

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
**PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN**

**1. Oposición a solicitud de:**

- ☒ Patente de invención  
☐ Registro de Diseño Industrial  
☐ Patente de Modelo de Utilidad  
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: **09-048059**

Solicitante: **NOVARTIS A.G.**

Apoderado: **CARLOS R. OLARTE**

Título de la Nueva Creación: **COMPUESTOS DE PIRAZOL Y TRIAZOL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE KSP**

Gaceta: **638 DEL 15/FEB/2012 PUBLICACIÓN No. 2171**

**2. Datos del Opositor**

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

**LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**

Nombre o denominación /Razón social completa

**JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ**

Nombre del representante legal

Documento de identificación: C.C. ☒ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Cuál \_\_\_\_\_

Número **79.579.680 C.S.J.**

Dirección: **Calle 108 # 51-45** Ciudad: **Bogotá**

Teléfono: **7422525** Fax: **7424092** Correo electrónico \_\_\_\_\_

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

**3. Datos del representante o apoderado:**

**PARRA MURILLO TITO NOE**

**79.579.680**

**71168 C.S.J.**

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

**CALLE 108 # 51-45**

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

**7424092**

**7422525**

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general: **10-085483**

TOTAL 22

4. Fundamentos de la oposición

Causal: VER ANEXO

Justificación: VER ANEXO

Prórroga: SI ☐ NO ☒

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa. 12-004729A 14/11/12

☒ Poder, si fuera el caso.

☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 22 folios (obligatorios indicar cuántos).

☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 5 folios (obligatorios indicar cuántos)

☐ Copias para traslado.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

|                        |                     |
|------------------------|---------------------|
| 6. Firma               |                     |
| TITO NOE PARRA MURILLO |                     |
| Nombre del Firmante    | Firma               |
| 79.579.680 DE BOGOTA   | 71168 C.S.J.        |
| C.C                    | Tarjeta Profesional |

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0047297

Bogotá D.C., Mayo 14 de 2012 - 11:28:44

RECIBIDO DE : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. NI 890.301.463

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 415625254 | 10/05/2012 | 9.450.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                                    | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO               |
|-------|-------------|---------------------------------------------|---------------|----------------------------|
| 1     | 50005-01-04 | PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES | 12            | MARCAS Y LEMAS COMERCIALES |
|       |             |                                             | 315.000.00    | 315.000.00                 |
|       |             |                                             |               | \$315.000.00               |

SON: \*\*TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-048059- -00008-0000

Fecha: 2012-05-15 16:43:57 Dep: 2020 DIR NUEVASCR  
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act: 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 22

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

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 14 de 2012 - 11:28:46

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

---

REF: Expediente: 09-048059

TÍTULO SOLICITADO: COMPUESTOS DE PIRAZOL Y TRIAZOL  
SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE KSP.

PUBLICACIÓN: GACETA 638 del 15 de febrero de 2012, N° de  
publicación 2171.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG.

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 09-048059, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

#### **II. LEGÍTIMO INTERÉS**

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

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

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

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden pirazol y triazol, y derivados junto con vehículos aceptables y que pueden estar en combinación con otros agentes anti-cáncer, útiles en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones y combinaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los

requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Irinotecan, Gemcitabina, Imatinib, Trastuzumab, Carboplatino, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dicha molécula con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Irinotecan se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo ostentó beneficios patentarios concedidos por Japón y por Estados Unidos de América, **No. JP Kokai 85 19790 y US 4604463** (Años 1985 y 1986) respectivamente. Por su parte, encontramos que la molécula Gemcitabina ostenta beneficios patentarios concedidos por el Reino Unido y por Estados Unidos de América, **No. GB 2136425 y US 4808614** (Años 1984 y 1989) respectivamente. De igual forma, observamos que la molécula 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. Así mismo, observamos que la molécula Trastuzumab ostenta beneficios 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. Finalmente, cabe mencionar que la molécula Carboplatino ostenta beneficios patentarios concedidos por los Países Bajos y por Estados Unidos de América, **No. NL 7307863 y US 4140707** (Años 1973 y 1979) respectivamente.

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

Cabe destacar igualmente que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones. Es claro que una invención es toda creación humana que permita transformar la materia o energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por los seres humanos y satisfacer sus necesidades concretas. De igual modo, como ya se mencionó, según los parámetros de la Decisión 486 y normas concordantes, serán patentables las invenciones que cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. No obstante, puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar de acuerdo con sus puntos No. 8 al 10, métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones. En este sentido, los métodos de tratamiento quirúrgicos, terapéuticos o de diagnósticos aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales, y además la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. En consecuencia, se suma una circunstancia más que imposibilita definitivamente la concesión de la solicitud en mención.

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

*profilaxis, no deben considerarse patentables cuando la aplicación industrial es necesaria como requisito de patentabilidad...”<sup>1</sup>.*

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

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 885-886. (IRINOTECAN)

---

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

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

2. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 755. (GEMCITABINA)
3. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 851. (IMATINIB)
4. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1646. (TRASTUZUMAB)
5. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 296. (CARBOPLATINO)

## **VI. ANEXOS**

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

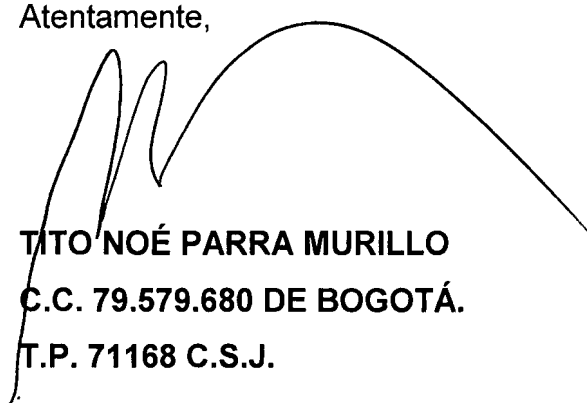
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

## **VII. NOTIFICACIONES**

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

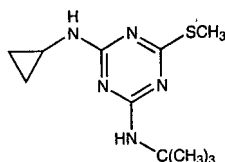
Señor Superintendente,

Atentamente,



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

Ecological risk assessment: L. W. Hall, Jr. *et al.*, *Crit. Rev. Toxicol.* 29, 367-437 (1999).



Crystals from water, mp 128-133°. Soly (ppm): 9.0 in water; 5.9 in 0.3 mol/l salinity; 1.8 in 0.6 mol/l salinity. Vapor pressure  $6.6 \times 10^{-7}$  mm Hg. Log P (n-octanol/water): 3.95; also reported as 2.8 (Hall). LC<sub>50</sub> (96 hr in salt water) in mysid shrimp, inland silverside, sheepshead minnow (ng/l): 400000, 1580000, 3500000; LC<sub>50</sub> (96 hr in fresh water) in rainbow trout, bluegill sunfish (ng/l): 790000, 2600000 (Hall).

USE: Booster algicide in antifouling paint.

**5085. Iridium.** [7439-88-5] Ir; at. wt 192.217; at. no. 77; valences 1, 3, 4; also 2, 5, 6. Group VIII (9). Two naturally occurring isotopes: 191 (38.5%); 193 (61.5%); artificial, radioactive isotopes: 182-190; 191; 192; 194-198. Occurrence in earth's crust about 0.001 ppm. Discovered in 1804 by Tennant. Occurs in nature in the metallic state, usually as a natural alloy with osmium (osmiridium); found in small quantities alloyed with native platinum (platinum mineral) or with native gold. Recovery and purification from osmiridium: Deville, Debray, *Ann. Chim. Phys.* 61, 84 (1861); from the platinum mineral: Wichers, *J. Res. Natl. Bur. Stand.* 10, 819 (1933). Reviews of prepn, properties and chemistry of iridium and other platinum metals: Gilchrist, *Chem. Rev.* 32, 277-372 (1943); W. P. Griffith, *The Chemistry of the Rarer Platinum Metals* (John Wiley, New York, 1967) pp 1-41, 227-312; Livingstone in *Comprehensive Inorganic Chemistry* vol. 3, J. C. Bailar Jr. *et al.*, Eds. (Pergamon Press, Oxford, 1973) pp 1163-1189, 1254-1274.

