



No. 10-144465-00003-0000

Fecha: 2011-11-17 14:26:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIVII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

**FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN**

|                                                                       |                                                             |                                                                                                                                   |                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                                              |                                                             | <b>OPOSICIÓN A SOLICITUD DE:</b>                                                                                                  |                                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención              |                                                             | <input type="checkbox"/> Marca Colectiva                                                                                          |                                                                       |
| <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad                |                                                             | <input type="checkbox"/> Marca de Certificación                                                                                   |                                                                       |
| <input type="checkbox"/> Diseño Industrial                            |                                                             | <input type="checkbox"/> Lema Comercial                                                                                           |                                                                       |
| <input type="checkbox"/> Esquema de Trazado para Circuitos Integrados |                                                             | <input type="checkbox"/> Marcas de Productos o Servicios                                                                          |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | <input type="checkbox"/> Denominación de Origen                                                                                   |                                                                       |
| <b>2</b>                                                              |                                                             | <b>SOLICITUD PUBLICADA</b>                                                                                                        |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Número del expediente: <u>10-144465</u>                                                                                           |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Solicitante: <u>REATA PHARMACEUTICAL INC.</u>                                                                                     |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Apoderado: <u>DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN</u>                                                                                  |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Título de la nueva creación o denominación del signo: <u>DERIVADOS NOVEDOSOS DEL ACIDO OLEANOLICO CON SATURACIÓN DEL ANILLO C</u> |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Gaceta: <u>No. 631 DE 22/AGO/2011 N.P. 1106</u>                                                                                   |                                                                       |
| <b>3</b>                                                              |                                                             | <b>OPOSICIÓN PRESENTADA POR:</b>                                                                                                  |                                                                       |
| <b>OPOSITOR</b>                                                       | Nombre: <u>LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.</u> |                                                                                                                                   | <b>IDENTIFICACIÓN</b>                                                 |
|                                                                       | Dirección: <u>CRA. 1 # 46-84</u>                            |                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT |
|                                                                       | Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA CALI VALLE</u>        |                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro           |
|                                                                       | Lugar de Constitución: <u>CALI VALLE</u>                    |                                                                                                                                   |                                                                       |
|                                                                       | Teléfono: <u>052 6877700</u> Fax: <u>052 6877790</u>        |                                                                                                                                   | Cual                                                                  |
|                                                                       | E-mail:                                                     |                                                                                                                                   | Número <u>890.301.463-8</u>                                           |
| <b>REPRESENTANTE O APODERADO</b>                                      | Nombre: <u>TITO NOE PARRA MURILLO</u>                       |                                                                                                                                   | <b>IDENTIFICACIÓN</b>                                                 |
|                                                                       | Dirección: <u>CALLE 108 # 51-45 BOGOTA</u>                  |                                                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> C.C. <input type="checkbox"/> NIT |
|                                                                       | Teléfono: <u>7422525</u> Fax: <u>7424092</u>                |                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro           |
|                                                                       | E-mail:                                                     |                                                                                                                                   | Cual                                                                  |
|                                                                       |                                                             |                                                                                                                                   | Número <u>79.579.680 T.P. 71.168</u>                                  |
| <b>4</b>                                                              |                                                             | <b>FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN</b>                                                                                                |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Causal: <u>Signo fundamento de la oposición:</u>                                                                                  |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Expediente y/o registro de la marca opositora (De ser marca el signo fundamento de la oposición):                                 |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Justificación: <u>VER ANEXO</u>                                                                                                   |                                                                       |
|                                                                       |                                                             |                                                                                                                                   |                                                                       |
|                                                                       |                                                             |                                                                                                                                   |                                                                       |
| <b>5</b>                                                              |                                                             | <b>PRÓROGA</b>                                                                                                                    |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                           |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____                                                                                        |                                                                       |
| <b>6</b>                                                              |                                                             | <b>INVOCACIÓN DE NOTORIEDAD</b>                                                                                                   |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                           |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____                                                                                        |                                                                       |
| <b>7</b>                                                              |                                                             | <b>CONCEPTO DE OPOSICIÓN</b>                                                                                                      |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                |                                                                       |
|                                                                       |                                                             | Comprobante de pago No. <u>11-111495</u> Fecha <u>16-nov-11</u>                                                                   |                                                                       |

TOTAL 4

8 ANEXOS

☐ SI

☐ NO

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

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

9 Nombre y firma

Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO

Firma

C.C.

79.579.680

T.P. 71.168

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

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

|                                                                                                                                      |                       |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 11 - 111495</b>                       |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 15:14:53 |

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 | 140863155 | 11/11/2011 | 6.680.000.00 |

|                           |             |                                             |                               |
|---------------------------|-------------|---------------------------------------------|-------------------------------|
| *** Conceptos Pagados *** |             |                                             |                               |
| CANT.                     | RENTISTICO  | CONCEPTO                                    | Vr. LINDITARIO Vr. CONCEPTO   |
| 1                         | 50005-01-04 | PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES |
|                           |             |                                             | 304.000.00 304.000.00         |
|                           |             |                                             | \$304.000.00                  |
| =====                     |             |                                             |                               |

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

Responsable: \_\_\_\_\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
**No. 10-144465- -00003-0000**  
Fecha: 2011-11-17 14:26:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

3

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

---

REF: Expediente: 10-144465

TÍTULO SOLICITADO: DERIVADOS NOVEDOSOS DEL ÁCIDO  
OLEANÓLICO CON SATURACIÓN DEL ANILLO C.

PUBLICACIÓN: GACETA 631 del 22 de agosto de 2011, N° de  
publicación 1106.

SOLICITANTE: REATA PHARMACEUTICAL INC.

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN.

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

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

#### **I. PETICIÓN**

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 10-144465, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

## **II. LEGÍTIMO INTERÉS**

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

## **III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN**

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

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden derivados del ácido oleanólico, así como kits y artículos fabricados, útiles para sintetizarlos, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países.

Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones y combinaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Atorvastatina, Rosuvastatina, Irinotecan, Cetuximab, Metoprolol, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dichas moléculas con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Atorvastatina 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 409281 y US 5273995** (Años 1991 y 1993) respectivamente. Por su parte, encontramos que la molécula Rosuvastatina ostenta beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 521471 y US 5260440** (Año 1993). De igual forma, observamos que la molécula Irinotecan obtuvo derechos patentarios concedidos por Japón y por Estados Unidos de América, **No. JP Kokai 85 19790 y US 4604463** (Años 1985 y 1986) respectivamente. Así mismo, observamos que la molécula Cetuximab ostenta beneficio patentario concedido por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, **No. WO 9640210** (Año 1995). Finalmente, cabe mencionar que la molécula Metoprolol ostenta beneficios patentarios concedidos por Alemania y por Estados Unidos de América, **No. DE 2106209 y US 3998790** (Años 1971 y 1976) respectivamente.

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en la prevención y tratamiento de diferentes enfermedades y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede pretender un derecho de patente sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos mundialmente. En

consecuencia, es inocuo pretender solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia.

Cabe destacar en última instancia que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones. Es claro que una invención es toda creación humana que permita transformar la materia o energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por los seres humanos y satisfacer sus necesidades concretas. De igual modo, como ya se mencionó, según los parámetros de la Decisión 486 y normas concordantes, serán patentables las invenciones que cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. No obstante, puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar de acuerdo con sus puntos No. 9 al 29, 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..."<sup>1</sup>.

Adicionalmente, como punto central, es imprescindible señalar que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia, cosa que sucede en el presente caso. En palabras del Doctor Carlos Correa, "El efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un "descubrimiento" y no una "invención", dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos. Asimismo, cabe destacar que, en algunos casos, las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos (cuya patentabilidad está excluida en la mayoría de los países), cuando sólo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. Asimismo, la combinación de drogas para evitar la resistencia particular a una de ellas es una práctica normal en el desarrollo farmacéutico y, por lo general, es evidente para el hombre del oficio de nivel medio<sup>2</sup>" (Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pág. 8). En estos términos, está claro que nos encontramos frente a un tema totalmente sensible que merece toda la evaluación por cuanto las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.

Finalmente resulta pertinente destacar que las reivindicaciones No. 30 y 31 pretenden proteger mediante patentes objetos que carecen de cualquier novedad y nivel inventivo. Un kit farmacéutico no puede considerarse patentable toda que resulta ser obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia; además, es claro que el mismo ya se encuentra comprendido dentro del estado del arte.

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.

---

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

<sup>2</sup> Op Cit. Correa, Carlos. Página 8.

#### **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 enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 143-144. (ATORVASTATINA)
2. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1428. (ROSUVASTATINA)
3. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 885-886. (IRINOTECAN)
4. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 335. (CETUXIMAB)
5. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1060. (METOPROLOL)

#### **VI. ANEXOS**

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

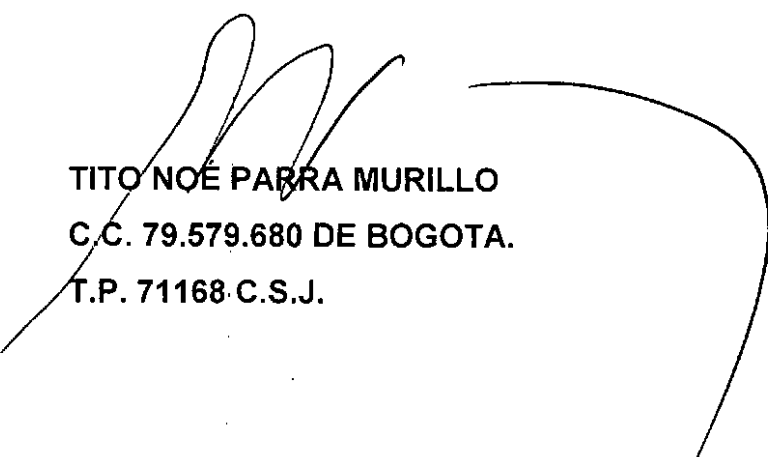
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

#### **VII. NOTIFICACIONES**

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

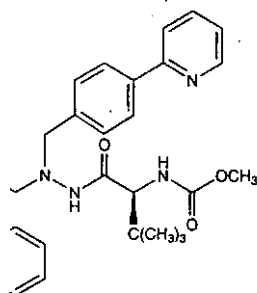
Señor Superintendente,

Atentamente,



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

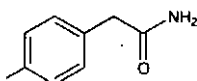
[amino]-45-hydroxy-6-phenyl-2-73547.  $C_{18}H_{22}N_6O_7$ ; mol wt 1.92%, O 15.89%. Azapeptide (to Novartis); G. Bold *et al.*, *J. Sulfate salt*: J. Singh *et al.*, *WO* 99, 2000 both to Bristol-Myers *Res. Dev.* 6, 323 (2002). Com. Robinson *et al.*, *Antimicrob.* 30). HPLC determ in plasma: *J. Anal.* 39, 791 (2005). Clinical *J. Acquired Immune Defic. Synd.* acology and clinical efficacy in *racokinet.* 44, 1035-1050 (2005); 5, 2309-2336 (2005).



207-209°.  $[\alpha]_D^{25} -47^\circ$  ( $c = 1$  in at 24°).

tar.  $C_{18}H_{22}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$ ; mol t heptane, mp 195.0° or acetone,  $c = 1$  in 1:1  $CH_3OH/H_2O$ . pH =

7] 4-[2-Hydroxy-3-[(1-methyl-2-*p*-[2-hydroxy-3-(isotamide; 1-*p*-carbamoylmethyl-panol; ICI-66082; Atehexal; Myocord; Prenormine; Seles niloc.  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ ; mol wt 252.4, O 18.02%. Cardioselect- DE 2007751; 6671 (1970, 1972, 1974 all to studies: Giudicelli *et al.*, *C.R.* 32 (1973); Hansson *et al.*, *Acta ery et al.*, *N. Engl. J. Med.* 290, nent of alcohol withdrawal syn- 13, 905 (1985). HPLC determ e: S. K. Chin *et al.*, *J. Chroma- tive description*: V. Caplar *et al.*, (1984). Review: J. D. Fitzger- ical Properties of Drug Sub- (Am. Pharm. Assoc., Washing- no. *Drugs Exp. Clin. Res.* 6, 639- d studies: *Drugs* 25, Suppl. 2, 1-

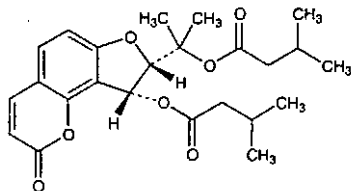


146-148°. Also reported as mp n methanol; sol in acetic acid, sol; slightly sol in water, isopro- e, dioxane. Practically insol in orm. pKa 9.6. Partition coeffi- 0.008 (pH 7.0); 0.052 (pH 8.0). t 20° in propionic acid. uv max

(methanol): 225, 275, 283 nm. LD<sub>50</sub> in mice, rats (mg/kg): 2000, 3000 orally; 98.7, 59.24 i.v. (Fitzgerald).

