

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-061824- -00003-0000 Fecha: 2011-12-19 17:21:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23																						
FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN																								
1 OPOSICIÓN A SOLICITUD DE: <table border="0"><tr><td>☒ Patente de Invención</td><td>☐ Marca Colectiva</td></tr><tr><td>☐ Patente de Modelo de Utilidad</td><td>☐ Marca de Certificación</td></tr><tr><td>☐ Diseño Industrial</td><td>☐ Lema Comercial</td></tr><tr><td>☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados</td><td>☐ Marcas de Productos o Servicios</td></tr><tr><td></td><td>☐ Denominación de Origen</td></tr></table>				☒ 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											
☒ 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: <u>10-061824</u> Solicitante: <u>EXELIXIS, INC</u> Apoderado: <u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u> Título de la nueva creación o denominación del signo <u>COMPUESTOS DE TROPANO</u> <u>COMO INHIBIDORES DE HSP90</u> Gaceta: <u>No. 632 DE 20/SEP/2011 N.P. 1232</u>																						
3																								
OPOSITOR		IDENTIFICACIÓN <table border="0"><tr><td>Nombre: <u>LABORATORIO FRANCO</u></td><td>☐ C.C.</td><td>☒ NIT</td></tr><tr><td>COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Dirección: <u>CRA. 1 # 46-84</u></td><td>☐ C.E.</td><td>☐ Otro</td></tr><tr><td>Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA, CALI - VALLE</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Lugar de Constitución: <u>CALI- VALLE</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Teléfono: <u>052 6877700</u> Fax: <u>052 6877790</u></td><td colspan="2">Cual <u> </u></td></tr><tr><td>E- mail: <u> </u></td><td colspan="2">Número <u>890.301.463-8</u></td></tr></table>		Nombre: <u>LABORATORIO FRANCO</u>	☐ C.C.	☒ NIT	COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.			Dirección: <u>CRA. 1 # 46-84</u>	☐ C.E.	☐ Otro	Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA, CALI - VALLE</u>			Lugar de Constitución: <u>CALI- VALLE</u>			Teléfono: <u>052 6877700</u> Fax: <u>052 6877790</u>	Cual <u> </u>		E- mail: <u> </u>	Número <u>890.301.463-8</u>	
Nombre: <u>LABORATORIO FRANCO</u>	☐ C.C.	☒ NIT																						
COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.																								
Dirección: <u>CRA. 1 # 46-84</u>	☐ C.E.	☐ Otro																						
Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA, CALI - VALLE</u>																								
Lugar de Constitución: <u>CALI- VALLE</u>																								
Teléfono: <u>052 6877700</u> Fax: <u>052 6877790</u>	Cual <u> </u>																							
E- mail: <u> </u>	Número <u>890.301.463-8</u>																							
REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN <table border="0"><tr><td>Nombre: <u>TITO NOE PARRA MURILLO</u></td><td>☒ C.C.</td><td>☐ NIT</td></tr><tr><td>Dirección: <u>CALLE 108 # 51-45 BOGOTA</u></td><td>☐ C.E.</td><td>☐ Otro</td></tr><tr><td>Teléfono: <u>7422525</u> Fax: <u>7424092</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>E- mail: <u> </u></td><td colspan="2">Cual <u> </u></td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Número <u>79.579.680 T.P. 71.168</u></td></tr></table>		Nombre: <u>TITO NOE PARRA MURILLO</u>	☒ C.C.	☐ NIT	Dirección: <u>CALLE 108 # 51-45 BOGOTA</u>	☐ C.E.	☐ Otro	Teléfono: <u>7422525</u> Fax: <u>7424092</u>			E- mail: <u> </u>	Cual <u> </u>			Número <u>79.579.680 T.P. 71.168</u>							
Nombre: <u>TITO NOE PARRA MURILLO</u>	☒ C.C.	☐ NIT																						
Dirección: <u>CALLE 108 # 51-45 BOGOTA</u>	☐ C.E.	☐ Otro																						
Teléfono: <u>7422525</u> Fax: <u>7424092</u>																								
E- mail: <u> </u>	Cual <u> </u>																							
	Número <u>79.579.680 T.P. 71.168</u>																							
4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN		Causal: <u> </u> Signo fundamento de la oposición: <u> </u> Expediente y/o registro de la marca opositora (De ser marca el signo fundamento de la oposición): <u> </u> Justificación: <u>VER ANEXO</u> <u> </u> <u> </u> <u> </u>																						
5 PRÓROGA		☐ SI ☐ NO Comprobante de pago No. <u> </u> Fecha: <u> </u>																						
6 INVOCACIÓN DE NOTORIEDAD		☐ SI ☐ NO Comprobante de pago No. <u> </u> Fecha: <u> </u>																						
7 CONCEPTO DE OPOSICIÓN		☒ SI ☐ NO Comprobante de pago <u>11-100547, 11-106802, 11-114315</u> Fecha: <u> </u>																						

TOTAL 23
1

8 ANEXOS

☐ SI

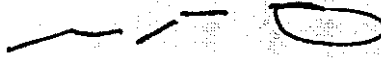
☐ NO

- ☐ 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.

9 Nombre y firma

Nombre: MAURICIO RENDON OSORIO

Firma



C.C. 80.873.989 T.P. 1999929

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

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 100547

Bogotá D.C., Octubre 13 de 2011 - 11:13:55

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	341771264	06/10/2011	3.610.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO		
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	270.000.00	270.000.00
					=====	\$270.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061824- -00003-0000

Fecha: 2011-12-19 17:21:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

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

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

Octubre 13 de 2011 - 11:13:55

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 106802

Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2011 - 08:40:02

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	341771216	27/10/2011	3.850.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00
=====				

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061824- -00003-0000

Fecha: 2011-12-19 17:21:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

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 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 1 de 2011 - 08:40:04

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 114315

Bogotá D.C., Noviembre 24 de 2011 - 09:41:18

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
RECIBO DE CA	999999999	53275	02/06/2011		120.000.00

*** Conceptos Pagados ***

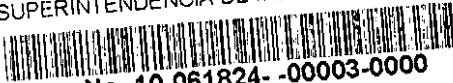
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061824- -00003-0000

Fecha: 2011-12-19 17:21:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

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 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 24 de 2011 - 09:41:18

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

REF: Expediente: 10-061824

TÍTULO SOLICITADO: COMPUESTOS DE TROPANO COMO INHIBIDORES DE HSP90.

PUBLICACIÓN: GACETA 632 del 20 de septiembre de 2011, N° de publicación 1232.

SOLICITANTE: EXELIXIS, INC.

APODERADO: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ.

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

MAURICIO RENDÓN OSORIO, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 199929 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 10-061824, 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 farmacéuticas que comprenden tropano como inhibidores de HSP90, útiles en el tratamiento de diversas patologías, tales como cáncer, melanoma, mieloma múltiple, virus de la influenza, hepatitis B y C, herpes, entre otras, 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 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 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 Capecitabina, Imatinib, Cisplatino, Carboplatino, Gemcitabina, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones 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 dicha molécula con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Capecitabina se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo obtuvo derechos patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 602454 y US 5472949** (Años 1994 y 1995) respectivamente. Por su parte, encontramos que la molécula Imatinib ostenta beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 564409 y US 5521184** (Años 1993 y 1996) respectivamente. De igual forma, observamos que la molécula Cisplatino obtuvo derechos patentarios concedidos por Alemania, **No. DE 2318020 y US 2329485** (Año 1972). Así mismo, observamos que la molécula Carboplatino ostenta beneficios patentarios concedidos por los Países Bajos y por Estados Unidos de América, **No. NL 7307863 y US 4140707** (Años 1973 y 1979) respectivamente. Finalmente, cabe mencionar que la molécula Gemcitabina ostenta beneficios patentarios concedidos por el Reino Unido y por Estados Unidos de América, **No. GB 2136425 y US 4808614** (Años 1984 y 1989) respectivamente.

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de diversas patologías, tales como cáncer, melanoma, mieloma múltiple, virus de la influenza, hepatitis B y C, herpes, entre otras 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 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 de acuerdo con sus puntos No. 4 a 6, métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones. En este sentido, los métodos de tratamiento quirúrgicos, terapéuticos o de diagnósticos aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales, y además 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, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. En consecuencia, se suma una circunstancia más que imposibilita definitivamente la concesión de la solicitud en mención.

Sobre el particular, vale la pena traer a colación algunas consideraciones realizadas por el Doctor Carlos Correa sobre la patentabilidad de los métodos de tratamiento. Además que están expresamente excluidos del beneficio de patente en la Decisión 486 de la CAN, el mencionado ha señalado: *"En muchos casos, una reivindicación que revela un método de tratamiento puede no reconocerse a primera vista, dado que en ella se puede hacer referencia, por ejemplo, a composiciones farmacéuticas o principios activos conocidos que no se encuentran caracterizados por su formulación o por rasgos intrínsecos, sino por su dosis o forma de administración. Es importante, por lo tanto, examinar las reivindicaciones cuidadosamente para identificar y manejar, adecuadamente, los casos en que, bajo la apariencia de reivindicaciones de productos (principio activo, composiciones, combinaciones), lo que realmente se divulga es un método de tratamiento. (...) El Acuerdo sobre los ADPIC (artículo 27.2) permite explícitamente a los Miembros excluir de la protección de patentes los métodos de tratamiento médico, diagnóstico y cirugía, y muchos países siguen este lineamiento. Si se ha dispuesto esta exclusión, se deben rechazar las reivindicaciones que describen tales métodos, o las que equivalen a los mismos. (...) "Los métodos de tratamiento, incluso los de prevención, diagnóstico o*

profilaxis, no deben considerarse patentables cuando la aplicación industrial es necesaria como requisito de patentabilidad...¹.