Silver-white, very hard metal; face-centered cubic lattice. mp 2450°; bp ~4500°.  $d_4^{20}$  22.65; highest sp gr of all elements. Specific heat 0.0307 cal/g°C. Mohs' hardness 6.5. Pure iridium is not attacked by any acids including aqua regia; only slightly by fused (non-oxidizing) alkalis. It is superficially oxidized on heating in the air. Is attacked by fluorine and chlorine at a red heat; attacked by potassium sulfate or by a mixture of potassium hydroxide and nitrate on fusion; attacked by lead, zinc or tin. The powdered metal is oxidized by air or oxygen at a red heat to the dioxide, IrO<sub>2</sub>, but on further heating the dioxide dissociates into its constituents.

USE: In manufacturing crucibles; in hardening platinum; in making nibs for fountain-pen points.

**5086. Iridium Hexafluoride.** [7783-75-7] F<sub>6</sub>Ir; mol wt 306.21. F 37.23%, Ir 62.77%. IrF<sub>6</sub>. Prepd by direct fluorination of iridium: Ruff, Fischer, *Z. Anorg. Chem.* 179, 161 (1929); Robinson, Westland, *J. Chem. Soc.* 1956, 4481. Crystal structure: Siegel, Northrop, *Inorg. Chem.* 5, 2187 (1966).

Golden yellow, cubic crystals.  $d$  (calc) 4.82. Very hygroscopic. mp 44.4°. bp 53°. Volatilizes on slow heating. Reduced to IrF<sub>4</sub> by halogens. Decomposes in aqueous soln. Does not react with dry glass below 150°. May be stored in evacuated quartz ampuls.

**5087. Iridium Sesquioxide.** [1312-46-5] Ir<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; mol wt 432.43. Ir 88.90%, O 11.10%.

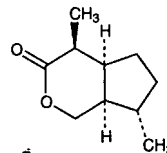
Blue-black powder. Decomposes at about 1000° into metal and oxygen. Insol in water; slowly dissolved by boiling HCl. Oxidized to IrO<sub>2</sub> by HNO<sub>3</sub>.

**5088. Iridium Trichloride.** [10025-83-9] Cl<sub>3</sub>Ir; mol wt 298.58. Cl 35.62%, Ir 64.38%. IrCl<sub>3</sub>. Prepn: Dillamore, Edwards, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 31, 2427 (1969). Several known modifications. Crystal structure: Brodersen *et al.*, *Naturwissenschaften* 52, 205 (1966); Babel, Deigner, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 339, 57 (1965).

**α-Form.** Brown, monoclinic crystals. β-Form; red, orthorhombic crystals. Olive-green modification also prepd: Dillamore, Edwards, *loc. cit.* Decomposes at 763°. Insol in water, acids, alkalis.

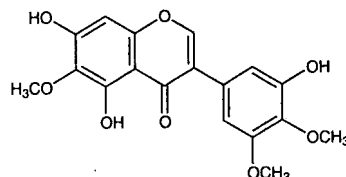
USE: Catalyst for chlorination and polymerization reactions.

**5089. Iridomyrmecin.** [485-43-8] [4S-(4α,4aβ,7β,7aβ)]-Hexahydro-4,7-dimethylcyclopenta[c]pyran-3(1H)-one; 2-(hydroxymethyl)-α,3-dimethylcyclopentaneacetic acid δ-lactone; iridomyrmecin. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>; mol wt 168.23. C 71.39%, H 9.59%, O 19.02%. Iridolactone isolated from the Argentine ant *Iridomyrmex humilis* Mayr., *Dolichoderinae*. Exhibits antibacterial and insect antifedant activity. Isolat: Pavan, *Ric. Sci.* 19, 1011 (1949); *Chim. Ind. (Milan)* 37, 625 (1955); Fusco *et al.*, *ibid.* 251, 958; Cavill *et al.*, *Aust. J. Chem.* 9, 288 (1956); 10, 352 (1957). Synthesis: Korte *et al.*, *Tetrahedron* 6, 201 (1959); Sisido *et al.*, *J. Org. Chem.* 29, 3361 (1964); R. S. Matthews, J. K. Whitesell, *ibid.* 40, 3312 (1975); Y. Yamada *et al.*, *Chem. Lett.* 1978, 1405; P. Callant *et al.*, *Tetrahedron* 37, 2085 (1981). Stereochemistry: Korte *et al.*, *Ber.* 94, 1952 (1961); McConnell *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1962, 445; Büchi, Manning, *Tetrahedron* 18, 1049 (1962). Activity as bactericide and insecticide: M. Pavan, *Z. Hyg. Infektionskrankh.* 134, 136 (1952), *C.A.* 46, 9796f (1952).



Prisms from petr ether. Aromatic odor, resembling catnip. Salty taste. mp 60-61°. Sublimes<sub>0.01</sub> 50-55°. bp<sub>1.5</sub> 104-108°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +210° (c = 4 in ethanol); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>17</sup> +205° (c = 0.223 in carbon tetrachloride).  $n_D^{25}$  1.4607. Sparingly sol in water: 0.2 g/100 ml H<sub>2</sub>O (25°). Sol in fats and fat solvents. Freely sol in ether.

**5090. Iridenin.** [548-76-5] 5,7-Dihydroxy-3-(3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-6-methoxy-4H-1-benzopyran-4-one; 3',5,7-trihydroxy-4',5',6-trimethoxyisoflavone. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>; mol wt 360.31. C 60.00%, H 4.48%, O 35.52%. From rhizome of *Iris florentina* L., *Iridaceae*: de Laire, Tiemann, *Ber.* 26, 2010 (1893). Structure: Baker, *J. Chem. Soc.* 1928, 1022. Synthesis: Baker *et al.*, *Tetrahedron Lett.* no. 5, 6 (1960); Farkas, Váradý, *Ber.* 93, 2685 (1960); Baker *et al.*, *J. Chem. Soc. C* 1970, 1219.



Yellow plates or needles from dil alc, mp 185°. uv max (abs ethanol): 267 nm. Sol in warm alcohol, benzene, chloroform; practically insol in water, ether, petr ether.

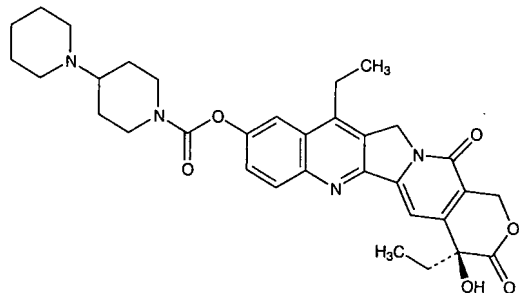
**Triacetate.** C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>. Prisms from dil acetic acid, mp 127-128°.

**7-Glucoside.** Iridin; 7-(glucosyloxy)-3',5'-dihydroxy-4',5',6'-trimethoxyisoflavone. C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>13</sub>. Monohydrate, needles from dil alc, mp 208°. When anhydrous, mp 217°. One gram of anhydrous iridin dissolves in 500 ml water, 43 ml acetone. Sol in hot alcohol; practically insol in ether, ethyl acetate, benzene, chloroform.

*Note:* There also is an oleoresin called *iridin* (Extractum Iridis) from *Iris versicolor* (blue flag) by extraction with 60% alc. Another substance named *iridine* is a protamine from the sperm of rainbow trout: Felix, Mager, *Z. Physiol. Chem.* 249, 124 (1937).

**5091. Irinotecan.** [97682-44-5] [1,4'-Bipiperidine]-1'-carboxylic acid (4S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl ester; 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin; (+)-7-ethyl-10-hydroxycamptothecin 10-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate; (+)-(4S)-4,11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14-(4H,12H)-dione. C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>; mol wt 586.68. C 67.56%, H 6.53%, N 9.55%, O 16.36%. DNA topoisomerase I inhibitor. Semisynthetic derivative of camptothecin, *q.v.*; de-esterified *in vivo* to the active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxy-

**camptothecin (SN-38).** Prepn: JP Kokai 85 19790; T. Miyasaka *et al.*, US 4604463 (1985, 1986 both to Yakult Honsha); S. Sawada *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 39, 1446 (1991). Antitumor activity and toxicity data: T. Kunimoto *et al.*, *Cancer Res.* 47, 5944 (1987). Mechanism of action study: Y. Kawato *et al.*, *ibid.* 51, 4187 (1991). Clinical trial in colorectal cancer: J. Y. Douillard *et al.*, *Lancet* 355, 1041 (2000). Review of pharmacology and clinical experience: N. Masuda *et al.*, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 24, 3-26 (1996); S. O'Reilly, E. K. Rowinsky, *ibid.* 47-70; of clinical toxicity: K. Seiter, *Expert Opin. Drug Safety* 4, 45-53 (2005).

