Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Cre

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-074474- -00008-0000

Fecha: 2015-08-24 16:58:52 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 121 - 123

SOLICITUD

PATENTE DE INV

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 15-197748- -00000-0000

Fecha: 2015-08-24 16:58:52 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 121 - 123

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DIACILHIDRAZINA CRISTALINA Y EL USO DE LA MISMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE INTREXON CORPORATION

DOMICILIO Blacksburg, Virginia, Estados Unidos de America

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

(FORMA P-10)

CAVELIER ABOGADOS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

COLO-20991-0841-0002-5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-074474- -00008-0000
Fecha: 2015-08-24 16:58:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 121 -123

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5
No. 15-197748- -00000-0000
Fecha: 2015-08-24 16:58:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121 -123

DIRECCIÓN DE NUEVAS
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSI(

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

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

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

INTREXON CORPORATION

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	1750 Kraft Drive, Suite 1400, Blacksburg, Virginia 24060, Estados Unidos de América	Blacksburg

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **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 apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : **14.074.474** De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de pago No. 0092609 Fecha: 2015/08/24
Comprobante de pago No. 0092610 Fecha: 2015/08/24

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $478.000.
- [x] Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $128.000
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

CPT\SDC\ID-AF282387\WPC20991

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **14.074.474**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 5360 notificado por fijación en lista del 26 de mayo de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 07 de abril de 2014 y la prioridad que allí se reivindica 08 de septiembre de 2011.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **14.074.474**

DIACILHIDRAZINA CRISTALINA Y EL USO DE LA MISMA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0001] N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (al cual se hace referencia en la presente como "Compuesto 1") es un ligando de diacilhidrazina usado en sistemas de expresión de gen inducibles a base de receptor de la ecdisona para regular la expresión de gen *in vitro* e *in vivo*, y tratar enfermedades tales como el cáncer.

[0002] US 2009/0163592 A1 divulga el Compuesto 1, métodos para hacer el Compuesto 1, composiciones que comprenden el Compuesto 1, y métodos para usar el Compuesto 1 para modular la expresión génica terapéutica *in vitro* o *in vivo* en una célula huésped. Por ejemplo, la expresión IL-12 de murino, bajo el control de la tecnología RheoSwitch Therapeutic System® (RTS®), se induce por administración del compuesto 1 a ratones. US 2009/0163592 A1 también divulga N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico (al cual se hace referencia en la presente como el "Compuesto 2").

RESUMEN BREVE DE LA INVENCIÓN

[0003] Existe la necesidad de formas polimórficas cristalinas estables del compuesto 1 o del compuesto 2, y de métodos para hacerlos de manera reproducible, para usar en la regulación de la expresión génica en sistemas de expresión génica inducibles a base de receptor de la ecdisona. La presente divulgación proporciona formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 o del compuesto 2, que incluyen formas anhidras, hidratadas y solvatadas. La presente divulgación también proporciona formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2.

[0004] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para hacer formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2.

[0005] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden una o más formas polimórficas formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 y uno o más excipientes.

[0006] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para hacer composiciones que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 y uno o más excipientes.

[0007] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos *in vitro* para regular expresión génica en una célula huésped, que comprenden poner en contacto la célula con una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o

una composición que comprende una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 uno o más excipientes.

[0008] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos *in vivo* para regular expresión génica en un sujeto para el tratamiento de una enfermedad, los cuales comprenden administrar al sujeto una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición aceptable en farmacia que comprende una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 y uno o más excipientes aceptables en farmacia.

[0009] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para controlar insectos, el cual comprende poner en contacto insectos o su hábitat con una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas.

[0010] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona kits que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

[0011] Fig. 1 es un difractograma PXRD de la forma I-A del compuesto 1.

[0012] Fig. 2 es un espectro FT-Raman de la forma I-A del compuesto 1.

[0013] Fig. 3 es un termograma DCS de la forma I-A del compuesto 1.

[0014] Fig. 4 es un difractograma PXRD de la forma I-B del compuesto 1.

[0015] Fig. 5 es un difractograma PXRD de la forma I-C del compuesto 1.

[0016] Fig. 6 es un difractograma PXRD de la forma I-D del compuesto 1.

[0017] Fig. 7 es un difractograma PXRD de la forma I-E del compuesto 1.

[0018] Fig. 8 es un espectro FT-Raman de la forma I-F del compuesto 1.

[0019] Fig. 9 es un espectro FT-Raman de la forma I-G del compuesto 1.

[0020] Fig. 10 es un Difractograma PXRD de la forma I-H del compuesto 1.

[0021] Fig. 11 es un difractograma PXRD de la forma pura II del compuesto 1.

[0022] Fig. 12 es un espectro FT-Raman de la forma pura II del compuesto 1.

[0023] Fig. 13 es un termograma DCS de la forma pura II del compuesto 1.

[0024] Fig. 14 es un difractograma PXRD de la forma pura III del compuesto 1.

[0025] Fig. 15 es un espectro FT-Raman de la forma pura III del compuesto 1.

[0026] Fig. 16 es un termograma DCS de la forma pura III del compuesto 1.

[0027] Fig. 17 es un difractograma PXRD de la forma pura IV del compuesto 1.

[0028] Fig. 18 es un espectro FT-Raman de la forma pura IV del compuesto 1.

[0029] Fig. 19 es un termograma DCS de la forma pura IV del compuesto 1.

[0030] Fig. 20 es un termograma DCS de la forma pura IV (secada) del compuesto 1.

[0031] Fig. 21 es un difractograma PXRD de la forma pura V del compuesto 1.

[0032] Fig. 22 es un espectro FT-Raman de la forma pura V del compuesto 1.

[0033] Fig. 23 es un difractograma PXRD de la forma pura VI del compuesto 1.

[0034] Fig. 24 es un espectro FT-Raman de la forma pura VI del compuesto 1.

[0035] Fig. 25 es un difractograma PXRD de la forma pura VII del compuesto 1.

[0036] Fig. 26 es un espectro FT-Raman de la forma pura VII del compuesto 1.

[0037] Fig. 27 es un difractograma PXRD de la forma pura VIII del compuesto 1.

[0038] Fig. 28 es un espectro FT-Raman de la forma pura VIII del compuesto 1.

[0039] Fig. 29 es un difractograma PXRD de la forma pura IX del compuesto 1.

[0040] Fig. 30 es un espectro FT-Raman de la forma pura IX del compuesto 1.

[0041] Fig. 31 es un difractograma PXRD de la forma X del compuesto 1.

[0042] Fig. 32 es un espectro FT-Raman de la forma X del compuesto 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0043] En un aspecto, la presente divulgación proporciona formas polimórficas cristalinas del compuesto 1, o mezclas de las mismas, o formas polimórficas cristalinas del compuesto 2, o mezclas de las mismas.

[0044] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el Compuesto 1 que comprende la forma II, la forma III, la forma IV, la forma V, la forma VI, la forma VII, la forma VIII, o la forma IX, o una mezcla de las mismas, o el Compuesto 2 que comprende la forma II, la forma III, la forma IV, la forma V, la forma VI, la forma VII, la forma VIII, o la forma IX, o una mezcla de las mismas.

[0045] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el Compuesto 1 que consiste esencialmente en la forma II, la forma III, la forma IV, la forma V, la forma VI, la forma VII, la forma VIII, o la forma IX, o el Compuesto 2 que consiste esencialmente en la forma II, la forma III, la forma IV, la forma V, la forma VI, la forma VII, la forma VIII, o la forma IX.

[0046] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el Compuesto 1 que consiste en la forma II, la forma III, la forma IV, la forma V, la forma VI, la forma VII, la forma VIII, o la forma IX, o el Compuesto 2 que consiste en la forma II, la forma III, la forma IV, la forma V, la forma VI, la forma VII, la forma VIII, o la forma IX.

[0047] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el Compuesto 1 que comprende la forma III, la forma IV, la forma V, la forma VI, la forma VII, la forma VIII, o la forma IX, o

una mezcla de las mismas, o el Compuesto 2 que comprende la forma III, la forma IV, la forma V, la forma VI, la forma VII, la forma VIII, o la forma IX, o una mezcla de las mismas.

[0048] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona Compuesto 1 que comprende la forma II, la forma III, o la forma IV, o una mezcla de las mismas, o el Compuesto 2 que comprende la forma II, la forma III, o la forma IV, o una mezcla de las mismas.

[0049] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el Compuesto 1 que comprende la forma III, o la forma IV, o una mezcla de las mismas, o el Compuesto 2 que comprende la forma III, o la forma IV, o una mezcla de las mismas.

[0050] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma II del compuesto 1 o la forma II del compuesto 2. En una modalidad, la forma II se caracteriza por tener una patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) con picos en 8.34, 10.06, 14.01, 16.77, 17.70, 18.40, 20.23, 22.36, 22.97, y 25.00 grados 2Θ. en otra modalidad, la forma II del compuesto 1 se caracteriza por tener patrón de PXRD con picos en 8.34, 10.06, 14.01, 14.51, 15.55, 16.77, 17.70, 18.40, 18.88, 20.23, 22.36, 22.97, 23.91, 24.15, 25.00, 25.92, 26.96, 28.09, 28.33, 29.84, 30.52, 31.05, 31.45, 31.97, 32.61, 33.17, 34.02, 34.45, y 35.07 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma II se caracteriza por tener un patrón de PXRD que es esencialmente el mismo de la Fig. 11. En otra modalidad, la forma II se caracteriza por tener un espectro FT-Raman con picos en 3007, 2920, 2869, 1696, 1629, 1605, 1449, 1381, 1351, 1275, 1194, 1086, 1064, 1000, 931, 780, 544, 517, 225, 164 cm^{-1}. En otra modalidad, la forma II se caracteriza por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 12. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma II sustancialmente pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma II pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la pura forma II del compuesto 1.

[0051] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma III del compuesto 1 o la forma III del compuesto 2. En una modalidad, la forma III se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) con picos en 8.14, 8.52, 17.00, 18.56, y 22.19 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma III se caracteriza por tener un patrón de PXRD con picos en 8.14, 8.52, 9.62, 11.02, 11.90, 12.16, 14.02, 14.62, 17.00, 17.88, 18.56, 19.02, 19.24, 20.51, 20.93, 22.19, 22.73, 23.22, 24.31, 24.53, 25.91, 26.22, 27.36, 27.73, 28.70, 30.84, 31.52, 32.30, 33.19, y 34.39 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma III se caracteriza por tener un patrón de PXRD que es esencialmente igual al de la Fig. 14. En otra modalidad, la forma III se caracteriza por tener un espectro FT-Raman con picos en 2922, 2873, 2837, 1699, 1628, 1602, 1449, 1379, 1274, 1090, 1065, 998, 778, 637, 549, 515, 320, 225, 165, y 127 cm^{-1}. En otra modalidad, la forma III se caracteriza por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 15. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma III sustancialmente pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la

forma III pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la pura forma III del compuesto 1.

[0052] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma IV del compuesto 1 o la forma IV del compuesto 2. En una modalidad, la forma IV se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos equis de polvo (PXRD) con picos en 6.83, 10.31, 11.30, 12.18, 12.98, 13.69, 15.11, 16.23, 17.60, 17.99, 20.70, 21.15, 21.68, 22.71, 23.79, y 24.86 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma IV se caracteriza por tener un patrón de PXRD con picos en 6.83, 8.38, 8.91, 10.11, 10.31, 11.30, 11.89, 12.18, 12.98, 13.69, 14.14, 15.11, 15.81, 16.23, 17.60, 17.99, 18.60, 19.15, 19.66, 20.28, 20.70, 21.15, 21.68, 22.44, 22.71, 23.50, 23.79, 24.06, 24.86, 25.55, 26.53, 26.94, 27.21, 27.60, 28.67, 29.79, 30.50, 30.75, 31.55, 31.89, 32.78, 33.25, 33.48, 33.81, y 34.68 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma IV se caracteriza por tener un patrón de PXRD que es esencialmente igual al de la Fig. 17. En otra modalidad, la forma IV se caracteriza por tener un espectro FT-Raman con picos en 3005, 2919, 2873, 2836, 1691, 1625, 1600, 1448, 1380, 1353, 1278, 1195, 1064, 998, 878, 789, 633, 545, 237, y 168 cm^{-1}. En otra modalidad, la forma IV se caracteriza por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 18. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma IV sustancialmente pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la pura forma IV. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la pura forma IV del compuesto 1.

[0053] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma V del compuesto 1 o la forma V del compuesto 2. En una modalidad, la forma V se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) con picos en 9.38, 12.22, 13.18, 14.98, 17.32, 18.40, 22.41, 23.40, 23.55, 24.63, 24.79, 25.61, 28.02, y 31.77 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma V se caracteriza por tener un patrón de PXRD con picos en 6.11, 9.38, 11.13, 12.22, 13.18, 14.14, 14.98, 15.52, 15.78, 17.32, 18.40, 18.75, 19.48, 19.74, 20.63, 21.33, 21.88, 22.41, 23.40, 23.55, 23.76, 24.27, 24.63, 24.79, 25.61, 26.66, 27.10, 27.81, 28.02, 28.58, 29.91, 30.35, 30.95, 31.32, 31.77, 32.77, 33.81, y 34.98 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma V se caracteriza por tener un patrón de PXRD que es esencialmente igual al de la Fig. 21. En otra modalidad, la forma V se caracteriza por tener un espectro FT-Raman con picos en 3010, 2963, 2938, 2872, 2836, 1690, 1624, 1597, 1452, 1359, 1317, 1275, 1193, 1062, 999, 877, 788, 546, 516, y 168 cm^{-1}. En otra modalidad, la forma V se caracteriza por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 22. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma V sustancialmente pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma V pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma V pura del compuesto 1.

[0054] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma VI del compuesto 1 o la forma VI del compuesto 2. En una modalidad, la forma VI se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) con picos en 9.38, 12.23, 13.25, 17.48, 18.41, y 22.41 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma VI se caracteriza por tener un patrón de PXRD con picos en 6.09, 6.82, 8.57, 9.38, 11.26, 12.23, 13.25, 14.27, 15.05, 15.54, 15.95, 17.48, 18.41, 18.79, 19.54, 19.76, 20.79, 21.48, 22.02, 22.41, 23.42, 24.07, 24.34, 24.64, 24.83, 25.34, 25.67, 26.74, 26.87, 27.24, 27.99, 28.56, 28.93, 29.47, 30.04, 30.98, 31.75, 32.34, 32.96, y 33.84 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma VI se caracteriza por tener un patrón de PXRD que es esencialmente igual al de la Fig. 23. En otra modalidad, la forma VI se caracteriza por tener un espectro FT-Raman con picos en 3010, 2963, 2938, 2917, 2873, 2836, 1692, 1626, 1598, 1453, 1381, 1357, 1317, 1275, 1194, 999, 878, 788, 545, y 167 cm^{-1}. En otra modalidad, la forma VI se caracteriza por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 24. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma VI sustancialmente pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma VI pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma VI del compuesto 1.

[0055] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma VII del compuesto 1 o la forma VII del compuesto 2. En una modalidad, la forma VII se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) con picos en 8.18, 9.71, 13.30, 16.22, 17.73, 20.98, 21.20, 22.76, 24.68, 26.72, y 29.39 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma VII se caracteriza por tener un patrón de PXRD con picos en 6.64, 8.18, 9.71, 10.44, 10.80, 11.69, 13.30, 13.64, 15.35, 16.22, 16.44, 17.23, 17.73, 18.16, 19.46, 19.72, 19.97, 20.70, 20.98, 21.20, 21.52, 21.98, 22.57, 22.76, 23.09, 23.75, 24.37, 24.68, 25.31, 25.97, 26.25, 26.49, 26.72, 28.13, 29.39, 29.88, 30.92, 31.17, 31.70, 31.96, 33.57, y 34.83 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma VII se caracteriza por tener un patrón de PXRD que es esencialmente igual al de la Fig. 25. En otra modalidad, la forma VII se caracteriza por tener un espectro FT-Raman con picos en 2916, 1692, 1651, 1603, 1452, 998, 781, 673, 543, y 228 cm^{-1}. En otra modalidad, la forma VII se caracteriza por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 26. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma VII sustancialmente pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma VII pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma VII pura del compuesto 1.

[0056] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma VIII del compuesto 1 o la forma VIII del compuesto 2. En una modalidad, la forma VIII se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) con picos en 10.05, 10.77, 14.06, 16.76, 18.11, 18.32, 18.43, 20.89, 21.71, 21.87, 24.07, 24.90, y 28.71 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma VIII se caracteriza por tener un patrón de PXRD con picos en 7.48, 8.31, 10.05, 10.77, 12.27, 13.65, 14.06, 15.60, 16.03, 16.76, 16.96, 17.16, 18.11, 18.32, 18.43, 18.65,

19.89, 20.28, 20.89, 21.71, 21.87, 24.07, 24.90, 25.28, 25.54, 25.86, 26.22, 26.66, 27.74, 28.44, 28.71, 29.08, 30.26, 31.16, 32.59, 32.85, 34.01, 34.68, y 35.09 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma VIII se caracteriza por tener un patrón de PXRD que es esencialmente igual al de la Fig. 27. En otra modalidad, la forma VIII se caracteriza por tener un espectro FT-Raman con picos en 3056, 2921, 2874, 1690, 1634, 1601, 1447, 1278, 1206, 1157, 1091, 1069, 1002, 877, 793, 621, 542, 515, 370, y 105 cm^{-1}. En otra modalidad, la forma VIII se caracteriza por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 28. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma VIII sustancialmente pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma VIII pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma VIII pura del compuesto 1.

[0057] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma IX del compuesto 1 o la forma IX del compuesto 2. En una modalidad, la forma IX se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) con picos en 7.06, 15.74, y 18.71 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma IX se caracteriza por tener un patrón de PXRD con picos en 7.06, 9.93, 12.22, 14.13, 15.74, 17.28, 18.71, 19.96, 21.18, 22.39, 23.51, 24.54, 25.58, 27.52, 28.48, 29.33, 30.18, 31.01, 31.82, y 32.73 grados 2Θ. En otra modalidad, la forma IX se caracteriza por tener un patrón de PXRD que es esencialmente igual al de la Fig. 29. En otra modalidad, la forma IX se caracteriza por tener un espectro FT-Raman con picos en 2921, 2870, 1696, 1632, 1602, 1449, 1381, 1350, 1275, 1064, 1000, 932, 780, 544, 516, 225, y 164 cm^{-1}. En otra modalidad, la forma IX se caracteriza por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 30. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma IX sustancialmente pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma IX pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma IX pura del compuesto 1.

[0058] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma X del compuesto 1 o la forma X del compuesto 2. La forma X es una forma amorfa del compuesto 1 o del compuesto 2. En una modalidad, la forma X se caracteriza por tener un patrón de PXRD que es esencialmente igual al de la Fig. 31. En otra modalidad, la forma X se caracteriza por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de las Fig. 32. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma X sustancialmente pura. En otra modalidad, la divulgación proporciona la forma X pura. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona el compuesto 1 puro en forma amorfa.

[0059] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona formas polimórficas cristalinas micronizadas o formas amorfas del compuesto 1, o formas polimórficas cristalinas micronizadas o formas amorfas del compuesto 2. En una modalidad, la distribución de tamaño de partícula promedio de la forma micronizada del compuesto 1 o del compuesto 2 es

de alrededor de 20 μm o menos, por ejemplo alrededor de 19 μm, alrededor de 18 μm, alrededor de 17 μm, alrededor de 16 μm, alrededor de 15 μm, alrededor de 14 μm, alrededor de 13 μm, alrededor de 12 μm, o alrededor de 11 μm, o menos. En otra modalidad, la distribución de tamaño de partícula promedio es de alrededor de 10 μm o menos, por ejemplo de alrededor de 9 μm, alrededor de 8 μm, alrededor de 7 μm, alrededor de 6 μm, o alrededor de 5 μm, o menos. En otra modalidad, la distribución de tamaño de partícula promedio es de alrededor de 5 μm o menos, por ejemplo, de alrededor de 4 μm, alrededor de 3 μm, alrededor de 2 μm, o alrededor de 1 μm, o menos. En otra modalidad, la distribución de tamaño de partícula promedio es de alrededor de 1 μm o menos, por ejemplo de alrededor de 0.9 μm, alrededor de 0.8 μm, alrededor de 0.7 μm, alrededor de 0.6 μm, alrededor de 0.5 μm, alrededor de 0.4 μm, alrededor de 0.3 μm, alrededor de 0.2μm, alrededor de 0.1 μm, alrededor de 0.09 μm, alrededor de 0.08 μm, alrededor de 0.07 μm, alrededor de 0.06 μm, alrededor de 0.05 μm, alrededor de 0.04 μm, alrededor de 0.03 μm, alrededor de 0.02 μm, o alrededor de 0.01 μm o menos. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma III del compuesto 1, cristalina micronizada, que tiene un tamaño de partícula promedio de alrededor de 20 μm o menos, por ejemplo de alrededor de 19 μm, alrededor de 18 μm, alrededor de 17 μm, alrededor de 16 μm, alrededor de 15 μm, alrededor de 14 μm, alrededor de 13 μm, alrededor de 12 μm, alrededor de 11 μm, alrededor de 10 μm, alrededor de 9 μm, alrededor de 8 μm, alrededor de 7 μm, alrededor de 6 μm, alrededor de 5 μm, alrededor de 4 μm, alrededor de 3 μm, alrededor de 2 μm, alrededor de 1 μm, alrededor de 0.9 μm, alrededor de 0.8 μm, alrededor de 0.7 μm, alrededor de 0.6 μm, alrededor de 0.5 μm, alrededor de 0.4 μm, alrededor de 0.3 μm, alrededor de 0.2 μm, alrededor de 0.1 μm, alrededor de 0.09 μm, alrededor de 0.08 μm, alrededor de 0.07 μm, alrededor de 0.06 μm, alrededor de 0.05 μm, alrededor de 0.04 μm, alrededor de 0.03 μm, alrededor de 0.02 μm, o alrededor de 0.01 μm, o menos. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona la forma X del compuesto 1, amorfa micronizada, que tiene un tamaño de partícula promedio de alrededor de 20 μm o menos, por ejemplo de alrededor de 19 μm, alrededor de 18 μm, alrededor de 17 μm, alrededor de 16 μm, alrededor de 15 μm, alrededor de 14 μm, alrededor de 13 μm, alrededor de 12 μm, alrededor de 11 μm, alrededor de 10 μm, alrededor de 9 μm, alrededor de 8 μm, alrededor de 7 μm, alrededor de 6 μm, alrededor de 5 μm, alrededor de 4 μm, alrededor de 3 μm, alrededor de 2 μm, alrededor de 1 μm, alrededor de 0.9 μm, alrededor de 0.8 μm, alrededor de 0.7 μm, alrededor de 0.6 μm, alrededor de 0.5 μm, alrededor de 0.4 μm, alrededor de 0.3 μm, alrededor de 0.2μm, alrededor de 0.1 μm, alrededor de 0.09 μm, alrededor de 0.08 μm, alrededor de 0.07 μm, alrededor de 0.06 μm, alrededor de 0.05 μm, alrededor de 0.04 μm, alrededor de 0.03 μm, alrededor de 0.02 μm, o alrededor de 0.01 μm, o menos.

12

[0060] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para hacer formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 2. Métodos para hacer formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se describen en los ejemplos proporcionados en la presente, más adelante. Otros métodos usados para hacer formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 incluyen sublimación y presurización, por ejemplo bajo CO_2 (*J. Am. Chem. Soc. 133*:1399 (2011)). Pueden usarse métodos similares para hacer formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 2.

[0061] En una modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en uno o más solventes que forman no solvatos, y se aísla, por ejemplo, mediante filtración o centrifugación, para producir la forma III sustancialmente pura. En otra modalidad, una suspensión de una o varias formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en uno o más solventes que forman no solvato, y se aíslan para dar la forma III pura. En otra modalidad, el equilibrio de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se repite más de una vez, por ejemplo dos, tres, cuatro o cinco veces o más para dar la forma III pura. En otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra por un período de tiempo, por ejemplo de alrededor de 15 minutos a alrededor de 24 horas, de alrededor de 1 hora a alrededor de 8 horas, o de alrededor de 1 hora a alrededor de 4 horas. En otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra por alrededor de 15 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 1 hora, alrededor de 2 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 7, horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 9 horas, alrededor de 10 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 15 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 20 horas, alrededor de 21 horas, alrededor por 1 día, alrededor de 2 días, alrededor de 3 días, alrededor de 4 días, alrededor de 5 días, alrededor de 6 días, alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de un mes, o más, hasta que se observa la conversión completa en la forma III. En otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra a alrededor de 45°C hasta alrededor de 5°C, *por ejemplo,* alrededor de 45°C hasta alrededor de 20°C o alrededor de 35°C hasta alrededor de 25°C. en otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra a alrededor de 45°C o menos, *por ejemplo,* a alrededor de 44°C, alrededor de 43°C, alrededor de 42°C, alrededor de 41°C, alrededor de 40°C, alrededor de 39°C, alrededor de 38°, alrededor de 37°C, alrededor de 36°C, alrededor de 35°C, alrededor de 34°C, alrededor de 33°C, alrededor de 32°C, alrededor de 31°C, alrededor

de 30°C, alrededor de 29°C, alrededor de 28°C, alrededor de 27°C, alrededor de 26°C (*i.e.*, alrededor de la temperatura ambiente), alrededor de 25°C, alrededor de 24°C, alrededor de 23°C, alrededor de 22°C, alrededor de 21°C, alrededor de 20°C, alrededor de 19°C, alrededor de 18°C, alrededor de 17°C, alrededor de 16°C, alrededor de 15°C, alrededor de 14°C, alrededor de 13°C, alrededor de 12°C, alrededor de 11°C, alrededor de 10°C, alrededor de 9°C, alrededor de 8°C, alrededor de 7°C, alrededor de 6°C, alrededor de 5°C, alrededor de 4°C, alrededor de 3°C, alrededor de 2°C, alrededor de 1°C, o alrededor de 0°C, o menos. En otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra a alrededor de la temperatura ambiente, o menos. En otra modalidad, los solventes que forman no solvato, uno o varios, son n-heptano, cumeno, éter dietílico, tolueno, acetato de etilo, éter ter-butil metílico, o n-dodecano. En otra modalidad, los solventes que forman no solvato, uno o varios, son n-heptano, tolueno, etanol o isopropanol. Si se usan los solventes que forman no solvato, *por ejemplo,* heptano/tolueno, la proporción de los solventes es de alrededor de 50:1, *por ejemplo,* alrededor de 25:1, alrededor de 20:1; alrededor de 10:1, alrededor de 9:1, alrededor de 8:1, alrededor de 7:1; alrededor de 6:1; alrededor de 5:1, alrededor de 4:1, alrededor de 3:1, alrededor de 2:1, o alrededor de 1:1.

[0062] En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 se equilibra en heptano/tolueno, y se aísla para dar la forma III sustancialmente pura. En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 se equilibra en heptano/tolueno, y se aísla para dar la forma III pura. En otra modalidad, la proporción de heptano:tolueno es de alrededor de 10:1 hasta alrededor de 1:10, *por ejemplo,* alrededor de 5:1 hasta alrededor de 1:5, alrededor de 3:1 hasta alrededor de 1:3, o alrededor de 2:3 hasta alrededor de 3:2. En otra modalidad, la proporción de heptano:tolueno es de alrededor de 10:1, alrededor de 9:1, alrededor de 8:1, alrededor de 7:1, alrededor de 6:1, alrededor de 5:1, alrededor de 4:1, alrededor de 3:1, alrededor de 2:1, alrededor de 1:1, alrededor de 1:2, alrededor de 1:3, alrededor de 2:3, alrededor de 1:4, alrededor de 1:5, alrededor de 1:6, alrededor de 1:7, alrededor de 1:8, alrededor de 1:9, o alrededor de 1:10. En otra modalidad, la proporción de heptano:tolueno es de alrededor de 9:1. En otra modalidad, la proporción de heptano:tolueno es de alrededor de 2:3. En otra modalidad, la suspensión en heptano/tolueno se equilibra a alrededor de 25°C. En otra modalidad, la suspensión en heptano/tolueno se equilibra a alrededor de 5°C. En otra modalidad, la suspensión en heptano/tolueno se equilibra por alrededor de 2, alrededor de 3, alrededor de 4, o alrededor de 5 horas. En otra modalidad, la suspensión en heptano/tolueno se equilibra por alrededor de 20 horas. En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 se equilibra en heptano/tolueno, se aísla, se re-equilibra en heptano/tolueno, o en

otro solvente que no forma solvato o en una mezcla de solventes que forman no solvato, y se re-aísla para dar la forma III pura.

[0063] En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 se equilibra en heptano/isopropanol o en heptano/etanol, y se aísla para dar la forma III sustancialmente pura. En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 se equilibra en heptano/isopropanol o en heptano/etanol, y se aísla para dar la forma III pura. En otra modalidad, la proporción de heptano:isopropanol o heptano:etanol es de alrededor de 25:1 hasta alrededor de 1:25, alrededor de 20:1 hasta alrededor de 1:20, alrededor de 10:1 hasta alrededor de 1:10, alrededor de 5:1 hasta alrededor de 1:5, o alrededor de 2:3 hasta alrededor de 3:2. En otra modalidad, la proporción de heptano:isopropanol o heptano:etanol es de alrededor de 20:1, alrededor de 19:1, alrededor de 10:1, alrededor de 9:1, alrededor de 8:1, alrededor de 7:1, alrededor de 6:1, alrededor de 5:1, alrededor de 4:1, alrededor de 3:1, alrededor de 2:1, alrededor de 1:1, alrededor de 1:2, alrededor de 1:3, alrededor de 2:3, alrededor de 1:4, alrededor de 1:5, alrededor de 1:6, alrededor de 1:7, alrededor de 1:8, alrededor de 1:9, o alrededor de 1:10. En otra modalidad, la proporción de heptano:isopropanol es de alrededor de 3:2. En otra modalidad, la proporción de heptano:etanol es de alrededor de 19:1. En otra modalidad, la suspensión en heptano/isopropanol o heptano/etanol se equilibra a alrededor de 25°C. En otra modalidad, la suspensión en heptano/isopropanol o heptano/etanol se equilibra a alrededor de 5°C. En otra modalidad, la suspensión en heptano/isopropanol o heptano/etanol se equilibra por alrededor de 1 hora, alrededor de 2 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 8 horas, o más. En otra modalidad, la suspensión de heptano/isopropanol o heptano/etanol se equilibra por alrededor de 20 horas. En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 se equilibra en heptano/isopropanol, se aísla, se re-equilibra en heptano/isopropanol, o en otro solvente que no forma solvato o mezcla de solventes que forman no solvatos, y se re-aísla para dar la forma III pura. En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 se equilibra en heptano/etanol, se aísla, se re-equilibra en heptano/etanol, o en otro solvente que no forma solvato o mezcla de solventes que forman no solvato, y se re-aísla para dar la forma III pura.

[0064] En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en metanol/agua y se aísla para dar la forma V sustancialmente pura. En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en metanol/agua y se aísla para dar la forma V pura. En otra modalidad, el contenido de metanol en la mezcla de metanol/agua es mayor a 60% en volumen. En otra modalidad, el equilibrio de una o más formas polimórficas

cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se repite en metanol/agua más de una vez, *por ejemplo*, dos, tres, cuatro, o cinco veces, o más, para dar la forma V pura. En otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en metanol/agua por un período de tiempo, *por ejemplo*, por alrededor de 15 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 1 hora, alrededor de 2 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 10 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 15 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 20 horas, alrededor de 21 horas, alrededor por 1 día, alrededor de 2 días, alrededor de 3 días, alrededor de 4 días, alrededor de 5 días, alrededor de 6 días, alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de un mes, o más tiempo, hasta que se observa la conversión completa en la forma V. En otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en metanol/agua a alrededor de 65°C o menos, *por ejemplo,* a alrededor de 60°C, a alrededor de 50°C, a alrededor de 45°C, a alrededor de 44°C, alrededor de 43°C, alrededor de 42°C, alrededor de 41°C, alrededor de 40°C, alrededor de 39°C, alrededor de 38°, alrededor de 37°C, alrededor de 36°C, alrededor de 35°C, alrededor de 34°C, alrededor de 33°C, alrededor de 32°C, alrededor de 31°C, alrededor de 30°C, alrededor de 29°C, alrededor de 28°C, alrededor de 27°C, alrededor de 26°C (*es decir*, alrededor de la temperatura ambiente), alrededor de 25°C, alrededor de 24°C, alrededor de 23°C, alrededor de 22°C, alrededor de 21°C, alrededor de 20°C, alrededor de 19°C, alrededor de 18°C, alrededor de 17°C, alrededor de 16°C, alrededor de 15°C, alrededor de 14°C, alrededor de 13°C, alrededor de 12°C, alrededor de 11°C, alrededor de 10°C, alrededor de 9°C, alrededor de 8°C, alrededor de 7°C, alrededor de 6°C, alrededor de 5°C, alrededor de 4°C, alrededor de 3°C, alrededor de 2°C, alrededor de 1°C, o alrededor de 0°C, o menos. En otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en metanol/agua a alrededor de la temperatura ambiente, o menos.

[0065] En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en agua y se aísla para dar la forma IV sustancialmente pura. En otra modalidad, una suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en agua y se aísla para dar la forma IV pura. En otra modalidad, el equilibrio de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se repite en agua más de una vez, *por ejemplo*, dos, tres, cuatro, o cinco veces, o más, para dar la forma IV pura. En otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en agua por un período de tiempo, *por ejemplo*, por alrededor de 15 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 1 hora, alrededor de 2 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas,

alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 10 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 15 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 20 horas, alrededor de 21 horas, alrededor por 1 día, alrededor de 2 días, alrededor de 3 días, alrededor de 4 días, alrededor de 5 días, alrededor de 6 días, alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de un mes, o más tiempo, hasta que se observa la conversión completa en la forma IV. En otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra en agua a alrededor de 65°C o menos, *por ejemplo,* a alrededor de 60°C, a alrededor de 50°C, a alrededor de 45°C, a alrededor de 44°C, alrededor de 43°C, alrededor de 42°C, alrededor de 41°C, alrededor de 40°C, alrededor de 39°C, alrededor de 38°, alrededor de 37°C, alrededor de 36°C, alrededor de 35°C, alrededor de 34°C, alrededor de 33°C, alrededor de 32°C, alrededor de 31°C, alrededor de 30°C, alrededor de 29°C, alrededor de 28°C, alrededor de 27°C, alrededor de 26°C (*es decir*, alrededor de la temperatura ambiente), alrededor de 25°C, alrededor de 24°C, alrededor de 23°C, alrededor de 22°C, alrededor de 21°C, alrededor de 20°C, alrededor de 19°C, alrededor de 18°C, alrededor de 17°C, alrededor de 16°C, alrededor de 15°C, alrededor de 14°C, alrededor de 13°C, alrededor de 12°C, alrededor de 11°C, alrededor de 10°C, alrededor de 9°C, alrededor de 8°C, alrededor de 7°C, alrededor de 6°C, o alrededor de 5°C. En otra modalidad, la suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 se equilibra in agua a alrededor de la temperatura ambiente.

[0066] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para preparar la forma III sustancialmente pura del compuesto 1, y el método comprende: a) combinar una mezcla de una o más formas polimórficas o amorfas del compuesto 1 y dos o más solventes que forman no solvato a alrededor de 26°C para obtener una lechada; y b) filtrar la lechada para dar la forma III sustancialmente pura del compuesto 1. En otra modalidad, los dos o más solventes que forman no solvato comprenden heptano/tolueno, heptano/isopropanol, o heptano/etanol. En otra modalidad, la forma III pura del compuesto 1 se prepara de acuerdo con los pasos a) y b).