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 284. (CAPECITABINA)
2. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 851. (IMATINIB)
3. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 387. (CISPLATINO)
4. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 296. (CARBOPLATINO)
5. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 755. (GEMCITABINA)

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.

¹ Correa, Carlos. *Pautas para el examen de patentes farmacéuticas. Una perspectiva desde la Salud Pública*. Universidad de Buenos Aires. 2008. Páginas 19 y 20.

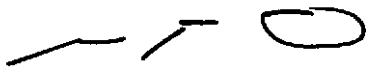
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

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,

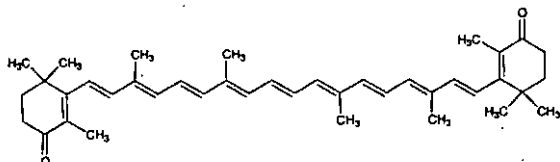


MAURICIO RENDÓN OSORIO
C.C. 80.873.989 DE BOGOTÁ
T.P. 199929 C.S.J.

renal failure. See *Clinical Toxicology of Commercial Products*, R. E. Gosselin *et al.*, Eds. (Williams & Wilkins, Baltimore, 5th ed., 1984) Section II, 270.

THERAP CAT: Vesicant; in treatment of warts and molluscum.
THERAP CAT (VET): Rubefacient, vesicant, counterirritant.

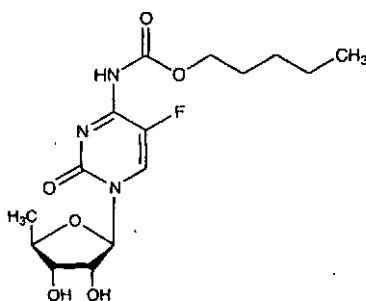
1753. Canthaxanthin. [514-78-3] β,β -Carotene-4,4'-dione; 4,4'-dioxo- β -carotene; Food Orange 8; C.I. 40850; Carophyll Red; Orobrown; Roxanthin Red 10; Carotaben plus. $C_{40}H_{52}O_2$; mol wt 564.84. C 85.06%, H 9.28%, O 5.67%. All *trans*-carotenoid pigment widely distributed in nature. Isolated from the edible mushroom *Cantharellus cinnabarinus* Adans. ex Fr., *Agaricaceae*: Haxo, *Bot. Gaz.* 112, 228 (1950); also isolated from flamingo feathers. Structure and synthesis: Isler *et al.*, *Verh. Naturforsch. Ges. Basel* 67, 379 (1956); Zeller *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 42, 841 (1959). Alternate syntheses: M. Akhtar, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 1959, 4058; R. Rüegg, G. Saucy, US 2983752 and J. D. Surmatis, US 3311656 (1961, 1967 both to Hoffmann-La Roche); J. D. Surmatis *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 53, 974 (1970); M. Rosenberger *et al.*, *Pure Appl. Chem.* 51, 871 (1979); *idem*, *J. Org. Chem.* 47, 2130 (1982).



Violet crystals from methylene chloride, dec 217°. Absorption max (cyclohexane): 470 nm ($E_{1\%}^{1cm}$ 2250). Sol in chloroform, oils. Oil solns are more red than those of β -carotene.

USE: Permissible color additive for food and drugs (exempt from certification): *Fed. Regist.* 34, no. 5 (Jan. 8, 1969). Oral suntanning agent.

1754. Capecitabine. [154361-50-9] 5'-Deoxy-5-fluoro-N-[(pentoxycarbonyl)cytidine]; [1-(5-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl]carbamate pentyl ester; pentyl 1-(5-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate; Ro-9-1978; Xeloda. $C_{15}H_{22}FN_3O_6$; mol wt 359.35. C 50.14%, H 6.17%, F 5.29%, N 11.69%, O 26.71%. Orally active fluoropyrimidine. Prodrug of doxifluridine, *q.v.*, designed to be metabolized to 5-fluorouracil, *q.v.*, at the tumor site. Prepn: M. Arasaki *et al.*, EP 602454; *idem*, US 5472949 (1994, 1995 both to Hoffmann-La Roche). Metabolism by tumor enzymes: T. Ishikawa *et al.*, *Cancer Res.* 58, 685 (1998). Clinical comparison with i.v. fluorouracil in colorectal cancer: P. M. Hoff *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 19, 2282 (2001); E. Van Cutsem *et al.*, *ibid.* 4097. Review of pharmacology and clinical experience: J. K. McGavin, K. L. Goa, *Drugs* 61, 2309-2326 (2001).

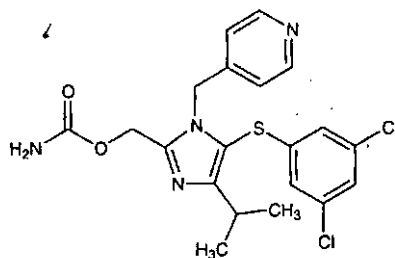


Crystals from ethyl acetate, mp 110-121°. Soly in water (20°): 26 mg/ml.

THERAP CAT: Antineoplastic.

1755. Capravirine. [178979-85-6] 5-[(3,5-Dichlorophenyl)thio]-4-(1-methylethyl)-1-(4-pyridinylmethyl)-1H-imidazole-2-methanol carbamate ester; 2-carbamoyloxymethyl-5-(3,5-dichlorophenylthio)-4-isopropyl-1-(pyridin-4-yl)methyl-1H-imidazole; AG-1549; S-1153. $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_2S$; mol wt 451.37. C 53.22%, H 4.47%, Cl 15.71%, N 12.41%, O 7.09%, S 7.10%. Imidazole type non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor (NNRTI).

Prepn: H. Sugimoto, T. Fujiwara, WO 9610019; *idem*, US 5910506 (1996, 1999 both to Shionogi). Antiviral activity: T. Fujiwara *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 1340 (1998). Crystal structure in complex with target enzyme: J. Ren *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275, 14316 (2000). Review of pharmacology and clinical evaluation: W. M. Brown, *Curr. Opin. Anti-Infect. Invest. Drugs* 2, 286-294 (2000).



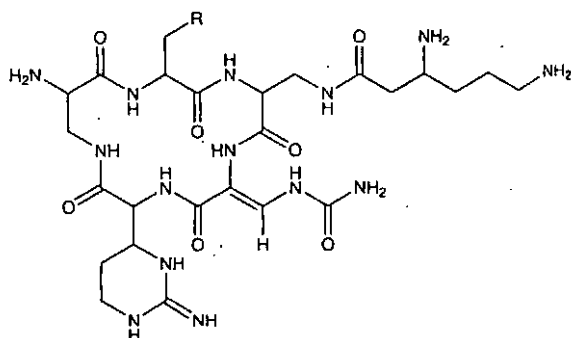
Crystals from diethylether as hemihydrate, mp 88° (dec).
THERAP CAT: Antiviral

1756. Caprenin. [138184-95-9] Reduced calorie fat with functional properties similar to cocoa butter. Synthetic triglyceride composed primarily of caprylic and capric acids (derived from coconut and palm-kernel oils) and behenic acid (derived from rapeseed oil). Prepn: A. M. Erhman *et al.*, US 4888196 and US 5066510 (1989, 1991, both to Procter & Gamble). Digestion and absorption in rats: D. R. Webb, R. A. Sanders, *J. Am. Coll. Toxicol.* 10, 325 (1991). Toxicology and metabolism in animals: D. R. Webb *et al.*, *ibid.* 341. Absorption and caloric value in humans: J. C. Peters *et al.*, *ibid.* 357. Brief description: C. O'Donnell, D. Best, *Prepared Foods* 162, 41-42 (February, 1993).

Caloric value in humans: 3-5 kcal/g.

USE: Reduced calorie fat substitute in soft candies and confectionary coatings.

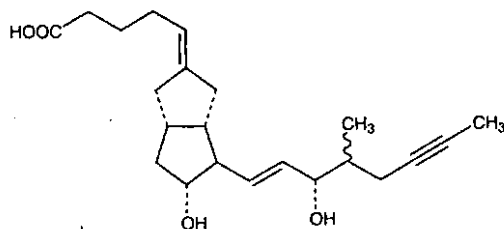
1757. Capreomycin. [11003-38-6] Capastat. Cyclic peptide antibiotic similar to viomycin; produced by *Streptomyces capreolus* NRRL 2773; Herr *et al.*, 140th Am. Chem. Soc. Meet. (Chicago, Sept. 1961), *Abstracts of Papers*, p 49C; *Chem. Eng. News* 39, 57 (Sept. 18, 1961); GB 920563; US 3143468 (1963, 1964 both to Lilly). Mixture of capreomycins IA, IB, IIA, and IIB in the approx percentages, 25%, 67%, 3%, 6%, resp.: Herr, Redstone, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 135, 940 (1966). Activity studies: Sutton *et al.*, *ibid.* 947; Lucchesi, *Antibiot. Chemother.* 16, 27 (1970). Proposed structure: Bycroft *et al.*, *Nature* 231, 301 (1971). Revised structure and total synthesis: T. Shiba *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3907; S. Nomoto *et al.*, *Tetrahedron* 34, 921 (1978). Structure of IA and IB: *idem*, *J. Antibiot.* 30, 955 (1977). Toxicity study: Welles *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 135, 960 (1966).



Capreomycin IA R = OH
Capreomycin IB R = H

The mixture is a white solid. Sol in water. Practically insol in most organic solvents. pKa in 66% aq DMF: 6.2, 8.2, 10.1, 13.3. Stable in aq soln at pH 4-8; unstable in strongly acidic or strongly basic solns.