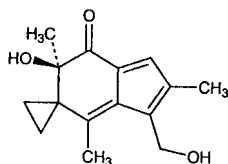


Pale yellow powder, mp 222-223°.

**Hydrochloride trihydrate.** [136572-09-3]; [100286-90-6] (hydrochloride). CPT-11; DQ-2805; Campto; Camptosar. C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>·HCl·3H<sub>2</sub>O; mol wt 677.18. Slightly pale yellow needles or crystalline powder from water, mp 256.5°. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +67.7° (c = 1 in water). uv max (ethanol): 221, 254, 359, 372 nm (ε 53800, 36600, 26200, 25300). Slightly sol in water and organic solvents. pH of 2% aqueous soln = 4. LD<sub>50</sub> in mice (mg/kg): 177.5 i.p.; 765.3 orally (Kunimoto).

THERAP CAT: Antineoplastic.

**5092. Irofulven.** [158440-71-2] (6'R,6'-Hydroxy-3'-(hydroxymethyl)-2',4',6'-trimethylspiro[cyclopropane-1,5'-[5H]inden]-7'(6'H)-one; (hydroxymethyl)acylfulvene; HMAF; MGI-114; NSC-683863. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>; mol wt 246.30. C 73.15%, H 7.37%, O 19.49%. Semi-synthetic antitumor agent derived from iludil S, *q.v.* Inhibits DNA synthesis and induces apoptosis in tumor cells. Prepn: M. J. Kelner *et al.*, US 5523490 (1996 to Univ. California); T. C. Morris *et al.*, *J. Nat. Prod.* 59, 896 (1996). Enantioselective synthesis: *idem et al.*, *J. Org. Chem.* 69, 619 (2004). Effect on DNA integrity and apoptosis: J. M. Woynarowski *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 54, 1181 (1997). Clinical pharmacokinetics and toxicology: J. Alexandre *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 10, 3377 (2004). Clinical evaluation in hormone-refractory prostate cancer: N. Senzer *et al.*, *Am. J. Clin. Oncol.* 28, 36 (2005). Review: M. Baekelandt, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 3, 1517-1526 (2002).



Crystals from ether, mp 127-129°. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -639° (c = 0.096 in ethanol). Crystal density: 1.262 g/cm<sup>3</sup>. uv max (ethanol): 235, 330 nm (ε 15100, 9200) with tailing to 480 nm.

THERAP CAT: Antineoplastic.

**5093. Iron.** [7439-89-6] Fe; at. no. 26; at. wt 55.845; valences 2, 3; seldom 1, 4, 6. Group VIII (8). Four naturally occurring isotopes: 54 (5.82%); 56 (91.66%); 57 (2.19%); 58 (0.33%); artificial, radioactive isotopes: 52; 53; 55; 59-61. Second most abundant metal in earth's crust after aluminum: about 5%. The earth's core is believed to consist mainly of iron. Important ores include hematite (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), limonite [FeO(OH)·nH<sub>2</sub>O] and siderite (FeCO<sub>3</sub>). Essential dietary nutrient. Study of iron and its compds by Mössbauer spectroscopy: Danon, "57Fe: Metal, Alloys and Inorganic Compounds" in *Chemical Applications of Mössbauer Spectroscopy*, V. I. Goldanskii, R. H. Herber, Eds. (Aca-

demic Press, New York, 1968) p 159-313. Ions involved in oxygen transport, electron transport, nitrogen fixation and a number of other biological processes: Nielsens, "Evolution of Biological Iron Binding Centers" in *Struct. Bonding* 11, 145-170 (1972). Review of biology, pharmacology and toxicity of iron compounds: several authors, *Clin. Toxicol.* 4, 525-642 (1971); of metabolism and homeostasis: G. Papanikolaou, K. Pantopoulos, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 202, 199-211 (2005). Comprehensive reviews: Feldmann, Schenck in *Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie* vol. 6 (München-Berlin, 1955) pp 261-407; Nicholls in *Comprehensive Inorganic Chemistry* vol. 3, J. C. Bailar, Jr. *et al.*, Eds. (Pergamon Press, Oxford, 1973) pp 979-1051; W. A. Knepper in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* vol. 13 (Wiley-Interscience, New York, 3rd ed., 1981) pp 735-753. Review of use in cereal flour fortification: R. Hurrell *et al.*, *Nutr. Rev.* 60, 391-406 (2002).

Silvery-white or gray, soft, ductile, malleable, somewhat magnetic metal. Holds magnetism only after hardening (as alloy steel, *e.g.*, Alnico). Supplied as ingots, powder, wire, sheets, etc. Takes a bright polish; can be rolled, hammered, bent, particularly when red hot. Stable in dry air but readily oxidizes in moist air, forming "rust" (chiefly oxide, hydrated). In powder form it is black to gray. Commercial iron usually contains some C, P, Si, S and Mn. d pure 7.86; cast 7.26; wrought 7.25-7.78; steel 7.6-7.78. mp pure 1535°; cast 1000-1300°; wrought 1500°; steel 1300°. bp 3000°. Electrical resistivity (20°): 9.71 microhm-cm. Readily attacked by dil mineral acids and attacked or dissolved by organic acids; not appreciably attacked by cold concd H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> or HNO<sub>3</sub>, but is attacked by the hot acids.

USE: Alloyed with C, Mn, Cr, Ni, and other elements to form steels. Nutritional supplement in wheat flours, corn meal, grits and other cereal products. <sup>55</sup>Fe and <sup>59</sup>Fe used in tracer studies; the former in biological studies.

**5094. Iron Dextran.** [9004-66-4] Dextran iron complex; DexFerrum; Imferon; INFED. Complex of ferric hydroxide with dextran, *q.v.* Prepn: E. London, G. D. Twigg, US 2820740 (1958 to Bengel); US RE 24642 (1959); J. R. Herb, US 2885393 (1959 to Laros). Use in treatment of iron-deficiency anemia: I. M. Baird, D. A. Podmore, *Lancet* 264, 942 (1954). Acute toxicity: R. P. Beliles, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23, 537 (1972). Comparison of different formulations: R. Lawrence, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 52, 190 (1998). Mössbauer spectroscopy and x-ray diffraction study: B. Knight *et al.*, *J. Inorg. Biochem.* 73, 227 (1999). Use as an iron supplement for anemic piglets: A. K. Egeli, T. Framstad, *Res. Vet. Sci.* 66, 179 (1999). Clinical evaluation in iron deficiency: J. C. Barton *et al.*, *Am. J. Med.* 109, 27 (2000). Review of carcinogenicity studies: *IARC Monographs* 2, 161-178 (1973); of clinical experience: D. L. Burns *et al.*, *Nutrition* 11, 163-168 (1995); of toxicity profile: D. L. Burns, J. J. Pomposelli, *Kidney Int.* 55, S119-S124 (1999).

Commercial product is a dark brown, slightly viscous soln. Very sol in water, DMSO. Dec in 95% ethanol and acetone. LD<sub>50</sub> i.v. in mice: 2240 mg Fe/kg (Beliles).

Caution: This substance is reasonably anticipated to be a human carcinogen: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-155.

THERAP CAT: Hematinic.

THERAP CAT (VET): Nutritional factor (parenteral). Used in iron deficiency anemia, chiefly in pigs.

**5095. Iron.** [1335-94-0] 6-Methylionone. The fragrant principle of violets, best isolated from the rhizomes of iris or from orris oil: F. Tiemann, P. Kruger, *Ber.* 26, 2675 (1893); Ruzicka *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 16, 1143 (1933); Naves, Mazuyer, *Les Parfums Naturels* (Paris, 1939). Iron, as isolated, is an isomeric mixture of α-, β-, and γ-irones, *q.v.*, with each having the same molecular formula, C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O. Synthesis of isomeric mixture: Eschinazi, US 3019265 (1962 to Givaudan).