[0067] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para preparar la forma III sustancialmente pura del compuesto 1 y el método comprende: a) combinar una mezcla de una o más formas polimórficas o amorfas del compuesto 1 y dos o más solventes que forman no solvato a alrededor de 26°C para obtener una lechada; b) calentar la lechada para obtener una solución; c) enfriar la solución a de 26°C o menos para formar un precipitado; y d) filtrar el precipitado para dar la forma III sustancialmente pura del compuesto 1. En otra modalidad, los dos o más solventes que forman no solvato comprenden heptano/tolueno, heptano/isopropanol, o heptano/etanol. En otra modalidad, la lechada se calienta a alrededor de 45°C o más, *por ejemplo,* alrededor de 50°C, alrededor de 55°C, alrededor de 60°C,

alrededor de 65°C, alrededor de 70°C, alrededor de 75°C, alrededor de 80°C, o más. En otra modalidad, la solución se mantiene a temperatura ambiente. En otra modalidad, la forma III cura del compuesto 1 se prepara de acuerdo con los pasos a), b), c), y d).

[0068] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para preparar la forma III sustancialmente pura del compuesto 1, y el método comprende: a) combinar una mezcla de una o más formas polimórficas cristalinas o amorfas del compuesto 1 y dos o más solventes que forman no solvato a alrededor de 26°C para obtener una lechada; b) calentar la lechada para obtener una solución; c) enfriar la solución a alrededor de 40°C hasta alrededor de 30°C (lo cual puede causar o no causar precipitación); d) adicionar alrededor de 0.5 % en peso o menos de la forma III pura del compuesto 1; y e) filtrar el precipitado para dar la forma 3 sustancialmente pura del compuesto 1. En otra modalidad, los dos o más solventes que forman no solvato comprenden heptano/tolueno, heptano/isopropanol, o heptano/etanol. En otra modalidad, la lechada se calienta a alrededor de 50°C o más, *por ejemplo,* alrededor de 55°C, alrededor de 60°C, alrededor de 65°C, alrededor de 70°C, alrededor de 75°C, alrededor de 80°C, o más. En otra modalidad, la forma III pura del compuesto 1 se prepara de acuerdo con los pasos a), b), c), d), y e).

[0069] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 y uno o más excipientes. En una modalidad, se proporcionan composiciones que comprenden la forma III del compuesto 1 y uno o más excipientes. En otra modalidad, se proporcionan composiciones que comprenden la forma X amorfa del compuesto 1 y uno o más excipientes. En una modalidad, el excipiente comprende dimetil sulfóxido o acetona. En una modalidad, la composición comprende un excipiente aceptable en farmacia, *es decir,* una "composición farmacéuticamente aceptable." En otra modalidad, la composición comprende formas polimórficas cristalinas micronizadas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2. En otra modalidad, la composición comprende la forma III cristalina micronizado a del compuesto 1. En otra modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende Miglyol 812, fosfolipon 90G, o succinato de tocoferil polietilenglicol 1000, o una mezcla de las mismas. En otra modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable consiste esencialmente de Miglyol 812, fosfolipon 90G, y succinato de tocoferil polietilenglicol 1000. En otra modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende Labrasol®. En otra modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende monolaurato de sorbitán, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa succinato, taurocolato de sodio, etocel™ o palmitoil-oleil-fosfatidilcolina, o una mezcla de las mismas. En otra modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lecitina de soya hidrogenada. Formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 pueden mezclarse con uno o

varios excipientes usando métodos bien conocidos por aquellos que tienen habilidad ordinaria la técnica.

[0070] Las composiciones pueden contener desde 0.01 % hasta 99% en peso de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, *por ejemplo*, alrededor de 1%, alrededor de 2%, alrededor de 3%, alrededor de 4%, alrededor de 5%, alrededor de 6%, alrededor de 7%, alrededor de 8%, alrededor de 9%, o alrededor de 10%, alrededor de 15%, alrededor de 20%, alrededor de 25%, alrededor de 30%, alrededor de 35%, alrededor de 40%, alrededor de 45%, alrededor de 50%, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, o alrededor de 95%. La cantidad en cualquier composición particular dependerá de la dosis efectiva, es decir de la dosis requerida para lograr el nivel deseado de expresión génica. En una modalidad, la composición comprende desde 0.01 hasta 99% en peso la forma III cristalina del compuesto 1. En otra modalidad, la composición comprende desde 0.01 hasta 99% en peso de la forma X amorfa del compuesto 1.

[0071] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para hacer una composición los cuales comprenden mezclar una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 con uno o más excipientes. En una modalidad, el excipiente es un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, se proporcionan métodos para hacer una composición los cuales comprenden mezclar la forma III del compuesto 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra modalidad, se proporcionan métodos para hacer una composición los cuales comprenden mezclar la forma X amorfa del compuesto 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0072] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para regular la expresión génica de un gen de interés en una célula huésped, los cuales comprenden poner en contacto la célula huésped con una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas. En una modalidad, se proporcionan métodos para regular expresión génica de un gen de interés en una célula huésped, los cuales comprenden poner en contacto la célula huésped con una composición que comprende la forma III cristalina del compuesto 1. En otra modalidad, se proporcionan métodos para regular expresión génica de un gen de interés en una célula huésped, los cuales comprenden poner en contacto la célula huésped con una composición que comprende el compuesto 1 amorfo. En una modalidad, la célula huésped comprende un polinucleótido que codifica un interruptor genético que comprende un dominio enlazante del ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2, en cuyo caso el nivel de expresión del gen de interés se incrementa en relación con el nivel de expresión del gen de interés en ausencia del compuesto 1 o del compuesto 2,

respectivamente. En otra modalidad, la célula huésped es una célula huésped aislada. En otra modalidad, la célula huésped se encuentra en un sujeto, *por ejemplo*, un animal, *por ejemplo,* un humano. En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 se administran a un sujeto como una composición farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, el interruptor génico comprende un dominio que enlaza el ligando receptor de la ecdisona. En otra modalidad, el interruptor génico comprende además un dominio que enlaza el ligando que se dimeriza con el dominio que enlaza el ligando que enlaza el Compuesto 1 o el Compuesto 2. En otra modalidad, el dominio que enlaza el ligando que se dimeriza con el dominio que enlaza el ligando que enlaza el Compuesto 1 o el Compuesto 2 es un dominio que enlaza el ligando receptor retinoico X. En otra modalidad, el dominio que enlaza el ligando que se dimeriza con el dominio que enlaza el ligando que enlaza el Compuesto 1 o el Compuesto 2 es una USP (Ultraspiracle protein o proteína ultraespiráculo) de insecto tipo silvestre. En otra modalidad, el dominio que enlaza el ligando receptor retinoico X es un dominio enlazante de ligando receptor quimérico retinoico X. En otra modalidad, la célula huésped comprende además un polinucleótido que codifica un péptido, una proteína o polipéptido cuya expresión se regula por el interruptor génico.

[0073] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad, un trastorno, un herida o una afección en un sujeto, los cuales comprenden administrar al sujeto una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas. En una modalidad, una célula huésped dentro del sujeto comprende un polinucleótido que codifica un interruptor génico que comprende un dominio que enlaza un ligando que enlaza el Compuesto 1 o el Compuesto 2. En otra modalidad, el sujeto es humano. En otra modalidad, la enfermedad, el trastorno, la herida o la afección se selecciona del grupo que consiste en un cáncer, un trastorno relacionado con el metabolismo, una enfermedad de los riñones, anemia, trastorno autoinmune, trastorno ocular, trastorno de la sangre, trastorno neurológico, trastorno de los pulmones, trastorno reumatológico y enfermedad infecciosa. En otra modalidad, la enfermedad, el trastorno, la herida o la afección es un cáncer. En otra modalidad, el cáncer es un melanoma. En otra modalidad, el interruptor génico comprende un dominio que enlaza el ligando receptor de ecdisona. En otra modalidad, el interruptor génico comprende además un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando, que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2 es un dominio enlazante de ligando receptor retinoico X. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoico X es un dominio enlazante de ligando receptor quimérico retinoico X. En otra modalidad, la célula huésped comprende además un polinucleótido que codifica un

péptido, proteína o polipéptido cuya expresión se regula por el interruptor génico. En otra modalidad, el interruptor génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica IL-12 o una subunidad del mismo. (Véase, por ejemplo, WO 2010/042189 A2).

[0074] En otra modalidad, la presente divulgación proporciona una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, para usar en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno, una herida o una condición en un sujeto.

[0075] En otra modalidad, la presente divulgación proporciona una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, para usar en la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno, herida, o condición en un sujeto.

[0076] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona kits que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o kits que comprenden una composición de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 y uno o más excipientes. En una modalidad, el kit comprende además instrucciones para administrar una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 a una célula huésped aislada o un sujeto. En otra modalidad, el kit comprende además el sistema terapéutico RheoSwitch® Therapeutic System (véase, por ejemplo, el manual de instrucciones para "RheoSwitch® Mammalian Inducible Expression System" (Sistema de Expresión Inducible en Mamíferos) New England BioLabs® Inc., Versión 1.3, Noviembre 2007; Karzenowski, D. *et al.*, *BioTechiques 39*:191-196 (2005); Dai, X. *et al.*, *Protein Expr. Purif. 42*:236-245 (2005); Palli, S. R. *et al.*, *Eur. J. Biochem. 270*:1308-1515 (2003); Dhadialla, T. S. *et al.*, *Annual Rev. Entomol. 43*:545-569 (1998); Kumar, M. B, *et al.*, *J. Biol. Chem. 279*:27211-27218 (2004); Verhaegent, M. y Christopoulos, T. K., *Annal. Chem. 74*:4378-4385 (2002); Katalam, A. K., *et al.*, *Molecular Therapy 13*:S103 (2006); y Karzenowski, D. *et al.*, *Molecular Therapy 13*:S194 (2006)).

[0077] Las formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 descritas en la presente pueden administrarse a un sujeto conjuntamente con otros compuestos activos farmacéuticamente. Se entenderá por parte de aquellos versados en la técnica que los compuestos activos farmacéuticamente que van a usarse en la combinación, se seleccionarán las formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 a fin de impedir efectos adversos en el receptor o interacciones indeseables entre los compuestos. Ejemplos de otros compuestos activos farmacéuticamente que pueden usarse en combinación con una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 incluyen, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos de SIDA, derivados de aminoácidos, analgésicos, anestésicos, productos anorectales, antiácidos y

antiflatulentos, antibióticos, anticoagulantes, antídotos, agentes antifibrinolíticos, antihistamínicos, agentes anti-inflamatorios, antineoplásicos, antiparasitarios, antiprotozoarios, antipiréticos, antisépticos, antiespasmódicos y anticolinérgicos, antivirales, supresores de apetito, medicamentos para la artritis, modificadores de respuesta biológica, reguladores de metabolismo de huesos, evacuadores de intestino, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, potenciadores metabólicos del cerebro, cerumenolíticos, inhibidores de colinesterasa, preparados contra el resfriado y la tos, factores estimulantes de colonia, contraceptivos, agentes citoprotectores, preparados dentales, desodorantes, agentes dermatológicos, desintoxicantes, contra diabetes, para diagnóstico, medicamentos anti-diarreicos, agonistas de receptor de dopamina, electrolitos, enzimas y agentes digestivos, preparados para cornezuelo, agentes de fertilidad, suplementos de fibra, agentes antifúngicos, inhibidores de galactorrea, inhibidores de secreción de ácido gástrico, agentes procinéticos gastrointestinales, inhibidores de gonadotropina, estimulantes de crecimiento de pelo, hematínicos, agentes hemorreológicos, hemostéticos, antagonistas de receptor de histamina H_2, hormonas, agentes hiperglicémicos, hipolipidémicos, inmunosupresores, laxantes, leprostáticos, complementos de leucaféresis, surfactantes para pulmón, preparaciones contra la migraña, mucolíticos, antagonistas de relajantes musculares, relajantes musculares, antagonistas narcóticos, espráis nasales, medicamentos contra la náusea, análogos de nucleósido, suplementos nutricionales, preparaciones contra la osteoporosis, oxitócicos, parasimpatolíticos, parasimpatomiméticos, medicamentos contra el parkinsonismo, adyuvantes de penicilina, fosfolípidos, antiagregantes plaquetarios, agentes de porfiria, análogos de prostaglandina, prostaglandinas, inhibidores de bomba de protones, medicamentos contra el prurito, psicotrópicos, quinolonas, estimulantes respiratorios, estimulantes de saliva, sustitutos de sal, agentes esclerosantes, preparaciones para heridas de la piel, ayudas para dejar de fumar, sulfonamidas, simpatolíticos, trombolíticos, agentes contra el síndrome de Tourette, preparaciones contra el temblor, preparaciones contra la tuberculosis, agentes uricosúricos, agentes del tracto urinario, contractantes uterinos, relajantes uterinos, preparaciones vaginales, agentes contra el vértigo, análogos de vitamina D, vitaminas y medio de contraste para imágenes médicas. En algunos casos el compuesto 1 puede ser útil como complemento para la terapia medicamentosa, por ejemplo, para "apagar" un gen que produce una enzima que metaboliza un medicamento particular.

[0078] Para aplicaciones en la agricultura pueden usarse una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 para controlar la expresión de proteínas pesticidas tales como la toxina de *Bacillus thuringiensis* (Bt). Una expresión de este tipo puede ser específica para tejido o para planta. Además, particularmente cuando también se necesita control de pestes vegetales, pueden combinarse uno o más pesticidas con formas

polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, proporcionando de esta manera ventajas y efectividad adicionales, incluyendo menos aplicaciones totales que si los pesticidas se aplicaran por separado. Cuando se emplean mezclas con pesticidas, las proporciones relativas de cada componente en la composición dependerán de la eficacia relativa y la tasa de aplicación deseada de cada pesticida con respecto de los cultivos, pestes y/o malezas que van a tratarse. Aquellos versados en la materia reconocerán que las mezclas de pesticidas pueden proporcionar ventajas tales como un espectro más amplio de actividad que un solo pesticida usado. Ejemplos o de pesticidas que pueden combinarse en composiciones con formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 incluyen fungicidas, herbicidas, insecticidas, acaricidas y microbicidas.

[0079] Los receptores de ecdisona en insectos responden naturalmente a la hormona de esteroide de ecdisona (hormona de muda) y otros compuestos esteroideos tales como ponasterona A y muristerona A. (Graham *et al.*, *Insect Biochemistry y Molecular Biology* *37*:611-626 (2007); Dinan y Hormann, "Ecdysteroid Agonists y Antagonists," *Comprehensive Molecular Insect Science, 1st ed.*:197-242, (2005)). Diacilhidrazinas que tienen actividad agonista del receptor de ecdisona han sido descritas como insecticidas. (Véase patente de Estados Unidos No. 5,530,028).

[0080] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para controlar, *por ejemplo,* reducir o evitar la propagación de, o matar insectos, el cual comprende poner en contacto los insectos o su hábitat con una cantidad efectiva como insecticida de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas. En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas son activas como insecticidas contra:

[0081] (1) insectos del orden de los lepidópteros (Lepidoptera), por ejemplo, *Agrotis ypsilon, Agrotis segetum, Alabama argillacea, Anficarsia gemmatalis, Argyresthia conjugella, Autographa gamma, Bupalus piniarius, Cacoecia murinana, Capua reticulana, Cheimatobia brumata, Choristoneura fumiferana, Choristoneura occidentalis, Cirphis unipuncta, Cydia pomonella, Dendrolimus pini, Diaphania nitidalls, Dlatraea gryiosella, Earias insulana, Elasmopalpus lignosellus, Eupoecilia ambiguella, Evetria bouliana, Feltia subterranea, Galleria mellonella, Grapholitha funebrana, Grapholitha molesta, Hellothes unrmigera, Hellothis virescens, Heliothis zea, Hellula undalis, Hibernia defoliaria, Hiphantria cunea, Hiponomeuta malinellus, Keiferia lycopersicella, lambdina fiscellaria, laphigma exigua, Leucoptera coffeella, Leucoptera scitella, Lithocolletis blancardella, Lobesia botrana, Loxostege sticticalis, Lymantria dispar, Lymantria monacha, Lyonetia clerkella, Malacosoma neustria, Mamestra brassicae, Orgyia pseudotsugata, Ostrinia nubilalls, Panolls flammea,*

Pectinophora gossypiella, Peridroma saucia, Phalera bucephala, Phthorimaea operculella, Phillocnistis citrella, Pieris brassicae, Plathipena scabra, Plutella xilostella, Pseudoplusia includens, Rhiacionia frustrana, Scrobipalpula absoluta, Sitotroga cerealella, Sparganothis pilleriana, Spodoptera fruglperda, Spodoptera littoralls, Spodoptera litura, Thaumatopoea pityocampa, Tortrix viridana, Trichoplusia ni y *Zeirafera Canadensis*;

[0082] (2) escarabajos (Coleoptera), por ejemplo, *Agrilus sinuatus, Agriotes lineatus, Agriotes obscurus, Amphimallus solstitialis, Anisyrus dispar, Anthonomus gryis, Anthonomus pomorum, Aphthona euphoridae, Athous haemorrhoidals, Atomaria linearis, Blastophagus piniperda, Blitophaga undata, Bruchus rufimanus, Bruchus pisorum, Bruchus lentis, Byctiscus betulae, Cassida nebulosa, Cerotoma trifurcata, Cetonia aurata, Ceuthorrhinchus assimilis, Ceuthorrhinchus napi, Chaetocnema tibialis, Conoderus vespertinus, Crioceres unsparagi, Ctenicera ssp., Diabrotica longicornis, Diabrotica semipunctata, Diabrotica 12-punctata Diabrotica speciosa, Diabrotica virgifera, Epilachna varivestis, Epitrix hiirtpennis, Eutinobothrus brasiilensis, Hilobius abietis, Hipera brunneipennis, Hipera postica, Ips typographus, Lema bilineata, Lema melanopus, Leptinotarsa decemlineata, Limonius californicus, Lissorhoptrus oryzophilus, Melanotus communis, Meligethes aeneus, Melolontha hippocastani, Melolontha melolontha, Oulema oryzae, Otiorrhinchus sulcatus, Otiorrhinchus ovatus, Phaedon cochleariae, Phillobius pyri, Phillotreta chrysocephala, Phillophaga* sp., *Phillopertha horticola, Phillotreta nemorum, Phillotreta striolata, Popillia japonica, Sitona lineatus* y *Sitophilus granaria*;

[0083] (3) moscas, mosquitos (Diptera), por ejemplo, *Aedes aegypti, Aedes albopictus, Aedes vexans, Anastrepha ludens, Anofeles maculipennis, Anofeles crucians, Anofeles albimanus, Anofeles gambiae, Anofeles freeborni, Anofeles leucosphirus, Anofeles minimus, Anofeles quadrimaculatus, Calliphora vicina, Ceratitis capitata, Chrysomya bezziana, Chrysomya hominivorax, Chrysomya macellaria, Chrysops discails, Chrysops silacea, Chrysops allanticus, Cochliomila hominivorax, Contarinia sorghicola Cordilobia anthropophaga, Culicoides furens, Culex pipiens, Culex nigripalpus, Culex quinquefasciatus, Culex tarsalis, Culiseta inornata, Culiseta melanura, Dacus cucurbitae, Dacus oleae, Dasineura brassicae, Delia antique, Delia coarctata, Delia platura, Della radicum, Dermatobia hominis, Fannia canicularis, Geomyza Tripunctata, Gasterophilus intestinalis, Glossina morsiftans, Glossina palpalis, Glossina fuscipes, Glossina tachinoides, Haematobia irritans, Haplodiplosis equestris, Hippelates* spp., *Hilemyia platura, Hipoderma lineata, Leptoconops torrens, Liriomyza sativae, Liriomyza trifolii, Lucilia caprina, Lucilia cuprina, Lucilla sericata, Lycoria pectoralis, Mansonia titillanus, Mayetiola destructor, Musca domestica, Muscina stabulans, Oestrus ovis, Opomyza florum, Oscinella frit, Pegomya hisocyami, Phorbia antiqua, Phorbia brassicae, Phorbia coarctata, Phlebotomus argentipes, Psorophora*

columbiae, Psila rosae, Psorophora discolor, Prosimullum mixtum, Rhagoletis cerasi, Rhagoletis pomonella, Sarcophaga haemorrhoidalis, Sarcophaga sp., Simulium vittatum, *Stomoxis calcitrans, Tabanus bovinus, Tabanus atratus, Tabanus lineola,* y *Tabanus similis, Tipula oleracea, y Tipulapaludosa*:

[0084] (4) trips (Thisanoptera), por ejemplo, *Dichromothrips corbetti, Dichromothrips ssp, Frankliniella fusca, Frankllniella occidentalls, Frankllniella tritici, Scirtothrlps citri, Thrips olyzae, Thrips palmi* y *Thrips tabaci,*

[0085] (5) termitas (Isoptera), por ejemplo, *Calotermes flavicollis, Leucotermes flavipes, Heterotermes aureus, Reticulltermes flavipes, Retfculltermes virginicus, Reticulltermes lucifugus, Termes natalensis,* y *Coptotermes formosanus,*

[0086] (6) cucarachas (Blattaria-Blattodea), por ejemplo, *Blattella germanica, Blattella asahinae, Periplaneta americana, Periplaneta japonica, Periplaneta brunnea, Periplaneta fuligginosa, Periplaneta australasiae,* y *Blatta orientalis*;

[0087] (7) pulgones o chinches (Hemiptera), por ejemplo, *Acrosternum hilare, Blissus leucopterus, Cyrtopeltis notatus, Dysdercus cingulatus, Dysdercus intermedius, Eurygaster integriceps, Euschistus impictivenfris, Leptoglossus phillopus, Lygus llneolaris, Lygus pratensis, Nezara viriduia, Piesma quadrata, Solubea insularis, Thianta perditor, Acyrthosiphon onobrychis, Adelges laricis, Aphidula nasturti; Aphis fabae, Aphis forbesi, Aphis pomi, Aphis gossypii, Aphis grossulariae, Aphis schneideri, Aphis spiraecola, Aphis sambuci, Acyrthosiphon pisum, Aulacofthum solani, Bemisia argentifolii, Brachicaudus cardui, Brachicaudus helichrysi, Brachicaudus persicae, Brachicaudus prunicola, Brevicoryne brassicae, Capiftophorus horni, Cerosipha gossypii, Chaetosiphon fragaefolii, Cryptomyzus ribis, Dreyfusia nordmannianae, Dreyfusia piceae, Dysaphis radicola, Dysaulacorthum pseudosolani, Dysaphis plantaginea, Dysaphis pyri, Empoasca fabae, Hialopterus pruni, Hiperomyzus lactucae, Macrosiphum avenae, Macrosiphum euphorbiae, Macrosiphon rosae, Megoura viciae, Melanaphis pyrarius, Metopolophium dirhodum, Myzus persicae, Myzus ascalonicus, Myzus cerasi, Myzus varians, Nasonovia ribis-nigri, Nilaparvata lugens, Pemphigus bursarius, Perkinsiella saccharicida, Phorodon humuli, Psilla mall, Psilla piri, Rhopalomyzus ascalonicus, Rhopalosiphum maidis, Rhopalosiphum padi, Rhopalosiphum inserfum, Sappaphis mala, Sappaphis mali, Schizaphis graminum, Schizoneura lanuginosa, Sitobion avenae, Trialeurodes vaporariorum, Toxoptera aurantiiy, Viteus vitifolli, Cimex lectularius, Cimex hemipterus, Reduvius senilis, Triatoma* spp., *y Arilus critatus*;

[0088] (8) hormigas, abejas, avispas, moscas de sierra (Himenoptera), por ejemplo, *Athalia rosae, Atta cephalotes, Atta capiguara, Atta cephalotes, Afta laevigata, Atta robusta, Atta sexdens, Atta texana, Crematogaster* spp., *Hoplocampa minuta, Hoplocampa testudinea,*

Monomorium pharaonls, Solenopsis geminata, Solenopsis invicta, Solenopsis richteri, Solenopsis xiloni, Pogonomyrmex barbatus, Pogonomyrmex californicus, Feidole megacephala, Dasymutilla occidentalis, Bombus spp. *Vespula squamosa, Paravespula vulgaris, Paravespula pennsilvanica, Paravespula germanica, Dolichovespula maculata, Vespa crabro, Polistes rubiginosa, Camponotus floridanus,* y *Linepithema humile*;

[0089] (9) grillos, saltamontes, langostas (Orthoptera), por ejemplo, *Acheta domestica, Grillotalpa grillotalpa, Locusta migratoria, Melanoplus bivittatus, Melanoplus femurrubrum, Melanoplus mexicanus, Melanoplus sanguinipes, Melanoplus spretus, Nomadacris septemfasciata, Schistocerca americans, Schistocerca gregaria, Dociostaurus maroccanus, Tachicines asynamorus, Oedaleus senegalensis, Zonozerus variegatus, Hieroglyphus daganensis, Kraussaria angulifera, Calliptamus itallcus, Chortoicetes terminifera,* y *Locustana pardalina*;

[0090] (10) Arachnoidea, tales como arácnidos (Acarina), por ejemplo, de las familias *Argasidae, Ixodidae y Sarcoptidae, tales como Amblyomma americanum, Amblyomma variegatum, Ambryomma maculatum, Argas persicus, Boophilus annulatus, Boophilus decoloratus, Boophilus microplus, Dermacentor silvarum, Dermacentor yersoni, Dermacentor variabllis, Hialomma truncatum, Ixodes ricinus, Ixodes rubicundus, Ixodes scapularis, Ixodes holocyclus, Ixodes pacificus, Ornithodorus moubata, Ornithodorus hermsi, Ornithodorus turicata, Ornithonyssus bacoti, Otobius megnini, Dermanyssus gallinae, Psoroptes ovis, Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus appendiculatus, Rhipicephalus evertsi, Sarcoptes scabiei, y Eriophiidae* spp. *tales como Aculus schlechtendali, Phillocoptrata oleivora y Eriophies sheldoni, Tarsonemidae* spp. *tales como Phitonemus pallidus y Poliphagotarsonemus latus; Tenuipalpidae* spp. *tales como Brevipalpus phoenicis; Tetranychidae* spp. *tales como Tetranychus cinnabarinus, Tetranychus kanzawai, Tetranychus pacificus, Tetranychus telarius y Tetranychus urticae, Panonychus ulmi, Panonychus citri, y Oligonychus pratensis; Araneida, por ejemplo, lafrodectus mactans,* y *Loxosceles reclusa,*

[0091] (11) pulgas (Siphonaptera), por ejemplo, *Ctenocephalides felis, Ctenocephalides canis, Xenopsilla cheopis, Pulex irriftans, Tunga penefrans,* y *Nosopsillus fasciatus*;

[0092] (12) lepisma, insecto de fuego (Thisanura), por ejemplo, *Lepisma saccharins* y *Thermobia domestics*:

[0093] (13) ciempiés (Chilopoda), por ejemplo, *Scutigera coleoptrata,*

[0094] (14) milpiés (Diplopoda), por ejemplo, *Narceus* spp.,

[0095] (15) tijeretas (Dermaptera), por ejemplo, *forifcula auricularia*; y/o

[0096] (16) piojos (Phthiraptera), por ejemplo, *Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus corporis, Pthirus pubis, Haematopinus eurysternus, Haematopinus suis, Linognathus vituli, Bovicola bovis, Menopon gallinae, Menacanthus stramineus* y *Solenopotes capillatus.*

[0097] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, son activas como insecticidas contra insectos del orden Diptera, Hemiptera, y/o Lepidoptera. En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, son activas como insecticidas contra insectos del orden Lepidoptera. En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, son activas como insecticidas contra insectos del orden Hemiptera.

[0098] Las formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 descritas en la presente pueden aplicarse al follaje de la planta como espray acuoso mediante métodos empleados comúnmente, tales como espráis hidráulicos convencionales de gran volumen, espráis de bajo volumen, espráis de chorro de aire y espráis aéreos. La dilución y la tasa de aplicación dependerán del tipo de equipo empleado, del método y de la frecuencia de aplicación deseados, de la tasa de aplicación de ligando. Puede ser deseable incluir adyuvantes adicionales en el tanque de espray. Tales adyuvantes incluyen surfactantes, dispersantes, agentes de propagación, adhesivos, agentes antiespumantes, emulsionantes y otros materiales similares descritos en *McCutcheon's Emulsifiers y Detergents*, *McCutcheon's Emulsifiers y Detergents/Functional Materials*, y *McCutcheon's Functional Materials*, (Emulsionantes y detergentes de McCutcheon, Emulsionantes y detergentes/materiales funcionales de McCutcheon y Materiales funcionales de McCutcheon) todos publicados anualmente por la McCutcheon Division de la MC Publishing Company (New Jersey). También pueden mezclarse formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 con fertilizantes o materiales fertilizantes antes de su aplicación. También pueden mezclarse formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 y material fertilizante sólido en equipos de mezcla o pueden incorporarse con fertilizantes a formulaciones granuladas. Puede utilizarse cualquier proporción relativa de fertilizante que sea adecuada para los cultivos y las malezas que van a tratarse. Las formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 descritas en la presente comprenderán por lo común desde 5% hasta 50% de la composición fertilizante. Estas composiciones proporcionan materiales fertilizantes que promueven el crecimiento rápido de las plantas deseadas y al mismo tiempo controlan la expresión génica.

[0099] Tal como se usa en la presente, el término "Compuesto 1" se refiere a N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico. En una modalidad, el compuesto 1 comprende alrededor de 10% o menos, *es decir*, alrededor de 9%, alrededor de 8%, alrededor de 7%, alrededor de 6%, alrededor de 5%, alrededor de 4%, alrededor de 3%, alrededor de 2%, alrededor de 1%, o alrededor de 0.5%, o menos, de N-(1-

ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico, en peso. La pureza estereoisomérica del compuesto 1 puede determinarse usando métodos analíticos convencionales tales como HPLC quiral.

[0100] Tal como se usa en la presente, el término "Compuesto 2" se refiere a N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico. En una modalidad, el compuesto 2 comprende alrededor de 10% o menos, *es decir*, alrededor de 9%, alrededor de 8%, alrededor de 7%, alrededor de 6%, alrededor de 5%, alrededor de 4%, alrededor de 3%, alrededor de 2%, alrededor de 1%, o alrededor de 0.5%, o menos, de N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico, en peso. La pureza estereoisomérica del compuesto 2 puede determinarse usando métodos analíticos convencionales tales como HPLC quiral.

[0101] Tal como se usa en la presente, el término "sustancialmente pura" con referencia a una forma polimórfica cristalina particular del compuesto 1 o del compuesto 2 significa que la forma polimórfica comprende alrededor de 10% o menos, *es decir*, alrededor de 9%, alrededor de 8%, alrededor de 7%, alrededor de 6%, alrededor de 5%, alrededor de 4%, alrededor de 3%, alrededor de 2%, o alrededor de 1%, o menos, en peso de cualquier otra forma física del compuesto 1 o del compuesto 2, respectivamente.

[0102] Tal como se usa en la presente, el término "sustancialmente puro" con referencia al compuesto 1 o el compuesto 2 amorfos significa que la forma amorfa comprende alrededor de 10% o menos, *es decir*, alrededor de 9%, alrededor de 8%, alrededor de 7%, alrededor de 6%, alrededor de 5%, alrededor de 4%, alrededor de 3%, alrededor de 2%, o alrededor de 1%, o menos, en peso de cualquier otra forma cristalina del compuesto 1 o del compuesto 2, respectivamente.

[0103] Tal como se usa en la presente, el término "pura" con referencia a una forma polimórfica cristalina particular del compuesto 1 o del compuesto 2 significa que la forma polimórfica comprende alrededor de 1% o menos, *es decir*, alrededor de 0.9%, alrededor de 0.8%, alrededor de 0.7%, alrededor de 0.6%, alrededor de 0.5%, alrededor de 0.4%, alrededor de 0.3%, alrededor de 0.2%, o alrededor de 0.1%, o menos, en peso de cualquier otra forma física del compuesto 1 o del compuesto 2, respectivamente. En una modalidad, una forma polimórfica "pura" no contiene una cantidad detectable mediante PXRD de cualquier otra forma física del compuesto 1.

[0104] Tal como se usa en la presente, el término "puro" con referencia al compuesto 1 o el compuesto 2 amorfos significa que la forma amorfa comprende alrededor de 1% o menos, *es decir*, alrededor de 0.9%, alrededor de 0.8%, alrededor de 0.7%, alrededor de 0.6%, alrededor de 0.5%, alrededor de 0.4%, alrededor de 0.3%, alrededor de 0.2%, o alrededor de 0.1%, o

menos, en peso de cualesquiera formas cristalinas del compuesto 1 o del compuesto 2, respectivamente.

[0105] Tal como se usa en la presente, el término "amorfo" se refiere a una forma sólida del compuesto 1 o del compuesto 2 que carece de la característica de orden de rango largo de un cristal, *es decir,* el sólido no es cristalino.

[0106] Tal como se usa en la presente, el término "esencialmente igual" con referencia a las posiciones de pico de PXRD e intensidades relativas significa que la posición de pico y la variabilidad de intensidad se toman en cuenta al comparar difractogramas PXRD. Asimismo, el término "esencialmente igual" con referencia a las posiciones de pico de FT-Raman significa que la variabilidad deposición de pico se toma en cuenta al comparar espectros de FT-Raman. Por ejemplo, las posiciones de pico de PXRD pueden mostrar variabilidad entre aparatos, *por ejemplo,* tanto como 0.2°. Las intensidades de pico relativas también pueden mostrar variabilidad entre aparatos debido al grado de cristalinidad, orientación, superficie demuestra preparada y otros factores conocidos por los versados en la materia y deben tomarse sólo como medidas cualitativas.

[0107] Tal como se usa en la presente, el término "micronización" se refiere a un proceso o método mediante el cual se reduce el tamaño de una población de partículas, de manera típica a escala de micras.

[0108] Tal como se usa en la presente, el término "micra" o "μm" se refiere a "micrómetro," el cual es 1×10^{-6} metros.

[0109] Tal como se usa en la presente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto 1 o del compuesto 2 disiente para tratar uno o más síntomas de una enfermedad, condición, herida, o trastorno, o impedir el avance de una enfermedad, condición, herida, o trastorno, o provocar el retroceso de la enfermedad, condición, herida, o trastorno. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de cáncer, en una modalidad, una cantidad efectiva terapéuticamente se referida a la cantidad del compuesto 1 o del compuesto 2 que disminuye la tasa de crecimiento de tumor, disminuye la masa de tumor, disminuye el número de metástasis, aumenta el tiempo para que progrese el tumor o aumenta el tiempo de supervivencia en al menos alrededor de 5%, al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 15%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 35%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 45%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 55%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 65%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 75%, al menos alrededor de 80%, al menos alrededor de 85%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, o al menos alrededor de 100%.

[0110] Tal como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva como insecticida" se refiere a la cantidad del compuesto 1 o del compuesto 2 suficiente para controlar, *por ejemplo,* reducir o impedir la propagación de, o matar, insectos. Por ejemplo, una cantidad efectiva como insecticida se referida a la cantidad del compuesto 1 o del compuesto 2 que induce muda prematura y muerte en un insecto.

[0111] Los términos "uno" y "una" se refieren a uno(a) o más de uno(a).

[0112] El término "alrededor de," tal como se usa en la presente, incluye el número declarado ± 10%. Por consiguiente, "alrededor de 10" significa 9 a 11.

[0113] Tal como se usa en la presente, el término "distribución de tamaño de partícula promedio" o "D_{50}" es el diámetro donde el 50% en masa de las partículas tiene un diámetro equivalente más grande, y el otro 50% en masa tiene un diámetro equivalente más pequeño que el determinado mediante difracción de láser en el equipo Malvern Master Sizer Microplus o su equivalente, o mediante otras técnicas adecuadas.

[0114] Tal como se usa en la presente, el término "solvente que no forma solvato" se refiere a un solvente que no forma un solvato o hidrato, con el compuesto 1 o el compuesto 2. Solventes que no forman solvato incluyen, pero no están limitados a, hexano, heptano, cumeno, éter dietílico, tolueno, acetato de etilo, éter metilo ter-butilo, n-dodecano, etanol, e isopropanol.