Review of clinical pharmacology and pharmacokinetics: S. M. Grant, K. L. Goa, *Drugs* 43, 889-924 (1992). Clinical study in limb ischemia: J. Dormandy, *Therapie* 46, 319 (1991); in Raynaud phenomenon: F. M. Wigley *et al.*, *Ann. Intern. Med.* 120, 199 (1994); in pulmonary hypertension: H. Olschewski *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 347, 322 (2002).

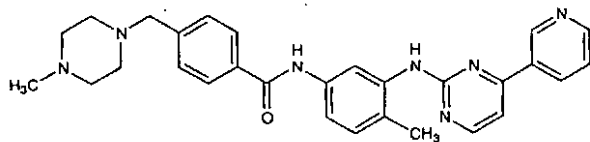


Colorless oil.

Tromethamine. Endoprost; Ilomedin; Ventavis. $C_{22}H_{32}O_4 \cdot C_4H_{11}NO_3$; mol wt 481.62.

THERAP CAT: Vasodilator (peripheral). In treatment of pulmonary hypertension.

4902. Imatinib. [152459-95-5] 4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]benzamide; N-[5-[4-(4-methylpiperazinomethyl)benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidineamine. $C_{29}H_{31}N_7O$; mol wt 493.60. C 70.57%, H 6.33%, N 19.86%, O 3.24%. Tyrosine kinase inhibitor; highly specific for BCR-ABL, the enzyme associated with chronic myelogenous leukemia (CML) and certain forms of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Also shown to inhibit the transmembrane receptor KIT and platelet-derived growth factor (PDGF) receptors. Prepn: J. Zimmermann, EP 564409; *idem*, US 5521184 (1993, 1996 both to Ciba-Geigy); *idem et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, 187 (1997). Structural mechanism of ABL specificity: T. Schindler *et al.*, *Science* 289, 1938 (2000). Activity vs KIT and PDGF receptor kinases: E. Buchdunger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295, 139 (2000). Clinical trial in CML: H. Kantarjian *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 346, 645 (2002); in gastrointestinal stromal tumors related to KIT: G. D. Demetri *et al.*, *ibid.* 347, 472 (2002). Review of clinical experience: D. G. Savage, K. H. Antman, *ibid.* 346, 683-693 (2002); and pharmacology: V. K. Pindolia *et al.*, *Pharmacotherapy* 22, 1249-1265 (2002); and development of therapeutic target: B. J. Druker, *Adv. Cancer Res.* 91, 1-30 (2004).



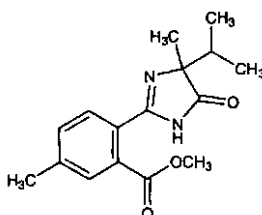
mp 211-213°. pK_a 8.07; pK_a 3.73; pK_a 2.56; pK_a 1.52.

Methanesulfonate. [220127-57-1] STI-571; CGP-57148B; Gleevec; Glivec. $C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_3SO_3H$; mol wt 589.71. Prepn of crystalline form: J. Zimmermann *et al.*, WO 9903854 (1999 to Novartis). Occurs in 2 crystalline modifications. α -form, begins to melt at 226°; β -form, mp 217°. Lipophilic at pH 7.4. Soly in water: >100 g/l (pH 4.2); 49 mg/l (pH 7.4).

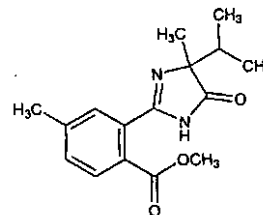
THERAP CAT: Antineoplastic.

4903. Imazamethabenz. [81405-85-8] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-4-(and 5)-methylbenzoic acid methyl ester; imazamethabenz methyl; imazethabenz; AC-222293; AC-293; CL-222293; Assert; Dagger. $C_{16}H_{20}N_2O_3$; mol wt 288.34. C 66.65%, H 6.99%, N 9.72%, O 16.65%. Selective, post-emergence imidazolinone herbicide; mixture of methyl 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-p-toluate and methyl 6-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-m-toluate (approx 3:2). Prepn of isomeric mixture: M. Los, US 4188487 (1980 to American Cyanamid). Activity, physical properties and toxicity: D. L. Shaner *et al.*, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds* 1982, 25; K. Hedlund, L. Andersson, *Weeds Weed Control* 28, 1 (1987). Activity of component isomers: D. L. Shaner *et al.*,

Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds 1982, 333. Mechanism of action: J. B. Pillmoor, J. C. Caseley, *Pestic. Biochem. Physiol.* 27, 340 (1987). Persistence and mobility in soil: R. Allen, J. C. Caseley, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds* 1987, 569. Field studies: K. Kirkland, N. E. Shafer, *ibid.* 1982, 33; A. A. Hudson, S. C. E. Townsend, *ibid.* 1985, 923; in food crops: S. D. Miller, H. P. Alley, *Weed Technol.* 1, 29 (1987).



m-form

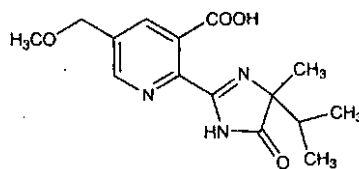


p-form

Off-white fine powder with a tendency to form easily friable aggregates; slight musty odor. Softening begins at 108-117°, melting starts at 113-122° and is completed at 144-153°. Soly (g/100 ml) at 25°: acetone 18.2, DMSO 23.8, distilled water 0.13 (p -isomer), 0.22 (m -isomer), n -heptane 0.04, isopropyl alcohol 14.4, methanol 24.4, methylene chloride 30.0, toluene 3.9. Soly (g/100 g) at 25°: xylene <5, DMF 30. Partition coefficient (n -octanol/water): 35 (p -isomer), 66 (m -isomer). LD_{50} in rats, rabbits (mg/kg): >5000, 4500 orally, >2000, >2000 dermally (Hedlund, Anderson).

USE: Herbicide.

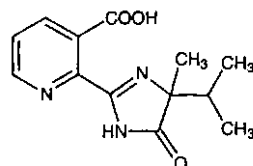
4904. Imazamox. [114311-32-9] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-5-(methoxymethyl)-3-pyridinedicarboxylic acid; 2-(4-isopropyl)-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl-5-(methoxymethyl)nicotinic acid; AC-299263; CL-299263; Raptor. $C_{15}H_{19}N_3O_4$; mol wt 305.33. C 59.01%, H 6.27%, N 13.76%, O 20.96%. Acetohydroxyacid synthase (AHAS) inhibitor. Prepn: R. F. Doehner, Jr., EP 254951; *idem et al.*, US 5334576 (1988, 1994 both to Am. Cyanamid). Chemical and physical properties: G. R. Glover, *Proc. South. Weed Sci. Soc.* 48, 269 (1995). Metabolism study: B. Tecle *et al.*, *Brighton Crop Prot. Conf. - Weeds* 1997, 605. CE determ in beans: K. Ohba *et al.*, *J. Pestic. Sci.* 22, 277 (1997). Field trials: K. A. Nelson, K. A. Renner, *Weed Technol.* 12, 137 (1998); R. E. Blackshaw, *ibid.* 64. Soil persistence: T. Cobucci *et al.*, *Weed Sci.* 46, 258 (1998). Review: T. M. Brady *et al.*, *ACS Symp. Ser.* 686, 30-37 (1998).



mp 166.0-166.7°. Soly (g/100 ml): hexane 0.0006; methanol 6.68; acetonitrile 1.85; toluene 0.21; acetone 2.93; dichloromethane 14.3; ethyl acetate 1.02. Soly in water: 4160 ppm. Volatility: $<1.0 \times 10^{-7}$ torr. Partition coefficient (octanol/water): 0.004 (pH 7). pK_1 2.3; pK_2 3.3. LD_{50} (technical grade) orally in rats: >5000 mg/kg; dermally in rabbits: >4000 mg/kg; LC_{50} by inhalation in rats: >6.3 mg/l (Glover).

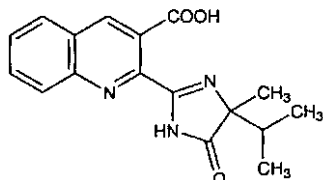
USE: Herbicide.

4905. Imazapyr. [81334-34-1] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-3-pyridinecarboxylic acid; 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)nicotinic acid. $C_{13}H_{15}N_3O_3$; mol wt 261.28. C 59.76%, H 5.79%, N 16.08%, O 18.37%. Inhibitor of acetolactate synthase, a key enzyme in branched chain amino acid biosynthesis. Prepn: M. Los, EP 41623; *idem*, US 4798619 (1981, 1989 both to Am. Cyanamid). Description: R. Paxman *et al.*, *Proc. 38th N. Z. Weed Pest Control Conf.*, 73 (1985). Mode of action: D. Shaner *et al.*, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds* 1985, 147. Determn in soil: O. Nováková, *Chromatographia* 39, 62 (1994). Persistence in soil: S. Vizantiopoulos, P. Lolos, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 52, 404 (1994). Field trials in sod: K. A. Griffin *et al.*, *Crop Sci.* 34, 202 (1994).