Light yellow, slightly viscous liquid. Very stable, does not discolor. In dil alcoholic soln the characteristic odor of violets is best appreciated.

USE: In perfumery for orris and violet compositions.

**5096. α-Irone.** [79-69-6] 4-(2,5,6,6-Tetramethyl-2-cyclohexen-1-yl)-3-butene-2-one. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O; mol wt 206.32. C 81.50%, H 10.75%, O 7.75%. Main perfume ingredient of violets.

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

**Dihydrate.** mp 207° (sinters at 145°).

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

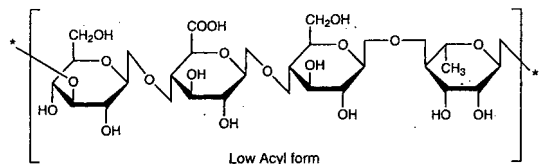
Colorless or slightly yellow, transparent, brittle, practically odorless, tasteless sheets, flakes, or coarse powder. Amphoteric. Swells up and absorbs 5-10 times its weight of water to form a gel in solutions below 35-40°. Sol in hot water, glycerol, acetic acid. Insol in organic solvents.

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

THERAP CAT: Hemostatic.

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

**4383. Gellan Gum.** [71010-52-1] Native gellan gum; high acyl gellan gum; polysaccharide S-60; PS-60. Extracellular polysaccharide obtained by aerobic fermentation of *Pseudomonas elodea*. Anionic hydrocolloid composed of acetylated linear tetrasaccharide repeat unit  $\beta$ -D-glucose,  $\beta$ -D-glucuronic acid and  $\alpha$ -L-rhamnose in a 2:1:1 molar ratio. Prepn of native form: K. S. Kang, G. T. Veeder, US 4326053; of deacetylated form: K. S. Kang *et al.*, US 4326052 (both 1982 to Merck & Co.); R. Moorhouse *et al.*, *ACS Symp. Ser.* **150**, 111 (1981). Structural studies: M. A. O'Neill *et al.*, *Carbohydr. Res.* **124**, 123 (1983); P.-E. Jansson *et al.*, *ibid.* **135**. Gelation properties: H. Grasdalen, O. Smidsrod, *Carbohydr. Polym.* **7**, 371 (1987). Texture profile analysis: G. R. Sanderson *et al.* in *Gums and Stabilizers for the Food Industry* vol. 4, G. O. Phillips *et al.*, Eds. (IRL Press, Oxford, 1988) pp 219-229. Determin 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.



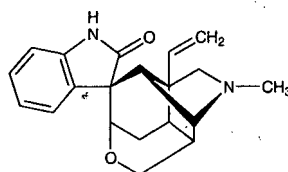
Readily sol in water. Forms thermoreversible gels.

**Low acyl purified gellan gum.** Deacylated gellan gum; deacylated 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  $\sim 50$  lb/cu ft. LD<sub>50</sub> 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] C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 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*. Isolat: 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**, 4085<sup>6</sup> (1931); Schwarz, Marion, *Can. J. Chem.* **31**, 958 (1953). Structure: Conroy, Chakrabarti, *Tetrahedron Lett.* **1959** (4), 6; Lovell *et al.*, *ibid.* **1**; Roe, Gates, *Tetrahedron* **11**, 148 (1960). NMR spectroscopic study: Y. Schun, G. A. Cordell, *J. Nat. Prod.* **48**, 969 (1985). Partial syntheses: W. E. Earley *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **29**, 3781, 3785 (1988).



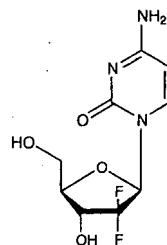
Crystals from acetone, mp 178°. **Poisonous!**  $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$  (c = 1.2 in chloroform). pKa 7.75 in 80% methylcellosolve. uv max (methanol): 210, 252, 280 nm (log  $\epsilon$  4.50, 3.87, 3.15). Slightly sol in water; sol in alcohol, benzene, chloroform, ether, acetone, dilute acids.

**Hydrochloride.** C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Prisms from methanol + ether, mp 326°.  $[\alpha]_D^{20} +5^\circ$  (c = 1.072 in water). Sol in water, slightly sol in alcohol.

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

**Poisonous!**

**4386. Gemcitabine.** [95058-81-4] 2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine; 1-(2-oxo-4-amino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluororibose; dFdC; dFdCyd; LY-188011; Gemzar. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; mol wt 263.20. C 41.07%, H 4.21%, F 14.44%, N 15.97%, O 24.32%. Prepn: L. W. Hertel, GB 2136425; *idem*, US 4808614 (1984, 1989 both to Lilly); L. W. Hertel *et al.*, *J. Org. Chem.* **53**, 2406 (1988); T. S. Chou *et al.*, *Synthesis* **1992**, 565. Antitumor activity: L. W. Hertel *et al.*, *Cancer Res.* **50**, 4417 (1990). Mode of action study: V. W. T. Ruiz *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* **46**, 762 (1993). Clinical pharmacokinetics and toxicity: J. L. Abbruzzese *et al.*, *J. Clin. Oncol.* **9**, 491 (1991). Review of clinical studies: B. Lund *et al.*, *Cancer Treat. Rev.* **19**, 45-55 (1993).



Crystals from water, pH 8.5.  $[\alpha]_{365} +425.36^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} +71.51^\circ$  (c = 0.96 in methanol). uv max (ethanol): 234, 268 nm ( $\epsilon$  7810, 8560). LD<sub>10</sub> i.v. in rats: 200 mg/m<sup>2</sup> (Abbruzzese).

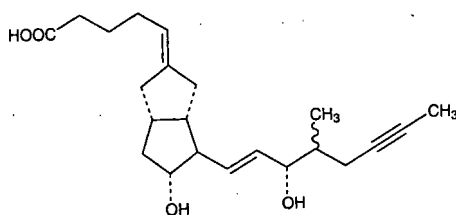
**Hydrochloride.** [122111-03-9] C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.HCl. Crystals from water-acetone, mp 287-292° (dec).  $[\alpha]_D^{20} +48^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +257.9^\circ$  (c = 1.0 in deuterated water). uv max (water): 232, 268 nm ( $\epsilon$  7960, 9360).

THERAP CAT: Antineoplastic.

Consult the Name Index before using this section.

Page 755

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

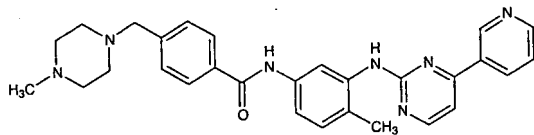


Colorless oil.

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

Therap. Cat: Vasodilator (peripheral). In treatment of pulmonary hypertension.

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



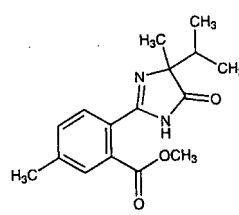
mp 211-213°.  $pK_a$  8.07;  $pK_a$  3.73;  $pK_a$  2.56;  $pK_a$  1.52.

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

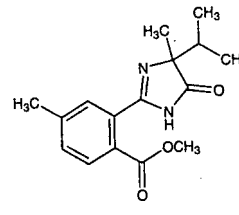
Therap. Cat: Antineoplastic.

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

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



m-form

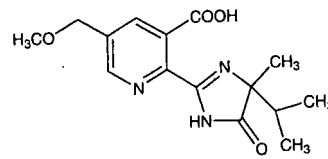


p-form

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

USE: Herbicide.

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



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

USE: Herbicide.

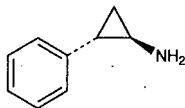
**4905. Imazapyr.** [81334-34-1] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-3-pyridinecarboxylic acid; 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)nicotinic acid.  $C_{13}H_{15}N_3O_3$ ; mol wt 261.28. C 59.76%, H 5.79%, N 16.08%, O 18.37%. Inhibitor of acetolactate synthase,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

mammalian isoforms (TGF- $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , and  $\beta_3$ ) exhibit 70-80% sequence homology, bind to the same receptors and exert similar biological effects. TGF- $\beta_1$  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- $\beta$  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- $\beta_2$ : 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. Tranlylcypromine.** [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).