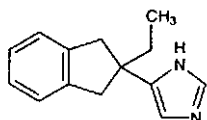
THERAP CAT: Antihypertensive, antianginal, antiarrhythmic (class II).

860. Athamantin. [1892-56-4] (8*S*-*cis*)-3-Methylbutanoic acid 8,9-dihydro-8-[1-methyl-1-(3-methyl-1-oxobutoxy)ethyl]-2-oxo-2*H*-furo[2,3-*h*]-1-benzopyran-9-yl ester; isovaleric acid diester with 8,9-dihydro-9-hydroxy-8-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2*H*-furo[2,3-*h*]-1-benzopyran-2-one; 2,3-dihydro-3,4-dihydroxy-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-benzofuranacrylic acid  $\delta$ -lactone diisovalerate.  $C_{24}H_{30}O_7$ ; mol wt 430.49. C 66.96%, H 7.02%, O 26.02%. From *Peucedanum oreoselinum* (L.) Moench (*Athamanta oreoselinum* L.), *Amni visnaga* Lam., *Umbelliferae*. Isoln: Schne- demann, Winckler, *Ann.* 51, 315 (1844). Structure: Halpern *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 40, 758 (1957). Absolute configuration: Naka- zaki *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1966, 4735.



Fine needles from petr ether, mp 58-60°; sublimes in high vacuum at 180-200°.  $[\alpha]_D^{20} +88^\circ$  ( $c = 1.145$  in glacial acetic acid);  $[\alpha]_{446}^{22} +129^\circ$  ( $c = 0.5575$  in methanol);  $[\alpha]_{446}^{21} +73.9^\circ$  ( $c = 1.024$  in chloro- form).  $[M]_D^{25} +440^\circ$  (methanol); +258° (chloroform). uv max (96% ethanol): 217, 322 nm (log  $\epsilon$  4.18, 4.17). Practically insol in water; sol in alc, ether, chloroform.

861. Atipamezole. [104054-27-5] 4-(2-Ethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-imidazole; 4(5)-(2-ethyl-2-indanyl)imidazole.  $C_{14}H_{16}N_2$ ; mol wt 212.29. C 79.21%, H 7.60%, N 13.20%. Specific  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist. Prepn: A. J. Karjalainen *et al.*, EP 183492; *idem*, US 4689339 (1986, 1987 both to Farnos). Behavioral and neurochemical effects: H. Scheinin *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 151, 35 (1988). Pharmacodynamics and pharmaco- kinetics: X. Fargetton, T. Vähä-Vaho, *Tijdschr. Diergeneeskd* 114, Suppl. 1, 91S (1989). Binding study in comparison with yohim- bine, *q.v.*: R. Virtanen *et al.*, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 297, 190 (1989). Attenuation of ethanol effects in mice: M. J. Durcan *et al.*, *Alcohol* 6, 189 (1989). Preliminary report as detomidine, *q.v.*, antagonist in horses: L. Nilfors, C. Kvart, *Acta Vet. Scand.* 82, 121 (1986). Use as medetomidine, *q.v.*, antagonist in zoo animals: H. Jalanka, *ibid.* 85, 193 (1989).

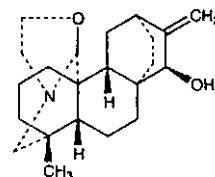


Hydrochloride. [104075-48-1] MPV-1248; Antisedan.  $C_{14}H_{16}N_2 \cdot HCl$ ; mol wt 248.75. Crystals from dry HCl in ethyl acetate, mp 211-215°. LD<sub>50</sub> in male, female rats (mg/kg): >50, 44 s.c. (Scheinin).

THERAP CAT (VET): Antidote to  $\alpha_2$ -adrenoceptor induced seda- tion.

862. Atisine. [466-43-3] Anthorine.  $C_{22}H_{33}NO_2$ ; mol wt 343.50. C 76.92%, H 9.68%, N 4.08%, O 9.32%. From roots of the "atis" plant, *Aconitum heterophyllum* Wall., and from *A. anthora* L., *Ranunculaceae*: Broughton, *Blue Book of East India Cinchona Cultivation* 1877, 133; Goris, Metin, *Compt. Rend.* 180, 968 (1925); Lawson, Topps, *J. Chem. Soc.* 1937, 1640. Structure: Wiesner *et al.*, *Chem. Ind. (London)* 1954, 132; Pelletier, Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 4496 (1954). Structure and stereochemistry: Dvornik, Edwards, *Can. J. Chem.* 42, 137 (1964). Partial synthesis: Pelletier, Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 4144 (1956); Pelletier, Parthasarathy, *Tetrahedron Lett.* 1963, 205. Racemic synthesis and resolution: Nagata *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2342 (1963); 89, 1499 (1967); Masamune, *ibid.* 86, 291 (1964); Guthrie *et al.*,

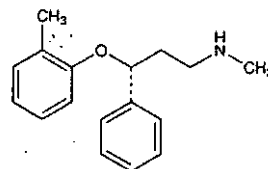
*Tetrahedron Lett.* 1966, 4645. <sup>13</sup>C-NMR study of C-20 epimers: N. V. Mody, S. W. Pelletier, *Tetrahedron* 34, 2421 (1978).



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

Hydrochloride.  $C_{22}H_{33}NO_2 \cdot HCl$ . Flat needles from dil alc, dec 311-312°.  $[\alpha]_D^{25} +28^\circ$ .

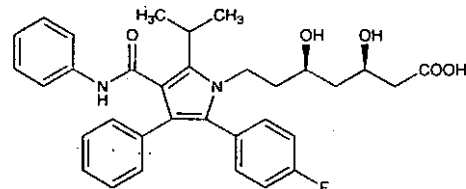
863. Atomoxetine. [83015-26-3] ( $\gamma$ R)-*N*-Methyl- $\gamma$ -(2-methylphenoxy)benzenepropanamine; (–)-*N*-methyl-3-(*o*-tolyl- oxy)-3-phenylpropylamine; tomoxetine.  $C_{17}H_{21}NO$ ; mol wt 255.35. C 79.96%, H 8.29%, N 5.49%, O 6.27%. Norepinephrine reuptake inhibitor. Prepn (stereochem unspc): B. B. Molloy, K. K. Schmiegel, DE 2500110; *idem*, US 4314081 (1975, 1982 both to Lilly). Prepn of (*R*)-form: B. J. Foster, E. R. Lavagnino, EP 52492 (1982 to Lilly); Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* 53, 4081 (1988). Clinical pharmacokinetics: N. A. Farid *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.* 25, 296 (1985). Binding study: D. R. Gehlert *et al.*, *J. Neurochem.* 64, 2792 (1995). Biotransformation by human liver microsomes: B. J. Ring *et al.*, *Drug Metab. Dispos.* 30, 319 (2002). Evaluation of abuse potential: S. H. Heil *et al.*, *Drug Alcohol Depend.* 67, 149 (2002). Clinical trial in pediatric ADHD: C. J. Kratochvil *et al.*, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 41, 776 (2002); and comorbid tic disorders: A. J. Allen *et al.*, *Neurology* 65, 1941 (2005). Review of clinical pharmacokinetics: J.-M. Sauer *et al.*, *Clin. Pharmacokinet.* 44, 571-590 (2005).



Hydrochloride. [82248-59-7] LY 139603; Strattera.  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ ; mol wt 291.82. Crystals, mp 166-168° (Foster, Lavag- nino).  $[\alpha]_D^{25} -38.01^\circ$ ;  $[\alpha]_{435}^{25} -177.26^\circ$  ( $c = 1$  in methanol). Also reported as white solid from acetonitrile, mp 162-164° (Gao, Sharp- less).  $[\alpha]_D^{23} -41.37^\circ$  ( $c = 1.02$  in methanol);  $[\alpha]_D^{25} -40.3^\circ$  ( $c = 0.94$  in ethanol). Sol in water: 27.8 mg/ml. pKa 10.13.

THERAP CAT: In treatment of attention deficit hyperactivity dis- order (ADHD).

864. Atorvastatin. [134523-00-5] (*BR,8R*)-2-(4-Fluoro- phenyl)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylami- no)carbonyl]-1*H*-pyrrole-1-heptanoic acid.  $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ ; mol wt 558.64. C 70.95%, H 6.31%, F 3.40%, N 5.01%, O 14.32%. HMG-CoA reductase inhibitor. Prepn: B. D. Roth, EP 409281; *idem*, US 5273995 (1991, 1993 both to Warner-Lambert); K. L. Baumann *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 33, 2283 (1992). Solubility and kinetic studies: A. S. Kearney *et al.*, *Pharm. Res.* 10, 1461 (1993). LC/MS/MS determ in serum: M. Jemal *et al.*, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 13, 1003 (1999). Clinical pharmacokinetics: D. D. Cilla, Jr. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 60, 687 (1996). Review of pharmacology and clinical experience: H. S. Yee, N. T. Fong, *Ann. Pharmacother.* 32, 1030-1043 (1998); of efficacy in diabetic pa- tients: K. F. Croom, G. L. Plosker, *Drugs* 65, 137-152 (2005).



Consult the Name Index before using this section.

Page 143

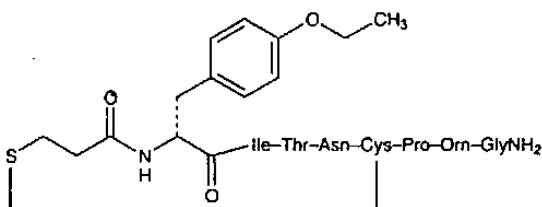
**Calcium salt trihydrate.** [344423-98-9]; [134523-03-8] (anhydrous). CI-981; Lipitor; Sortis; Torvast; Totalip.  $C_{66}H_{88}CaF_2N_4 \cdot O_{10} \cdot 3H_2O$ ; mol wt 1209.39. White to off-white crystalline powder.  $[\alpha]_D^{20} -7.4^\circ$  ( $c = 1$  in DMSO). Freely sol in methanol; slightly sol in ethanol; very slightly sol in acetonitrile, distilled water, phosphate buffer (pH 7.4). Insol in aq solns of pH 4 and below.

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

**Lactone.** [125995-03-1] 5-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.  $C_{33}H_{33}FN_2O_4$ ; mol wt 540.62. mp 159.2-160.7°.  $[\alpha]_D^{20} +26.05^\circ$  ( $c = 1$  in chloroform).

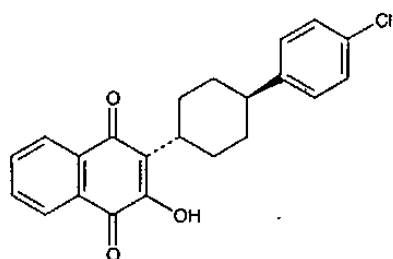
**THERAPCAT:** Antilipemic.

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



**THERAPCAT:** Tocolytic.

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

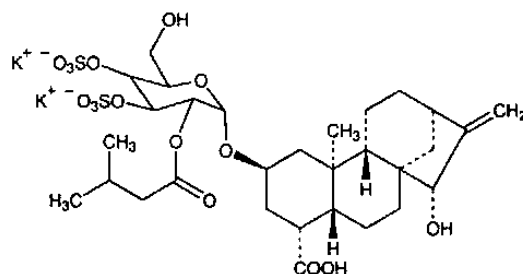


Crystals from acetonitrile, mp 216-219°. Practically insol in water.

**THERAPCAT:** Antipneumocystic.

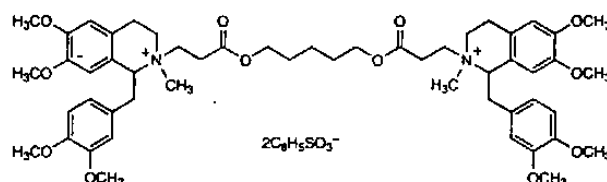
**867. Atractyloside.** [17754-44-8] (2 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,15 $\alpha$ )-15-Hydroxy-2-[[2-O-(3-methyl-1-oxobutyl)-3,4-di-O-sulfo- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-19-norkaur-16-en-18-oic acid dipotassium salt; potassium atractylate; atractylin ( $C_{30}$  glucoside).  $C_{30}H_{44}K_2O_{16}S_2$ ; mol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

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



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

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



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

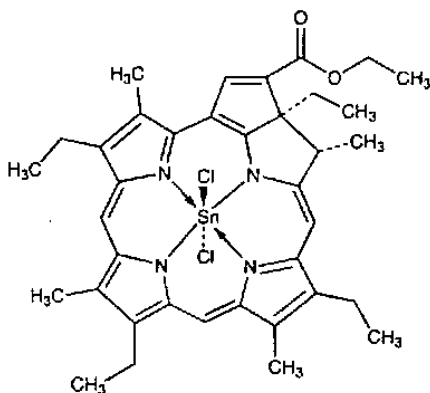
**Cisatracurium besylate.** [96946-42-8] (1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-[1,5-Pentanediy]bis[oxy(3-oxo-3,1-propanediyl)]bis[1-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinolinium] dibenzenesulfonate; 51W89; Nimbox. Prepn: D. A. Hill, G. L. Turner, WO 920096S (1992 to Wellcome Found.). Clinical pharmacology: C. A. Lien *et al.*, *Anesthesiology* 82, 1131 (1995); M. R. Belmont *et al.*, *ibid.* 1139. White solid.

**THERAPCAT:** Neuromuscular blocking agent.

**THERAPCAT (VET):** Neuromuscular blocking agent.

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

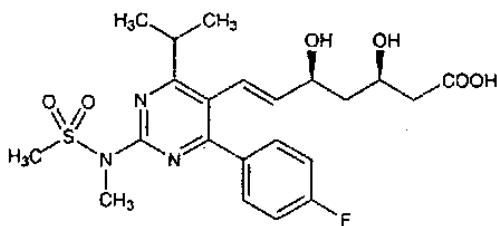
al tissue uptake and specificity: L. Lilje, B. C. Wilson, *J. Clin. Laser Med. Surg.* **16**, 81 (1998). Photophysical properties: B. W. Pogue *et al.*, *Photochem. Photobiol.* **68**, 809 (1998). Clinical evaluation in cutaneous metastatic breast cancer: T. S. Mang *et al.*, *Cancer J. Sci. Am.* **4**, 378 (1998). Review of clinical development in wet age-related macular degeneration: D. W. C. Hunt, *IDrugs* **5**, 180-186 (2002).



Crystals from dichloromethane:methanol(10:1). Absorption max (dichloromethane): 659 nm ( $\epsilon$  30347). Absorption max: 656 nm (methanol); 661 (phosphate-buffered saline); ( $\epsilon$  42800; 15200).

THERAP CAT: In treatment of age-related macular degeneration.

**8270. Rosuvastatin.** [287714-41-4] (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-Fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]-5-pyrimidinyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid.  $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$ ; mol wt 481.54. HMG-CoA reductase inhibitor. Prepn: K. Hirai *et al.*, EP 521471; *idem*, US 5260440 (both 1993 to Shionogi); M. Watanabe *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **5**, 437 (1997). Pharmacology: F. McTaggart *et al.*, *Am. J. Cardiol.* **87**, Suppl., 28B (2001). Comparative clinical trial with atorvastatin: M. Davidson *et al.*, *ibid.* **89**, 268 (2002); in metabolic syndrome: A. F. H. Stalenhoef *et al.*, *Eur. Heart J.* **26**, 2664 (2005); in African-American patients: K. C. Ferdinand *et al.*, *Am. J. Cardiol.* **97**, 229 (2006). Pharmacokinetics and pharmacogenetics in Asian and white ethnic groups: E. Lee *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **78**, 330 (2005). Review of therapeutic potential: K. C. Ferdinand, *Expert Opin. Pharmacother.* **6**, 1897-1910 (2005).



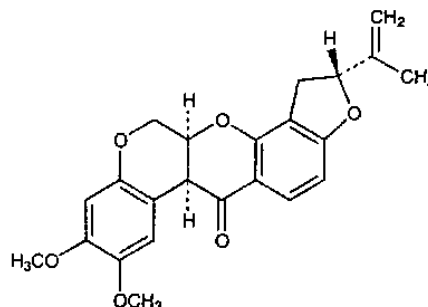
Partition coefficient (octanol/water): 0.13 (pH 7.0).

**Calcium salt.** [147098-20-2] S-4522; ZD-4522; Crestor.  $C_{34}H_{54}F_2N_6O_{12}S_2$ ; mol wt 1001.14. White powder from water as the monohydrate; begins to melt at 155° with no definitive mp.  $[\alpha]_D^{25} +14.8^\circ$  ( $c = 1.012$  in 50% methanol). Sparingly sol in water, methanol; slightly sol in ethanol.

THERAP CAT: Antilipemic.

**8271. Rotenone.** [83-79-4] [2*R*-(2 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )]-1,2,12,12a-Tetrahydro-8,9-dimethoxy-2-(1-methylethenyl)-[1]benzopyran[3,4-*b*]furo[2,3-*h*][1]benzopyran-6(6*aH*)-one; Canex; Noxifire.  $C_{23}H_{22}O_6$ ; mol wt 394.42. C 70.04%, H 5.62%, O 24.34%. Principal insecticidal constituent of derris root, cubé, etc. Powerful inhibitor of mitochondrial electron transport. Isoln from *Lonchocarpus nicon* (Aubl.) DC., *Leguminosae*: Geoffrey, *Ann. Inst. Colon. Marseille* **2**, 1 (1895). Review of structure: La Forge *et al.*, *Chem. Rev.* **12**, 181 (1933); Butenandt, McCartney, *Ann.* **494**, 17 (1932); King, *Annu. Rep. Prog. Chem.* **29**, 186 (1932). Absolute configuration: Büchi *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2843; Nakazaki, Arakawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **34**, 1246 (1961); Begley *et al.*, *Chem. Commun.* **1975**, 850. NMR spectrum: Crombie, Lown, *ibid.* **1962**, 775.

Total synthesis: Miyano *et al.*, *Agric. Biol. Chem.* **25**, 673 (1961); Miyano, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3958 (1965). Alternate synthesis: Crombie *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 1277. *idem*, *Chem. Commun.* **1979**, 1142; I. Sasaki, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **43**, 137 (1979). Synthesis of stereoisomers: Unai, Yamamoto, *ibid.* **37**, 897 (1973). Toxicology: Santi, Toth, *Farmacol. Ed. Sci.* **20**, 270 (1965). Toxicity data: J.-I. Fukami *et al.*, *Science* **155**, 713 (1967). Review: H. Fukami, M. Nakajima in *Naturally Occurring Insecticides*, M. Jacobson, D. G. Crosby, Eds. (Dekker, New York, 1971) pp 71-97; S. B. Soloway, *Environ. Health Perspect.* **14**, 109-117 (1976); T. J. Haley, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* **1**, 315-337 (1978).



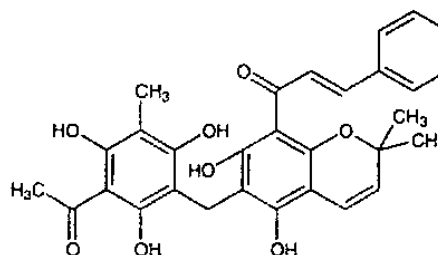
Orthorhombic, six-sided plates from trichloroethylene, mp 165-166° (dimorphic form, mp 185-186°).  $[\alpha]_D^{20} -228^\circ$  ( $c = 2.22$  in benzene). uv spectra: Büchi *et al.*, *loc. cit.* Practically insol in water. Sol in alcohol, acetone, carbon tetrachloride, chloroform, ether, and many other organic solvents. Dec upon exposure to light and air. Colorless solns in organic solvents oxidize upon exposure and become yellow, orange and then deep red and may deposit crystals of dehydrorotenone and rotenonone which are toxic to insects. LD<sub>50</sub> i.p. in mice: 2.8 mg/kg (Fukami); in rats (mg/kg): 132 orally; 6 i.v. (Soloway).

**Caution:** Potential symptoms of overexposure are irritation of eyes, skin, respiratory system; numbness of mucous membranes; nausea, vomiting, abdominal pain; muscle tremors, incontinence, clonic convulsions, stupor. See *NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards* (DHHS/NIOSH 97-140, 1997) p 274. Inhalation may cause severe pulmonary irritation. See *Clinical Toxicology of Commercial Products*, R. E. Gosselin *et al.*, Eds. (Williams & Wilkins, Baltimore, 5th ed., 1984) Section III, pp 366-368.

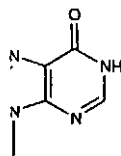
USE: Pesticide.

THERAP CAT (VET): Ectoparasiticide.

**8272. Rotterlin.** [82-08-6] (E)-1-[6-[(3-Acetyl-2,4,6-trihydroxy-5-methylphenyl)methyl]-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-8-yl]-3-phenyl-2-propen-1-one; 5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-6-(2,4,6-trihydroxy-3-methyl-5-acetylbenzyl)-8-cinnamoyl-1,2-chromene; mallotoxin.  $C_{30}H_{28}O_8$ ; mol wt 516.54. C 69.76%, H 5.46%, O 24.78%. Principal phenolic component of kamala, *q.v.*, an anthelmintic dye obtained from *Mallotus philippinensis* (Lam.) Muell. Arg. (also known as *Rotlera tinctoria* Roxb.), *Euphorbiaceae*. Isoln: H. Telle, *Arch. Pharm.* **244**, 446 (1906); S. Dutt, *J. Chem. Soc.* **127**, 2044 (1925); A. McGookin *et al.*, *ibid.* **1937**, 748. Structure: Brockmann, Maier, *Ann.* **535**, 149 (1938); A. McGookin *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1939**, 1579. Synthesis of tetrahydrotrotterlin: Backhouse *et al.*, *ibid.* **1948**, 113. Review of isoln and chemistry: M. Lounasmaa *et al.*, *Planta Med.* **28**, 16 (1975). Activity as protein kinase inhibitor: M. Gschwendt *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **199**, 93 (1994). HPTLC determ in serum and pharmacokinetics: V. D. Mody *et al.*, *J. Pharm. Technol.* **10**, 71 (1994).



m, *Biochem. Z.* 254, 65 (1932); te: Kleinzeller, *Biochem. J.* 36, natic synthesis: Greenberg, J. n *et al.*, *ibid.* 217, 875 (1955). g mutant strains of *Micrococcus* 32844 (1966 to Kyowa).



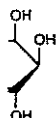
dried over  $H_2SO_4$ . Agreeable Absorption spectrum: Kalcarr, ely sol in water, in formic acid; r. On boiling with acid hydro-anthine, 1 mol D-ribose.

$11N_4Na_2O_5P.2H_2O$ . Barely sol water at  $20^\circ$  about 13 g/100 ml. 17 (1961).

$\gamma$ . Hemipentadecahydrate, lus-  $100^\circ$  in *vacuo*.  $[\alpha]_D^{20} -18.5^\circ$  2.5% HCl).

ifiers, like sodium glutamate. nosinate and sodium glutamate II (1963 to Ajinomoto).

ro-Inositol; meso-inositol; i-ino- cyclohexanehexol; cyclohexitol; haseomannite; dambose; nucite; mouse antiolecia factor.  $C_6-$ , H 6.71%, O 53.28%. Widely Growth factor for animals and muscle: Scherer, *Ann.* 73, 322 *ol. Chem.* 139, 29 (1941). Syn- 2082 (1914); Anderson, Wallis, ). Obtained commercially from present as phytic acid in corn: 30, 300 (1938); US 2112553 *em. Soc.* 62, 2397 (1940); Elkin, IB 601273 (1948 to Corn Prod. mers: Seven are optically inac- e forms, the racemic form, and aturally. The prevalent natural hexanehexol which is described 'ositol' (Editio Cantor, Aulendorf, ius vol. 2, W. H. Seibell, Jr., R. sw York, 1954) pp 321-386; *ibid.*



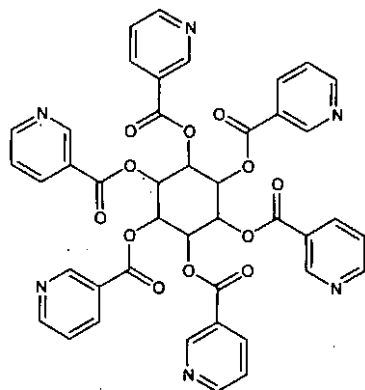
s from water or acetic acid above 225-227°. Optically inactive. ml soln; at  $60^\circ$ : 28 g/100 ml fly insol in ether and other com- neutral to litmus.

stals from water below  $50^\circ$ . d at  $100^\circ$ .

$C_6H_{13}O_5P$ . Prepn: Posternak, 165 (1929); McCormick, Carter, /stals from water + alcohol, dec id. Freely soluble in water (1 g ally insol in abs ethanol, ether. is by boiling with strong alkali. 6N HCl for 14 hrs.

x; lipotropic.

4979. Inositol Niacinate. [6556-11-2] myo-Inositol hexa-3-pyridinecarboxylate; hexanicotinoyl inositol; hexanicotinyl *cis*-1-, 2,3,5-*trans*-4,6-cyclohexane; inositol hexanicotinate; meso-inositol hexanicotinate; Dilciti; Dilcxpal; Mesotal; Esantene; Hämövannid; Hexaniciti; Hexopal; Linodil; Mesonex; Palohex.  $C_{42}H_{30}N_6O_{12}$ ; mol wt 810.72. C 62.22%, H 3.73%, N 10.37%, O 23.68%. Prepn: Badgett, Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2907 (1947).

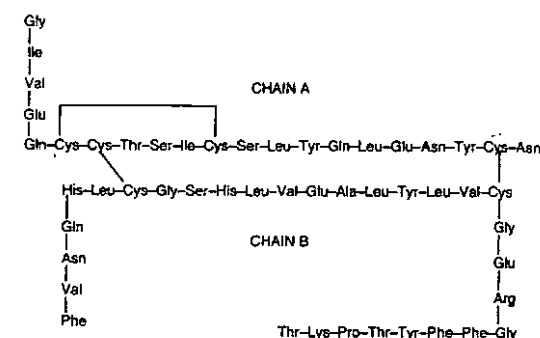


Crystals, mp 254.3-254.9°. Practically insol in water. Sol in dil acids.

THERAP CAT: Vasodilator (peripheral).

4980. Insulin. [9004-10-8]; [11061-68-0] (human). Polypeptide hormone produced by pancreatic beta cells that regulates carbohydrate homeostasis. Converted by proteolysis from the single chain proinsulin, *q.v.*, to the active dimer composed of 51 amino acid residues; mol wt ~6000. Regulates carbohydrate and lipid metabolism, and influences protein synthesis. Insulin was the first protein for which the chemical structure and mol wt were determined. Also the first commercial health care product produced by recombinant DNA technology. Because of its solubility at physiological pH, insulin is rapidly absorbed after subcutaneous injection. Various complexes with protamine and/or zinc have been prepd to improve drug delivery. In addition to biological source (human, porcine or bovine), insulin formulations for therapeutic use are classified according to onset and duration of action. Isolin: F. G. Banting, C. H. Best, *J. Lab. Clin. Med.* 7, 251 (1921-22). Crystallization: Abel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 12, 132 (1926). Purification and properties: J. Lens, *Biochim. Biophys. Acta* 2, 76 (1948). Complete amino acid sequence of bovine insulin: F. Sanger, H. Tuppy, *Biochem. J.* 49, 463, 481 (1951); F. Sanger, E. O. P. Thompson, *ibid.* 53, 353, 366 (1953). Identification of 2 chain structure: A. P. Ryle *et al.*, *ibid.* 60, 541 (1955). Review of structure determination: F. Sanger, *Science* 129, 1340 (1959). Structure of human insulin: D. Nichol, L. F. Smith, *Nature* 187, 483 (1960). Crystal structure: D. C. Hodgkin, *Verh. Schweiz. Naturforsch. Ges.* 150, 93 (1970). Synthesis of human insulin: P. G. Katsoyannis *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 164, 166 (1966); by the enzymatic modification of porcine insulin: M. A. Ruttenberg, *Science* 177, 623 (1972). Review of synthetic insulins: P. G. Katsoyannis, *Recent Prog. Horm. Res.* 23, 505-563 (1967). Synthesis of human insulin gene: H. M. Hsiung *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 6, 1371 (1979); 7, 2199 (1979); 8, 5753 (1980); S. A. Narang *et al.*, *Nucleic Acids Symp. Ser.* 7, 377 (1980). Review of the development and production of human insulin by recombinant DNA technology: I. S. Johnson, *Science* 219, 632-637 (1983). Molecular basis of insulin action: M. P. Czech, *Annu. Rev. Biochem.* 46, 359 (1977). History: M. Bliss, *The Discovery of Insulin* (Univ. Chicago Press, Chicago, 1982) 304 pp. Review of biosynthesis: D. F. Steiner *et al.*, *Recent Prog. Horm. Res.* 25, 207-282 (1969). Review of the structure and function of the insulin receptor: J. Lee, P. F. Pilch, *Am. J. Physiol.* 266, C319-C334 (1994). Symposium on the physiological regulation of insulin secretion and the pathogenesis of diabetes: *Diabetologia* 37, Suppl. 2, S1-S187 (1994). Review of bioactivity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy of human insulin: R. N. Brogden, R. C. Heel, *Drugs* 34, 350-371 (1987). Review of insulin formulations and therapy: J. A. Galloway, R. E. Chance, *Horm. Metab. Res.* 26, 591-598 (1994); of analogs and

alternative delivery methods: J. E. Gerich, *Am. J. Med.* 113, 308-316 (2002).



HUMAN INSULIN

Crystals, hexagonal system, usually obtained as flat rhombohedra and contg 0.4% Zn. Readily sol in dil acids and alkalis. Isoelectric point 5.30 to 5.35.

Bovine insulin. [11070-73-8] Hypurin.

Porcine insulin. [12584-58-6] Iletin II; Velosulin. Differs from human insulin by a single amino acid substitution.

Recombinant human insulin. Biosynthetic human insulin; insulin (prb); Huminsulin; Humulin; Humulina. Human insulin prepd by recombinant DNA technology. Clinical evaluation of inhaled intrapulmonary delivery in type 1 diabetes: J. S. Skyler *et al.*, *Lancet* 357, 331 (2001); in type 2 diabetes: W. T. Cefalu *et al.*, *Ann. Intern. Med.* 134, 203 (2001).

Semi-synthetic human insulin. Insulin (emp); Biohulin; Novo-lin; Orgasuline. Human insulin prepd by enzymatic modification of porcine insulin.

Zinc insulin. [8049-62-5] Crystalline prep of insulin containing 0.45-0.9% zinc. Formulated as suspensions in physiological saline; size of the particles determines the duration of action. Formulations are designated as prompt (or semilente), lente and extended (or ultralente).

Protamine zinc insulin. [9004-17-5] PZI insulin. Suspensions of insulin modified by the addition of zinc chloride and protamine sulfate. White or almost white suspension, pH 7.1-7.4. Onset of action occurs from 4-6 hrs after s.c. injection; duration of action is 36 hrs.

Isothane insulin. NPH insulin; neutral protein Hagedorn insulin. Crystallized prep of protamine, zinc and insulin. Prepn: H. C. Hagedorn *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* 106, 177 (1936). Review: P. Felig, *ibid.* 251, 393-396 (1984). White suspensions of rod-shaped crystals ~30 nm in length, pH 7.1-7.4. Onset of action is 3-4 hrs following s.c. injection; duration of action is 18-28 hrs.

Insulin  $^{125}I$ . Radio-iodinated insulin. Prepn: Burrows *et al.*, *J. Clin. Invest.* 36, 393 (1957); Grodsky *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.* 81, 264 (1959).

USE: Insulin  $^{125}I$  used in the study of insulin binding factors from insulin resistant sera.

THERAP CAT: Antidiabetic.

4981. Insulinase. [9013-83-6] An enzyme that hydrolyzes insulin and is prepd from hog pancreas: Brink, Lewis, US 2957809 (1960 to Merck & Co.). May be obtained from commercial pancreatin or trypsin. Even the purified crystals contain large amounts of elastase. Review: Thomas, *Postgrad. Med. J. Suppl.* 49, 940 (1973).

4982. Insulin Aspart. [116094-23-6] 28<sup>B</sup>-L-Aspartic acid-insulin (human); AspB28-insulin (human); B28-asp-insulin; INA-X14; Novorapid. Rapid-acting insulin analog produced by recombinant DNA technology. Identical to human insulin except for one amino acid substitution. Prepn: J. Brange *et al.*, *Nature* 333, 679 (1988). Pharmacology and safety: V. Dall, *Arzneim.-Forsch.* 49, 463 (1999). Clinical pharmacokinetics and dynamics: S. R. Mudaliar *et al.*, *Diabetes Care* 22, 1501 (1999). Clinical trial for postprandial glycemic control in type 1 diabetes: P. Raskin *et al.*, *ibid.* 23, 583 (2000). Review of pharmacology and clinical

Consult the Name Index before using this section.

Page 865

13

experience: K. L. Simpson, C. M. Spencer, *Drugs* 57, 759-765 (1999).

THERAP CAT: Antidiabetic.

**4983. Insulin Detemir.** [169148-63-4]  $29^B$ -[ $N^6$ -(1-Oxo-tetradecyl)-L-lysine]( $1^A$ - $21^A$ ),( $1^B$ - $29^B$ )-insulin (human);  $29^B$ -( $N^6$ -myristoyl-L-lysine)- $30^B$ -de-L-threonineinsulin (human); Lys<sup>B29</sup>-tetradecanoyl, des(B30)-insulin; NN-304; Levemir.  $C_{267}H_{402}N_{64}O_{76}S_6$ ; mol wt 5916.82. C 54.20%, H 6.85%, N 15.15%, O 20.55%, S 3.25%. Soluble long-acting basal insulin analog. Prepn: S. Havelund *et al.*, WO 9507931 (1995 to Novo Nordisk); and albumin binding affinity: P. Kurtzhals *et al.*, *Biochem. J.* 312, 725 (1995). Clinical pharmacokinetics: T. Danne *et al.*, *Diabetes Care* 26, 3087 (2003). Pharmacodynamic profile: J. Plank *et al.*, *ibid.* 28, 1107 (2005). Clinical comparison with NPH insulin in type 1 diabetes: P. Home *et al.*, *ibid.* 27, 1081 (2004). Review of pharmacology and clinical experience: P. Home, P. Kurtzhals, *Expert Opin. Pharmacother.* 7, 325-343 (2006).

THERAP CAT: Antidiabetic.

**4984. Insulin Glargine.** [160337-95-1]  $21^A$ -Glycine- $30^B$ a-L-arginine- $30^B$ b-L-arginine-insulin (human); [Gly(A21),Arg(B31),-Arg(B32)]insulin (human); HOE-901; Lantus. Long-acting analog of human insulin produced by recombinant DNA technology. Prepn: M. Dörschug, DE 3837825; *idem*, US 5656722 (1990, 1997 both to Hoechst). Characterization of receptor interaction: L. Berti *et al.*, *Horm. Metab. Res.* 30, 123 (1998). Clinical pharmacodynamics: L. Heinemann *et al.*, *Diabetes Care* 23, 644 (2000); pharmacokinetics: D. R. Owens *et al.*, *ibid.* 813. Clinical trial in type 1 diabetes: R. E. Ratner *et al.*, *ibid.* 639. Review of clinical experience: P. S. Gillies *et al.*, *Drugs* 59, 253-260 (2000).

pl 6.7. Sol in acid pH. Insol at physiological pH.

THERAP CAT: Antidiabetic.

**4985. Insulin Glulisine.** [207748-29-6]  $3^B$ -L-Lysine- $29^B$ -L-glutamic acid-insulin (human); [Lys(B3),Glu(B29)]-insulin (human); HMR-1964; Apidra.  $C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$ ; mol wt 5822.58. C 53.22%, H 6.65%, N 15.40%, O 21.43%, S 3.30%. Rapid-acting insulin analog produced in *E. coli* by recombinant DNA technology. Identical to human insulin except for 2 amino acid substitutions. Prepn: J. Ertl *et al.*, EP 885961 (1998 to Hoechst Marion Roussel); *idem*, US 6221633 (2001 to Aventis). Evaluation of mitogenic potential: I. Rakatzi *et al.*, *Diabetes* 52, 2227 (2003); of  $\beta$ -cell protective effect: *idem et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 310, 852 (2003). Clinical trial in type 2 diabetes: G. Dailey *et al.*, *Diabetes Care* 27, 2363 (2004). Review: S. K. Garg *et al.*, *Expert Opin. Pharmacother.* 6, 643-651 (2005).

THERAP CAT: Antidiabetic.

**4986. Insulin-like Growth Factors.** IGFs. Family of conserved peptide hormones structurally homologous with insulin. Two major circulating forms mediate the growth promoting effects of somatotropin, *q.v.* IGF-I regulates both prenatal and postnatal growth; IGF-II is a key factor in fetal development. IGFs are produced primarily in the liver under the regulation of growth hormone; also produced locally by most tissues. Transported in the serum by *IGF binding proteins* (or *IGFBP*) that prolong the half-life and regulate the metabolic effects of IGFs. Discovered and termed *sulphation factors* because of their ability to stimulate the incorporation of sulfate by cartilage: W. D. Salmon, W. H. Daughaday, *J. Lab. Clin. Med.* 49, 825 (1957). These peptides have also been referred to as *NSILA-S*, or non-suppressible insulin-like acting substance. The designation *somatomedin* was proposed to connote the intermediary relationship to somatotropin: W. H. Daughaday *et al.*, *Nature* 235, 107 (1972). Discussion of nomenclature: *idem et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65, 1075 (1987). Isoln, chemical characterization, biological properties of IGF-I and IGF-II: E. Rinderknecht, R. E. Humbel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 2365, 4379 (1976). Amino acid sequence of IGF-I: *idem*, *J. Biol. Chem.* 253, 2769 (1978); of IGF-II: *idem*, *FEBS Lett.* 89, 283 (1978). Total synthesis of human IGF-I: C. H. Li *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, 2216 (1983); of human IGF-II: *idem*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 127, 420 (1985). Review of molecular biology: W. H. Daughaday, P. Rotwein, *Endocr. Rev.* 10, 68-91 (1989); of mechanism of action: A. Spagnoli, R. C. Rosenfeld, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 25, 615-631 (1996). Review of IGF binding proteins: D. R. Clemmons, *Cyto-*

*kine Growth Factor Rev.* 8, 45-62 (1997). Reviews: C. E. H. Stewart, P. Rotwein, *Physiol. Rev.* 76, 1005-1026 (1996); D. Le Roith, *N. Engl. J. Med.* 336, 633-640 (1997).

**Insulin-like Growth Factor I.** [67763-96-6] IGF-I; somatomedin 1; somatomedin C; SM-C. Single chain, basic protein containing 70 amino acid residues. Review of physiology and potential therapeutic uses: E. R. Froesch *et al.*, *Diabetes Metab. Rev.* 12, 195-215 (1996).

**Insulin-like Growth Factor II.** [67763-97-7] IGF-II; multiplication-stimulating activity III-2; MSA III-2. Single chain, slightly acidic protein containing 66 or 67 amino acid residues depending on the species.

**Mecasermin.** [68562-41-4] Human insulin-like growth factor I.  $C_{331}H_{512}N_{94}O_{101}S_7$ ; mol wt 7648.63. *Myotrophin* and *Somason* are recombinant products. Clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis: D. J. Lange *et al.*, *Neurology* 47, Suppl. 2, S93 (1996).

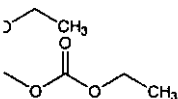
THERAP CAT: In treatment of growth hormone insensitivity syndrome and insulin resistance.

**4987. Insulin Lispro.** [133107-64-9]  $28^B$ -L-Lysine- $29^B$ -L-prolineinsulin (human); [Lys(B28),Pro(B29)]-insulin (human); LY-275585; Humalog. Rapid-acting insulin analog produced in *E. coli* by recombinant DNA technology. Identical to human insulin except for the transposition of proline and lysine at positions 28 and 29 on the B chain. Prepn: R. E. Chance *et al.*, EP 383472; *idem*, US 5514646 (1990, 1996 both to Lilly). Study of immunogenicity: C. M. Zwickl *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 45, 524 (1995). General pharmacology: D. R. Helton *et al.*, *ibid.* 46, 91 (1996). Clinical comparison with regular human insulin: J. H. Anderson, Jr. *et al.*, *Diabetes* 46, 265 (1997). Review of development and pharmacokinetics: F. Holleman, J. B. L. Hoekstra, *N. Engl. J. Med.* 337, 176-183 (1997); of clinical trials: V. A. Koivisto, *Ann. Med.* 30, 260-266 (1998). Series of articles on pharmacology and clinical experience: *Acta Clin. Belg.* 54, 233-254 (1999).

THERAP CAT: Antidiabetic.

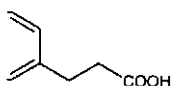
**4988. Integrins.** Family of transmembrane glycoproteins involved in cellular adhesion and signal transduction. Name derived from their ability to "integrate" activities of the extracellular matrix (ECM) and the cytoskeleton. Integrins exhibit widespread evolutionary distribution: identified in mammals and other vertebrates, insects, and yeast; homologues have been identified in plants. At least 20 have been identified in mammals; composed of  $\alpha\beta$  heterodimers selected from among 16  $\alpha$  and 8  $\beta$  subunits. The  $\alpha$  subunits vary in size from 120-200 kDa with ~1000 amino acid residues and usually consist of a heavy and light chain joined by a disulfide bond;  $\beta$  subunits generally range from 90-120 kDa with ~800 amino acids. Three major subfamilies have been characterized. Most integrins bind to the Arg-Gly-Asp (RGD) amino acid sequence found on components of the ECM, such as fibronectin, *q.v.* Others bind to cell membrane proteins, such as the intercellular cell adhesion molecules (ICAMs), or to soluble ligands, such as fibrinogen, *q.v.* Several recognize more than one ligand. Integrins anchor cells to the ECM or to adjacent cells, regulate cell spreading and motility, and transduce extracellular stimuli into a variety of intracellular signals. Implicated in a variety of physiological processes including embryological development, wound healing, immune functions, thrombosis, and metastasis. Identification of membrane glycoproteins involved in cell adhesion: D. E. Wylie *et al.*, *J. Cell Biol.* 80, 385 (1979). Identification of the transmembrane link between the ECM and the cytoskeleton: J. W. Tamkun *et al.*, *Cell* 46, 271 (1986). Description of integrin family: R. O. Hynes, *ibid.* 48, 549 (1987); C. A. Buck, A. F. Horwitz, *Annu. Rev. Cell Biol.* 3, 179-205 (1987). Role of RGD sequence in cell adhesion: E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Science* 238, 491 (1987). Review of integrin structure and ligand binding: A. Sonnenberg, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 184, 7-35 (1993); D. S. Tuckwell, M. J. Humphries, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 15, 149-171 (1993). Review of pharmacology: D. Cox *et al.*, *Med. Res. Rev.* 14, 195-228 (1994). Review of role in signal transduction: A. Richardson, J. T. Parsons, *BioEssays* 17, 229-236 (1995); E. A. Clark, J. S. Brugge, *Science* 268, 233-239 (1995).

$\beta_1$ -Integrins. VLA antigens; VLA integrins; very late activation antigens. Widely distributed on various cell types. Share a common  $\beta_1$  chain complexed with various  $\alpha$  chains. Bind to ECM components such as fibronectin, collagen, laminin.  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ -de-



mp 113.5-114.5°.  
thiamin; Dicetamin. C<sub>18</sub>-  
crystals from ethyl acetate.  
Practically insol in ether.

1-[[[trans-4-(Aminomethyl)cyclohexanecarboxylate]]]cyclohexanecarboxylate; yl ester. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>; mol 9%, O 20.96%. Deriv of mura *et al.*, DE 1951061; Daiichi; O. Atsugi *et al.*, J. JP Kokai 73 75547 (1973). Mechanism of action: Y. 19 (1979), C.A. 92, 88029 ashizume *et al.*, Arch. Int. Clin. study: A. Ishimori; S. Yamagata, K. Miura,



mp 200-280°.  
006; Neuer. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>-  
anol/ether, mp 238-240°.

7-09-0] *N,N,N*-Trimethyl-  
trimethylammonium bro-  
Bromat; Cetab; Cetavlon;  
Vicol; Quamonium. C<sub>19</sub>-  
11.62%, Br 21.92%, N  
rept from cetyl bromide  
Am. Chem. Soc. 68, 753  
Isomaa, K. Bjondahl, Acta  
HPLC determ in comm-  
rmaco 60, 157 (2005).

ut 10 parts water. Freely  
ratically insol in ether,  
nice, rats (mg/kg): 32.0,

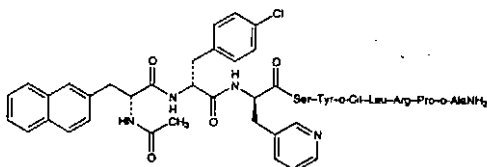
9] Cetrimonium tosylate;

ing chiefly of tetradecyl-  
with smaller amounts of  
cetrimonium bromide.  
ic; as laboratory reagent.

ig agent.

*N*-Acetyl-3-(2-naphtha-  
-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-  
D-ornithyl-L-leucyl-L-ar-  
Nal(2)<sup>+</sup>-D-Phe(4Cl)<sup>2-</sup>-D-  
C<sub>70</sub>H<sub>92</sub>ClN<sub>17</sub>O<sub>14</sub>; mol  
1 2.48%, N 16.64%, O  
st. Prepn: A. V. Schally,  
m, US 4800191 (1989); S.  
2, 425 (1988). Structural

study: A. Müller *et al.*, *ibid.* 43, 264 (1994). HPLC determ in plasma: H. H. Raffel *et al.*, J. Chromatogr. B 653, 102 (1994). Pharmacology: T. Reissmann *et al.*, Eur. J. Cancer 32A, 1574 (1996). Clinical evaluation in prostatic cancer: D. Gonzalez-Barcena *et al.*, Urology 45, 275 (1995); in assisted fertilization: C. Albano *et al.*, Fertil. Steril. 67, 917 (1997).



Acetate. [145672-81-7] D-20761; Cetrotide. Sol in water.  
THERAP CAT: Antineoplastic (hormonal). In treatment of infert-  
tility.

2027. Cetuximab. [205923-56-4] Anti-(human epidermal growth factor receptor) immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal C225 γ<sub>1</sub>-chain), disulfide with human-mouse monoclonal C225 κ-chain, dimer; C225; IMC-C225; Erbitux. Chimeric monoclonal antibody directed against human epithelial growth factor receptor (EGFR). Prepn: N. I. Goldstein *et al.*, WO 9640210 (1995 to Imclone and MRC); *eidem*, Clin. Cancer Res. 1, 1311 (1995). Antitumor activity: J. Mendelson, *ibid.* 6, 747 (2000). Clinical pharmacokinetics: F. Robert *et al.*, J. Clin. Oncol. 19, 3234 (2001); in combination with irinotecan: C. Delbaldo *et al.*, Eur. J. Cancer 41, 1739 (2005). Clinical trial in head and neck cancer: B. Burtneiss *et al.*, J. Clin. Oncol. 23, 8646 (2005); in combination with radiotherapy: J. A. Bonner *et al.*, N. Engl. J. Med. 354, 567 (2006). Review of mechanism of action: R. S. Herbst *et al.*, Expert Opin. Biol. Ther. 1, 719-732 (2001); J. Baselga, Eur. J. Cancer 37, S16-S22 (2001); of pharmacology and clinical studies: R. S. Herbst, C. J. Langer, Semin. Oncol. 29, Suppl. 4, 27-36 (2002); of use in colorectal cancer: S.-F. Wong, Clin. Ther. 27, 684-694 (2005).

THERAP CAT: Antineoplastic.

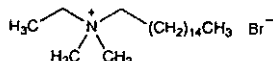
2028. Cetyl Alcohol. [36653-82-4] 1-Hexadecanol; ethal; ethol; palmityl alcohol. C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O; mol wt 242.44. C 79.27%, H 14.14%, O 6.60%. CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>2</sub>OH. Discovered by Chevreul in 1813. Obtained from spermaceti by saponification: Spada, Gavioli, Farm. Sci. Tec. (Pavia) 7, 435 (1952), C.A. 47, 891c (1953). Prepn from palmitoyl chloride + NaBH<sub>4</sub>: Caikin, Brown, J. Am. Chem. Soc. 71, 122 (1949); from methylthiopalmite + Raney Ni: Ruzicka, Prelog, US 2509171 (1950 to Ciba); from hexadecyl bromide: Levine, Clippinger, US 3018308 (1962 to California Res. Corp.).

White crystals. d 0.811. mp 49°. bp 344°; bp<sub>15</sub> 190°. n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4283. Practically insol in water. Sol in alcohol, chloroform, ether.

Hexadecyl alcohol. Primary, branched chain, C<sub>16</sub> alcohol, made up of an array of isomeric comps maintained in constant proportion by a complex manufacturing process (not from spermaceti): Edman, Lowden, Drug Cosmet. Ind. 93, 631 (Nov. 1963). Liquid, d<sub>20</sub><sup>20</sup> 0.842. bp<sub>50</sub> 195-205°. Freezes at <-60°. Miscible with most alcohols, glycols, esters, ketones, cosmetic oils and aromatics. Immiscible with water.

USE: In cosmetics as emollient, emulsion modifier, coupling agent. Pharmaceutical aid (emulsifying and stiffening agent).

2029. Cetyldimethylethylammonium Bromide. [124-03-8] *N*-Ethyl-*N,N*-dimethyl-1-hexadecanaminium bromide; ethylhexadecyldimethylammonium bromide; ethyl cetab; CDA; Ammonyx DME. C<sub>20</sub>H<sub>44</sub>BrN; mol wt 378.47. C 63.47%, H 11.72%, Br 21.11%, N 3.70%. Cationic germicidal detergent. Prepn and antibacterial activity: R. S. Shelton *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 68, 753 (1946).



White powder, mp 178-186°. Soluble in water, alcohol; slightly sol in chloroform, benzene, ether.

USE: Disinfectant; laboratory reagent.

2030. Cetyl Lactate. [35274-05-6] 2-Hydroxypropanoic acid hexadecyl ester; 1-hexadecanol lactate; lactic acid cetyl ester; lactic acid hexadecyl ester; Ceraphyl 28. C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>; mol wt 314.50. C 72.56%, H 12.18%, O 15.26%. CH<sub>3</sub>CHOHCOOC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>. Preparation: Rehberg, Marion, J. Am. Chem. Soc. 72, 1918 (1950).

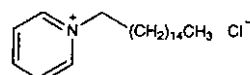
Waxy solid. mp 41°. bp<sub>0.1</sub> 132°; bp<sub>1</sub> 170°; bp<sub>10</sub> 219°. n<sub>D</sub><sup>40</sup> 1.4410; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4370.

USE: Nonionic emollient. To improve feel and texture of cosmetic and pharmaceutical preps.

2031. Cetyl Palmitate. [540-10-3] Hexadecanoic acid hexadecyl ester; palmitic acid hexadecyl ester; hexadecyl palmitate. C<sub>32</sub>H<sub>64</sub>O<sub>2</sub>; mol wt 480.85. C 79.93%, H 13.42%, O 6.65%. CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>. Prepn from palmitoyl chloride and cetyl alcohol in the presence of Mg: Paquot, Bouquet, Bull. Soc. Chim. Fr. 1947, 321; by CrO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oxidation of cetyl alcohol: Cymmerman-Craig, Horning, J. Org. Chem. 25, 2098 (1960). Biosynthesis using inoculum of *Nocardia salmonicolor*: Davis, US 3169099 (1965 to Socony Mobil Oil).

Monoclinic leaflets, mp 54°. d<sub>20</sub><sup>20</sup> 0.989. n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4398. Practically insol in water. Sol in abs alc, ether.

2032. Cetylpyridinium Chloride. [123-03-5] 1-Hexadecylpyridinium chloride; Ceepryn; Medilave; Merocet; Pristacin; Pyrisept. C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>ClN; mol wt 339.99. C 74.19%, H 11.27%, Cl 10.43%, N 4.12%. Pharmacology and toxicology: J. Pharmacol. Exp. Ther. 74, 401 (1942). Review of early literature: C. L. Huyck, Am. J. Pharm. 116, 50 (1944). Toxicity data: J. W. Nelson, S. C. Lyster, J. Am. Pharm. Assoc. 35, 89 (1946).



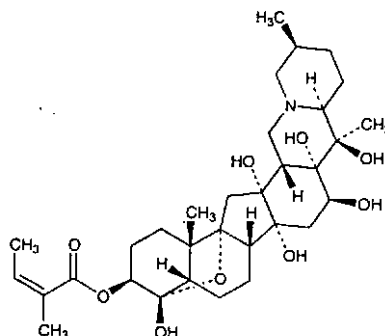
Monohydrate. [6004-24-6] Dobendan; Halset. White powder, mp 77-83°. Freely sol in water, alcohol, chloroform; very slightly sol in benzene, ether. pH (1% aq soln): 6.0 to 7.0. Surface tension (25°): 43 dyn/cm (0.1% aq soln); 41 dyn/cm (1.0%); 38 dyn/cm (10%). LD<sub>50</sub> in rats (mg/kg): 250 s.c.; 6 i.p.; 30 i.v.; 200 orally (Nelson, Lyster).

USE: Pharmaceutical aid (preservative).

THERAP CAT: Antiseptic; disinfectant.

THERAP CAT (VET): Topical antiseptic; disinfectant.

2033. Cevadine. [62-59-9] [3β(2),4α,16β]-4,9-Epoxy-cevane-3,4,12,14,16,17,20-heptol 3-(2-methyl-2-butenate); veratrine. C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>9</sub>; mol wt 591.73. C 64.95%, H 8.35%, N 2.37%, O 24.33%. From seeds of *Schoenocaulon officinale* (Schlecht & Cham.) A. Gray (*Sabadilla officinarum* Brandt), Liliaceae: Poetsch *et al.*, J. Am. Pharm. Assoc. 38, 525 (1949); Ringel, *ibid.* 45, 433 (1956). Evaluation as insecticide: Ikawa, Link *et al.*, J. Biol. Chem. 159, 517 (1945). Structure: Kupchan, Alfonso, *ibid.* 49, 242 (1960). Toxicity study: Swiss, Bauer, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 847 (1951). Review: Wintersteiner in Graff, Essays in Biochemistry (Wiley, New York, 1956) pp 308-321.



Flat needles from ether, decomp 213-214.5°. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +12.8° (c = 3.2 in alc). One gram dissolves in about 15 ml alc or ether; slightly sol in water. LD<sub>50</sub> i.p. in mice: 3.5 mg/kg (Swiss, Bauer).

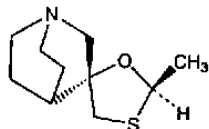
14

**Aurichloride.** Fine yellow needles from alc, dec 190°.

**Mercurichloride.**  $C_{32}H_{49}NO_9 \cdot HCl \cdot HgCl_2$ . Silvery scales, dec 172°.

**Caution:** Extremely irritating locally, particularly to mucous membranes. Serious poisoning has resulted from local application. Caution must be used in handling. See also Veratrine (Mixture).

**2034. Cevimeline.** [107233-08-9] (2'R,3R)-rel-2'-Methylspiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,5'-[1,3]oxathiolane]; ( $\pm$ )-cis-2-methylspiro[1,3-oxathiolane-5,3'-quinuclidine].  $C_{10}H_{17}NOS$ ; mol wt 199.31. C 60.26%, H 8.60%, N 7.03%, O 8.03%, S 16.09%. Muscarinic  $M_1$  and  $M_3$  receptor agonist. Prepn: A. Fisher *et al.*, JP Kokai 61 280497; *idem*, US 4855290; (1986, 1989 both to State of Israel). Improved process: K. Hayashi *et al.*, US 5571918 (1996 to Ishihara Sangyo Kaisha). Sialogogic effect in animals: H. Masunaga *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 339, 1 (1997). General pharmacology: H. Arisawa *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 52, 14, 81 (2002). Clinical experience in Sjögren's syndrome dry eye: M. Ono *et al.*, *Am. J. Ophthalmol.* 138, 6 (2004); in dry mouth: K. Suzuki *et al.*, *Pharmacology* 74, 100 (2005). Review of clinical pharmacokinetics and efficacy in Sjögren's syndrome: H. Yasuda, H. Niki, *Clin. Drug Invest.* 22, 67-73 (2002).

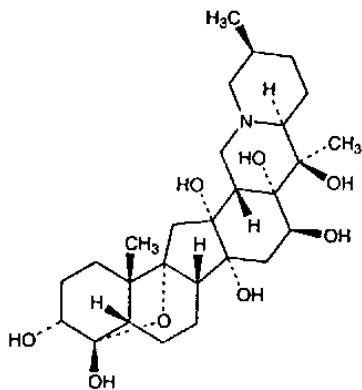


(R,R)-Form

**Hydrochloride hemihydrate.** [153504-70-2]; [107220-28-0] anhydrous. AF-102B; SNI-2011; Evoxac.  $C_{10}H_{17}NOS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ; mol wt 244.78. White to off white crystalline powder, mp 201-203°. Freely sol in alcohol, chloroform; very sol in water. Virtually insol in ether.

**THERAP CAT:** Sialogogue.

**2035. Cevine.** [124-98-1] (3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,16 $\beta$ )-4,9-Epoxycevan-3-, 4,12,14,16,17,20-heptol.  $C_{27}H_{43}NO_8$ ; mol wt 509.63. C 63.63%, H 8.50%, N 2.75%, O 25.12%. By hydrolysis of cevadine. Structure and stereochemistry: Barton *et al.*, *Experientia* 10, 81 (1954); Kupchan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1769 (1958); Kupchan *et al.*, *Tetrahedron* 7, 47 (1959); Eeles, *Tetrahedron Letters* no. 7, 24 (1960). Comparative toxicity: O. Kraye *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 82, 167 (1944); K. Tanaka, *ibid.* 113, 89 (1955).

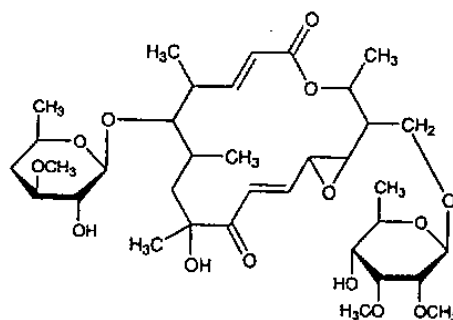


Occurs as the hemiheptahydrate, triclinic prisms from dil alc. After drying at 110° it sinters at 165° and becomes a transparent resin at 165-170°. M. Ikawa *et al.*, *J. Biol. Chem.* 159, 517 (1945).  $[\alpha]_D^{17} -17.5^\circ$  (aq alc). Sol in water, alc; slightly sol in ether.  $LD_{50}$  i.p. in rats: 87.0 mg/kg (Kraye).  $LD_{50}$  s.c. in male mice: 160 mg/kg (Tanaka).

**Hydrochloride.** mp 247°.

**2036. Chalcomycin.** [20283-48-1]  $C_{35}H_{56}O_{14}$ ; mol wt 700.81. C 59.98%, H 8.05%, O 31.96%. Antibiotic substance produced from *Streptomyces bikiniensis* NRRL 2737: Frohardt *et al.*, DE 1109835 (1960 to Parke, Davis). Structure: Woo *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2726 (1964). Review: Jordan, "Chalcomycin"

in *Antibiotics I*, D. Gottlieb, P. Shaw, Eds. (Springer-Verlag, New York, 1967) pp 446-450.



Crystals from butanol, mp 121-123°.  $[\alpha]_D^{27} -43.5^\circ$  (ethanol). uv max: 218 nm ( $\epsilon$  22770). Sol in ethyl acetate, methanol, ethanol, benzene, toluene, chloroform; sparingly sol in carbon tetrachloride, ether, water. Practically insol in petr ether.

**2037. Chalcone.** [94-41-7] 1,3-Diphenyl-2-propen-1-one; chalcone; benzylideneacetophenone; benzalacetophenone; phenyl styryl ketone.  $C_{15}H_{12}O$ ; mol wt 208.26. C 86.51%, H 5.81%, O 7.68%.  $C_6H_5CH=CHCOC_6H_5$ . Prep'd by the action of NaOH on an alcoholic soln of benzaldehyde and acetophenone: E. P. Kohler, H. M. Chadwell, *Org. Synth. coll. vol. I*, 78 (1941).

Pale-yellow orthorhombic prisms from petr ether. mp 57-58°.  $d_4^{25} 1.0712$ . bp<sub>760</sub> 345-348° (slight decompn). bp<sub>25</sub> 208°.  $n_D^{25} 1.6458$ . Freely sol in ether, chloroform, carbon disulfide, benzene; slightly in alcohol; very sparingly in cold petr ether.

**Caution:** Skin irritant.

**Note:** Exists in other forms (polymorphic) with different mps. Irradiation produces four forms of dimers.

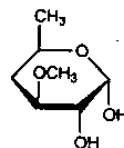
**2038. Chalcopyrite.** [1308-56-1] Cupric ferrous sulfide; copper pyrites; yellow copper; Chalkopyrite; Kupferkies.  $CuFeS_2$ ; mol wt 183.52. Cu 34.63%, Fe 30.43%, S 34.94%. Occurs as a mineral. It is an important copper ore found in Canada, Montana, Utah, Arizona, Tennessee, Chile, Peru, Bolivia, Europe, Japan. Prep'd synthetically by treating  $KFeS_2$  with an ammoniacal soln of  $Cu^+$  ions: Schneider, *J. Prakt. Chem.* [2] 38, 569 (1888); 56, 415 (1897); Boon, *Rec. Trav. Chim.* 63, 69 (1954).

Yellow brass-colored or bronze-colored crystals. Metallic, greenish sheen. Tetragonal crystal system.  $d$  4.1-4.3. mp 950°. Specific heat 0.1291. Hardness 3.5-4.0. Soluble in nitric acid, but dissolves faster in aqua regia. Practically insol in hydrochloric acid.

**Note:** Copper iron sulfide of the formula  $FeS_2 \cdot Cu_2S \cdot CuS$  occurs as the mineral *bornite*.

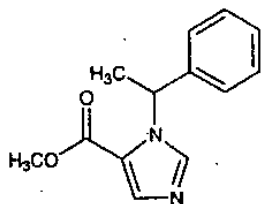
**USE:** The ore as source of copper. The synthetic material in semiconductor research.

**2039. D-Chalcose.** [3150-28-5] 4,6-Dideoxy-3-O-methyl-D-xylo-hexose; 4,6-dideoxy-3-O-methyl-D-glucose; lankavose.  $C_7H_{14}O_4$ ; mol wt 162.18. C 51.84%, H 8.70%, O 39.46%. Component of chalcomycin and lankamycin, *q.q.v.* Prep'd from chalcomycin and structure: Woo *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3352 (1961). Stereochemistry: Woo *et al.*, *ibid.* 84, 1066 (1962); Foster *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1965, 2318. Synthesis: Kochetkov, Usov, *Tetrahedron Lett.* 1963, 519; McNally, Overend, *Chem. Ind. (London)* 1964, 2021; Lawton *et al.*, *Can. J. Chem.* 47, 2899 (1969). Synthesis of DL-form: R. M. Srivastava, R. K. Brown, *Can. J. Chem.* 48, 830 (1970); K. Torsell, M. P. Tyagi, *Acta Chem. Scand. B* 31, 1 (1977); S. Danishefsky, J. F. Kerwin, *J. Org. Chem.* 47, 1597 (1982).



Crystals, mp 96-99°.  $[\alpha]_D^{24} +120^\circ$  (2 min)  $\rightarrow +97^\circ$  (10 min)  $\rightarrow +76^\circ$  (3 hr and 26 hr) ( $c = 1.5$  in water).

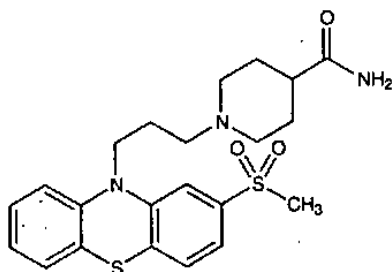
**Methyl chalcoside.**  $C_8H_{16}O_4$ . Crystals, mp 101.5-102°.  $[\alpha]_D^{27} -21^\circ$  ( $c = 2.04$  in chloroform).



**Hydrochloride.** R-7315; Hypnodil.  $C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$ ; mol wt 266.72. Crystals from methanol-ether, mp 173-174°. LD<sub>50</sub> i.v. in rats: 50 mg/kg (Godefroi).

THERAP CAT (VET): Hypnotic.

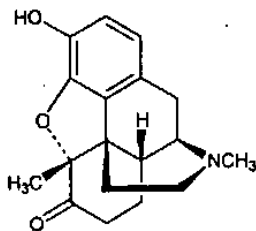
**6149. Metopimazine.** [14008-44-7] 1-[3-[2-(Methylsulfonyl)-10H-phenothiazin-10-yl]propyl]-4-piperidinecarboxamide; 1-[3-[2-(methylsulfonyl)phenothiazin-10-yl]propyl]isonipecotamide; 10-[3-(4-carbamoylpiperidino)propyl]-2-(methanesulfonyl)phenothiazine; 1-[3-[2-(methylsulfonyl)phenothiazin-10-yl]propyl]-4-piperidinecarboxamide; EXP-999; RP-9965; Vogalene.  $C_{22}H_{27}N_3O_3S_2$ ; mol wt 445.60. C 59.30%, H 6.11%, N 9.43%, O 10.77%, S 14.39%. Prepn: Jacob, Robert, DE 1092476 (to Rhône-Poulenc), C.A. 56, 8723h (1962). Toxicity study: E. I. Goldenthal, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18, 185 (1971).



Solid, mp 170-171°. LD<sub>50</sub> in male rats (mg/kg): 976 orally, 1080 s.c. (Goldenthal).

THERAP CAT: Antiemetic.

**6150. Metopon.** [143-52-2] (5 $\alpha$ )-4,5-Epoxy-3-hydroxy-5,17-dimethylmorphinan-6-one; methyldihydromorphinone.  $C_{18}H_{21}NO_3$ ; mol wt 299.36. C 72.22%, H 7.07%, N 4.68%, O 16.03%. Prepn from thebaine: Small et al., *J. Am. Chem. Soc.* 58, 1457 (1936). From dihydrocodeinone enol acetate: Small et al., *J. Org. Chem.* 3, 204 (1938). Structure: Stork, Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 4373 (1953).



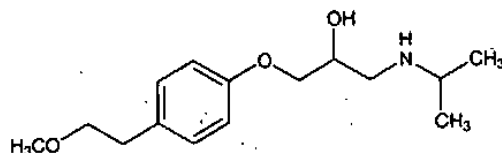
Needles from alc; sinters 235°, mp 243-245° (evac tube). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -141° (c = 1 in alc). Slightly sol in organic solvents.

**Hydrochloride.** [124-92-5]  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot HCl$ . Crystals from alc, dec 315-318° (evac tube). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -105° (c = 1). Freely sol in water. Sparingly sol in alc. Slightly sol in chloroform. Very slightly sol in ether. Insol in benzene. A 1% aq soln has a pH of ~5.0.

Note: This is a controlled substance (opiate): 21 CFR, 1308.12. THERAP CAT: Analgesic (narcotic).

**6151. Metoprolol.** [37350-58-6] 1-[4-(2-Methoxyethyl)-phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol; ( $\pm$ )-1-(isopropylamino)-3-[p-( $\beta$ -methoxyethyl)phenoxy]-2-propanol; CGP-2175; H-93/26.  $C_{13}H_{23}NO_3$ ; mol wt 267.36. C 67.38%, H 9.42%, N 5.24%, O 17.95%.  $\beta_1$ -Adrenergic blocker lacking intrinsic sympathomimetic activity. Prepn: A. E. Brandstrom et al., DE 2106209; *idem*, US 3998790 (1971, 1976 both to AB Hässle). Pharmacology: B. Ablad et al., *Life Sci.* 12, 107 (1973); Johansson, *Eur. J. Pharmacol.* 24, 194 (1973). Toxicology: N.-O. Bodin et al., *Acta*

*Pharmacol. Toxicol.* 36, Suppl. V, 96 (1975). Clinical trials in acute myocardial infarction: L. Rydén et al., *N. Engl. J. Med.* 308, 614 (1983); *Drugs* 29, Suppl. 1, 2-8 (1985); in chronic heart failure: A. Hjalmarson et al., *J. Am. Med. Assoc.* 283, 1295 (2000). Comprehensive description: J. R. Luch, *Anal. Profiles Drug Subs.* 12, 325-356 (1983). Review of pharmacology, therapeutic efficacy: P. Benfield et al., *Drugs* 31, 376-429 (1986).



**Succinate.** [98418-47-4] Selo-Zok; Toprol-XL.  $(C_{15}H_{23}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4$ ; mol wt 652.82.

**Tartrate.** [56392-17-7] Beloc; Betaloc; Lopressor; Lopresor; Prelis; Seloken; Selopral.  $(C_{15}H_{23}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ ; mol wt 684.81. Soly (mg/ml) at 25°: water >1000; methanol >500; chloroform 496; acetone 1.1; acetonitrile 0.89; hexane 0.001. uv max (water): 223 nm ( $\epsilon$  23400). LD<sub>50</sub> in female mice, male rats (mg/kg): 118, ~90 i.v.; 2090, 3090 orally (Bodin).

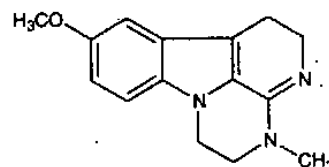
THERAP CAT: Antihypertensive; antianginal; antiarrhythmic (class II).

**6152. Metoquinone.** [622-91-3]  $C_{20}H_{24}N_2O_4$ ; mol wt 356.42. C 67.40%, H 6.79%, N 7.86%, O 17.96%.  $[C_6H_4(OH)-NHCH_3]_2 \cdot C_6H_4(OH)_2$ . A salt-like compound of 1 mol hydroquinone and 2 mols *p*-monomethylaminophenol.

White crystals. mp ~135° with decompn and blackening. Sol in 100 parts water; less sol in alcohol, acetone; very slightly sol in benzene, chloroform, ether.

USE: As a photographic developer.

**6153. Metralindole.** [54188-38-4] 2,4,5,6-Tetrahydro-9-methoxy-4-methyl-1H-3,4,6a-triazafuranthene; 3-methyl-8-methoxy-3H-1,2,5,6-tetrahydropyrazino[1,2,3-*ab*]- $\beta$ -carboline.  $C_{15}H_{17}N_3O$ ; mol wt 255.31. C 70.57%, H 6.71%, N 16.46%, O 6.27%. Heterocyclic  $\beta$ -carboline derivative used as an antidepressant. Prepn: R. G. Glushkov et al., DE 2357320; *idem*, US 4088647 (1974, 1978 both to All Union Khim.-Farm. Inst. USSR); *idem*, *Khim. Farm. Zh.* 16, 1054 (1982), C.A. 98, 53831b (1983). Psychotropic activity, toxicity: M. D. Mashkovsky et al., DE 2356091; *idem*, US 3959470 (1974, 1976 both to All Union Khim.-Farm. Inst. USSR). Pharmacology: N. I. Andreeva, M. D. Mashkovsky, *Farmakol. Toksikol. (Moscow)* 43, 133 (1980). Effect on the EEG of the brain cortex: L. F. Roshchina, *ibid.* 349. Effect on adrenergic neurotransmission: L. V. Panasiuk et al., *ibid.* 45, 13 (1982). Clinical studies: M. D. Mashkovsky, N. I. Andreeva, *Zh. Nevropatol. Psikiatr.* 84, 410 (1984).

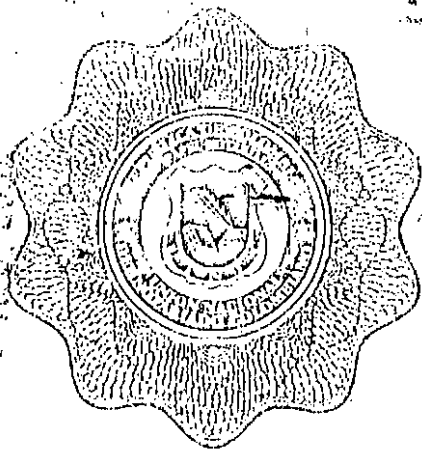


Crystals, mp 164-165°.

**Hydrochloride.** [53734-79-5] Incazan.  $C_{15}H_{17}N_3O \cdot HCl$ ; mol wt 291.78. Off-white odorless powder with bitter taste. mp 305-308°. Sol in water. LD<sub>50</sub> orally in mice: 445 mg/kg (Mashkovsky, 1976).

THERAP CAT: Antidepressant.

**6154. Metribuzin.** [21087-64-9] 4-Amino-6-(1,1-dimethylethyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazin-5(4H)-one; 4-amino-6-*tert*-butyl-3-(methylthio)-*as*-triazin-5(4H)-one; Bay 94337; Lexone; Sencor; Sencoral.  $C_8H_{14}N_4OS$ ; mol wt 214.29. C 44.84%, H 6.59%, N 26.15%, O 7.47%, S 14.96%. Pre- and post-emergence triazone herbicide. Prepn: BE 697083; K. Westphal et al., US 3671523 (1967, 1972 both to Bayer AG). Physicochemical properties, toxicology and herbicidal activity: L. Eue, *Pflanzenschutz-Nachr.* 25, 175 (1972). Toxicity data: E. Loeser, G. Kimmerle, *ibid.* 186. HPLC determ in plant tissues: C. E. Parker, G. H. Degen, *J. Liq. Chromatogr.* 6, 725 (1983).



REPUBLICA DE COLOMBIA  
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DEL  
CIRCULO DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA N°. 2182

FECHA D. 02 NOV 2011  
NOTARIA 75-BOGOTA D.C.

DE AGOSTO

DEL DOS MIL DOS (2002).

ACTOS: PODER GENERAL.

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A. SOCIEDAD DEBIDAMENTE

REPRESENTADA POR JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ.

A: TITO NOE PARRA MURILLO.

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,

DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,

ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ NOTARIA TREINTA Y TRES

(33), DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA

QUE SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS: - - - -

COMPARECIERON: JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ, mayor de

edad, vecino de Bogota, identificado con la cédula

de ciudadanía, número 17.125.100 de Bogotá, y

manifestó: - - - -

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante

Legal en nombre y representación de LAFRANCOL S.A.,

sociedad comercial organizada y existente conforme a

las leyes colombianas, con domicilio y sede

principal en Cali, constituida mediante escritura

pública número mil cuatrocientos treinta y cuatro

(1434) de la Notaria Cuarta (4ª) de Cali del

veintinueve (29) de septiembre de mil novecientos

cincuenta y ocho (1958), reformada en distintas

oportunidades, según consta en el certificado

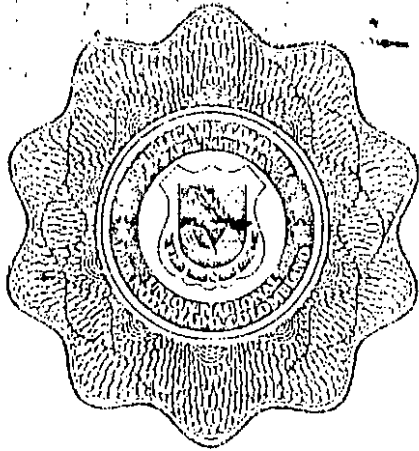
expedido por la Cámara de Comercio de Cali. - - - -

SEGUNDO.- Que en tal carácter, por este público

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

02 NOV 2011

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



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

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

b) Para que en todo lo que se determine, tanto en lo que se refiere a la

por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C. y normas pertinentes del Código Contencioso Administrativo, pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos, de todos los asuntos antes mencionados que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio, los Tribunales Contencioso Administrativos, Consejo de Estado, y jurisdicción penal, civil o comercial. - - - - -

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

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ  
NOTARIA 75 BOGOTÁ D.C.  
02 NOV 2011  
DOY FE QUE ESTA FOTOCOPIA  
COINCIDE CON EL DOCUMENTO  
QUE HE TENIDO A LA VISTA

GUZ  
74

LOPEZ  
NOTARIA  
BOGOTÁ D.C.

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

DERECHOS NOTARIALES: \$46.800.00

SEGUN

RESOLUCION 4188 DEL 28 DE DICIEMBRE DEL 2001.

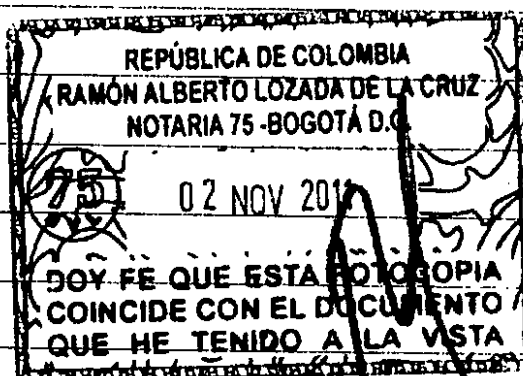
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C. N°.

TEL. N°.

LAFRANCOL S.A.

NIT.-



DIANA BEATRIZ LOPEZ

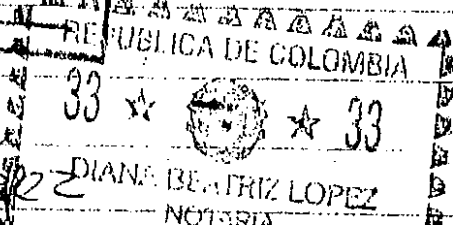
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.

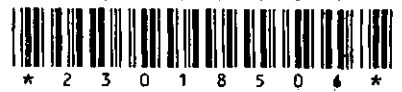
Acorda de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1976 en

C/C. Hojas útiles con destino a Interesado

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





REPUBLICA DE COLOMBIA  
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION  
EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA 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 : lafrancolsa@lafrancol.co  
DIRECCION WEB : www.lafrancol.com  
AFILIADO

**CERTIFICA**

NIT : 890301463-8

**CERTIFICA**

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

**CERTIFICA**

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

**CERTIFICA**

## REFORMAS

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

|           |            |                         |            |       |    |
|-----------|------------|-------------------------|------------|-------|----|
| E.P. 3672 | 24/08/2009 | NOTARIA TERCERA DE CALI | 27/08/2009 | 9876  | IX |
| ACT 116   | 04/03/2010 | ASAMBLEA GRAL ORDINARIA | 11/05/2010 | 5470  | IX |
| E.P. 4421 | 21/10/2010 | NOTARIA TERCERA DE CALI | 26/10/2010 | 12622 | IX |
| 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 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 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 SMMMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (USD\$1.500.000) 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 COMPAÑÍA, 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 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 Y ENTIDADES DEL EXTERIOR, CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA.

FUNCIONES DEL PRESIDENTE EJECUTIVO. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD ES UN MANDATARIO CON REPRESENTACIÓN, INVESTIDO DE FACULTADES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS, 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 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, 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 COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA; ADQUISICIÓN DE ACTIVOS FIJOS NO SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV); 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  
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

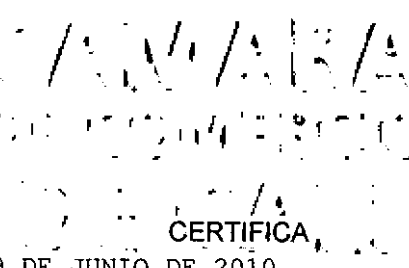
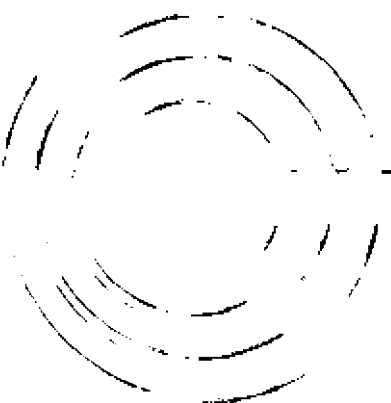
TERCER RENGLON  
LUIS ALFONSO MORA TEJADA  
C.C.4610260

SUPLENTES

PRIMER RENGLON  
JUAN MANUEL RENDON VENTURA  
C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON  
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA  
C.C.66901857

TERCER RENGLON  
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ  
C.C.16684716

**CERTIFICA**

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

FUE(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 BRITÁNICAS  
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 No. 13380 DEL LIBRO IX

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

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

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

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

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

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

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

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, ARTICULO 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.

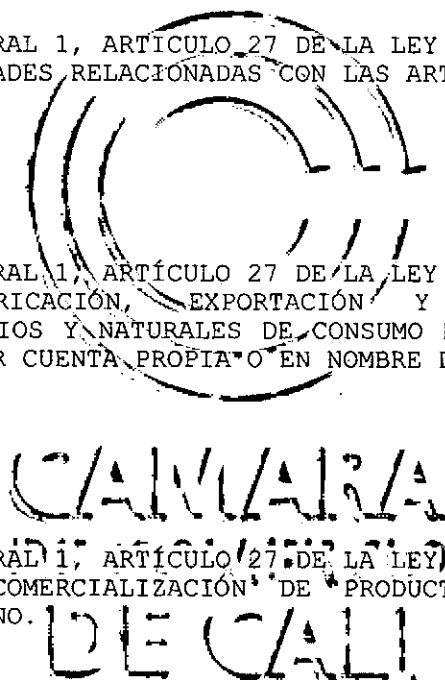
SUBORDINADA  
LAFRANCOL GUATEMALA S.A.  
NIT. 4088707  
DOMICILIO: GUATEMALA  
NACIONALIDAD: GUATEMALA  
PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.  
ACTIVIDAD: PRODUCCIÓN, FABRICACIÓN, EXPORTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y/O ALIMENTICIOS Y NATURALES DE CONSUMO 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, ARTICULO 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, ARTICULO 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, ARTICULO 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**

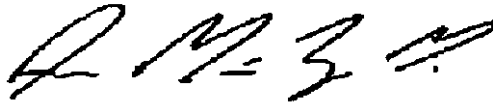
QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

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.

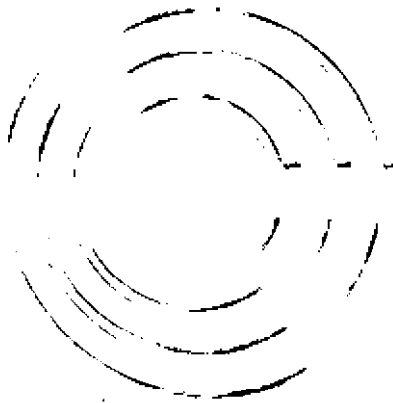
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

DADO EN CALI A LOS 10 DIAS DEL MES DE OCTUBRE DEL AÑO 2011 HORA: 12:49:20 PM

EL SECRETARIO



ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE



CAMARA  
DE COMERCIO  
DE CALI