[0115] Tal como se usa en la presente, el término "excipiente" se refiere a cualquier ingrediente en una composición distinto de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2. Un excipiente normalmente es una sustancia inerte adicionada a una composición para facilitar el procesamiento, el manejo, la administración, etc. de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2. Excipientes útiles incluyen, pero no están limitados a, adyuvantes, ante adherentes, aglutinantes, soportes, desintegrantes, materiales de carga, saborizantes, colorantes, diluyentes, lubricantes, agentes de deslizamiento, preservantes, sorbentes, solventes, surfactantes y edulcorantes.

[0116] Los excipientes farmacéuticos convencionales son bien conocidos a aquellos versados en la materia. En particular, alguien versado en la materia reconocerán que una amplia variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables pueden usarse en mezcla con formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, incluidas aquellas listadas en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (Manual de excipientes farmacéuticos), Pharmaceutical Press 4ª Ed. (2003), y *Remington: The Science y Practice of Pharmacy*, (La ciencia y la práctica de farmacia), Lippincott Williams & Wilkins, 21ª ed. (2005). En una modalidad, la composición comprende uno o más de los siguientes excipientes: agua, labrasol, lauroglicol 90, Phosal 53 MCT, Miglyol, Cremophor EL,

polisorbato 80, Crillet 1 HP, miristato de iso-propilo, ácido oleico y/o PEG 400 NF. En otra modalidad, la composición comprende un lípido.

[0117] Soportes farmacéuticamente aceptables incluyen materiales de carga tales como sacáridos, por ejemplo, trehalosa, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrofosfato de calcio, así como aglutinantes tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona. Si se desea pueden adicionarse agentes de desintegración tales como los almidones arriba mencionados y también almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como arginato de sodio. Los auxiliares son agentes de regulación de flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol. En una modalidad, se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados los cuales, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este propósito, pueden usarse soluciones concentradas de sacáridos, las cuales contienen opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de la cama y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Pueden adicionarse tintes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas, por ejemplo, para identificación o con el fin de caracterizar combinaciones de dosis de compuesto activo.

[0118] Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como también cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerina o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos o nanopartículas que opcionalmente pueden mezclarse con materiales de carga tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En una modalidad, el se disuelve o se suspende en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida, opcionalmente con estabilizantes.

[0119] Los aceites grasos pueden comprender mono-, di- o triglicéridos. Mono-, di- y triglicéridos incluyen aquellos que se derivan de ácidos de C_6, C_8, C_{10}, C_{12}, C_{14}, C_{16}, C_{18}, C_{20} y C_{22}. Diglicéridos ejemplares incluyen, en particular, dioleina, dipalmitoleina, y diglicéridos mezclados caprilina-caprina. Triglicéridos preferidos incluyen aceites vegetales, aceites de pescado, grasas animales, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, triglicéridos sintéticos, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados,

triglicéridos de cadena media y larga, triglicéridos estructurados, y mezclas de los mismos. Triglicéridos ejemplares incluyen: aceite de almendra; aceite de babasú; aceite de borraja; aceite de semilla de grosella; aceite de canola; aceite de ricino; aceite de coco; aceite de maíz; aceite de semilla de algodón; aceite de onagra; aceite de semilla de uva; aceite de cacahuete; aceite de semilla de mostaza; aceite de oliva; aceite de palma; aceite de palmiste; aceite de maní; aceite de colza; aceite de cártamo; aceite de ajonjolí; aceite de hígado de tiburón; aceite de soya; aceite de girasol; aceite de ricino hidrogenado; aceite de coco hidrogenado; aceite de palma hidrogenado; aceite de soya hidrogenado; aceite vegetal hidrogenado; aceite hidrogenado de semilla de algodón y de ricino; aceite de soya parcialmente hidrogenado; aceite de soya y de semilla de algodón parcialmente; tricaproato de glicerilo; tricaprilato de glicerilo; tricaprato de glicerilo; triundecanoato de glicerilo; trilaurato de glicerilo; trioleato de glicerilo; trilinoleato de glicerilo; trilinolenato de glicerilo; tricaprilato/caprato de glicerilo; tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo; tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo; y tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo.

[0120] En una modalidad, el triglicérido es el triglicérido de cadena media disponible bajo el nombre comercial LABRAFAC CC. Otros triglicéridos incluyen aceites neutrales, *por ejemplo*, aceites vegetales neutrales, en particular aceites de coco fraccionados tales como los conocidos y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial MIGLYOL, que incluyen los productos: MIGLYOL 810; MIGLYOL 812; MIGLYOL 818; y CAPTEX 355. Otros triglicéridos son triglicéridos de ácido caprílico-cáprico tales como los conocidos y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial MYRITOL, que incluyen el producto MYRITOL 813. Otros triglicéridos de esta clase son CAPMUL MCT, CAPTEX 200, CAPTEX 300, CAPTEX 800, NEOBEE M5 y MAZOL 1400.

[0121] Composiciones farmacéuticas que comprenden triglicéridos pueden comprender además surfactantes lipofílicos y/o hidrofílicos que pueden formar soluciones transparentes después de disolverse con un solvente acuoso. Un surfactantes de este tipo es succinato de tocoferilo polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS). Ejemplos de tales composiciones se describen en U.S. Pat. 6,267,985.

[0122] En otra modalidad, el soporte farmacéuticamente aceptable comprende LABRASOL (Gattefosse SA), el cual es glicérido de ácido caprílico/cáprico PEG-8. En otra modalidad, el soporte farmacéuticamente aceptable comprende PL90G, vitamina E TPGS, y Miglyol 812N.

[0123] Tal como se usa en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" unifica que comprende administrar a un sujeto una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas para propósitos de mejorar o curar una enfermedad, un trastorno, una herida o una condición, incluido tratamiento preventivo.

[0124] Tal como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un insecto intacto, planta, alga o animal, *por ejemplo,* vaca, oveja, cerdo, caballo, perro o gato. En una modalidad, una célula huésped del sujeto comprende un polinucleótido que codifica un interruptor génico que comprende un dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1. En otra modalidad, una célula huésped del sujeto comprende un polinucleótido que codifica un interruptor génico que comprende un dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 2.

[0125] Tal como se usa en la presente, el término "gen de interés" es un gen que se desea expresar que codifica un péptido, una proteína, o un polipéptido.

[0126] Tal como se usa en la presente, el término "expresión génica" se refiere a la transcripción de ADN al mensajero ARN (mARN), y/o la traducción de mARN a la secuencia de aminoácido.

[0127] Tal como se usa en la presente, el término "regular la expresión génica" se refiere a incrementar el nivel de expresión génica en respuesta al contacto del compuesto 1 con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1, respecto del nivel de expresión génica en ausencia de contacto del dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 con el compuesto 1.

[0128] Tal como se usa en la presente, el término "interruptor génico" se refiere a un complejo de péptido, proteína o polipéptido que funciona para (a) unir el compuesto 1 o el compuesto 2, *es decir,* el ligando, y (b) regular la transcripción de un gen de interés de una forma de pendiente de ligando. Los interruptores génicos son útiles para diversas aplicaciones tales como terapia génica, producción de proteínas en células, ensayos de tamizaje de alto rendimiento con base en células, genómica funcional y regulación de rasgos en plantas y animales transgénicos.

[0129] En una modalidad, el polinucleótido que codifica un interruptor génico es un polinucleótido recombinante, *es decir*, un polinucleótido que ha sido diseñado mediante manipulación biológica molecular para codificar el interruptor génico. En otra modalidad, el polinucleótido recombinante es un polinucleótido sintético.

[0130] Tal como se usa en la presente, el término "gen" se refiere a un polinucleótido que comprende nucleótidos que codifican una molécula funcional, incluidas moléculas funcionales producidas por transcripción solamente (*por ejemplo*, una especie de ARN bioactivo) o por transcripción y traducción (*por ejemplo* un polipéptido). El término "gen" abarca ácidos nucleicos cADN y ADN genómico. "Gen" también se refiere a un fragmento de ácido nucleico que expresa un ARN específico, una proteína o polipéptido específicos que incluyen secuencias regulatorias que preceden (5' secuencias no codificantes) y que siguen (3' secuencias no codificantes) a la secuencia codificante. "Gen nativo" se refiere a un gen tal como se encuentran la naturaleza con sus propias secuencias regulatorias. "Gen quimérico" se

refiere a cualquier gen que no es un gen nativo, que comprende secuencias reguladoras y/o codificantes que no se encuentran juntas en la naturaleza. Por consiguiente, un gen quimérico puede comprender secuencias reguladoras y secuencias codificantes que se derivan de diferentes fuentes, o secuencias reguladoras y secuencias codificantes derivadas de la misma fuente, pero dispuestas de una manera diferente a aquella en la que se encuentran en la naturaleza. Un gen quimérico puede comprender secuencias codificantes derivadas de diferentes fuentes y/o secuencias regulatorias derivadas de diferentes fuentes. "Gen endógeno" se refiere a un gen nativo en su ubicación natural en el genoma de un organismo. Un gen "extranjero" o "heterólogo" o gen "exógeno" se refiere a un gen que normalmente no se encuentra en el organismo huésped pero que se introduce al organismo huésped mediante transferencia de gen. Los genes extranjeros pueden comprender genes nativos insertados en un organismo no nativo o genes quimérico dos. Un "transgén" es un gen que ha sido introducido al genoma mediante un procedimiento de transformación.

[0131] En una modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 se administran a una célula huésped aislada o a un sujeto como una composición. En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 se administran a una célula huésped aislada o a un sujeto como una composición farmacéuticamente aceptable.

[0132] Tal como se usa en la presente, el término "se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1" se refiere a una interacción selectiva proteína-proteína.

[0133] En una modalidad, la eficacia del interruptor génico o "EC_{50}" del compuesto 1 es de alrededor de 100 nM o menos, *por ejemplo*, alrededor de 75 nM, alrededor de 50 nM, alrededor de 25 nM, alrededor de 15 nM, alrededor de 10 nM, alrededor de 9 nM, alrededor de 8 nM, alrededor de 7 nM, alrededor de 6 nM, alrededor de 5 nM, alrededor de 4 nM, alrededor de 3nM, alrededor de 2 nM, alrededor de 1 nM, alrededor de 0.5 nM, o menos en un ensayo de interruptor génico celular. Ejemplos de ensayos *in vitro* para medir la expresión génica regulada por interruptor génico son bien conocidos por aquellos versados en la materia. Véase, por ejemplo, Karzenowski *et al.*, *BioTechniques 39*: 191-200 (2005). En otra modalidad, la eficacia del interruptor génico del compuesto 2 es de alrededor de 100 nM o menos, *por ejemplo*, alrededor de 75 nM alrededor de 50 nM, alrededor de 25 nM, alrededor de 15 nM, alrededor de 10 nM, alrededor de 9 nM, alrededor de 8 nM, alrededor de 7 nM, alrededor de 6 nM, alrededor de 5 nM, alrededor de 4 nM, alrededor de 3nM, alrededor de 2 nM, alrededor de 1 nM, alrededor de 0.5 nM, o menos en un ensayo de interruptor génico celular. Tal como se usa en la presente, la "EC_{50}" es la "concentración efectiva media máxima", la cual se refiere a la concentración del compuesto 1 o del compuesto 2 que induce un cambio regulado por el interruptor génico en la expresión de un polinucleótido que codifica

un gen de interés que está mitad de camino entre el nivel de línea de base de expresión y el nivel máximo de expresión después de un tiempo de exposición especificado.

[0134] Tal como se usa en la presente, el término "dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1" se refiere a una secuencia de aminoácido que enlaza selectivamente el compuesto 1. En los métodos divulgados en la presente, el compuesto 1 se enlaza a un dominio enlazante de ligando, *por ejemplo*, un dominio receptor de la ecdisona enlazante de ligando, el cual es parte de un complejo de activación transcripcional dependiente de ligando que regula la expresión de una secuencia de polinucleótido que codifica un gen de interés. Por lo tanto, la expresión del gen de interés está regulada de una manera dependiente de ligando (compuesto 1). Igualmente, el término "dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 2" se refiere a una secuencia de aminoácido que enlaza selectivamente el compuesto 2.

[0135] En una modalidad, el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1, *por ejemplo*, un dominio receptor de la ecdisona enlazante de ligando, se dimeriza con otros dominio enlazante de ligando, *por ejemplo,* un dominio receptor retinoide X enlazante de ligando, para formar un complejo proteína-proteína.

[0136] En una modalidad, la expresión del gen de interés está regulada por el compuesto 1 o el compuesto 2 de una manera encendido/apagado que es independiente de la concentración o de la dosis del compuesto 1 o del compuesto 2, respectivamente. En otra modalidad, la expresión del gen de interés está regulada por el compuesto 1 de una manera dependiente de la concentración (o de la dosificación), *es decir*, existe una relación dosis-respuesta entre la concentración (o dosificación) del compuesto 1 y el nivel de expresión génica del gen de interés. *Véase*, *por ejemplo*, US 2009/0123441.

[0137] El término "ligado de modo operable" se refiere a la asociación de secuencias de polinucleótido en un polinucleótido individual de modo que la función de uno no esté afectada por el otro. Por ejemplo, un promotor está ligado de modo operable con una secuencia codificante cuando escapadas de afectar la expresión de esa secuencia codificante (*es decir*, que la secuencia codificante está bajo el control transcripcional del promotor). Las secuencias codificantes pueden estar ligadas de modo operable a las secuencias regulatorias en orientación sentido o antisentido.

[0138] En una modalidad, la célula huésped es una célula huésped aislada. En una modalidad, una célula huésped "aislada" se refiere a una célula que no está presente en un sujeto. En una modalidad, una célula huésped "aislada" se refiere a una o más células huéspedes en un aparato de cultivo de células o en una preparación de cultivo de células.

[0139] En una modalidad, la célula huésped está dentro de un sujeto, y la célula huésped se pone en contacto con el compuesto 1 o el compuesto 2 administrando una o más formas

polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, al sujeto. En otra modalidad, la célula huésped se pone en contacto con una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1, o una composición de las mismas, *in vitro*. En otra modalidad, la célula huésped se pone en contacto con una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1, o una composición de las mismas, *ex vivo*. En otra modalidad, la célula huésped está en un sujeto humano. En otra modalidad, la célula huésped está en un sujeto animal. En otra modalidad, la célula huésped está en un sujeto vegetal. En otra modalidad, la célula huésped está en un sujeto alga. En otra modalidad, la célula huésped se pone en contacto con la forma III cristalina del compuesto 1, o una composición que comprende la forma III cristalina del compuesto 1 y uno o más excipientes.

[0140] En una modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, son administradas a un sujeto. En una modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, son administradas oralmente a un sujeto. En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, son administradas parenteralmente a un sujeto. En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, son administradas por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o intratumoral. En otra modalidad, la forma III cristalina del compuesto 1, o una composición de la misma, es administrada a un sujeto. En otra modalidad, la forma X amorfa del compuesto 1, o una composición de la misma, es administrada a un sujeto.

[0141] Además de, o junto con los modos de administración mencionados, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, pueden adicionarse al alimento consumido por un sujeto. En una modalidad, se combinan o se mezclan una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, con material de alimento para proporcionar un "producto alimenticio". El término "material alimenticio" se usa en su sentido más amplio posible, e incluye cualquier forma, *por ejemplo*, sólido, emulsión, líquido, de materiales que pueden ingerirse consumidos por un animal, *por ejemplo*, un humano. Los productos alimenticios pueden formularse de modo que el sujeto ingiera una cantidad apropiada de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 con su dieta. En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, es formulada como una pre-mezcla para adición a un material alimenticio. En una modalidad, el producto alimenticio of pre-mezcla comprende una o más

formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, y uno o más lípidos.

[0142] En una modalidad, el dominio enlazante de ligando en el interruptor génico que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2 es un dominio receptor nuclear del grupo H enlazante de ligando, o un mutante del mismo que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2, respectivamente. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor nuclear del grupo H se selecciona del grupo que consiste de un dominio enlazante de ligando receptor de la ecdisona, un dominio receptor ubicuo enlazante de ligando, un dominio enlazante de ligando de receptor-1 huérfano, un dominio enlazante de ligando NER-1, un dominio enlazante de ligando de proteína-15 que interactúa con el receptor, un dominio enlazante de ligando de receptor-3 de hígado X, un dominio enlazante de ligando de proteína de tipo receptor hormona esteroide, un dominio enlazante de ligando de receptor de hígado X, un dominio enlazante de ligando de receptor de hígado X, un dominio enlazante de ligando de receptor farnesoide X, un dominio enlazante de ligando de proteína-14 que interactúa con receptor, y un dominio enlazante de ligando receptor de farnesol, dominio enlazante de ligando, o un mutante de los mismos que enlaza el compuesto 1.

[0143] En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando de receptor nuclear del grupo H es un dominio receptor de la ecdisoma, o un mutante del mismo que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor de la ecdisona se selecciona del grupo consistente de un dominio enlazante de ligando receptor de la ecdisoma de *Artrópodo*, un dominio enlazante de ligando receptor de la ecdisoma de *Lepidóptero*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de *Díptero*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de *Ortóptero*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de *Homóptero* y un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de *Hemíptero*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de gusano de abeto *Choristoneura fumiferana*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de escarabajo *Tenebrio molitor*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de *Myuca sexta*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de *Heliothies virescens*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de jején *Chironomus tentans*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de polilla de seda *Bombyx mori*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de mariposa bizca marrón de arbusto *Bicyclus anynana*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de castaño de Indias *Junonia coenia*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de mosca de fruta *Drosophila melanogaster*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de mosquito *Aedes aegypti*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de moscarda *Lucilia capitata*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de moscarda *Lucilia cuprina*, un dominio enlazante de

ligando receptor de ecdisona de moscarda *Calliphora vicinia*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de mosca de fruta mediterranea *Ceratitis capitata*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de langosta *Locusta migratoria*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de pulgón *Myzus persicae*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de cangrejo violinista *Celuca pugilator*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de garrapata ixodid *Amblyomma americanum*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de mosca blanca *Bamecia argentifoli*, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de chicharra *Nephotetix cincticeps*, o un mutante de los mismos que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona es un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisoma de gusano de abeto *Choristoneura fumiferana*, para el cual la secuencia de aminoácido es:

Leu Thr Ala Asn Gln Gln Fe Leu Ile Ala Arg Leu Ile Trp Tyr Gln Asp Gly Tyr Glu Gln Pro Ser Asp Glu Asp Leu Lys Arg Ile Thr Gln Thr Trp Gln Gln Ala Asp Asp Glu Asn Glu Glu Ser Asp Thr Pro Fe Arg Gln Ile Thr Glu Met Thr Ile Leu Thr Val Gln Leu Ile Val Glu Fe Ala Lys Gly Leu Pro Gly Fe Ala Lys Ile Ser Gln Pro Asp Gln Ile Thr Leu Leu Lys Ala Cys Ser Ser Glu Val Met Met Leu Arg Val Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Ala Ser Asp Ser Val (position 107) Leu Fe Ala Asn Asn Gln Ala Tyr Thr Arg Asp Asn Tyr Arg Lys Ala Gly Met Ala Tyr (position 127) Val Ile Glu Asp Leu Leu His Fe Cys Arg Cys Met Tyr Ser Met Ala Leu Asp Asn Ile His Tyr Ala Leu Leu Thr Ala Val Val Ile Fe Ser Asp Arg Pro Gly Leu Glu Gln Pro Gln Leu Val Glu Glu Ile Gln Arg Tyr Tyr Leu Asn Thr Leu Arg Ile Tyr Ile Leu Asn Gln Leu Ser Gly Ser Ala Arg Ser Ser Val Ile Tyr Gly Lys Ile Leu Ser Ile Leu Ser Glu Leu Arg Thr Leu Gly Met Gln Asn Ser Asn Met Cys Ile Ser Leu Lys Leu Lys Asn Arg Lys Leu Pro Pro Fe Leu Glu Glu Ile Trp Asp Val (SEQ ID NO: 1), la cual también está descrita como SEQ NO: 1 en la publicación de patente de Estados Unidos No. 2006/0100416 A1.

[0144] En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona es un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de un mutante del gusano de abeto *Choristoneura fumiferana* que enlaza el compuesto 1.

[0145] Dominios enlazantes de ligando receptor de ecdisoma adecuados incluyen aquellos divulgados, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Nos. 7,935,510; 7,919,269; 7,563,879; y en la publicación de patente de Estados Unidos No. 2006/0100416 A1.

[0146] En una modalidad, el interruptor génico comprende un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2. En una modalidad, el dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2 es un dominio enlazante de ligando receptor nuclear de grupo B. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor nuclear de grupo B se selecciona del grupo que consiste en un dominio

enlazante de ligando receptor retinoide X, un dominio enlazante de ligando de proteína que enlaza una región II H-2, un dominio enlazante de ligando co-regulador-1 receptor nuclear, un dominio enlazante de ligando de proteína ultraespiráculo, un dominio enlazante de ligando receptor nuclear 2C1, y un dominio enlazante de ligando factor 1 de corion. En otra modalidad, un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2 no es un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona.

[0147] En una modalidad, el dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2 es un dominio enlazante de ligando receptor retinoico X. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoico X es un dominio enlazante de ligando receptor retinoico X de vertebrado. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoico X es un dominio enlazante de ligando receptor retinoico X de *Homo sapiens*. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoico X es una isoforma α de receptor retinoico X. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoico X es una isoforma β de receptor retinoico X. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoico X es una isoforma γ de receptor retinoico X .

[0148] En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoico X es un dominio enlazante de ligando receptor retinoico X de invertebrado. En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoico X de invertebrado es un dominio enlazante de ligando receptor retinoico X de *Locusta migratoria*.

[0149] En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoico X de invertebrado es un dominio enlazante de ligando receptor retinoico X de no-*Lepidóptero*, no-*Díptero*.

[0150] En una modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoide es un dominio enlazante de ligando receptor retinoide X de vertebrado, un dominio enlazante de ligando receptor retinoide X de invertebrado, un dominio enlazante de ligando de proteína ultraespiráculo, o un receptor dominio enlazante de ligando de retinoide X quimérico.

[0151] En una modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende dos fragmentos de polipéptido, en cuyo caso el primer fragmento de polipéptido es de un dominio enlazante de ligando receptor retinoide X de vertebrado, un dominio enlazante de ligando receptor retinoide X de invertebrado, o un dominio enlazante de ligando de proteína ultraespiráculo, y el segundo fragmento de polipéptido es de un dominio enlazante de ligando receptor retinoide X de vertebrado diferente, un dominio enlazante de ligando receptor retinoide X de invertebrado diferente, o un dominio enlazante de ligando de proteína ultraespiráculo diferente.

[0152] En otra modalidad, el dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico es uno que está divulgado en la patente de Estados Unidos No. 7,531,326, la cual se incorpora de esta manera por referencia en su totalidad.

[0153] En otra modalidad, el primer fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 1-6, hélices 1-7, hélices 1-8, hélices 1-9, hélices 1-10, hélices 1-11, o hélices 1-12 de una primera especie de receptor retinoide X, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 7-12, hélices 8-12, hélices 9-12, hélices 10-12, hélices 11-12, hélice 12, o dominio F de una segunda especie de receptor retinoide X, respectivamente.

[0154] En otra modalidad, el primer fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 1-6 de una primera especie RXR de acuerdo con la divulgación, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 7-12 de una segunda especie de receptor retinoide X.

[0155] En otra modalidad, el primer fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 1-7 D una primera especie de receptor retinoide X de acuerdo con la divulgación, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 8-12 de una segunda especie de receptor retinoide X.

[0156] En otra modalidad, el primer fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 1-8 de una primera especie de receptor retinoide X, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 9-12 de una segunda especie de receptor retinoide X.

[0157] En otra modalidad, el primer fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 1-9 de una primera especie de receptor retinoide X, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 10-12 de una segunda especie de receptor retinoide X.

[0158] En otra modalidad, el primer fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 1-10 de una primera especie de receptor retinoide X, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 11-12 de una segunda especie de receptor retinoide X.

[0159] En otra modalidad, el primer fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 1-11 de una primera especie de

receptor retinoide X, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélice 12 de una segunda especie de receptor retinoide X.

[0160] En otra modalidad preferida, el primer fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 1-12 de una primera especie de receptor retinoide X, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende un dominio F de una segunda especie de receptor retinoide X.

[0161] En una modalidad, el primer fragmento de polipéptido en el dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico es secuencia receptora de retinoide X humano, y el segundo fragmento de polipéptido en el dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico es una secuencia receptora retinoide X de invertebrado. En otra modalidad, la secuencia receptora retinoide X de invertebrado es la secuencia receptora retinoide X de *Locusta migratoria*.

[0162] En otra modalidad, el primer fragmento de polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 1-8 de un receptor retinoide X humano, y el segundo fragmento del polipéptido del dominio enlazante de ligando receptor retinoide X quimérico comprende hélices 9-12 de receptor retinoide X de *Locusta migratoria*.

[0163] En una modalidad, el interruptor génico comprende además un dominio que enlaza ADN ("DBD" por DNA binding domain). En otra modalidad, el DBD se selecciona del grupo que consiste en un GAL4 DBD, un LexA DBD, un DBD del factor de transcripción, un DBD miembro de la superfamilia receptora nuclear de hormona esteroide/tiroide, un DBD LacZ bacteriano, y un DBD de levadura.

[0164] En una modalidad, el interruptor génico comprende además un dominio de transactivación ("TD" por transactivation domain). En otra modalidad, el dominio de transactivación se selecciona del grupo que consiste en un TD VP16, un TD GAL4, un TD NF-κB, un TD BP64, y un TD ácido B42.

[0165] En una modalidad, un dominio que enlaza ADN, el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1, un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1, y un dominio de transactivación son codificados por secuencias de polinucleótido que están contenidas en el mismo polinucleótido.

[0166] En otra modalidad, un dominio que enlaza ADN, un dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1, un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1, y un dominio de transactivación están codificados por secuencias de polinucleótido que están contenidas en una o más secuencias de polinucleótidos separadas.

[0167] En otra modalidad, un dominio que enlaza ADN, un dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2, un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2, y un dominio de transactivación están codificados por secuencias de polinucleótido que están contenidas en dos secuencias de polinucleótido separadas.

[0168] En otra modalidad, un dominio que enlaza ADN y un dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2 están codificados por secuencias de polinucleótido que están contenidas en una primera secuencia de polinucleótido, y un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2 y un dominio de transactivación están codificados por secuencias de polinucleótido que están contenidas en una segunda secuencia de polinucleótido.

[0169] En otra modalidad, un dominio que enlaza ADN y un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2 están codificados por secuencias de polinucleótido que están contenidas en una primera secuencia de polinucleótido, y un dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2 y un dominio de transactivación están codificados por secuencias de polinucleótido que están contenidas en una segunda secuencia de polinucleótido.

[0170] En modalidades en las cuales uno o más de los dominios que enlazan ADN, un dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2, un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2, y un dominio de transactivación están codificados por secuencias de polinucleótido que están contenidas en una o más secuencias separadas de polinucleótido, luego una o más secuencias separadas de polinucleótido están ligadas de modo operable a uno o más promotores separados. En otra modalidad, una o más secuencias separadas de polinucleótido están ligadas de modo operable a uno o más elementos potenciadores separados. En otra modalidad, el o los promotores y/o potenciadores son activos de manera constitutiva. En otra modalidad, el o los promotores y/o potenciadores son promotor(es) y/o potenciador(es) específicos de tejido.

[0171] En una modalidad, el interruptor génico comprende un dominio que enlaza ADN, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona, un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona, y un dominio de transactivación.

42

[0172] En otra modalidad, el interruptor génico comprende un dominio que enlaza ADN, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona, un dominio enlazante de ligando receptor retinoide X, y un dominio de transactivación.

[0173] En otra modalidad, el interruptor génico comprende un dominio que enlaza ADN, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona, un dominio enlazante de ligando receptor retinoide X de vertebrado/invertebrado quimérico, y un dominio de transactivación.

[0174] En otra modalidad, el interruptor génico comprende un dominio que enlaza ADN GAL4, un dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona de *Choristoneura fumiferana* que está diseñado para contener las mutaciones V107I y Y127E de la secuencia receptora de ecdisona de *Choristoneura fumifrana* descrita en SEQ ID NO: 1, un dominio enlazante de ligando receptor retinoide X de *Homo sapiens/Locusta migratoria* quimérico, y un dominio de transactivación VP16.

[0175] El término "V107I" significa que el residuo de aminoácido valina en la posición 107 en SEQ ID NO: 1 es cambiado a isoleucina. El término "Y127E" significa que el residuo de aminoácido tirosina en posición 127 en SEQ ID NO: 1 es cambiado glutamato.

[0176] En otra modalidad, la célula huésped comprende además un polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión se regula por el interruptor génico. Un promotor que enlaza el complejo de interruptor génico está ligado de modo operable al polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión se regula por el interruptor génico.

[0177] En otra modalidad, el polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión se regula por el interruptor génico está contenido en el mismo polinucleótido como un polinucleótido que codifica uno o más de un dominio que enlaza ADN, el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2, un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2, y un dominio de transactivación. Tales constructos se divulgan, por ejemplo, en la publicación de patente de Estados Unidos No. 2009/0123441.

[0178] En otra modalidad, el polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión se regula por el interruptor génico está contenido en un polinucleótido diferente de un polinucleótido que codifica uno o más de un dominio que enlaza ADN, el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2, un dominio enlazante de ligando que se dimeriza con el dominio enlazante de ligando que enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2, y un dominio de transactivación.

[0179] En una modalidad, el interruptor génico es más sensible al compuesto 1 o al compuesto 2 que una hormona esteroide. En otra modalidad, el interruptor génico es más sensible al compuesto 1 que a otro compuesto de diacilhidrazina (que incluye el compuesto 2). En otra

modalidad, el interruptor génico es más sensible al compuesto 2 que a otro compuesto de diacilhidrazina (que incluye el compuesto 1).

[0180] La sensibilidad de un interruptor génico al compuesto 1 o al compuesto 2, con relación a otro ligando, puede determinarse fácilmente en un ensayo *in vitro*, por ejemplo, un ensayo *in vitro* que emplea un gen reportero, tales como luciferasa de luciérnaga. Ejemplos de tales ensayos *in vitro* son bien conocidos por aquellos normalmente versados en la materia. *Véase*, por ejemplo, Karzenowski *et al.*, *BioTechniques 39*: 191-200 (2005).

[0181] En una modalidad, el polinucleótido que codifica el interruptor génico está contenido en un vector. En una modalidad, el vector se selecciona del grupo que consiste en un plásmido, un vector de expresión, un replicón, un vector fago, un cósmido, un vector viral, un liposoma, un lípido cargado eléctricamente (*por ejemplo*, una citofectina), un complejo ADN-proteína, y un biopolímero.

[0182] En otra modalidad, el vector es un vector retroviral. En otra modalidad, el vector se selecciona del grupo que consiste en un vector viral adeno-asociado, un vector viral de viruela, un vector baculoviral, un vector viral de vaccinia, a un vector viral de herpes simplex, un vector viral de Epstein-Barr, un vector adenoviral, un vector viral de gemini, y un vector viral de caulimo.

[0183] En una modalidad, la célula huésped es una célula huésped procariótica. En otra modalidad, la célula huésped es un célula huésped eucariótica.

[0184] En otra modalidad, la célula huésped es una célula huésped de vertebrado. En otra modalidad, la célula huésped es una célula huésped de invertebrado.

[0185] En otra modalidad, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula bacteriana, una célula de hongo, una célula de levadura, una célula de nemátodo, una célula de insecto, una célula de pez, una célula vegetal, una célula aviar, una célula de alga, una célula de animal y una célula de mamífero.

[0186] En otra modalidad, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de pez cebra o danio cebra, una célula de pollo, una célula de hámster, una célula de ratón, una célula de rata, una célula de conejo, una célula de gato, una célula de perro, una célula de bovino, una célula de cabra, una célula de vaca, una célula de cerdo, una célula de caballo, una célula de oveja, una célula de simio, una célula de mono, una célula de chimpancé y una célula de humano.

[0187] En otra modalidad, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de Aspergillus, una célula de Trichoderma, una célula de Saccharomyces, una célula de Pichia, una célula de Candida, una célula de Hansenula.

[0188] En otra modalidad, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de Synechocystis, una célula de Synechococcus, una célula de Salmonella, una célula

de Bacillus, una célula de Acinetobacter, una célula de Rhodococcus, una célula de Streptomyces, una célula de Escherichia, una célula de Pseudomonas, una célula de Methylomonas, una célula de Methylobacter, una célula de Alcaligenes, una célula de Synechocystis, una célula de Anabaena, una célula de Thiobacillus, una célula de Metanobacteria y una célula de Klebsiella.

[0189] En otra modalidad, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de manzana, una célula de Arabidopsis, una célula de bajra (mijo perla), una célula de banana, una célula de cebada, una célula de frijol, una célula de remolacha, una célula de frijol negro, una célula de garbanzo, una célula de ají chile, una célula de cohombro, una célula de berenjena, una célula de habichuela, una célula de maíz, una célula de melón, una célula de mijo, una célula de mostaza, una célula de avena, una célula de okra, una célula de Panicum, una célula de papaya, una célula de maní, una célula de arveja, una célula de pimienta, una célula de guandú, una célula de piña, una célula de alubia, una célula de papa, una célula de calabaza, una célula de arroz, una célula de sorgo, una célula de soya, una célula de calabacín, una célula de caña de azúcar, una célula de remolacha de azúcar, una célula de girasol, una célula de patata dulce, una célula de té, una célula de tomate, una célula de tabaco, una célula de sandía, una célula de hongo y una célula de trigo.

[0190] En otra modalidad, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de hámster, una célula de ratón, una célula de rata, una célula de conejo, una célula de gato, una célula de perro, una célula de bovino, una célula de cabra, una célula de vaca, una célula de cerdo, una célula de caballo, una célula de oveja, una célula de mono, una célula de chimpancé y una célula de humano.

[0191] La transformación de célula huésped es bien conocida en la técnica y puede lograrse mediante una variedad de métodos que incluyen pero no se limitan a la electroporación, infección viral, transfección de plásmido (o vector), transfección mediada por vector no viral, transformación mediada por agrobacterias, bombardeo de partículas y similares. La expresión de productos génicos deseados involucra cultivar las células huéspedes transformadas en condiciones adecuadas e inducir la expresión del gen transformado. Las condiciones de cultivo y los protocolos de expresión génica en células procarióticas y eucarióticas son bien conocidas en la técnica. Las células pueden cosecharse y los productos génicos aislarse de acuerdo con los protocolos específicos para el producto génico.

[0192] Adicionalmente, puede elegirse una célula huésped que module la expresión del polinucleótido insertado, o modifique y procese el producto de polipéptido de la manera específica deseada. Las diferentes células huéspedes tienen características y mecanismos específicos para el procesamiento de traslación y pos-traslación y modificación (*por ejemplo*, glicosilación, disociación (*por ejemplo*, de secuencia de señal)) de proteínas. Líneas celulares

apropiadas demás huéspedes pueden elegirse para asegurar la modificación deseada y el procesamiento de la proteína extranjera expresada. Por ejemplo, la expresión en un sistema bacteriano puede usarse para producir un producto de proteína núcleo no glicosilada. Sin embargo, un polipéptido expresado en bacterias puede no estar plegado apropiadamente. La expresión en levadura puede producir un producto glicosilado. La expresión en células células eucarióticas puede incrementar la probabilidad de glicosilación "nativa" y plegado de una proteína heteróloga. Además, la expresión en células de mamífero puede proporcionar una herramienta para reconstituir, o constituir, la actividad de polipéptido. Además, los diferentes sistemas de expresión vector/huésped pueden afectar reacciones de procesamiento tales como disociaciones proteolíticas, en una medida diferente.

[0193] En una modalidad, la célula huésped comprende dos o más interruptores génicos octogonales. Se dice que dos o más sistemas de regulación génica operables individualmente son "ortogonales" cuando (a) la modulación de cada uno de los interruptores génicos dados por sus respectivo ligando da lugar a un cambio mensurable en la magnitud de expresión del gen que se regula por ese interruptor génico, y (b) el cambio es significativamente diferente de modo estadístico que el cambio en la expresión de todos los otros interruptores génicos que están en la célula huésped. En una modalidad, la regulación de cada sistema de interruptor génico operable individualmente efectúa un cambio en la expresión génica de al menos doble, triple, cuádruple, quíntuple, décuplo, 20-veces, 50-veces, 70-veces, 100-veces, 200-veces, 300 veces, 400-veces o 500-veces más grande que todos los otros interruptores génicos operables en la célula huésped. Ejemplos no limitantes de sistemas de interruptor génico ortogonales están descritos en la publicación de patente de Estados Unidos No. US 2002/0110861 A1.