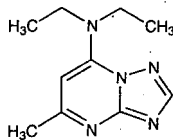
Liquid, bp<sub>1.5-1.6</sub> 79-80°.

**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.  $C_{10}H_{13}N_5$ ; 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. Bomschein *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 determn 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  $\epsilon$  4.28, 3.83, 4.28). Very stable except under extremely alk

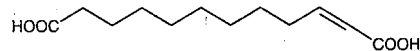
conditions. LD<sub>50</sub> in mice, rats (mg/kg): 115, 76 i.v.; 380, 235 orally; 155, 100 i.p.; 132, 100 s.c. (Fuller).

**Hydrochloride.**  $C_{10}H_{15}N_5.HCl$ . mp 212°. THERAP CAT: Vasodilator (coronary).

**9575. Trastuzumab.** [180288-69-1] Anti-(human p185<sup>neu</sup> receptor) immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal rhuMab HER2  $\gamma_1$ -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 G<sub>1</sub>. 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.

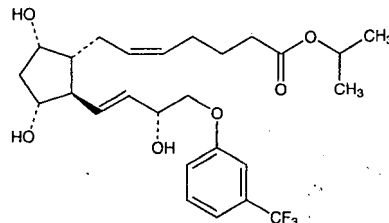
**9576. Traumatic Acid.** [6402-36-4] 2-Dodecenedioic acid; 1-decene-1,10-dicarboxylic acid.  $C_{12}H_{20}O_4$ ; mol wt 228.28. C 63.14%, H 8.83%, O 28.03%. A wound hormone of plants. Isoln from pods of green beans: English *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **25**, 323 (1939). The naturally occurring 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<sub>0.001</sub> 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<sub>2a</sub> isopropyl ester; (+)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,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 determn 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).



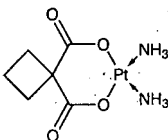
*Postharvest Tech. Conf., Canberra 2003* 224-229 (2003); of toxicology: A. R. Bartholomaeus, V. S. Haritos, *Food Chem. Toxicol.* **43**, 1687-1701 (2005).

Colorless gas, bp  $-50.2^{\circ}$ , mp  $-138.8^{\circ}$ . Odorless when very pure.  $n_D^{20}$  1.3785. Liquid density (174 K):  $1.274 \text{ g/cm}^3$ . Vapor density (25°, 1 atm):  $2.4849 \pm 0.0005 \text{ g/l}$ . Critical temp  $105^{\circ}$ . Critical press 61 atm. Soly at 1 atm (ml/ml): water 0.80 (13.5°); toluene 15.0 (22.0°). Log P (octanol/water):  $\sim 0.8$ . uv max: 208, 225 nm. Flammable in air at conc. of 12-28.5% (v/v). LD<sub>50</sub> i.p. in rats: 22.5 mg/kg. LC<sub>50</sub> by inhalation (mg/m<sup>3</sup>): 2940 in mice (35 min); 2650 in rats (4 h) (Bartholomaeus, Haritos).

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

USE: Grain fumigant.

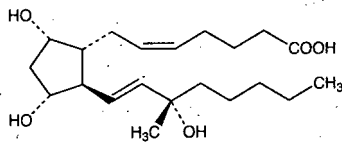
**1822. Carboplatin.** [41575-94-4] (SP-4-2)-Diammine[1,1-cyclobutanedi(carboxylato- $\kappa$ O)(2-)]platinum; 1,1-cyclobutanedicarboxylic acid platinum complex; *cis*-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II); CBDCA; JM-8; NSC-241240; Paraplatin. C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt; mol wt 371.25. C 19.41%, H 3.26%, N 7.55%, O 17.24%, Pt 52.55%. Analog of cisplatin, *q.v.*, with reduced nephrotoxicity. Prepn and antitumor activity: NL 7307863; M. J. Cleare *et al.*, US 4140707 (1973, 1979 both to Research Corp.). Improved prepn: R. C. Harrison *et al.*, *Inorg. Chim. Acta* **46**, L15 (1980). Crystal structure: S. Neidle *et al.*, *J. Inorg. Biochem.* **13**, 205 (1980). Comparison with other antitumor platinum complexes: M. J. Cleare *et al.*, *Biochimie* **60**, 835 (1978). Early clinical studies: A. H. Calvert *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **9**, 140 (1982). Clinical pharmacokinetics: S. J. Harland *et al.*, *Cancer Res.* **44**, 1693 (1984); M. J. Egorin *et al.*, *ibid.* 5432. Toxicity, activity in mice, rats, dogs: P. Lelieveld *et al.*, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **20**, 1087 (1984). Comparison with cisplatin chemotherapy in advanced seminoma: M. J. Peckham *et al.*, *Br. J. Cancer* **52**, 7 (1985). In treatment of small cell lung cancer: I. E. Smith *et al.*, *Cancer Treat. Rep.* **69**, 43 (1985).



White crystals, sol in water. LD<sub>50</sub> in mice (mg/kg): 150 i.p., 140 i.v.; in rats (mg/kg): 85 i.v. (Lelieveld).

THERAP CAT: Antineoplastic.

**1823. Carboprost.** [35700-23-3] (5Z,9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,13E,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methylprosta-5,13-dien-1-oic acid; 7-[3,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy-3-methyl-1-octenyl)cyclopentyl]-5-heptenoic acid; (15S)-15-methyl PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ; U-32921. C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>; mol wt 368.51. C 68.44%, H 9.85%, O 21.71%. Analog of prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub> , *q.v.* Prepn: G. L. Bundy *et al.*, DE 2121980; G. L. Bundy, US 3728382 (1971, 1973 both to Upjohn); *idem*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **180**, 76 (1971); E. W. Yankee *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5865 (1974). Biological activity: J. R. Weeks *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **186**, 67 (1973). Mechanism of action: A. I. Csapo, M. O. Pulkkinen, *Prostaglandins* **18**, 479 (1979). Clinical studies: P. C. Schwallie, K. R. Lamborn, *J. Reprod. Med.* **23**, 289 (1979); M. P. Mapa *et al.*, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **20**, 125 (1982). Teratological study: G. M. Szczech *et al.*, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* **4**, 157 (1978).

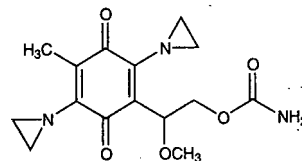


**Tromethamine salt.** [58551-69-2] Carboprost trometamol; U-32921E; Hemabate; Prostin/15M. C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>8</sub>; mol wt 489.64.

**Methyl ester.** [35700-21-1] Carboprost methyl; U-36384. C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>; mol wt 382.53. Crystals from ether/hexane, mp 55-56°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +24° (c 0.81 in ethanol).

THERAP CAT: Oxytocic.

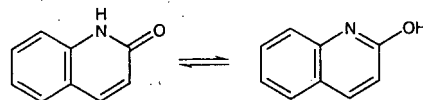
**1824. Carboquone.** [24279-91-2] 2-[2-[(Aminocarbonyl)-oxy]-1-methoxyethyl]-3,6-bis(1-aziridinyl)-5-methyl-2,5-cyclohexadiene-1,4-dione; 2,5-bis(1-aziridinyl)-3-(2-hydroxy-1-methoxyethyl)-6-methyl-*p*-benzoquinone carbamate (ester); 2,5-bis(1-aziridinyl)-3-(2-carbamoyloxy-1-methoxyethyl)-6-methyl-1,4-benzoquinone; carbazilquinone; Esquinon. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>; mol wt 321.33. C 56.07%, H 5.96%, N 13.08%, O 24.90%. Prepn and antitumor activity: Nakao *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 1968 (1972); T. Nakamura *et al.*, DE 1905224; H. Nakao *et al.*, US 3631026 (1969, 1971 both to Sankyo). Effect on tumors in mice: Arakawa *et al.*, *Gann* **61**, 535 (1970). Acute toxicity: H. Masuda, Y. Suzuki, *Oyo Yakuri* **8**, 501 (1974), *C.A.* **81**, 163349g (1974).



Red to reddish-brown crystals, mp 202° (dec). Slightly sol in chloroform, acetone, abs alcohol. Practically insol in water. LD<sub>50</sub> in male mice, male rats (mg/kg): 6.09, 3.88 i.v.; 3.84, 3.16 i.p.; 30.8, 28.0 orally (Masuda, Suzuki).