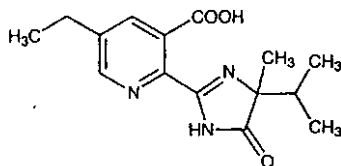
USE: Herbicide

4906. Imazaquin. [81335-37-7] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-3-quinolinecarboxylic acid; 2-(5-isopropyl-5-methyl-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-quinolinecarboxylic acid; AC-252214. C₁₇H₁₇N₃O₃; mol wt 311.34. C 65.58%, H 5.50%, N 13.50%, O 15.42%. Pre- and post-emergence imidazolinone herbicide especially for use in soybean crops. Prepn: M. Los, EP 41623 (1981 to Am. Cyanamid), C.A. 96, 199687q (1982). Alternate prepn: D. R. Maulding, R. F. Doehner, Jr., US 4459408 (1984 to Am. Cyanamid). Inhibition of branched-chain amino acid biosynthesis: D. L. Shaner *et al.*, *Plant Physiol.* 76, 545 (1984). Metabolism by plants: D. L. Shaner, P. A. Robson, *Weed Sci.* 33, 469 (1985). Persistence in soil: G. Basham *et al.*, *ibid.* 35, 576 (1987). Herbicidal activity: M. W. Beale *et al.*, *Proc. Annu. Meet. Northeast. Weed Sci. Soc.* 38, 36 (1984); W. F. Congleton *et al.*, *Weed Technol.* 1, 186 (1987).



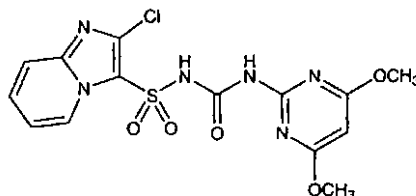
USE: Herbicide.

4907. Imazethapyr. [81335-77-5] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-5-ethyl-3-pyridine-carboxylic acid; ($\pm$)-5-ethyl-2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-1H-imidazol-2-yl)nicotinic acid; AC-263499; CL-263499. C₁₅H₁₉N₃O₃; mol wt 289.33. C 62.27%, H 6.62%, N 14.52%, O 16.59%. Selective imidazolinone herbicide. Inhibitor of acetolactate synthase, a key enzyme in the biosynthesis of branched chain amino acids. Prepn: M. Los, EP 41623; *idem*, US 4798619 (1981, 1989 both to Am. Cyanamid). Comprehensive description: T. R. Peoples *et al.*, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds* 1985, 99-106. Determin in soil: O. Nováková, *Chromatographia* 39 62 (1994). Metabolism in corn: N. M. Mallipudi *et al.*, *J. Agric. Food Chem.* 42, 1213 (1994).



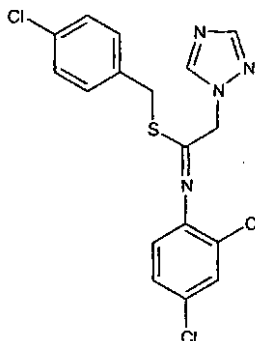
USE: Herbicide.

4908. Imazosulfuron. [122548-33-8] 2-Chloro-*N*-[[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl]amino]carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-sulfonamide; 1-(2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidin-2-yl)urea; TH-913; Brazzos; Takeoff. C₁₄H₁₃ClN₅O₅S; mol wt 412.81. C 40.73%, H 3.17%, Cl 8.59%, N 20.36%, O 19.38%, S 7.77%. Acetolactate-synthase (ALS) inhibitor; sulfonylurea herbicide for weed control in rice crops. Prepn: Y. Ishida *et al.*, EP 238070; *idem*, US 5017212 (1987, 1991 both to Takeda); *idem*, *J. Pestic. Sci.* **18**, 175 (1993). Mechanism of action study: Y. Tanaka, H. Yoshikawa, *J. Weed Sci. Technol.* **43**, 291 (1998). Soil degradation studies: K. Mikata *et al.*, *J. Pestic. Sci.* **26**, 376 (2001). LC determin in water and soil: M. Ventriglia *et al.*, *J. Chromatogr. A* **857**, 327 (1999); in rice: Y. Akiyama *et al.*, *J. Food Hyg. Soc. Jpn.* **43**, 99 (2002). Review of development: H. Nagase, *Agrochem. Jpn.* **64**, 15-16 (1994); and biological activity: Y. Ishida *et al.*, *J. Pestic. Sci.* **21**, 247-258 (1996).



USE: Herbicide.

4909. Imibenconazole. [86598-92-7] *N*-(2,4-Dichlorophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanimidothioic acid (4-chlorophenyl)-methyl ester; 1,2,4-triazol-1-yl-isothioacetic acid 2',4'-dichloroanilide *S-p*-chlorobenzoyl ether; 4-chlorobenzyl-*N*-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)thioacetimidate; HF-6305; HF-8505; Manage. C₁₇H₁₃Cl₃N₃S; mol wt 411.74. C 49.59%, H 3.18%, Cl 25.83%, N 13.61%, S 7.79%. Broad spectrum triazole fungicide. Prepn: H. Ohyama *et al.*, FR 2514766; *idem*, US 4512989 (1983, 1985 both to Hokko Chem. Ind.). HPLC determ of metabolite in fruits and vegetables: A. Kaihara *et al.*, *J. Health Sci.* 46, 336 (2000). Review of physical properties, biological activity and field trials: H. Ohyama *et al.*, *Brighton Crop Prot. Conf. - Pests Dis.* 1988, 519-526; and mode of action: Y. Ogawa, *Agrochem. Jpn.* 1995, no. 67, 20-21.



USE: Fungicide

4910. Imidacloprid. [105827-78-9] 1-[(6-Chloro-3-pyridinyl)methyl]-4,5-dihydro-*N*-nitro-1*H*-imidazol-2-amine; 1-[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl]-*N*-nitro-2-imidazolidinimine; 1-(6-chloro-

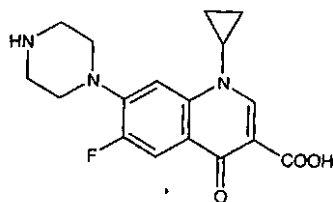
THEKAT CA

4911. **Imidazole**
(Ethoxycarbo-
2-oxo-4-imid-
(ethoxycarbo-
oxoimidazolic
C 59.25%, H
enzyme (AC
eidem, US 45
ashi *et al.*, *J.*
pharmacology;
neim.-Forsch
urine: K. Taj
pharmacology;
(1994). *Clini*
J. Clin. Pharm.

Colorless c
[α]_D²⁰ -71.7°
Monohydr
tril. C₂₀H₂₇
214-216° (de
Diacid. [
mp 239-241°
THERAP CA

4912. I
nazole; miaz
 $C_3H_4N_2$; mo
the action of
from glyoxal
1493 (1882);
synthesis fro
dehydrogena
ucts and Che
Crystallogr.
icol. Appl. F
Dyers Colou
zole and Its l

819 (1986). Symposia on antibacterial spectrum and clinical use: *Am. J. Med.* 82, Suppl. 4A, 1-404 (1987); *J. Antimicrob. Chemother.* 26, Suppl. F, 3-193 (1990). Review of clinical safety and efficacy in children: R. Kubin, *Infection* 21, 413-421 (1993).

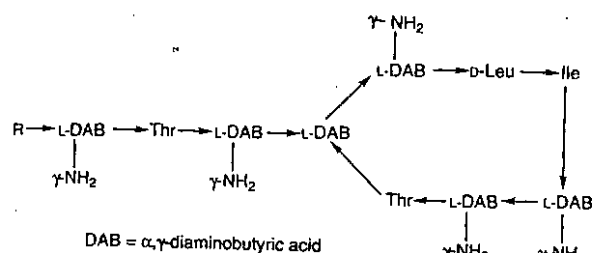


Dec 255-257°.

Monohydrochloride monohydrate. [86393-32-0] Bay o 9867; Baycip; Ciflox; Ciloxan; Cipro; Ciprobay; Ciproxan; Ciproxin; Flo-ciprin; Septicide; Uniflox; Velmonit. $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$; mol wt 385.82. Light yellow crystalline powder. mp 318-320°.

THERAP CAT: Antibacterial.

2315. Circulins. Polypeptide antibiotics related to polymyxins. Produced by *Bacillus circulans*, a microorganism found in soil and dust: Murray, Tetrault, *Proc. Soc. Am. Bact.* 1, 20 (1948); McLeod, *J. Bacteriol.* 56, 749 (1948); Murray *et al.*, *ibid.* 57, 305 (1949). Isola yields circulins A and B, circulin A being the major component: Tetrault, US 2676133 (1954 to Purdue Res. Found.). Review: Vogner, Studer, *Experientia* 22, 345 (1966).



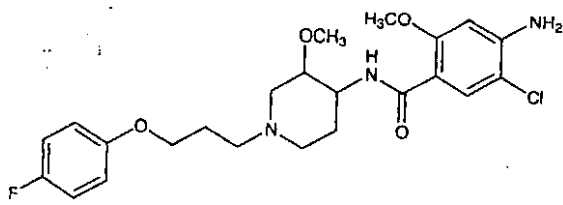
Circulin A R = (+)-6-methyloctanoyl
Circulin B R = Isooctanoyl

Circulin A. $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$; mol wt 1169.46. Structure: Fujikawa *et al.*, *Experientia* 21, 307 (1965). Synthesis: Studer *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 49, 974 (1966).

Sulfate. $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13} \cdot 2\frac{1}{2}H_2SO_4$. Crystals or amorphous solid, dec 226-228°. $[\alpha]_D^{25} -61.6^\circ$ ($c = 1.25$). Sol in water; less sol in the lower alcs. Practically insol in acetone and water-immiscible solvents.

Circulin B. $C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$; mol wt 1155.43. Structure: Hayashi *et al.*, *Experientia* 24, 656 (1968).

