, 453 (1978). ^3H -domperidone studies: M. P. Martres *et al.*, *ibid.* **1781**; M. Baudry *et al.*, *Arch. Pharmacol.* **308**, 231 (1979). Clinical studies: A. J. Reyntjens *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* **28**, 1194 (1978); D. B. Wilson, J. W. Dundee, *Anaesthesia* **34**, 765 (1979). Review of pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic efficacy: R. N. Brogden *et al.*, *Drugs* **24**, 360-400 (1982).



Crystals from DMF/water, mp 242.5°. THERAP CAT: Antiemetic.

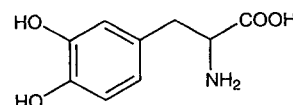
3419. Donepezil. [120014-06-4] 2,3-Dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1*H*-inden-1-one; 5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one; 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon-2-yl)methyl]piperidine. $C_{24}H_{29}NO_3$; mol wt 379.49. C 75.96%, H 7.70%, N 3.69%, O 12.65%. Acetylcholinesterase inhibitor. Prepn: H. Sugimoto *et al.*, *EP 296560*, *eidem*, *US 4895841* (1988, 1990 both to Eisai). Synthesis: Y. Iimura *et al.*, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **27**, 835 (1989). Resolution of enantiomers: J. Haginaka, C. Seyama, *J. Chromatogr. B* **577**, 95 (1992). Clinical pharmacokinetics: A. Ohnishi *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.* **33**, 1086 (1993). Clinical trials in Alzheimer's disease: R. C. Mohs *et al.*, *Neurology* **57**, 481 (2001); B. Winblad *et al.*, *ibid.* 489. Review of pharmacology and clinical experience in cognitive disorders: G. C. Román, S. J. Rogers, *Expert Opin. Pharmacother.* **5**, 161-180 (2004).



Hydrochloride. [120011-70-3] E-2020; Aricept. $C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$; mol wt 415.95. Crystals from methanol/IPE, mp 211-212° (dec).

THERAP CAT: Nootropic.

3420. Dopa. 3-Hydroxytyrosine; 3-(3,4-dihydroxyphenyl)-alanine; β -(3,4-dihydroxyphenyl)- α -alanine; 2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid. $C_9H_{11}NO_4$; mol wt 197.19. C 54.82%, H 5.62%, N 7.10%, O 32.45%. An amino acid found in seedlings, pods and beans of *Vicia faba* L. (broad beans) *Stizolobium deeringianum* L. (velvet beans) *Leguminosae*: Torquati, *Arch. farm. sper.* **15**, 213, 308 (1913), *C.A.* **7**, 2774 (1913); Sealock, *Biochemical Preparations* vol. **1**, 25 (1949). Absolute configuration: Guggenheim, *Z. Physiol. Chem.* **88**, 276 (1913). Prepn of DL-, D-, and L-dopa: Yamada *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **10**, 693 (1962).



DL-Form. [63-84-3] Prisms from water or from aq NaHSO₃ soln, dec 270-272°. Soly in water: 144 mg/40 ml. Readily sol in dil acids and alkalis; slightly sol in benzene, carbon disulfide. Practically insol in abs alcohol, ether, glacial acetic acid, petr ether, chloroform. Oxidizes readily.

D-Form. [5796-17-8] Needles from water, dec 276-278°. $[\alpha]_D^{11} +13.0^\circ$ ($c = 5.27$ in 1*N* HCl). Soly in water: 66 mg/40 ml.

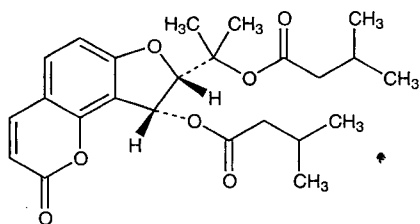
L-Form see Levodopa.

3421. Dopamine. [51-61-6] 4-(2-Aminoethyl)-1,2-benzenediol; 4-(2-aminoethyl)pyrocatechol; 3-hydroxytyramine; 3,4-dihydroxyphenethylamine; α -(3,4-dihydroxyphenyl)- β -aminoethane. $C_8H_{11}NO_2$; mol wt 153.18. C 62.73%, H 7.24%, N 9.14%, O 20.89%. Endogenous catecholamine with α and β -adrenergic activity. Isoln from *Hermidium alipes* (S. Watson) *Nyctaginaceae*: Buelow, Gisvold, *J. Am. Pharm. Assoc.* **33**, 270 (1944). Prepn from aminotyramine: Waser, Sommer, *Helv. Chim. Acta* **6**, 61 (1923). From homoveratrylamine: Schöpf, Bayeler, *Ann.* **513**,

(methanol): 225, 275, 283 nm. LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 2000, 3000 orally; 98.7, 59.24 i.v. (Fitzgerald).

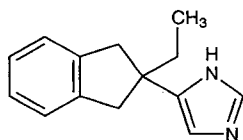
THERAP CAT: Antihypertensive, antianginal, antiarrhythmic (class II).

860. Athamantin. [1892-56-4] (8*S*-*cis*)-3-Methylbutanoic acid 8,9-dihydro-8-[1-methyl-1-(3-methyl-1-oxobutoxy)ethyl]-2-oxo-2*H*-furo[2,3-*h*]-1-benzopyran-9-yl ester; isovaleric acid diester with 8,9-dihydro-9-hydroxy-8-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2*H*-furo[2,3-*h*]-1-benzopyran-2-one; 2,3-dihydro-3,4-dihydroxy-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-benzofuranacrylic acid δ -lactone diisovalerate. C₂₄H₃₀O₇; mol wt 430.49. C 66.96%, H 7.02%, O 26.02%. From *Peucedanum oreoselinum* (L.) Moench (*Athamanta oreoselinum* L.), *Ammi visnaga* Lam., *Umbelliferae*. Isoln: Schneidemann, Winckler, *Ann.* **51**, 315 (1844). Structure: Halpern *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **40**, 758 (1957). Absolute configuration: Nakazaki *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4735.



Fine needles from petr ether, mp 58-60°; sublimes in high vacuum at 180-200°. [α]_D²⁰ +88° (c = 1.145 in glacial acetic acid); [α]_D²² +129° (c = 0.5575 in methanol); [α]_D²¹ +73.9° (c = 1.024 in chloroform). [M]_D +440° (methanol); +258° (chloroform). uv max (96% ethanol): 217, 322 nm (log ϵ 4.18, 4.17). Practically insol in water; sol in alc, ether, chloroform.

861. Atipamezole. [104054-27-5] 4-(2-Ethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-imidazole; 4(5)-(2-ethyl-2-indanyl)imidazole. C₁₄H₁₆N₂; mol wt 212.29. C 79.21%, H 7.60%, N 13.20%. Specific α_2 -adrenoceptor antagonist. Prepn: A. J. Karjalainen *et al.*, *EP 183492*; *idem*, *US 4689339* (1986, 1987 both to Farnos). Behavioral and neurochemical effects: H. Scheinin *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **151**, 35 (1988). Pharmacodynamics and pharmacokinetics: X. Fargetton, T. Vähä-Vahe, *Tijdschr. Diergeneesk* **114**, Suppl. 1, 91S (1989). Binding study in comparison with yohimbine, *q.v.*: R. Virtanen *et al.*, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **297**, 190 (1989). Attenuation of ethanol effects in mice: M. J. Durcan *et al.*, *Alcohol* **6**, 189 (1989). Preliminary report as detomidine, *q.v.*, antagonist in horses: L. Nilsfors, C. Kvart, *Acta Vet. Scand.* **82**, 121 (1986). Use as medetomidine, *q.v.*, antagonist in zoo animals: H. Jalanka, *ibid.* **85**, 193 (1989).

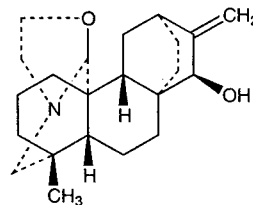


Hydrochloride. [104075-48-1] MPV-1248; Antisedan. C₁₄H₁₆N₂.HCl; mol wt 248.75. Crystals from dry HCl in ethyl acetate, mp 211-215°. LD₅₀ in male, female rats (mg/kg): >50, 44 s.c. (Scheinin).

THERAP CAT (VET): Antidote to α_2 -adrenoceptor induced sedation.

862. Atisine. [466-43-3] Anthonine. C₂₂H₃₃NO₂; mol wt 343.50. C 76.92%, H 9.68%, N 4.08%, O 9.32%. From roots of the "atis" plant, *Aconitum heterophyllum* Wall., and from *A. anthora* L., *Ranunculaceae*: Broughton, *Blue Book of East India Cinchona Cultivation* **1877**, 133; Goris, Metin, *Compt. Rend.* **180**, 968 (1925); Lawson, Topps, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1640. Structure: Wiesner *et al.*, *Chem. Ind. (London)* **1954**, 132; Pelletier, Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4496 (1954). Structure and stereochemistry: Dvornik, Edwards, *Can. J. Chem.* **42**, 137 (1964). Partial synthesis: Pelletier, Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4144 (1956); Pelletier, Parthasarathy, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 205. Racemic synthesis and resolution: Nagata *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2342 (1963); **89**, 1499 (1967); Masamune, *ibid.* **86**, 291 (1964); Guthrie *et al.*,

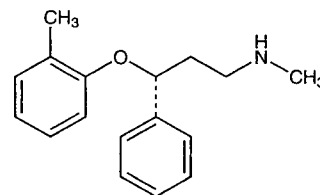
Tetrahedron Lett. **1966**, 4645. ¹³C-NMR study of C-20 epimers: N. V. Mody, S. W. Pelletier, *Tetrahedron* **34**, 2421 (1978).



Solid, mp 57-60°. Distills in high vacuum at a bath temp of 140°. Strong base: pK 12.2.

Hydrochloride. C₂₂H₃₃NO₂.HCl. Flat needles from dil alc, dec 311-312°. [α]_D²⁵ +28°.

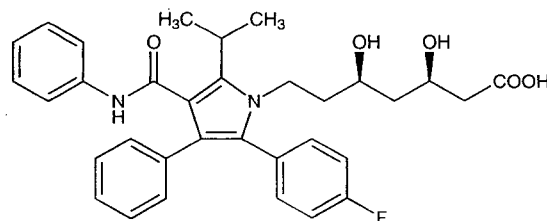
863. Atomoxetine. [83015-26-3] (γ R)-*N*-Methyl- γ -(2-methylphenoxy)benzenepropanamine; (-)-*N*-methyl-3-(*o*-tolyl-oxy)-3-phenylpropylamine; tomoxetine. C₁₇H₂₁NO; mol wt 255.35. C 79.96%, H 8.29%, N 5.49%, O 6.27%. Norepinephrine reuptake inhibitor. Prepn (stereochem unspec): B. B. Molloy, K. K. Schmiegell, *DE 2500110*; *idem*, *US 4314081* (1975, 1982 both to Lilly). Prepn of (*R*)-form: B. J. Foster, E. R. Lavagnino, *EP 52492* (1982 to Lilly); Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **53**, 4081 (1988). Clinical pharmacokinetics: N. A. Farid *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.* **25**, 296 (1985). Binding study: D. R. Gehlert *et al.*, *J. Neurochem.* **64**, 2792 (1995). Biotransformation by human liver microsomes: B. J. Ring *et al.*, *Drug Metab. Dispos.* **30**, 319 (2002). Evaluation of abuse potential: S. H. Heil *et al.*, *Drug Alcohol Depend.* **67**, 149 (2002). Clinical trial in pediatric ADHD: C. J. Kratochvil *et al.*, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **41**, 776 (2002); and comorbid tic disorders: A. J. Allen *et al.*, *Neurology* **65**, 1941 (2005). Review of clinical pharmacokinetics: J.-M. Sauer *et al.*, *Clin. Pharmacokinet.* **44**, 571-590 (2005).



Hydrochloride. [82248-59-7] LY 139603; Strattera. C₁₇H₂₁NO.HCl; mol wt 291.82. Crystals, mp 166-168° (Foster, Lavagnino). [α]_D²⁵ -38.01°; [α]_D²⁵ -177.26° (c = 1 in methanol). Also reported as white solid from acetonitrile, mp 162-164° (Gao, Sharpless). [α]_D²³ -41.37° (c = 1.02 in methanol); [α]_D²⁵ -40.3° (c = 0.94 in ethanol). Soly in water: 27.8 mg/ml. pKa 10.13.

THERAP CAT: In treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

864. Atorvastatin. [134523-00-5] (β R, δ R)-2-(4-Fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1*H*-pyrrole-1-heptanoic acid. C₃₃H₃₅FN₂O₅; mol wt 558.64. C 70.95%, H 6.31%, F 3.40%, N 5.01%, O 14.32%. HMG-CoA reductase inhibitor. Prepn: B. D. Roth, *EP 409281*; *idem*, *US 5273995* (1991, 1993 both to Warner-Lambert); K. L. Baumann *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **33**, 2283 (1992). Solubility and kinetic studies: A. S. Kearney *et al.*, *Pharm. Res.* **10**, 1461 (1993). LC/MS/MS determ in serum: M. Jemal *et al.*, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **13**, 1003 (1999). Clinical pharmacokinetics: D. D. Cilla, Jr. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **60**, 687 (1996). Review of pharmacology and clinical experience: H. S. Yee, N. T. Fong, *Ann. Pharmacother.* **32**, 1030-1043 (1998); of efficacy in diabetic patients: K. F. Croom, G. L. Plosker, *Drugs* **65**, 137-152 (2005).



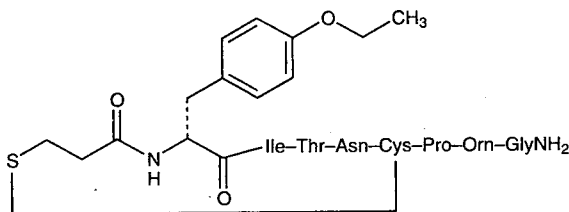
Calcium salt trihydrate. [344423-98-9]; [134523-03-8] (anhydrous). CI-981; Lipitor; Sortis; Torvast; Totalip. $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$; mol wt 1209.39. White to off-white crystalline powder. $[\alpha]_D -7.4^\circ$ ($c = 1$ in DMSO). Freely sol in methanol; slightly sol in ethanol; very slightly sol in acetonitrile, distilled water, phosphate buffer (pH 7.4). Insol in aq solns of pH 4 and below.

Sodium salt. [134523-01-6] $C_{33}H_{34}FN_2NaO_5$. pKa 4.46. Soly in water (30°): 20.4 $\mu\text{g/ml}$ (pH 2.1); 1.23 mg/ml (pH 6.0).

Lactone. [125995-03-1] 5-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide. $C_{33}H_{33}FN_2O_4$; mol wt 540.62. mp 159.2-160.7°. $[\alpha]_D +26.05^\circ$ ($c = 1$ in chloroform).

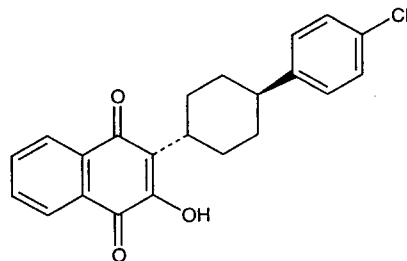
THERAP CAT: Antilipemic.

865. Atosiban. [90779-69-4] 1-(3-Mercaptopropanoic acid)-2-(O-ethyl-D-tyrosine)-4-L-threonine-8-L-ornithineoxytocin; 1-(3-mercaptopropanoic acid)-2-[3-(p-ethoxyphenyl)-D-alanine]-4-L-threonine-8-L-ornithineoxytocin; 1-deamino-2-D-tyr-(OEt)-4-thr-8-orn-oxytocin; antocin; dTVT; ORF-22164; F-314; RWJ-22164; CAP-440; Tractocile. $C_{43}H_{67}N_{11}O_{12}S_2$; mol wt 994.19. C 51.95%, H 6.79%, N 15.50%, O 19.31%, S 6.45%. Oxytocin antagonist. Prepn: P. O. R. Melin, J. A. Trojnar, EP 112809; *eidem*, US 4504469 (1984, 1985 both to Ferring). Mechanism of action: A. Lopez Bernal *et al.*, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **96**, 1108 (1989). Effect on *in vitro* contractility of myometrium: V. A. Kinsler *et al.*, *ibid.* **103**, 373 (1996). Clinical pharmacokinetics: T. M. Goodwin *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **173**, 913 (1995). Clinical trial: T. M. Goodwin *et al.*, *ibid.* **170**, 474 (1994).



THERAP CAT: Tocolytic.

866. Atovaquone. [95233-18-4] 2-[trans-4-(4-Chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthalenedione; trans-2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone; 566C80; BW-566C; BW-566C-80; Mepron; Wellvone. $C_{22}H_{19}ClO_3$; mol wt 366.84. C 72.03%, H 5.22%, Cl 9.66%, O 13.08%. Hydroxynaphthoquinone derivative that inhibits mitochondrial electron transport. Prepn: A. T. Hudson, A. W. Randall, EP 123238; *eidem*, US 5053432 (1984, 1991 both to Burroughs Wellcome). Antiprotozoal activity, metabolism, and pharmacokinetics: A. T. Hudson *et al.*, *Drugs Exp. Clin. Res.* **17**, 427 (1991). Mechanism of action study: M. Fry, M. Pudney, *Biochem. Pharmacol.* **43**, 1545 (1992). Clinical trial for prevention of pneumocystis pneumonia in AIDS patients: W. M. El-Sadr *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **339**, 1889 (1998).

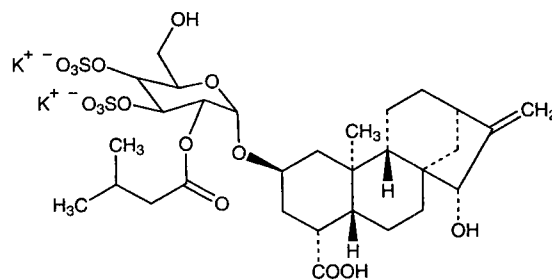


Crystals from acetonitrile, mp 216-219°. Practically insol in water.

THERAP CAT: Antipneumocystic.

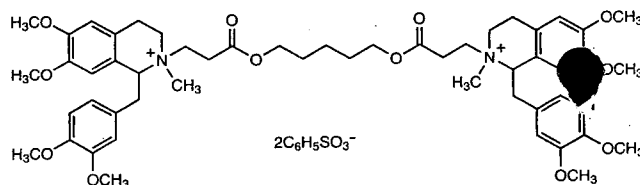
867. Atractyloside. [17754-44-8] (2 β ,4 α ,15 α)-15-Hydroxy-2-[[2-O-(3-methyl-1-oxobutyl)-3,4-di-O-sulfo- β -D-glucopyranosyl]oxy]-19-norkaur-16-en-18-oic acid dipotassium salt; potassium atractylate; atractylin (C_{30} glucoside). $C_{30}H_{44}K_2O_{16}S_2$; mol wt 802.99. C 44.87%, H 5.52%, K 9.74%, O 31.88%, S 7.99%.

Toxic principle isolated from the thistle *Atractylis gummifera* L., *Compositae*: M. Lefranc, *Compt. Rend.* **67**, 954 (1868). Structure and stereochemistry of the aglycone, *atractyligenin*: F. Piozzi *et al.*, *Tetrahedron Suppl.* **8**, 515 (1966); total synthesis of ($\pm$)-form: A. K. Singh *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 6187 (1987). Structure and stereochemistry of atractyloside: *eidem*, *Gazz. Chim. Ital.* **97**, 935 (1967). Toxicity studies: G. Cascio *et al.*, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* **44**, 253 (1968). Review: *Atractyloside: Chemistry, Biochemistry, and Toxicology*, R. Santi, S. Luciani, Eds. (Piccin Medical Books, Padova, Italy, 1978) 136 pp.



Crystals, dec 174°. $[\alpha]_D^{20} -53^\circ$ (water). Highly toxic! Has strychnine-like action; produces convulsion of a hypoglycemic nature: R. Santi, G. Cascio, *C.A.* **50**, 7320i (1956); R. Santi, *C.A.* **52**, 15733c (1958). LD₅₀ i.m. in rats: 431 mg/kg (Cascio).

868. Atracurium Besylate. [64228-81-5] 2,2'-[1,5-Pentanediy]bis[oxy(3-oxo-3,1-propanediyl)]bis[1-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinolinium] dibenzenesulfonate; 2-(2-carboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-veratrylisoquinolinium benzenesulfonate pentamethylene ester; N,N'-dimethyl-N,N'-(4,10-dioxo-3,11-dioxotridecylene)-1,13-bis-tetrahydropapaverinium dibesylate; BW-33A; Wellcome 33-A-74; Tracrium. $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$; mol wt 1243.48. C 62.78%, H 6.65%, N 2.25%, O 23.16%, S 5.16%. Benzylisoquinolinium, competitive neuromuscular blocker. Prepn: J. B. Stenlake *et al.*, DE 2655883; *eidem*, US 4179507 (1977, 1979 both to Burroughs Wellcome). Pharmacology: R. Hughes, D. J. Chapple, *Br. J. Anaesth.* **53**, 31 (1981). Clinical pharmacology: S. J. Basta *et al.*, *Anesth. Analg.* **61**, 723 (1982). Neuromuscular effects in man: R. L. Katz *et al.*, *ibid.* **730**. Metabolic studies: E. A. Neill, D. J. Chapple, *Xenobiotica* **12**, 203 (1982). Pharmacokinetics: S. Ward *et al.*, *Br. J. Anaesth.* **55**, 113 (1983). Use during halothane anesthesia in humans: J. A. Stirt *et al.*, *Anesth. Analg.* **62**, 207 (1983). Symposium on pharmacology, metabolism, and clinical studies: *Br. J. Anaesth.* **55**, Suppl. 1, 1S-139S (1983); on pharmacokinetics and clinical experience: *ibid.* **58**, Suppl. 1, 1S-113S (1986).



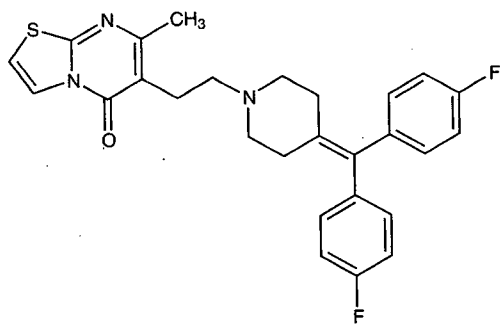
Off-white powder, mp 85-90°. Softens at 60°.

Cisatracurium besylate. [96946-42-8] (1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-[1,5-Pentanediy]bis[oxy(3-oxo-3,1-propanediyl)]bis[1-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinolinium] dibenzenesulfonate; 51W89; Nimbox. Prepn: D. A. Hill, G. L. Turner, WO 9200965 (1992 to Wellcome Found.). Clinical pharmacology: C. A. Lien *et al.*, *Anesthesiology* **82**, 1131 (1995); M. R. Belmont *et al.*, *ibid.* **1139**. White solid.

THERAP CAT: Neuromuscular blocking agent.

THERAP CAT (VET): Neuromuscular blocking agent.

869. Atranorin. [479-20-9] 3-Formyl-2,4-dihydroxy-6-methylbenzoic acid 3-hydroxy-4-(methoxycarbonyl)-2,5-dimethylphenyl ester; atranoric acid. $C_{19}H_{18}O_8$; mol wt 374.34. C 60.96%, H 4.85%, O 34.19%. From a number of lichens. Belongs to the group of lichen acids. Isoln: Paterno, Ogliaorori, *Gazz. Chim. Ital.*

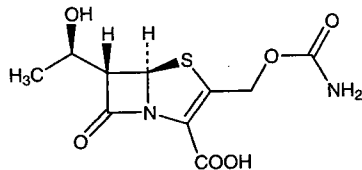


Crystals from acetonitrile, mp 145.5°. LD₅₀ in male, female mice, rats, dogs (mg/kg): 28.2, 28.2, 20.0, 22.2, 24.1, 33.2 i.v.; 626, 993, 956, 515, ~1280, 640-1280 orally (Awouters).

L-Tartrate. [93076-39-2] C₂₇H₂₅F₂N₃OS.C₄H₆O₆. Solid from 2-propanol, mp 198.7°.

THERAP CAT: Anxiolytic; antidepressant.

8236. Ritipenem. [84845-57-8] (5*R*,6*S*)-3-[[[Aminocarbonyloxy]methyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid; (5*R*,6*S*,8*R*)-6α-hydroxyethyl-2-carbamoyloxymethyl-2-penem-3-carboxylic acid; (5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-3-(hydroxymethyl)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, 3-carbamate. C₁₀H₁₂N₂O₆S; mol wt 288.28. C 41.66%, H 4.20%, N 9.72%, O 33.30%, S 11.12%. Prepn: M. Alpegiani *et al.*, **DE 3245270**; M. Foglio *et al.*, **US 4482565** (1983, 1984 both to Carlo Erba). Synthesis: G. Franceschi *et al.*, *J. Antibiot.* **36**, 938 (1983). Total synthesis: W. Cabri *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **34**, 3491 (1993). Toxicity study: M. Brughera *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* **23**, Suppl. C, 129 (1989). Series of articles on synthesis, *in vitro* activity, metabolism: *ibid.*, 1-204 (1989). Clinical pharmacokinetics of acid and ester forms: S. R. Norrby *et al.*, *ibid.* **25**, 371 (1990); A. M. Lovering *et al.*, *ibid.* **29**, 179 (1992). HPLC determin in serum and urine: R. Mendez *et al.*, *J. Chromatogr.* **579**, 115 (1992).

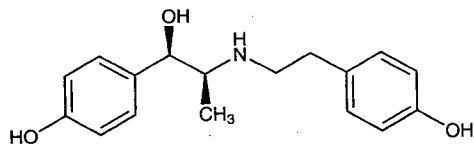


Sodium salt. [84845-58-9] FCE-22101. C₁₀H₁₁N₂NaO₆S; mol wt 310.26. [α]_D²⁰ +140°. uv max (H₂O): 258, 306 nm (ε 4150, 6030). LD₅₀ in male, female mice, male, female rats (mg/kg): 3872, 4393, 2000, 2201 i.v. (Brughera).

Acetoxymethyl ester. [87238-52-6] Ritipenem acoxil; FCE-22891. C₁₃H₁₆N₂O₈S; mol wt 360.34. LD₅₀ in male, female mice, male, female rats (mg/kg): 4363, 6167, >5000, >5000 orally (Brughera).

THERAP CAT: Antibacterial.

8237. Ritodrine. [26652-09-5] (α*S*)-*rel*-4-Hydroxy-α-[(1*R*)-1-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino]ethyl]benzenemethanol; *erythro-p*-hydroxy-α-[1-[(*p*-hydroxyphenyl)amino]ethyl]benzyl alcohol; *N*-[2-(*p*-hydroxyphenyl)ethyl]-*N*-[2-(*p*-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-1-methylethyl]amine; 1-(4-hydroxyphenyl)-2-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]propanol; *N*-(*p*-hydroxyphenylethyl)-4-hydroxynorephedrine. C₁₇H₂₁NO₃; mol wt 287.35. C 71.06%, H 7.37%, N 4.87%, O 16.70%. β₂-Adrenergic agonist. Prepn: **BE 660244** (1965 to N.V. Philips); Claassen *et al.*, **US 3410944** (1968 to No. Am. Philips). Clinical investigations: Coutinho *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **104**, 1053 (1969); Landesman *et al.*, *ibid.* **110**, 111 (1971); Wesseliuss-De Casparis *et al.*, *Br. Med. J.* **3**, 144 (1971). Clinical efficacy in treatment of preterm labor: J. F. Larsen *et al.*, *Obstet. Gynecol.* **67**, 607 (1986).

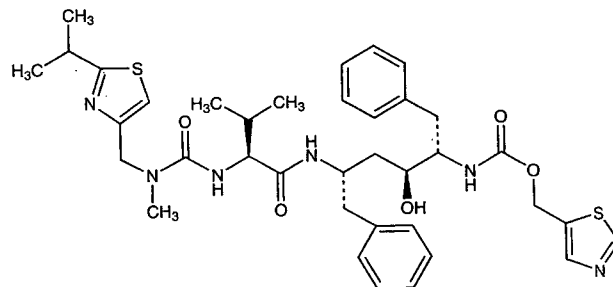


Base. Resinous mass, mp 88-90°.

Hydrochloride. [23239-51-2] DU-21220; Miolene; Prempar; Pre-Par; Utemerin; Utopar; Yutopar. C₁₇H₂₁NO₃.HCl; mol wt 323.81. mp 193-195° (dec) from ethanol-ether. uv max: 267.5 nm (ε 3310).

THERAP CAT: Tocolytic.

8238. Ritonavir. [155213-67-5] (5*S*,8*S*,10*S*,11*S*)-10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid 5-thiazolylmethyl ester; (2*S*,3*S*,5*S*)-5-[*N*-[*N*-[[*N*-methyl-*N*-(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]amino]carbonyl]valinyl]amino]-2-[*N*-[(5-thiazolyl)methoxycarbonyl]amino]-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexane; A-84538; Abbott 84538; ABT-538; Norvir. C₃₇H₄₈N₆O₅S₂; mol wt 720.94. C 61.64%, H 6.71%, N 11.66%, O 11.10%, S 8.90%. Peptidomimetic HIV-1 protease inhibitor. Prepn: D. J. Kempf *et al.*, **WO 9414436**; *idem*, **US 5541206** (1994, 1996 both to Abbott). Antiretroviral spectrum, pharmacokinetics: *idem et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 2484 (1995). Structural model for drug resistance: M. Markowitz *et al.*, *J. Virol.* **69**, 701 (1995). HPLC determin in biological fluids: R. M. W. Hoetelmans *et al.*, *J. Chromatogr. B* **705**, 119 (1998). Review of clinical experience: A. P. Lea, D. Faulds, *Drugs* **52**, 541-546 (1996). Clinical trial with nucleoside analogs in HIV-infected children: S. A. Nachman *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* **283**, 492 (2000). Clinical trial with lopinavir, *q.v.*, in HIV infection: S. Walmsley *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **346**, 2039 (2002).

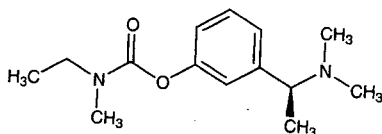


THERAP CAT: Antiviral.

8239. Rituximab. [174722-31-7] Anti-(human CD20 antigen) immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal IDEC-C2B8 γ₁-chain) disulfide with human-mouse monoclonal IDEC-C2B8 κ-chain, dimer; IDEC-C2B8; Mabthera; Rituxan. Genetically engineered chimeric murine-human monoclonal antibody directed against the CD20 antigen found on normal and malignant B lymphocyte surfaces. Contains murine light and heavy-chain variable regions and γ₁ heavy-chain and κ light chain human constant regions. Composed of 2 heavy chains of 451 amino acids and 2 light chains of 213 amino acids; approx mol wt 145 kD. Prepn: D. R. Anderson *et al.*, **WO 9411026**; *idem*, **US 5763137** (1994, 1998 both to IDEC); M. E. Reff *et al.*, *Blood* **83**, 435 (1994). HPLC determin of product purity: K. G. Moorhouse *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **16**, 593 (1997). Clinical pharmacokinetics: N. L. Berinstein *et al.*, *Ann. Oncol.* **9**, 995 (1998). Clinical trial in lymphoma: P. McLaughlin *et al.*, *J. Clin. Oncol.* **16**, 2825 (1998); in combination with CHOP chemotherapy: M. S. Czuczman *et al.*, *ibid.* **17**, 268 (1999). Review of clinical studies: C. A. White, *Cancer Biother. Radiopharm.* **14**, 241-250 (1999); and pharmacology: S. V. Onrust *et al.*, *Drugs* **58**, 79-88 (1999). Clinical evaluation in hematologic autoimmune diseases: F. Zaja *et al.*, *Haematologica* **87**, 189 (2002).

THERAP CAT: Antineoplastic.

8240. Rivastigmine. [123441-03-2] Ethylmethylcarbamate 3-[(1*S*)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester; (5*S*)-*N*-ethyl-3-[(1-dimethylamino)ethyl]-*N*-methylphenylcarbamate. C₁₄H₂₂N₂O₂; mol wt 250.34. C 67.17%, H 8.86%, N 11.19%, O 12.78%. Brain selective acetylcholinesterase inhibitor. Prepn: A. Enz, **DE 3805744**; *idem*, **US 5602176** (1988, 1997 both to Sandoz); and activity: R. Amstutz *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **73**, 739 (1990). Pharmacology: A. Enz *et al.*, *Prog. Brain Res.* **98**, 431 (1993). Clinical trial in Alzheimer's disease: M. Rösler *et al.*, *Br. Med. J.* **318**, 633 (1999).

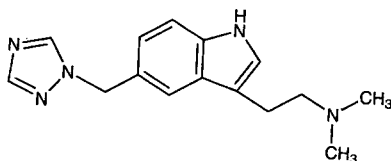


$[\alpha]_D^{20} -32.1^\circ$ ($c = 5$ in ethanol).

Hydrogen tartrate. [129101-54-8] ENA-713; SDZ-ENA-713; SDZ-212-713; Exelon. $C_{14}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_6$; mol wt 400.42. Crystals from ethanol, mp 123-125°. $[\alpha]_D^{20} +4.7^\circ$ ($c = 5$ in ethanol).

THERAP CAT: Nootropic.

8241. Rizatriptan. [144034-80-0] *N,N*-Dimethyl-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1*H*-indole-3-ethanamine; 3-[2-(dimethylaminoethyl)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)indole]; *N,N*-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1*H*-indol-3-yl]ethylamine. $C_{15}H_{19}N_5$; mol wt 269.34. C 66.89%, H 7.11%, N 26.00%. Selective serotonin 5-HT_{1D} receptor agonist; structurally derived from tryptamine. Prepn: R. Baker *et al.*, EP 497512; *idem*, US 5298520 (1992, 1994 both to Merck Sharp & Dohme); and binding characteristics: L. J. Street *et al.*, *J. Med. Chem.* 38, 1799 (1995). Synthesis: C. Chen *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 35, 6981 (1994). Clinical pharmacokinetics: H. Cheng *et al.*, *Biopharm. Drug Dispos.* 17, 17 (1996). LC-MS determ in plasma: D. A. McLoughlin *et al.*, *J. Chromatogr. A* 726, 115 (1996). Comparative clinical trial in treatment of migraine: J. U. Adelman *et al.*, *Neurology* 57, 1377 (2001). Review of pharmacology and therapeutic efficacy: K. Wellington, G. L. Plosker, *Drugs* 62, 1539-1574 (2002).

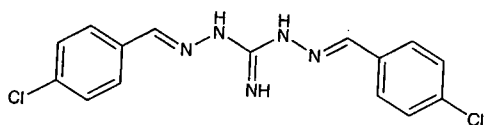


mp 120-121°.

Benzoate. [145202-66-0] MK-0462; MK-462; Maxalt. $C_{15}H_{19}N_5 \cdot C_6H_5COOH$; mol wt 391.47. mp 178-180°.

THERAP CAT: Antimigraine.

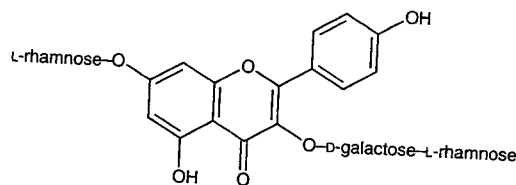
8242. Robenidine. [25875-51-8] Bis[(4-chlorophenyl)methylene]carbonimidic dihydrazide; 1,3-bis[(*p*-chlorobenzylidene)-amino]guanidine. $C_{15}H_{13}Cl_2N_5$; mol wt 334.20. C 53.91%, H 3.92%, Cl 21.22%, N 20.96%. Prepn: Tomcufcik, DE 1933112 (1970 to Am. Cyanamid), C.A. 72, 90113c (1970). Activity studies: Kantor *et al.*, *Science* 168, 373 (1970); Wong *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46, 621 (1972). Metabolism: Zulalian *et al.*, 163rd Am. Chem. Soc. Meeting (Boston, April 1972) *Abstracts of Papers*, PEST 12, 13. Animal studies: Millard, *Res. Vet. Sci.* 11, 394 (1970); Joyner, Norton, *ibid.* 13, 279 (1972).



Hydrochloride. [25875-50-7] Robenzidene; Cycostat; Robenz. $C_{15}H_{13}Cl_2N_5 \cdot HCl$; mol wt 370.66. Crystals from ethanol, mp 289-290°.

THERAP CAT (VET): Coccidiostat.

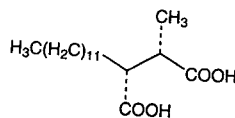
8243. Robinin. [301-19-9] 3-[[6-*O*-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-galactopyranosyl]oxy]-7-[[6-deoxy- α -L-mannopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4*H*-1-benzopyran-4-one; kaempferol 3-robinoside 7-rhamnoside. $C_{33}H_{40}O_{19}$; mol wt 740.66. C 53.51%, H 5.44%, O 41.04%. Dimorphic flavanoid isolated from the leaves and flowers of *Robinia pseudoacacia* L., *Leguminosae*: C. Zwenger, F. Dronke, *Ann. suppl.* 1, 257 (1861); C. Sando, *J. Biol. Chem.* 94, 675 (1932). Structure: Zemplén, Bognár, *Ber.* 74B, 1783 (1941). Total synthesis and structure: L. Farkas *et al.*, *Phytochemistry* 15, 215 (1976).



β -Form. Yellow crystals, mp 250-254° (Farkas); also reported as straw-yellow needles from alc, mp 249-250° (Sando). uv max (ethanol): 352, 368 nm ($\log \epsilon$ 4.14, 4.18). Jurd, Horowitz, *J. Org. Chem.* 22, 1619 (1957). Sol in hot water, hot alc; practically insol in ether. On hydrolysis yields kaempferol, *q.v.*

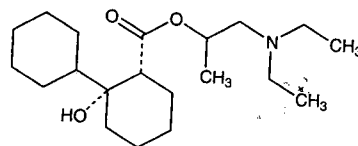
α -Form. Obtained by crystallization from water and dehydrating, mp 195-197° (Sando). Also reported as hydrate, yellow needles from aq methanol, mp 196-199° (Farkas).

8244. Roccellic Acid. [29838-46-8] (2*R*,3*S*)-2-Dodecyl-3-methylbutanedioic acid; (2*R*,3*S*)-2-dodecyl-3-methylsuccinic acid; *d*- α -dodecyl- β -methylsuccinic acid; *d*- α -methyl- α' -dodecylsuccinic acid. $C_{17}H_{32}O_4$; mol wt 300.43. C 67.96%, H 10.74%, O 21.30%. Occurs in lichens. Isoln from *Lecanora sordida* (Pers.) Th. Fries, *Parmeliaceae*: Hesse, *J. Prakt. Chem.* 58, 497 (1898); Kennedy *et al.*, *Sci. Proc. R. Dublin Soc.* 21, 557 (1937); from *Rocella montagnei*, *Gravillaceae*: Subbaraya, Seshadri, *Proc. Indian Acad. Sci.* 12A, 466 (1940); from *Crocynia membranacea* (Dicks.) Zahlbr., *Chrysotrichaceae*: Akermark *et al.*, *Acta Chem. Scand.* 13, 1855 (1959). Structure: Kennedy *et al.*, *loc. cit.* Absolute configuration: Akermark, *Acta Chem. Scand.* 16, 599 (1962).



Rectangular rods from acetone, mp 132-133°. $[\alpha]_D^{20} +18^\circ$ ($c = 1.84$ in ethanol). Practically insol in water. Freely sol in alcohol, ether; sol in aq sodium bicarbonate solns. Forms a water-sol sodium salt.

8245. Rociverine. [53716-44-2] 1-Hydroxy[1,1'-bicyclohexyl]-2-carboxylic acid 2-(diethylamino)-1-methylethyl ester; 2-(diethylamino)-1-methylethyl *cis*-1-hydroxy[bicyclohexyl]-2-carboxylate; LG-30158; Rilaten. $C_{20}H_{37}NO_3$; mol wt 339.51. C 70.75%, H 10.98%, N 4.13%, O 14.14%. Spasmolytic agent with balanced neurotropic and myotropic properties. Prepn: L. Turbanti, ZA 6705649 C.A. 70, 47117d (1969) and US 3700675 (1968, 1972 both to Guidotti). Antispasmodic activity *in vitro* and *in vivo*: G. Toson *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 28, 1130 (1978). Effect in cystitis or bladder spasm: A. Manganelli, *Farmaco Ed. Prat.* 34, 384 (1979). Clinical studies: M. Petrillo *et al.*, *Curr. Med. Res. Opin.* 7, 73 (1980); R. Assisi, S. deStefano, *Acta Ther.* 6, 353 (1980); F. Marsala, *Minerva Med.* 73, 2179 (1982).

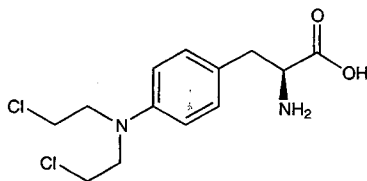


Oil, bp_{0.1} 148-150°. n_D^{20} 1.4820. Sol in alc, ether, chloroform, benzene, dil mineral acids. Insol in water.

THERAP CAT: Antispasmodic.

8246. Rocuronium. [143558-00-3] 1-[(2*β*,3*α*,5*α*,16*β*,17*β*)-17-(Acetyloxy)-3-hydroxy-2-(4-morpholinyl)androstane-16-yl]-1-(2-propenyl)pyrrolidinium; 1-allyl-1-(3*α*,17*β*-dihydroxy-2*β*-morpholino-5*α*-androstane-16-yl)pyrrolidinium 17-acetate. $[C_{32}H_{53}N_2O_4]^+$. Aminosteroid, competitive neuromuscular blocker. Prepn: D. S. Savage *et al.*, EP 287150; T. Sleight *et al.*, US 4894369 (1988, 1990 both to Akzo). Pharmacology: A. W. Muir *et al.*, *Br. J. Anaesth.* 63, 400 (1989); K. Khuenl-Brady *et al.*, *Anesthesiology* 72, 669 (1990). Clinical pharmacodynamics: T. J. Quill *et al.*, *Anesth. Analg.* 72, 203 (1991); and pharmacokinetics

phenylalanine mustard; alanine nitrogen mustard; L-PAM; melfalan; L-sarcosine; NSC-8806; CB-3025; Alkeran; Sarcoclorin. $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$; mol wt 305.20. C 51.16%, H 5.94%, Cl 23.23%, N 9.18%, O 10.48%. Syntheses: Bergel, Stock, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2409; **1955**, 1223; *eidem*, **US 3032584**; **US 3032585** (both 1962 to NRDC); Larionov, *Lancet* **2**, 169 (1955). Toxicity: W. C. J. Ross, *Biochem. Pharmacol.* **13**, 969 (1964). Neurotoxicity study: M. G. Donelli *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.* **18**, 760 (1966). Mutation study: J. McCann *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72**, 5135 (1975). Biliary excretion in rats: K. H. Byington *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* **29**, 2518 (1980). Review of carcinogenicity studies: *IARC Monographs* **9**, 167-180 (1975). Review: R. L. Furner, R. K. Brown, *Cancer Treat. Rep.* **64**, 559-574 (1980).



Needles from methanol (monosolvate), mp 182-183° (dec). $[\alpha]_D^{25} +7.5^\circ$ ($c = 1.33$ in 1.0N HCl); $[\alpha]_D^{22} -31.5^\circ$ ($c = 0.67$ in methanol). Soluble in ethanol, propylene glycol. Practically insol in water. LD_{50} i.p. in rats: 14.7 μ mol/kg (Ross).

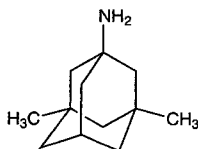
D-Form. D-Sarcosine; medphalan; CB-3026; NSC-35051. Needles from methanol (monosolvate), mp 181.5-182° (dec). $[\alpha]_D^{21} -7.5^\circ$ ($c = 1.26$ in 1.0N HCl).

DL-Form. Merphalan; sarcosine. Tiny needles from methanol, mp 180-181°.

Caution: This substance is listed as a known human carcinogen: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-164.

THERAP CAT: Antineoplastic.

5829. Memantine. [19982-08-2] 3,5-Dimethyltricyclo-[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-amine; 3,5-dimethyl-1-adamantanamine; 1-amino-3,5-dimethyladamantane; DMAA; D-145. $C_{12}H_{21}N$; mol wt 179.30. C 80.38%, H 11.81%, N 7.81%. NMDA-receptor antagonist; deriv of adamantane, *q.v.* Prepn of the hydrochloride: K. Gerzon *et al.*, *J. Med. Chem.* **6**, 760 (1963); of the free base and hydrochloride: J. Mills, E. Krumkalns, **US 3391142** (1968 to Lilly). Series of articles on pharmacology and metabolism: *Arzneim.-Forsch.* **27**, 1471-1489 (1977); on neuropharmacology and clinical efficacy: *ibid.* **32**, 1236-1276 (1982). Pharmacodynamics and pharmacokinetics: W. Wesemann *et al.*, *ibid.* **33**, 1122 (1983). NMDA-receptor binding study: J. Kornhuber *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **166**, 589 (1989); and neuroprotective properties: *idem et al.*, *J. Neural Transm.* **43**, Suppl., 91 (1994). Clinical studies as antispasmodic: H. Rohde, *Fortschr. Med.* **100**, 2023 (1982); in senile dementia: R. Görtelmeyer, H. Erbler, *Arzneim.-Forsch.* **42**, 904 (1992). Review of clinical experience in neurodegenerative disorders: K. K. Jain, *Expert. Opin. Invest. Drugs* **9**, 1397-1406 (2000).



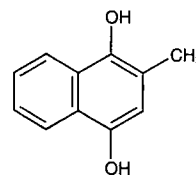
Oil, n_D^{25} 1.4941.

Hydrochloride. [41100-52-1] Akatinol; Auxura; Ebixa; Namenda. $C_{12}H_{21}N.HCl$; mol wt 215.76. Fine white to off-white powder. Crystals from alcohol/ether, mp 258° (Mills, Krumkalns); also reported as mp 290-295° (Gerzon). Sol in water.

THERAP CAT: Neuroprotective; antispasmodic; antiparkinsonian.

5830. Menadiol. [481-85-6] 2-Methyl-1,4-naphthalenediol; 2-methyl-1,4-naphthohydroquinone; 2-methyl-1,4-naphthoquinol; dihydrovitamin K₃. $C_{11}H_{10}O_2$; mol wt 174.20. C 75.84%, H 5.79%, O 18.37%. Synthetic naphthoquinol derivative having physiological properties of Vitamin K, *q.v.*; starting material for prep of menaquinones, *q.v.* Prepn: K. Fries, W. Lohmann, *Ber.* **54**, 2912 (1921); D. W. MacCorquodale *et al.*, *J. Biol. Chem.* **131**,

357 (1939); C. D. Snyder, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 8046 (1974). Crystal structure: J. Gaultier, C. Hauw, *Acta Crystallogr.* **25B**, 51 (1969). Bioactivity and tissue distribution: M. J. Thierry, J. W. Suttie, *J. Nutr.* **97**, 512 (1969).



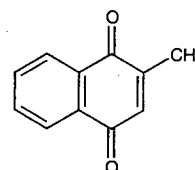
White needles from dil alc, mp 168-170° (MacCorquodale); also reported as mp 181° (Gaultier, Hauw). Slightly sol in benzene, chloroform; easily sol in acetone, alcohol.

Diacetate. [573-20-6] 1,4-Diacetoxy-2-methylnaphthalene; acetomenaphthone; vitamin K₄; Kapilin; Prokayvit Oral; Vitavel K. $C_{15}H_{14}O_4$; mol wt 258.27. Prepn: Sah *et al.*, *Ber.* **73**, 762 (1940); *Rec. Trav. Chim.* **59**, 461 (1940). Crystals, mp 112-114°. Practically insol in water. Slightly sol in cold alc; sol in 3.3 parts boiling alc, in acetic acid.

Sodium diphosphate. [131-13-5] 2-Methyl-1,4-naphthalenediol diphosphoric acid ester tetrasodium salt; Kappadione; Synkavit; Synkayvite. $C_{11}H_8Na_4O_8P_2$; mol wt 422.08. Prepn: Fieser, Fry, *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 228 (1940). Prep as the hexahydrate, white to pinkish powder. Salty taste. Very sol in water. Practically insol in methanol, ethanol, ether, acetone.

THERAP CAT: Vitamin (prothrombogenic).

5831. Menadione. [58-27-5] 2-Methyl-1,4-naphthalenedione; 2-methyl-1,4-naphthoquinone; menaphthone; vitamin K₂₍₀₎; vitamin K₃; Kappaxin; Kayquinone; Thyloquinone. $C_{11}H_8O_2$; mol wt 172.18. C 76.73%, H 4.68%, O 18.58%. Synthetic naphthoquinone derivative having physiologic properties of vitamin K, *q.v.* Prepn: Fieser, *J. Biol. Chem.* **133**, 391 (1940). Toxicity study: Molitor, Robinson, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **43**, 725 (1940). Alkylated *in vivo* to the bioactive metabolite, menaquinone-4, *q.v.*: C. Martius, H. O. Esser, *Biochem. Z.* **331**, 1 (1958). Metabolism and tissue distribution: W. V. Taggart, J. T. Matschiner, *Biochemistry* **8**, 1141 (1969). Improved synthesis: W. Adam *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **33**, 2475 (1994).



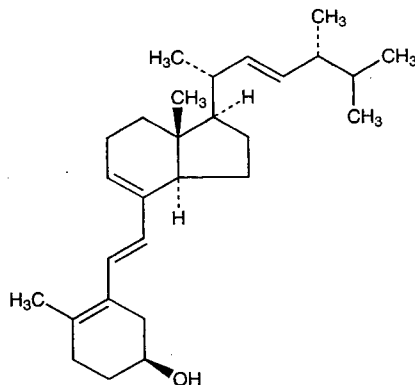
Bright yellow crystals. Very faint acrid odor. mp 105-107°. Stable in air; dec by sunlight. Insol in water. One gram dissolves in about 60 ml alcohol, in 10 ml benzene, in 50 ml vegetable oils; moderately sol in chloroform, carbon tetrachloride. The alcoholic soln is neutral to litmus. Solutions may be heated to 120° without dec. Destroyed by alkalis and reducing agents. *Keep protected from light.* LD_{50} orally in mice: ~0.5 g/kg (Molitor, Robinson).

Sodium bisulfite. [130-37-0]; [6147-37-1] (trihydrate). 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-1,4-dioxo-2-naphthalenesulfonic acid sodium salt; Hykinone; Klotogen; K-Thrombin. $C_{11}H_9NaO_5S$; mol wt 276.24. Prepn: Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2049 (1941). Structure: Carmack *et al.*, *ibid.* **72**, 844 (1950). Occurs as the trihydrate. White, hygroscopic crystals. Discolors and may turn purple under the influence of light. One gram dissolves in ~2 ml water. Slightly sol in alcohol. Almost insol in ether, benzene.

Dimethylpyrimidinol bisulfite. [14451-99-1] Hetrazeen. $C_{17}H_{18}N_2O_6S$; mol wt 378.40. Prepn: J. B. Nanninga *et al.*, **US 3328169** (1967 to Heterochemical). Efficacy in swine diets: R. W. Seerley *et al.*, *J. Anim. Sci.* **42**, 599 (1976). Cryst powder, mp 215-217°. Soly in water ~1 g/100 ml. Slightly sol in alcohol. Insol in ether, benzene.

THERAP CAT: Vitamin (prothrombogenic).

THERAP CAT (VET): Vitamin (prothrombogenic); antidote to bishydroxycoumarin poisoning, including sweet clover poisoning.

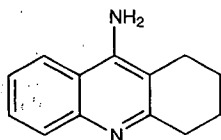


Oil. $[\alpha]_D^{18} -70^\circ$ (24.6 mg in 2 ml petr ether); $[\alpha]_{546}^{18} -86.3^\circ$ (petr ether). uv max: 280 nm. Not pptd by digitonin. Insol in water. Sol in organic solvents, but not in methanol. Very easily oxidized by air.

4-Methyl-3,5-dinitrobenzoate. $C_{36}H_{48}N_2O_6$. Pale yellow crystals, mp 155° .

Dihydro derivative see Dihydrotachysterol.

9024. Tacrine. [321-64-2] 1,2,3,4-Tetrahydro-9-acridine; 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine; 5-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine; 1,2,3,4-tetrahydro-5-aminoacridine. $C_{13}H_{14}N_2$; mol wt 198.26. C 78.75%, H 7.12%, N 14.13%. Centrally active anticholinesterase; cognition enhancer. Prepn: Braun *et al.*, *Ber.* **64**, 227 (1931); Albert, Gledhill, *J. Soc. Chem. Ind.* **64**, 169T (1945); Petrow, *J. Chem. Soc.* **1947**, 634; J. A. Moore, L. D. Kornreich, *Tetrahedron Lett.* **4**, 1277 (1963). Pharmacology and toxicity: S. Gershon, F. H. Shaw, *J. Pharm. Pharmacol.* **10**, 638 (1958). Enzyme inhibiting activity: P. N. Kaul, *ibid.* **14**, 243 (1962). Neuropharmacology: B. Drukarch *et al.*, *Life Sci.* **42**, 1011 (1988). Spectrofluorimetric determ in serum: I. Aparico *et al.*, *Analyst* **123**, 1575 (1998). Clinical trial in severe Alzheimer's disease: W. K. Summers *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **315**, 1241 (1986). See also: *ibid.* **316**, 1603-1606. Clinical evaluation of reduced mortality in dementia: B. R. Ott, K. L. Lapane, *J. Am. Geriatr. Soc.* **50**, 35 (2002). Review of pharmacology and clinical uses: W. K. Summers *et al.*, *Clin. Toxicol.* **16**, 269-281 (1980); of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease: N. Qizilbash *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* **280**, 1777-1782 (1998).



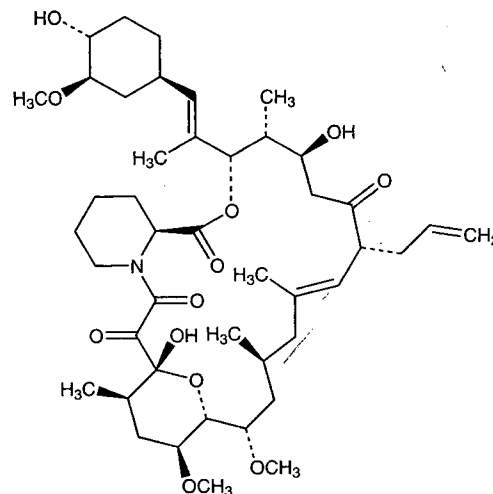
Octahedra from very dil alc, mp $183-184^\circ$.

Hydrochloride. [1684-40-8] Cognex; THA. $C_{13}H_{14}N_2 \cdot HCl$; mol wt 234.72. Yellow needles from concd hydrochloric acid, mp $283-284^\circ$. Bitter taste. Sol in water. pH of 1.5% soln: 4.5-6. uv max (acetate buffer, pH 1-7): 242 nm. Emission max: 362 nm.

THERAP CAT: Nootropic. Antidote to curare. Respiratory stimulant.

9025. Tacrolimus. [104987-11-3] (3S,4R,5S,8R,9E,12S,14S,15R,16S,18R,19R,26aS)-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-Hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[(1E)-2-[(1R,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazacyclotricosine-1,7,20,21(4H,23H)-tetrone; 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetraone. $C_{44}H_{69}NO_{12}$; mol wt 804.02. C 65.73%, H 8.65%, N 1.74%, O 23.88%. Macrolide isolated from *Streptomyces tsukubaensis* no. 9993: M. Okuhara *et al.*, *EP* **184162** (1986 to Fujisawa); and

characterization: T. Kino *et al.*, *J. Antibiot.* **40**, 1249 (1987). Structure determ: H. Tanaka *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 5031 (1987). Total synthesis of (-)-form: T. K. Jones *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 1157 (1989). *In vitro* immunosuppressant activity in comparison with cyclosporin, *q.v.*: T. Kino *et al.*, *J. Antibiot.* **40**, 1256 (1987). Toxicology: K. Ohara *et al.*, *Transplant. Proc.* **22**, 83 (1990). Symposium on pharmacology and clinical trials: *ibid.* **23**, 2709-3376 (1991). Review of mechanism of action: G. Wiederrecht *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **696**, 9-19 (1993); of clinical trials in comparison with cyclosporin in renal transplantation: G. A. Knoll, R. C. Bell, *Br. Med. J.* **318**, 1104-1107 (1999). Review of use in dermatoses: A. K. Gupta *et al.*, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **16**, 100-114 (2002).

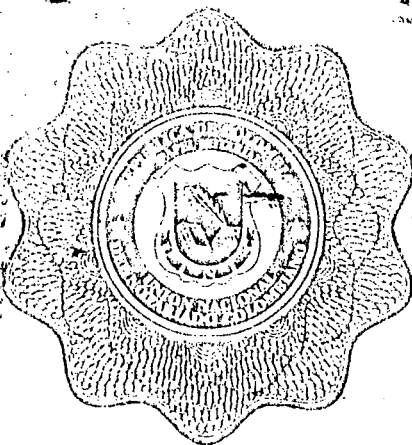


Monohydrate. [109581-93-3] FK-506; FR-900506; Prograf. Protopic. $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$. Colorless prisms from acetonitrile mp $127-129^\circ$. $[\alpha]_D^{23} -84.4^\circ$ ($c = 1.02$ in chloroform). Sol in methanol, ethanol, acetone, ethyl acetate, chloroform, diethyl ether; sparingly sol in hexane, petroleum ether. Insol in water. LD₅₀ i.p. in mice: >200 mg/kg (Kino). LD₅₀ in male, female rats (mg/kg): 57.0, 23.6 i.v.; 134, 194 orally (Ohara).

THERAP CAT: Immunosuppressant.

9026. Tacryl®. Acrylic fiber of a specific multichain type. The structure could be described as a spider molecule with up to six long straight linear legs which can orient independently and build up a fibrous structure. The molecular structure is built up by a controlled cross-linking process, so that Tacryl is like wool as it has a specific chain molecular interlinking which contributes to its mechanical and elastic properties. Synthesis of multichain polymers: Schaeffgen, Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2709 (1948). Tacryl has a higher shear modulus and a higher strength than linear acrylics with the same degrees of orientation. It undergoes very slow hydrolysis under hot acid aq conditions, and is very resistant to dry and wet heat (neutral conditions): Sundén, *Tappi* **41**, 173A (1958).

9027. Tadalafil. [171596-29-5] (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methylpyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione; (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione; GF-196960; IC-351; Cialis. $C_{22}H_{19}N_3O_4$; mol wt 389.40. C 67.86%, H 4.92%, N 10.79%, O 16.43%. Selective type 5 cGMP phosphodiesterase (PDE-5) inhibitor. Prepn: A. C. Daugan, *WO* **9519978** (1995 to Glaxo); *idem* *US* **5859006** (1999 to ICOS); and PDE-5 inhibition: *idem et al.*, *J. Med. Chem.* **46**, 4525, 4533 (2003). HPLC determ in plasma: C. L. Cheng, C.-H. Chou, *J. Chromatogr. B* **822**, 278 (2005). Clinical pharmacokinetics: S. T. Forgue *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **61**, 280 (2005). Clinical trial in erectile dysfunction: G. B. Brock *et al.*, *J. Urol.* **168**, 1332 (2002); in comparison with sildenafil: I. Eardley *et al.*, *BJU Int.* **96**, 1323 (2005). Review of pharmacology and clinical experience: H. Porst, *Int. J. Impotence Res.* **14**, Suppl



AA 8569987

00419

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DEL
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
ESCRITURA PUBLICA N°. 2182
- - DOS MIL CIENTO OCHENTA Y DOS - -
FECHA DE OTORGAMIENTO: VEINTITRES (23),

DE AGOSTO - - - - -
DEL DOS MIL DOS (2002). - - - - -
ACTOS: PODER GENERAL. - - - - -
OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A. SOCIEDAD DEBIDAMENTE
REPRESENTADA POR JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ. - - - - -
A: TITO NOE PARRA MURILLO. - - - - -
EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ NOTARIA TREINTA Y TRES
(33), DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA
QUE SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS: - - - - -
COMPARECIERON: JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula
de ciudadanía número 17.125.100 de Bogotá, y
manifestó: - - - - -
PRIMERO. Que obra en su carácter de Representante
de LAFRANCOL S.A.,
que es una sociedad comercial organizada y existente conforme a
las leyes colombianas, con domicilio y sede
principal en Cali, constituida mediante escritura
número mil cuatrocientos treinta y cuatro
de la Notaria Cuarta (4ª) de Cali del
veinte y nueve (29) de septiembre de mil novecientos
cincuenta y ocho (1958), 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

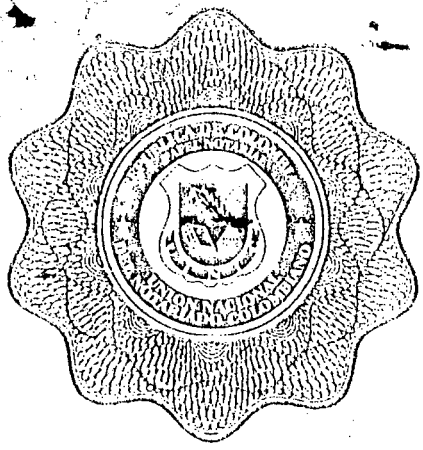
NOTARIA TREINTA Y TRES
BOGOTA D.C.
El suscrito Notario 33 (m)
de Bogotá, deja constan-
cia que el documento
coincide con copia que
ha sido presentada.
Bogotá D.C. 18 MAR 2011



instrumento, concede PODER GENERAL, amplio y suficiente a TITO NOE PARRA MURILLO, mayor de edad, soltero, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.579.680 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la T.P. No. 71168 del C.S.J., domiciliado en Bogotá D.C., República de Colombia, con dirección en Diagonal 107 # 36 - 45 de la misma ciudad, como su representante con poder general amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de LAFRANCOL S.A., a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contenciosos - administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: - - - - -

- a) En cuanto a marcas, lemas, enseñas comerciales, depósito de nombres comerciales, diseños industriales y modelos de utilidad, patentes de invención y derechos de autor para que solicite su registro o depósito, lleve los procesos respectivos hasta su culminación, haga solicitudes, solicite traspasos, cesiones, modificaciones o correcciones, solicite prórrogas, preste caución, solicite renovaciones, inscriba afectaciones, acuerdo comercialización y licencias de uso, desista de solicitudes, presente derechos de petición, responda cualquier requerimiento o auto, presente recursos, presente demandas, intervenga en procesos administrativos y jurisdiccionales, asista audiencias, presente

AA 8569988



y solicite pruebas, conteste demandas, proteja en general los derechos y prioridades, formule observaciones, presente acciones de oposición, de cancelación,

de nulidad, de medidas cautelares, y en general intervenga en procesos civiles, penales, administrativos o contenciosos - administrativos relacionados con estos derechos u otros de similar naturaleza, que promueva LAFRANCOL S.A., o se promuevan contra esta;- - - - -

b) Para 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. y normas pertinentes del Código Contencioso Administrativo, pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir,

NOTARIA TREINTA Y TRES

BOGOTA Cancelar; recibir, renunciar y ratificar los

El suscrito Notario 33 (E) de Bogotá, deja constancia que este documento coincide con copia que ha sido presentada en Bogotá D.C.

actos de agentes officiosos, de todos los asuntos antes mencionados que se deban tramitar, ante la Superintendencia de Industria Comercio, los Tribunales Contencioso

Administrativos, Consejo de Estado, y Jurisdicción penal, civil o comercial. - - - - -

Manifiesto que de la veracidad de las declaraciones y autenticidad de los documentos anexos en éste instrumento público sólo responde la parte compareciente. - - - - -

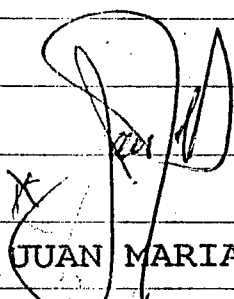
OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente



NOTARIA
BOGOTA D.C.
GONZALO E. QUINTANA

instrumento Público por el compareciente y
advertido de la formalidad de su contenido, dentro
del término legal, lo halló conforme con sus
intenciones y lo aprobó en todas sus partes y firmó
junto con la Suscrita Notaria quien da fe y lo
autoriza. - - - - - Se utilizaron las
hojas de papel Notarial Números. AA 8569987, 8569988.

DERECHOS NOTARIALES: \$46.800.00 SEGUN
RESOLUCION 4188 DEL 28 DE DICIEMBRE DEL 2001.

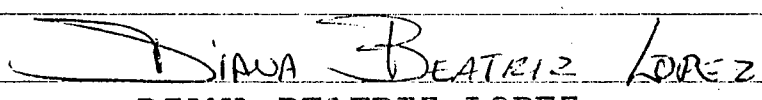

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C. N°.

TEL. N°.

LAFRANCOL S.A.

NIT. -


DIANA BEATRIZ LOPEZ


NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.

Recebo de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1976 en 02

c/c. Interesado

DERECHOS: Dcto. 1772/79
Notaria de Bogotá D. C. 20 ENE. 2004

REPUBLICA DE COLOMBIA

33 ★

DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION
EL SUSCRITO SECRETARIO DE LACAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICA

NOMBRE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
SIGLA : LAFRANCOL S.A.
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL : ---K 1 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---K 1 46 84
CIUDAD: CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTUBRE DE 1958
DIRECCION ELECTRONICA : lafrancolsa@lafrancol.co
DIRECCION WEB : www.lafrancol.com
AFILIADO

CERTIFICA

NIT : 890301463-8

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1958 NOTARIA CUARTA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DE 1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX , SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 3672 DEL 24 DE AGOSTO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 27 DE AGOSTO DE 2009 BAJO EL NRO. 9876 DEL LIBRO IX , CAMBIO SU NOMBRE DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. . POR EL DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. SIGLA: LAFRANCOL S.A. .

CERTIFICA

REFORMAS DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.INS	LIBRO
E.P. 1104	30/06/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	07/07/1959	19467	
E.P. 2309	26/12/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	29/12/1959	20089	
E.P. 1725	24/07/1962	NOTARIA CUARTA DE CALI	26/07/1962	24528	
E.P. 1824	31/07/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/08/1963	26360	
E.P. 2422	25/10/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/10/1963	26717	
E.P. 1720	16/09/1964	NOTARIA CUARTA DE CALI	22/09/1964	28406	
E.P. 101	31/01/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	01/02/1966	31039	
E.P. 552	21/03/1968	NOTARIA CUARTA DE CALI	01/04/1968	35711	
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI	16/01/1973	2975	IX
E.P. 1956	30/05/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI	13/06/1973	4337	IX
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1973	5994	IX
E.P. 5579	12/11/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1973	5995	IX
E.P. 4406	30/09/1974	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1974	10887	IX
E.P. 192	03/02/1978	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/02/1978	25355	IX
E.P. 3479	07/09/1979	NOTARIA CUARTA DE CALI	19/09/1979	34204	IX
E.P. 4274	12/12/1984	NOTARIA NOVENA DE CALI	19/12/1984	73088	IX
E.P. 1155	21/05/1985	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	03/06/1985	76917	IX
E.P. 1553	20/06/1986	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	08/07/1986	85997	IX
E.P. 1458	09/06/1987	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	24/12/1987	3508	IX
E.P. 7222	14/12/1988	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/12/1988	13847	IX
E.P. 4530	04/09/1989	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/09/1989	21508	IX
E.P. 3865	02/08/1990	NOTARIA TERCERA DE CALI	13/08/1990	31708	IX
E.P. 8305	13/12/1995	NOTARIA TERCERA DE CALI	23/01/1996	557	IX
E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/11/1999	7911	IX
E.P. 6.004	02/12/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	14/12/2004	13371	IX
E.P. 6241	27/12/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/01/2007	625	IX
E.P. 389	07/02/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/02/2008	1880	IX
E.P. 1907	11/05/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/05/2009	5950	IX

E.P. 3672	24/08/2009 NOTARIA TERCERA DE CALI	27/08/2009 9876	IX
ACT 116	04/03/2010 ASAMBLEA GRAL ORDINARIA	11/05/2010 5470	IX
E.P. 4421	21/10/2010 NOTARIA TERCERA DE CALI	26/10/2010 12622	IX

CERTIFICA

QUE POR ACTA NRO. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010 ASAMBLEA GRAL ORDINARIA, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 11 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NRO. 5470 DE LIBRO IX, SE TRANSFORMO DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. SIGLA: LAFRANCOL S.A. POR EL DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. SIGLA: LAFRANCOL S.A.S.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2339 DEL 10 DE JUNIO DE 2010 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 15 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NRO. 7070 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO LA RESOLUCION DE LA TRANSFORMACION DE SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA A SOCIEDAD ANONIMA.

CERTIFICA

VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL. LA COMPAÑIA SE CONSTITUYE CON EL OBJETO DE: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMETICOS Y FISIOLÓGICOS REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERIA, DISPOSITIVOS MEDICOS Y AFINES. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. E) IMPORTAR CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERÍA, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y AFINES Y/O PRODUCTOS INTERMEDIOS O A GRANEL. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAÍCES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN O NO LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

CERTIFICA

LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ORGANOS PRINCIPALES: 1) LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) LA JUNTA DIRECTIVA; 3) LOS REPRESENTANTES LEGALES.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS ENTRE OTRAS:

A) DECLARAR ORDINARIA O EXTRAORDINARIAMENTE DISUELTA Y EN ESTADO DE LIQUIDACION A LA SOCIEDAD. B) AUTORIZAR LA VENTA, TRANSFERENCIA, ACTOS DISPOSITIVOS, DE ADMINISTRACIÓN, O ARRIENDO, HIPOTECAR, GRAVAR, TOTAL O PARCIALMENTE LOS BIENES QUE COMPOEN SU PATRIMONIO; C) DECRETAR EL AUMENTO DE CAPITAL AUTORIZADO; D) DECRETAR LA PRORROGA DEL TERMINO DE DURACION DE LA SOCIEDAD; E) REMOVER EN CUALQUIER MOMENTO AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA O AL REVISOR FISCAL Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; F) REALIZAR CUALQUIER MODIFICACION ESTATUTARIA; G) DISPONER LA ESCISION, FUSION O TRANSFORMACION DE LA SOCIEDAD; H) NOMBRAR A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA Y EL REVISOR FISCAL DE LA SOCIEDAD Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; M) AUTORIZAR LA READQUISICION DE ACCIONES POR PARTE DE LA COMPAÑIA, TOMADAS DE LAS RESERVAS QUE PARA TAL EFECTO SE CONSTITUYEN O DE LAS UTILIDADES LIQUIDAS, SIEMPRE QUE LAS ACCIONES SE ENCUENTREN LIBERADAS Y DETERMINAR, CON ARREGLO A LA LEY, LA DESTINACION POSTERIOR QUE DEBERA DARSELE A ESAS ACCIONES; S) NOMBRAR Y REMOVER EL LIQUIDADOR DE LA SOCIEDAD Y SU SUPLENTE, FIJAR SU REMUNERACION Y CONSIDERAR, APROBAR O IMPROBAR SUS CUENTAS.

LA JUNTA DIRECTIVA. SE COMPONE DE TRES (3) MIEMBROS QUE SERÁN ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA

GENERAL DE ACCIONISTAS. SUS SUPLENTE SERAN NUMERICOS.

FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA ENTRE OTRAS:

- A) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS A REUNIONES ORDINARIAS Y EXTRAORDINARIAS, SIEMPRE QUE LO EXIJAN LAS NECESIDADES IMPREVISTAS O URGENTES DE LA SOCIEDAD O LO SOLICITEN ACCIONISTAS QUE REPRESENTEN NO MENOS DEL VEINTE Y CINCO POR CIENTO (25%) DE LAS ACCIONES SUSCRITAS Y PAGADAS;
- B) CREAR LOS CARGOS QUE JUZGUE NECESARIOS PARA LA BUENA MARCHA DE LA EMPRESA, SEÑALAR SUS FUNCIONES, FIJAR SUS ASIGNACIONES O LA FORMA DE RETRIBUCIÓN, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD, EXCEPTO AQUELLOS CUYO NOMBRAMIENTO O REMOCIÓN CORRESPONDA A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS A LAS PERSONAS QUE DEBEN CORRESPONDERLOS O LOS DESEMPEÑEN.
- C) NOMBRAR, REMOVER Y FIJAR ASIGNACIONES AL PRESIDENTE EJECUTIVO, VICEPRESIDENTES Y ADMINISTRADORES QUE REPORTEN DIRECTAMENTE A LA PRESIDENCIA EJECUTIVA.
- E) CONSIDERAR Y ANALIZAR LOS BALANCES DE PRUEBA, LO MISMO QUE APROBAR PREVIAMENTE A LA CELEBRACIÓN DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, LOS BALANCES DE PRUEBA, Y APROBAR PREVIAMENTE EL BALANCE GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, EL INFORME DE LA ADMINISTRACIÓN Y EL PROYECTO SOBRE DISTRIBUCIÓN DE UTILIDADES O CANCELACIÓN DE PÉRDIDAS QUE SE PROPONDRÁN A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS EN SUS REUNIONES ORDINARIAS. PRESENTAR, CONJUNTAMENTE CON EL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS LOS BALANCES, CUENTAS E INVENTARIOS DE LA COMPAÑÍA Y PROPONER LA DISTRIBUCIÓN DE UTILIDADES.
- F) FIJAR Y REGLAMENTAR CUANDO LO ESTIME CONVENIENTE EL PAGO DE INTERESES SOBRE LOS DIVIDENDOS EXIGIBLES NO COBRADOS POR LOS ACCIONISTAS.
- G) DETERMINAR LA APLICACIÓN QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE CON EL CARÁCTER DE RESERVA DE INVERSIÓN, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, PARA EL APROVECHAMIENTO DE INCENTIVOS ESTABLECIDOS POR LAS LEYES FISCALES.
- H) AUTORIZAR POR VÍA GENERAL, LIBERALIDADES, BENEFICIOS O PRESTACIONES DE CARÁCTER EXTRALEGAL A FAVOR DEL PERSONAL DE LA SOCIEDAD.
- I) DECIDIR EN CASO DE MORA DE UN ACCIONISTA, PARA EL PAGO DE INSTALAMENTOS PENDIENTES SOBRE ACCIONES QUE HUBIERE SUSCRITO, EL ARBITRIO DE INDEMNIZACIÓN QUE DEBA EMPLEARSE POR EL PRESIDENTE EJECUTIVO, ENTRE LOS VARIOS AUTORIZADOS POR LA LEY;
- J) AUTORIZAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO, PARA QUE SOLICITE, DE ACUERDO CON LA LEY VIGENTE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA EN LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES, O REESTRUCTURACIÓN EMPRESARIAL.
- Q) CREAR LOS COMITÉS QUE ESTIME CONVENIENTES PARA ASESORAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO Y REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD EN DETERMINADOS ASUNTOS, FIJARLES SUS FUNCIONES Y SEÑALAR LA REMUNERACIÓN DE SUS MIEMBROS.
- R) AUTORIZAR AL TERCER REPRESENTANTE LEGAL QUE ES EL PRESIDENTE EJECUTIVO, AL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTES LEGALES, PARA COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIÓNES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA.
- S) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (US\$1.500.0000) Y DEFINIR LAS ATRIBUCIONES AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL CORRESPONDIENTE A OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES.
- T) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA PARA QUE CELEBREN CONTRATOS DE SOCIEDAD O PARTICIPEN EN OTRAS COMPAÑÍAS COMERCIALES.
- U) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SUSCRIBAN TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO SUPERE

LA CUANTÍA PREVISTA PARA LA REALIZACIÓN DE ACTOS POR PARTE DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA.

V) SOBRE LAS BASES QUE SEÑALE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, REGLAMENTAR LA EMISIÓN Y SUSCRIPCIÓN DE BONOS.

W) AUTORIZAR LA CONSTITUCIÓN O SUPRESIÓN DE SUCURSALES O AGENCIAS.

BB) AUTORIZAR LA NOVACIÓN O CUALQUIER FORMA EXTINTIVA DE OBLIGACIONES.

CC) AUTORIZAR LA ENAJENACIÓN A CUALQUIER TÍTULO RELACIONADA CON MAQUINARIA INDUSTRIAL, TERRENOS, EDIFICIOS E INTANGIBLES Y APROBAR DONACIONES. IGUALMENTE AUTORIZARÁ LA CONSTITUCIÓN DE GARANTÍAS HIPOTECARIAS, PRENDARIAS O DE CUALQUIER OTRA ÍNDOLE SOBRE DICHS ACTIVOS.

DD) EMITIR ACCIONES DEL CAPITAL AUTORIZADO POR SUSCRIBIR.

REPRESENTACION LEGAL. ADMINISTRACION. LA ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD ESTA A CARGO DE LOS ACCIONISTAS, QUIENES LA DELEGAN EN EL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA, ASI COMO LA ASÍ COMO LA GESTIÓN Y EJECUCIÓN DE LOS NEGOCIOS Y ASUNTOS SOCIALES. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD, SERÁ DESIGNADO POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERÍODOS DE UN (1) AÑO, SIN PERJUICIO DE SU LIBRE REMOCIÓN Y REELECCIÓN INDEFINIDA.

EL PRESIDENTE Y VICEPRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA, SERÁ TAMBIÉN REPRESENTANTE LEGAL PRIMERO Y SEGUNDO DE LA SOCIEDAD. LAS ATRIBUCIONES INHERENTES A LA CALIDAD DE REPRESENTANTES LEGALES, DE ESTOS CARGOS Y EN ESPECIAL LAS DISPOSITIVAS, SERÁN EJERCIDAS SIN LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ÉSTOS ESTATUTOS.

EL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTE LEGAL, SERÁN REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD QUIENES SON ELEGIDOS POR LA JUNTA DIRECTIVA CON SUS LIMITACIONES EN SUS FUNCIONES.

LAS ATRIBUCIONES INHERENTES A LA CALIDAD DEL CUARTO REPRESENTANTE LEGAL, Y EN ESPECIAL LAS DISPOSITIVAS, SERÁN EJERCIDAS CON SUJECCIÓN A LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ÉSTOS ESTATUTOS PARA EL PRESIDENTE EJECUTIVO QUIEN ES EL TERCER REPRESENTANTE LEGAL.

EXISTIRÁ UN QUINTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD QUE TENDRÁ LIMITACIÓN EN SUS FUNCIONES CUANDO SE TRATE DE COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMVLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA.

FUNCIONES DEL PRESIDENTE EJECUTIVO. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD ES UN MANDATARIO CON REPRESENTACIÓN, INVESTIDO DE FACULTADES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS, COMO TAL, TIENE A SU CARGO LA TERCERA REPRESENTACIÓN LEGAL, LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y SUPERVISIÓN GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS Y LAS DISPOSICIONES LEGALES, Y CON SUJECCIÓN A LAS ÓRDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA. ADEMÁS DE LAS FUNCIONES ANTES INDICADAS, CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD: A) COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMVLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y

ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA; ADQUISICIÓN DE ACTIVOS FIJOS NO SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMLV); OBTENER CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS NO SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (US\$1.500.000) Y CONTRATAR OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES PREVIA APROBACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LAS DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZÓN SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICÍAS ADUANALES, POSTALES, ETC. D) ORGANIZAR LOS SERVICIOS Y LAS OFICINAS DE LA SOCIEDAD, LA CONTABILIDAD Y APLICAR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS. E) LLEVAR A CABO LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA. F) TENDRÁ LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y LA SUPERVISIÓN GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS. G) COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALESQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GÉNERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. I) HACER DEPÓSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARÉS, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASÍ COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS Y PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC. J) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DISTINTOS DE LOS QUE LA JUNTA DIRECTIVA TENGA ATRIBUCIONES. K) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EN SUS REUNIONES ORDINARIAS, EL INFORME SOBRE LA FORMA COMO HAYA LLEVADO A CABO SU GESTIÓN E INNOVACIONES QUE CONVENGA INTRODUCIR PARA EL MEJOR SERVICIO DE SUS INTERESES. L) SUSCRIBIR TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS, CUANDO LA JUNTA DIRECTIVA LO AUTORICE Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO NO SUPERE LA CUANTÍA PREVISTA EN ESTOS ESTATUTOS COMO LÍMITE DEL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, Y POR ENCIMA DE LA CUAL REQUIERE AUTORIZACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. M) PODRÁ EJERCER LA REPRESENTACIÓN LEGAL, SIN PERJUICIO DE LA MISMA FUNCIÓN ASIGNADA A LOS OTROS REPRESENTANTES LEGALES PARA OTORGAR PODERES A TERCEROS, NOMBRAR ABOGADOS Y PROCURADORES, INTERPONER RECLAMACIONES EN LA VÍA GUBERNATIVA, ANTE TRIBUNALES, JURISDICCIONES ORDINARIAS, LABORALES Y ESPECIALES, REPRESENTAR A LA SOCIEDAD ANTE ADMINISTRACIONES O HACIENDAS PÚBLICAS, PRIVADAS, NACIONALES, INTERNACIONALES Y AUTONÓMICAS, CONCURRIR A TODA CLASE DE SUBASTAS, CONCURSOS O SUMINISTROS OFICIALES O PARTICULARES, PUDIENDO POR TANTO REDACTAR, SUSCRIBIR, PRESENTAR Y, EN SU CASO, MEJORAR EN LICITACIÓN VERBAL O ESCRITA LAS OFERTAS O PROPOSICIONES PERTINENTES, ACEPTAR DONACIONES PARA LA SOCIEDAD Y ACEPTAR CON BENEFICIO DE INVENTARIO, LEGADOS, EJERCITAR ACCIONES O PONER EXCEPCIONES, PARA ACTUAR EN CALIDAD DE DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. N) ORDENAR LOS PAGOS A REALIZAR POR LA SOCIEDAD PARA QUE EL TESORERO O QUIEN HAGA SUS VECES, EXPIDA LAS ÓRDENES DE PAGO USANDO EL MEDIO MÁS EXPEDITO PARA CONTAR CON LA CELERIDAD QUE LOS NEGOCIOS SOCIALES EXIGEN; TODO ELLO DENTRO DE LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ESTOS ESTATUTOS.

REVISOR FISCAL. LA DESIGNACIÓN DEL REVISOR FISCAL Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE CORRESPONDE A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y SERÁ ELEGIDO POR LA MAYORÍA ABSOLUTA DE LOS ACCIONISTAS PRESENTES.

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010

ORIGEN: ASAMBLEA GRAL ORDINARIA

INSCRIPCIÓN: 11 DE MAYO DE 2010 No. 5472 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA Y REPRESENTANTE LEGAL
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

VICEPRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA Y SEGUNDO REPRESENTANTE LEGAL
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

PRESIDENTE EJECUTIVO - TERCER REPRESENTANTE LEGAL
JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ
C.C.19455622

CUARTO REPRESENTANTE LEGAL
ROBERTO MAURICE VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

QUINTO REPRESENTANTE LEGAL
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010
ORIGEN: ASAMBLEA GRAL ORDINARIA
INSCRIPCION: 11 DE MAYO DE 2010 No. 5471 DEL LIBRO IX

FUE (RON) _NOMBRADO (S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

SEGUNDO RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

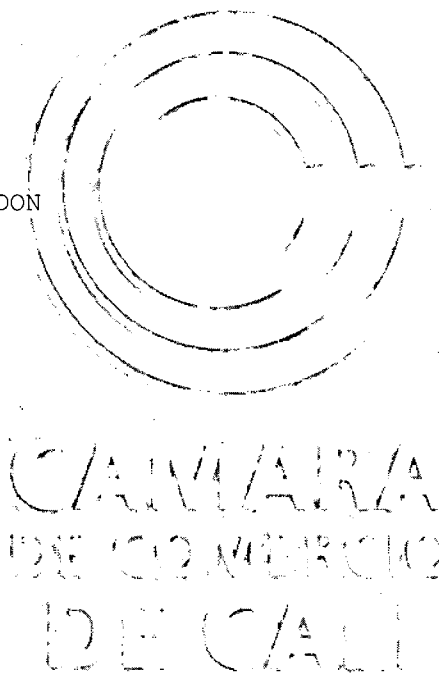
TERCER RENGLON
LUIS ALFONSO MORA TEJADA
C.C.4610260

SUPLENTES

PRIMER RENGLON
JUAN MANUEL RENDON VENTURA
C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA
C.C.66901857

TERCER RENGLON
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716

**CERTIFICA**

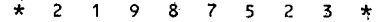
DOCUMENTO: ACTA No. 118 DEL 29 DE JUNIO DE 2010
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 12 DE AGOSTO DE 2010 No. 9529 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO (S):

REVISOR FISCAL FIRMA
DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA



LUNES 04 ABRIL 2011 10:36:49 AM



NIT.860005813-4

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 02 DE AGOSTO DE 2010
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
INSCRIPCION: 12 DE AGOSTO DE 2010 No. 9530 DEL LIBRO IX

REVISOR FISCAL PRINCIPAL
LEANDRO FELIPE PAZ AGELVIS
C.C.14700811

REVISOR FISCAL SUPLENTE
HEYMAN ANTONIO GIL BALCAZAR
C.C.16796791

CAPITAL AUTORIZADO: \$20,000,000,000
 NUMERO DE ACCIONES: 2,000,000,000
 VALOR NOMINAL: \$10
 CAPITAL SUSCRITO: \$16,466,752,380
 NUMERO DE ACCIONES: 1,646,675,238
 VALOR NOMINAL: \$10
 CAPITAL PAGADO: \$16,466,752,380
 NUMERO DE ACCIONES: 1,646,675,238
 VALOR NOMINAL: \$10

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 03 DE DICIEMBRE DE 2009
INSCRIPCIÓN: 28 DE DICIEMBRE DE 2009 BAJO EL NRO. 14869 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

CONTROLANTE: DORAL INVESTMENTS INTERNATIONAL INC. (10)
DOMICILIO: ISLAS VIRGENES BRITANICAS
ACTIVIDAD: OTRAS ACTIVIDADES EMPRESARIALES (11)

CONTROLADA: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCO S.A.
NIT: 890301463-8

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES DE PERFUMERÍA Y AFINES.

PRESUPUESTO DE CONTROL: POSEE PARTICIPACIÓN ACCIONARIA MAYOR AL 50% A PARTIR DEL 10 DE NOVIEMBRE DE 2009.

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 30 DE ABRIL DE 2004
INSCRIPCIÓN: 03 DE MAYO DE 2004 No. 4859 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 29 DE ABRIL DE 2005
INSCRIPCIÓN: 06 DE MAYO DE 2005 No. 4983 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 15 DE JUNIO DE 2006
INSCRIPCIÓN: 21 DE JUNIO DE 2006 No. 7526 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 01 DE NOVIEMBRE DE 2006
INSCRIPCIÓN: 28 DE NOVIEMBRE DE 2006 No. 13380 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2006
INSCRIPCIÓN: 21 DE DICIEMBRE DE 2006 No. 14301 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2007
INSCRIPCIÓN: 21 DE DICIEMBRE DE 2007 No. 13604 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE OCTUBRE DE 2009
INSCRIPCIÓN: 22 DE OCTUBRE DE 2009 No. 12216 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 23 DE FEBRERO DE 2010
INSCRIPCIÓN: 25 DE FEBRERO DE 2010 No. 2203 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 27 DE ABRIL DE 2010
INSCRIPCIÓN: 28 DE ABRIL DE 2010 NRO. 4911 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 10 DE JUNIO DE 2010
INSCRIPCION: 17 DE JUNIO DE 2010 NRO. 7195 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 25 DE AGOSTO DE 2010
INSCRIPCION: 07 DE SEPTIEMBRE DE 2010 BAJO EL NRO. 10541 DEL LIBRO IX

CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:

CONTROLANTE

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

NIT. 890301463-8

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

ACTIVIDAD: A) LA FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES DE PERFUMERÍA Y AFINES. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PUEDE LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAÍCES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD, DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL Y ASOCIARSE CON ELLAS.

SUBORDINADA

AMERICAN GENERICS S A S

NIT: 800223214-9

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD: DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S.

NIT. 815003912-2

DOMICILIO: PALMIRA VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES DESDE LA ZONA FRANCA, LAS CUALES CONSISTEN EN LA PRESTACIÓN DE TODO TIPO DE SERVICIOS ASÍ COMO DISTRIBUIR, VENDER, COMPRAR, IMPORTAR, EXPORTAR Y ALMACENAR TODO TIPO DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS TERMINADOS Y SEMITERMINADOS RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS, COSMÉTICA Y FARMACÉUTICA.

SUBORDINADA

LAFRANCOL PERÚ S.A

DOMICILIO:LIMA

NACIONALIDAD:PERU

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A.S.

NIT. 800097402-6

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LAFRANCOL (USA) CORP

DOMICILIO:ESTADOS UNIDOS

NACIONALIDAD:ESTADOS UNIDOS

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

GAMAR SOCIEDAD S A S

NIT. 890312050-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:TODAS LAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS ARTES GRÁFICAS.

SUBORDINADA

LAFRANCOL GUATEMALA S.A.

NIT. 4088707

DOMICILIO:GUATEMALA

NACIONALIDAD:GUATEMALA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:PRODUCCIÓN, FABRICACIÓN, EXPORTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y/O ALIMENTICIOS Y NATURALES DE CONSUMO HUMANO Y LA COMERCIALIZACIÓN DE TODA CLASE DE MERCANCÍAS POR CUENTA PROPIA O EN NOMBRE DE TERCEROS.

SUBORDINADA

DISTRIBUCIONES UQUIFA S A S

NIT. 800182021-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES DE CONSUMO HUMANO.

SUBORDINADA

LABORATORIOS NATURMEDIK S A S

NIT. 800226363-1

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LAFRANCOL DOMINICANA S.A.
DOMICILIO: SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA
NACIONALIDAD: REPÚBLICA DOMINICANA
PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.
ACTIVIDAD: FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

SUBORDINADA

LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A.
DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPÚBLICA DEL ECUADOR
NACIONALIDAD: ECUATORIANA
PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995. LA FECHA DE LA PRIMERA TRANSACCION COMERCIAL FUE EN JUNIO DE 2009 Y LA CAPITALIZACION SE HIZO EN OCTUBRE DE 2009.
ACTIVIDAD: DEDICARSE A LA FABRICACIÓN, PRODUCCIÓN, EMPAQUE, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN, COMPRAVENTA, IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN Y/O REPRESENTACIÓN DE TODO TIPO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, COSMÉTICOS, ALIMENTICIOS, DIETÉTICOS Y BAJOS EN CALORÍAS, VETERINARIOS, APARATOS E INSTRUMENTOS QUIRÚRGICOS, MÉDICOS, DENTALES Y VETERINARIOS. PODRÁ ADQUIRIR ACCIONES, PARTICIPACIONES O CUOTAS SOCIALES DE CUALQUIER CLASE DE COMPAÑÍA, SEA NACIONAL O EXTRANJERA, PUDIENDO INTERVENIR EN LA FUNDACIÓN O AUMENTO DE CAPITAL DE OTRAS SOCIEDADES QUE TENGAN OBJETIVOS SOCIALES RELACIONADOS CON EL SUYO. PODRÁ CONSTRUIR, ADQUIRIR EN PROPIEDAD, ARRENDAMIENTO O EN ASOCIACIÓN TODA CLASE DE PLANTAS INDUSTRIALES PARA PRODUCCIÓN, EMPAQUE, PROCESAMIENTO O CUALQUIER OTRA FORMA PARA LA COMERCIALIZACIÓN EN EL MERCADO INTERNO Y EXTERNO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS YA SEA PARA EL CONSUMO HUMANO, VEGETAL O ANIMAL.

SUBORDINADA

FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.
NIT: 900.104.555-8
DOMICILIO: BOGOTÁ D.C.
NACIONALIDAD: COLOMBIANA
PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995. LA FECHA DE LA PRIMERA TRANSACCION COMERCIAL FUE EN ENERO DE 2010 Y LA CAPITALIZACION SE HIZO EN ENERO DE 2010.
ACTIVIDAD: EL OBJETO PRINCIPAL DE LA SOCIEDAD ES EL DESARROLLO, FABRICACIÓN O PRODUCCIÓN, DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE TERCEROS EN CUALQUIER MODALIDAD NEGOCIAL, LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN, NACIONAL O INTERNACIONAL, DE TODA CLASE DE ARTÍCULOS DE GÉNERO FARMACÉUTICO, ESPECÍFICAMENTE DE MEDICAMENTOS ESA ACTIVIDAD PRINCIPAL CONLLEVA LA HABILITACIÓN PARA DESARROLLAR TODA OTRA CONEXA O NECESARIA, INCLUYENDO DE MANERA ESPECIAL PERO NO LIMITATIVA, LA INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, EL DESARROLLO DE PRODUCTOS MÉDICOS Y FARMACÉUTICOS, EQUIPOS MÉDICOS, TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS Y EN GENERAL, TODO AQUELLO VINCULADO A LA PROTECCIÓN DE LA SALUD HUMANA.
PODRÁ EFECTUAR LA INVERSIÓN EN BIENES INMUEBLES, URBANOS O RURALES Y LA ADQUISICIÓN, ADMINISTRACIÓN, ARRENDAMIENTO, GRAVAMEN Y ENAJENACIÓN DE LOS MISMOS. LA INVERSIÓN DE FONDOS PROPIOS, EN BIENES INMUEBLES, BONOS, VALORES BURSÁTILES Y PARTES DE INTERÉS EN SOCIEDADES COMERCIALES, ASÍ COMO LA NEGOCIACIÓN DE TODA CLASE DE DERECHOS DE CRÉDITO.

CERTIFICA

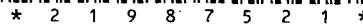
QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.5234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369809-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: --K 1 46A 70 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369810-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL



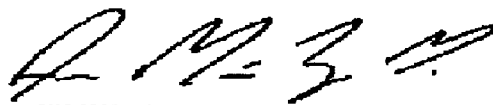
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION

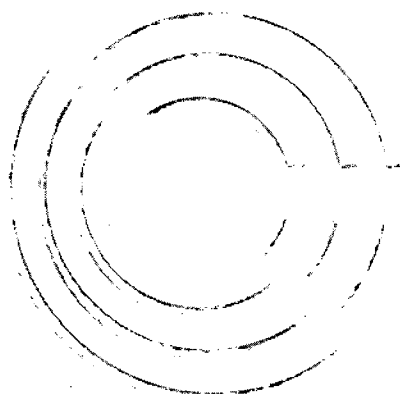
TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

DADO EN CALI A LOS 04 DIAS DEL MES DE ABRIL

DEL AÑO 2011 HORA: 10:20:07

EL SECRETARIO


ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE



CÁMARA
DE COMERCIO
DE CALI

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 09-127785

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **624** DE

FECHA **20 DE ENERO DE 2011** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **15 DE ABRIL DE 2011**

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte.
Apoderado

Oficio N°: 011448

ASUNTO:	Radicación PCT N°	09-127785
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	440
	Folios	009

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor Tito Noé Parra Murillo, en su calidad de apoderado de LAFRANCOL S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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



CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P)
Con asignación de funciones de la
Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 22 JUL 2011.

2020103