THERAP CAT: Antineoplastic.

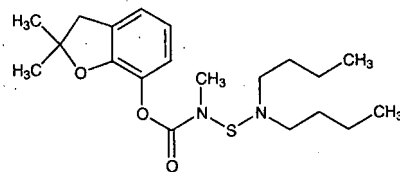
**1825. Carbostyryl.** [59-31-4] 2(1H)-Quinolinone; 2-hydroxyquinoline; 2-quinolinol; 2(1H)-quinolone; *o*-aminocinnamic acid lactam. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO; mol wt 145.16. C 74.47%, H 4.86%, N 9.65%, O 11.02%. Prepn from quinoline by heating with potassium hydroxide to 225° under anhydr conditions: Tschitschibabin, *Ber.* **56**, 1883 (1923); DE 406208; *Chem. Zentralbl.* **1925**, I, 1536; *Frdl.* **14**, 515.



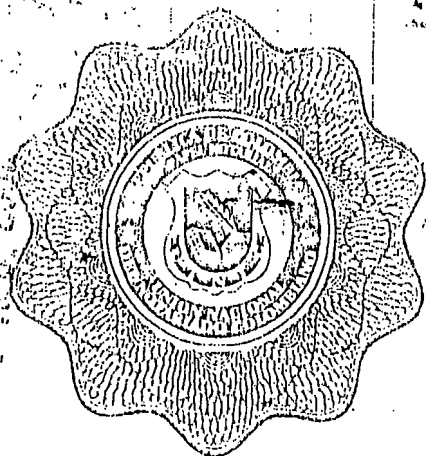
Prisms from methanol, mp 199-200°. Sublimes at atmospheric pressure without dec. A monohydrate has been obtained from a satd aq soln. pK<sub>b</sub> (18°) 8.71. Very sparingly sol in water: One gram dissolves in 950 ml H<sub>2</sub>O at 22°. Sol in alcohol, ether, dil HCl. Forms easily hydrolyzed Na and K salts.

Compd with 1,3,5-trinitrobenzene. (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO)<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Yellow needles, mp 178°.

**1826. Carbosulfan.** [55285-14-8] [(Dibutylamino)thio]methylcarbamic acid 2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuranyl ester; FMC-35001; Marshal; Posse. C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S; mol wt 380.54. C 63.12%, H 8.48%, N 7.36%, O 12.61%, S 8.43%. Carbamate cholinesterase inhibitor which is hydrolyzed to carbofuran in soil. Prepn: A. L. Black, T. R. Fukuto, BE 817517; *idem*, US 4006231 (1975, 1977 both to Regents Univ. Calif.). Metabolism in orange tree leaves and fruit: V. E. Clay, T. R. Fukuto, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **13**, 53 (1984). Degradation and persistence in soil: A. Sahoo *et al.*, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **50**, 29 (1993). HPLC determ in oranges: M.W. Brooks, A. Barros, *Analyst* **120**, 2479 (1995). Spectrophotometric determ in formulations and water samples: K. R. Mohan *et al.*, *Asian J. Chem.* **10**, 457 (1998). Review of physical properties and field trials: E. G. Maitlen, N. A. Sladen, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Pests Dis.* **1979**, 557-564.



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



آ

8569987

110419

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DEL

CIRCULO DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA N° 2 1 8 2

- - DOS MIL CIENTO OCHENTA Y DOS

FECHA DE OTORGAMIENTO: VEINTITRES (23).

DE AGOSTO

DEL DOS MIL DOS (2002)

ACTOS: PODER GENERAL.

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A. SOCIEDAD DEBIDAMENTE

REPRESENTADA POR JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ. - - -

A: TITO NOE PARRA MURILLO.

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL.

DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA.

ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ NOTARIA TREINTA Y TRES

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

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

COMPARECIERON: JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ, mayor de

edad, vecino de Bogotá, identificado con "la cédula"

de ciudadanía número 17.125

manifestó: - - - - - ~~SE FOLGUA~~

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante

Legal en nombre y representación de EDMUND GRANTSON'S TAN

sociedad comercial organizada y existente en Colombia a

las leyes colombianas, con domicilio en Bogotá D.C. y sede

principal en Cali, constituida mediante escritura

pública número mil cuatrocientos treinta y cuatro

(1434) de la Notaria Cuarta HE (4to) de la 1ra 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.- - - - -

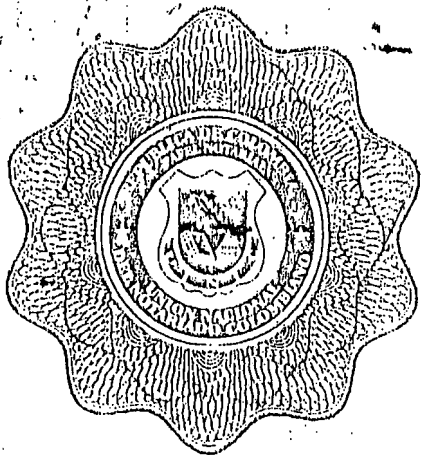
SEGUNDO.- Que en tal carácter, por este público

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

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 ~~solamente~~ ~~se inscriban~~ ~~los depósitos~~ ~~de~~ ~~los~~ ~~respetivos~~ ~~hasta~~ ~~su~~ ~~culminación,~~ ~~DOY FE QUE ESTA FOTOCOPIA~~ ~~COINCIDE CON EL DOCUMENTO~~ ~~QUE HE TENIDO A LA VISTA~~ ~~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, admitir los hechos del proceso, desistirse

cancelar, recibir, y - - - - -

actos de agentes oficiales, y - - - - -

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 y comercial.

NOTA. Manifiesto que de la veracidad de las

declaraciones y autenticidad de los documentos

anexos en éste instrumento público sólo responde la

parte compareciente. - - - - -

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente

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. RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ  
NOTARIA 75-BOGOTÁ D.C.

NIT. -

S.P. FORCHAL 03 MAY 2012  
1.024'515'314

DOY FE QUE ESTA FOTOCOPIA  
COINCIDE CON EL DOCUMENTO  
QUE HE TENIDO A LA VISTA

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

de su original que se expide conforme al  
artículo 79 del Decreto 960 de 1976 en  
c/c. útiles con destino a Interesado

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

REPUBLICA DE COLOMBIA  
33 ★ ★ 33  
DIANA BEATRIZ LOPEZ  
NOTARIA



EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE HASTA EL ULTIMO DIA HABIL DE LA SEGUNDA QUINCENA DE ABRIL. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL TELEFONO 8861352.

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

NIT : 890301463-8

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

|            |            |                         |            |       |    |
|------------|------------|-------------------------|------------|-------|----|
| E.P. 4559  | 16/11/1999 | NOTARIA TERCERA DE CALI | 26/11/1999 | 7911  | IX |
| E.P. 6.004 | 02/12/2004 | NOTARIA TERCERA DE CALI | 14/12/2004 | 13371 | IX |
| E.P. 6241  | 27/12/2006 | NOTARIA TERCERA DE CALI | 19/01/2007 | 625   | IX |
| E.P. 389   | 07/02/2008 | NOTARIA TERCERA DE CALI | 19/02/2008 | 1880  | IX |
| E.P. 1907  | 11/05/2009 | NOTARIA TERCERA DE CALI | 26/05/2009 | 5950  | IX |
| E.P. 3672  | 24/08/2009 | NOTARIA TERCERA DE CALI | 27/08/2009 | 9876  | IX |
| ACT 116    | 04/03/2010 | ASAMBLEA GRAL ORDINARIA | 11/05/2010 | 5470  | IX |
| E.P. 4421  | 21/10/2010 | NOTARIA TERCERA DE CALI | 26/10/2010 | 12622 | IX |
| E.P. 1786  | 16/05/2011 | NOTARIA TERCERA DE CALI | 24/05/2011 | 6318  | IX |

**CERTIFICA**

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

**CERTIFICA**

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

**CERTIFICA**

VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

**CERTIFICA**

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ REALIZAR, ENTRE OTROS, LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES COMERCIALES Y EMPRESARIALES: 1) FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERÍA, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y AFINES. 2) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. 3) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTOS VETERINARIOS. 4) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. 5) IMPORTAR CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERÍA, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y AFINES Y/O PRODUCTOS INTERMEDIOS O A GRANEL. 6) EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAÍCES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN O NO LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS. 7) ADEMÁS DE LAS ACTIVIDADES REFERIDAS, PODRÁ REALIZAR CUALQUIER ACTIVIDAD, DE GESTIÓN DE LICENCIAS, REGISTROS DE EXPORTACIÓN O IMPORTACIÓN, CONVENIOS RELATIVOS A ESAS ACTIVIDADES Y LOS ACTOS RELACIONADOS CON EL MISMO.