[0194] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar cáncer en el sujeto, por ejemplo, un cáncer seleccionado del grupo que consiste en mielodisplasia, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma, cáncer de piel, cáncer de páncreas, cáncer de colon, melanoma, melanoma maligno, cáncer de ovario, cáncer de cerebro, carcinoma de cerebro primario, cáncer de cabeza-cuello, glioma, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de cabeza o de cuello, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumor de Wilms, carcinoma cervical, carcinoma testicular, carcinoma de vejiga, carcinoma de páncreas, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma de próstata, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma esofágico, mieloma, mieloma múltiple, carcinoma suprarrenal, carcinoma de células renales, carcinoma de endometrio, carcinoma de endometrio, carcinoma de corteza suprarrenal, insulinoma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide,

hipercalcemia maligna, hiperplasia cervical, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, policitemia vera, trombocitosis esencial, enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, sarcoma de tejido blando, mesotelioma, sarcoma osteogénico, macroglobulinemia primaria, y retinoblastoma, y similares.

[0195] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar un trastorno relacionado con el metabolismo en el sujeto, por ejemplo, un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en dislipidemia, ateroesclerosis, resistencia a la insulina, diabetes (*por ejemplo*, diabetes tipo I, diabetes tipo II, MODY, y diabetes gestacional), obesidad, tolerancia a la glucosa disminuida, enfermedad ateromatosa, hipertensión, enfermedad del corazón (la cual incluye, pero no se limita a, enfermedad coronaria del corazón, apoplejía, insuficiencia cardiaca, insuficiencia coronaria presión sanguínea alta), hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, síndrome metabólico X (o síndrome X, o síndrome de resistencia a la insulina, o síndrome de Reaven, o el síndrome de riesgo cardiovascular metabólico), hipertensión, fatiga crónica, envejecimiento acelerado, enfermedad degenerativa, deficiencias endocrinas de envejecimiento, $G_{m}1$ gangliosidosis, enfermedad de Morquio-B, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff, fucosidosis, trastornos del metabolismo de carbohidratos (*por ejemplo*, enfermedad de almacenamiento de glucógeno), trastornos del metabolismo de aminoácido (*por ejemplo*, fenilcetonuria, enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, acidemia glutárica tipo 1), trastornos de metabolismo de ácido orgánico (*por ejemplo,* alcaptonuria), trastornos de oxidación de ácido graso y metabolismo mitocondrial (*por ejemplo*, deficiencia de acilo de hidrogenasa de cadena media), trastornos de metabolismo de porfirina (por ejemplo, porfiria intermitente aguda), trastornos del metabolismo de purina o pirimidina (*por ejemplo*, síndrome de Lesch-Nyhan), trastornos metabolismo de esteroide (*por ejemplo*, hiperplasia suprarrenal congénita), trastornos de función mitocondrial (*por ejemplo*, síndrome de Kearns-Sayre), y trastornos de función peroxisomal (*por ejemplo*, síndrome de Zellweger).

[0196] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar enfermedad renal en el sujeto. En una modalidad, la enfermedad renal es una falla renal. En otra modalidad, la enfermedad renal es una falla renal crónica.

47

[0197] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar anemia en el sujeto. En una modalidad, la anemia es una anemia asociada con enfermedad renal, por ejemplo, falla renal o falla renal crónica. En otra modalidad, la anemia está asociada con terapia de cáncer con, por ejemplo, uno o más agentes quimioterapéuticos. En otra modalidad, la anemia está asociada con edad avanzada. En otra modalidad, la anemia está asociada con función pulmonar disminuida. En otra modalidad, la anemia está asociada con mielodisplasia. En otra modalidad, la anemia está asociada con radioterapia. En otra modalidad, la anemia está asociada con una enfermedad crítica. En otra modalidad, la anemia está asociada con enfermedad cardiaca. En otra modalidad, la anemia no es una enfermedad cardiaca. Tipos no limitantes de "enfermedad cardiaca" son: fallo del corazón congestivo, hipoxia, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad del corazón por hipertensión, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, y eventos cardiacos isquémicos, *por ejemplo*, infarto del miocardio, ataque al corazón, fallo del corazón, arritmia, ruptura del miocardio, pericarditis, choque cardiogénico, trombosis, embolismo, ateroesclerosis, y estenosis arterial.

[0198] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar un trastorno autoinmune en el, por ejemplo, un trastorno autoinmune seleccionado del grupo que consiste en hepatitis crónica activa autoinmune aclorhidria, encefalomielitis diseminada aguda, leucoencefalitis hemorrágica aguda, enfermedad de Addison, gammaglobulinemia, agammaglobulinemia, Alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, Anti-GBM/TBM nefritis, síndrome de antifosfolípido, síndrome de antisintetasa, artritis, alergia atópica, dermatitis atópica, anemia aplásica, cardiomiopatía autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad del oído interno autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune, neuropatía periférica autoinmune, pancreatitis autoinmune, síndrome poliendocrino autoinmune tipos I, II y III, dermatitis de progesterona autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, uveítis autoinmune, enfermedad de Balo/esclerosis concéntrica de Balo, síndrome de Bechets, enfermedad de Berger, encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Blau, penfigoide ampolloso, enfermedad de Castleman, fatiga crónica, síndrome de disfunción inmune, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, ostomielitis multifocal recurrente crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, enfermedad de Coeliac, síndrome de Cogan, enfermedad de aglutininas frías, deficiencia de complemento componente 2, arteritis craneal, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, angiítis leucocitoclástica cutánea, enfermedad de Dego, dermatitis herpetiformis, dermatomiositis, diabetes melitus tipo 1,

esclerosis sistémica cutánea difusa, síndrome de Dressler, lupus eritematoso discoide, eczema, artritis relacionada con entesitis, fasciitis eosinofílica, epidermólisis bullosa adquirida, eritema nodoso, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evan, fibrodisplasia osificante progresiva, fibromiositis, alveolitis fibrosante, gastritis, penfigoide gastrointestinal, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, síndrome de Hughes (o síndrome de antifosfolípido), hipogammaglobulinemia, enfermedades demielizantes inflamatorias idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía IgA (o enfermedad de Berger), miositis de cuerpo de inclusión, polineuropatía demielizante de ory, artritis idiopática, artritis reumatoide juvenil, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de IgUna lineal (LAD), enfermedad de Lou Gehrig, hepatitis lupoide, lupus eritematoso, síndrome de Majeed, enfermedad de Ménière's, poliangiitis microscópica, síndrome de Miller-Fisher, enfermedad de tejido conectivo mixta, enfermedad de Mucha-Habermann, síndrome de Muckle–Wells, mieloma múltiple, miastenia gravis, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (también enfermedad de Devic), penfigoide cicatricial ocular, tiroiditis de Ord, reumatismo palindrómico, PANDAS (por Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus o trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con estreptococo), degeneración cerebelar paraneoplásica, síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, pars planitis, pénfigo, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, encefalomielitis perivenosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, polimiositis, cirrosis biliar, psoriasis, artritis psoriática, pioderma gangrenoso, aplasia pura de glóbulos rojos, encefalitis de Rasmussen, fenómeno de Raynaud, policondritis reincidente, síndrome de Reiter, fibrosis retroperitoneal, artritis reumatoide, fiebre reumatoide, síndrome de Schmidt, síndrome de Schnitzler, escleritis, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, síndrome de la sangre pegajosas, enfermedad de Still, endocarditis bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, síndrome de Sweet, Corea de Sydenham, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, colitis ulcerativa, enfermedad de tejido conectivo no diferenciada, espondiloartropatías no diferenciadas, vasculitis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wilson, y síndrome de Wiskott-Aldrich.

[0199] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar un trastorno ocular en el sujeto, por ejemplo, un trastorno ocular seleccionado del grupo que consiste en glaucoma que incluye glaucoma de ángulo abierto (*por ejemplo*, glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma pigmentaria y glaucoma exfoliativa, glaucoma

de baja tensión), glaucoma de cierre de ángulo (también conocido clínicamente como glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma de ángulo estrecho, glaucoma de bloque de pupila y glaucoma de bloque ciliar) (*por ejemplo*, glaucoma de ángulo cerrado agudo y glaucoma de ángulo cerrado crónico), glaucoma anirídico, glaucoma congénito, glaucoma juvenil, glaucoma inducido por lentes, glaucoma neovascular (*por ejemplo*, usando vectores compuestos por el señuelo de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por Vascular Endothelial Growth Factor), factor de crecimiento derivado de pigmento (PDGF por Pigment Derived Growth Factor), endostatina, angiostatina, o angiopoetina-1), glaucoma postraumático, glaucoma inducido por esteroide, glaucoma del síndrome de Sturge-Weber, y glaucoma inducido por uveítis, retinopatía diabética (*por ejemplo*, usando vectores compuestos de señuelo de VEGF, PDGF, endostatina, angiostatina, o angiopoetina-1), degeneración macular (*por ejemplo*, vectores compuestos de señuelo de VEGF, PDGF, endostatina, angiostatina, angiopoetina-1, miembro 4 de la subfamilia A de casete que enlaza ATP), degeneración macular (*por ejemplo*, usando vectores compuestos de señuelo de VEGF, PDGF, endostatina, angiostatina, angiopoetina-1, miembro 4 de la subfamilia A de casete que enlaza ATP), neovascularización coroidal, (*por ejemplo*, usando vectores compuestos de señuelo de VEGF, PDGF, endostatina, angiostatina, o angiopoetina-1), filtración vascular, y/o edema de retina, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis fúngica retinal edema, bacterial conjunctivitis, conjuntivitis fúngica, conjuntivitis viral, uveítis, precipitados queráticos, edema macular (*por ejemplo*, usando vectores compuestos de señuelo de VEGF, PDGF, endostatina, angiostatina, o angiopoetina-1), respuesta a la inflamación después de implante de lentes intra-oculares, síndromes de uveítis (por ejemplo, y iridociclítis crónica o endoftalmitis crónica), vasculitis retiniana (por ejemplo, como se ve en artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis termporal, enfermedad de Adamantiades Bechcet, de Sjorgen, policondritis recidivante y espondilitis asociada a HLA-B27), sarcoidosis, enfermedad de Eales, necrosis retiniana aguda, síndrome de Vogt Koyanaki Harada, toxoplasmosis ocular, retinopatía de radiación, vítreoretinopatía proliferativa, endoftalmitis, glaucomas oculares (por ejemplo, glaucomas inflamatorios), neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica (*por ejemplo*, vectores compuestos de unidad 4 de hidrogenasa NADH alotópica), orbitopatía asociada a tiroides, pseudotumor orbital, síndrome de dispersión de pigmento (glaucoma pigmentario), escleritis, coroidopatías de episcleritis (por ejemplo, síndromes de "punto blanco" que incluyen, pero no se limitan a, placoide posterior multifocal agudo), retinopatías (por ejemplo, edema macular cistoide, coroidopatía serosa central y síndrome de histoplasmosis ocular supuesto (*por ejemplo*, vectores compuestos de factor neurotrópico derivado de células gliales, periferina-2)), enfermedad vascular retiniana (por ejemplo,

retinopatía diabética, enfermedad de Coat y macroaneurisma arterial retiniana), oclusiones arteriales retinianos, oclusiones de vena retiniana, retinopatía prematura, retinitis pigmentosa (*por ejemplo*, vectores compuestos de proteína 65 kDa específica de pigmento retiniana), vítreoretinopatía exudativa familiar (FEVR), vasculopatía coroidal polipoidal idiopática, membranas maculares epiretinianas y cataratas.

[0200] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar un trastorno de sangre en el sujeto, por ejemplo, un trastorno de sangre seleccionado del grupo que consiste en anemia, trastornos de hemorragia y coagulación (*por ejemplo*, coagulación intravascular diseminada (DIC por disseminated intravascular coagulation), hemofilia, púrpura de Henoch-Schonlien, telangiectasia hemorrágica hereditaria, trombocitopenia (ITP, TTP), trombofilia, enfermedad de Von Willebry), leucemias (*por ejemplo*, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica), linfomas (*por ejemplo*, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin), trastornos mieloproliferativos (*por ejemplo*, mielofibrosis, policitemia Vera, trombocitemia), trastornos de células de plasma (*por ejemplo*, macroglobulinemia, gammopatías monoclonales de significado indeterminado, of undetermined significance, lyeloma multiple), trastornos del bazo, trastornos de glóbulos blancos (por ejemplo, trastorno basofílico, trastorno eosinofílico, linfocitopenia, trastornos monocíticos, neutropenia, leucocitosis neutrofílica), trombosis, trombosis de vena profunda (DVT por deep vein trombosis), hemocromatosis, menorragia, enfermedad de células falciformes, y talasemia.

[0201] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar un trastorno neurológico en el sujeto, por ejemplo, un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS por amyotrophic lateral sclerosis), esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Huntington, ataxia de Fredrich, deterioro cognitivo suave Mild, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Parkinsonism, enfermedad de cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal (FTD), atrofia de sistema múltiple (MSA), parálisis supranuclear progresiva y trastornos de movimiento (incluidos ataxia, parálisis cerebral, coreoatetosis, distonia, síndrome de Tourette, quernicterus) y trastornos de temblor, y leucodistrofias (incluidas adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher), lipofuscinosis ceroides neuronales, ataxia telangiectasia, síndrome de Rett, alfa.-sinucleinopatía (*por ejemplo*, enfermedad de cuerpos de Lewy, atrofia del sistema múltiple, enfermedad de Hallervorden-Spatz, o demencia frontotemporal), enfermedad de Niemann-Pick tipo C

51

(NPCD), ataxia espinocerebelar tipo 1, tipo 2, y tipo 3, y atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRLPA por Dentatorubral-pallidoluysian atrophy).

[0202] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar un trastorno de pulmones en el sujeto, por ejemplo, un trastorno de pulmones seleccionado del grupo que consiste en asma, atelectasis, bronquitis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfisema, cáncer de pulmón, mesotelioma, neumonía, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, aspergilosis - aguda invasiva, bronquiectasis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP por bronchiolitis obliterans organizing pneumonia), neumonía eosinofílica, neumonía necrotizante, derrame pleural, neumoconiosis, neumotórax, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, malformación arteriovenosa pulmonar, fibrosis pulmonar, embolia pulmonar, histiocitosis X pulmonar (granuloma eosinofílica), hipertensión pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad pulmonar veno-oclusiva, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, fibrosis de radiación, neumonitis por hipersensibilidad, síndrome de aflicción respiratorio agudo (ARDS por acute respiratory distress syndrome), síndrome de aflicción respiratorio infantil, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial idiopática, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células pulmonares de Langerhans, proteinosis alveolar pulmonar, sinusitis, amigdalitis, otitis media, faringitis, laringitis, hamartoma pulmonar, secuestro pulmonar, malformación adenomatoidea quística congénita (CCAM por congenital cystic adenomatoid malformation), y fibrosis quística.

[0203] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar un trastorno reumatológico en el sujeto, por ejemplo, un trastorno reumatológico seleccionado del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, escleroderma, arteritis necrotizantes sistémica, venulitis necrotizante cutánea, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, artritis, artritis psoriática, espondiloartropatías seronegativas, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis, enfermedad de tejido conectivo mixta y espondilitis anquilosante.

[0204] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar una enfermedad infecciosa en el sujeto, por ejemplo, una enfermedad infecciosa seleccionada del grupo que consiste en enfermedades fúngicas tales como dermatofitosis (*por ejemplo*, tricofitosis, tiña o infecciones por tiña), pie de atleta, paroniquia, pityriasis versicolor,

52

eritrasma, intertrigo, dermatitis fúngica por pañal, vulvitis por cándida, balanitis por cándida, otitis externa, candidiasis (cutánea y mucocutánea), mucocandidiasis crónica (*por ejemplo*, muguet y candidiasis vaginal), criptococcosis, geotricosis, tricosporosis, aspergilosis, peniciliosis, fusariosis, cigomicosis, esporotricosis, cromomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, pseudalesqueriosis, micetoma, queratitis micótica, otomicosis, neumocistosis, y fungemia, infecciones por acinetobacter, actinomicosis, enfermedad del sueño africana, SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), amebiasis, anaplasmosis, ántrax, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergillosis, infección por atrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana (BV), infección por *bacteroides*, balantidiasis, infección por *bailisascaris*, infección por virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, infección por *Borrelia*, botulismo (y botulismo infantil), fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, infección por *Burkholderia*, úlcera de Buruli, infección por calcivirus (norovirus y sapovirus), candidiasis, enfermedad por arañazos de gato, celulitis, enfermedad de chagas (tripanosomiasis americana), chancro blando, varicela, clamidia, cólera, cromoblastomicosis, clonorquiasis, *Clostridium difficile*, coccidioidomicosis, fiebre por la garrapata de Colorado (CTF por Colorado tick fever), resfriado común (rinofaringitis viral aguda; catarro agudo), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD por Creutzfeldt-Jakob Disease), criptococcosis, criptosporidiosis, larva migratoria cutánea (LMC), fiebre de dengue, dientamoebiasis, difteria, difilobotriasis, difilobotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica de ébola, equinococcosis, ehrlichiosis, enterobiasis (infección de oxiuros), infección de *Enterococcus*, infección de enterovirus, tifo epidémico, Eritema infeccioso, exantema súbita, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar fatal (FFI), filariasis, infección de *Fusobacterium*, gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial), geotricosis, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), muermo por giardiasis, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal (donovanosis), acción por estreptococo grupo A, infección por estreptococo grupo B, *Haemophilus influenzae*, enfermedad de mano, pie y boca (HFMD por Hand, foot y mouth disease), síndrome pulmonar de hantavirus (HPS), acción de *Helicobacter pilori*, síndrome urémico hemolítico (HUS), fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS por Hemorrhagic fever with renal syndrome), hepatitis A, B, C, D, E, Herpes simplex, histoplasmosis, infección poranquilostomas, infección por bocavirus humano, ewingii ehrlichiosis humana, anaplasmosis granulocítica humana (HGA), anaplasmosis granulocítica humana (HGA), ehrlichiosis monocítica humana, infección por virus papiloma humano (HPV), infección por virus de parainfluenza humano, himenolepiasis, mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr (mono), influenza (gripe), isosporiasis, enfermedad de Kawasaki, queratitis, sección por *Kingella kingae*, kuru, fiebre de Lassa, legionelosis

(enfermedad de legionarios), legionelosis (fiebre de Pontiac), leishmaniasis, lepra, leptospirosis, listeriosis, enfermedad de Lyme (borreliosis de Lyme), filariasis linfática (elefantiasis), coriomeniongitis linfocítica, malaria, fiebre hemorrágica de Marburg (MHF), sarampión, melioidosis (enfermedad de Whitmás), meningitis, enfermedad meningocócica, metagonimiasis, microsporidiosis, molusco contagioso (MC), paperas, tifus de murino (tifus endémico), neumonía de micoplasma, micetoma, miiasis, conjuntivitis neonatal (Ophthalmia neonatorum), (nueva) variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD, nvCJD), nocardiosis, oncocerciasis (ceguera de río), paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana), paragonimiasis, pasteurelosis, pediculosis capitis (piojos de la cabeza), pediculosis corporis (piojos del cuerpo), pediculosis pubis (piojos públicos), enfermedad inflamatoria pélvica (PID), pertusis (tosferina), plaga, infección por neumococo, neumonía de neumocistis (PCP), neumonía, poliomielitis, poliomielitis, infección por *Prevotella*, meningoencefalitis amoebica primaria (PAM), leucoencefalopatía multifocal progresiva, psitacosis, fiebre Q, rabia, fiebre por mordida de rata, infección por virus sincitial respiratorio, rinosporidiosis, infección por inovirus, infección por Rickettsial, rickettsiosis, fiebre amarilla (RVF por Rift Valley fever), fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF por Rocky mountain spotted fever), sección por rotavirus, rubeola, salmonelosis, SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome o síndrome respiratorio agudo severo), sarna, esquistosomiasis, sepsis, shigelosis (disentería bacilar), culebrilla (herpes zoster), viruela (Variola), esporotricosis, intoxicación por alimentos con estafilococo, infección por estafilococo, estrongiloidiasis, sífilis, teniasis, tétanos (trismo), tiña de la barba o tinea barbae (foliculitis de la barba), Tinea capitis o tiña de la cabeza (tiña del cuero abelludo), Tinea corporis o tiña corporal (tiña del cuerpo), Tinea cruris o tiña crural (tiña inguinal), Tinea manuum (tiña de la mano), Tinea nigra o tiña negra, Tinea unguium o tiña de las uñas (onicomicosis), Tinea versicolor o tiña versicolor (pitiriasis versicolor), toxocarosis (larva migratoria visceral (VLM por Visceral Larva Migrans)), toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis (infección por tricocéfalos), tuberculosis, tularemia, infección por *Ureaplasma urealyticum*, encefalitis equina venezolana, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía viral, fiebre del Nilo occidental, piedra blanca (tiñaa blanca), infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla, y cigomicosis.

[0205] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar angioedema en el sujeto. En otra modalidad, el angioedema es angioedema hereditario.

[0206] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto

para tratar una enfermedad, condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en sepsis, hipercoagulabilidad o trombofilia, disfunción pulmonar, hipoxemia, pancreatitis hemorrágica, infarto del miocardio, trasplante de pulmón, trauma, lesión térmica y pérdida vascular en el sujeto.

[0207] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar una enfermedad, condición o trastorno en los cuales la inhibición de kallikrein proporciona un efecto terapéuticamente benéfico. Ejemplos de tales enfermedades, condiciones o trastornos incluyen, pero no están limitados a, enfermedad, condiciones o trastornos del sistema de contacto. *Véase por ejemplo*, Shariat-Madar *et al.*, *Innate Immunity*, vol. 10, no. 1, 3-13 (2004) y Frick, *et al.*, *EMBO J.*, (2006) 25, 5569 – 5578 (2006). En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar una enfermedad, condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en aterotrombosis, enfermedad arterial coronaria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, enfermedad de Crohn), pérdida vascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda y inflamación mediada por bradicinina en el sujeto.

[0208] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar una enfermedad, condición o trastorno en los cuales la inhibición de receptor B2 de bradicinina proporciona un efecto terapéuticamente benéfico. En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar una enfermedad, condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en glomerulosclerosis, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, pérdida vascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda, dolor, inflamación, trauma, quemaduras, shock, alergia, y enfermedad cardiovascular en el sujeto.

[0209] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar una enfermedad infecciosa en el sujeto, por ejemplo, una enfermedad infecciosa seleccionada del the grupo que consiste en enfermedad respiratoria bovina, enfermedad respiratoria porcina, gripe aviar, bronquitis infecciosa aviar, encelopatía bovina espongiforme, leishmaniasis canina, caquexia crónica, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, peste porcina clásica, equinococo, neumonía enzoótica, FIP, enfermedad de pie y boca, jaagsiekte, Maedi-Visna, mastitis en animales, Microsporum canis, orf (enfermedad animal), peste de pequeños rumiantes, enfermedades tipo viruela y sífilis, enfermedad del pico y las plumas de los psitaciformes, rabia, fiebre del Mediterraneo

55

(brucelosis) o enfermedad de Bang o fiebre ondulante, fiebre de Malta, aborto contagioso, aborto epizoótico, intoxicación por alimento con salmonela, paratifosis entérica, disentería bacilar, pseudotuberculosis, plaga, fiebre pestilente, tuberculosis, vibrios, listeriosis o enfermedad de Circling, enfermedad de Weil (leptospirosis) o fiebre canícola, ictericia hemorrágica (icterohemorragia por leptospirosis), fiebre de trabajadores del sector lácteo (L. hardjo), fiebre recurrente, fiebre recurrente transmitida por garrapata, fiebre espiroquetal, fiebre de vagabundo, fiebre de inanición, artritis por enfermedad de Lyme, síndrome de Bannworth (enfermedad de Lyme), meningopolineuritis transmitida por garrapata, eritema crónico migratorio, vibriosis, colibacteriosis, colitoxemia, diarrea blanca, edema intestinal en cerdos, paratifosis entérica, toxicosis alimentaria por estafilococo, gastroenteritis por estafilococo, virus Corona canino (CCV por Canine Corona Virus) o enteritis por parvovirus canino, virus de peritonitis infecciosa canina, virus de gastroenteritis transmisible (TGE por transmissible gastroenteritis), enfermedad de la boca roja (ERMD), necrosis hematopoiética infecciosa (IHN), pleuroneumonía de actinobacilo porcino (Haemophilus), enfermedad de Hansen, estreptotricosis, dermatitis micótica de ovejas, pseudomuermo, enfermedad de Whitmore, enfermedad de Francis, fiebre de la mosca de venado, fiebre de conejo, enfermedad de O'Haruna, fiebre estreptobacilar, fiebre de Haverhill, eritema artrítica epidémica, sodoku, fiebre de transporte, septicemia hemorrágica, ornitosis, fiebre de loro, clamidiosis, blastomicosis norteamericana, enfermedad de Chicago, enfermedad de Gilchrist, fiebre por rasguño de gato, linforeticulosis benigna, linfadenitis no bacteriana benigna, angiomatosis bacilar, peliosis hepática bacilar, fiebre Q (Query fever), influenza balcánica, gripe balcánica, fiebre de matadero, fiebre transmitida por garrapata, neumorickettsiosis, tifus por garrapata americana, fiebre tifoidea transmitida por garrapata, rickettsiosis vesicular, fiebre manchada de Kew Gardens, fiebre tifoidea transmitida por pulga, fiebre tifoidea endémica, tifus urbano, tiña, dermatofitosis, Tinea, tricofitosis, microesporosis, tiña inguinal, pie de atleta, Sporothrix schenckii, hongo dimórfico, criptococosis e histoplasmosis, viruela de simio epidérmica benigna (BEMP por Benign Epidermal Monkeypox), Herpesvirus simiae, enfermedad B de simio, encefalitis equina venezolana, encefalitis letárgica tipo C, fiebre amarilla, vómito negro, síndrome pulmonar de hantavirus, fiebre hemorrágica coreana, nefropatía epidémica, fiebre hemorrágica epidérmica, nefrosonefritis hemorrágica, coriomeningitis linfocítica, encefalitis de California / encefalitis de La crosse, fiebre hemorrágica africana, enfermedad del mono verde o vervet, hidrofobia, Lyssa, hepatitis infecciosa, hepatitis epidémica, ictericia epidémica, rubeola, sarampión, influenza porcina y equina, peste aviar, enfermedad de Newcastle, piroplasmosis, toxoplasmosis, enfermedad del sueño africana, tripanosomiasis de Gambia, tripanosomiasis de Rhodesia, enfermedad de Chagas, enfermedad de Chagas-Mazzuna, tripanosomiasis suramericana, Entamoeba histolytica, disentería balantidial, criptosporidiosis,

giardiasis, leishmaniasis cutánea: úlcera del chiclero, espundia, pianbols, uta, y buba (en las Américas); llaga oriental, absceso de Alepo (en el viejo mundo); absceso de Bagdad, absceso de Delhi, úlcera de Bauru, leishmaniasis visceral: kala-azar, microsporidiosis, anisakiasis, triquinosis, angiostrongilosis, meningitis eosinofílica o meningoencefalitis (A. cantonensis), angiostrongilosis abdominal (A. costaricensis), uncinariasis, necatoriasis, enfermedad de Hookworm, capilariasis, brugiasis, toxocariasis, esofagostomiasis, estrongiloidiasis, tricostrongilosis, ascaridiasis, difilobotriasis, esparganosis, hidatidosis, enfermedad hidatídica, Echinococcus granulosis, enfermedad hidatídica cística, infección por tenia, y esquistosoma.

[0210] En otra modalidad, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del compuesto 1, o del compuesto 2 o una composición de las mismas, se administran a un sujeto para tratar enfermedad renal crónica, osteoartritis, enfermedades oncológicas, infección viral de las vías respiratorias superiores, estomatitis de plasma celular felina, granulomas eosinofílicos felinos, infección por virus de leucemia felino, infección por moquillo, infecciones fúngicas sistémicas, cardiomiopatía, y mucopolisacaridosis VII en el sujeto.

[0211] En los métodos de la presente divulgación, el interruptor génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica un péptido, proteína, o polipéptido de interés. En una modalidad, el interruptor génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica un péptido, proteína, o polipéptido de interés terapéutico para el tratamiento de una enfermedad, condición, o trastorno en un sujeto, *por ejemplo*, un humano. En otra modalidad, el péptido, proteína o polipéptido de interés se seleccionan del grupo que consiste en Her-2/neu (ERBB2/c-erbB-2), osteocalcina, estromelisina-1, antígeno específico de próstata, symporter humano de yoduro de sodio, H19, IF-1, IGF-2, timosina β15, factor de célula T, proteína sensible a ácido retinoico derivada de cartílago, prostasina, subunidad catalítica de telomerasa, ciclina-A, midkine; c-erbB-2, antígeno de membrana específico de próstata, p51, ARN de telomerasa, fosfatasa de ácido prostático, PCA3dd3, DF3/MUC1, hex II, ciclooxigenasa-2, super PSA, skp2, PRL-3, CA125/M17S2, IAI.3B, CRG-L2, TRPM4, RTVP, TARP, transcriptasa inversa de telómero, proteína amiloide A4, precursor de la β-proteína amiloide, precursor de la proteína amiloide A4 de enfermedad de Alzheimer, neuropéptido FF, elementos de estrés de retículo endoplasmático, urocortina II, tirosina hidroxilasa, factor 3 de complemento; suero amiloide A3, inhibidor tisular de metaloproteinasa-3 (TIMP-3), factor receptor de necrosis de tumor p75, factor-α de necrosis de tumor, TRPM4, RTVP, TARP, transcriptasa inversa de telómero, proteína amiloide A4, precursor de la β-proteína amiloide, precursor de la proteína amiloide A4 de enfermedad de Alzheimer, neuropéptido FF, elementos de estrés de retículo endoplasmático, urocortina II, tirosina hidroxilasa, factor 3 de complemento; suero amiloide A3, inhibidor tisular de metaloproteinasa-3 (TIMP-3), factor receptor de necrosis de tumor p75, factor-α de necrosis de tumor, receptor activado

proliferador de peroxisoma /fosfolipasa secretada no pancreática IIA-1 A2, SOCS-3, SR-BI, Ob, proteasa lado-1, TIGR, VL30, transportador-2 de aminoácido excitatorio, MDTS9, LIM, reductasa 5-carboxilato de pirrolina, SIM2, Bax, Fas, bbc3, PINK-1, troponina T, mioD, Actina, músculo liso 22α, utrofina, miostatina, cadena pesada de miosina de músculo liso, proteína de repetición de ankyrin cardiaca, MLP, Smoothelin, MYBPC3, Tα1 α-tubulina, molecula-4 de adhesión intercelular (ICAM-4), subunidad β1 receptora tipo A de ácido γ-aminobutírico, subunidad β2 receptora de acetilcolina nicotínica neuronal, presenilina-1, cinasa IIα dependiente de calmodulina- calcio, receptor de CRF2α, factor de crecimiento de nervio, receptor de GLP-2, transglutaminasa tipo I, K14, estearoilo-CoA desaturasa, megsina, prolactina, GDF-9, PSP94, NRL, NGAL, proteína ácida larga de suero de leche, amiloide A asociada a glándulas mamarias, endotelina-1, serglicina, molécula-1 de adhesión de célula plaqueta-endotelial (PECAM-1), tirosina cinasa receptora de TIE, KDR/flk-1, endoglina, CCR5, CD11d, glicoproteína IIb de plaqueta, preproendotelina-1, proteína que enlaza interleucina-18, CD34, tirosina cinasa TEC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, APC, LEF-1, receptor de F2, receptor tipo II TGF-β, EYA4, PCA3, K2, PROST 03, PCAM-1, PCADM-1, PCA3dd3, PCAV, PAcP, ATB_0, CSA-1, SYG972, Urb-ctf, BCU399, TBX2, Cyr61, DIAPH3, BEHAB, IL-8, BLSA, BP1, DAP-cinasa, HOXA9, ARP, Nbk, CD43, β7-hcG, β6-hCG, β6e-hCG, β5-hCG, β8-hcG, β3-hCG, MTA1s, Old-35, Old-64, laGE-1, CIF150/hTAFII150, proteína oncofetal P65, telomerasa, CYP1B1, 14-3-3σ, NES1, CAR-1, HMGI, MAG, ELL2, efrina B2, WAF1, CIF130, C35, BMP2, BUB3, polimerasa kappa, EAG1, EAG2, HMG I, HLTF, Barx2, Pp 32r1, BMP4, TS10q23.3, proteína que asocia huso nuclear, PFTAIRE, SEMA3B, MOGp, fortilina, IGFBP-3, polihomeótica 2, PNQALRE, SCN5A, miR15, miR16, headpin, PAOh1/SMO, hippo, Mst2, PSMA-like, JAB1, NF-AT, P28ING5, MTG16, ErbB-2, HDAC9, GPBP, MG20, KLF6, ARTS1, Dock 3, annexina 8, MH15, DELTA-N p73, RapR6, StarD10, Ciz1, HLJ1, RapR7, A34, Sef, Killin, SGA-1M, receptor tipo II TGFβ, genes asociados a GCA, PRV-1, Vezf1, MLP, VEGI, PRO256, AOP2, remodelina, fosfodiesterasa 4D, receptor de prostaglandina subtipo EP3, CARP, HOP, PLTP, UCP-2, FLJ11011, codanina-1, resistina, arquipelina, neuronatina, Ncb5or, 7B2, PTHrP, PEX, KChIP1, SLIT-3, CX3CR1, SMAP-2, IC-RFX, E2IG4, UCP2, receptor de Ob, Ob, Dp1, NRG-1, Synapsin III, NRG1AG1, AL-2, dehidrogenasa prolina, MNR2, ATM, Ho-1, CON202, ataxina-1, NR3B, NIPA-1, DEPP, adrenomedulina, csdA, Inf-20, EOPA, SERT, FRP-1, amiloide A de suero, BMP2, BMPR1A, ACLP, molécula β similar a resistina, Dlg5, TRANCE, Matrilina-3, sinoviolina, HIV LTR, SHIVA, EBI 1, EBI 2, EBI 3, NM23, Eps8, Beta-10, factor de crecimiento de folículo piloso, corneodesmosina, GCR9, Bg, FGF23, BBSR, MIC-1, MIA-2, IL-17B, enzima generadora de formilglicina, LPLA2, CXCL1O, HFE2A, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10R DN o una subunidad de la misma, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23,

IL-24, IL-27, GM-CSF, IFN-alfa, IFN-gamma, IFN-alfa 1, IFN alfa 2, IL-15-R-alfa, CCL3 (MIP-1a), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP3), XCL1 (linfotactina), CXCL1 (MGSA-alfa), CCR7, CCL19 (MIP-3b), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL12 (SDF-1), CCL21 (6Cquina), OX40L, 4-1BBL, CD40, CD70, GITRL, LIGHT, b-defensina, HMGB1, Flt3L, IFN-beta, TNF-alfa, dnFADD, BCG, TGF-alfa, PD-L1 RNAi, un oligonucleótido antisentido PD-L1, TGFbRII DN, ICOS-L, S100, CD40L, p53, survivina, fusión de p53-survivina, MAGE3, proteína básica de mielina, PSA y PSMA.

[0212] En otra modalidad, el interruptor génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica una IL-12 o una subunidad de la misma. En otra modalidad, la IL-12 o subunidad de la misma es IL-12 humana o subunidad de la misma.

[0213] En otra modalidad, el interruptor génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica un inhibidor de C1 esterasa (por ejemplo, un inhibidor de C1 esterasa humano), un inhibidor de calicreína, o un antagonista receptor de bradiquinina B2 r.

[0214] Ejemplos de inhibidores de calicreína incluyen, pero no se limitan a, ecalantida y aquellos inhibidores de calicreina descritos en las publicaciones de patentes estadounidenses Nos. 2010/0034805, 2009/0264350, 2009/0234009, 2008/0221031, 2007/0213275, 2006/0264603 y 2005/0089515.

[0215] Ejemplos de inhibidores de receptor de bradiquinina B2 incluyen, pero no se limitan a, helocinestatina y anticuerpos de receptor de anti-bradiquinina B2. La secuencia de aminoácidos de helocinestatina es Gly-Pro-Pro-Tyr-Gln-Pro-Leu-Val-Pro-Arg (SEQ ID NO: 2) (Kwok, H.F. *et al.*, *Péptidos 29*I 65-72 (2008), que se incorpora por referencia en su totalidad). Ejemplos no limitantes de anticuerpos de receptor de anti-bradiquinina B2 se describen en Alla, S.A. *et al.*, *J. Biol. Chem. 271*: 1748-1755 (1996).

[0216] En otra modalidad, el interruptor génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica una IL-12 o una subunidad de la misma para el tratamiento de cáncer, *por ejemplo,* melanoma, en un sujeto, *por ejemplo,* un humano.

[0217] En otra modalidad, un polinucleótido codifica (a) un interruptor génico que comprende un dominio que enlaza GAL4 ADN, el dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona d e*Choristoneura fumiferana* que tiene las mutaciones V107I y Y127E (relativas a la SEQ ID NO: 1), un dominio quimérico RXR enlazante de ligando que consiste en hélices 1-8 de RXR de *Homo sapiens* y hélices 9-12 de RXR de *Locusta migratoria*, el dominio de transactivación VP16, y (b) IL-12 humano, y el interruptor génico codificado por el polinucleótido regula la expresión de IL-12 humano cuando el dominio enlazante de ligando receptor de ecdisona en el interruptor génico enlaza el compuesto 1 o el compuesto 2. En otra modalidad, el polinucleótido se administra a un sujeto que tiene un cáncer tal como melanoma. El polinucleótido puede administrarse de modo intratumoral ya sea en un soporte

farmacéuticamente aceptable, o contenido por una célula inmune tal como una célula dendrítica. En una modalidad, el polinucleótido se administra a un sujeto seguido de administración de una o más formas polimórficas del compuesto 1, o composición de las mismas. En otra modalidad, una o más formas polimórficas del compuesto 1, o composición de las mismas, se administra a un sujeto seguida de administración del polinucleótido. Por ejemplo, una o más formas polimórficas o formas amorfas del compuesto 1, o composición de las mismas, pueden administrarse al sujeto el día -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7, o más, relativo al día que el polinucleótido se administra al sujeto.

[0218] En otra modalidad, el interruptor génico regula la expresión of un polinucleótido que codifica un factor de transcripción, *por ejemplo*, GATA-1, amigo de GATA (FOG-1, por friend of GATA), EKLF (un factor de transcripción similar a Kruppel), p45/eritroide-factor nuclear 2 (NF-E2), leucemia de células madre (SCL por stem cell leukemia) o leucemia-1 linfocítica aguda de células T, OCT4, o factor de transcripción de caja grupo de movilidad relacionada con Sry (Sox6), o factor de crecimiento, *por ejemplo*, IGFII, bFGF, Flt3, factor de célula madre (SCF), trombopoietina (TPO), proteína 4 morfogenética ósea (BMP4), factor de crecimiento endotelial vascular humano recombinante (VEGF-A165), interleuquina-3 (IL-3) interleuquina-6 (IL-6), o interleuquina-11 (IL-11), o eritropoietina, para uso en medicina regenerativa, *por ejemplo*, diferenciación, trans-diferenciación, reprogramación, auto-renovación, o expansión de células madre hematopoiéticas, céllas progenitoras haematopoiéticas, o células madre pluripotentes inducidas en el prceso de pharming de sangre, *es decir*, producción de glóbulos rojos u otros productos de la sangre, en un sujeto.

EJEMPLOS

Instrumentación – condiciones técnicas de medición

Difracción de rayos X de polvo (PXRD)

[0219] Difractómetro Bruker D8 Advance en geometría de reflexión de Bragg-Brentano; radiación de Cu Kα, 40 kV/40 mA; hendidura de divergencia variable; detector LynxEye con ventana de 3°; tamaño de paso, 0.02° 2θ; tiempo de paso, 37 s; intervalo de barrido 2-50° en 2θ. Las muestras rotaban (0.5 rps) durante la medición y prepararon sin tratamiento especial distinto a la presión ligera para obtener una superficie plana. La medición se realizó en condiciones de ambiente de laboratorio en un sostenedor de muestras de cristal sencillo de silicona, 0.1- o 1-mm de profundidad.

Espectroscopía FT-Raman:

[0220] Sistema Bruker RFS 100 FT-Raman; los espectros FT-Raman se registraron con un láser NIR Nd:YAG que opera a 1064 nm y un detector de germanio enfriado con nitrógeno

líquido; potencia nominal de láser de 300 mW; 64 escaneos con resolución 2 cm-1; muestra medida en un sostenedor de muestra de aluminio en condiciones ambiente de laboratorio.

Calorimetría por escaneo diferencial (DSC por Differential scanning calorimetry):

[0221] Perkin Elmer DSC7; crisoles de oro cerrados llenados bajo atmósfera de nitrógeno; tasa de calentamiento 10°C/min.

Sorción de vapor dinámica (DVS por Dynamic vapor sorption):

[0222] Analizador de vapor de agua de muestras múltiples Projekt Messtechnik SPS 11-100n o de Surface Measurement Systems Ltd. DVS-1. Se dejó equilibrar la muestra a 50% de humedad relativa antes de iniciar un programa de humedad pre-definida.

Programa: 50% h.r. → 0% h.r. → 95% h.r. → 50% h.r., Δ h.r. = 5%/ h.r.

[0223] Higroscopicidad se clasificó tal como sigue:

- se absorbe suficiente agua deliquescente para formar un líquido
- incremento muy higroscópico de la masa es ≥ 15%
- incremento higroscópico de la masa es menor que 15% y mayor que o igual a 2%
- incremento higroscópico ligero de la masa es menor que 2% y mayor que o igual a 0.2%
- incremento no higroscópico de la masa es menor que 0.2%

Termogravimetría acoplada a espectroscopía infra-rojo por transformada de Fourier (TG-FTIR):

[0224] Termo-microbalanza de Netzsch TG 209 acoplada a espectrómetro Bruker Vector 22 FTIR; crisol de aluminio con un agujerito, medición bajo atmósfera de N2, tasa de calentamiento 10°C/min.

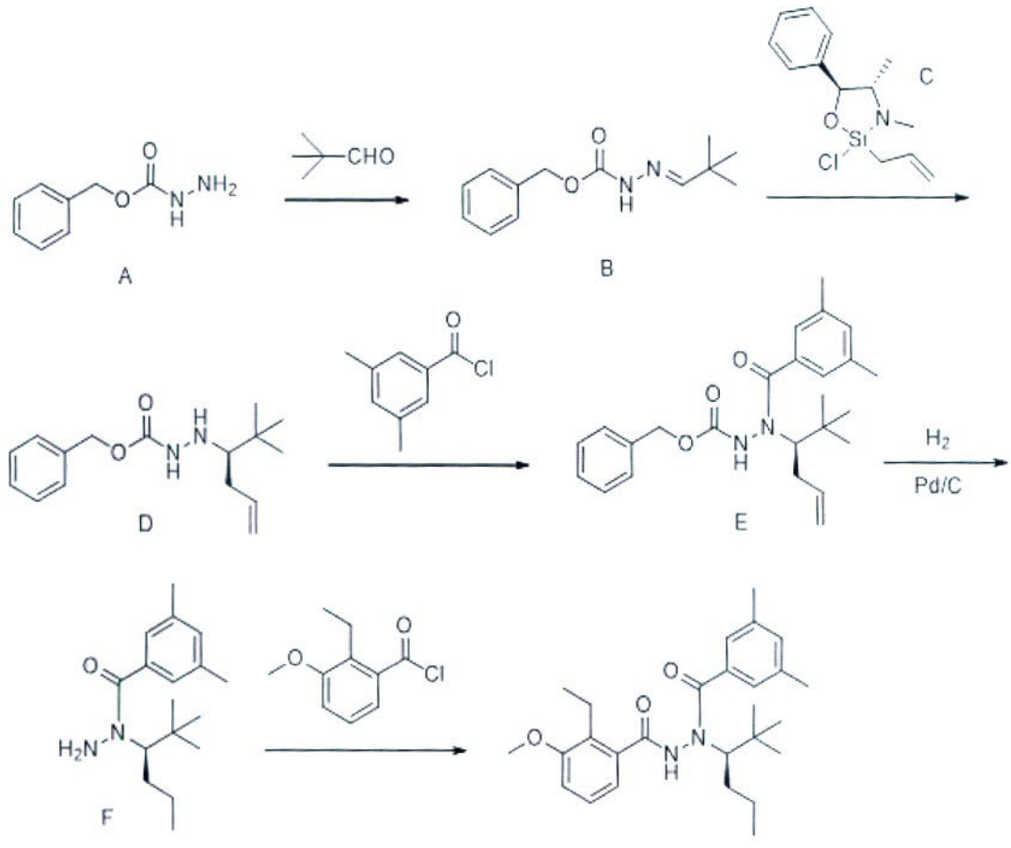
EJEMPLO 1

N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Compuesto 1)

[0225] Compuesto 1 se preparó de acuerdo con el esquema 1 tal como se describió en US 2009/0163592 (véase Ejemplo 1).

Esquema 1

61



[0226] Brevemente, carbazato de bencilo (compuesto A) se hizo reaccionar con pivaldehído para producir éster bencílico de ácido (*E*)-N'-(2,2-dimetil-propilidene)-hidrazinacarboxílico (compuesto B). El compuesto B se hizo reaccionar con (S,S)-2-alil-2-cloro-3,4-dimetil-5-fenil-[1,3,2]oxazasilolidina (compuesto C; véase Leighton *et al.*, *J. Am. Chem. Soc. 125*:9596 (2003) y WO 03/074534) para producir éster bencílico de ácido (R)-N'-(1-*ter*-butil-but-3-enil)-hidrazinacarboxílico (compuesto D). El compuesto D se hizo reaccionar con cloruro de 3,5-dimetil benzoilo para producir éster bencílico de ácido (R)-N'-(1-*ter*-butil-but-3-enil)-N'-(3,5-dimetil-benzoil)-hidrazinacarboxílico (compuesto E). El compuesto E se hidrogenó para producir N-(1-*ter*-butil-butil)-hidrazida de ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (compuesto F). El compuesto F se hizo reaccionar con cloruro de 2-etil-3-metoxibenzoilo para producir el compuesto 1. El material crudo se trituró primero con éter (2% de etanol) y luego con 1:1 hexanos:éter en un embudo de Büchner de frita de vidrio. El producto se lavó luego con agua desionizada mezclando minuciosamente y se deja secar al aire. Se aisló el compuesto 1 como un polvo blanco.

[0227] El compuesto 2 se preparó de una manera similar usando (R,R)-2-alil-2-cloro-3,4-dimetil-5-fenil-[1,3,2]oxazasilolidina tal como se divulga en US 2009/0163592.

[0228] El compuesto 1 regula *in vitro* e *in vivo* la expresión génica terapéutica mediante sistemas de expresión génica inducible a base del receptor de ecdisona tal como se divulga en US 2009/0163592 ejemplos 66, 67, 72, y 74.

62

EJEMPLO 2

Preparación de mezclas de formas polifónicas cristalinas del compuesto 1

[0229] Para el propósito de la presente divulgación, se designan como mezclas de formas polimórficas cristalinas del compuesto 1 la forma I-A, la forma I-B, la forma I-C, la forma I-D, la forma I-E, la forma I-F, la forma I-G, y la forma I-H.

Método 1

[0230] El compuesto 1 obtenido usando la metodología descrita en el ejemplo 1 se recristaliza a partir de tolueno/heptano, se filtró y se secó al vacío. Éste sólido cristalino obtenido se sometió a una segunda re-cristalización a partir de metanol/agua, se filtró y se secó al vacío. El sólido cristalino obtenido se micronizó para producir la forma I-A cristalina del compuesto 1 como una mezcla de formas polimórficas (la forma II con vestigios de la forma IV), tal como se caracteriza mediante PXRD, espectroscopia FT-Raman, y DSC (Figs. 1-3, respectivamente). La forma I-A micronizada del compuesto 1 se uso como material de partida para preparar las formas puras II, III, IV, V, VI, VII, VIII, y IX, y mezclas de las mismas, en los métodos 2-40 de la presente más adelante.

[0231] Usando básicamente el mismo procedimiento tal como se describió en el método 1 sin micronización, se obtuvieron la forma I-B del compuesto 1 (mezcla de la forma II, la forma III, y la forma IV), la forma I-C (mezcla de la forma II y la forma IV), y la forma I-D (mezcla de la forma II y la forma IV) (Figs. 4-6, respectivamente).

Método 2

[0232] 102 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron 2.0 mL de n-hexano y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 16 días a 5°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma I-E (mezcla de la forma III con vestigios de la forma IV, Fig. 7).

Método 3

[0233] 103 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 0.25 mL de acetato de isopropilo. El solvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno por 1 día. El sólido se secó al vacío por 35 minutos para producir la forma I-F (mezcla de la forma II con vestigios de la forma IV, Fig. 8).

Método 4

[0234] 100 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 0.15 mL de tetrahidrofurano. El solvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno por 1 día. El sólido se secó al vacío por 35 minutos para producir una mezcla de la forma I-G (mezcla de la forma II con vestigios de la forma IV, Fig. 9).

Método 5

[0235] 108 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 3.7.mL de éter diisopropílico a 60°C y la solución se calentó a 65°C. La solución se enfrió a 3°C/hora hasta 5°C para producir una suspensión. El sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 1 hora para producir la forma I-H (mezcla de la forma II y la forma III, Fig. 10).

EJEMPLO 3

Preparación de la forma II del compuesto 1

[0236] Se preparó la forma II pura cristalina del compuesto 1 de acuerdo con los siguientes métodos:

Método 6

[0237] 101 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 1.0 mL de ciclohexano y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 17 días a 60°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 1 hora para producir la forma II.

Método 7

[0238] 101 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.1 mL de 1:1 (v/v) alcohol bencílico/ciclohexano y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 17 días a 60°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 1 hora para producir la forma II.

Método 8

[0239] 99 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.1 mL de 3:2 (v/v) n-heptano/tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 17 días a 60°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 1 hora para producir la forma II.

Método 9

[0240] 100 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.2 mL de 10:1 (v/v) n-heptano/tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 17 días a 60°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 1 hora para producir la forma II.

Método 10

[0241] 105 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.1 mL de 1:10 (v/v) n-heptano/tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 17 días a 60°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 1 hora para producir la forma II.

Método 11

[0242] 105 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.2 mL de 3:2 (v/v) n-heptano/tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 5 días a 90°C, se adicionaron 0.1 mL adicionales de solvente. Después de revolver 2 días más a 90°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 20 minutos para producir la forma II.

Método 12

64

[0243] 203 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 0.2 mL de metil etil cetona, y 2.0 mL de n-dodecano se adicionaron para producir un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 25 minutos para producir la forma II.

Método 13

[0244] 105 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 0.25 mL de acetonitrilo. El solvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno por 1 día. El sólido se secó al vacío por 35 minutos para producir la forma II.

Método 14

[0245] 105 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 0.25 mL de acetato de isopropilo. El solvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno por 1 día. El sólido se secó al vacío por 35 minutos para producir la forma II.

Método 15

[0246] 112 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 0.15 mL de diclorometano. El solvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno por 1 día. El sólido se secó al vacío por 35 minutos para producir la forma II.

[0247] La caracterización mediante PXRD, FT-Raman, y DSC de la forma II del compuesto 1 se proporciona en las Figs. 11-13, respectivamente. La Tabla 1 lista las posiciones de pico de PXRD, las intensidades de pico y los valores d de la forma II del compuesto I. TG-FTIR mostró que es una forma no solvatada, *es decir,* anhidra. DVS mostró que va de no higroscópica a ligeramente higroscópica en la medida que el contenido de agua de 0.1 % en peso aumenta de 0% humedad relativa (h.r.) a 85% h.r.

Tabla 1

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
8.34	10.6	1033	100
10.06	8.8	506	49
14.01	6.3	522	51
14.51	6.1	37	4
15.55	5.69	139	14
16.77	5.28	246	24
17.70	5.01	217	21
18.40	4.82	260	25
18.88	4.70	130	13
20.23	4.39	317	31
22.36	3.97	384	37
22.97	3.87	428	42
23.91	3.72	192	19
24.15	3.68	122	12
25.00	3.56	215	21
25.92	3.43	126	12

65

26.96	3.30	44	4
28.09	3.17	148	14
28.33	3.15	59	6
29.84	2.99	60	6
30.52	2.93	95	9
31.05	2.88	93	9
31.45	2.84	84	8
31.97	2.80	67	7
32.61	2.74	60	6
33.17	2.70	55	5
34.02	2.63	74	7
34.45	2.60	61	6
35.07	2.56	72	7

[0248] En un experimento separado, 86.9 mg de la forma II del compuesto 1 se almacenaron en un contenedor abierto en un autoclave bajo 1 bar de atmósfera de CO_2 y solución sobresaturada de NaCl (75-76% humedad relativa) por 1 mes para producir la forma II no modificada. No hubo indicación de hidrato (forma IV) o de formación de producto de adición de CO_2.

[0249] Dos tipos de experimentos esclarecieron la estabilidad mecánica de la forma II del compuesto 1. Primero, alrededor de 200 mg de la forma II se prensaron en una prensa de IR con una fuerza de 10 toneladas métricas (13 mm de diámetro de pastilla) por 30 min. Las pastillas resultantes se analizaron mediante PXRD. Segundo, alrededor de 150 mg de la forma II se molió vigorosamente y se analizó mediante PXRD. Los patrones de PXRD de las muestras después del tratamiento mecánico no muestran cambio en la forma cristalina después de moler o presurizar.

EJEMPLO 4

Preparación de la forma III del compuesto 1

[0250] La forma III pura cristalina del compuesto 1 se preparó de acuerdo con los siguientes métodos:

Método 16

[0251] 109 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 2.0 mL de ciclohexano y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 17

[0252] 113 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 2.0 mL de n-heptano y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 18

[0253] 106 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 2.0 mL de cumeno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 1 día a temperatura ambiente, se adicionaron 28 mg adicionales de la forma I-A del compuesto 1. Después de revolver durante 13 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 19

[0254] 109 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 1.0 mL de éter dietílico y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 20

[0255] 165 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.2 mL de acetato de etilo y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 21

[0256] 105 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 1.0 mL de éter *ter*-butil-metilo (TBME) y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 22

[0257] 103 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.2 mL de tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir a forma III.

Método 23

[0258] 101 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 2.0 mL de n-dodecano y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 24

[0259] 133 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.2 mL de 1:1 (v/v) n-hexano/etanol y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 25

[0260] 178 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.2 mL de 1:1 (v/v) n-octano/acetona y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 26

[0261] 111 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.7 mL de 3:2 (v/v) n-heptano/tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 2.5 horas para producir la forma III.

Método 27

[0262] 97 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.8 mL de 10:1 (v/v) n-heptano/tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 2.5 horas para producir la forma III.

Método 28

[0263] 100 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.5 mL de 1:10 (v/v) n-heptano/tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 1 día a temperatura ambiente, se adicionaron 30 mg de la forma I-A del compuesto 1. Después de revolver durante 13 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 2.5 horas para producir la forma III.

Método 29

[0264] 105 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.7 mL de 3:2 (v/v) n-heptano/tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 16 días a 5°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 30

[0265] 102 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.7 mL de 10:1 (v/v) n-heptano/tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 16 días a 5°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

Método 31

[0266] 115 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.7 mL de 1:10 (v/v) n-heptano/tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 16 días a 5°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma III.

[0267] Estos experimentos muestran que a 5°C y temperatura ambiente la forma III es más estable que la forma II.

[0268] La caracterización mediante PXRD, FT-Raman, y DSC de la forma III del compuesto 1 se proporciona en las Figs. 14-16, respectivamente. La tabla 2 lista las posiciones de pico de PXRD, las intensidades de pico, y los valores d de la forma III del compuesto I. La investigación de TG-FTIR muestra que es una forma no solvatada, *es decir,* anhidra. DVS mostró que es no higroscópica a ligeramente higroscópica a medida que el contenido de agua de 0.1 % en peso aumenta de 0% humedad relativa (h.r.) a 85% h.r.

Tabla 2

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
8.14	10.9	899	100
8.52	10.4	402	45
9.62	9.2	34	4
11.02	8.0	116	13
11.90	7.4	63	7
12.16	7.3	86	10
14.02	6.3	105	12
14.62	6.1	38	4
17.00	5.21	611	68
17.88	4.96	172	19
18.56	4.78	321	36
19.02	4.66	100	11
19.24	4.61	106	12
20.51	4.33	50	6
20.93	4.24	68	8
22.19	4.00	194	22
22.73	3.91	129	14
23.22	3.83	69	8
24.31	3.66	61	7
24.53	3.63	67	8
25.91	3.44	71	8
26.22	3.40	58	6
27.36	3.26	39	4
27.73	3.21	30	3
28.70	3.11	57	6
30.84	2.90	24	3
31.52	2.84	52	6
32.30	2.77	28	3
33.19	2.70	22	3
34.39	2.61	24	3

[0269] En un experimento separado, 52.4 mg de la forma III del compuesto 1 se almacenó en un contenedor abierto en un autoclave bajo 1 bar de atmósfera de CO_2 y solución

sobresaturada de NaCl (75-76% humedad relativa) por 1 mes para producir la forma III no modificada. No hubo indicación de hidrato (forma IV) o formación de producto de adición de CO_2.

[0270] Dos tipos de experimentos clarificaron la estabilidad mecánica de la forma III del compuesto 1. Primero, alrededor de 200 mg de la forma III se prensaron en una prensa de IR con una fuerza de 10 t métricas (13 mm de diámetro de pastilla) por 30 min. Las pastillas resultantes se analizaron mediante PXRD. Segundo, alrededor de 150 mg de la forma III se trituró vigorosamente y se analizó mediante PXRD. Los patrones de PXRD de las muestras después del tratamiento mecánico no muestran cambios en la forma cristalina después de triturar o presurizar.

EJEMPLO 5

Preparación de la forma IV del compuesto 1

[0271] La forma IV pura cristalina del compuesto 1 se preparó de acuerdo con los siguientes métodos:

Método 32

[0272] 106 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 2.0 mL de agua y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma IV. La investigación de TG-FTIR muestra que la forma IV es un hidrato con una pérdida de 3.5 % en peso de agua desde 25°C-150°C (3.9 % en peso correspondería a un monohidrato). De acuerdo con TG-FTIR, el liderato libera agua a cerca de 100°C.

Método 33

[0273] 100 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 5.0 mL de 1:1 (v/v) agua:etanol y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 16 días a 5°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma IV.

Método 34

[0274] 109 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 5.0 mL de 1:1 (v/v) agua:2-propanol y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 16 días a 5°C, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma IV.

[0275] La caracterización mediante PXRD, FT-Raman, y DSC (2 termogramas) de la forma IV del compuesto I se proporciona en las Figs. 17-20, respectivamente. La tabla 3 lista las posiciones de pico de PXRD, las intensidades de pico y los valores d de la forma IV del compuesto I.

Tabla 3

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
6.83	12.9	364	83
8.38	10.5	83	19
8.91	9.9	82	19
10.11	8.7	63	14
10.31	8.6	129	30
11.30	7.8	437	100
11.89	7.4	74	17
12.18	7.3	97	22
12.98	6.8	214	49
13.69	6.5	119	27
14.14	6.3	77	18
15.11	5.86	306	70
15.81	5.60	39	9
16.23	5.46	118	27
17.60	5.03	98	22
17.99	4.93	116	27
18.60	4.77	83	19
19.15	4.63	38	9
19.66	4.51	75	17
20.28	4.38	60	14
20.70	4.29	156	36
21.15	4.20	178	41
21.68	4.10	148	34
22.44	3.96	47	11
22.71	3.91	196	45
23.50	3.78	68	16
23.79	3.74	91	21
24.06	3.70	62	14
24.86	3.58	187	43
25.55	3.48	41	9
26.53	3.36	46	10
26.94	3.31	45	10
27.21	3.28	72	17
27.60	3.23	50	12
28.67	3.11	35	8
29.79	3.00	75	17
30.50	2.93	43	10
30.75	2.91	51	12
31.55	2.83	32	7
31.89	2.80	35	8
32.78	2.73	27	6
33.25	2.69	33	8
33.48	2.68	38	9
33.81	2.65	44	10
34.68	2.59	46	11

EJEMPLO 6

Preparación de la forma V del compuesto 1

Método 35

[0276] 126 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 0.55 mL de metanol. El solvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno por 1 día. El sólido se secó al vacío por 35 minutos para producir la forma V. La investigación mediante TG-FTIR mostró que la forma V era un monosolvato de metanol con una pérdida de 6.7 % en peso de metanol desde 50-150°C (6.8 % en peso correspondería a un monosolvato).

[0277] La caracterización mediante PXRD y FT-Raman de la forma V del compuesto I se proporciona en las Figs. 21 y 22, respectivamente. La tabla 4 lista las posiciones de pico de PXRD, intensidades de pico y valores d de la forma V del compuesto I.

Tabla 4

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
6.11	14.5	18	2
9.38	9.4	607	81
11.13	7.9	33	4
12.22	7.2	746	100
13.18	6.7	271	36
14.14	6.3	143	19
14.98	5.91	160	22
15.52	5.71	90	12
15.78	5.61	70	9
17.32	5.12	310	42
18.40	4.82	309	42
18.75	4.73	145	19
19.48	4.55	139	19
19.74	4.49	142	19
20.63	4.30	74	10
21.33	4.16	75	10
21.88	4.06	85	11
22.41	3.97	444	60
23.40	3.80	163	22
23.55	3.78	164	22
23.76	3.74	118	16
24.27	3.67	103	14
24.63	3.61	314	42
24.79	3.59	232	31
25.61	3.48	150	20
26.66	3.34	91	12
27.10	3.29	77	10
27.81	3.21	104	14
28.02	3.18	170	23
28.58	3.12	87	12

29.91	2.99	58.5	8
30.35	2.94	51.2	7
30.95	2.89	74.9	10
31.32	2.85	100	14
31.77	2.82	198	27
32.77	2.73	64.4	9
33.81	2.65	74.2	10
34.98	2.56	61.4	8

EJEMPLO 7

Preparación de la forma VI del compuesto 1

Método 36

[0278] 101 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 5.0 mL de 1:1 (v:v) agua:metanol y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma VI. El patrón de PXRD de la muestra seca es diferente de una superposición de la forma IV (hidrato) y la forma V (metanol monosolvato). La forma VI es probablemente un solvato de metanol/hidrato mezclado. En esta forma, la proporción metanol/agua puede afectar la estructura del sólido, y esto daría lugar probablemente a desplazamientos de la posición del pico de PXRD. La investigación TG-FTIR muestra una pérdida de 3.8 % en peso de metanol (y algo de agua) desde 25°C-90°C y 2.1 % en peso de agua (y algo de metanol) desde 90-130°C (3.5 % en peso metanol correspondería a un hemi-solvato; 2.0 % en peso agua correspondería a un hemi-hidrato).

[0279] La caracterización mediante PXRD y FT-Raman de la forma VI del compuesto I se proporciona en las Figs. 23 y 24, respectivamente. La tabla 5 lista las posiciones de pico de PXRD, las intensidades de pico y los valores d de la forma VI del compuesto I.

Tabla 5

Ángulo (2-Theta °)	**valor d (Angstrom)**	**Intensidad (Cps)**	**Intensidad (%)**
6.09	14.5	34	6
6.82	12.9	21	4
8.57	10.3	16	3
9.38	9.4	566	100
11.26	7.9	36	6
12.23	7.2	513	91
13.25	6.7	174	31
14.27	6.2	108	19
15.05	5.88	107	19
15.54	5.70	45	8
15.95	5.55	39	7
17.48	5.07	156	28
18.41	4.82	177	31
18.79	4.72	63	11

19.54	4.54	62	11
19.76	4.49	68	12
20.79	4.27	29	5
21.48	4.13	33	6
22.02	4.03	47	8
22.41	3.96	213	38
23.42	3.80	73	13
24.07	3.69	33	6
24.34	3.65	47	8
24.64	3.61	78	14
24.83	3.58	90	16
25.34	3.51	40	7
25.67	3.47	63	11
26.74	3.33	25	4
26.87	3.32	31	5
27.24	3.27	35	6
27.99	3.19	64	11
28.56	3.12	27	5
28.93	3.08	25	4
29.47	3.03	21	4
30.04	2.97	26	5
30.98	2.88	24	4
31.75	2.82	56	10
32.34	2.77	22	4
32.96	2.72	19	3
33.84	2.65	25	4

EJEMPLO 8

Preparación de la forma VII del compuesto 1

Método 37

[0280] 101 mg de la forma I-A del compuesto 1 se suspendieron en 0.5 mL de DMSO y se sometió a ultrasonido. Después de revolver durante 14 días a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 30 minutos para producir la forma VII. La investigación mediante TG-FTIR mostró que el forma VII era un solvato de DMSO con una pérdida de 9.9 % en peso de DMSO desde 25°C-150°C (8.2 % en peso DMSO correspondería a un hemi-solvato; 15.1 % en peso correspondería a un monosolvato) indicando que la forma VII es un solvato de DMSO. La caracterización mediante PXRD y FT-Raman de la forma VII del compuesto I se proporciona en las Figs. 25 y 26, respectivamente. La tabla 6 lista las posiciones de pico de PXRD, las intensidades de pico y los valores d de la forma VII del compuesto I.

Tabla 6

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)

6.64	13.3	175	19
8.18	10.8	185	20
9.71	9.1	928	100
10.44	8.5	114	12
10.80	8.2	30	3
11.69	7.6	81	9
13.30	6.7	236	26
13.64	6.5	93	10
15.35	5.77	71	8
16.22	5.46	201	22
16.44	5.39	117	13
17.23	5.14	58	6
17.73	5.00	290	31
18.16	4.88	70	8
19.46	4.56	178	19
19.72	4.50	90	10
19.97	4.44	147	16
20.70	4.29	60	7
20.98	4.23	416	45
21.20	4.19	309	33
21.52	4.13	59	6
21.98	4.04	75	8
22.57	3.94	105	11
22.76	3.90	361	39
23.09	3.85	161	17
23.75	3.74	107	12
24.37	3.65	173	19
24.68	3.60	188	20
25.31	3.52	42	5
25.97	3.43	93	10
26.25	3.39	65	7
26.49	3.36	67	7
26.72	3.33	226	24
28.13	3.17	40	4
29.39	3.04	271	29
29.88	2.99	46	5
30.92	2.89	52	6
31.17	2.87	50	5
31.70	2.82	88	10
31.96	2.80	60	6
33.57	2.67	59	6
34.83	2.57	45	5

EJEMPLO 9

Preparación de la forma VIII del compuesto 1

Método 38

[0281] 199 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 0.32 mL de alcohol bencílico y se adicionaron 2.0 mL de metilciclohexano. Después de revolver a 5°C por 4 h se obtuvo una solución turbia. El solvente se evaporó a 5°C. El sólido se recogió mediante

filtración y se secó al vacío por 45 minutos para producir la forma VIII. (Figs. 27 y 28). La tabla 7 lista las posiciones de pico de en PXRD, intensidades de pico y valores d de la forma VIII del compuesto I. La investigación mediante TG-FTIR mostró una pérdida de 63.0 % en peso de alcohol bencílico desde 25°C-250°C. La muestra estaba probablemente seca de manera incompleta pero también podría corresponder a un solvato. La muestra fue investigada de nuevo después de 2 semanas. Se encontró que todavía estaba en un estado húmedo y que correspondía a la misma forma. Luego se secó la muestra durante 1 día bajo flujo de nitrógeno y a continuación durante 6 días al vacío a temperatura ambiente. Luego, apareció ser polvo seco, los espectros de FT-Raman correspondían a la forma VIII, y la investigación mediante TG-FTIR mostró una pérdida de 8.9 % en peso de alcohol bencílico (no todo el solvente estaba liberado).

Tabla 7

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
7.48	11.8	16	5
8.31	10.6	9	3
10.05	8.8	332	96
10.77	8.2	346	100
12.27	7.2	15	4
13.65	6.5	30	9
14.06	6.3	106	31
15.60	5.68	44	13
16.03	5.53	25	7
16.76	5.29	264	76
16.96	5.23	31	9
17.16	5.16	40	12
18.11	4.90	147	43
18.32	4.84	100	29
18.43	4.81	79	23
18.65	4.75	38	11
19.89	4.46	56	16
20.28	4.38	28	8
20.89	4.25	149	43
21.71	4.09	193	56
21.87	4.06	68	20
24.07	3.69	105	30
24.90	3.57	200	58
25.28	3.52	61	18
25.54	3.49	20	6
25.86	3.44	18	5
26.22	3.40	10	3
26.66	3.34	5	2
27.74	3.21	31	9
28.44	3.14	30	9

28.71	3.11	208	60
29.08	3.07	11.6	3
30.26	2.95	15	4
31.16	2.87	18.3	5
32.59	2.75	7.95	2
32.85	2.72	31.4	9
34.01	2.63	18.7	5
34.68	2.59	11.9	3
35.09	2.56	15.7	5

EJEMPLO 10

Preparación de la forma IX del compuesto 1

Método 39

[0282] 198 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 0.2 mL de acetona y 2.0 mL de ciclohexano. La solución se revolvió a 5°C por 4 horas luego se evaporó a 5°C por 2 horas para obtener un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 1 hora para producir la forma IX (Figs. 29 y 30). La tabla 8 lista las posiciones de pico de PXRD, las intensidades de pico y los valores d de la forma IX del compuesto I. La investigación mediante TG-FTIR mostró una pérdida de 51.2 % en peso de ciclohexano desde 25°C-150°C. La muestra estaba probablemente seca de manera incompleta pero también podría corresponder a un solvato de ciclohexano. La re investigación de la muestra mediante PXRD y espectroscopía de FT-Raman muestra que la muestra se había transformado espontáneamente en la forma II.

Tabla 8

Ángulo (2-Theta °)	**valor d (Angstrom)**	**Intensidad (Cps)**	**Intensidad (%)**
7.06	12.5	1799	100
9.93	8.9	160	9
12.22	7.2	230	13
14.13	6.3	53	3
15.74	5.63	326	18
17.28	5.13	98	6
18.71	4.74	741	41
19.96	4.44	53	3
21.18	4.19	290	16
22.39	3.97	260	15
23.51	3.78	90	5
24.54	3.63	105	6
25.58	3.48	188	11
27.52	3.24	57	3
28.48	3.13	26	1
29.33	3.04	36	2
30.18	2.96	42	2

31.01	2.88	51	3
31.82	2.81	15	1
32.73	2.73	95	5

EJEMPLO 11

Preparación de la forma X del compuesto 1

Método 40

[0283] 128 mg de la forma I-A del compuesto 1 se disolvieron en 0.2 mL de ácido fórmico. El solvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno por 1 día. El sólido se secó al vacío por 35 minutos para producir el compuesto 1 como un sólido amorfo (forma X) con base en la caracterización mediante PXRD (Fig. 31) y espectroscopia de FT-Raman (Fig. 32).

EJEMPLO 12

Ensayos de estabilidad con base en solvente en n-heptano/tolueno

[0284] La estabilidad termodinámica de la forma II y la forma III como una función de la temperatura fue investigada mediante experimentos de equilibrio en suspensión.

Método 41

[0285] 54.6 mg de la forma III del compuesto 1 y 61.2 mg de la forma II del compuesto 1 se suspendieron en 0.8 mL de 3:2 (v/v) n-heptano:tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver a 45°C por 6 días el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío por 1 hora para producir una mezcla de la forma III y la forma IV. En este experimento el material de partida probablemente absorbió la humedad ambiente para producir la forma IV.

Método 42

[0286] 18.5 mg de la forma III del compuesto 1 y 28.0 mg de la forma II del compuesto 1 se suspendieron en 0.4 mL de 3:2 (v/v) n-heptano:tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver a 60°C por 6 días el sólido se recogió mediante filtración para producir la forma II.

Método 43

[0287] 35.4 mg de la forma III del compuesto 1 y 46.1 mg de la forma II del compuesto 1 se suspendieron en 0.4 mL de 3:2 (v/v) n-heptano:tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver a 50°C por 6 días el sólido se recogió mediante filtración para producir una mezcla de la forma II y la forma III.

Método 44

[0288] 40.5 mg de la forma III del compuesto 1 y 45.7 mg de la forma II del compuesto 1 se suspendieron en 0.4 mL de 3:2 (v/v) n-heptano:tolueno y se sometió a ultrasonido. Después de revolver a 55°C por 6 días el sólido se recogió mediante filtración para producir la forma II.

[0289] Los T experimentos con base en solvente son teóricamente ensayos de estabilidad termodinámica entre las formas II y III del compuesto 1 porque se suspendieron mezclas de

ambas formas. Por debajo de 45°C la forma III es la forma más estable en 3:2 (v/v) n-heptano:tolueno. Por encima de 55°C la forma II es la forma más estable en 3:2 (v/v) n-heptano:tolueno. A 50°C se obtuvo una mezcla de ambas formas II y III en 3:2 (v/v) n-heptano:tolueno. Esto no es inesperado. Cerca de la temperatura de transición, se esperaría que la fuerza impulsora termodinámica fuera muy pequeña conduciendo a tasas de transición lentas. Posiblemente la cinética de transformación era demasiado lenta para que ocurriera la transformación a la escala de tiempo del experimento. De acuerdo con estos experimentos de equilibrio en suspensión, la forma II y la forma III son polimorfos enantiotrópicos. La temperatura de transición termodinámica entre la forma II y la forma III está entre 45°C y 55°C.

EJEMPLO 13

Ensayos de estabilidad con base en solvente en n-heptano/etanol

[0290] La forma II del compuesto 1, la forma III del compuesto 1, o una mezcla de las formas II y III del compuesto 1 se volvieron lodo en 95:5 heptano:etanol (anhidro). Después de un día a diversas temperaturas se filtró una porción del lodo y analizó mediante XRPD. Los resultados se presentan en la tabla 9. Una transición mediada en solución ocurre a 45-47°C en 95:5 heptano:etanol. Por debajo de 45°C la forma III del compuesto 1 is más estable; por encima de 47°C la forma II del compuesto 1 es más estable.

Tabla 9

Forma inicial	**Temperatura (°C)**	***Forma final***
II	25	III
II y III	40	III
II y III	45	III
II y III	47	II
II y III	48	II
II y III	49	II
II y III	50	II
II y III	55	II
III	60	II

EJEMPLO 14

Ensayos de estabilidad con base en solvente en agua/metanol

[0291] Una mezcla de las formas II, III, IV y V del compuesto 1 se convirtieron en lodo en diversas composiciones de metanol/agua, o en agua, por al menos tres días a diferentes

temperaturas. Los resultados se presentan en la tabla 10. A un contenido de metanol de más de 60% en volumen, la forma V es la forma polimórfica más estable del compuesto 1 a todas las tres temperaturas. A un contenido de metanol de menos de 60% en volumen, la forma IV es la forma polimórfica más estable del compuesto 1 a todas las tres temperaturas.

Tabla 10

	25°C	**45°C**	**55°C**
Solvente	**Forma**	**Forma**	**Forma**
8:2 MeOH:agua	V	V	V
7:3 MeOH:agua	V	V	V
6:4 MeOH:agua	V	IV y V	IV y V
5:5 MeOH:agua	IV	IV	IV
4:6 MeOH:agua	IV	IV	IV
2:8 MeOH:agua	IV	IV	IV
agua	IV	IV	IV

EJEMPLO 15

Estabilidad en estado sólido de las formas II, III, y IV del compuesto 1 a 60-65°C

[0292] La forma II del compuesto 1, la forma III del compuesto 1, y la forma IV del compuesto 1 se almacenaron a 60-65°C en un vial con la tapa cerrada durante diversos lapsos de tiempo. Los resultados se presentan en la tabla 11. Las formas II y III del compuesto 1 permanecen sin modificación en estas condiciones. La forma IV del compuesto 1 se convierte a una mezcla de la formas II y III después de 10 días a 60-65°C.

Tabla 11

Forma inicial	**3 días**	**10 días**	**18 días**
II	II	II	II
III	III	III	III
IV	II, III, y IV	II y III	II y III

EJEMPLO 16

Eficacia del interruptor génico del compuesto 1

80

[0293] Se realizaron ensayos de interruptor génico celular transfectando las siguientes estructuras en células de fibroblasto embrionario de ratón (NIH3T3). Los dominios silvestres tipo D-, E-, y F de a) C. fumiferana EcR (CfEcR-DEF), y b) C. fumiferana EcR con una mutación E274V/V390I/Y410E (VY-CfEcR-DEF), se fusionaron en una GAL4-DBD y se pusieron bajo el control del promotor CMV en un vector pBIND (Promega Corporation, Madison, WI, Estados Unidos). Un RXR quimérico de Homo sapiens RXRb y Locusta migratoria RXR se fundieron en VP16-AD y bajo el control de un promotor SV40e que se ha descrito previamente. (Véase, Kothapalli *et al.*, *Dev. Genet. 17*:319–330 (1995); Palli, *et al.*, *FEBS J. 272*:5979–5990 (2005); y la patente estadounidense No. 7,935,510 B2). El plásmido reportero de luciferasa inducible, pFRLuc, (Stratagene Cloning Systems, la Jolla, CA, USA) contiene cinco copias del elemento de respuesta GAL4 y un promotor mínimo sintético.

[0294] En condiciones de ensayo estándar, se ensayó el compuesto 1 en 8 dosis desde 0.01-33 µM y la concentración final de DMSO fue de 0.33% tanto en los pocillos de control como en los de tratamiento. Cuando fue necesario se ensayó el compuesto 1 a concentraciones más bajas. Después de un post tratamiento de 48 horas e incubación de transfección, se ensayaron las células para la actividad de luciferasa usando el sistema de ensayo de luciferasa Bright-GloTM (Promega Corporation, Madison, WI, Estados Unidos) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los ensayos se realizaron por lo menos en duplicado y los ensayos definitivos unas seis veces. Los datos se ajustaron a una curva sigmoidea de respuesta a la dosis. Rel Max FI = multiplicación máxima de inducción en relación con un control positivo. Los resultados se presentan en la tabla 12.

Tabla 12

Ensayo	**Tipo de resultado**	**Valor**
WT-Cf EcR	EC_{50} Rel Max FI	1.8 nM 0.99
VY-Cf EcR	EC_{50} Rel Max FI	0.133 nM 0.88

EJEMPLO 17

Estudio clínico

[0295] La seguridad, tolerancia, función transgénica y efectos inmunológicos de la(s) inyección(es) intratumoral(es) de células dendríticas autólogas transducidas de modo adenoviral diseñadas para expresar hIL-12 y uno u otros más inmunoduladores bajo el control

de RTS®, en sujetos humanos con melanoma de etapas III y IV se evalúan mediante procedimientos tales como aquellos descritos más adelante.

[0296] Un estudio que involucra sujetos humanos de estudio con melanoma de etapas III y IV se realiza en 4 cohortes (grupos) de sujetos y cada sujeto recibe una única inyección intratumoral (en un tumor de melanoma) de células dendríticas autólogas (reinsertadas al mismo sujeto de donde provienen) transducidas de modo adenoviral (DCs) diseñadas para expresar interleuquina-12 humana (hIL-12), y una u otros más inmunoduladores, a una dosis de 5 x 10^7 en combinación con dosis orales diarias de una o más formas polimórficas cristalinas del compuesto 1, o una composición de las mismas (denominadas colectivamente en este ejemplo como el "medicamento activador"). El estudio usará inyecciones de células dendríticas transducidas *ex vivo* (después de que las células se retiran de los sujetos) con vector adenoviral para expresión inducible de IL-12 humano y uno u otros más inmunoduladores. La producción de IL-12 y los inmunonoduladores, uno u otros más, se "enciende" (induce) a partir de las DCs inyectadas mediante la activación de RTS® por la administración oral del medicamento activador. La seguridad y la tolerancia se evalúan mediante exámenes físicos (incluyendo status de desempeño ECOG), medición de signos vitales, química del suero, análisis de orina, hematología, eventos adversos, "efectos secundarios" y anticuerpos y respuesta inmune celular al adenovirus, componentes de RTS®, y el medicamento activador. Para evaluar el progreso, la dosis única y la farmacocinética de estado estable/ADME del medicamento activador, análisis de niveles ade hIL-12, otros niveles de inmunonodulador, y la respuesta inmune celular (células T) en biopsias de los tumores diana, se mide el drenado de los nodos linfáticos y circulación periférica así como el perfil de citoquina en el suero.

[0297] Por ejemplo, 16 sujetos con melanoma de etapas III y IV se dividen en cuatro cohortes y las cohortes 1 y 2 contienen tres sujetos y las cohortes 3 y 4 contienen 5 sujetos. Todos los sujetos recibirán una inyección intratumor única de $5x10^7$ de DC autologas transducidas copn vector adenoviral que codifica IL-12 humano y una u otros más inmunoduladores bajo el control de RTS®. Por ejemplo, se administra a los sujetos una inyección intratumoral de DC autólogas transducidas con vector adenoviral que codifica IL-12 humano bajo el control de RTS® y un inmunonodulador tal como IL-15 o IL-21.

[0298] Los sujetos recibirán una dosis oral diaria única del medicamento activador (cohorte 1: 0.01 mg/kg, cohorte 2: 0.1 mg/kg, cohorte 3: 1.0 mg/kg o cohorte 4: 3 mg/kg) y la primera dosis comienza aproximadamente 3 horas antes de la inyección de DC el día 1 y continúa por 13 días más consecutivos. Inyección(es) adicionale(s) de células dendríticas autólogas transducidas de modo adenoviral en combinación con 14 dosis orales diarias únicas (una vez) del medicamento activador pueden administrarse a los sujetos habilitados que cumplen los

criterios para el re-tratamiento. Se evalúan la seguridad, la tolerancia y la función de célula dendrítica para todos los sujetos en cada grupo de cohorte 1 por hasta un mes después de la inyección de células dendríticas diseñadas *in vitro* antes de registrar los sujetos para recibir la siguiente dosis más alta del medicamento activador. La evaluación de seguridad continuará en todos los sujetos durante 3 meses después de la inyección inicial de las células dendríticas diseñadas con la posibilidad de extender el período de seguimiento hasta un total de seis meses para monitorear la seguridad del sujeto, si se observa toxicidad o si el sujeto recibe inyecciones adicionales de células dendríticas.

[0299] Un estudio de este tipo de muestra la seguridad y la tolerancia de una o varias inyecciones intratumorales, únicas o múltiples, de células dendríticas autólogas transducidas de modo adenoviral en combinación con el medicamento activador oral en sujetos con melanoma. El estudio proporciona farmacocinética de estado estable /ADME del medicamento activador oral. El estudio demuestra la funcionalidad de RTS® en sujetos mediante la medición de la expresión de hIL-12 y la expresión de uno u otros más inmunonoduladores de células dendríticas autólogas transducidas por adenovirus en el tumor diana y/o drenado de nodos linfáticos en respuesta a la activación de RTS® mediante administración oral del medicamento activador. Además, el estudio demuestra los efectos inmunológicos de las células dendríticas autólogas translucidas de modo adenoviral en términos de la respuesta inmune celular en el tumor diana, drenado de nodos linfáticos y circulación periférica siguiente a la administración oral del medicamento activador.

[0300] El melanoma se selecciona como un cáncer ejemplar. Se ha mostrado que el melanoma en particular entre los tumores sólidos responde a estrategias de inmunoterapia y los tumores de melanoma son fácilmente accesibles para la inyección intratumoral y la biopsia. Los sujetos incluidos en el estudio tienen melanoma no extirpable en las etapas III o IV el cual tiene al menos 0.5 cm en diámetro, cualquier grosor de tumor, cualquier número de implicación de nodo linfático, metástasis en tránsito o metástasis distantes.

[0301] Se entiende que las modalidades y ejemplificaciones descritas previamente no tienen la intención de ser limitantes de ninguna manera con respecto al alcance de la divulgación y que las reivindicaciones presentadas aquí pretenden abarcar todas las modalidades y ejemplificaciones, se hayan presentado en la presente de manera explícita o no.

[0302] Todas las patentes y publicaciones citadas en la presente se incorporan completamente por referencia en su.

83

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Las formas IV, V, VI, VII, VIII o IX o una mezcla de los mismos de N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico cristalina que, donde:

La forma IV se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 6.83, 10.31, 11.30, 12.18, 12.98, 13.69, 15.11, 16.23, 17.60, 17.99, 20.70, 21.15, 21.68, 22.71, 23.79, y 24.86 grados 2Θ;

La forma V se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 9.38, 12.22, 13.18, 14.98, 17.32, 18.40, 22.41, 23.40, 23.55, 24.63, 24.79, 25.61, 28.02, y 31.77 grados 2Θ;

La forma VI se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 9.38, 12.23, 13.25, 17.48, 18.41, y 22.41 grados 2Θ;

La forma VII se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 8.18, 9.71, 13.30, 16.22, 17.73, 20.98, 21.20, 22.76, 24.68, 26.72, y 29.39 grados 2Θ;

La forma VIII se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 10.05, 10.77, 14.06, 16.76, 18.11, 18.32, 18.43, 20.89, 21.71, 21.87, 24.07, 24.90, y 28.71 grados 2Θ; y

La forma IX se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 7.06, 15.74, y 18.71 grados 2Θ.

2. El cristal de N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico que comprende la mezcla de la forma III y la forma IV, donde:

La forma III se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos de 8.14, 8.52, 9.62, 11.02, 11.90, 12.16, 14.02, 14.62, 17.00, 17.88, 18.56, 19.02, 19.24, 20.51, 20.93, 22.19, 22.73, 23.22, 24.31, 24.53, 25.91, 26.22, 27.36, 27.73, 28.70, 30.84, 31.52, 32.30, 33.19, y 34.39 grados 2Θ; y

La forma IV se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 6.83, 10.31, 11.30, 12.18, 12.98, 13.69, 15.11, 16.23, 17.60, 17.99, 20.70, 21.15, 21.68, 22.71, 23.79, y 24.86 grados 2Θ.

3. La N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de la reivindicación 1, donde dicha N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico es sustancialmente la forma IV pura.

4. La N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de la reivindicación 3, donde dicha N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico es la forma IV pura.

5. La N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico en forma amorfa.

6. La forma o las formas de N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que tienen una distribución de tamaño de partícula promedio de alrededor de 10 μm o menos.

7. La forma o las formas de N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de acuerdo con la reivindicación 6 que tienen una distribución de tamaño de partícula promedio de alrededor de 1 μm o menos.

8. Una composición que comprende la forma o las formas de N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y uno o más excipientes.

9. La composición de la reivindicación 8, donde dichos uno o más excipientes comprenden acetona o dimetil-sulfóxido.

10. La composición de la reivindicación 8, donde dichos uno o más excipientes comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. La composición de la reivindicación 10, donde dichos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden Miglyol 812, fosfolipon 90G, o succinato de tocoferil polietilenglicol 1000, o una mezcla de los mismos.

12. La composición de la reivindicación 11, donde dicho uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables consisten esencialmente de Miglyol 812, fosfolipon 90G, y succinato de tocoferil polietilenglicol 1000.

13. Un método para hacer una composición, en donde el método comprende mezclar la forma o las formas de N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida

del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un excipiente.

14. Un kit que comprende la composición de la reivindicación 8, en donde la composición comprende de 0.01 a 99% en peso de dicha forma o formas de N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico.

Resumen

La presente divulgación proporciona formas cristalinas polimórficas y formas amorfas de N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Compuesto 1) o N-(1-ter-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico (Compuesto 2). La presente divulgación proporciona además composiciones que comprenden formas cristalinas poilmórficas o amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 y un excipiente, métodos para hacer formas cristalinas polimórficas o formas amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2, y métodos de uso de formas cristalinas polimórficas o amorfas del compuesto 1 o del compuesto 2 para regular la expresión génica en una célula o en un sujeto.

Fig. 1

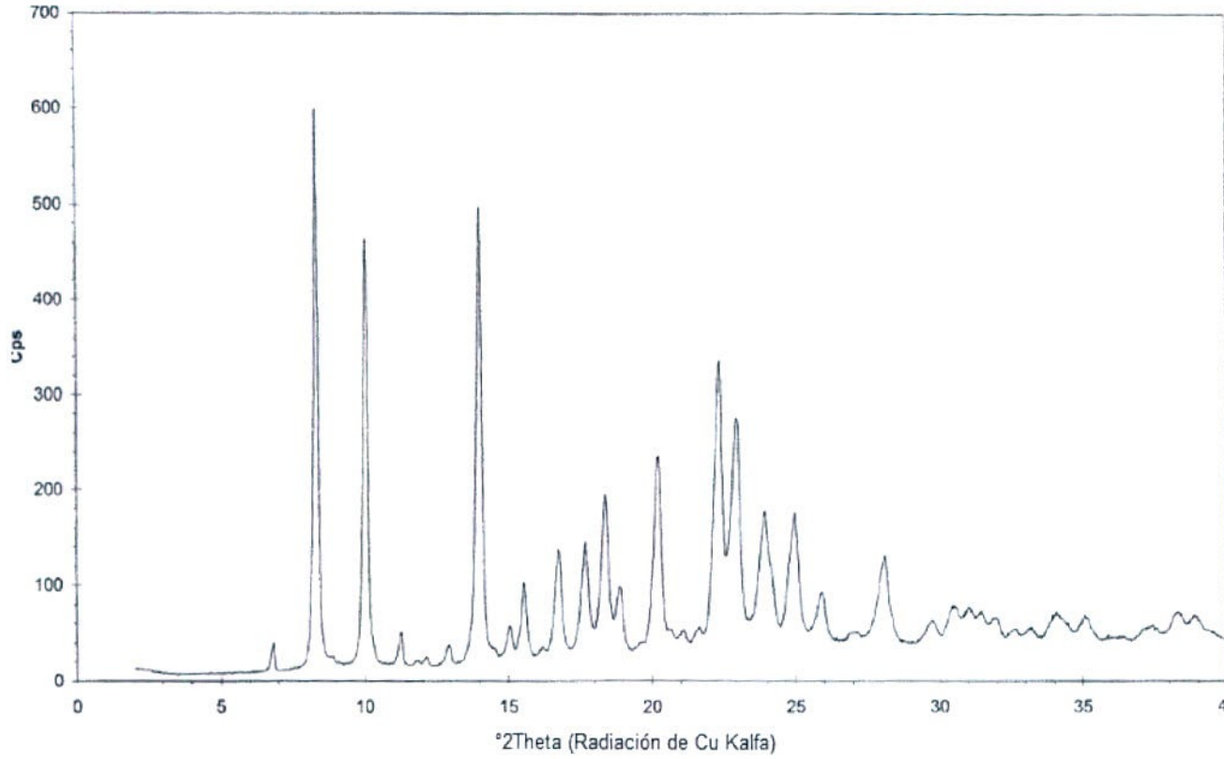

700
600
500
400
300
200
100
0
cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

Fig. 2

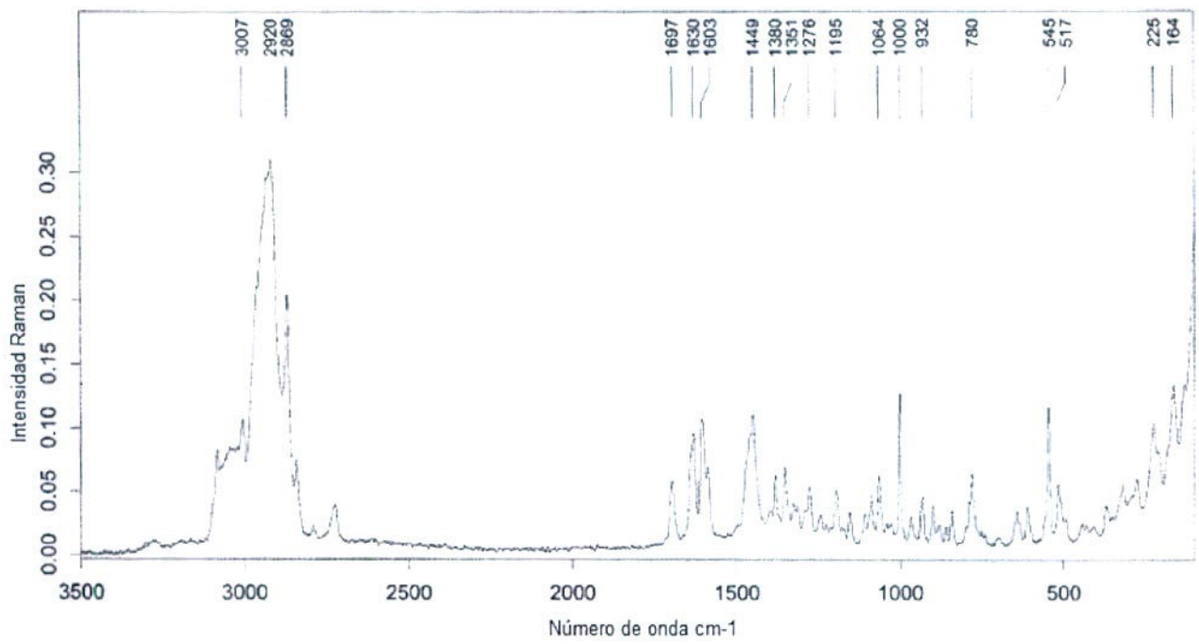

3007
2920
2869
1697
1630
1603
1449
1380
1351
1276
1195
1064
1000
932
780
545
517
225
164
Intensidad Raman
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Fig. 3

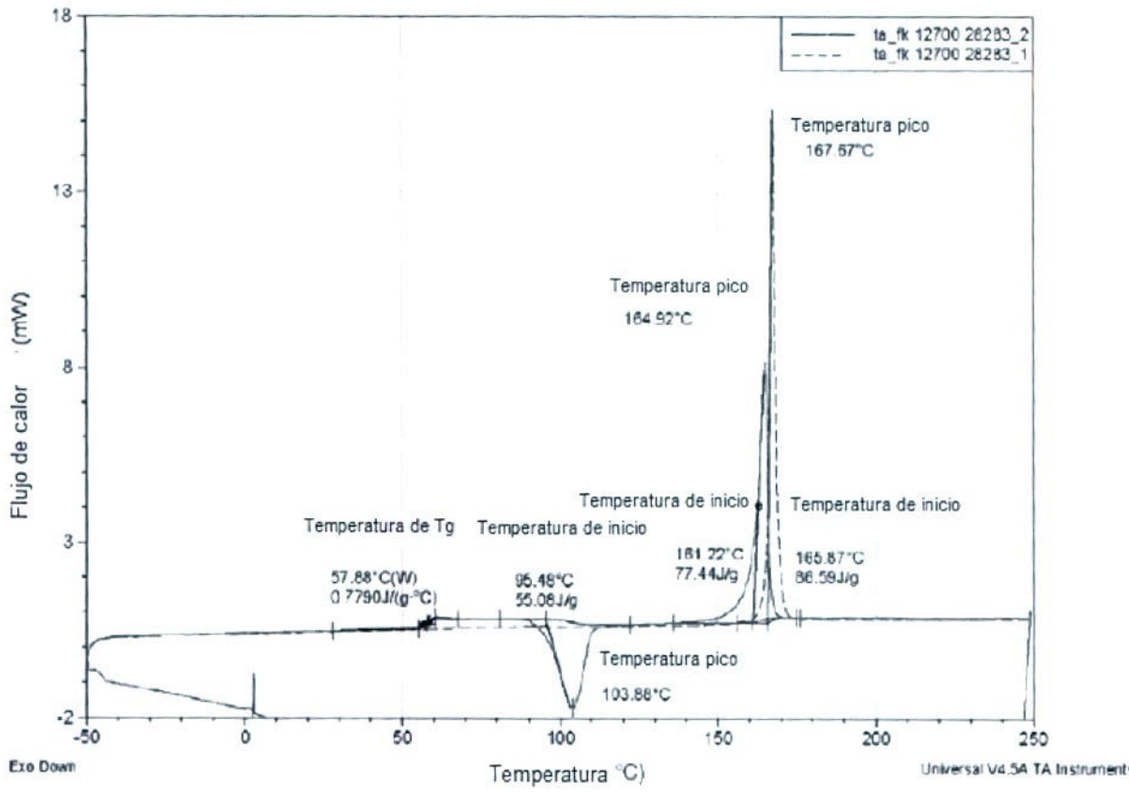

ta_fk 12700 28283_2
ta_fk 12700 28283_1
Temperatura pico
167.57°C
Temperatura pico
164.92°C
Temperatura de inicio
Temperatura de inicio
Temperatura de Tg
Temperatura de inicio
181.22°C
77.44J/g
165.87°C
86.59J/g
57.88°C(W)
0.7790J/(g·°C)
95.48°C
55.06J/g
Temperatura pico
103.88°C
Flujo de calor (mW)
Temperatura °C)
Exo Down
Universal V4.5A TA Instruments

Fig. 4

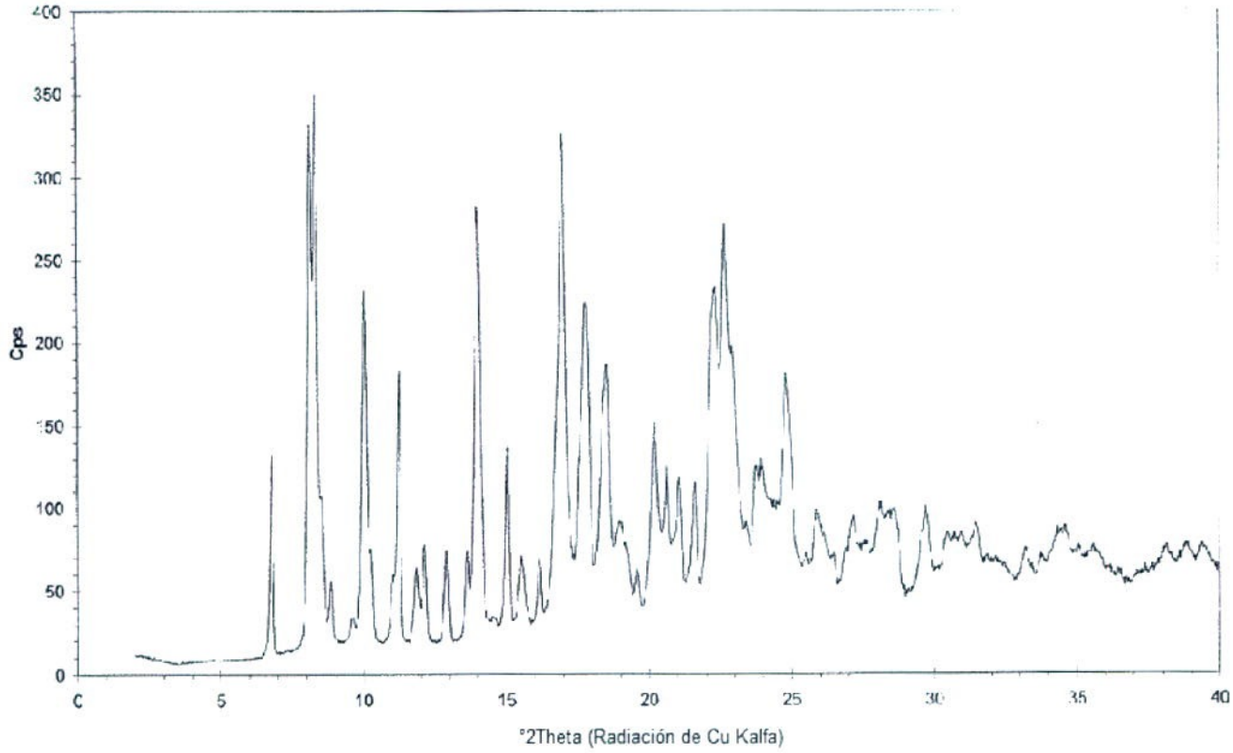

400
350
300
250
200
150
100
50
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

Fig. 5

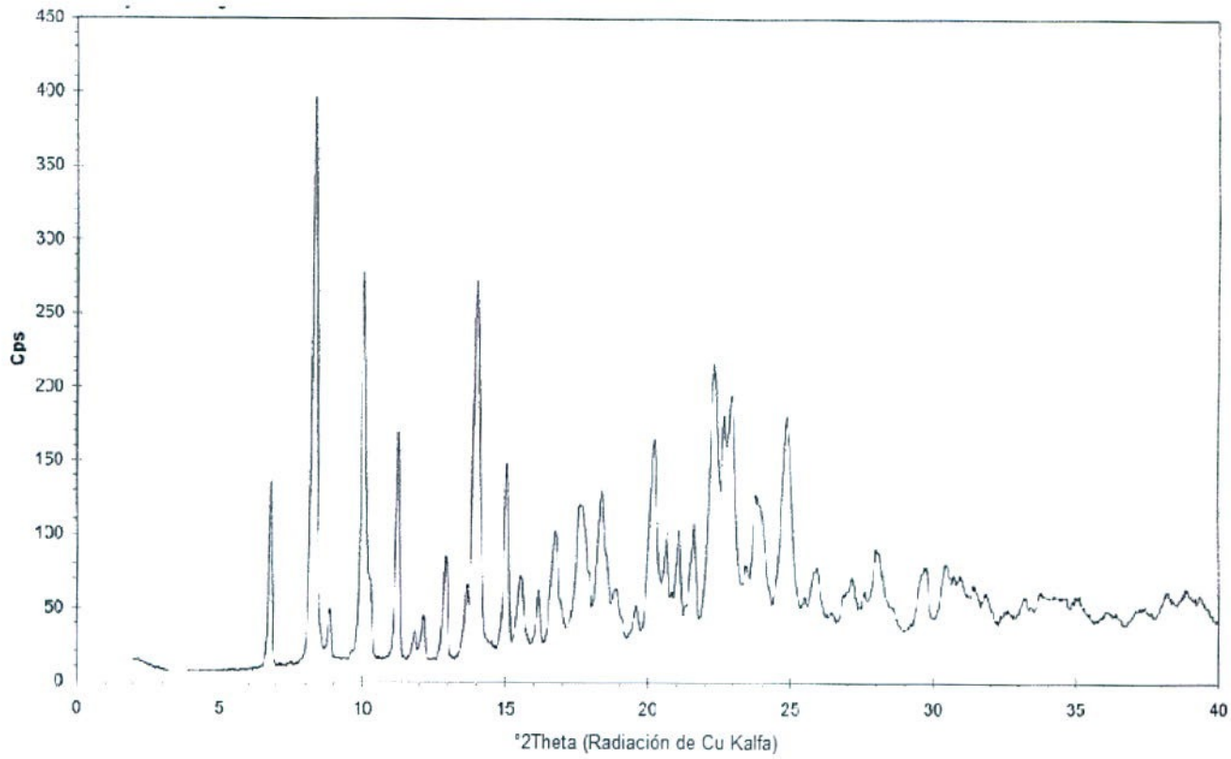
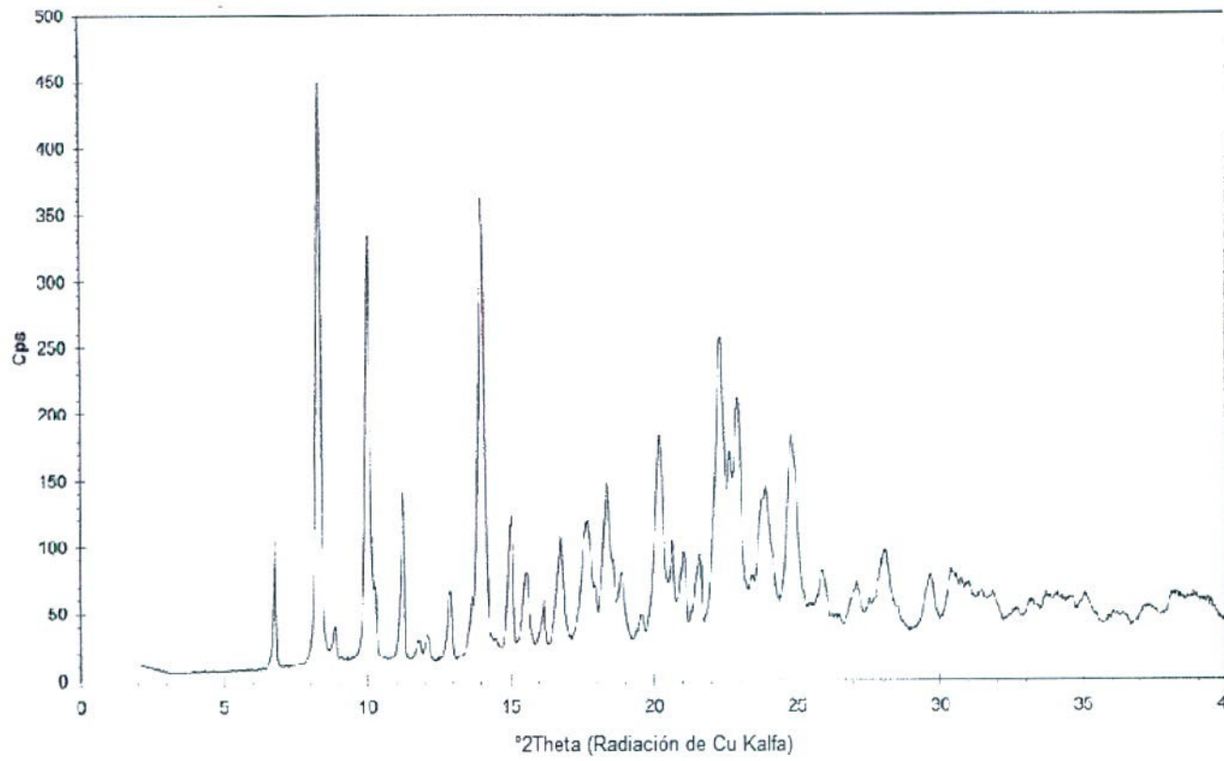

450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

Fig. 6


500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

~~92~~
93

Fig. 7

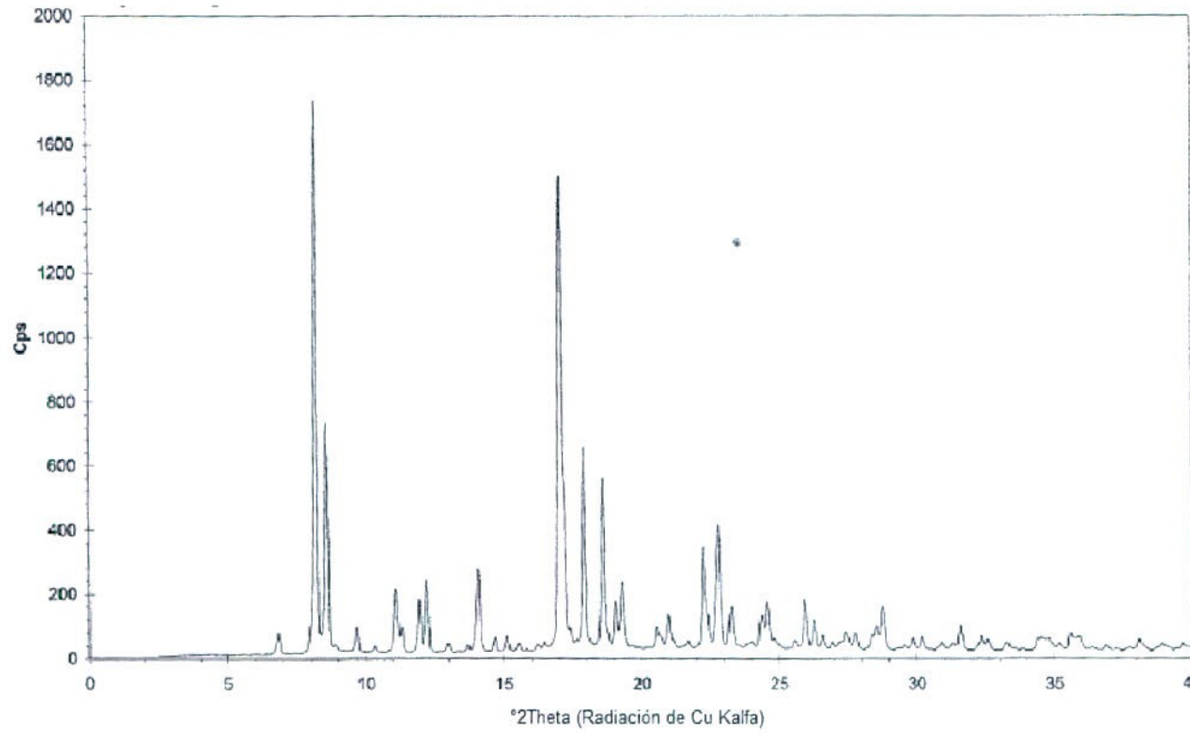

2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

Fig. 8

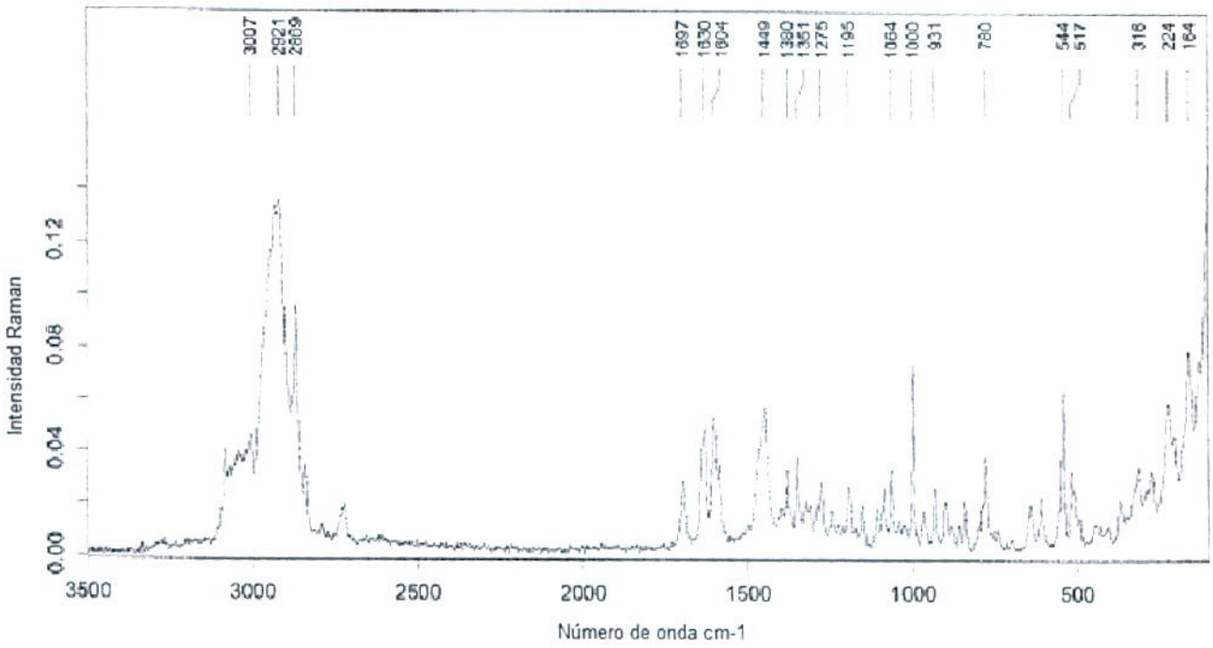

3007
2921
2869
1697
1630
1604
1449
1380
1351
1275
1195
1064
1000
931
780
544
517
316
224
164
Intensidad Raman
0.00
0.04
0.08
0.12
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Fig. 9

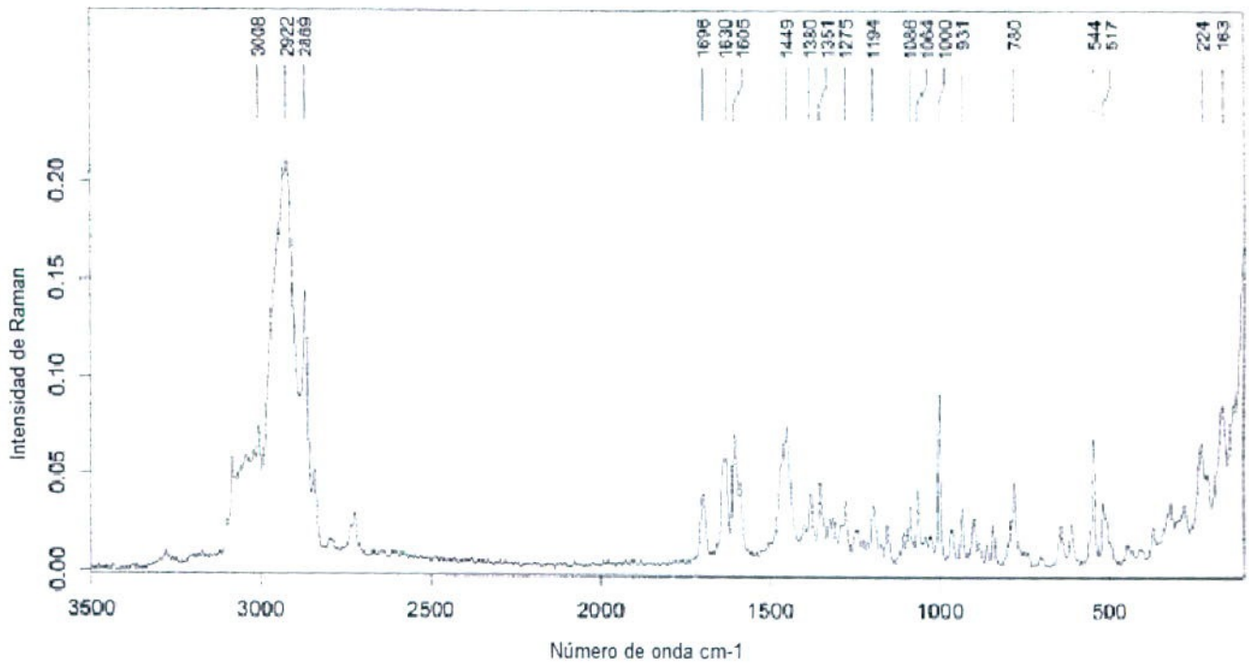
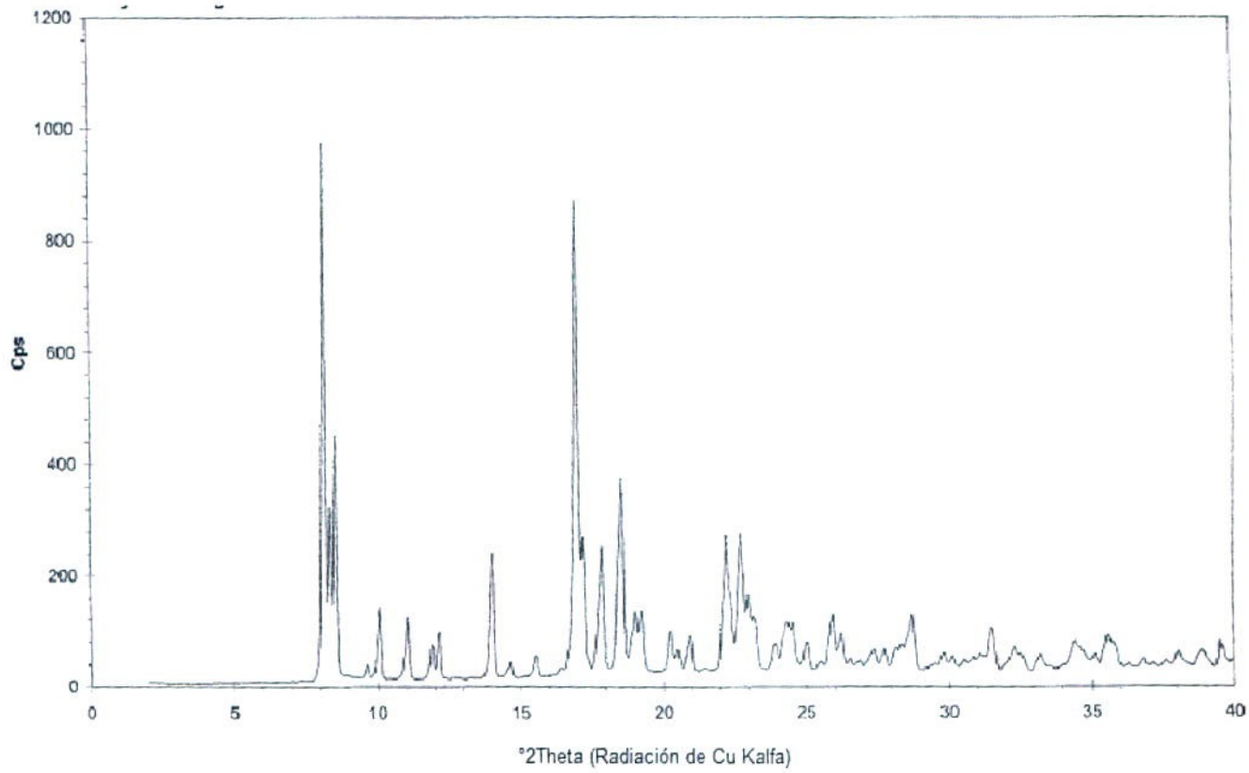

3008
2922
2869
1696
1630
1605
1449
1380
1351
1275
1194
1086
1064
1000
931
780
544
517
224
163
Intensidad de Raman
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Fig. 10


1200
1000
800
600
400
200
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

~~96~~
97

Fig. 11

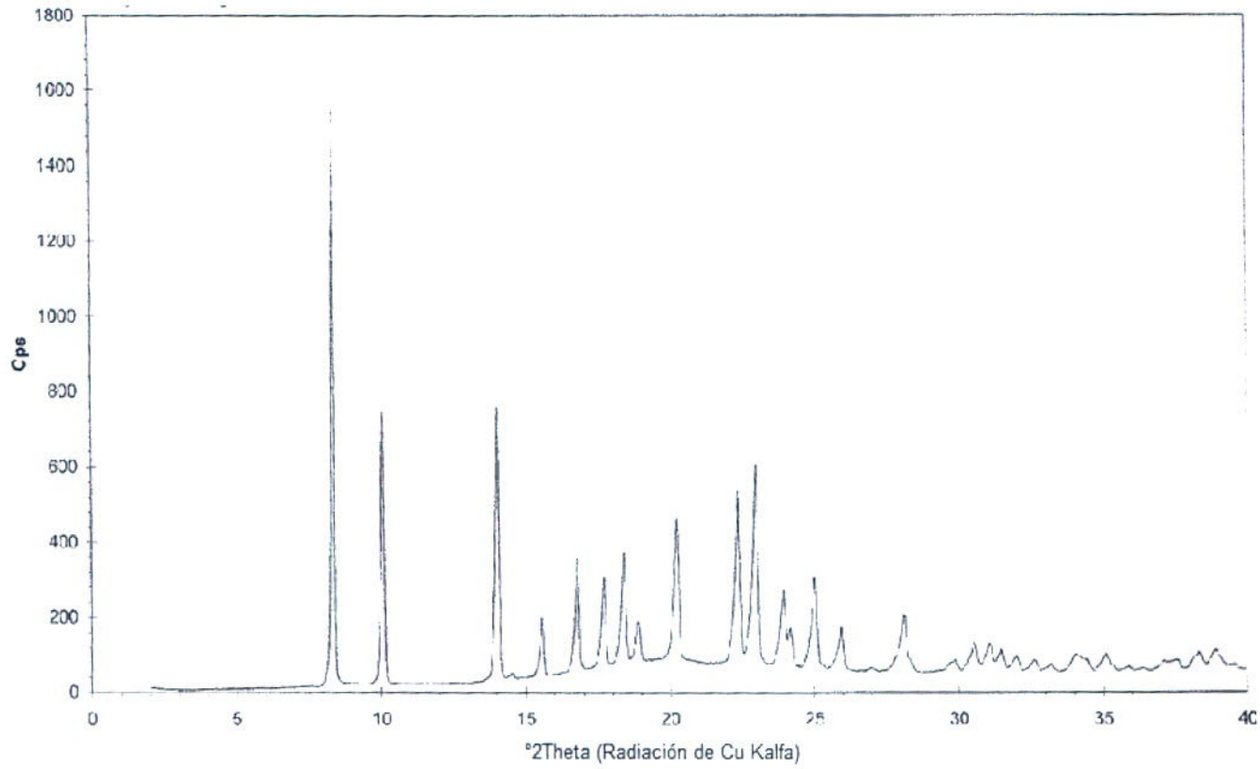

1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

Fig. 12

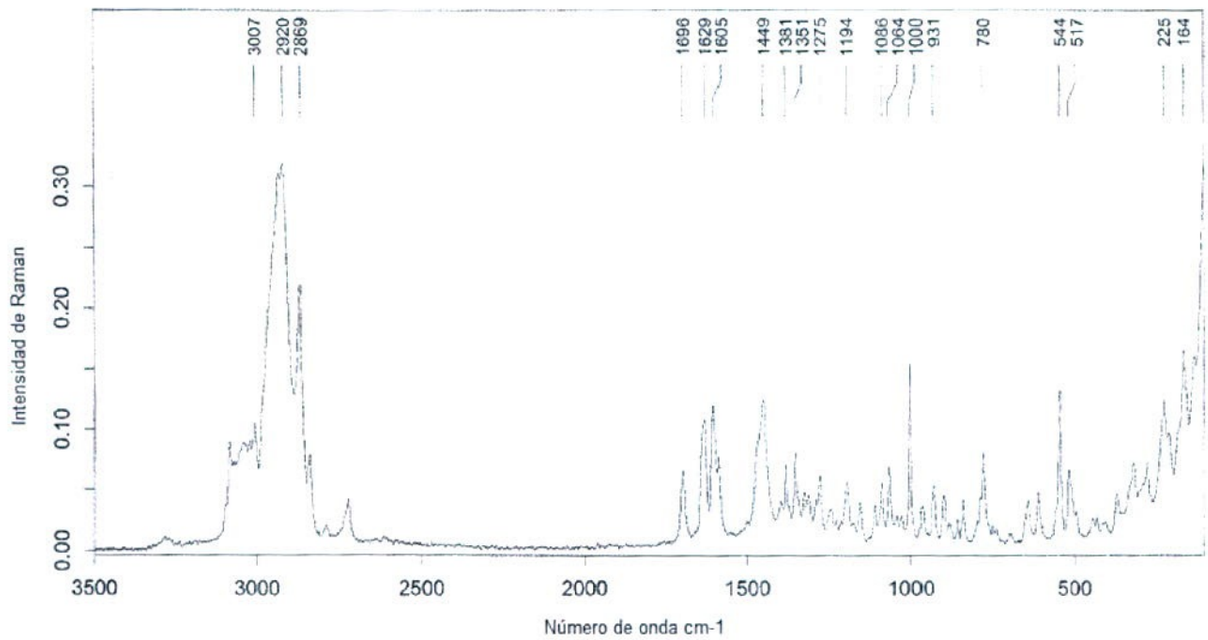
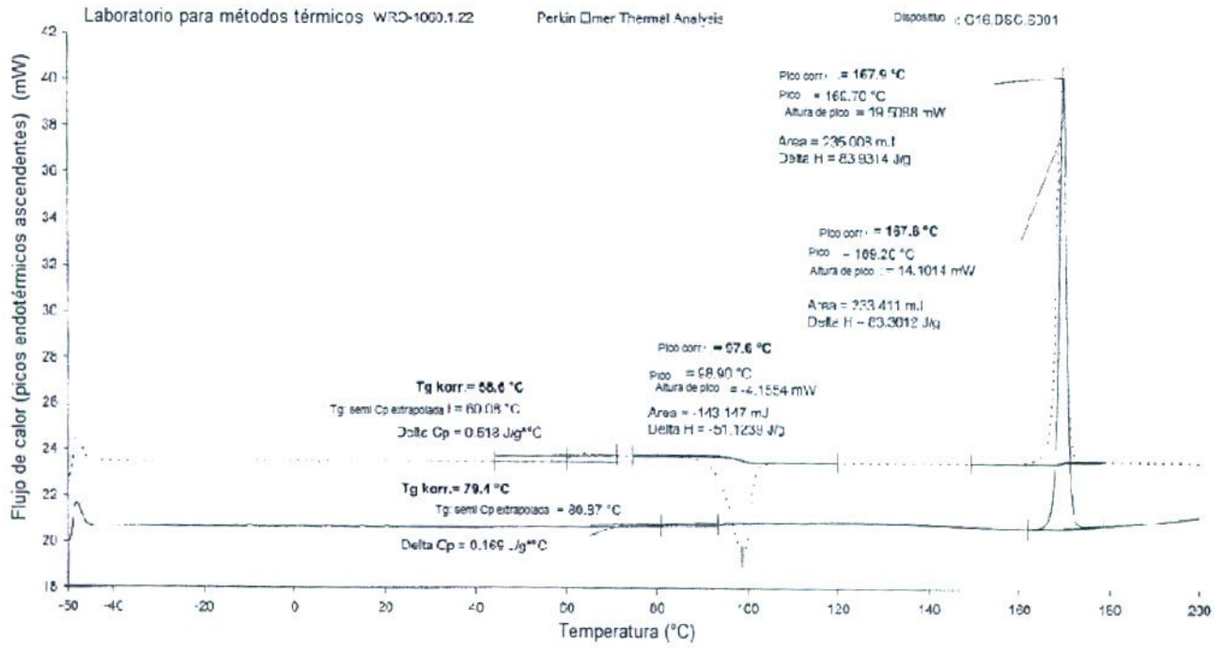

3007
2920
2869
1696
1629
1605
1449
1381
1351
1275
1194
1086
1064
1000
931
780
544
517
225
164
Intensidad de Raman
0.00
0.10
0.20
0.30
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Fig. 13


Laboratorio para métodos térmicos WRD-1000.1.22
Perkin Elmer Thermal Analysis
Dispositivo : C16.DSC.S001
Flujo de calor (picos endotérmicos ascendentes) (mW)
Temperatura (°C)
Pico corr. = 167.9 °C
Pico = 166.70 °C
Altura de pico = 19.5088 mW
Area = 235.008 mJ
Delta H = 83.9314 J/g
Pico corr. = 157.6 °C
Pico = 169.20 °C
Altura de pico = 14.1014 mW
Area = 233.411 mJ
Delta H = 83.3012 J/g
Pico corr. = 97.6 °C
Pico = 98.90 °C
Altura de pico = -4.1554 mW
Area = -143.147 mJ
Delta H = -51.1239 J/g
Tg korr.= 58.6 °C
Tg semi Cp extrapolada = 60.08 °C
Delta Cp = 0.618 J/g*°C
Tg korr.= 79.1 °C
Tg semi Cp extrapolada = 80.97 °C
Delta Cp = 0.169 J/g*°C

100
-99

Fig. 14

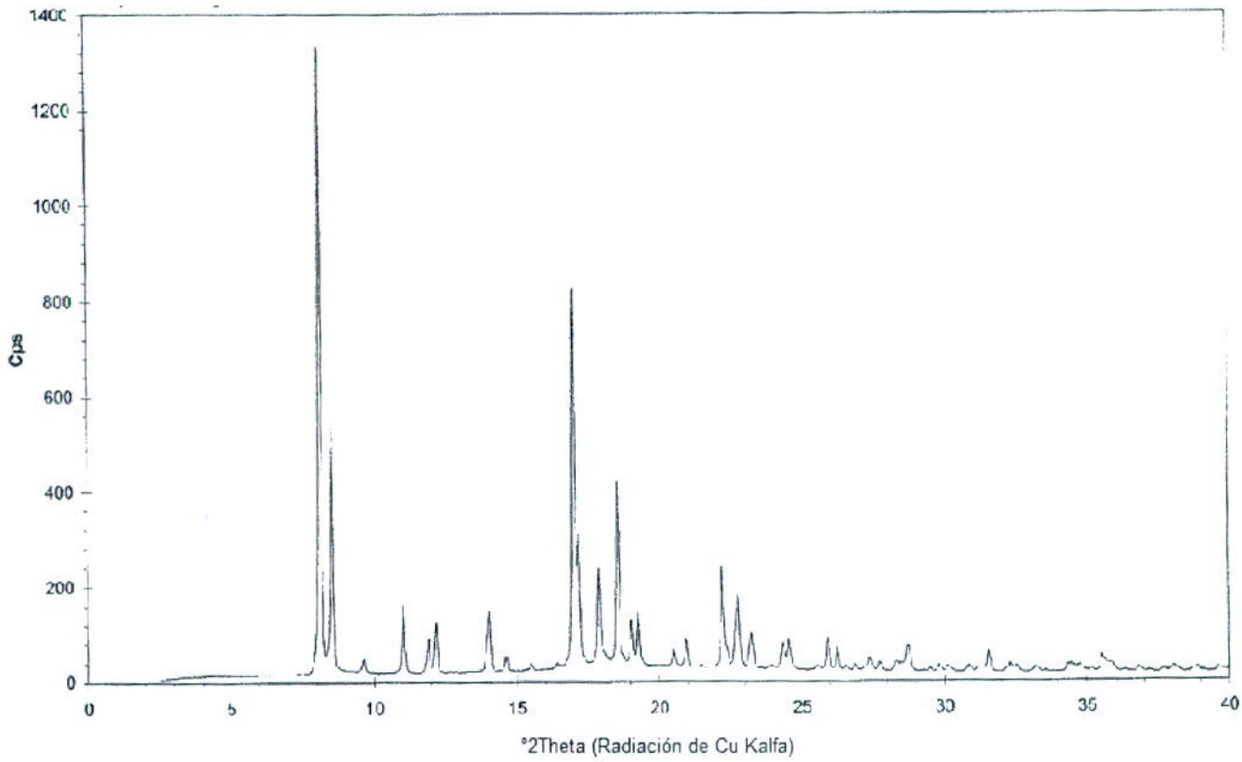
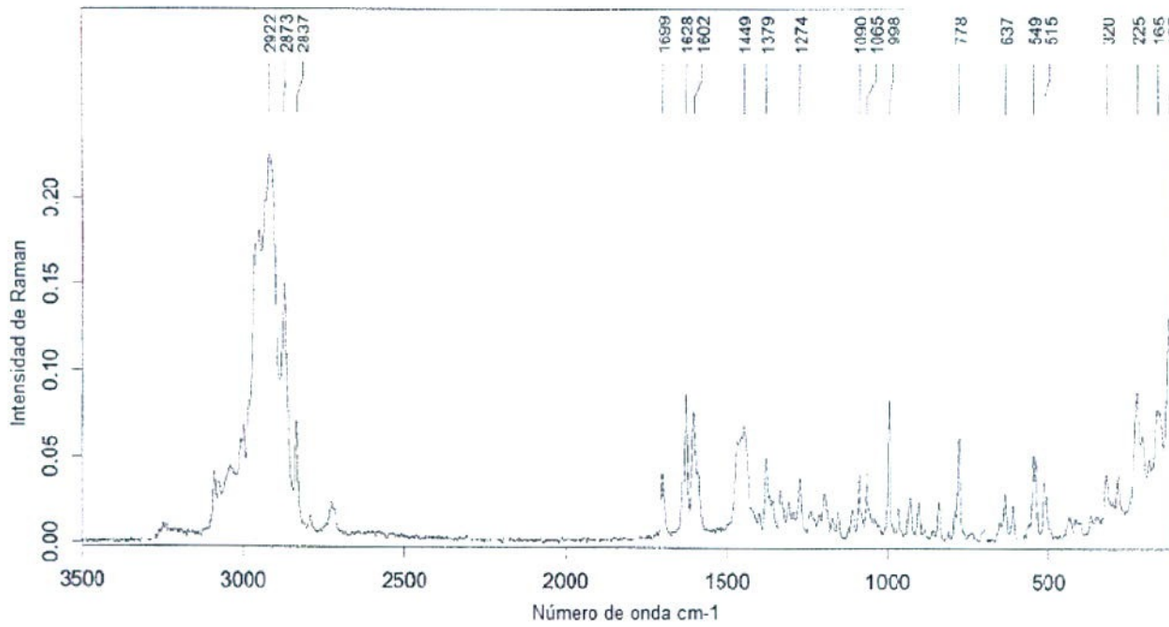

1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

Fig. 15


2922
2873
2837
1699
1628
1602
1449
1379
1274
1090
1065
998
778
637
549
515
320
225
165
127
Intensidad de Raman
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

~~101~~
102

Fig. 16

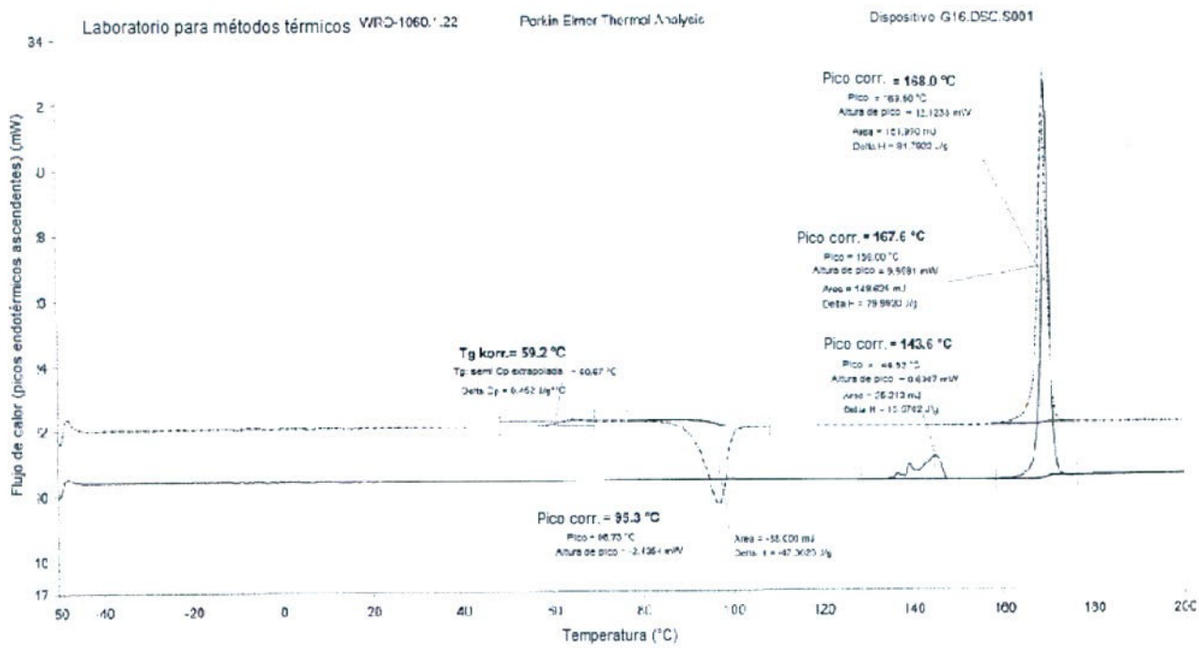
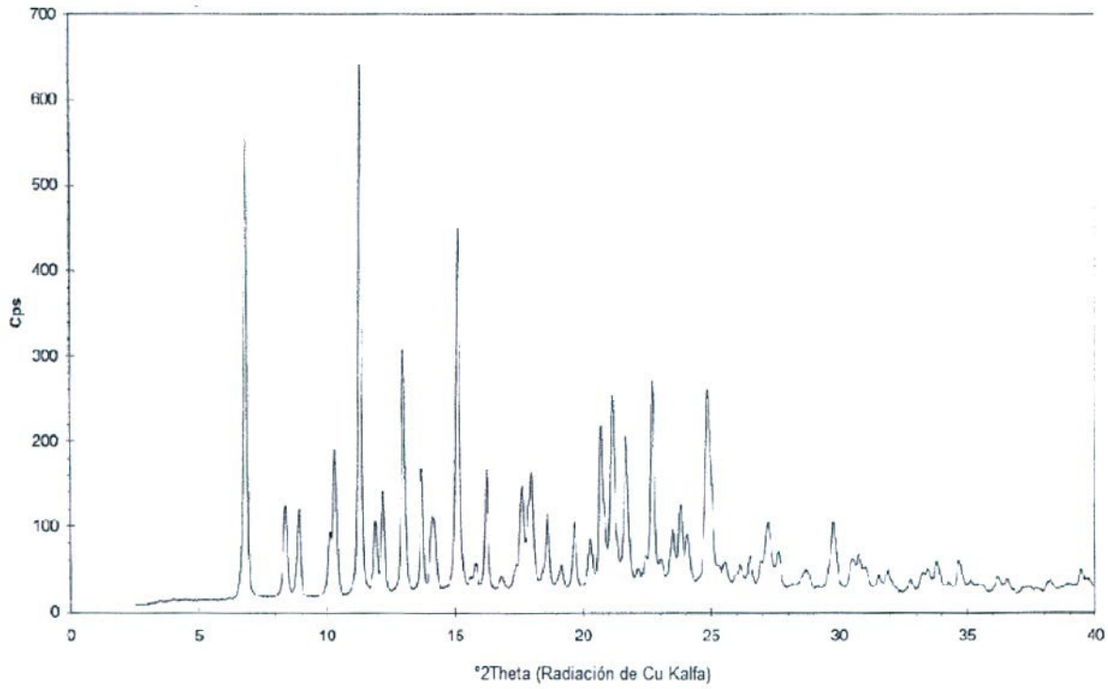


Fig. 17


700
600
500
400
300
200
100
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

~~103~~
104

Fig. 18

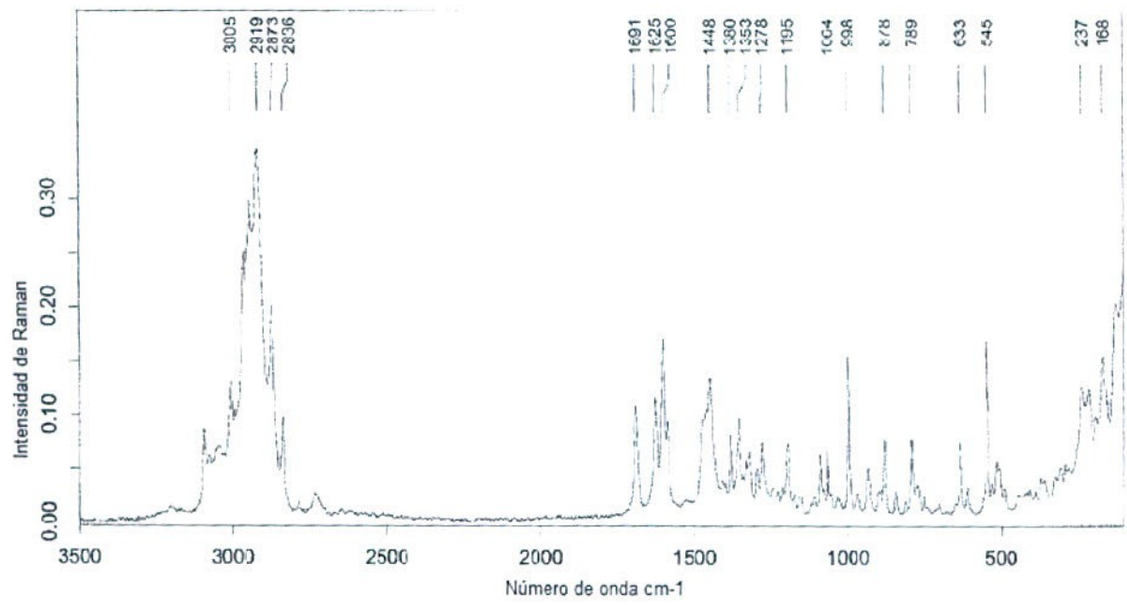


Fig. 19

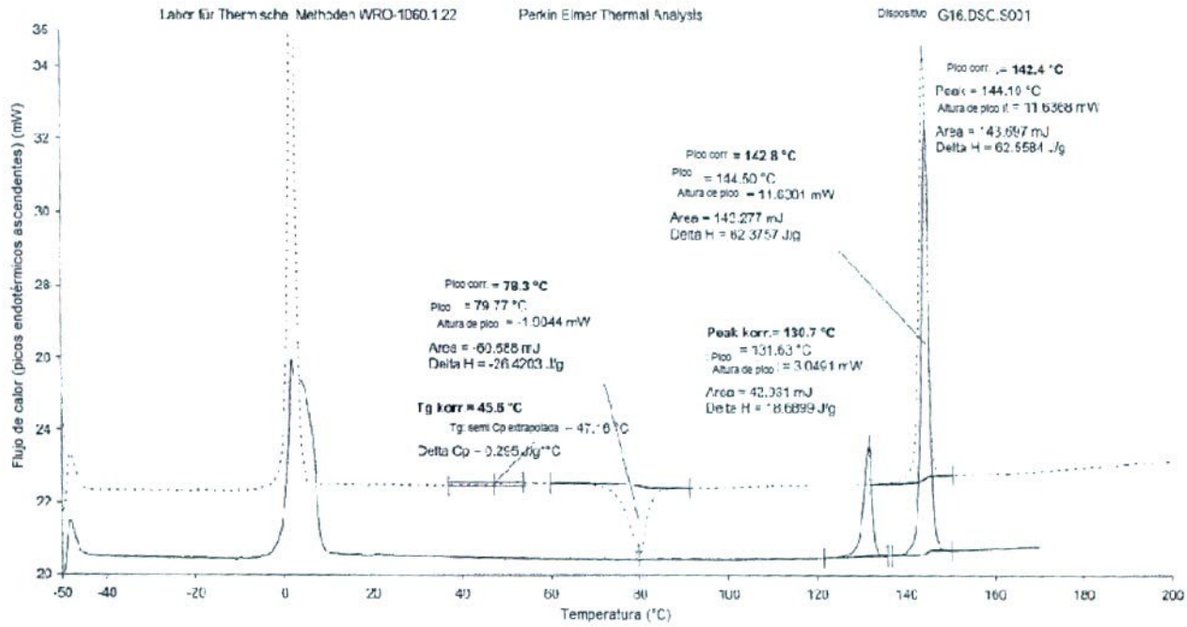
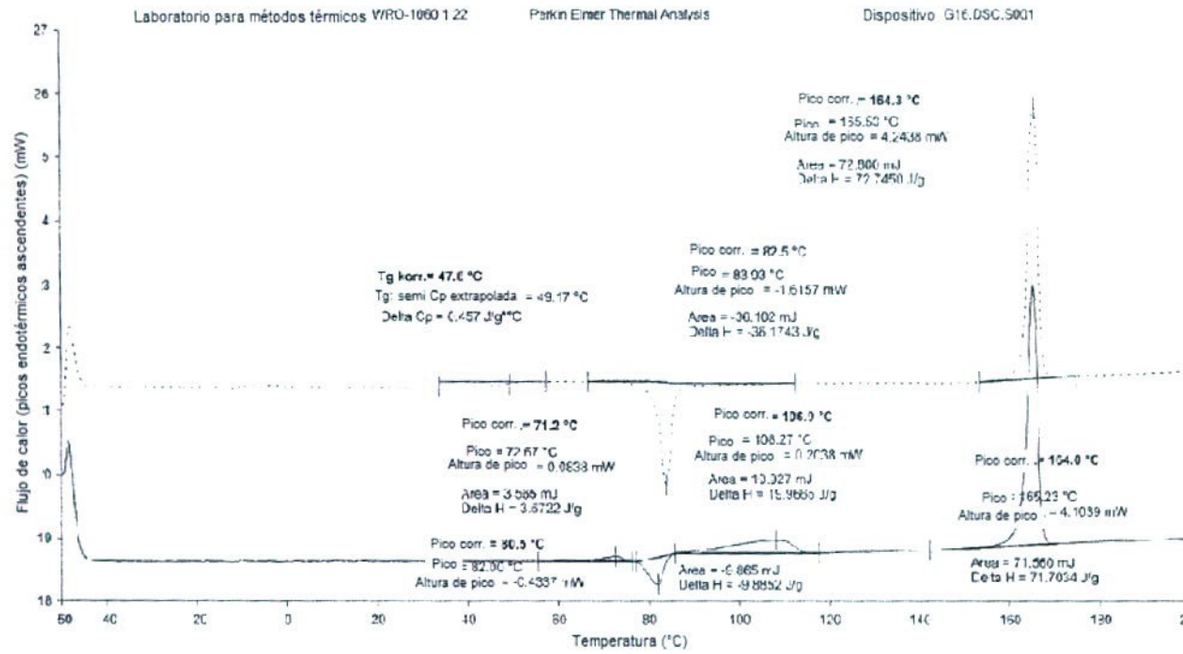

Labor für Thermische Methoden WRO-1060.1.22
Perkin Elmer Thermal Analysis
Dispositivo G16.DSC.S001
Pico corr. = 142.4 °C
Pico = 144.10 °C
Altura de pico = 11.6368 mW
Area = 43.697 mJ
Delta H = 62.5584 J/g
Pico corr. = 142.8 °C
Pico = 144.50 °C
Altura de pico = 11.6301 mW
Area = 142.277 mJ
Delta H = 62.3757 J/g
Pico corr. = 78.3 °C
Pico = 79.77 °C
Altura de pico = -1.0044 mW
Area = -60.588 mJ
Delta H = -26.4203 J/g
Peak korr.= 130.7 °C
Pico = 131.63 °C
Altura de pico = 3.0491 mW
Area = 42.331 mJ
Delta H = 18.6899 J/g
Tg korr = 45.5 °C
Tg: semi Cp extrapolada = 47.
Delta Cp = 0.295 J/g*°C
Flujo de calor (picos endotérmicos ascendentes) (mW)
Temperatura (°C)

Fig. 20


Laboratorio para métodos térmicos WRO-1060 1.22
Perkin Elmer Thermal Analysis
Dispositivo G16.DSC.S001
Pico corr. = 164.3 °C
Pico = 155.52 °C
Altura de pico = 4.2438 mW
Area = 72.800 mJ
Delta H = 72.7450 J/g
Tg korr.= 47.6 °C
Tg: semi Cp extrapolada = 49.17 °C
Delta Cp = 0.457 J/g*°C
Pico corr. = 82.5 °C
Pico = 83.03 °C
Altura de pico = -1.6157 mW
Area = -36.102 mJ
Delta H = -36.1743 J/g
Pico corr. = 71.2 °C
Pico = 72.67 °C
Altura de pico = 0.0833 mW
Area = 3.566 mJ
Delta H = 3.5722 J/g
Pico corr. = 106.0 °C
Pico = 108.27 °C
Altura de pico = 0.2038 mW
Area = 10.227 mJ
Delta H = 15.9666 J/g
Pico corr. = 164.0 °C
Pico = 165.23 °C
Altura de pico = 4.1039 mW
Area = 71.560 mJ
Delta H = 71.7034 J/g
Pico corr. = 80.9 °C
Pico = 82.00 °C
Altura de pico = -0.4337 mW
Area = -9.865 mJ
Delta H = -9.8852 J/g
Flujo de calor (picos endotérmicos ascendentes) (mW)
Temperatura (°C)

~~106~~
107

Fig. 21

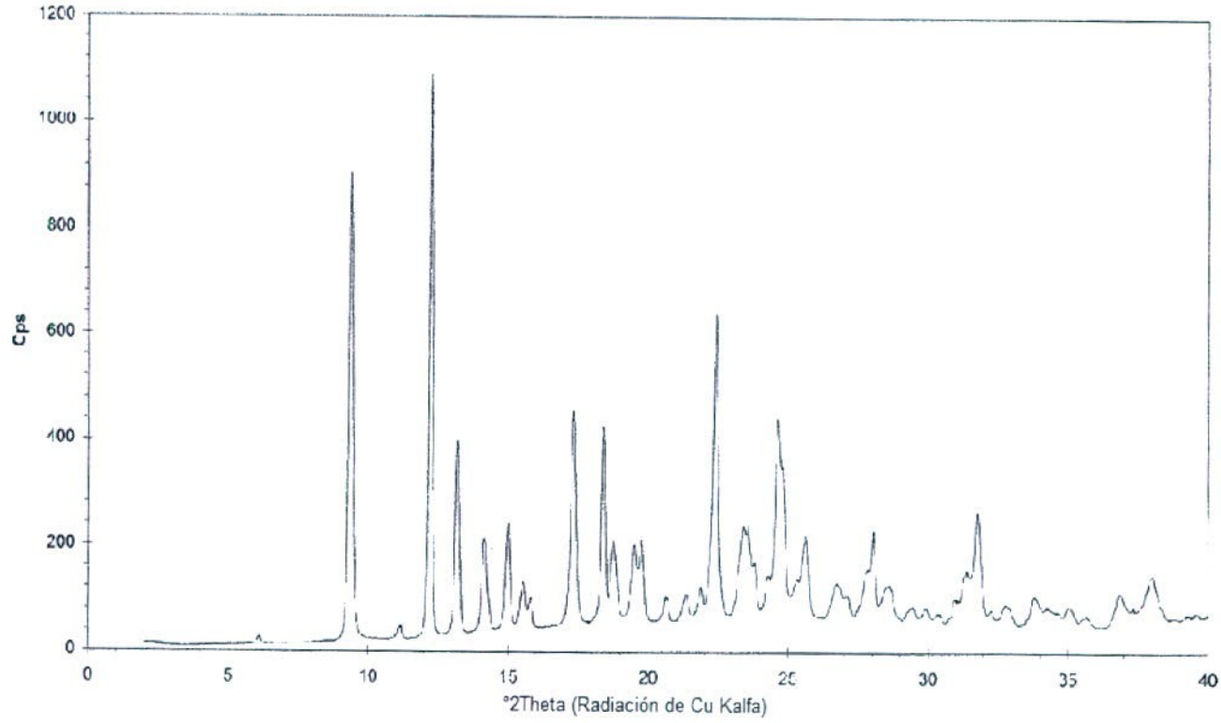


Fig. 22

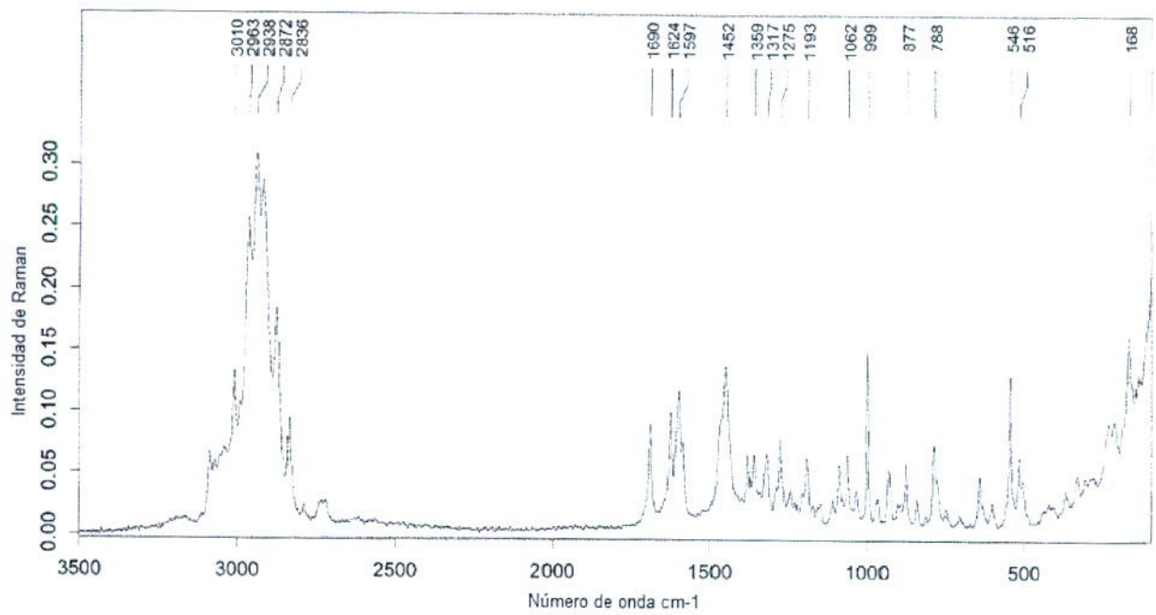


Fig. 23

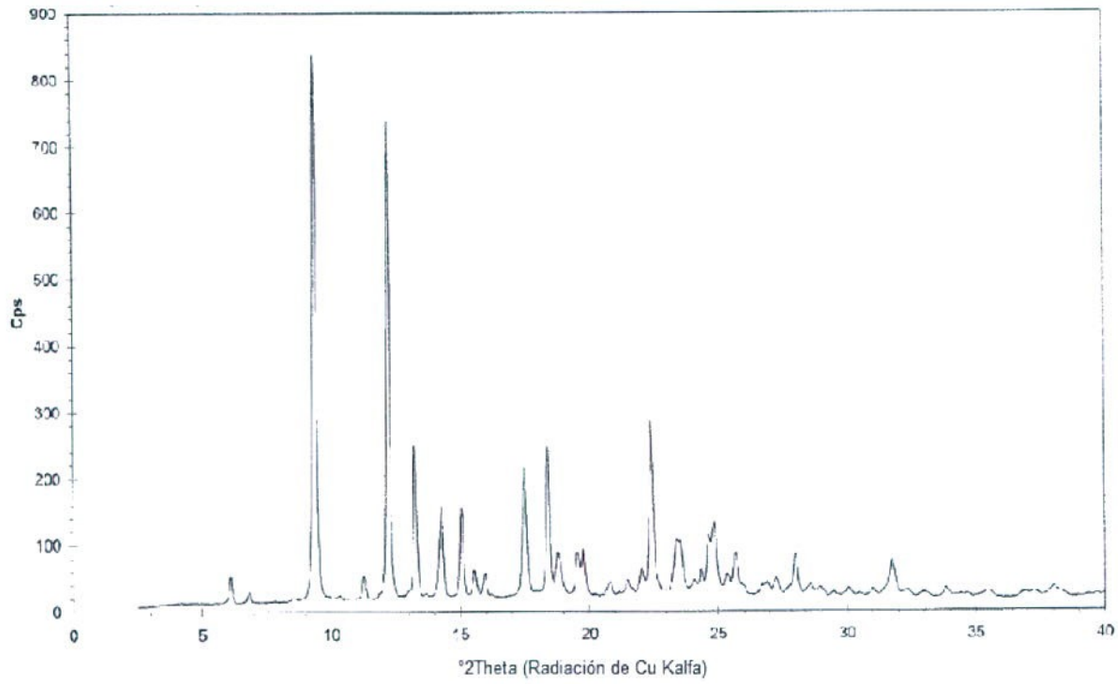

900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

Fig. 24

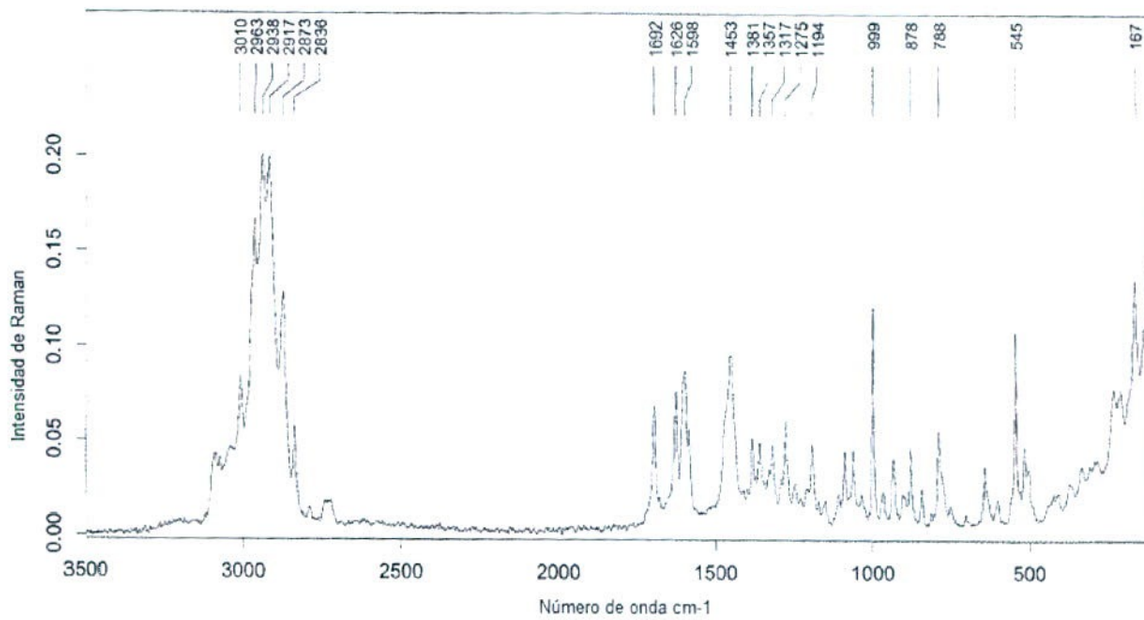
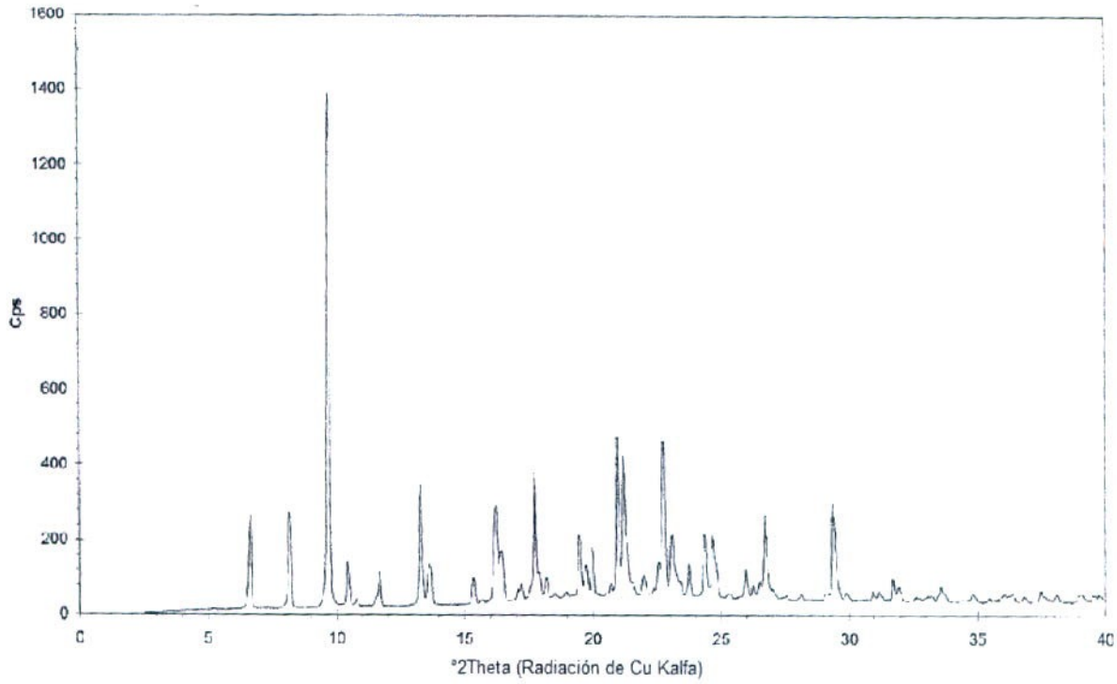

3010
2963
2938
2917
2873
2836
1692
1626
1598
1453
1381
1357
1317
1275
1194
999
878
788
545
167
Intensidad de Raman
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

Fig. 25


1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

~~110~~
~~111~~

Fig. 26

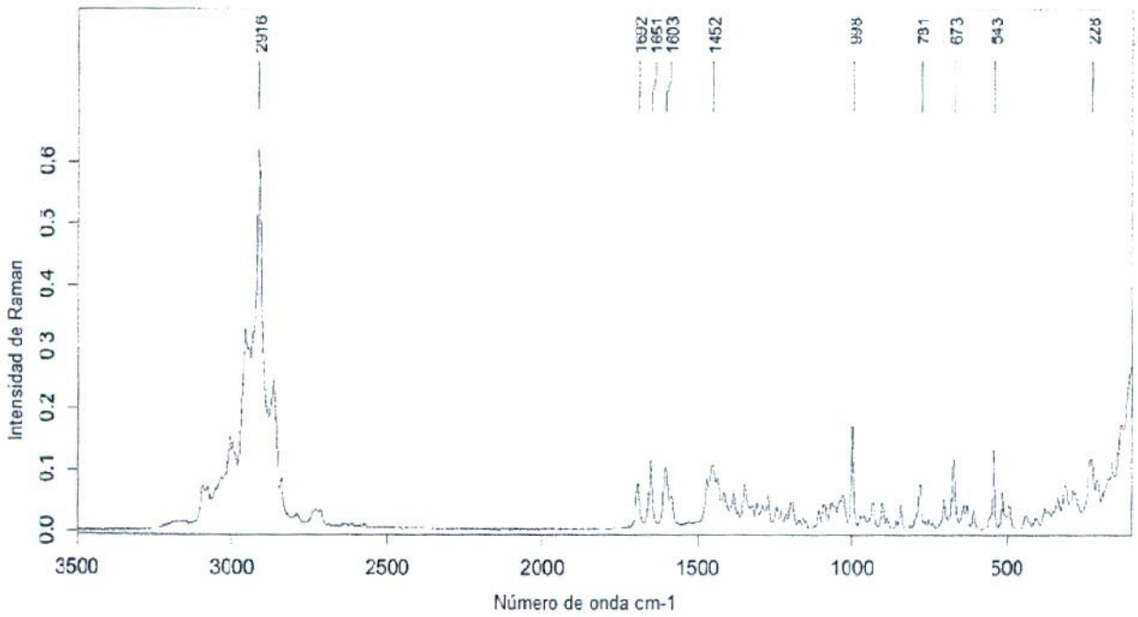


Fig. 27

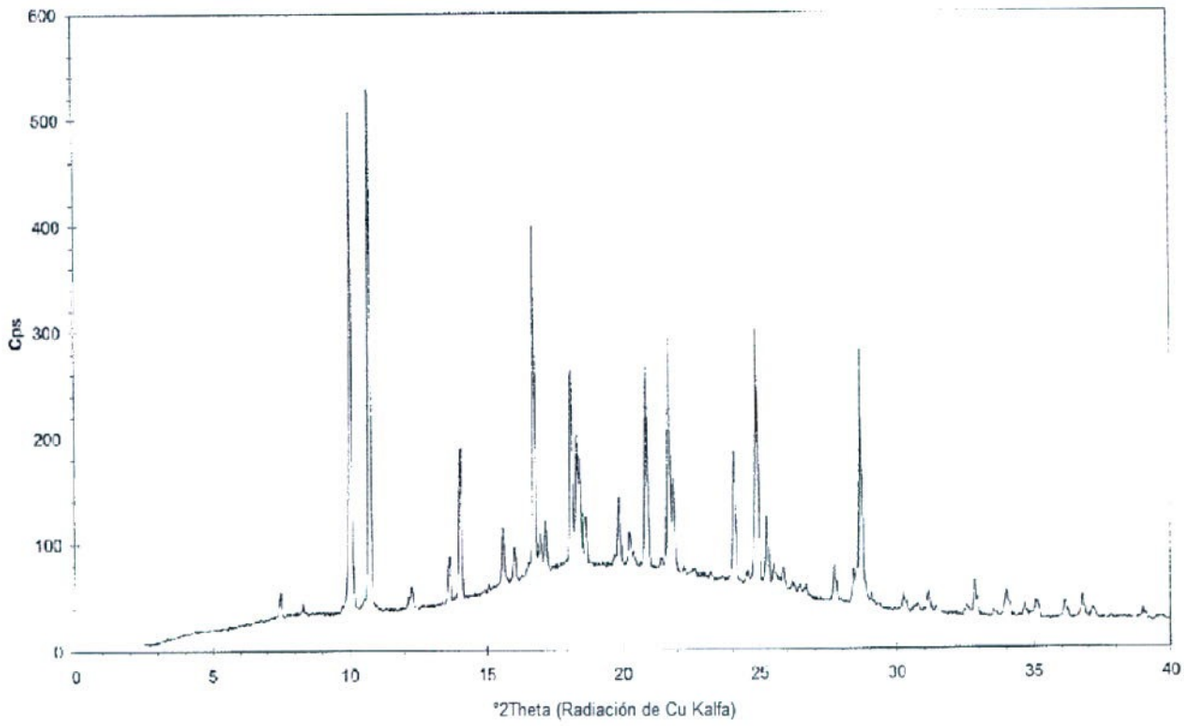
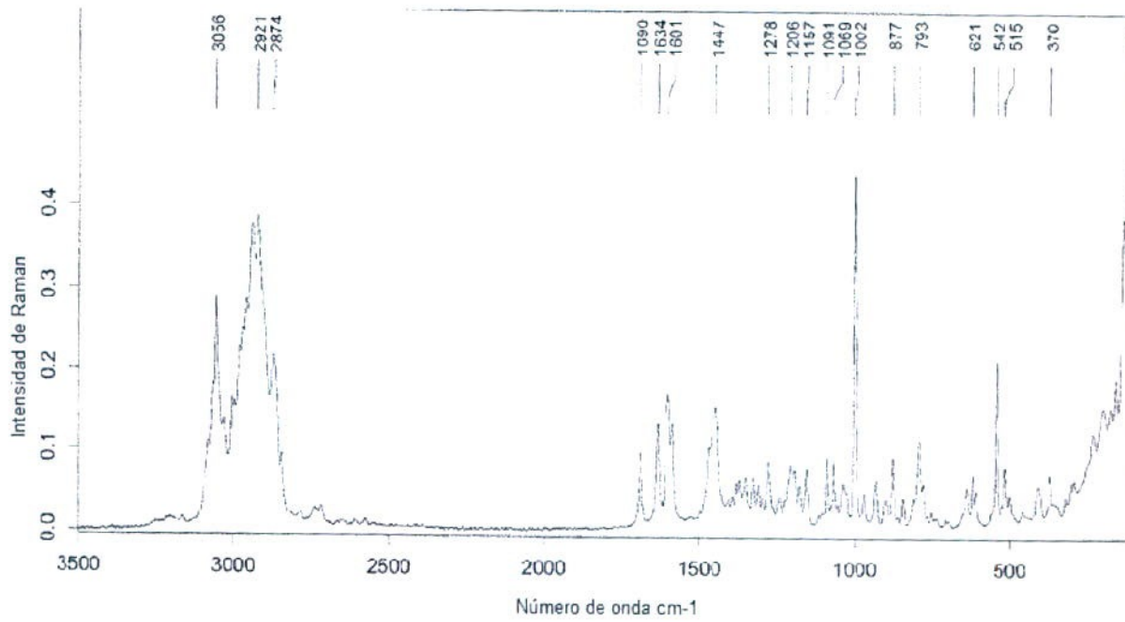
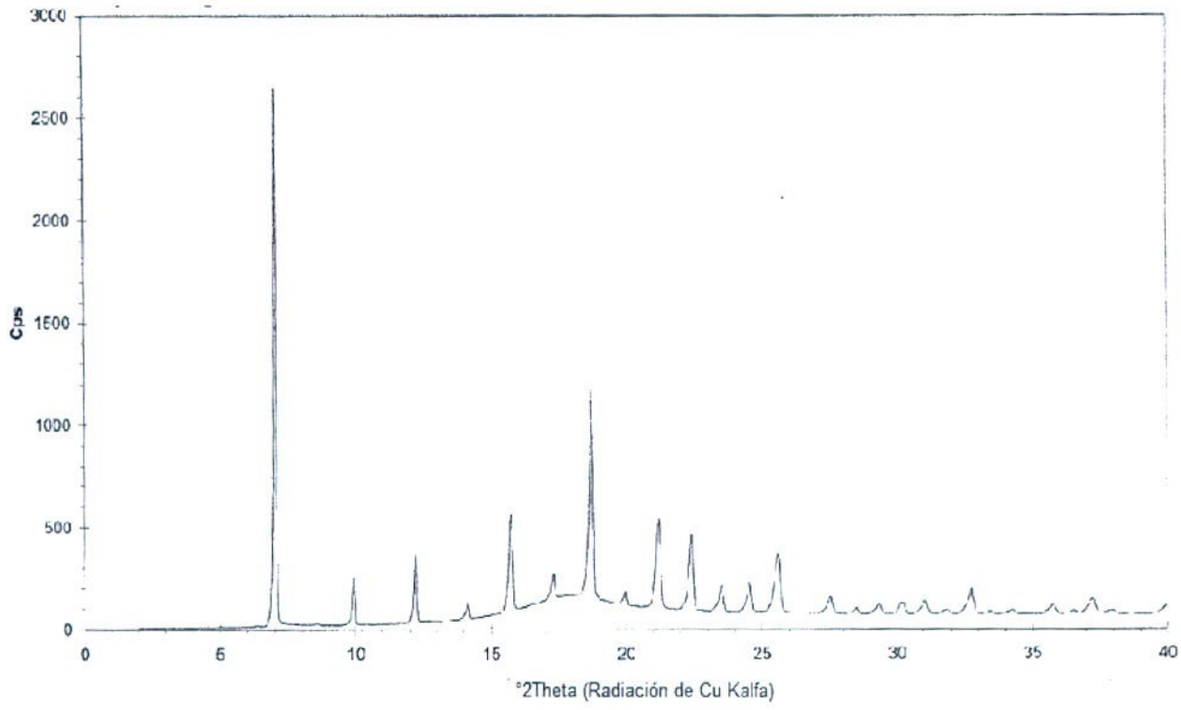

600
500
400
300
200
100
0
Cps
0
5
10
15
20
25
30
35
40
°2Theta (Radiación de Cu Kalfa)

Fig. 28


3056
2921
2874
1090
1634
1601
1447
1278
1206
1157
1041
1069
1002
877
793
621
542
515
370
105
Intensidad de Raman
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda cm-1

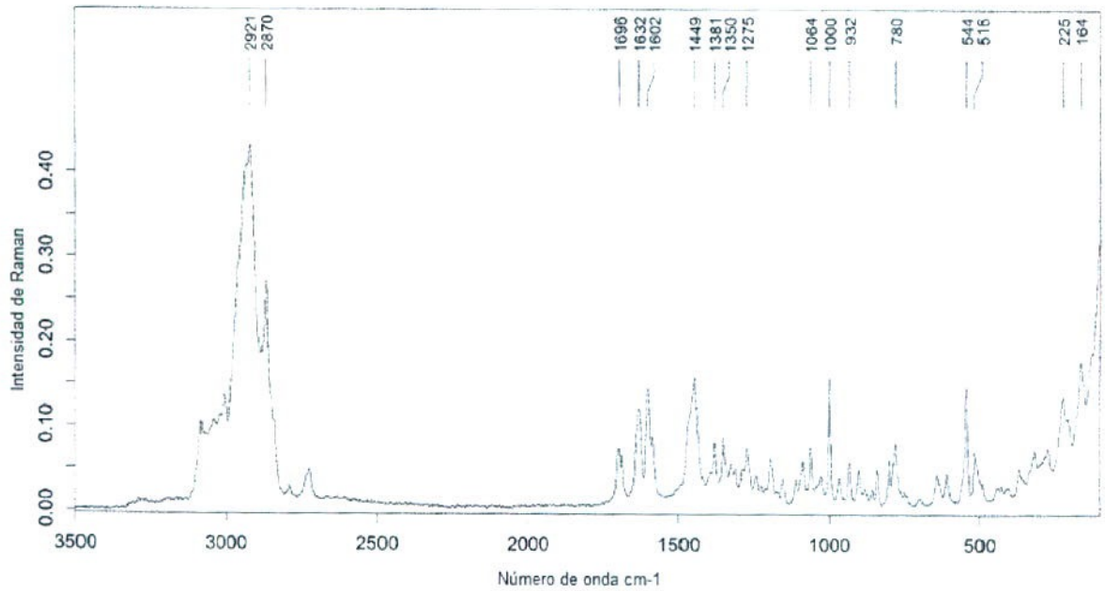
~~113~~
114

Fig. 29



~~114~~
115

Fig. 30



~~115~~
116

Fig. 31

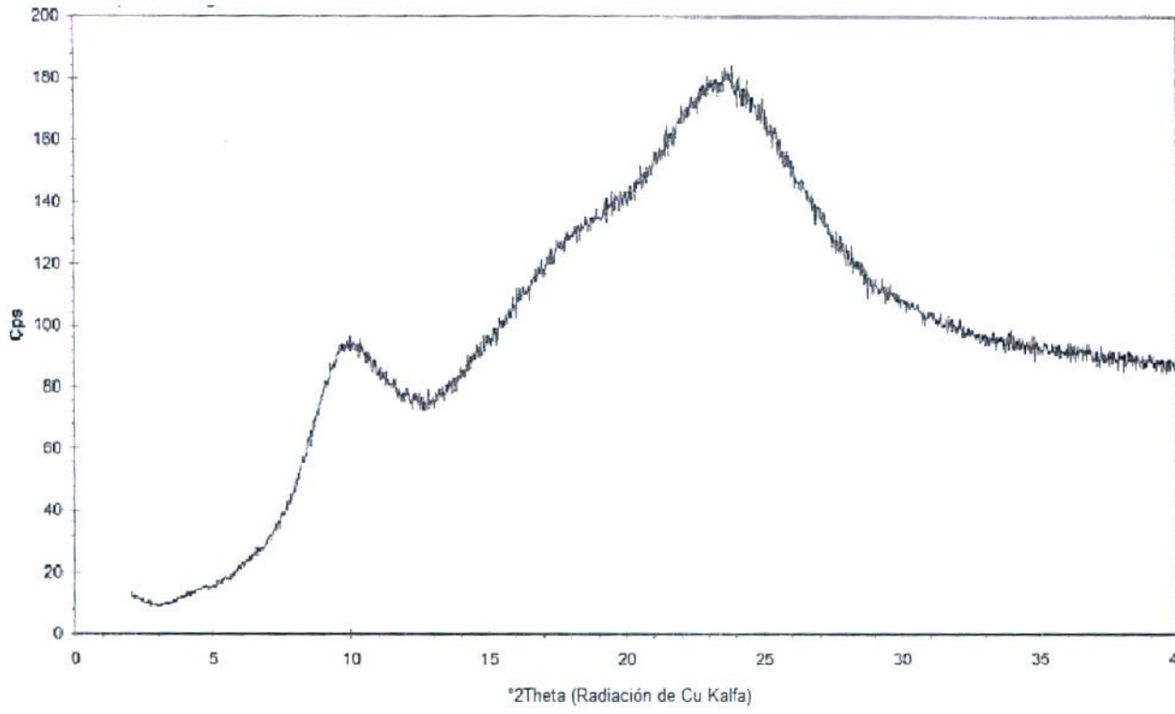
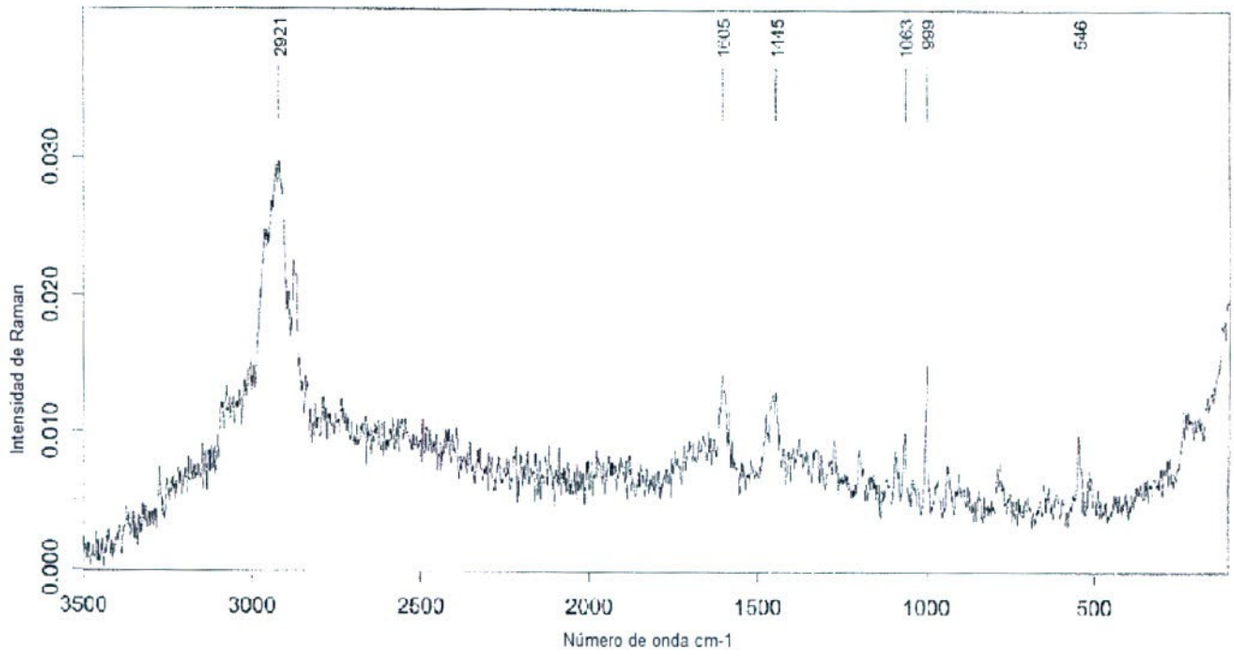


Fig. 32



CPT\CPT\ID-413835\WPC20991

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

118
117

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

INTREXON CORPORATION

domiciliado (s) en/of 1750 Kraft Drive, Suite 1400, Blacksburg, Virginia 24060, Estados Unidos de América.

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante para presentar y tramitar en Colombia la fase nacional de la solicitud internacional de patente N° **PCT/US2012/054141**, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for the filing and prosecution in Colombia of the national phase of international patent application N° **PCT/US2012/054141** with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third

© CAVELIER ABOGADOS
WPC20991 ID-261852

como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

118
119

Dado y firmado hoy/Given and signed this 4/2/2014

En/in Germantown, MD USA.

Por/by Darryl L. Webster

Senior Vice President, IP

Firma/Signature

© CAVELIER ABOGADOS
WPC20991 ID-261852

119
120

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Asunto :Solicitud de patente para **DIACILHIDRAZINA CRISTALINA Y EL USO DE LA MISMA**
PCT/US2012/054141
Solicitante :**INTREXON CORPORATION**

Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por **INTREXON CORPORATION**, confiero poder a los doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555 y JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, T.P.A. No.40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.330 de Cartago (Valle), para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,

ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. No. 23.555 del C.S. de la J
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

MMS\SDC\COLO-20991-841-001-7

~~120~~ 121

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0092609

Bogotá D.C., Agosto 24 de 2015 - 12:01:18

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	91060	19/08/2015	435.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	91062	19/08/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	91063	19/08/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	91064	19/08/2015	530.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-074474- -00008-0000
Fecha: 2015-08-24 16:58:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 121 -123

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-197748- -00000-0000
Fecha: 2015-08-24 16:58:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121 -123

C010-20991-841-0012-5

~~121~~

122

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0092610

Bogotá D.C., Agosto 24 de 2015 - 12:01:18

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	91060	19/08/2015	435.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	91062	19/08/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	91063	19/08/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	91064	19/08/2015	530.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	128.000.00
				$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-074474- -00008-0000
Fecha: 2015-08-24 16:58:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 121 - 123

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-197748- -00000-0000
Fecha: 2015-08-24 16:58:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121 - 123

COLO-20991-841-002-5

123

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-074474- -00008-0000

Fecha: 2015-08-24 16:58:52 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 121 -123

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-197748- -00000-0000

Fecha: 2015-08-24 16:58:52 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 121 -123