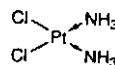
2316. Cisapride. [81098-60-4] *cis*-4-Amino-5-chloro-*N*-[1-[3-(4-fluorophenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamide; *cis*-4-amino-5-chloro-*N*-[1-[3-(*p*-fluorophenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-*o*-anisamide. $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$; mol wt 465.95. C 59.29%, H 6.27%, Cl 7.61%, F 4.08%, N 9.02%, O 13.73%. Serotonin 5-HT₄ receptor agonist. Prepn: G. Van Daele, EP 76530; *idem*, US 4962115 (1983, 1990 both to Janssen); and pharmacology: *idem et al.*, *Drug Dev. Res.* 8, 225 (1986). Pharmacokinetics: J. A. Barone *et al.*, *Clin. Pharm.* 6, 640 (1987). Review of pharmacology and therapeutic efficacy: L. R. Wiseman, D. Faulds, *Drugs* 47, 116-152 (1994).



Monohydrate. R-51619; Acenalin; Alimix; Cipril; Prepulsid; Propulsid; Risamol. $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4 \cdot H_2O$; mol wt 483.96. Crystals from 2-propanol, mp 109.8°. Sol in acetone. Sparingly sol in methanol. Practically insol in water.

THERAP CAT: Gastroprokinetic.

2317. Cisplatin. [15663-27-1] (SP-4-2)-Diamminedichloroplatinum; *cis*-diamminedichloroplatinum; *cis*-platinum II; *cis*-DDP; CACP; CPDC; DDP; NSC-119875; Briplatin; Cismaplat; Cisplatyl; Citoplatino; Lederplatin; Neoplatin; Platamine; Platinex; Platiblastin; Platinol; Platinoxan; Platistin; Platosin; Randa. $Cl_2 \cdot H_6N_2Pt$; mol wt 300.05. Cl 23.63%, H 2.02%, N 9.34%, Pt 65.02%. Prepn: M. Peyrone, *Ann.* 51, 1 (1845); G. B. Kauffman, D. O. Cowan, *Inorg. Synth.* 7, 239 (1963); S. C. Dhara, *Indian J. Chem.* 8, 193 (1970). Originally known as *Peyrone's salt* or *Peyrone's chloride*, it was primarily of interest in the development of coordination theory. Early structural studies: R. Werner, *Z. Anorg. Chem.* 3, 267 (1893); H. D. K. Drew *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1932, 988. Discovery of anti-tumor activity: B. Rosenberg *et al.*, *Nature* 205, 698 (1965); 222, 385 (1972). Use as neoplasm inhibitor: M. L. Tobe *et al.*, DE 2318020 (1972 to Rustenburg Platinum Mines Ltd.), C.A. 80, 55897e (1974); M. J. Cleare *et al.*, DE 2329485 (1972 to Research Corp.), C.A. 81, 21172v (1974). Mechanism of action: J. J. Roberts, J. M. Pascoe, *Nature* 235, 282 (1972); A. Khan, J. M. Hill, *Transplant* 13, 55 (1972); G. L. Cohen *et al.*, *Science* 203, 1014 (1979). X-ray structure of cisplatin-DNA adduct: S. E. Sherman *et al.*, *Science* 230, 412 (1985). Inhibition of *in vitro* DNA synthesis: A. L. Pinto, S. J. Lippard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 4616 (1985). Pharmacology: A. Sirica *et al.*, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 12, 4 (1971); C. L. Litterst *et al.*, *Cancer Res.* 36, 2340 (1976); N. P. Johnson *et al.*, *Chem. Biol. Interact.* 23, 267 (1978). Metabolism: R. C. Lange *et al.*, *J. Nucl. Med.* 14, 191 (1973). Clinical studies: J. J. Ochs *et al.*, *Cancer Treat. Rep.* 62, 239 (1978); H. M. Pinedo *et al.*, *Eur. J. Cancer* 14, 1149 (1978). Cisplatin has been shown to have trypanocidal effects: M. S. Wyss *et al.*, *Science* 217, 454 (1982). Toxicology: R. L. Dixon, *Proc. 7th Int. Congr. Chemother.* Vol. 2 (University Park Press, Baltimore, 1972) pp 241-243; R. W. Fleishman *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33, 320 (1975). Reviews: D. D. Von Hoff, M. Rozenzweig in *Advances in Pharmacology and Chemotherapy* vol. 16, S. Garattini *et al.*, Eds. (Academic Press, New York, 1979) pp 273-294; S. J. Lippard, *Science* 218, 1075-1082 (1982). Review of carcinogenicity studies: IARC Monographs 26, 154-161 (1981); of neurotoxicity: R. J. Cersosimo, *Cancer Treat. Rev.* 16, 195-211 (1989). Comprehensive description: C. M. Riley, L. M. Sternson, *Anal. Profiles Drug Subs.* 14, 77-105 (1985). Book: *Cisplatin, Current Status and New Developments*, A. W. Prestayko *et al.*, Eds. (Academic Press, New York, 1980) 527 pp.



Deep yellow solid, dec 270°. Soly in water 0.253 g/100 g at 25°; slowly changes to *trans*-form in aq soln. Insol in most common solvents. Sol in DMF. LD₅₀ in guinea pigs: 9.7 mg/kg i.p. (Fleishman).

Caution: This substance is reasonably anticipated to be a human carcinogen: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-67.

THERAP CAT: Antineoplastic.

2318. Citalopram. [59729-33-8] 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile; 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-5-phthalan-carbonitrile; nitalapram; Lu-10-171. $C_{20}H_{21}FN_2O$; mol wt 324.39. C 74.05%, H 6.53%, F 5.86%, N 8.64%, O 4.93%. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). Prepn: K. P. Boegesoc, A. S. Toft, DE 2657013; *idem*, US 4136193 (1977, 1979 both to Kefalas); A. J. Bigler *et al.*, *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.* 12, 289 (1977). Prepn of enantiomers: K. P. Boegesoc, J. Perregaard, EP 347066; *idem*, US 4943590, reissued as US RE 34712 (1989, 1990, 1994 all to Lundbeck). Pharmacology: A. V. Christensen *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 41, 153 (1977). HPLC determ in plasma and urine: E. Oyeaug *et al.*, *J. Chromatogr.* 308, 199 (1984). Comparative biotransformation of enantiomers: L. Von Moltke *et al.*, *Drug Metab. Dispos.* 29, 1102 (2001). Review of clinical

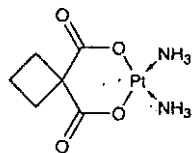
Postharvest Tech. Conf., Canberra 2003 224-229 (2003); of toxicology: A. R. Bartholomaeus, V. S. Haritos, *Food Chem. Toxicol.* 43, 1687-1701 (2005).

Colorless gas, bp -50.2° , mp -138.8° . Odorless when very pure. n_D^{20} 1.3785. Liquid density (174 K): 1.274 g/cm³. Vapor density (25°, 1 atm): 2.4849 $\pm$ 0.0005 g/l. Critical temp 105°. Critical press 61 atm. Soly at 1 atm (ml/ml): water 0.80 (13.5°); toluene 15.0 (22.0°). Log P (octanol/water): $\sim$ 0.8. uv max: 208, 225 nm. Flammable in air at conc. of 12-28.5% (v/v). LD₅₀ i.p. in rats: 22.5 mg/kg. LC₅₀ by inhalation (mg/m³): 2940 in mice (35 min); 2650 in rats (4 h) (Bartholomaeus, Haritos).

Caution: Potential symptoms of overexposure are related to carbonyl sulfide hydrolysis to form hydrogen sulfide, q.v.

USE: Grain fumigant.

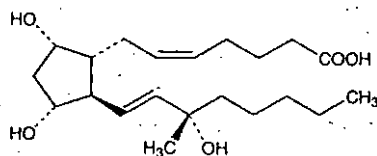
1822. Carboplatin. [41575-94-4] (SP-4-2)-Diammine[1,1-cyclobutanedi(carboxylato- κ O)(2-)]platinum; 1,1-cyclobutanedicarboxylic acid platinum complex; *cis*-diammine[1,1-cyclobutanedicarboxylato]platinum(II); CBDCA; JM-8; NSC-241240; Paraplatin. C₆H₁₂N₂O₄Pt; mol wt 371.25. C 19.41%, H 3.26%, N 7.55%, O 17.24%, Pt 52.55%. Analog of cisplatin, q.v., with reduced nephrotoxicity. Prepn and antitumor activity: NL 7307863; M. J. Cleare *et al.*, US 4140707 (1973, 1979 both to Research Corp.). Improved prepn: R. C. Harrison *et al.*, *Inorg. Chim. Acta* 46, L15 (1980). Crystal structure: S. Neidle *et al.*, *J. Inorg. Biochem.* 13, 205 (1980). Comparison with other antitumor platinum complexes: M. J. Cleare *et al.*, *Biochimie* 60, 835 (1978). Early clinical studies: A. H. Calvert *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 9, 140 (1982). Clinical pharmacokinetics: S. J. Harland *et al.*, *Cancer Res.* 44, 1693 (1984); M. J. Egorin *et al.*, *ibid.* 5432. Toxicity, activity in mice, rats, dogs: P. Lelieveld *et al.*, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20, 1087 (1984). Comparison with cisplatin chemotherapy in advanced seminoma: M. J. Peckham *et al.*, *Br. J. Cancer* 52, 7 (1985). In treatment of small cell lung cancer: I. E. Smith *et al.*, *Cancer Treat. Rep.* 69, 43 (1985).



White crystals, sol in water. LD₅₀ in mice (mg/kg): 150 i.p., 140 i.v.; in rats (mg/kg): 85 i.v. (Lelieveld).

THERAP CAT: Antineoplastic.

1823. Carboprost. [35700-23-3] (5Z,9 α ,11 α ,13E,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methylprosta-5,13-dien-1-oic acid; 7-[3,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy-3-methyl-1-octenyl)cyclopentyl]-5-heptenoic acid; (15S)-15-methyl PGF_{2 α} ; U-32921. C₂₁H₃₆O₅; mol wt 368.51. C 68.44%, H 9.85%, O 21.71%. Analog of prostaglandin F_{2 α} , q.v. Prepn: G. L. Bundy *et al.*, DE 2121980; G. L. Bundy, US 3728382 (1971, 1973 both to Upjohn); *idem*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 180, 76 (1971); E. W. Yanke *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 5865 (1974). Biological activity: J. R. Weeks *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 186, 67 (1973). Mechanism of action: A. J. Csapo, M. O. Pulkkinen, *Prostaglandins* 18, 479 (1979). Clinical studies: P. C. Schwallie, K. R. Lamborn, *J. Reprod. Med.* 23, 289 (1979); M. P. Mapa *et al.*, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 20, 125 (1982). Teratological study: G. M. Szczech *et al.*, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 4, 157 (1978).

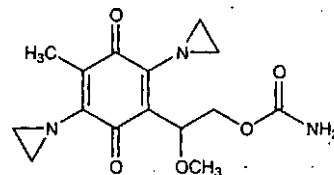


Tromethamine salt. [58551-69-2] Carboprost trometamol; U-32921E; Hemabate; Prostin/15M. C₂₅H₄₇NO₈; mol wt 489.64.

Methyl ester. [35700-21-1] Carboprost methyl; U-36384. C₂₂H₃₈O₅; mol wt 382.53. Crystals from ether/hexane, mp 55-56°. [α]_D²⁴ +24° (c 0.81 in ethanol).

THERAP CAT: Oxytocic.

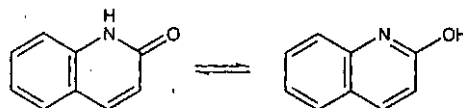
1824. Carboquone. [24279-91-2] 2-[2-[(Aminocarbonyl)-oxy]-1-methoxyethyl]-3,6-bis(1-aziridinyl)-5-methyl-2,5-cyclohexadiene-1,4-dione; 2,5-bis(1-aziridinyl)-3-(2-hydroxy-1-methoxyethyl)-6-methyl-*p*-benzoquinone carbamate (ester); 2,5-bis(1-aziridinyl)-3-(2-carbamoyloxy-1-methoxyethyl)-6-methyl-1,4-benzoquinone; carbazilquinone; Esquinon. C₁₅H₁₉N₃O₅; mol wt 321.33. C 56.07%, H 5.96%, N 13.08%, O 24.90%. Prepn and antitumor activity: Nakao *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 20, 1968 (1972); T. Nakamura *et al.*, DE 1905224; H. Nakao *et al.*, US 3631026 (1969, 1971 both to Sankyo). Effect on tumors in mice: Arakawa *et al.*, *Gann* 61, 535 (1970). Acute toxicity: H. Masuda, Y. Suzuki, *Oyo Yakuri* 8, 501 (1974), C.A. 81, 163349g (1974).



Red to reddish-brown crystals, mp 202° (dec). Slightly sol in chloroform, acetone, abs alcohol. Practically insol in water. LD₅₀ in male mice, male rats (mg/kg): 6.09, 3.88 i.v.; 3.84, 3.16 i.p.; 30.8, 28.0 orally (Masuda, Suzuki).

THERAP CAT: Antineoplastic.

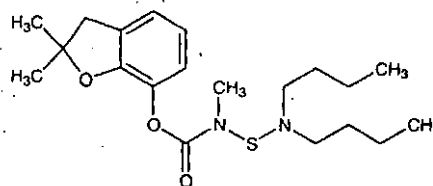
1825. Carbostyryl. [59-31-4] 2(1*H*)-Quinolone; 2-hydroxyquinoline; 2-quinolinol; 2(1*H*)-quinolone; *o*-aminocinnamic acid lactam. C₉H₇NO; mol wt 145.16. C 74.47%, H 4.86%, N 9.65%, O 11.02%. Prepn from quinoline by heating with potassium hydroxide to 225° under anhydr conditions: Tschitschibabin, *Ber.* 56, 1883 (1923); DE 406208; *Chem. Zentralbl.* 1925, I, 1536; *Frdl.* 14, 515.



Prisms from methanol, mp 199-200°. Sublimes at atmospheric pressure without dec. A monohydrate has been obtained from a satd aq soln. pK_b (18°) 8.71. Very sparingly sol in water: One gram dissolves in 950 ml H₂O at 22°. Sol in alcohol, ether, dil HCl. Forms easily hydrolyzed Na and K salts.

Compd with 1,3,5-trinitrobenzene. (C₉H₇NO)₂·C₆H₃N₃O₆. Yellow needles, mp 178°.

1826. Carbosulfan. [55285-14-8] [(Dibutylamino)thio]-methylcarbamic acid 2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuranyl ester; FMC-35001; Marshal; Posse. C₂₀H₃₂N₂O₃S; mol wt 380.54. C 63.12%, H 8.48%, N 7.36%, O 12.61%, S 8.43%. Carbamate cholinesterase inhibitor which is hydrolyzed to carbosulfan in soil. Prepn: A. L. Black, T. R. Fukuto, BE 817517; *idem*, US 4006231 (1975, 1977 both to Regents Univ. Calif.). Metabolism in orange tree leaves and fruit: V. E. Clay, T. R. Fukuto, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 13, 53 (1984). Degradation and persistence in soil: A. Sahoo *et al.*, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 50, 29 (1993). HPLC determ in oranges: M.W. Brooks, A. Barros, *Analyst* 120, 2479 (1995). Spectrophotometric determ in formulations and water samples: K. R. Mohan *et al.*, *Asian J. Chem.* 10, 457 (1998). Review of physical properties and field trials: E. G. Maitlen, N. A. Sladen, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Pests Dis.* 1979, 557-564.



Viscous, brown liquid. Soly in water at 25°: 0.3 ppm. Soly in organic solvents: > 50%. Vapor pressure: 0.31 $\times$ 10⁻⁶ mmHg.

Anhydr form, crystals from abs acetone, mp 213-214° (dec). $[\alpha]_D^{20} -101^\circ$ (ethanol). uv max (methanol): 251, 285, 293 nm (log ϵ 4.10, 3.91, 3.90). Slightly sol in water, ether; sol in alcohol. Dihydrate, mp 207° (sinters at 145°).

4382. Gelatin. [9000-70-8] Gelfilm; Gelfoam. A heterogeneous mixture of water-soluble proteins of high average mol wt. Derived from the denaturation and hydrolysis of collagen, *q.v.* Amino acid composition is variable: glycine or alanine account for one third to half of the amino acid residues; approx 25% is proline or hydroxyproline; close to 25% is basic or acidic; contains no tryptophan. Amino acid composition studies: R. E. Neuman, *Arch. Biochem.* **24**, 289 (1949); J. E. Eastoe, *Biochem. J.* **61**, 589 (1955). Surgical use in hemostasis: R. U. Light, H. R. Prentice, *J. Neurosurg.* **2**, 435 (1945). Review of the chemistry and structure of collagen with emphasis on its transformation to gelatin: A. Veis, *The Macromolecular Chemistry of Gelatin* (Academic Press, New York, 1964) 433 pp. Review of therapeutic use as an embolic agent in neurologic disease: A. Berenstein, E. Russell, *Radiology* **141**, 105-112 (1981); of prepn, properties, and use in food and pharmaceutical industries: K. B. Djagny *et al.*, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **41**, 481-492 (2001).

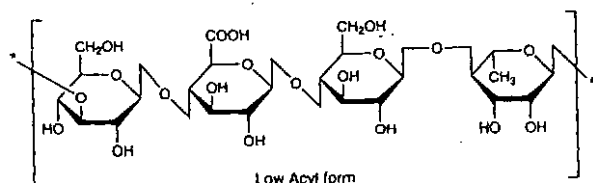
Colorless or slightly yellow, transparent, brittle, practically odorless, tasteless sheets, flakes, or coarse powder. Amphoteric. Swells up and absorbs 5-10 times its weight of water to form a gel in solutions below 35-40°. Sol in hot water, glycerol, acetic acid. Insol in organic solvents.

USE: As stabilizer, thickener and texturizer in food; manuf rubber substitutes, adhesives, cements, lithographic and printing inks, plastic compds, artificial silk, photographic plates and films, matches, light filters for mercury lamps; clarifying agent; in hectographic masters; sizing paper and textiles; for inhibiting crystals in bacteriology, for preparing cultures. Pharmaceutic aid (suspending agent; encapsulating agent; tablet binder; tablet and coating agent).

THERAP CAT: Hemostatic.

THERAP CAT (VET): Plasma expander; hemostasis (sponge).

4383. Gellan Gum. [71010-52-1] Native gellan gum; high acyl gellan gum; polysaccharide S-60; PS-60. Extracellular polysaccharide obtained by aerobic fermentation of *Pseudomonas elodea*. Anionic hydrocolloid composed of acetylated linear tetrasaccharide repeat unit β -D-glucose, β -D-glucuronic acid and α -L-rhamnose in a 2:1:1 molar ratio. Prepn of native form: K. S. Kang, G. T. Veeder, US 4326053; of deacetylated form: K. S. Kang *et al.*, US 4326052 (both 1982 to Merck & Co.); R. Moorhouse *et al.*, *ACS Symp. Ser.* **150**, 111 (1981). Structural studies: M. A. O'Neill *et al.*, *Carbohydr. Res.* **124**, 123 (1983); P.-E. Jansson *et al.*, *ibid.* **135**. Gelation properties: H. Grasdalen, O. Smidsrod, *Carbohydr. Polym.* **7**, 371 (1987). Texture profile analysis: G. R. Sanderson *et al.* in *Gums and Stabilizers for the Food Industry* vol. 4, G. O. Phillips *et al.*, Eds. (IRL Press, Oxford, 1988) pp 219-229. Determined in food gels: J. K. Baird, W. W. Smith, *Food Hydrocolloids* **3**, 407 (1989); in food products: H. D. Grahani, *ibid.* **435** (1990). Use as agar substitute in culture media: D. Shungu *et al.*, *Appl. Environ. Microbiol.* **46**, 840 (1983). Physicochemical properties: M. Milas *et al.*, *Biopolymers* **30**, 451 (1990). Rheological study: P. B. Deasy, K. J. Quigley, *Int. J. Pharm.* **73**, 117 (1991). Comparative review of gelling agents: G. R. Sanderson *et al.*, *Cereal Foods World* **34**, 991-998 (1989). Reviews: G. R. Sanderson in *Food Gels*, P. Harris, Ed. (Elsevier Appl. Sci., London, 1990) pp 201-232; W. Gibson in *Thickening and Gelling Agents in Food*, A. Imeson, Ed. (Blackie Academic & Professional, London, 1992) pp 227-249.



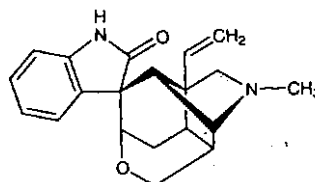
Readily sol in water. Forms thermoreversible gels.

Low acyl purified gellan gum. Deacetylated gellan gum; deacetylated PS-60; Gelrite; Kelcogel. Unsubstituted tetrasaccharide. White to tan powder, mol wt $\sim 0.5 \times 10^6$. Partially sol in cold water; aqueous dispersions dissolve $>70^\circ$. Forms thermoreversible

gels. Incompat with strong oxidizers. Bulk density ~ 50 lb/cu ft. LD₅₀ orally in rats: >5000 mg/kg (Sanderson, 1990).

USE: In foods, pharmaceuticals, and personal care products as gelling, texturizing, stabilizing, film forming and suspending agent. For microbiological media and plant tissue culture.

4384. Gelsemine. [509-15-9] C₂₀H₂₂N₂O₂; mol wt 322.40. C 74.51%, H 6.88%, N 8.69%, O 9.93%. CNS stimulant from roots and rhizome of *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait., *Loganiaceae*. Isoln: Gerrard, *Pharm. J.* **13**, 641 (1883); Moore, *J. Chem. Soc.* **97**, 2223 (1910); **99**, 1231 (1911); Sayre, Watson, *J. Am. Pharm. Assoc.* **8**, 708 (1919); Chou, *Chin. J. Physiol.* **5**, 131 (1931). C.A. **25**, 4085⁶ (1931); Schwarz, Marion, *Can. J. Chem.* **31**, 958 (1953). Structure: Conroy, Chakrabarti, *Tetrahedron Lett.* **1959** (4), 6; Lovell *et al.*, *ibid.* **1**; Roe, Gates, *Tetrahedron* **11**, 148 (1960). NMR spectroscopic study: Y. Schun, G. A. Cordell, *J. Nat. Prod.* **48**, 969 (1985). Partial syntheses: W. E. Earley *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **29**, 3781, 3785 (1988).



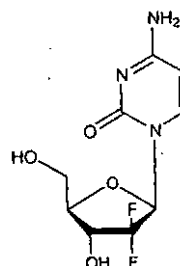
Crystals from acetone, mp 178°. **Poisonous!** $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ (c = 1.2 in chloroform). pKa 7.75 in 80% methylcellosolve. uv max (methanol): 210, 252, 280 nm (log ϵ 4.50, 3.87, 3.15). Slightly sol in water; sol in alcohol, benzene, chloroform, ether, acetone, dilute acids.

Hydrochloride. C₂₀H₂₃ClN₂O₂. Prisms from methanol + ether, mp 326°. $[\alpha]_D^{20} +5^\circ$ (c = 1.072 in water). Sol in water, slightly sol in alcohol.

4385. Gelsemium. Yellow jasmine; yellow jessamine; wild woodbine. CNS stimulant from dried rhizome and roots of *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait., *Loganiaceae*. *Habit.* Southern U.S. *Constit.* Gelsemine, gelsemoline, scopoletin, gelsemic acid, volatile oil, resin.

Poisonous!

4386. Gemcitabine. [95058-81-4] 2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine; 1-(2-oxo-4-amino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluororibose; dFdC; dFdCyd; LY-188011; Gemzar. C₉H₁₁F₂N₃O₄; mol wt 263.20. C 41.07%, H 4.21%, F 14.44%, N 15.97%, O 24.32%. Prepn: L. W. Hertel, GB 2136425; *idem*, US 4808614 (1984, 1989 both to Lilly); L. W. Hertel *et al.*, *J. Org. Chem.* **53**, 2406 (1988); T. S. Chou *et al.*, *Synthesis* **1992**, 565. Antitumor activity: L. W. Hertel *et al.*, *Cancer Res.* **50**, 4417 (1990). Mode of action study: V. W. T. Ruiz *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* **46**, 762 (1993). Clinical pharmacokinetics and toxicity: J. L. Abbruzzese *et al.*, *J. Clin. Oncol.* **9**, 491 (1991). Review of clinical studies: B. Lund *et al.*, *Cancer Treat. Rev.* **19**, 45-55 (1993).



Crystals from water, pH 8.5. $[\alpha]_{365} +425.36^\circ$; $[\alpha]_D^{20} +71.51^\circ$ (c = 0.96 in methanol). uv max (ethanol): 234, 268 (ϵ 7810, 8560). LD₅₀ i.v. in rats: 200 mg/m² (Abbruzzese).

Hydrochloride. [122111-03-9] C₉H₁₁F₂N₃O₄.HCl. Crystals from water-acetone, mp 287-292° (dec). $[\alpha]_D^{20} +48^\circ$; $[\alpha]_{365} +257.9^\circ$ (c = 1.0 in deuterated water). uv max (water): 232, 268 nm (ϵ 7960, 9360).

THERAP CAT: Antineoplastic.



LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

Bogotá, agosto 1 de 2011

REPÚBLICA DE COLOMBIA

NIT. 890.301.463-8

RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

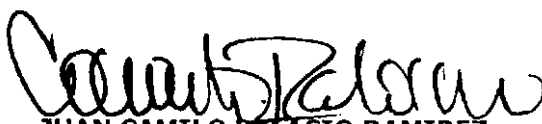
Ciudad

Yo, **Dr. JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ**, mayor de edad identificado como aparece al pie de mi firma, como representante legal de la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**, con domicilio en Cali - Valle, por medio del presente escrito confiero poder amplio al **Dr. MAURICIO RENDON OSORIO**, identificado como aparece al pie de la firma, para nos represente en todo lo concerniente en los siguientes aspectos:

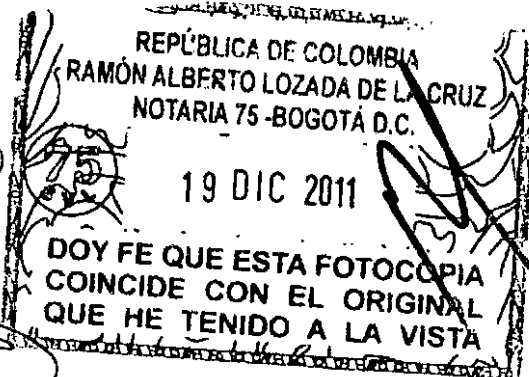
En cuantos marcas, lemas, enseñas comerciales, deposito de nombres comerciales, diseños industriales y modelos de utilidad, patentes de invención y derechos de autor para que solicite su registro o deposito, lleve los procesos respectivos hasta su culminación, haga solicitudes, solicite traspasos, cesiones, 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 y solicite pruebas, conteste demandas, proteja en general los derechos y prioridades, formule observaciones, presente acciones de oposiciones, 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 **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**, o se promuevan contra esta.

Nuestro apoderado queda facultado para recibir, transigir, conciliar, desistir, renunciar, notificarse, sustituir este poder a otros abogados, reasumir de nuevo el poder, y presentar recursos de reposición y de apelación.

Atentamente,

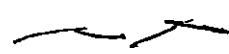

JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ

C.C. 19.455.622 de Bogotá



A. SANCHEZ M.
52988181 75

Acepto:


MAURICIO RENDON OSORIO

C.C. 80.873.989 de Bogotá

T.P. No. 199929 C.S.J.



17

17 AGO 2011

Juan Camilo Pabon Ramirez
19 455 622 BSA

Camilo Pabon

Ante su reconocimiento
REPUBLICA DE COLOMBIA
RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
NOTARIA 75 - BOGOTÁ D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA
RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
NOTARIA 75 - BOGOTÁ D.C.
19 DIC 2011
DOY FE QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

V.A. SANCHEZ M.
52988187

NOTARIA 75 - BOGOTÁ D.C.



REPÚBLICA 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 :CRA. 1 NRO. 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL:CRA. 1 NRO. 46 84
CIUDAD:CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTUBRE DE 1958
DIRECCION ELECTRONICA : lafrancoalsa@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
E.P. 1786	16/05/2011 NOTARIA TERCERA DE CALI	24/05/2011 6318	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 SOCIEDAD EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ REALIZAR, ENTRE OTROS, LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES COMERCIALES Y EMPRESARIALES: 1) FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE 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. 2) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. 3) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTOS VETERINARIOS. 4) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. 5) 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. 6) 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. 7) ADEMÁS DE LAS ACTIVIDADES REFERIDAS, PODRÁ REALIZAR CUALQUIER ACTIVIDAD, DE GESTIÓN DE LICENCIAS, REGISTROS DE EXPORTACIÓN O IMPORTACIÓN, CONVENIOS RELATIVOS A ESAS ACTIVIDADES Y LOS ACTOS RELACIONADOS CON EL MISMO.

PARÁGRAFO: LA SOCIEDAD NO PODRÁ CONSTITUIRSE GARANTE, NI FIADORA DE OBLIGACIONES DISTINTAS DE LAS PROPIAS, NI GARANTIZAR CON SUS BIENES OBLIGACIONES DE TERCEROS, A MENOS QUE LO AUTORICE EN CADA CASO LA JUNTA DIRECTIVA CON EL VOTO DE LA TOTALIDAD DE LOS MIEMBROS PRESENTES EN LA REUNIÓN CORRESPONDIENTE.

CERTIFICA

ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD.

LA DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD ESTARÁN A CARGO DE: 1. LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2. LA JUNTA DIRECTIVA; 3. LOS REPRESENTANTES LEGALES.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, ADEMÁS DE LAS ESTABLECIDAS EN LA LEY, ESTE ÓRGANO TENDRÁ LAS SIGUIENTES FUNCIONES, ENTRE OTRAS: 5) DELEGAR EN LA JUNTA DIRECTIVA, CUANDO LO ESTIME OPORTUNO, ALGUNA O ALGUNAS DE SUS FUNCIONES CUYA DELEGACIÓN NO ESTÉ PROHIBIDA POR LA LEY O POR LOS ESTATUTOS; 9) NOMBRAR Y REMOVER EL LIQUIDADOR DE



LA SOCIEDAD Y SU SUPLENTE, FIJAR SU REMUNERACIÓN Y CONSIDERAR, APROBAR O IMPROBAR SUS CUENTAS; 10) DECLARAR ORDINARIA O EXTRAORDINARIAMENTE DISUELTA Y EN ESTADO DE LIQUIDACIÓN A LA SOCIEDAD; 11) AUTORIZAR LA VENTA, TRANSFERENCIA, ACTOS DISPOSITIVOS, DE ADMINISTRACIÓN, O ARRIENDO, HIPOTECAR, GRAVAR, TOTAL O PARCIALMENTE LOS BIENES QUE COMPONEN SU PATRIMONIO; 12) DECRETAR EL AUMENTO DE CAPITAL AUTORIZADO; 13) DECRETAR LA PRÓRROGA DEL TÉRMINO DE DURACIÓN DE LA SOCIEDAD; 14) REMOVER EN CUALQUIER MOMENTO AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA O AL REVISOR FISCAL Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; 15) REALIZAR CUALQUIER MODIFICACIÓN ESTATUTARIA; 16) DISPONER LA ESCISIÓN, FUSIÓN O TRANSFORMACIÓN DE LA SOCIEDAD; 17) NOMBRAR A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA Y EL REVISOR FISCAL DE LA SOCIEDAD Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; 19) ADOPTAR TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS Y EL INTERÉS DE LOS ACCIONISTAS Y DE LA SOCIEDAD. 20) LAS QUE POR LEY Y POR SU CONDICIÓN DE SUPREMO ÓRGANO SOCIAL NATURALMENTE LE CORRESPONDAN Y NO ESTÉN ASIGNADAS A OTRO ÓRGANO SOCIETARIO.

LA JUNTA DIRECTIVA. SE COMPONE DE TRES (3) MIEMBROS QUE SERÁN ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS... LAS SUPLENCIAS SERÁN NUMÉRICAS...

FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA, ADEMÁS DE LAS FUNCIONES DE LEY, ENTRE OTRAS: 2) CREAR LOS CARGOS QUE JUZGUE NECESARIOS PARA LA BUENA MARCHA DE LA EMPRESA, NOMBRAR A QUIEN DEBA EJERCERLOS, 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. 3) NOMBRAR, REMOVER Y FIJAR ASIGNACIONES AL PRESIDENTE EJECUTIVO, VICEPRESIDENTES Y ADMINISTRADORES QUE REPORTEN DIRECTAMENTE A LA PRESIDENCIA EJECUTIVA. 9) 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 PROCESO CONCURSAL CON SUS ACREEDORES, O REESTRUCTURACIÓN EMPRESARIAL. 17) 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, NACIONALES O EXTRANJERAS, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA, GOBIERNOS O ENTIDADES EXTRANJEROS, 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. 18) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UN SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (USD\$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. 19) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA PARA QUE CELEBREN CONTRATOS DE SOCIEDAD O PARTICIPEN EN OTRAS COMPAÑÍAS COMERCIALES, NACIONALES O EXTRANJERAS. 20) 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. 22) AUTORIZAR LA CONSTITUCIÓN O SUPRESIÓN DE SUCURSALES O AGENCIAS. 26) AUTORIZAR LA NOVACIÓN O CUALQUIER FORMA EXTINTIVA DE OBLIGACIONES. 27) 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 DICHOS ACTIVOS. 29) LAS DEMÁS QUE LE ASIGNEN LOS ESTATUTOS Y LAS LEYES SOBRE LA MATERIA.

REPRESENTACIÓN LEGAL. ADMINISTRACIÓN.

LA ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER

REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑIA, 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 PARA OTROS REPRESENTANTES LEGALES.

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 SMMMLV) 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, NACIONALES O EXTRANJERAS, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA, GOBIERNOS Y ENTIDADES DEL EXTERIOR, CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑIA 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 COMPAÑIA 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, Y 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: 1) COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6.000 SMMMLV) 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, NACIONALES O EXTRANJERAS, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA, CON GOBIERNOS O ENTIDADES EXTRANJERAS, CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑIA 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 COMPAÑIA 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 SMMMLV); OBTENER CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS NO SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (US\$1.500.0000) Y CONTRATAR OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES PREVIA APROBACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. 2) 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. 3) ORGANIZAR LOS SERVICIOS Y LAS OFICINAS DE LA SOCIEDAD, LA CONTABILIDAD Y APLICAR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS. 4)

LLEVAR A CABO LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA. 5) 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. 6) 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. 7) 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. 8) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DISTINTOS DE LOS QUE LA JUNTA DIRECTIVA TENGA ATRIBUCIONES. 9) 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. 10) 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. 11) 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. 12) 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 / 11 / 11 / 11
INSCRIPCION: 11 DE MAYO DE 2010 No. 5472 DEL LIBRO IX

FUE(ON) 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(ON) _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

SUPLENTE

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

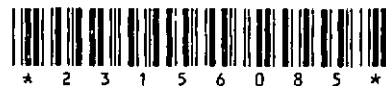
FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL FIRMA
DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
NIT.860005813-4

CERTIFICA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):



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

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

CERTIFICA

CAPITAL AUTORIZADO: \$40,000,000,000
 NUMERO DE ACCIONES: 4,000,000,000
 VALOR NOMINAL: \$10
 CAPITAL SUSCRITO: \$20,150,975,220
 NUMERO DE ACCIONES: 2,015,097,522
 VALOR NOMINAL: \$10
 CAPITAL PAGADO: \$20,150,975,220
 NUMERO DE ACCIONES: 2,015,097,522
 VALOR NOMINAL: \$10

CERTIFICA

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
DOMICILIO: ISLAS VIRGENES BRITANICAS
ACTIVIDAD: OTRAS ACTIVIDADES EMPRESARIALES

CONTROLADA: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL 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.

CERTIFICA

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 N.º. 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

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE JUNIO DEL 2011
INSCRIPCION: 22 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NRO. 7772 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 O 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 EN LIQUIDACION

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

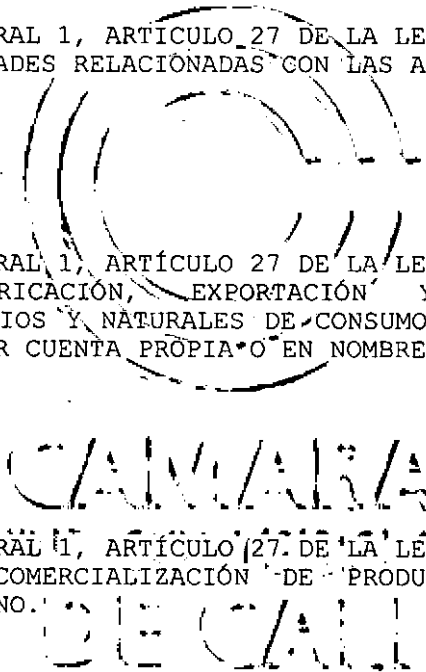
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.

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.S.

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

UBICADO EN: ---K 1A 46 A 32 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.734908-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: CRA. 1A NRO. 46A 28 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.734911-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: CRA. 1B NRO. 46A 121 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.734913-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: CRA. 3 NRO. 47 25 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 30 DE MARZO DE 2011

CERTIFICA

QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE PLANEACION FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734913-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734913-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE PLANEACION FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734913-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734911-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734911-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE PLANEACION FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734911-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL

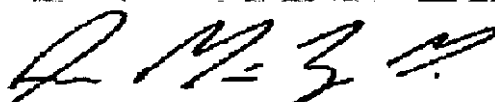
CERTIFICA

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

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.
DADO EN CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2011 HORA: 11:04:51 AM

23

EL SECRETARIO


ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE