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

**CERTIFICA**

ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD.

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

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, ADEMÁS DE LAS ESTABLECIDAS EN LA LEY, ESTE ÓRGANO TENDRÁ LAS SIGUIENTES FUNCIONES, ENTRE OTRAS: 5) DELEGAR EN LA JUNTA DIRECTIVA, CUANDO LO ESTIME OPORTUNO, ALGUNA O ALGUNAS DE SUS FUNCIONES CUYA DELEGACIÓN NO ESTÉ PROHIBIDA POR LA LEY O POR LOS ESTATUTOS; 9) NOMBRAR Y REMOVER EL LIQUIDADOR DE LA SOCIEDAD Y SU SUPLENTE, FIJAR SU REMUNERACIÓN Y CONSIDERAR, APROBAR O IMPROBAR SUS CUENTAS; 10) DECLARAR ORDINARIA O EXTRAORDINARIAMENTE DISUELTA Y EN ESTADO DE LIQUIDACIÓN A LA SOCIEDAD; 11) AUTORIZAR LA VENTA, TRANSFERENCIA, ACTOS DISPOSITIVOS, DE ADMINISTRACIÓN, O ARRIENDO, HIPOTECAR, GRAVAR, TOTAL O PARCIALMENTE LOS BIENES QUE COMPONEN SU PATRIMONIO; 12) DECRETAR EL AUMENTO DE CAPITAL AUTORIZADO; 13) DECRETAR LA PRÓRROGA DEL TÉRMINO DE DURACIÓN DE LA SOCIEDAD; 14) REMOVER EN CUALQUIER MOMENTO AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA O AL REVISOR FISCAL Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; 15) REALIZAR CUALQUIER MODIFICACIÓN ESTATUTARIA; 16) DISPONER LA ESCISIÓN, FUSIÓN O TRANSFORMACIÓN DE LA SOCIEDAD; 17) NOMBRAR A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA Y EL REVISOR FISCAL DE LA SOCIEDAD Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; 19) ADOPTAR TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS Y EL INTERÉS DE LOS ACCIONISTAS Y DE LA SOCIEDAD. 20) LAS QUE POR LEY Y POR SU CONDICIÓN DE SUPREMO ÓRGANO SOCIAL NATURALMENTE LE CORRESPONDAN Y NO ESTÉN ASIGNADAS A OTRO ÓRGANO SOCIETARIO.

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

FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA, ADEMÁS DE LAS FUNCIONES DE LEY, ENTRE OTRAS: 2) CREAR LOS CARGOS QUE JUZGUE NECESARIOS PARA LA BUENA MARCHA DE LA EMPRESA, NOMBRAR A QUIEN DEBA EJERCERLOS, SEÑALAR SUS FUNCIONES, FIJAR SUS ASIGNACIONES O LA FORMA DE RETRIBUCIÓN, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD, EXCEPTO AQUELLOS CUYO NOMBRAMIENTO O REMOCIÓN CORRESPONDA A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. 3) NOMBRAR, REMOVER Y FIJAR ASIGNACIONES AL PRESIDENTE EJECUTIVO, VICEPRESIDENTES Y ADMINISTRADORES QUE REPORTEN DIRECTAMENTE A LA PRESIDENCIA EJECUTIVA. 9) AUTORIZAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO, PARA QUE SOLICITE, DE ACUERDO CON LA LEY VIGENTE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA EN LA CELEBRACIÓN DE PROCESO CONCURSAL CON SUS ACREEDORES, O REESTRUCTURACIÓN EMPRESARIAL. 17) AUTORIZAR AL TERCER REPRESENTANTE LEGAL QUE ES EL PRESIDENTE EJECUTIVO, AL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTES LEGALES PARA COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6.000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, NACIONALES O EXTRANJERAS, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA, GOBIERNOS O ENTIDADES EXTRANJEROS, CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIÓNES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA. 18) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UN SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (USD\$1.500.0000) Y DEFINIR LAS ATRIBUCIONES AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL CORRESPONDIENTE A OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES. 19) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA PARA QUE CELEBREN CONTRATOS DE SOCIEDAD O PARTICIPEN EN OTRAS COMPAÑÍAS COMERCIALES, NACIONALES O EXTRANJERAS. 20) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SUSCRIBAN TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO SUPERE LA CUANTÍA PREVISTA PARA LA REALIZACIÓN DE ACTOS POR PARTE DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA. 22) AUTORIZAR LA CONSTITUCIÓN O SUPRESIÓN DE SUCURSALES O AGENCIAS. 26) AUTORIZAR LA NOVACIÓN O CUALQUIER FORMA EXTINTIVA DE OBLIGACIONES. 27) AUTORIZAR LA ENAJENACIÓN A CUALQUIER TÍTULO, RELACIONADA CON MAQUINARIA INDUSTRIAL, TERRENOS, EDIFICIOS E INTANGIBLES Y APROBAR DONACIONES. IGUALMENTE AUTORIZARÁ LA CONSTITUCIÓN DE GARANTÍAS HIPOTECARIAS, PRENDARIAS O DE CUALQUIER OTRA ÍNDOLE SOBRE DICHOS ACTIVOS. 29) LAS DEMÁS QUE LE ASIGNEN LOS ESTATUTOS Y LAS LEYES SOBRE LA MATERIA.





CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICÍAS ADUANALES, POSTALES, ETC. 3) ORGANIZAR LOS SERVICIOS Y LAS OFICINAS DE LA SOCIEDAD, LA CONTABILIDAD Y APLICAR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS. 4) LLEVAR A CABO LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA. 5) TENDRÁ LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y LA SUPERVISIÓN GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS. 6) COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALESQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GÉNERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 7) HACER DEPÓSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARÉS, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASÍ COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS Y PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC. 8) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DISTINTOS DE LOS QUE LA JUNTA DIRECTIVA TENGA ATRIBUCIONES. 9) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EN SUS REUNIONES ORDINARIAS, EL INFORME SOBRE LA FORMA COMO HAYA LLEVADO A CABO SU GESTIÓN E INNOVACIONES QUE CONVENGA INTRODUCIR PARA EL MEJOR SERVICIO DE SUS INTERESES. 10) SUSCRIBIR TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS, CUANDO LA JUNTA DIRECTIVA LO AUTORICE Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO NO SUPERE LA CUANTÍA PREVISTA EN ESTOS ESTATUTOS COMO LÍMITE DEL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, Y POR ENCIMA DE LA CUAL REQUIERE AUTORIZACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. 11) PODRÁ EJERCER LA REPRESENTACIÓN LEGAL, SIN PERJUICIO DE LA MISMA FUNCIÓN ASIGNADA A LOS OTROS REPRESENTANTES LEGALES PARA OTORGAR PODERES A TERCEROS, NOMBRAR ABOGADOS Y PROCURADORES, INTERPONER RECLAMACIONES EN LA VÍA GUBERNATIVA, ANTE TRIBUNALES, JURISDICCIONES ORDINARIAS, LABORALES Y ESPECIALES, REPRESENTAR A LA SOCIEDAD ANTE ADMINISTRACIONES O HACIENDAS PÚBLICAS, PRIVADAS, NACIONALES, INTERNACIONALES Y AUTONÓMICAS, CONCURRIR A TODA CLASE DE SUBASTAS, CONCURSOS O SUMINISTROS OFICIALES O PARTICULARES, PUDIENDO POR TANTO REDACTAR, SUSCRIBIR, PRESENTAR Y, EN SU CASO, MEJORAR EN LICITACIÓN VERBAL O ESCRITA LAS OFERTAS O PROPOSICIONES PERTINENTES, ACEPTAR DONACIONES PARA LA SOCIEDAD Y ACEPTAR CON BENEFICIO DE INVENTARIO, LEGADOS, EJERCITAR ACCIONES O PONER EXCEPCIONES, PARA ACTUAR EN CALIDAD DE DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. 12) ORDENAR LOS PAGOS A REALIZAR POR LA SOCIEDAD PARA QUE EL TESORERO O QUIEN HAGA SUS VECES, EXPIDA LAS ÓRDENES DE PAGO USANDO EL MEDIO MÁS EXPEDITO PARA CONTAR CON LA CELERIDAD QUE LOS NEGOCIOS SOCIALES EXIGEN; TODO ELLO DENTRO DE LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ESTOS ESTATUTOS.

