



No. 09-008866-00003-0000

Fecha: 2010-07-19 15:42:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 21

ión

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

1 OPOSICIÓN A SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención	☐ Marca Colectiva
☐ Patente de Modelo de Utilidad	☐ Marca de Certificación
☐ Diseño Industrial	☐ Lema Comercial
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados	☐ Marcas de Productos o Servicios
	☐ Denominación de Origen
2 SOLICITUD PUBLICADA	Número del expediente: 09-008866 Solicitante: SCHERING CORPORATION AND ALBANY MOLECULAR RESEA Apoderado: CARLOS R. OLARTE Título de la nueva creación o denominación del signo: PIPERIDINAS SUSTITUIDAS QUE AUMENTAN LA ACTIVIDAD P53 Y SU USO Gaceta: No. 615 DE 20/ABR/2010 N.P. 158
3 OPOSICIÓN PRESENTADA POR:	
OPOSITOR	Nombre: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. Dirección: CRA. 1 # 46-84 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA, CALI - VALLE Lugar de Constitución: CALI - VALLE Teléfono: 052 6877700 Fax: 052 6877790 E- mail: IDENTIFICACION ☐ C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 890.301.463-8
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO Dirección: CALLE 108 # 51-45 BOGOTA Teléfono: 7422525 Fax: 7424092 E- mail: IDENTIFICACION ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 79.579.680 T.P. 71.168
4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN	Causal: Signo fundamento de la oposición: Expediente y/o registro de la marca opositora (De ser marca el signo fundamento de la oposición): Justificación: VER ANEXO
5 PRÓROGA ☐ SI ☐ NO Comprobante de pago No. Fecha:	
6 INVOCACIÓN DE NOTORIEDAD ☐ SI ☐ NO Comprobante de pago No. Fecha:	
7 CONCEPTO DE OPOSICIÓN ☒ SI ☐ NO Comprobante de pago No. Fecha:	

8 ANEXOS

☐ SI ☐ NO

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

9 Nombre y firma

Nombre: 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

530

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 58,963
FECHA : JULIO 19 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008866-00003-0000

Fecha: 2010-07-19 15:42:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 21

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FRANCOL S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	59539266	19/07/2010	11,926,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
		TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

531

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

REF: Expediente: 09-008866

TÍTULO SOLICITADO: PIPERIDINAS SUSTITUIDAS QUE AUMENTAN LA ACTIVIDAD P53 Y SU USO.

PUBLICACIÓN: GACETA 615 del 20 de abril de 2010, N° de publicación 158.

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION AND ALBANY MOLECULAR RESEARCH INC.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE. ✓

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN ✓

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

I. PETICIÓN

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 09-008866, 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

y

532

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

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

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

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones farmacéuticas de Piperidina sustituidas como inhibidores de la proteína HDM2 y otras que incluyen uno o más compuestos, los métodos para su preparación, útiles en el tratamiento de carcinoma, cáncer de la tiroides, tumores hematopoyéticos o tumores de origen o estirpe linfóide, 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 y a

formas de dosificación 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 Gemcitabina, Cisplatino, Imatinib, Docetaxel, Trastuzumab, entre muchos otros agentes anti-cancerosos, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dicha molécula con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Gemcitabina se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo ostenta beneficios patentarios concedidos por el Reino Unido y por Estados Unidos de América, **No. GB 2136425 y US 4808614** (Años 1984 y 1989) respectivamente. Así mismo, pudo constatarse que la molécula Cisplatino obtuvo beneficios patentarios concedidos por Alemania, **No. DE 2318020 y DE 2329485** (Año 1972). Por otro lado, cabe destacar que el principio activo Imatinib obtuvo derechos patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 564409 y US 5521184** (Años 1993 y 1996) respectivamente. Igualmente, la molécula Docetaxel obtuvo beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 253738 y US 4814470** (Años 1988 y 1989) respectivamente. Por último, es deber mencionar que la molécula Trastuzumab obtuvo derechos patentarios concedidos por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y por Estados Unidos de América, **No. WO 8906692 y US 5677171** (Años 1989 y 1997) respectivamente.

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de carcinoma, cáncer de la tiroides, tumores hematopoyéticos o tumores de origen o estirpe linfóide 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 formulaciones farmacéuticas que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos

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

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

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

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

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

V. PRUEBAS

1. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 755. (GEMCITABINA)
2. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 387. (CISPLATINO)

3. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 851. (IMATINIB)

4. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 574. (DOCETAXEL)

5. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1646. (TRASTUZUMAB)

VI. ANEXOS

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

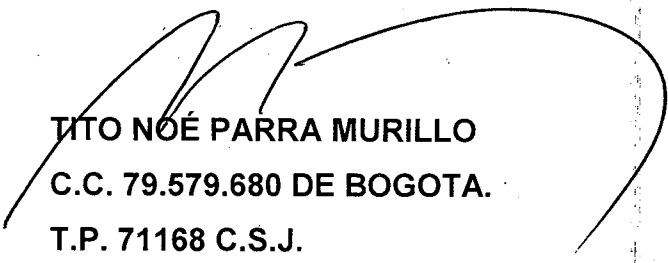
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

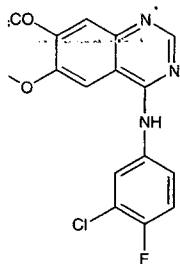
Mi representada y el suscrito las recibiremos en la Secretaría de su Despacho, o en la sede de LAFRANCOL ubicada en la Calle 108 No. 51-45 de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,

Atentamente,

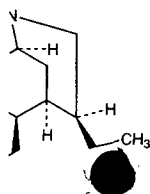

TITO NOÉ PARRA MURILLO
C.C. 79.579.680 DE BOGOTA.
T.P. 71168 C.S.J.

536



120°.

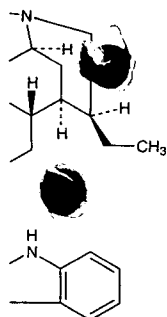
.8397-07-4] Curan-17-ol; pereir-
in. C 76.47%, H 8.78%, N 9.39%,
permum vellosii Allem., *Apocyna-*
10; Bertho, Moog, *ibid.* 509, 241
Bertho, Koll, *Naturwissenschaften*
t et al., *Compt. Rend.* 250, 4383
737 (1961). Synthesis: Hymon,
367 (1966); of *dl*-form: Dadson,
1969, 665; Harley-Mason, Taylor,



anol, mp 142.5-143°. [α]_D²¹ +32°
245, 300 nm (log ϵ 3.93, 3.47).
Practically insol in water.
CH₃Cl. Rods from abs meth-

3 I. from abs methanol, mp

27-01-0] (16R,19E)-19,20-Dide-
oxy-21,22-dihydro-11-oxa-12,14-
7-oic acid methyl ester; 19,20-di-
3,13a-hexahydro-4H-4,6-ethano-
rolo[2,3-d]carbazol-1-yl)-cory-
7-epoxy- α -(3-ethylidene-1,2,3,4-
l)quinolizin-2-yl)-curan-1-propa-
O₃; mol wt 632.83. C 75.92%, H
1 bark of *Geissospermum vellosii*
nn. 202, 141 (1980). Structure:
2, 902 (1961); Janot, *Tetrahedron*
re: A. Chiaroni, C. Riche, *Acta*
Pharmacology: M. M. Aourous-
1961). On hydrolysis with HCl
oschizoline, q.v.



Anhydr form, crystals from abs acetone, mp 213-214° (dec).
[α]_D²⁰ -101° (ethanol). uv max (methanol): 251, 285, 293 nm
(log ϵ 4.10, 3.91, 3.90). Slightly sol in water, ether; sol in alcohol:
Dihydrate. mp 207° (sinters at 145°).

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

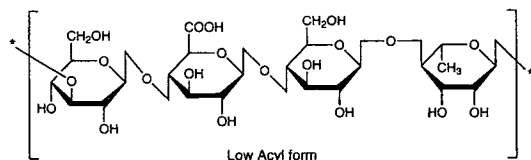
Colorless or slightly yellow, transparent, brittle, practically odor-
less, tasteless sheets, flakes, or coarse powder. Amphoteric. Swells
up and absorbs 5-10 times its weight of water to form a gel in
solutions below 35-40°. Sol in hot water, glycerol, acetic acid.
Insol in organic solvents.

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

THERAP CAT: Hemostatic.

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

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



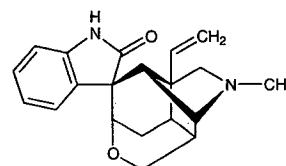
Readily sol in water. Forms thermoreversible gels.

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

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

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

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



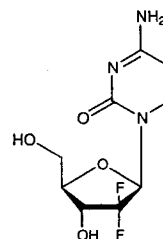
Crystals from acetone, mp 178°. **Poisonous!** [α]_D²⁰ +13° (c = 1.2
in chloroform). pKa 7.75 in 80% methylcellosolve. uv max (meth-
anol): 210, 252, 280 nm (log ϵ 4.50, 3.87, 3.15). Slightly sol in
water; sol in alcohol, benzene, chloroform, ether, acetone, dilute
acids.

Hydrochloride. C₂₀H₂₃ClN₂O₂. Prisms from methanol +
ether, mp 326°. [α]_D²⁰ +5° (c = 1.072 in water). Sol in water, slightly
sol in alcohol.

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

Poisonous!

4386. Gemcitabine. [95058-81-4] 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-
cytidine; 1-(2-oxo-4-amino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-
2,2-difluororibose; dFdC; dFdCyd; LY-188011; Gemzar. C₉H₁₁F₂-
N₃O₄; mol wt 263.20. C 41.07%, H 4.21%, F 14.44%, N 15.97%, O
24.32%. Prep: L. W. Hertel, GB 2136425; *idem*, US 4808614
(1984, 1989 both to Lilly); L. W. Hertel et al., *J. Org. Chem.* 53,
2406 (1988); T. S. Chou et al., *Synthesis* 1992, 565. Antitumor
activity: L. W. Hertel et al., *Cancer Res.* 50, 4417 (1990). Mode of
action study: V. W. T. Ruiz et al., *Biochem. Pharmacol.* 46, 762
(1993). Clinical pharmacokinetics and toxicity: J. L. Abbruzzese
et al., *J. Clin. Oncol.* 9, 491 (1991). Review of clinical studies: B.
Lund et al., *Cancer Treat. Rev.* 19, 45-55 (1993).



Crystals from water, pH 8.5. [α]₃₆₅ +425.36°; [α]_D²⁰ +71.51° (c =
0.96 in methanol). uv max (ethanol): 234, 268 nm (log ϵ 7810, 8560).
LD₁₀ i.v. in rats: 200 mg/m² (Abbruzzese).

Hydrochloride. [122111-03-9] C₉H₁₁F₂N₃O₄.HCl. Crystals
from water-acetone, mp 287-292° (dec). [α]_D²⁰ +48°; [α]₃₆₅ +257.9°
(c = 1.0 in deuterated water). uv max (water): 232, 268 nm (log ϵ
7960, 9360).

THERAP CAT: Antineoplastic.

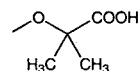
Consult the Name Index before using this section.

Page 755

9

CCNC(=O)C

-84-3] 2-[4-(2,2-Dichlorocyclo-
vinyl)acetic acid; 2-[4-(2,2-dichlorocyclo-
vinyl)acetic acid; Ciprol; Lipanor; Me-
39. 54.00%, H 4.88%, Cl
ic agent, related structurally to
illips, **DE 2343606**; *idem*, US
ding). Pharmacokinetics in ani-
l., *Drug Metab. Dispos.* 3, 520
biosynthesis in rats: A. Arnold
379). Blood levels, distribution,
al., *ibid.* 33, 351 (1979). *Meta-*
Pharm. Sci. 68, 1557 (1979).
nuplessis *et al.*, *Toxicology* 12, 1



21-33-1] 1-(Cyclopropyl-6-fluoro-3-quinolinyl)-3-quinolinecarboxylic acid; wt 331.34. C 61.62%, H 5.48%. Fluorinated quinolone antibacterials. J. 31 32354; *eidem*, US 4670444.1987. C. G. Heitzer, *Ann. 1987, intro.* G. Watt, F. V. Brown, *J. 1986*; C. M. Basse *et al., ibid.* al fluids: W. Gau *et al., J. Liq. macokinetics*: G. Hoffken *et al., 7, 375* (1985). Clinical trials: C. 1985; B. E. Scully *et al., Lancet 1,*

C1CC1N2C(=O)C=C(C(=O)O)C3=CC=C(C=C3N2CCNCC)F

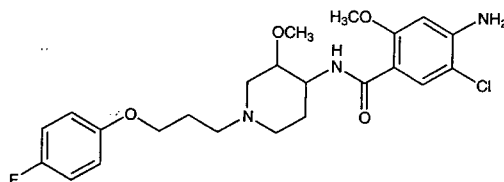
Monohydrochloride monohydrate. [86393-32-0] Bay o 9867; Baycip; Ciflox; Ciloxan; Cipro; Ciprobay; Ciproxan; Ciproxin; Flo-ciprin; Septicide; Uniflox; Velmonit. $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$; mol wt 385.82. Light yellow crystalline powder. mp 318-320°.

THERAP CAT: Antibacterial.

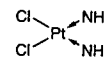
$\begin{array}{ccccccc} & & \gamma\text{-NH}_2 & & & & \\ & & | & & & & \\ R \rightarrow & \text{L-DAB} & \longrightarrow & \text{Thr} & \longrightarrow & \text{L-DAB} & \longrightarrow & \text{L-DAB} \\ & | & & | & & | & & | \\ & \gamma\text{-NH}_2 & & \gamma\text{-NH}_2 & & \gamma\text{-NH}_2 & & \gamma\text{-NH}_2 \\ & & \nearrow & & \nwarrow & & \nearrow & \searrow \\ & & \text{L-DAB} & \xrightarrow{\quad} & \text{D-Leu} & \xrightarrow{\quad} & \text{Ile} & \\ & & & & & & & | \\ & & & & & & & \text{L-DAB} \\ & & & & & & & | \\ & & & & & & & \gamma\text{-NH}_2 \end{array}$
 DAB = α , γ -diaminobutyric acid

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

2316. Cisapride. [81098-60-4] *cis*-4-Amino-5-chloro-*N*-[1-[3-(4-fluorophenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamide; *cis*-4-amino-5-chloro-*N*-[1-[3-(*p*-fluorophenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-*o*-anisamide. C₂₃H₂₉ClFN₃O₄; mol wt 465.95. C 59.29%, H 6.27%, Cl 7.61%, F 4.08%, N 9.02%, O 13.73%. Serotonin 5-HT₂ receptor agonist. Prepn: G. Van Daele, EP 76530; *idem*, US 4962115 (1983, 1990 both to Janssen); and pharmacology: *idem et al.*, *Drug Dev. Res.* 8, 225 (1986). Pharmacokinetics: J. A. Barone *et al.*, *Clin. Pharm.* 6, 640 (1987). Review of pharmacology and therapeutic efficacy: L. R. Wiseman, D. Faulds, *Drugs* 47, 116-152 (1994).



2317. Cisplatin. [15663-27-1] (SP-4-2)-Diamminedichloroplatinum; *cis*-diamminedichloroplatinum; *cis*-platinum II; *cis*-DDP; CACP; CPDC; DDP; NSC-119875; Briplatin; Cismaplat; Cisplatyl; Citoplatin; Lederplatin; Neoplatin; Platamine; Platinex; Platinblastin; Platinol; Platinoxan; Platistin; Platosin; Randa. Cl₂-H₆N₂Pt; mol wt 300.05. Cl 23.63%, H 2.02%, N 9.34%, Pt 65.02%. Prepn: M. Peyrone, *Ann. 51*, 1 (1845); G. B. Kauffman, D. O. Cowan, *Inorg. Synth.* **7**, 239 (1963); S. C. Dhara, *Indian J. Chem.* **8**, 193 (1970). Originally known as *Peyrone's salt* or *Peyrone's chloride*, it was primarily of interest in the development of coordination theory. Early structural studies: R. Werner, *Z. Anorg. Chem.* **3**, 267 (1893); H. D. K. Drew *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1932**, 988. Discovery of anti-tumor activity: B. Rosenberg *et al.*, *Nature* **205**, 698 (1965); **222**, 385 (1972). Use as neoplasm inhibitor: M. L. Tobé *et al.*, *DE 2318020* (1972 to Rustenburg Platinum Mines Ltd.), C.A. **80**, 55897e (1974); M. J. Cleare *et al.*, *DE 2329485* (1972 to Research Corp.), C.A. **81**, 21172v (1974). Mechanism of action: J. J. Roberts, J. M. Pascoe, *Nature* **235**, 282 (1972); A. Khan, J. M. Hill, *Transplant* **13**, 55 (1972); G. L. Cohen *et al.*, *Science* **203**, 1014 (1979). X-ray structure of cisplatin-DNA adduct: S. E. Sherman *et al.*, *Science* **230**, 412 (1985). Inhibition of *in vitro* DNA synthesis: A. L. Pinto, S. J. Lippard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**, 4616 (1985). Pharmacology: A. Sirica *et al.*, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **12**, 4 (1971); C. L. Litterst *et al.*, *Cancer Res.* **36**, 2340 (1976); N. P. Johnson *et al.*, *Chem. Biol. Interact.* **23**, 267 (1978). Metabolism: R. C. Lange *et al.*, *J. Nucl. Med.* **14**, 191 (1973). Clinical studies: J. J. Ochs *et al.*, *Cancer Treat. Rep.* **62**, 239 (1978); H. M. Pinedo *et al.*, *Eur. J. Cancer* **14**, 1149 (1978). Cisplatin has been shown to have trypanocidal effects: M. S. Wyss *et al.*, *Science* **217**, 454 (1982). Toxicology: R. D. Dixon, *Proc. 7th Int. Congr. Chemother.* **Vol. 2** (University Park Press, Baltimore, 1972) pp 241-243; R. W. Fleishman *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **33**, 320 (1975). Reviews: D. D. Von Hoff, M. Rozenecwicz in *Advances in Pharmacology and Chemotherapy* **vol. 16**, S. Garattini *et al.*, Eds. (Academic Press, New York, 1979) pp 273-294; S. J. Lippard, *Science* **218**, 1075-1082 (1982). Review of carcinogenicity studies: *IARC Monographs* **26**, 154-161 (1981); of neurotoxicity: R. J. Cersosimo, *Cancer Treat. Rev.* **16**, 195-211 (1989). Comprehensive description: C. M. Riley, L. M. Sternson, *Anal. Profiles Drug Subs.* **14**, 77-105 (1985). Book: *Cisplatin, Current Status and New Developments*, A. W. Prestayko *et al.*, Eds. (Academic Press, New York, 1980) 527 pp.



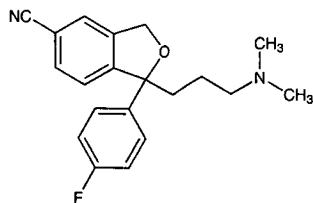
Deep yellow solid, dec 270°. Soly in water 0.253 g/100 g at 25°; slowly changes to *trans*-form in aq soln. Insol in most common solvents. Sol in DMF. LD₅₀ in guinea pigs: 9.7 mg/kg i.p. (Fleishman).

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

THERAP CAT: Antineoplastic.

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

pharmacokinetics: K. Brosen, C. A. Naranjo, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **11**, 275-283 (2001). Review of clinical experience in depression: M. B. Keller, *J. Clin. Psychiatry* **61**, 896-908 (2000). Clinical trial of S-form in depression: W. J. Burke *et al.*, *ibid.* **63**, 331 (2002).



bp_{0.03} 175-181°.

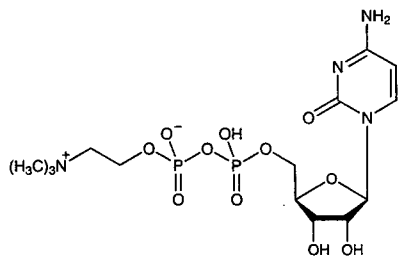
Hydrobromide. [59729-32-7] Celexa; Cipramil; Elopam; Seropram. C₂₀H₂₁FN₂O.HBr; mol wt 405.30. Crystals from isopropanol, mp 182-183°.

S-(+)-Form. [128196-01-0] Escitalopram. [α]_D +12.33° (c = 1 in methanol).

Escitalopram oxalate. [219861-08-2] Lu-26-054-0; Cipralax; Gaudium; Lexapro. C₂₀H₂₁FN₂O₂.C₂H₂O₄; mol wt 414.43. Fine white to slightly yellow powder. Crystals from acetone, mp 147-148°. [α]_D +12.31° (c = 1 in methanol). Freely sol in methanol, DMSO; sol in isotonic saline; sparingly sol in water, ethanol; slightly sol in ethyl acetate. Insol in heptane.

THERAP CAT: Antidepressant.

2319. Citicoline. [987-78-0] Cytidine 5'-(trihydrogen diphosphate) P'-(2-(trimethylammonio)ethyl) ester inner salt; choline cytidine 5'-pyrophosphate (ester); cytidine diphosphate choline ester; CDP-choline; Difosfocin; Nicholin; Recognan; Rexort; Somazina. C₁₄H₂₆N₄O₁₁P₂; mol wt 488.32. C 34.43%, H 5.37%, N 11.47%, O 36.04%, P 12.69%. Naturally occurring nucleotide; intermediate in the major pathway of lecithin biosynthesis. Identification: E. P. Kennedy, S. B. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 250 (1955). Crystallization from yeast extract: I. Lieberman *et al.*, *Science* **124**, 81 (1956). Synthesis: E. P. Kennedy, *J. Biol. Chem.* **222**, 185 (1956); K. Kikugawa *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 1011, 2466 (1971). Molecular structure: M. A. Viswamitra *et al.*, *Nature* **258**, 497 (1975). Series of articles on pharmacology and toxicology: *Arzneim.-Forsch.* **33**, 1009-1080 (1983). Acute toxicity: T. Grau *et al.*, *ibid.* **1033**. Clinical trial in ischemic stroke: W. M. Clark *et al.*, *Neurology* **49**, 671 (1997). Review of biosynthesis, metabolism, pharmacology: G. B. Weiss, *Life Sci.* **56**, 637-660 (1995); and clinical experience: J. J. Secades, G. Frontera, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **17**, Suppl. B, 1-54 (1995).



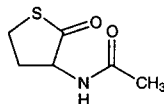
Amorphous, somewhat hygroscopic powder. [α]_D²⁵ +19.0° (c = 0.86 in H₂O). uv max (pH 1): 280 nm (ε 12800). Dissolves readily in water to form acidic soln. Practically insol in most organic solvents. pK_a 4.4. LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 4600 ± 335, 4150 ± 370 i.v.; both species 8 g/kg orally (Grau).

Sodium salt. [33818-15-4] Acticolin; Brassel; Ceraxon; Neuroton; Sintoclar. C₁₄H₂₅N₄NaO₁₁P₂; mol wt 510.31. White, crystalline, spongy, hygroscopic powder, dec 250°. [α]_D²⁰ +12.5° (c = 1.0 in H₂O). Sol in water. Practically insol in alcohol.

THERAP CAT: Neuroprotective. In treatment of ischemic stroke and head trauma.

2320. Citilone. [1195-16-0] 2-Acetamido-4-mercapto-butyric acid γ-thiolactone; N-(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)-

acetamide; N-acetylhomocysteine-thiolactone; α-acetamido-γ-thio-butyrolactone; AHTL; BO-714; Citilase. C₈H₉NO₂S; mol wt 159.21. C 47.77%, H 5.70%, N 8.80%, O 20.10%, S 20.14%. Prepn: Wagoner *et al.*, *DE 1134683* (1962 to Degussa, vorm Roessler), C.A. 57, 11660h (1963); Nakanishi *et al.*, *JP 62 16712* (1962 to Yoshitomi), C.A. 59, 11660h (1963); Takayanagi *et al.*, *JP 64 3420*, C.A. 61, 3193h (1964); Ogino, Yasui, *JP 65 1376*, C.A. 62, 14822c (1965) (1964, 1965 both to Sumitomo). Chemistry: Benesch, Benesch, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 1597 (1956); Laliberté *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2756. Pharmacology: E. J. Kirmberger *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* **8**, 72 (1958); Varga *et al.*, *ibid.* **13**, 1867 (1963).

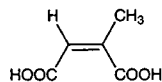


Needles from toluene, mp 111.5-112.5°. uv max: 238 nm (ε 4400). LD₅₀ i.v. in mice: 1200 mg/kg (Kirmberger).

USE: Photographic antifogging agent: Dersch, *US 3068100* (1962); Weber, *DE 1164828* (1964 to Adox Fotowerke Schleussner GmbH), C.A. 60, 14050f (1964); protector against radiation: Langendorff, Koch, *Strahlentherapie* **106**, 451 (1958); Braun *et al.*, *ibid.* **108**, 262 (1959), C.A. 52, 18841h (1958); 53, 17325e (1959).

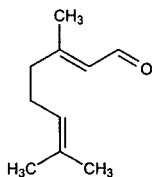
THERAP CAT: In treatment of hepatic disorders.

2321. Citraconic Acid. [498-23-7] (Z)-2-Methyl-2-butenedioic acid; methylmaleic acid. C₅H₆O₄; mol wt 130.10. C 46.16%, H 4.65%, O 49.19%. Obtained by carefully heating citric acid at about 175°. Production of citraconic anhydride from itaconic acid: Humphrey, *US 2966498* (1960 to Pfizer). Toxicity study: P. M. Jenner *et al.*, *Food Cosmet. Toxicol.* **2**, 327 (1964).

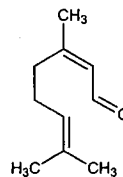


Hygroscopic monoclinic crystals; characteristic odor. d 1.62, mp ~90° (dec). Freely sol in water, alc, ether, slightly in chloroform. Practically insol in benzene, petr ether. LD₅₀ in rats, mice (mg/kg): 1320, 2260 orally (Jenner).

2322. Citral. [5392-40-5] 3,7-Dimethyl-2,6-octadienal. C₁₀H₁₆O; mol wt 152.23. C 78.90%, H 10.59%, O 10.51%. Constituent of many commercial oils such as lemon grass, verbena, lemon, and orange. Citral from natural sources is a 2:1 mixture of two geometric isomers geranial and neral. Isoln from lemongrass: F. W. Semmler, *Ber.* **23**, 2965 (1890); F. D. Dodge, *Am. Chem. J.* **12**, 553 (1890). Separation of isomers: Y. R. Naves, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1952**, 521. IR determ in lemon and orange oils: P. L. Mahia *et al.*, *Food Chem.* **46**, 193 (1993). Stability in food emulsions and beverages: E. J. Freeburg *et al.*, *Perfum. Flavor.* **19**(4), 23 (1994). Review of toxicity: D. L. J. Opdyke, *Food Cosmet. Toxicol.* **17**, 259-266 (1979); of reaction chemistry: R. K. Baslas, B. Gupta, *Indian Perfum.* **32**, 266-272 (1988). Comprehensive reviews: J. L. Simonsen, *The Terpenes* vol. **I**, 83-100 (1947); P. Z. Bedoukian, *Perfumery and Flavoring Synthetics* (Allured Publishing Corporation, Wheaton, IL, 3rd ed., 1986) pp 106-117.



Geranial



Neral

Mobile pale yellow liquid having a strong lemon-like odor. d₂₅²⁵ 0.885-0.891. n_D²⁰ 1.4860-1.4900. Flash point: 99.5°C (208°F). LD₅₀ orally in rats: 4.96 g/kg (Opdyke).

Geranial. [141-27-5] Trans-citral; citral a. Light oily liquid with strong lemon odor. bp_{2.6} 92-93°. d₂₀²⁰ 0.8888. n_D²⁰ 1.4898.

Practically insol in water. Misci diethyl phthalate, glycerol, prop oils.

Neral. [106-26-3] cis-Citral lemon odor not as intense but s d₂₀²⁰ 0.8860. n_D²⁰ 1.4869. Solubili USE: In the synthesis of vitamin a flavor and in perfumery for its

2323. Citramalic Acid. butanedioic acid; 2-methylmalic acid; α-hydroxypyrotartaric acid; 40.55%, H 5.44%, O 54.01%. *Biochem. Prep.* **9**, 21 (1962). C J. B. Wilkes, R. G. Wall, J. O. selective synthesis: E. G. J. Star (1986).

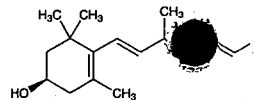


dl-Form. Deliquescent mon petr ether, mp 117°. Sublimes. ethyl acetate, ether. Practically i

d-Form. Crystals, mp 112 H₂O).

l-Form. Crystals, mp 112-11

2324. β-Citraurin. [650-tenal; citraurin. C₃₀H₄₀O₂; mol 7.40%. Carotenoid pigment fc chromatography: Zechmeister, 1966 (1937). The peels from 1 mg. Structure: Zechmeister, *Helv. Chim. Acta* **44**, 682 (193 meister, v. Chodokoy, *Ann.* **53** *Chim. Acta* **21**, 445 (1938). *Al Soc. C* **1969**, 2527. Synthesis: **63**, 1377 (1980).



Thin orange or yellow-colore mp 147°. Absorption max (ben acetone, ethanol, ether, benzen sol in petr ether.

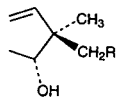
2325. Citrazinic Acid. [2-oxo-4-pyridinecarboxylic acid 2,6-dihydroxy-4-pyridinecar 155.11. C 46.46%, H 3.25%, citric acid with aq NH₃ at 140-1 ilton, *US 2729647* (1956 to Pfiz 2738352 (1956 to Pfizer).



Yellowish powder with a gre without melting. Ultrapure mat been prepared. Almost insol in alkali hydroxide or carbonate standing.

2326. Citric Acid. [77-9 carboxylic acid; β-hydroxytric 192.12. C 37.51%, H 4.20%, plants and in animal tissues and fermentation on an industrial sc molasses and strains of *Asper Loescheke*, *Chem. Eng. News*

Am. Chem. Soc. **90**, 3280 (1968); illudin S: *idem*, *ibid.* **1971**, 2049, an cancer cells: M. J. Kelner *et al.*, **90**).



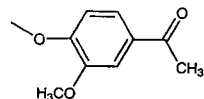
R = H
R = OH

trans-2',3'-Dihydro-3,6-dihydro[5-cyclopropane-1,5'-[5H]inden]-248.32. Rods, mp 120-122.5° r, mp 128-130° (McMorris). uv 300, 3600.

15-76° from petr ether. r,3',6',6'-Dihydro-3',6',4',6'-trimethylspiro[cyclopropane:lanpterol; lunamycin (obsolete). lles from acetone, mp 124-126° (s 13200, 3600). Sol in polar

Is from petr ether, mp 99-100° 12900, 3400).

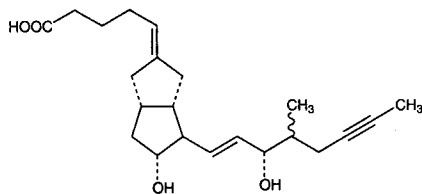
i4-47-4] 1-[4-[3-[4-(6-Fluoroyl)propoxy]-3-methoxyphenyl]-mari]... H₂₇FN₂O₄; mol wt 441.66. C 63.7%, O 15.01%. otinin (5HT₂) receptor antago... *EP 402644*; *idem*, US echst-Roussel); *idem*, *J. Med. ology*: M. R. Szewczak *et al.*, 04 (1995). Clinical pharmaco... *Pharmacol.* **35**, 713 (1995). *ibid.*, J. T. Strupczewski, *J. eceptor binding study*: S. Kong- 7, 417 (1996). Review of phar... in schizophrenia: J. M. K. her. *Nerv. Syst. Invest. Drugs* **2**, pin. *Invest. Drugs* **9**, 2935-2943



°.

J 5-[Hexahydro-5-hydroxy-4-1)-2-(pentalenylidene)pen-hydro-4-yl]-(E)-(3S,4RS)-3-hy-3.3.0]ocun-3-ylidenepentanoic-ro-5-hydroxy-4-yl-(E)-(3S,4RS)-yl]-Δ^{2(1H),5}-pentalenevaleric-2; mol wt 360.49. C 73.30%, g: 1:1 mixture of 16α- and W. Skuballa *et al.*, DE 3, 1987 both to Schering AG); ostaglandin Thromboxane Leu-thrombotic and cardiovascular i. *Pharmacol.* **316**, 252 (1981).

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

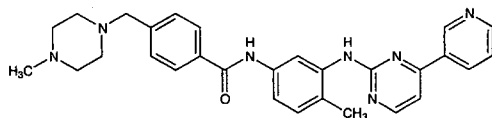


Colorless oil.

Tromethamine. Endoprost; Ilomedin; Ventavis. C₂₂H₃₂O₄·C₄H₁₁NO₃; mol wt 481.62.

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

4902. Imatinib. [152459-95-5] 4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phenyl]benzamide; N-[5-[4-(4-methylpiperazinomethyl)benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidineamine. C₂₉H₃₁N₇O; mol wt 493.60. C 70.57%, H 6.33%, N 19.86%, O 3.24%. Tyrosine kinase inhibitor; highly specific for BCR-ABL, the enzyme associated with chronic myelogenous leukemia (CML) and certain forms of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Also shown to inhibit the transmembrane receptor KIT and platelet-derived growth factor (PDGF) receptors. Prepn: J. Zimmermann, *EP 564409*; *idem*, US **5521184** (1993, 1996 both to Ciba-Geigy); *idem* *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7**, 187 (1997). Structural mechanism of ABL specificity: T. Schindler *et al.*, *Science* **289**, 1938 (2000). Activity vs KIT and PDGF receptor kinases: E. Buchdunger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **295**, 139 (2000). Clinical trial in CML: H. Kantarjian *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **346**, 645 (2002); in gastrointestinal stromal tumors related to KIT: G. D. Demetri *et al.*, *ibid.* **347**, 472 (2002). Review of clinical experience: D. G. Savage, K. H. Antman, *ibid.* **346**, 683-693 (2002); and pharmacology: V. K. Pindolia *et al.*, *Pharmacotherapy* **22**, 1249-1265 (2002); and development of therapeutic target: B. J. Druker, *Adv. Cancer Res.* **91**, 1-30 (2004).



mp 211-213°. pK_{a1} 8.07; pK_{a2} 3.73; pK_{a3} 2.56; pK_{a4} 1.52.

Methanesulfonate. [220127-57-1] STI-571; CGP-57148B; Gleevec; Glivec. C₂₉H₃₁N₇O·CH₃SO₃H; mol wt 589.71. Prepn of crystalline form: J. Zimmermann *et al.*, *WO 9903854* (1999 to Novartis). Occurs in 2 crystalline modifications. α-form, begins to melt at 226°; β-form, mp 217°. Lipophilic at pH 7.4. Soly in water: >100 g/l (pH 4.2); 49 mg/l (pH 7.4).

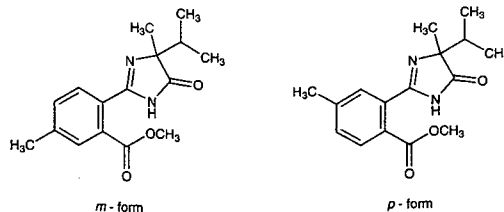
THERAP CAT: Antineoplastic.

4903. Imazamethabenz. [81405-85-8] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-4-(and 5)-methylbenzoic acid methyl ester; imazamethabenz methyl; imazethabenz; AC-222293; AC-293; CL-222293; Assert; Dagger. C₁₆H₂₀N₂O₃; mol wt 288.34. C 66.65%, H 6.99%, N 9.72%, O 16.65%. Selective, post-emergence imidazolinone herbicide; mixture of methyl 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-p-toluate and methyl 6-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-m-toluate (approx 3:2). Prepn of isomeric mixture: M. Los, US **4188487** (1980 to American Cyanamid). Activity, physical properties and toxicity: D. L. Shaner *et al.*, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds* **1982**, 25; K. Hedlund, L. Andersson, *Weeds Weed Control* **28**, 1 (1987). Activity of component isomers: D. L. Shaner *et al.*,

Imazapyr

4905

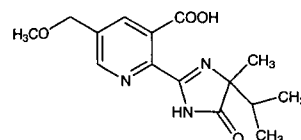
Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds **1982**, 333. Mechanism of action: J. B. Pillmoor, J. C. Caseley, *Pestic. Biochem. Physiol.* **27**, 340 (1987). Persistence and mobility in soil: R. Allen, J. C. Caseley, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds* **1987**, 569. Field studies: K. Kirkland, N. E. Shafer,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



Off-white fine powder with a tendency to form easily friable aggregates; slight musty odor. Softening begins at 108-117°, melting starts at 113-122° and is completed at 144-153°. Soly (g/100 ml) at 25°: acetone 18.2, DMSO 23.8, distilled water 0.13 (p-isomer), 0.22 (m-isomer), n-heptane 0.04, isopropyl alcohol 14.4, methanol 24.4, methylene chloride 30.0, toluene 3.9. Soly (g/100 g) at 25°: xylene <5, DMF 30. Partition coefficient (n-octanol/water): 35 (p-isomer), 66 (m-isomer). LD₅₀ in rats, rabbits (mg/kg): >5000, 4500 orally, >2000, >2000 dermally (Hedlund, Anderson).

USE: Herbicide.

4904. Imazamox. [114311-32-9] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-5-(methoxymethyl)-3-pyridinedicarboxylic acid; 2-(4-isopropyl)-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl-5-(methoxymethyl)nicotinic acid; AC-299263; CL-299263; Raptor. C₁₅H₁₉N₃O₄; mol wt 305.33. C 59.01%, H 6.27%, N 13.76%, O 20.96%. Acetohydroxyacid synthase (AHAS) inhibitor. Prepn: R. F. Doehner, Jr., *EP 254951*; *idem* *et al.*, US **5334576** (1988, 1994 both to Am. Cyanamid). Chemical and physical properties: G. R. Glover, *Proc. South. Weed Sci. Soc.* **48**, 269 (1995). Metabolism study: B. Teclé *et al.*, *Brighton Crop Prot. Conf. - Weeds* **1997**, 605. CE determ in beans: K. Ohba *et al.*, *J. Pestic. Sci.* **22**, 277 (1997). Field trials: K. A. Nelson, K. A. Renner, *Weed Technol.* **12**, 137 (1998); R. E. Blackshaw, *ibid.* **64**. Soil persistence: T. Cobucci *et al.*, *Weed Sci.* **46**, 258 (1998). Review: T. M. Brady *et al.*, *ACS Symp. Ser.* **686**, 30-37 (1998).



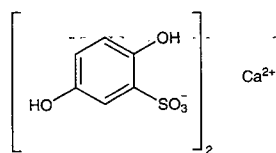
mp 166.0-166.7°. Soly (g/100 ml): hexane 0.0006; methanol 6.68; acetonitrile 1.85; toluene 0.21; acetone 2.93; dichloromethane 14.3; ethyl acetate 1.02. Soly in water: 4160 ppm. Volatility: <1.0 × 10⁻⁷ torr. Partition coefficient (octanol/water): 0.004 (pH 7). pK₁ 2.3; pK₂ 3.3. LD₅₀ (technical grade) orally in rats: >5000 mg/kg; dermally in rabbits: >4000 mg/kg; LC₅₀ by inhalation in rats: >6.3 mg/l (Glover).

USE: Herbicide.

4905. Imazapyr. [81334-34-1] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-3-pyridinedicarboxylic acid; 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)nicotinic acid. C₁₃H₁₅N₃O₃; mol wt 261.28. C 59.76%, H 5.79%, N 16.08%, O 18.37%. Inhibitor of acetolactate synthase, a key enzyme in branched chain amino acid biosynthesis. Prepn: M. Los, *EP 41623*; *idem*, US **4798619** (1981, 1989 both to Am. Cyanamid). Description: R. Paxman *et al.*, *Proc. 38th N. Z. Weed Pest Control Conf.*, 73 (1985). Mode of action: D. Shaner *et al.*, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds* **1985**, 147. Determn in soil: O. Nováková, *Chromatographia* **39**, 62 (1994). Persistence in soil: S. Viziati-nopoulos, P. Lolos, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **52**, 404 (1994). Field trials in sod: K. A. Griffin *et al.*, *Crop Sci.* **34**, 202 (1994).

Consult the Name Index before using this section.

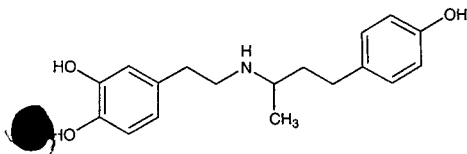
Page 851



White, powdery crystals from water, mp >300° (dec). Color deepens to pink upon exposure to air. Very soluble in water and alcohol. Practically insol in ether, benzene, chloroform. LD₅₀ in mice: 700 mg/kg (Esteve-Subirana).

THERAPCAT: Vasotropic.

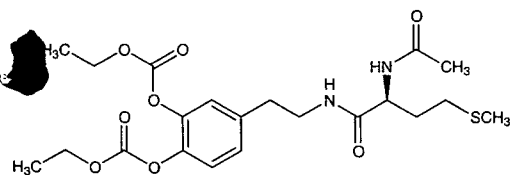
3395. Dobutamine. [34368-04-2] 4-[2-[[3-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]ethyl]-1,2-benzenediol; (±)-4-[2-[[3-(*p*-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]ethyl]pyrocatechol; 3,4-dihydroxy-*N*-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]-β-phenylethylamine; Compound 81929. C₁₈H₂₃NO₃; mol wt 301.38. C 71.73%, H 7.69%, N 4.65%, O 15.93%. β₁-Adrenergic agonist; derivative of dopamine, *q.v.* Prepn: R. R. Tuttle, J. Mills, DE 2317710; *idem*, US 3987200 (1973, 1976 to Lilly). Pharmacology: R. Weber, R. R. Tuttle in *Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances* vol. 1, M. E. Goldberg, Ed. (Am. Pharm. Assoc., Washington, DC, 1977) pp 109-124; E. H. Sonnenblick *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **300**, 17 (1979). Comprehensive description: R. H. Bishara, H. B. Long, *Anal. Profiles Drug Subs.* **8**, 139-158 (1979).



Hydrochloride. [49745-95-1] Inotrex (obsolete); Dobutrex. C₁₈H₂₃NO₃·HCl; mol wt 337.84. Crystals, mp 184-186°. uv max (methanol): 281, 223 nm (ε 4768, 14400). pK_a 9.45. Rapidly oxidized at pH 11-13. LD₅₀ i.v. in mice: ~73 mg/kg (Weber, Tuttle).

THERAPCAT: Cardiotonic.

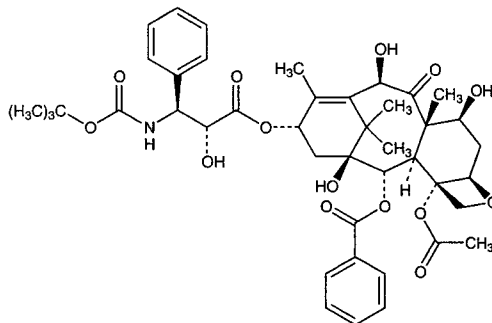
3396. Docarpamine. [74639-40-0] 4-[2-[(2*S*)-2-(Acetylthio)-4-(methylthio)-1-oxobutyl]amino]ethyl]-1,2-phenylene diethyl ester; (–)-(*S*)-2-acetamido-*N*-(3,4-dihydroxyphenethyl)-4-(methylthio)butyramide bis(ethylcarbonate) (ester); *N*-(*N*-acetyl-L-methionyl)-*O*,*O*-bis(ethoxycarbonyl)dopamine; *N*-(*N*-acetyl-L-methionyl)-3,4-diethoxycarboxyphenethylamine; TA-870; Tanadopa. C₂₁H₃₀N₂O₈S; mol wt 470.54. C 53.60%, H 6.43%, N 5.95%, O 27.20%, S 6.81%. Dopamine prodrug. Prepn: T. Kiguchi *et al.*, EP 7441; *idem*, US 4228183 (both 1980 to Tanabe Seiyaku). Pharmacology: I. Yamaguchi *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **13**, 879 (1989). Mechanism of action: S. Nishiyama *et al.*, *ibid.* **14**, 175 (1989). Pharmacokinetics: M. Yoshikawa *et al.*, *Drug Metab. Dispos.* **16**, 754 (1988). Metabolism in humans: *idem*, *ibid.* **18**, 212 (1990). HPLC determin in biological fluids: *idem*, *Biomed. Chromatogr.* **4**, 181 (1990). Review: S. Nishiyama *et al.*, *Cardiovasc. Drug Rev.* **10**, 101-116 (1992).



Crystals form ethyl acetate/*n*-hexane, mp 85-90°. [α]_D²⁰ –15.6° (c = 2 in methanol). Also reported as crystalline powder, mp 105-108° (Nishiyama, 1992). Slightly sol in water, readily sol in ethanol. LD₅₀ in male, female rats (mg/kg): 1000-1400, ~1000 s.c.; in rats, dogs (mg/kg): >2000 orally (Nishiyama, 1992).

THERAPCAT: Cardiotonic.

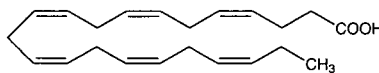
3397. Docetaxel. [114977-28-5] (α*R*,β*S*)-β-[[[1,1-Dimethylethoxy]carbonyl]amino]-α-hydroxybenzenepropanoic acid (2*aR*, 4*S*, 4*aS*, 6*R*, 9*S*, 11*S*, 12*S*, 12*aR*, 12*bS*)-12*b*-(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2*a*, 3, 4, 4*a*, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12*a*, 12*b*-dodecahydro-4, 6, 11-trihydroxy-4*a*, 8, 13, 13-tetramethyl-5-oxo-7, 11-methano-1*H*-cyclo-deca[3, 4]benz[1, 2-*b*]oxet-9-yl ester; *N*-debenzoyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-10-deacetylaxol; NSC-628503; RP-56976; Taxotere. C₄₃H₅₃NO₁₄; mol wt 807.88. C 63.93%, H 6.61%, N 1.73%, O 27.73%. Semisynthetic derivative of paclitaxel, *q.v.*, prep using a natural precursor, 10-deacetylbaicatin III, extracted from the needles of the European yew tree, *Taxus baccata* L., *Taxaceae*. Antimitotic agent that promotes the assembly of microtubules and inhibits their depolymerization to free tubulin. Prepn: M. Colin *et al.*, EP 253738; *idem*, US 4814470 (1988, 1989 both to Rhône-Poulenc Sante); L. Mangatal *et al.*, *Tetrahedron* **45**, 4177 (1989). Synthesis of the side chain: J.-N. Denis *et al.*, *J. Org. Chem.* **56**, 6939 (1991). Structure-activity study: F. Guéritte-Voegelein *et al.*, *J. Med. Chem.* **34**, 992 (1991). Cytotoxic activity and mechanism of action: I. Ringel, S. B. Horwitz, *J. Natl. Cancer Inst.* **83**, 288 (1991). *In vivo* antitumor activity: M.-C. Bissery *et al.*, *Cancer Res.* **51**, 4845 (1991). HPLC determin: J. C. Vergniol *et al.*, *J. Chromatogr.* **582**, 273 (1992). Clinical pharmacokinetics and toxicology: J.-M. Extra *et al.*, *Cancer Res.* **53**, 1037 (1993). Clinical trials in prostate cancer: I. F. Tannock *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **351**, 1502 (2004); D. P. Petrylak *et al.*, *ibid.* 1513. Symposium on clinical experience: *Semin. Oncol.* **27**, Suppl. 3, 1-29 (2000). Review of mechanism of action and combination therapies: R. S. Herbst, F. R. Khuri, *Cancer Treat. Rev.* **29**, 407-415 (2003); of clinical studies in non-small cell lung cancer: A. M. Davies *et al.*, *Expert Opin. Pharmacother.* **4**, 553-565 (2003).



mp 232°. [α]_D –36° (c = 0.74 in ethanol). uv max: 230, 275, 283 nm (ε 14800, 1730, 1670).

THERAPCAT: Antineoplastic.

3398. Docosahexaenoic Acid. [6217-54-5] (4*Z*, 7*Z*, 10*Z*, 13*Z*, 16*Z*, 19*Z*)-4, 7, 10, 13, 16, 19-Docosahexaenoic acid; ceronic acid; doconexent; DHA. C₂₂H₃₂O₂; mol wt 328.49. C 80.44%, H 9.82%, O 9.74%. Omega-3 fatty acid found in marine fish oils and in many phospholipids. Major structural component of excitable membranes of the retina and brain; synthesized in the liver from α-linolenic acid, *q.v.* Isolated from oil of *Sardina ocellata* J. and structure: J. M. Whitcutt, *Biochem. J.* **67**, 60 (1957). Improved isoln from cod liver oil: S. W. Wright *et al.*, *J. Org. Chem.* **52**, 4399 (1987). Effect on brain and behavioral development: P. E. Wainwright, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **16**, 193 (1992). Review of uptake and metabolism by retinal cells: N. G. Bazan, E. B. Rodriguez de Turco, *J. Ocul. Pharmacol.* **10**, 591-603 (1994). Review of clinical studies in infant formula supplementation: M. Makrides *et al.*, *Lipids* **31**, 115-119 (1996).



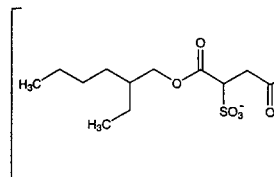
Clear, faintly yellow oil, mp –44.7 to –44.5°. *n*_D²⁰ 1.5017. USE: Nutritional supplement.

3399. *n*-Docosanol. [661-19-8] 1-Docosanol; behenic alcohol; behenyl alcohol; docosyl alcohol; Abreva; Lidakol. C₂₂H₄₆O;

mol wt 326.60. C 80.90%, H 14.20%. Naturally occurring alcohol; active extract, *q.v.*, that has been used to treat (BPH). Prepn: R. Willstätter, E. W. P. A. Levene, F. A. Taylor, *J. Biol. Chem.* **14**, 359 (1969). GC-MS detection: N. Pierini *et al.*, *Boll. Chim. F.* **17**, 176 (1979); vs herpes simplex virus: D. H. Katz *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **40**, 85 (1998). Clinical studies: L. Habbema *et al.*, *Acta Derm. Venereol.* **70**, 5-7 (1990). mp 70.5-71.5°. bp_{22mm} 180°. *d*₄²⁵ 0.7911 g/ml. Surface tension (85°): 20.53 (95°): *n*_D²⁵ 1.4360.

THERAPCAT: Antiviral (topical).

3400. Docusate Calcium. [121-4-bis(2-ethylhexyl)ester calcium sulfosuccinate; calcium dioctyl sulfosuccinate; Surfak. C₄₀H₇₄CaO₁₄ H 8.44%, Ca 4.54%, O 25.36%, S 1.66%. Sodium sulfosuccinate dissolved in chloride dissolved in methanol: K. L. Brothers).



White precipitate. Sol in mineral ethylene glycol. Practically insol greater surface-active wetting proper. Ingredient of *Doxidan* which also THERAPCAT: Stool softener.

3401. Docusate Sodium. [571-4-bis(2-ethylhexyl) ester sodium sulfosuccinate; sodium dioctyl sulfosuccinate; DSS; Aerosol OT; Colace; Dioctyl; Diotilan; Disonate; Doxina; Molatoc; Molcer; Nevax; Regutol; S. C₂₀H₃₇NaO₇S; mol wt 444.56. C 52.51%, H 7.21%, Na 7.21%. Prepn: Jaeger, (1936, 1939, both to Am. Cyanamid), Caryl, *Ind. Eng. Chem.* **33**, 731 (1941); S. Ahuja, J. Cohen, *Anal. Pharm.* **12**, 713-720 (1983). For stru Available as wax-like solid, usual; also as 50-75% solns in various: 15 (25°), 23 (40°), 30 (50°), 55 (7 naphtha, xylene, dibutyl phthalate, vegetable oils. Very sol in water + organic solvents. Stable in acid and alkaline solns.

Note: Ingredient of the laxative *P. casanthranol*.

Docusate potassium. [7491-09 mol wt 460.67.

USE: Sodium salt as pharmaceutical agent in industrial, pharmaceutical, dispersing and solubilizing agent in mation.

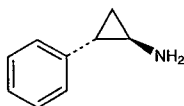
THERAPCAT: Stool softener.

THERAPCAT (VET): Stool softener

3402. Dodecahedrane. [4493 6,3,4-[2,3]butanediyl[1,4]diylidene-*gha*]pentallene; pentagonal dodecahe-

mammalian isoforms (TGF- β_1 , β_2 , and β_3) exhibit 70-80% sequence homology, bind to the same receptors and exert similar biological effects. TGF- β_1 is the most abundant. Biological effects are mediated by binding to membrane receptors that exist on virtually all cells. Released from degranulating platelets at the site of a wound, TGF- β initiates angiogenesis and collagen synthesis. Acts as a chemoattractant and activator of macrophages and fibroblasts. Dysregulation is implicated in the pathogenesis of fibrotic diseases. Inhibits the growth of most epithelial and lymphoid cells. Escape from this normal control mechanism is implicated in carcinogenic transformation. Initial description: J. E. DeLarco, G. J. Todaro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**, 4001 (1978). Crystal structure of TGF- β_2 : S. Daopin *et al.*, *Science* **257**, 369 (1992). Review of physiological actions: A. B. Roberts, M. B. Sporn, *Growth Factors* **8**, 1-9 (1993); of latent forms, binding proteins and receptors: K. Miyazono *et al.*, *ibid.*, 11-22. Proposed mechanisms for tumor cell transformation: M. J. Newman, *Cancer Metastasis Rev.* **12**, 239-254 (1993). Role in embryogenesis: N. L. McCartney-Francis, S. M. Wahl, *J. Leukocyte Biol.* **55**, 401-409 (1994); in tissue fibrosis: W. A. Border, N. A. Noble, *N. Engl. J. Med.* **331**, 1286-1292 (1994); in kidney disease: K. Sharma, F. N. Ziyadeh, *Am. J. Physiol.* **266**, F829-F842 (1994). Review of potential clinical applications in oncology: J. Kekow, G. J. Wiedemann, *Int. J. Oncol.* **7**, 177-182 (1995).

9573. Tranlycypromine. [155-09-9] (1*R*,2*S*)-*rel*-2-Phenylcyclopropanamine; SKF-385. $C_9H_{11}N$; mol wt 133.19. C 81.16%, H 8.32%, N 10.52%. Monoamine oxidase inhibitor. Prepn: Burger, Yost, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2198 (1948); R. E. Tedeschi, *US 2997422* (1961 to SK & F).



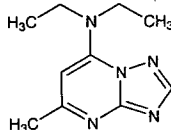
Liquid, bp_{1.5-1.6} 79-80°.

Hydrochloride. $C_9H_{11}N.HCl$. Crystals from ethyl acetate + ether, mp 164-166°.

Sulfate. [13492-01-8] Parnate; Tylciprine. $(C_9H_{11}N)_2.H_2SO_4$; mol wt 364.46. Crystals, sol in water; very slightly sol in alcohol, ether. Practically insol in chloroform.

THERAP CAT: Antidepressant.

9574. Trapidil. [15421-84-8] *N,N*-Diethyl-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine; 7-diethylamino-5-methyl-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine; trapymine; AR-12008; Avantin; Rocornal. $C_{10}H_{15}N_5$; mol wt 205.26. C 58.51%, H 7.37%, N 34.12%. First triazolopyrimidine registered as a drug. Prepn: E. Tenor *et al.*, *DD 55956* (1967), *C.A.* **67**, 90830f (1967); E. Tenor, R. Ludwig, *Pharmazie* **26**, 534 (1971). Physical and chemical properties: S. Pfeifer *et al.*, *ibid.* 539. Pharmacology and toxicology: H. Fuller *et al.*, *ibid.* 554. Metabolic studies: S. Pfeifer *et al.*, *ibid.* 549; *ibid.* 27, 752 (1972); I. Bornschein *et al.*, *ibid.* 33, 51 (1978). Mechanism of action: K. Satoh *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* **30**, 1264 (1980). Antiarrhythmic activities in rabbits: M. Sakanashi *et al.*, *ibid.* 33, 215 (1983). Clinical hemodynamic effects: M. Di Donato *et al.*, *ibid.* 35, 1295 (1985). GC determ in biological fluids: A. Marzo *et al.*, *ibid.* 37, 947 (1987).



White to yellowish, odorless and bitter crystalline powder, mp 98-99.4° (Pfeifer); 102-104° from heptane (Tenor). Eutectic temp of mixture with azobenzene: 48°. Very sol in water, 1*N* sulfuric acid, 10% ammonium hydroxide; easily sol in methanol, isopropanol, *n*-butanol, chloroform and benzene; sol in ether. Practically insol in hexane, heptane. $pK_s = 2.79$. uv max (methanol): 222, 270, 307 nm (log ϵ 4.28, 3.83, 4.28). Very stable except under extremely alk

conditions. LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 115, 76 i.v.; 380, 235 orally: 155, 100 i.p.; 132, 100 s.c. (Fuller).

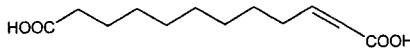
Hydrochloride. $C_{10}H_{15}N_5.HCl$. mp 212°.

THERAP CAT: Vasodilator (coronary).

9575. Trastuzumab. [180288-69-1] Anti-(human p185*neu* receptor) immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal rhuMab HER2 γ_1 -chain) disulfide with human-mouse monoclonal rhuMab HER2 light chain, dimer; rhuMab HER2; Herceptin. Humanized monoclonal antibody directed against the protein product of the HER2/*neu* oncogene which is homologous to the human epidermal growth factor receptor and is overexpressed by certain tumor cells. Constructed by inserting the antigen binding regions of murine monoclonal antibody 4D5 into the framework of a consensus human immunoglobulin G₁. Prepn: R. M. Hudziak *et al.*, *WO 8906692*; *idem.*, *US 5677171* (1989, 1997 both to Genentech); P. Carter *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**, 4285 (1992). Analysis by capillary electrophoresis: G. Hunt *et al.*, *J. Chromatogr. A* **744**, 295 (1996). Clinical evaluation in combination with cisplatin in breast cancer: M. D. Pegram *et al.*, *J. Clin. Oncol.* **16**, 2659 (1998). Review of clinical efficacy: G. N. Hortobagyi, *Semin. Oncol.* **28**, Suppl. 18, 43-47 (2001); of clinical safety and tolerability in breast cancer: S. Rueckert *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.* **5**, 853-866 (2005).

THERAP CAT: Antineoplastic.

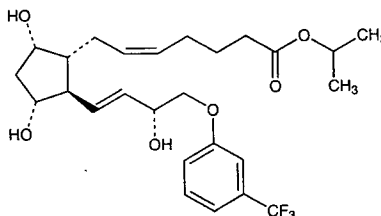
9576. Traumatic Acid. [6402-36-4] 2-Dodecenedioic acid; 1-decene-1,10-dicarboxylic acid. $C_{12}H_{20}O_4$; mol wt 228.28. C 63.14%, H 8.83%, O 28.03%. A wound hormone of plants. Isolated from pods of green beans: English *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **25**, 323 (1939). The naturally occurring traumatic acid is the *trans*-form. Synthesis of the *trans*-form: *idem.*, *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 3434 (1939); *US 2339259* (1944); *US 2391824* (1945); Truscheit, Eiter, *Ann.* **658**, 86 (1962); Dolezal, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **35**, 1932 (1970); Schreurs *et al.*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas Belg.* **90**, 1331 (1971); Prakasa Rao, Nayak, *Synthesis* **1975**, 608; J. H. Babler, R. K. Moy, *Synth. Commun.* **9**, 669 (1979). Synthesis of the *cis*-form: Lauer, Gensler, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1171 (1945).



trans-Form. Crystals from alc, acetone, or 1,2-dimethoxyethane, mp 166-167°. bp_{0.001} 150-160°. Very sparingly sol in water; sol in alc, ether, benzene, chloroform.

cis-Form. Crystals from ethyl acetate and petr ether, mp 67-68°.

9577. Travoprost. [157283-68-6] (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Dihydroxy-2-[(1*E*,3*R*)-3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-butenyl]cyclopentyl]-5-heptenoic acid 1-methylethyl ester; (+)-16-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-17,18,19,20-tetranorprostaglandin F_{2a} isopropyl ester; (+)-9 α ,11 α ,15-trihydroxy-16-(3-trifluoromethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5-*cis*-13-*trans*-prosta-dienoic acid isopropyl ester; AL-6221; Travatan. $C_{26}H_{35}F_3O_6$; mol wt 500.55. C 62.39%, H 7.05%, F 11.39%, O 19.18%. Selective FP prostaglandin receptor agonist. Isopropyl ester of (+)-fluprostenol, *q.v.* General prepn (not claimed): J. W. Stjerschantz, *EP 364417* (1989 to Pharmacia). Large scale synthesis: L. T. Boulton *et al.*, *Org. Process Res. Dev.* **6**, 138 (2002). Pharmacology: M. R. Hellberg *et al.*, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **17**, 421 (2001). LC/MS/MS determ in plasma: B. A. McCue *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **28**, 199 (2002). Ocular hypotensive effects in dogs: A. B. Carvalho *et al.*, *Vet. Ophthalmol.* **9**, 121 (2006). Clinical trial in glaucoma or ocular hypertension: R. L. Fellman *et al.*, *Ophthalmology* **109**, 998 (2002); in combination with timolol: J. S. Schuman *et al.*, *Am. J. Ophthalmol.* **140**, 242-250 (2005).

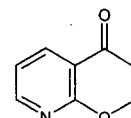


Colorless oil. $[\alpha]_D^{20} +14.6^\circ$ (c sol in acetonitrile, methanol, oct in water).

THERAP CAT: Antiglaucoma.

THERAP CAT (VET): Antiglaucoma.

9578. Traxanox. [58712-yl]-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyrazolyl]-5-oxo-5*H*-[1]benzopyran-2-yl; mol wt 299.67. C 52.10%, O 10.68%. Antiallergic agent v allergic mediators from mast cell 2521980; *idem.*, *US 4085111*. Antianaphylactic activity in ani *macol.* **30**, 537 (1980). Mechan *Int. Arch. Allergy Appl. Immun* *macology and pharmacokinet. Forsch.* **37**, 1388 (1987). Met: *al.*, *Yakuri to Chiryō* **16**, 3251 (1



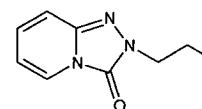
mp >300°.

Sodium salt pentahydrate.

$NaO_2.5H_2O$; mol wt 411.73.

THERAP CAT: Antiallergic; anti

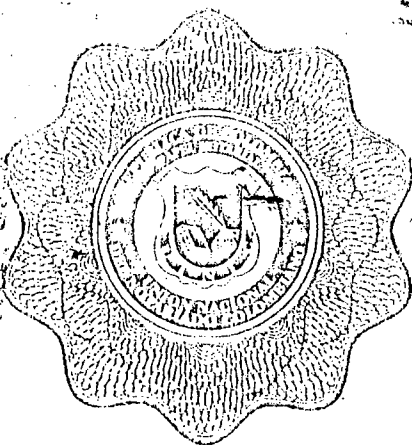
9579. Trazodone. [19794-1-piperazinyl]propyl]-1,2,4-triazol-5-yl; mol wt 371.86. C 18.83%, O 4.30%. Prepn: Palaz to Angelini Francesco). *Pharm. Chim. Farm.* **109**, 369 (1970); *Pharmacol.* **12**, 231 (1970). *Arzneim.-Forsch.* **23**, 400 (1973). S. W. Hawkinson, *Acta Crystal pharmacological properties and al.*, *Drugs* **21**, 401-429 (1981); *logical and Biochemical Propert.* Goldberg, Ed. (Am. Pharm. Assn. 119. Comprehensive description *Profiles Drug Subs.* **16**, 693-72 efficacy: *Psychopharmacology* **9**



Crystals, mp 86-87°. Also re (50% ethanol): 6.14.

Hydrochloride. [25332-39-Molipaxin; Pragmazone; Thoml $C_{19}H_{22}ClN_5O.HCl$; mol wt 408 ethanol, mp 223°. Soluble in cl ethanol, methanol. Practically i uv max (water): 211, 246, 274 3840). LD₅₀ i.v. in mice: 96 mg THERAP CAT: Antidepressant.

9580. Trehalose. [99-20-7 pyranoside; mushroom sugar; m mol wt 342.30. C 42.11%, H 6.21%, O 51.68%. Disaccharide found in fungi, bar sweet as sucrose. Provides the insects. Incorporated into mycol as cord factors, *q.v.* Isolated from *Ann.* **1** 129 (1832). Prepn and



AA 8569987

110419 541

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DEL

CIRCULO DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA N°. 2182

- - DOS MIL CIENTO OCHENTA Y DOS - -

FECHA DE OTORGAMIENTO: VEINTITRES (23),

DE AGOSTO

DEL DOS MIL DOS (2002).

ACTOS: PODER GENERAL.

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A. SOCIEDAD DEBIDAMENTE REPRESENTADA POR JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ. - - - -

A: TITO NOE PARRA MURILLO. - - - -

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL, DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA, ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ NOTARIA TREINTA Y TRES (33), DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA

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

COMPARECIERON: JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado de ciudadanía número 17.125.100 de Bogotá, 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.- - - -

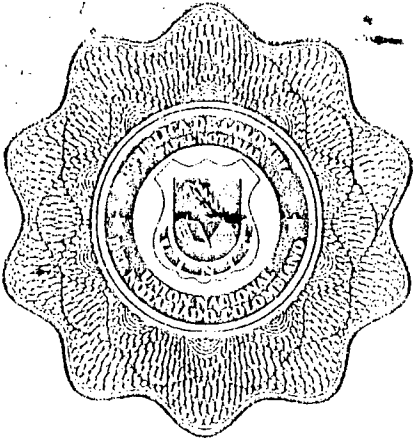
SEGUNDO.- Que en tal carácter, por este público

LA SUSCRITA NOTARIA DE EL CIRCULO DE BOGOTA D.C. IDENTIFICA QUE ESTE DOCUMENTO CONCORDA CON LA QUE SE HA SIDO PRESENTADA.
03 JUN 2010
NOTARIA TREINTA Y TRES
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA

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

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

AA 8569988



y solicite pruebas, conteste
demandas, proteja en general
los derechos y prioridades,
formule observaciones,
presente acciones / de
oposición, de cancelación,
de nulidad, de medidas cautelares, y en
general intervenga en procesos civiles,
penales, administrativos o contenciosos -
administrativos relacionados con estos
derechos u otros de similar naturaleza, que
promueva LAFRANCOL S.A., o se promuevan contra
esta; - - - - -
b) Para que en todos los asuntos arriba
determinados, tanto en los términos señalados
por los artículos 42 y complementarios de la
Decisión 486 de la Comunidad Andina como del
artículo 70 del C.P.C. y normas pertinentes
del Código Contencioso Administrativo, pueda
sustituir este mandato, transigir, conciliar,
admitir los hechos del proceso, desistir,
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
parte compareciente. - - - - -
OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente

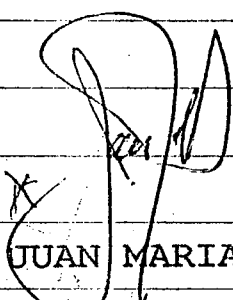
NOTARIA
BOGOTÁ, D.C.
LUX DE LA INIZ LOPEZ

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.

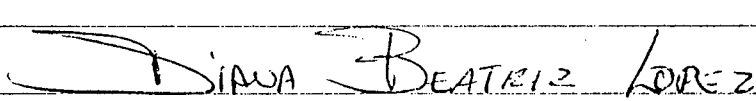

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C. N°.

TEL. N°.

LAFRANCOL S.A.

NIT. -


DIANA BEATRIZ LOPEZ


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

Remita de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1976 en

c/c. Notas con destino a Interesado

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

REPUBLICA DE COLOMBIA

33 ★ ★ 33

DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA



543

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 : ---K 1 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---K 1 46 84
CIUDAD: CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTUBRE DE 1958
DIRECCION ELECTRONICA : lafrancolsa@lafrancol.co
DIRECCION WEB : www.lafrancol.com
AFILIADO

CERTIFICA

NIT : 890301463-8

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

REFORMAS

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

E.P. 3672 24/08/2009 NOTARIA TERCERA DE CALI
ACT 116 04/03/2010 ASAMBLEA GRAL ORDINARIA

27/08/2009 9876 IX
11/05/2010 5470 IX

CERTIFICA

VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS ENTRE OTRAS:

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

LA JUNTA DIRECTIVA. SE COMPONE DE TRES (3) MIEMBROS QUE SERÁN ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. SUS SUPLENTE SERAN PERSONALES.

FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA ENTRE OTRAS:

A) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS A REUNIONES ORDINARIAS Y EXTRAORDINARIAS, SIEMPRE QUE LO EXIJAN LAS NECESIDADES IMPREVISTAS O URGENTES DE LA SOCIEDAD O LO SOLICITEN ACCIONISTAS QUE REPRESENTEN NO MENOS DEL VEINTE Y CINCO POR CIENTO (25%) DE LAS ACCIONES SUSCRITAS Y PAGADAS;
B) CREAR LOS CARGOS QUE JUZGUE NECESARIOS PARA LA BUENA MARCHA DE LA EMPRESA, SEÑALAR SUS FUNCIONES, FIJAR SUS ASIGNACIONES O LA FORMA DE RETRIBUCIÓN, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD, EXCEPTO AQUELLOS CUYO NOMBRAMIENTO O REMOCIÓN CORRESPONDA A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS A LAS PERSONAS QUE DEBEN CORRESPONDERLOS O LOS DESEMPEÑEN.
C) NOMBRAR, REMOVER Y FIJAR ASIGNACIONES AL PRESIDENTE EJECUTIVO, VICEPRESIDENTES Y



544

ADMINISTRADORES QUE REPORTEN DIRECTAMENTE A LA PRESIDENCIA EJECUTIVA.

E) CONSIDERAR Y ANALIZAR LOS BALANCES DE PRUEBA, LO MISMO QUE APROBAR PREVIAMENTE A LA CELEBRACIÓN DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, LOS BALANCES DE PRUEBA, Y APROBAR PREVIAMENTE EL BALANCE GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, EL INFORME DE LA ADMINISTRACIÓN Y EL PROYECTO SOBRE DISTRIBUCIÓN DE UTILIDADES O CANCELACIÓN DE PÉRDIDAS QUE SE PROPONDRÁN A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS EN SUS REUNIONES ORDINARIAS. PRESENTAR, CONJUNTAMENTE CON EL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS LOS BALANCES, CUENTAS E INVENTARIOS DE LA COMPAÑÍA Y PROPONER LA DISTRIBUCIÓN DE UTILIDADES.

F) FIJAR Y REGLAMENTAR CUANDO LO ESTIME CONVENIENTE EL PAGO DE INTERESES SOBRE LOS DIVIDENDOS EXIGIBLES NO COBRADOS POR LOS ACCIONISTAS.

G) DETERMINAR LA APLICACIÓN QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE CON EL CARÁCTER DE RESERVA DE INVERSIÓN, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, PARA EL APROVECHAMIENTO DE INCENTIVOS ESTABLECIDOS POR LAS LEYES FISCALES.

H) AUTORIZAR POR VÍA GENERAL, LIBERALIDADES, BENEFICIOS O PRESTACIONES DE CARÁCTER EXTRALEGAL A FAVOR DEL PERSONAL DE LA SOCIEDAD.

I) DECIDIR EN CASO DE MORA DE UN ACCIONISTA, PARA EL PAGO DE INSTALAMENTOS PENDIENTES SOBRE ACCIONES QUE HUBIERE SUSCRITO, EL ARBITRIO DE INDEMNIZACIÓN QUE DEBA EMPLEARSE POR EL PRESIDENTE EJECUTIVO, ENTRE LOS VARIOS AUTORIZADOS POR LA LEY;

J) AUTORIZAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO, PARA QUE SOLICITE, DE ACUERDO CON LA LEY VIGENTE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA EN LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES, O REESTRUCTURACIÓN EMPRESARIAL.

Q) CREAR LOS COMITÉES QUE ESTIME CONVENIENTES PARA ASESORAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO Y REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD EN DETERMINADOS ASUNTOS, FIJARLES SUS FUNCIONES Y SEÑALAR LA REMUNERACIÓN DE SUS MIEMBROS;

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, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIÓNES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA.

S) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (US\$1.500.0000) Y DEFINIR LAS ATRIBUCIONES AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL CORRESPONDIENTE A OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES.

T) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA PARA QUE CELEBREN CONTRATOS DE SOCIEDAD O PARTICIPEN EN OTRAS COMPAÑÍAS COMERCIALES.

U) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SUSCRIBAN TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO SUPERE LA CUANTÍA PREVISTA PARA LA REALIZACIÓN DE ACTOS POR PARTE DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA.

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

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

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

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

DD) EMITIR ACCIONES DEL CAPITAL AUTORIZADO POR SUSCRIBIR.

REPRESENTACION LEGAL. ADMINISTRACION. LA ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD ESTA A CARGO DE LOS ACCIONISTAS, QUIENES LA DELEGAN EN EL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER

7

REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA, ASÍ COMO LA ASÍ COMO LA GESTIÓN Y EJECUCIÓN DE LOS NEGOCIOS Y ASUNTOS SOCIALES. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD, SERÁ DESIGNADO POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERÍODOS DE UN (1) AÑO, SIN PERJUICIO DE SU LIBRE REMOCIÓN Y REELECCIÓN INDEFINIDA.

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

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

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

EXISTIRÁ UN QUINTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD QUE TENDRÁ LIMITACIÓN EN SUS FUNCIONES CUANDO SE TRATE DE COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS 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: A) COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS 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. B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LAS DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZÓN SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICÍAS ADUANALES, POSTALES, ETC. D) ORGANIZAR LOS SERVICIOS Y LAS OFICINAS DE LA SOCIEDAD, LA CONTABILIDAD Y APLICAR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS. E) LLEVAR A CABO LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA. F) TENDRÁ LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y LA SUPERVISIÓN GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS. G) COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE



CUALESQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GÉNERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. I) HACER DEPÓSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARÉS, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASÍ COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS Y PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC. J) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DISTINTOS DE LOS QUE LA JUNTA DIRECTIVA TENGA ATRIBUCIONES. K) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EN SUS REUNIONES ORDINARIAS, EL INFORME SOBRE LA FORMA COMO HAYA LLEVADO A CABO SU GESTIÓN E INNOVACIONES QUE CONVENGA INTRODUCIR PARA EL MEJOR SERVICIO DE SUS INTERESES. L) SUSCRIBIR TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS, CUANDO LA JUNTA DIRECTIVA LO AUTORICE Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO NO SUPERE LA CUANTÍA PREVISTA EN ESTOS ESTATUTOS COMO LÍMITE DEL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, Y POR ENCIMA DE LA CUAL REQUIERE AUTORIZACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. M) PODRÁ EJERCER LA REPRESENTACIÓN LEGAL, SIN PERJUICIO DE LA MISMA FUNCIÓN ASIGNADA A LOS OTROS REPRESENTANTES LEGALES PARA OTORGAR PODERES A TERCEROS, NOMBRAR ABOGADOS Y PROCURADORES, INTERPONER RECLAMACIONES EN LA VÍA GUBERNATIVA, ANTE TRIBUNALES, JURISDICCIONES ORDINARIAS, LABORALES Y ESPECIALES, REPRESENTAR A LA SOCIEDAD ANTE ADMINISTRACIONES O HACIENDAS PÚBLICAS, PRIVADAS, NACIONALES, INTERNACIONALES Y AUTONÓMICAS, CONCURRIR A TODA CLASE DE SUBASTAS, CONCURSOS O SUMINISTROS OFICIALES O PARTICULARES, PUDIENDO POR TANTO REDACTAR, SUSCRIBIR, PRESENTAR Y, EN SU CASO, MEJORAR EN LICITACIÓN VERBAL O ESCRITA LAS OFERTAS O PROPOSICIONES PERTINENTES, ACEPTAR DONACIONES PARA LA SOCIEDAD Y ACEPTAR CON BENEFICIO DE INVENTARIO, LEGADOS, EJERCITAR ACCIONES O PONER EXCEPCIONES, PARA ACTUAR EN CALIDAD DE DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. N) ORDENAR LOS PAGOS A REALIZAR POR LA SOCIEDAD PARA QUE EL TESORERO O QUIEN HAGA SUS VECES, EXPIDA LAS ÓRDENES DE PAGO USANDO EL MEDIO MÁS EXPEDITO PARA CONTAR CON LA CELERIDAD QUE LOS NEGOCIOS SOCIALES EXIGEN; TODO ELLO DENTRO DE LAS LÍMITACIONES 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 (RON) NOMBRADO(S):

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

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

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

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

QUINTO REPRESENTANTE LEGAL
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR

C.C.80419709

CERTIFICA

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

FUE (RON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

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

SEGUNDO RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

TERCER RENGLON
LUIS ALFONSO MORA TEJADA
C.C.4610260

SUPLENTES

PRIMER RENGLON
JUAN MANUEL RENDON VENTURA
C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA
C.C.66901857

TERCER RENGLON
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010
ORIGEN: ASAMBLEA GRAL ORDINARIA
INSCRIPCION: 11 DE MAYO DE 2010 No. 5473 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S) :

REVISOR FISCAL
ALFREDO LOPEZ & CIA. LTDA
NIT.800026893-5

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 21 DE ABRIL DE 2010
ORIGEN: ALFREDO LOPEZ & CIA LTDA
INSCRIPCION: 11 DE MAYO DE 2010 No. 5474 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S) :

REVISOR FISCAL PRINCIPAL



546

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C.8241912

REVISOR FISCAL SUPLENTE
ANDERSON DAVID RODRIGUEZ REYES
C.C.16916373

CERTIFICA

CAPITAL AUTORIZADO: \$20,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 2,000,000,000
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL SUSCRITO: \$10,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 1,000,000,000
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL PAGADO: \$10,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 1,000,000,000
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.S.

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

19

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 NO. 7195 DEL LIBRO IX

CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:

CONTROLANTE

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

NIT. 890301463-8

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

ACTIVIDAD: A) LA FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES DE PERFUMERÍA Y AFINES. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. 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 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S.

NIT. 815003912

DOMICILIO: PALMIRA VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL 40%

LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A. POSEE EL 40% Y AMERICAN GENERICS S.A. POSEE EL 19.97%

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 LIMA

NACIONALIDAD: PERU

PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL 93.0%

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 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.

ACTIVIDAD: DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO

SUBORDINADA

LAFRANCOL (USA) CORP

DOMICILIO: ESTADOS UNIDOS

NACIONALIDAD: ESTADOS UNIDOS

PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL 65.25%

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

SUBORDINADA

GAMAR SOCIEDAD S A S

NIT. 890312050-7

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

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

ACTIVIDAD: TODAS LAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS ARTES GRÁFICAS

SUBORDINADA

LAFRANCOL GUATEMALA S.A.

NIT. 4088707

DOMICILIO: GUATEMALA

NACIONALIDAD: GUATEMALA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222

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 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222

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 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL DOMINICANA S.A.

DOMICILIO: SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA

NACIONALIDAD: REPÚBLICA DOMINICANA

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

ACTIVIDAD: FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

SUBORDINADA

LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A.

DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPÚBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: LA PARTICIPACIÓN QUE TIENE LAFRANCOL S.A. EN LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A., ES DE 96.8992%, LA FECHA DE LA PRIMERA TRANSACCIÓN COMERCIAL FUE EN JUNIO DE 2009 Y LA CAPITALIZACIÓN SE HIZO EN OCTUBRE DE 2008.

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 OBJETOS SOCIALES RELACIONADOS CON EL SUYO. PODRÁ CONSTRUIR, ADQUIRIR EN PROPIEDAD, ARRENDAMIENTO O EN ASOCIACIÓN TODA CLASE DE PLANTAS INDUSTRIALES PARA PRODUCCIÓN, EMPAQUE, PROCESAMIENTO O CUALQUIER OTRA FORMA PARA LA COMERCIALIZACIÓN EN EL MERCADO INTERNO Y EXTERNO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS YA SEA PARA EL CONSUMO HUMANO, VEGETAL O ANIMAL.

SUBORDINADA

FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.

NIT: 900.104.555-8

DOMICILIO: BOGOTÁ D.C.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: LA PARTICIPACIÓN QUE TIENE LAFRANCOL S.A. EN DICHA SOCIEDAD ES DE 39.9%. 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 GENERO 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 PRODUCTOS MÉDICOS Y FARMACÉUTICOS, EQUIPOS MÉDICOS, TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS Y 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 2010

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 2010

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 2010

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



548

FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2010

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 2010

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 2010

CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 25 DE MARZO DE 2010

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 23 DIAS DEL MES DE JUNIO DEL AÑO 2010 HORA: 04:42:07

EL SECRETARIO



ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE



549

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos Reinaldo Olarte García
Apoderado

Oficio N°: 11628

ASUNTO:

Radicación PCT N°	09-8866
Trámite	011
Evento	378
Actuación	440
Folios	008

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

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

10 SET. 2010

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021