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

#### CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010  
ORIGEN: ASAMBLEA GRAL ORDINARIA  
INSCRIPCION: 11 DE MAYO DE 2010 No. 5472 DEL LIBRO IX

FUE (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(ON) \_NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

**PRINCIPALES**

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

SEGUNDO RENGLON  
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ  
C.C.17125100

TERCER RENGLON  
LUIS ALFONSO MORA TEJADA  
C.C.4610260

**SUPLENTE**

PRIMER RENGLON  
JUAN MANUEL RENDON VENTURA  
C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON  
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA  
C.C.66901857

TERCER RENGLON  
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ  
C.C.16684716

**CERTIFICA**

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

**CERTIFICA**

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 02 DE AGOSTO DE 2010  
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA



INSCRIPCION: 12 DE AGOSTO DE 2010 No. 9530 DEL LIBRO IX

FUE(RON) NOMBRADO(S):

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

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

#### CERTIFICA

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

#### CERTIFICA

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

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

CONTROLANTE: DORAL INVESTMENTS INTERNATIONAL INC  
DOMICILIO: ISLAS VIRGENES BRITÁNICAS  
ACTIVIDAD: OTRAS ACTIVIDADES EMPRESARIALES

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

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

#### CERTIFICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE JUNIO DEL 2011  
INSCRIPCION: 22 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NRO. 7772 LIBRO IX

CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:

CONTROLANTE  
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.  
NIT. 890301463-8  
DOMICILIO: CALI VALLE  
NACIONALIDAD: COLOMBIA

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

SUBORDINADA  
AMERICAN GENERICS S A S  
NIT. 800223214-9  
DOMICILIO:CALI VALLE  
NACIONALIDAD:COLOMBIA  
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.  
ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA  
LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S.  
NIT. 815003912-2  
DOMICILIO:PALMIRA VALLE  
NACIONALIDAD:COLOMBIA  
PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.  
ACTIVIDAD:REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES DESDE LA ZONA FRANCA, LAS CUALES CONSISTEN EN LA PRESTACIÓN DE TODO TIPO DE SERVICIOS ASÍ COMO DISTRIBUIR, VENDER, COMPRAR, IMPORTAR, EXPORTAR Y ALMACENAR TODO TIPO DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS TERMINADOS Y SEMITERMINADOS RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS, COSMÉTICA Y FARMACÉUTICA.

SUBORDINADA



LAFRANCOL PERÚ S.A

DOMICILIO:LIMA

NACIONALIDAD:PERU

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

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

SUBORDINADA

LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A.S.

NIT. 800097402-6

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL (USA) CORP

DOMICILIO:ESTADOS UNIDOS

NACIONALIDAD:ESTADOS UNIDOS

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

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

SUBORDINADA

GAMAR SOCIEDAD S A S EN LIQUIDACION

NIT. 890312050-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

ACTIVIDAD:TODAS LAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS ARTES GRÁFICAS.

SUBORDINADA

LAFRANCOL GUATEMALA S.A.

NIT. 4088707

DOMICILIO:GUATEMALA

NACIONALIDAD:GUATEMALA

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

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

SUBORDINADA

DISTRIBUCIONES UQUIFA S A S

NIT. 800182021-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

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

SUBORDINADA

LABORATORIOS NATURMEDIK S A S

NIT. 800226363-1

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL DOMINICANA S.A.

DOMICILIO:SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA

NACIONALIDAD:REPÚBLICA DOMINICANA

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

ACTIVIDAD:FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

## SUBORDINADA

LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A.

DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPÚBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995. LA FECHA DE LA PRIMERA TRANSACCION COMERCIAL FUE EN JUNIO DE 2009 Y LA CAPITALIZACION SE HIZO EN OCTUBRE DE 2009.

ACTIVIDAD: DEDICARSE A LA FABRICACIÓN, PRODUCCIÓN, EMPAQUE, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN, COMPRAVENTA, IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN Y/O REPRESENTACIÓN DE TODO TIPO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, COSMÉTICOS, ALIMENTICIOS, DIETÉTICOS Y BAJOS EN CALORÍAS, VETERINARIOS, APARATOS E INSTRUMENTOS QUIRÚRGICOS, MÉDICOS, DENTALES Y VETERINARIOS. PODRÁ ADQUIRIR ACCIONES, PARTICIPACIONES O CUOTAS SOCIALES DE CUALQUIER CLASE DE COMPAÑÍA, SEA NACIONAL O EXTRANJERA, PUDIENDO INTERVENIR EN LA FUNDACIÓN O AUMENTO DE CAPITAL DE OTRAS SOCIEDADES QUE TENGAN OBJETIVOS SOCIALES RELACIONADOS CON EL SUYO. PODRÁ CONSTRUIR, ADQUIRIR EN PROPIEDAD, ARRENDAMIENTO O EN ASOCIACIÓN TODA CLASE DE PLANTAS INDUSTRIALES PARA PRODUCCIÓN, EMPAQUE, PROCESAMIENTO O CUALQUIER OTRA FORMA PARA LA COMERCIALIZACIÓN EN EL MERCADO INTERNO Y EXTERNO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS YA SEA PARA EL CONSUMO HUMANO, VEGETAL O ANIMAL.

## SUBORDINADA

FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.S.

NIT: 900.104.555-8

DOMICILIO: BOGOTÁ D.C.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995. LA FECHA DE LA PRIMERA TRANSACCION COMERCIAL FUE EN ENERO DE 2010 Y LA CAPITALIZACION SE HIZO EN ENERO DE 2010.

ACTIVIDAD: EL OBJETO PRINCIPAL DE LA SOCIEDAD ES EL DESARROLLO, FABRICACIÓN O PRODUCCIÓN, DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE TERCEROS EN CUALQUIER MODALIDAD NEGOCIAL, LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN, NACIONAL O INTERNACIONAL, DE TODA CLASE DE ARTÍCULOS DE GÉNERO FARMACÉUTICO, ESPECÍFICAMENTE DE MEDICAMENTOS ESA ACTIVIDAD PRINCIPAL CONLLEVA LA HABILITACIÓN PARA DESARROLLAR TODA OTRA CONEXA O NECESARIA, INCLUYENDO DE MANERA ESPECIAL PERO NO LIMITATIVA, LA INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, EL DESARROLLO DE PRODUCTOS MÉDICOS Y FARMACÉUTICOS, EQUIPOS MÉDICOS, TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS Y EN GENERAL, TODO AQUELLO VINCULADO A LA PROTECCIÓN DE LA SALUD HUMANA.

PODRÁ EFECTUAR LA INVERSIÓN EN BIENES INMUEBLES, URBANOS O RURALES Y LA ADQUISICIÓN, ADMINISTRACIÓN, ARRENDAMIENTO, GRAVAMEN Y ENAJENACIÓN DE LOS MISMOS.

LA INVERSIÓN DE FONDOS PROPIOS, EN BIENES INMUEBLES, BONOS, VALORES BURSÁTILES Y PARTES DE INTERÉS EN SOCIEDADES COMERCIALES, ASÍ COMO LA NEGOCIACIÓN DE TODA CLASE DE DERECHOS DE CRÉDITO.

## CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.5234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL

UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI

RENOVO : POR EL AÑO 2012

## CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 14 DE MARZO DE 2012

## CERTIFICA

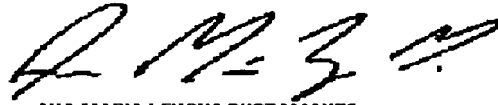
QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

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 16 DIAS DEL MES DE ABRIL DEL AÑO 2012 HORA: 03:43:25 PM

EL SECRETARIO



ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE