



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106187812 A

(43)申请公布日 2016.12.07

(21)申请号 201610518794.X

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2012.09.07

C07C 243/38(2006.01)

(30)优先权数据

A01N 37/40(2006.01)

61/532,368 2011.09.08 US

A01P 7/04(2006.01)

A61K 31/166(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 35/00(2006.01)

201280054692.7 2012.09.07

(71)申请人 英特瑞克斯顿股份有限公司

地址 美国弗吉尼亚州

(72)发明人 R·E·霍曼 I·舒尔曼

E·洛德 R·希尔菲克

S·M·德保罗

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 杨昀

权利要求书2页 说明书62页
序列表3页 附图32页

(54)发明名称

结晶状二酰基肼及其用途

(57)摘要

本发明提供结晶状多晶形式或非晶形式的(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼(化合物1)或(S)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼(化合物2)。本发明进一步提供包含化合物1或化合物2的结晶状多晶形式和非晶形式及赋形剂的组合物,制造化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式的方法,及使用化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式来调节细胞中或对象中的基因表达的方法。

1. 结晶状(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的形式III,其特征是:具有波峰在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和34.39度 2θ 的粉末x-射线衍射图谱。

2. 如权利要求1所述的(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼,其特征在于,所述(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼是纯的形式III。

3. 如权利要求1或2所述的(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的形式III,其平均粒径分布为10微米或更小。

4. 如权利要求3所述的(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的形式III,其特征在于,其平均粒径分布为1微米或更小。

5. 一种组合物,其包含如权利要求1~4中任一项所述的(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的形式III,以及一种或多种赋形剂。

6. 如权利要求5所述的组合物,其特征在于,所述一种或多种赋形剂包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

7. 如权利要求6所述的组合物,其特征在于,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含Miglyol 812、Phospholipon 90G或聚乙二醇1000琥珀酸生育酚酯或其混合物。

8. 一种制备组合物的方法,所述方法包括将如权利要求1~4中任一项所述的(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的形式III与赋形剂掺混。

9. 一种调节感兴趣的基因在分离的宿主细胞中的基因表达的体外方法,所述方法包括使所述宿主细胞接触如权利要求5所述的组合物,其中所述宿主细胞包含编码基因开关的多核苷酸,所述基因开关包含结合(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的配体结合域,其中,所述方法用于非诊断和非治疗目的。

10. 如权利要求1~4中任一项所述的结晶状(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的形式III在制备治疗对象的癌症的药物中的应用。

11. 如权利要求10所述的应用,其特征在于,所述对象内的宿主细胞包含编码基因开关的多核苷酸,所述基因开关包含结合(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的配体结合域。

12. 如权利要求11所述的应用,其特征在于,所述基因开关包含蜕皮激素受体配体结合域。

13. 如权利要求12所述的应用,其特征在于,所述宿主细胞还包含编码通过所述基因开关调节其表达的肽、蛋白质或多肽的多核苷酸。

14. 如权利要求13所述的应用,其特征在于,所述多核苷酸编码IL-12。

15. 一种控制昆虫的方法,所述方法包括使所述昆虫或其栖息处接触杀昆虫有效量的如权利要求1~4中任一项所述的(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙

基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的形式III,或其组合物。

16.一种制备如权利要求2所述的纯的结晶状(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼形式III的方法,所述方法包括:(a)在26℃或更低温度下使结晶状或非晶形(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的悬浮液在一种或多种非溶剂合物形成溶剂中平衡至少0.5小时;和(b)分离所述纯的结晶状(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼形式III,

其中,所述一种或多种非溶剂合物形成溶剂选自下组:环己烷、正庚烷、异丙基苯、二乙醚、乙酸乙酯、叔丁基甲醚、甲苯、正十二烷、v/v为1:1的正己烷/乙醇、v/v为1:1的正辛烷/丙酮、v/v为3:2的正庚烷/甲苯、v/v为10:1的正庚烷/甲苯,和v/v为1:10的正庚烷/甲苯。

17.一种试剂盒,其包含如权利要求1~4中任一项所述的(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼的形式III。

结晶状二酰基肼及其用途

[0001] 发明背景

[0002] (R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼(在本文称为“化合物1”)是用于在基于蜕皮激素受体的可诱导的基因表达系统中调节体外和体内基因表达且治疗疾病(诸如癌症)的二酰基肼配体。

[0003] US 2009/0163592 A1公开了化合物1,制造化合物1的方法,包含化合物1的组合物及使用化合物1在宿主细胞中调节体外或体内治疗性基因表达的方法。例如,在RheoSwitch Therapeutic System[®](RTS[®])技术控制下的鼠科动物IL-12表达是通过将化合物1给予小鼠而诱导。US 2009/0163592 A1还公开(S)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼(在本文称为“化合物2”)。

发明内容

[0004] 对用于调节在基于蜕皮激素受体的可诱导的基因表达系统中的基因表达的化合物1或化合物2的稳定的结晶状多晶形式及重现地制造所述化合物的方法仍存有需求。本发明提供化合物1或化合物2的结晶状多晶形式,包括无水、含水和溶剂化形式。本发明也提供化合物1或化合物2的非晶形式。

[0005] 在另一方面中,本发明提供制造化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式的方法。

[0006] 在另一方面中,本发明提供包含化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式及一种或多种赋形剂的组合物。

[0007] 在另一方面中,本发明提供制造包含化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式及一种或多种赋形剂的组合物的方法。

[0008] 在另一方面中,本发明提供调节宿主细胞中的基因表达的体外方法,其包括将细胞与化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或与包含化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式及一种或多种赋形剂的组合物接触。

[0009] 在另一方面中,本发明提供调节对象的基因表达以治疗疾病的体内方法,该方法包括将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或包含化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药学上可接受的组合物给予对象。

[0010] 在另一方面中,本发明提供控制昆虫的方法,其包括将昆虫或其栖息处与化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式或其组合物接触。

[0011] 在另一方面中,本发明提供包含化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物的试剂盒。

[0012] 附图简要说明

[0013] 图1为化合物1的形式I-A的PXRD衍射图。

[0014] 图2为化合物1的形式I-A的FT-拉曼(Raman)光谱。

[0015] 图3为化合物1的形式I-A的DCS温度记录图。

- [0016] 图4为化合物1的形式I-B的PXRD衍射图。
- [0017] 图5为化合物1的形式I-C的PXRD衍射图。
- [0018] 图6为化合物1的形式I-D的PXRD衍射图。
- [0019] 图7为化合物1的形式I-E的PXRD衍射图。
- [0020] 图8为化合物1的形式I-F的FT-拉曼光谱。
- [0021] 图9为化合物1的形式I-G的FT-拉曼光谱。
- [0022] 图10为化合物1的形式I-H的PXRD衍射图。
- [0023] 图11为纯的化合物1的形式II的PXRD衍射图。
- [0024] 图12为纯的化合物1的形式II的FT-拉曼光谱。
- [0025] 图13为纯的化合物1的形式II的DCS温度记录图。
- [0026] 图14为纯的化合物1的形式III的PXRD衍射图。
- [0027] 图15为纯的化合物1的形式III的FT-拉曼光谱。
- [0028] 图16为纯的化合物1的形式III的DCS温度记录图。
- [0029] 图17为纯的化合物1的形式IV的PXRD衍射图。
- [0030] 图18为纯的化合物1的形式IV的FT-拉曼光谱。
- [0031] 图19为纯的化合物1的形式IV的DCS温度记录图。
- [0032] 图20为纯的化合物1的形式IV(经干燥)的DCS温度记录图。
- [0033] 图21为纯的化合物1的形式V的PXRD衍射图。
- [0034] 图22为纯的化合物1的形式V的FT-拉曼光谱。
- [0035] 图23为纯的化合物1的形式VI的PXRD衍射图。
- [0036] 图24为纯的化合物1的形式VI的FT-拉曼光谱。
- [0037] 图25为纯的化合物1的形式VII的PXRD衍射图。
- [0038] 图26为纯的化合物1的形式VII的FT-拉曼光谱。
- [0039] 图27为纯的化合物1的形式VIII的PXRD衍射图。
- [0040] 图28为纯的化合物1的形式VIII的FT-拉曼光谱。
- [0041] 图29为纯的化合物1的形式IX的PXRD衍射图。
- [0042] 图30为纯的化合物1的形式IX的FT-拉曼光谱。
- [0043] 图31为化合物1的形式X的PXRD衍射图。
- [0044] 图32为化合物1的形式X的FT-拉曼光谱。
- [0045] 发明的详细说明
- [0046] 在一个方面中,本发明提供化合物1的结晶状多晶形式或其混合物,或化合物2的结晶状多晶形式或其混合物。
- [0047] 在另一方面中,本发明提供包含形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII或形式IX的化合物1或其混合物,或包含形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII或形式IX的化合物2或其混合物。
- [0048] 在另一方面中,本发明提供基本上由形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII或形式IX所组成的化合物1,或基本上由形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII或形式IX所组成的化合物2。
- [0049] 在另一方面中,本发明提供由形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、

形式VIII或形式IX所组成的化合物1,或由形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII或形式IX所组成的化合物2。

[0050] 在另一方面中,本发明提供包含形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII或形式IX的化合物1或其混合物,或包含形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VII、形式VIII或形式IX的化合物2或其混合物。

[0051] 在另一方面中,本发明提供包含形式II、形式III或形式IV的化合物1或其混合物,或包含形式II、形式III或形式IV的化合物2或其混合物。

[0052] 在另一方面中,本发明提供包含形式III或形式IV的化合物1或其混合物,或包含形式III或形式IV的化合物2或其混合物。

[0053] 在另一方面中,本发明提供化合物1的形式II或化合物2的形式II。在一个实施方式中,形式II以具有波峰在8.34、10.06、14.01、16.77、17.70、18.40、20.23、22.36、22.97及25.00度 2θ 的粉末x射线衍射(PXRD)图谱为特征。在另一实施方式中,化合物1的形式II以具有波峰在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及35.07度 2θ 的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式II以具有基本上与图11相同的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式II以具有波峰在3007、2920、2869、1696、1629、1605、1449、1381、1351、1275、1194、1086、1064、1000、931、780、544、517、225、164厘米⁻¹的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,形式II以具有基本上与图12相同的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,本发明提供基本纯的形式II。在另一实施方式中,本发明提供纯的形式II。在另一实施方式中,本发明提供纯的化合物1的形式II。

[0054] 在另一方面中,本发明提供化合物1的形式III或化合物2的形式III。在一个实施方式中,形式III以具有波峰在8.14、8.52、17.00、18.56及22.19度 2θ 的粉末x射线衍射(PXRD)图谱为特征。在另一实施方式中,形式III以具有波峰在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及34.39度 2θ 的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式III以具有基本上与图14相同的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式III以具有波峰在2922、2873、2837、1699、1628、1602、1449、1379、1274、1090、1065、998、778、637、549、515、320、225、165及127厘米⁻¹的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,形式III以具有基本上与图15相同的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,本发明提供基本纯的形式III。在另一实施方式中,本发明提供纯的形式III。在另一实施方式中,本发明提供纯的化合物1的形式III。

[0055] 在另一方面中,本发明提供化合物1的形式IV或化合物2的形式IV。在一个实施方式中,形式IV以具有波峰在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及24.86度 2θ 的粉末x射线衍射(PXRD)图谱为特征。在另一实施方式中,形式IV以具有波峰在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

及34.68度 2θ 的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式IV以具有基本上与图17相同的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式IV以具有波峰在3005、2919、2873、2836、1691、1625、1600、1448、1380、1353、1278、1195、1064、998、878、789、633、545、237及168厘米 $^{-1}$ 的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,形式IV以具有基本上与图18相同的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,本发明提供基本纯的形式IV。在另一实施方式中,本发明提供纯的形式IV。在另一实施方式中,本发明提供纯的化合物1的形式IV。

[0056] 在另一方面中,本发明提供化合物1的形式V或化合物2的形式V。在一个实施方式中,形式V以具有波峰在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及31.77度 2θ 的粉末x射线衍射(PXRD)图谱为特征。在另一实施方式中,形式V以具有波峰在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及34.98度 2θ 的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式V以具有基本上与图21相同的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式V以具有波峰在3010、2963、2938、2872、2836、1690、1624、1597、1452、1359、1317、1275、1193、1062、999、877、788、546、516及168厘米 $^{-1}$ 的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,形式V以具有基本上与图22相同的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,本发明提供基本纯的形式V。在另一实施方式中,本发明提供纯的形式V。在另一实施方式中,本发明提供纯的化合物1的形式V。

[0057] 在另一方面中,本发明提供化合物1的形式VI或化合物2的形式VI。在一个实施方式中,形式VI以具有波峰在9.38、12.23、13.25、17.48、18.41及22.41度 2θ 的粉末x射线衍射(PXRD)图谱为特征。在另一实施方式中,形式VI以具有波峰在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及33.84度 2θ 的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式VI以具有基本上与图23相同的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式VI以具有波峰在3010、2963、2938、2917、2873、2836、1692、1626、1598、1453、1381、1357、1317、1275、1194、999、878、788、545及167厘米 $^{-1}$ 的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,形式VI以具有基本上与图24相同的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,本发明提供基本纯的形式VI。在另一实施方式中,本发明提供纯的形式VI。在另一实施方式中,本发明提供纯的化合物1的形式VI。

[0058] 在另一方面中,本发明提供化合物1的形式VII或化合物2的形式VII。在一个实施方式中,形式VII以具有波峰在8.18、9.71、13.30、16.22、17.73、20.98、21.20、22.76、24.68、26.72及29.39度 2θ 的粉末x射线衍射(PXRD)图谱为特征。在另一实施方式中,形式VII以具有波峰在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及34.83度 2θ 的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式VII以具有基本上与图25相同的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式VII以具有波峰在2916、1692、1651、1603、1452、998、781、673、543及228厘米 $^{-1}$ 的FT-拉曼

光谱为特征。在另一实施方式中,形式VII以具有基本上与图26相同的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,本发明提供基本纯的形式VII。在另一实施方式中,本发明提供纯的形式VII。在另一实施方式中,本发明提供纯的化合物1的形式VII。

[0059] 在另一方面中,本发明提供化合物1的形式VIII或化合物2的形式VIII。在一个实施方式中,形式VIII以具有波峰在10.05、10.77、14.06、16.76、18.11、18.32、18.43、20.89、21.71、21.87、24.07、24.90及28.71度 2θ 的粉末x射线衍射(PXRD)图谱为特征。在另一实施方式中,形式VIII以具有波峰在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及35.09度 2θ 的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式VIII以具有基本上与图27相同的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式VIII以具有波峰在3056、2921、2874、1690、1634、1601、1447、1278、1206、1157、1091、1069、1002、877、793、621、542、515、370及105厘米⁻¹的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,形式VIII以具有基本上与图28相同的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,本发明提供基本纯的形式VIII。在另一实施方式中,本发明提供纯的形式VIII。在另一实施方式中,本发明提供纯的化合物1的形式VIII。

[0060] 在另一方面中,本发明提供化合物1的形式IX或化合物2的形式IX。在一个实施方式中,形式IX以具有波峰在7.06、15.74及18.71度 2θ 的粉末x射线衍射(PXRD)图谱为特征。在另一实施方式中,形式IX以具有波峰在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及32.73度 2θ 的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式IX以具有基本上与图29相同的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式IX以具有波峰在2921、2870、1696、1632、1602、1449、1381、1350、1275、1064、1000、932、780、544、516、225及164厘米⁻¹的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,形式IX以具有基本上与图30相同的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,本发明提供基本纯的形式IX。在另一实施方式中,本发明提供纯的形式IX。在另一实施方式中,本发明提供纯的化合物1的形式IX。

[0061] 在另一方面中,本发明提供化合物1的形式X或化合物2的形式X。形式X是化合物1或化合物2的非晶形式。在一个实施方式中,形式X以具有基本上与图31相同的PXRD图谱为特征。在另一实施方式中,形式X以具有基本上与图32相同的FT-拉曼光谱为特征。在另一实施方式中,本发明提供基本纯的形式X。在另一实施方式中,本发明提供纯的形式X。在另一实施方式中,本发明提供纯质化合物1的非晶形式。

[0062] 在另一方面中,本发明提供化合物1的微米化结晶状多晶形式或非晶形式,或化合物2的微米化结晶状多晶形式或非晶形式。在一个实施方式中,化合物1或化合物2的微米化形式的平均粒径分布为约20微米或更小,例如约19微米,约18微米,约17微米,约16微米,约15微米,约14微米,约13微米,约12微米,或约11微米或更小。在另一实施方式中,平均粒径分布为约10微米或更小,例如约9微米,约8微米,约7微米,约6微米,或约5微米或更小。在另一实施方式中,平均粒径分布为约5微米或更小,例如约4微米,约3微米,约2微米,或约1微米或更小。在另一实施方式中,平均粒径分布为约1微米或更小,例如约0.9微米,约0.8微米,约0.7微米,约0.6微米,约0.5微米,约0.4微米,约0.3微米,约0.2微米,约0.1微米,约

0.09微米,约0.08微米,约0.07微米,约0.06微米,约0.05微米,约0.04微米,约0.03微米,约0.02微米,或约0.01微米或更小。在另一实施方式中,本发明提供微米化结晶状的化合物1的形式III,其具有约20微米或更小的平均粒径分布,例如约19微米,约18微米,约17微米,约16微米,约15微米,约14微米,约13微米,约12微米,约11微米,约10微米,约9微米,约8微米,约7微米,约6微米,约5微米,约4微米,约3微米,约2微米,约1微米,约0.9微米,约0.8微米,约0.7微米,约0.6微米,约0.5微米,约0.4微米,约0.3微米,约0.2微米,约0.1微米,约0.09微米,约0.08微米,约0.07微米,约0.06微米,约0.05微米,约0.04微米,约0.03微米,约0.02微米,或约0.01微米或更小。在另一实施方式中,本发明提供微米化非晶形的化合物1的形式X,其具有约20微米或更小的平均粒径分布,例如约19微米,约18微米,约17微米,约16微米,约15微米,约14微米,约13微米,约12微米,约11微米,约10微米,约9微米,约8微米,约7微米,约6微米,约5微米,约4微米,约3微米,约2微米,约1微米,约0.9微米,约0.8微米,约0.7微米,约0.6微米,约0.5微米,约0.4微米,约0.3微米,约0.2微米,约0.1微米,约0.09微米,约0.08微米,约0.07微米,约0.06微米,约0.05微米,约0.04微米,约0.03微米,约0.02微米,或约0.01微米或更小。

[0063] 在另一方面中,本发明提供制造化合物1的结晶状多晶形式或非晶形式或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式的方法。制造化合物1的结晶状多晶形式或非晶形式的方法说明于下文提供的实施例中。用以制造化合物1的结晶状多晶形式的其它方法包括升华和加压,例如在CO₂下(J. Am. Chem. Soc. 133:1399(2011))。可使用类似的方法制造化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式。

[0064] 在一个实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在一种或多种非溶剂合物形成溶剂中平衡且以例如过滤或离心分离,得到基本纯的形式III。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在一种或多种非溶剂合物形成溶剂中平衡且分离,得到纯的形式III。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式重复平衡一次以上,例如二、三、四或五次或更多次,得到纯的形式III。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液平衡一段期间,例如约15分钟至约24小时,约1小时至约8小时,或约1小时至约4小时。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液平衡约15分钟,约30分钟,约1小时,约2小时,约3小时,约4小时,约5小时,约6小时,约7小时,约8小时,约9小时,约10小时,约12小时,约15小时,约18小时,约20小时,约21小时,约1天,约2天,约3天,约4天,约5天,约6天,约1周,约2周,约3周,约月余或更长的时间,直到观察出完全转化成形式III为止。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在约45℃至约5℃下平衡,例如约45℃至约20℃或约35℃至约25℃。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在约45℃或更低温度下平衡,例如约44℃,约43℃,约42℃,约41℃,约40℃,约39℃,约38℃,约37℃,约36℃,约35℃,约34℃,约33℃,约32℃,约31℃,约30℃,约29℃,约28℃,约27℃,约26℃(即约室温),约25℃,约24℃,约23℃,约22℃,约21℃,约20℃,约19℃,约18℃,约17℃,约16℃,约15℃,约14℃,约13℃,约12℃,约11℃,约10℃,约9℃,约8℃,约7℃,约6℃,约5℃,约4℃,约3℃,约2℃,约1℃,或约0℃或更低温度。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在约室温或更低温度下平衡。在另一实

施方式中,一种或多种非溶剂合物形成溶剂为正庚烷、异丙基苯、二乙醚、甲苯、乙酸乙酯、叔丁基甲醚或正十二烷。在另一实施方式中,一种或多种非溶剂合物形成溶剂为正庚烷、甲苯、乙醇或异丙醇。若使用两种非溶剂合物形成溶剂,例如庚烷/甲苯,则溶剂的比为约50:1,例如约25:1,约20:1,约10:1,约9:1,约8:1,约7:1,约6:1,约5:1,约4:1,约3:1,约2:1,或约1:1。

[0065] 在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式的悬浮液在庚烷/甲苯中平衡且分离,得到基本纯的形式III。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式的悬浮液在庚烷/甲苯中平衡且分离,得到纯的形式III。在另一实施方式中,庚烷:甲苯的比为约10:1至约1:10,例如约5:1至约1:5,约3:1至约1:3,或约2:3至约3:2。在另一实施方式中,庚烷:甲苯的比为约10:1,约9:1,约8:1,约7:1,约6:1,约5:1,约4:1,约3:1,约2:1,约1:1,约1:2,约1:3,约2:3,约1:4,约1:5,约1:6,约1:7,约1:8,约1:9,或约1:10。在另一实施方式中,庚烷:甲苯的比为约9:1。在另一实施方式中,庚烷:甲苯的比为约2:3。在另一实施方式中,将庚烷/甲苯中的悬浮液在约25℃下平衡。在另一实施方式中,将庚烷/甲苯中的悬浮液在约5℃下平衡。在另一实施方式中,将庚烷/甲苯中的悬浮液平衡约2,约3,约4,或约5小时。在另一实施方式中,将庚烷/甲苯中的悬浮液平衡约20小时。在另一实施方式中,将一种或多种结晶状多晶形式的化合物1的悬浮液在庚烷/甲苯中平衡,分离,在庚烷/甲苯、或另一非溶剂合物形成溶剂、或非溶剂合物形成溶剂的混合物中再次平衡,且再次分离,得到纯的形式III。

[0066] 在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式的悬浮液在庚烷/异丙醇中或在庚烷/乙醇中平衡且分离,得到基本纯的形式III。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式的悬浮液在庚烷/异丙醇中或在庚烷/乙醇中平衡且分离,得到纯的形式III。在另一实施方式中,庚烷:异丙醇或庚烷:乙醇的比为约25:1至约1:25,约20:1至约1:20,约10:1至约1:10,约5:1至约1:5,或约2:3至约3:2。在另一实施方式中,庚烷:异丙醇或庚烷:乙醇的比为约20:1,约19:1,约10:1,约9:1,约8:1,约7:1,约6:1,约5:1,约4:1,约3:1,约2:1,约1:1,约1:2,约1:3,约2:3,约1:4,约1:5,约1:6,约1:7,约1:8,约1:9,或约1:10。在另一实施方式中,庚烷:异丙醇的比为约3:2。在另一实施方式中,庚烷:乙醇的比为约19:1。在另一实施方式中,将庚烷/异丙醇或庚烷/乙醇中的悬浮液在约25℃下平衡。在另一实施方式中,将庚烷/异丙醇或庚烷/乙醇中的悬浮液在约5℃下平衡。在另一实施方式中,将庚烷/异丙醇或庚烷/乙醇中的悬浮液平衡约1小时,约2小时,约3小时,约4小时,约5小时,约6小时,约7小时,约8小时或更长的时间。在另一实施方式中,将庚烷/异丙醇或庚烷/乙醇中的悬浮液平衡20小时。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式的悬浮液在庚烷/异丙醇中平衡,分离,在庚烷/异丙醇、或另一非溶剂合物形成溶剂、或非溶剂合物形成溶剂的混合物中再次平衡,且再次分离,得到纯的形式III。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式的悬浮液在庚烷/乙醇中平衡,分离,在庚烷/乙醇、或另一非溶剂合物形成溶剂、或非溶剂合物形成溶剂的混合物中再次平衡,且再次分离,得到纯的形式III。

[0067] 在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在甲醇/水中平衡且分离,得到基本纯的形式V。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在甲醇/水中平衡且分离,得到纯的形式V。在另

一实施方式中,在甲醇/水混合物中的甲醇含量大于60体积%。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式在甲醇/水中重复平衡一次以上,例如两、三、四或五次或更多次,得到纯的形式V。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在甲醇/水中平衡一段期间,例如平衡约15分钟,约30分钟,约1小时,约2小时,约3小时,约4小时,约5小时,约6小时,约10小时,约12小时,约15小时,约18小时,约20小时,约21小时,约1天,约2天,约3天,约4天,约5天,约6天,约1周,约2周,约3周,约一个月或更长的时间,直至观察到完全转化成形式V为止。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在甲醇/水中于约65℃或更低温度下平衡,例如约60℃,约50℃,约45℃,约44℃,约43℃,约42℃,约41℃,约40℃,约39℃,约38℃,约37℃,约36℃,约35℃,约34℃,约33℃,约32℃,约31℃,约30℃,约29℃,约28℃,约27℃,约26℃(即约室温),约25℃,约24℃,约23℃,约22℃,约21℃,约20℃,约19℃,约18℃,约17℃,约16℃,约15℃,约14℃,约13℃,约12℃,约11℃,约10℃,约9℃,约8℃,约7℃,约6℃,约5℃,约4℃,约3℃,约2℃,约1℃,或约0℃或更低温度。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在甲醇/水中于约室温或更低温度下平衡。

[0068] 在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在水中平衡且分离,得到基本纯的形式IV。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在水中平衡且分离,得到纯的形式IV。在另一实施方式中,化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式在水中重复平衡一次以上,例如两、三、四或五次或更多次,得到纯的形式IV。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在水中平衡一段期间,例如平衡约15分钟,约30分钟,约1小时,约2小时,约3小时,约4小时,约5小时,约6小时,约10小时,约12小时,约15小时,约18小时,约20小时,约21小时,约1天,约2天,约3天,约4天,约5天,约6天,约1周,约2周,约3周,约一个月或更长的时间,直至观察到完全转化成形式IV为止。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液水中于约65℃或更低温度下平衡,例如约60℃,约50℃,约45℃,约44℃,约43℃,约42℃,约41℃,约40℃,约39℃,约38℃,约37℃,约36℃,约35℃,约34℃,约33℃,约32℃,约31℃,约30℃,约29℃,约28℃,约27℃,约26℃(即约室温),约25℃,约24℃,约23℃,约22℃,约21℃,约20℃,约19℃,约18℃,约17℃,约16℃,约15℃,约14℃,约13℃,约12℃,约11℃,约10℃,约9℃,约8℃,约7℃,约6℃或约5℃。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的悬浮液在水中于约室温下平衡。

[0069] 在另一方面中,本发明提供一种制备基本纯的化合物1的形式III的方法,该方法包括:a)在约26℃下将化合物1的一种或多种多晶形式或非晶形式与两种或更多种非溶剂合物形成溶剂的混合物合并,获得浆料;及b)将浆料过滤,得到基本纯的化合物1的形式III。在另一实施方式中,两种或更多种非溶剂合物形成溶剂包含庚烷/甲苯、庚烷/异丙醇或庚烷/乙醇。在另一实施方式中,纯的化合物1的形式III根据步骤a)和b)制备。

[0070] 在另一方面中,本发明提供一种制备基本纯的化合物1的形式III的方法,该方法包括:a)在约26℃下将化合物1的一种或多种多晶形式或非晶形式与两种或更多种非溶剂合物形成溶剂的混合物合并,获得浆料;b)将浆料加热,获得溶液;c)将溶液冷却至约26℃

或更低温度,形成沉淀物;及d)将沉淀物过滤,得到基本纯的化合物1的形式III。在另一实施方式中,两种或更多种非溶剂合物形成溶剂包含庚烷/甲苯、庚烷/异丙醇或庚烷/乙醇。在另一实施方式中,将浆料加热至约45℃或更高温度,例如约50℃,约55℃,约60℃,约65℃,约70℃,约75℃,约80℃或更高温度。在另一实施方式中,使溶液保持在室温。在另一实施方式中,纯的化合物1的形式III根据步骤a)、b)、c)和d)制备。

[0071] 在另一方面中,本发明提供一种制备基本纯的化合物1的形式III的方法,该方法包括:a)在约26℃下将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式与两种或更多种非溶剂合物形成溶剂的混合物合并,获得浆料;b)将浆料加热,获得溶液;c)将溶液冷却至约40℃至约30℃(其可能会或不会引起些许沉淀);d)添加约0.5重量%或更少的纯的化合物1的形式III;e)将沉淀物过滤,得到基本纯的化合物1的形式III。在另一实施方式中,两种或更多种非溶剂合物形成溶剂包含庚烷/甲苯、庚烷/异丙醇或庚烷/乙醇。在另一实施方式中,将浆料加热至约50℃或更高温度,例如约55℃,约60℃,约65℃,约70℃,约75℃,约80℃或更高温度。在另一实施方式中,纯的化合物1的形式III根据步骤a)、b)、c)、d)和e)制备。

[0072] 在另一方面中,本发明提供包含化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式及一种或多种赋形剂的组合物。在一个实施方式中提供包含化合物1的形式III及一种或多种赋形剂的组合物。在另一实施方式中提供非晶形的化合物1的形式X及一种或多种赋形剂的组合物。在一个实施方式中,赋形剂包含二甲亚砜或丙酮。在一个实施方式中,组合物包含药学上可接受的赋形剂,即“药学上可接受的组合物”。在另一实施方式中,组合物包含微米化化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式。在另一实施方式中,组合物包含微米化结晶状的化合物1的形式III。在另一实施方式中,药学上可接受的赋形剂包含Miglyol 812、phospholipon 90G或聚乙二醇1000琥珀酸生育酚酯(tocopheryl polyethylene glycol 1000succinate)或其混合物。在另一实施方式中,药学上可接受的赋形剂基本上由Miglyol 812、phospholipon 90G及聚乙二醇1000琥珀酸生育酚酯所组成。在另一实施方式中,药学上可接受的赋形剂包含拉普索(Labrasol)[®]。在另一实施方式中,药学上可接受的赋形剂包含山梨醇酐单月桂酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、牛磺胆酸钠(sodium taurocholate)、ethocel[™]或棕榈酰基-油酰基磷脂酰胆碱或其混合物。在另一实施方式中,药学上可接受的赋形剂包含氢化大豆卵磷脂。可采用本领域普通技术人员熟知的方法将化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式与一种或多种赋形剂掺混。

[0073] 组合物可含有从0.01%至99%(以重量计)的化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,例如约1%,约2%,约3%,约4%,约5%,约6%,约7%,约8%,约9%,或约10%,约15%,约20%,约25%,约30%,约35%,约40%,约45%,约50%,约55%,约60%,约65%,约70%,约75%,约80%,约85%,约90%,或约95%。在任何特定组合物中的量将取决于有效剂量,即引发所需基因表达程度所必需的剂量。在一个实施方式中,组合物包含从0.01至99重量%的结晶状的化合物1的形式III。在另一实施方式中,组合物包含从0.01~99%(以重量计)的非晶形的化合物1的形式X。

[0074] 在另一方面中,本发明提供制造组合物的方法,所述方法包括将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式与一种或多种赋形剂掺混。在一个实施方式中,

赋形剂为药学上可接受的赋形剂。在一个实施方式中提供制造组合物的方法,所述方法包括将化合物1的形式III与一种或多种药学上可接受的赋形剂掺混。在另一实施方式中提供制造组合物的方法,所述方法包括将非晶形的化合物1的形式X与一种或多种药学上可接受的赋形剂掺混。

[0075] 在另一方面中,本发明提供调节感兴趣的基因在宿主细胞中的基因表达的方法,所述方法包括将宿主细胞与化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物接触。在一个实施方式中提供调节感兴趣的基因在宿主细胞中的基因表达的方法,所述方法包括将宿主细胞与包含结晶状的化合物1的形式III的组合物接触。在另一实施方式中提供调节感兴趣的基因在宿主细胞中的基因表达,所述方法包括将宿主细胞与包含非晶形的化合物1的组合物接触。在一个实施方式中,宿主细胞包含编码基因开关的多核苷酸,该基因开关包含结合化合物1或化合物2的配体结合域,其中感兴趣的基因的表达程度相对于该感兴趣的基因在分别无化合物1或化合物2的情况下的表达程度是增加的。在另一实施方式中,宿主细胞是分离的宿主细胞。在另一实施方式中,宿主细胞在对象中,例如动物,例如人类。在另一实施方式中,将化合物1的一种或多种结晶状多晶形式以药学上可接受的组合物给予对象。在另一实施方式中,基因开关包含蜕皮激素受体配体结合域。在另一实施方式中,基因开关另外包含与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域。在另一实施方式中,与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域是视黄酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域是野生型昆虫USP(超气门蛋白)。在另一实施方式中,视黄酸X受体配体结合域是嵌合型视黄酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,宿主细胞另外包含编码以基因开关调节其表达的肽、蛋白质或多肽的多核苷酸。

[0076] 在另一方面中,本发明提供治疗对象的疾病、病症、伤害或病况的方法,其包含将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象。在一个实施方式中,在对象内的宿主细胞包含编码基因开关的多核苷酸,该基因开关包含结合化合物1或化合物2的配体结合域。在另一实施方式中,对象为人类。在另一实施方式中,疾病、病症、伤害或病况选自癌症、代谢相关疾病、肾脏病、贫血、自体免疫病症、眼部病症、血液病症、神经性病症、肺部病症、风湿性病症、和传染病。在另一实施方式中,疾病、病症、伤害或病况为癌症。在另一实施方式中,癌症为黑色素瘤。在另一实施方式中,基因开关包含蜕皮激素受体配体结合域。在另一实施方式中,基因开关另外包含与结合化合物1的配体结合域形成二聚体的配体结合域。在另一实施方式中,与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域是视黄酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,视黄酸X受体配体结合域是嵌合型视黄酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,宿主细胞另外包含编码以基因开关调节其表达的肽、蛋白质或多肽的多核苷酸。在另一实施方式中,基因开关调节编码IL-12或其亚基的多核苷酸的表达。(参见例如WO 2010/042189 A2)。

[0077] 在另一实施方式中,本发明提供用于治疗对象的疾病、病症、伤害或病况的化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物。

[0078] 在另一实施方式中,本发明提供用于制造供治疗对象的疾病、病症、伤害或病况的药剂的化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物。

[0079] 在另一方面中,本发明提供包含化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式

或非晶形式的试剂盒,或包含化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式及一种或多种赋形剂的组合物的试剂盒。在一个实施方式中,试剂盒另外包含将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式给予分离的宿主细胞或对象的用法说明。在另一实施方式中,试剂盒另外包含RheoSwitch[®]治疗系统(参见例如“RheoSwitch[®]哺乳动物可诱导表达系统(Mammalian Inducible Expression System)的说明书手册”NEB公司(New England BioLabs[®] Inc.),1.3版,2007年11月;Karzenowski,D.等,BioTechniques39:191-196(2005);Dai,X.等,Protein Expr.Purif.42:236-245(2005);Palli,S.R.等,Eur.J.Biochem.270:1308-1515(2003);Dhadialla,T.S.等,Annual Rev.Entomol.43:545-569(1998);Kumar,M.B.等,J.Biol.Chem.279:27211-27218(2004);Verhaegent,M.和Christopoulos,T.K.,Annal.Chem.74:4378-4385(2002);Katalam,A.K.,等,Molecular Therapy 13:S103(2006);及Karzenowski,D.等,Molecular Therapy 13:S194(2006))。

[0080] 可将本文所述的化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式连同其它药学活性化合物给予对象。本领域技术人员应了解与化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式联合使用的药学活性化合物经选择,以避免对受者的负面影响或在化合物之间不希望的相互作用。可与化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式联合使用的其它药学活性化合物的示例包括:例如AIDS化学治疗剂、氨基酸衍生物、类似物、麻醉药、肛门直肠用产品、制酸剂与排气剂、抗生素、抗凝血剂、解毒药、抗血纤维蛋白溶解剂、抗组织胺、抗发炎剂、抗肿瘤剂、抗寄生虫剂、抗原生动物剂、解热剂、防腐剂、镇痉剂与抗胆碱药、抗病毒剂、食欲抑制剂、关节炎用药、生物反应改变剂、骨骼代谢调节剂、肠排空药、心血管药剂、中枢神经系统刺激剂、脑代谢增强剂、耳垢溶解剂、胆碱酯酶抑制剂、感冒与咳嗽用制剂、集落刺激因子、避孕药、细胞保护剂、牙医制剂、除臭剂、皮肤病药、解毒剂、糖尿病药、诊断剂、腹泻药、多巴胺受体促效剂、电解质、酵素与消化药、麦角制剂、生育剂、纤维补充剂、抗真菌剂、乳溢抑制剂、胃酸分泌抑制剂、胃肠原激剂、促性腺素抑制剂、毛发生长抑制剂、补血剂、出血用药、止血药、组织胺H₂受体拮抗剂、激素、高血糖用药、降血脂剂、免疫抑制剂、轻泻药、治癫痫药、除白血球补佐剂、肺表面活性剂、偏头痛制剂、黏液溶解药、肌肉松弛拮抗剂、肌肉松弛剂、麻醉拮抗剂、鼻喷雾剂、恶心用药、核苷类似物、营养补充品、骨质疏松症制剂、催产素、副交感神经阻滞剂、拟副交感神经剂、巴金森症用药、青霉素佐剂、磷脂质、血小板抑制剂、卟啉症药剂、前列腺素类似物、前列腺素、质子泵抑制剂、瘙痒病用药、精神作用药、喹啉酮、呼吸刺激剂、唾液刺激剂、盐类取代剂、硬化剂、皮肤创伤制剂、戒烟辅助剂、磺酰胺、交感神经阻滞剂、溶血栓剂、图雷特氏(Tourette's)用药、肿瘤用制剂、结核病制剂、利尿酸药、尿道用药、子宫收缩剂、子宫松弛剂、阴道用制剂、眩晕用药、维生素D类似物、维生素和医疗成像造影剂。在一些例子中,化合物1可用作为药物疗法的补佐剂,例如“关闭”基因以产生代谢特殊药物的酵素。

[0081] 就农业应用方面,可使用化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式来控制杀虫性蛋白质(诸如苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)(Bt)毒素)的表达。此表达可具有组织或植物特异性。另外,特别当也需要控制植物害虫时,可将一种或多种杀虫剂与化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式组合,从而提供额外的优点及功效,包括比若分开施予杀虫剂时较少的总施予量。当使用与杀虫剂的混合物时,在组合

物中的各组份的相对比例取决于各杀虫剂关于待处理的作物、害虫和/或杂草的相对功效及所需施予率而定。本领域技术人员应理解杀虫剂的混合物可提供诸如比单独使用一种杀虫剂更宽的活性光谱的优点。可与化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式组合在组合物中的杀虫剂的示例包括杀真菌剂、除草剂、杀昆虫剂、除螨剂和杀生物剂。

[0082] 昆虫中的蜕皮激素受体对蜕皮激素类固醇激素(蜕皮激素)和它的类固醇化合物(诸如松甾酮A和黎甾酮A)有自然响应性。(Graham等, *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 37:611-626(2007);Dinan和Hormann, "Ecdysteroid Agonists and Antagonists(蜕皮类固醇激动剂和拮抗剂)," *Comprehensive Molecular Insect Science* (《综合分子昆虫科学》), 第一版:197-242, (2005))。具有蜕皮激素受体促效剂活性的二酰基胍经说明为杀昆虫剂。(参见美国专利号5,530,028)。

[0083] 在另一方面中,本发明提供控制昆虫(例如减少或预防昆虫蔓延或杀死昆虫)的方法,该方法包括使昆虫或其栖息处接触杀昆虫有效量的化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物。在另一实施方式中,化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物针对下列昆虫具有杀昆虫活性:

[0084] (1) 来自鳞翅目(鳞翅目(*Lepidoptera*))的昆虫,例如球菜夜蛾(*Agrotis ypsilon*)、芜菁夜蛾(*Agrotis segetum*)、棉树叶虫(*Alabama argillacea*)、黎豆夜蛾(*Anficarsia gemmatalis*)、苹实巢蛾(*Argyresthia conjugella*)、丫纹夜蛾(*Autographa gamma*)、松尺蠖(*Bupalus piniarius*)、枞卷叶蛾(*Cacoecia murinana*)、苹小卷叶蛾(*Capua reticulana*)、冬尺蛾(*Cheimatobia brumata*)、云杉卷叶蛾(*Choristoneura fumiferana*)、西方云杉卷叶蛾(*Choristoneura occidentalis*)、栗夜蛾(*Cirphis unipuncta*)、苹果蠹蛾(*Cydia pomonella*)、欧洲松毛虫(*Dendrolimus pini*)、瓜野螟(*Diaphania nitidalls*)、西南玉米螟(*Diatraea grandiosella*)、埃及钻夜蛾(*Earias insulana*)、南美玉米苗斑螟(*Elasmopalpus lignosellus*)、葡萄与苹果卷叶蛾(*Eupoecilia ambiguella*)、欧洲松梢小卷蛾(*Evetria bouliana*)、粒肤地老虎(*Feltia subterranea*)、大蜡蛾(*Galleria mellonella*)、李小食心虫(*Grapholitha funebrana*)、梨小食心虫(*Grapholitha molesta*)、西红柿夜蛾(*Heliothis armigera*)、烟草夜蛾(*Heliothis virescens*)、亚麻夜蛾(*Heliothis zea*)、菜心螟(*Hellula undalis*)、暗点赫尺蛾(*Hibernia defoliaria*)、美国白蛾(*Hyphantria cunea*)、苹果巢蛾(*Hyponomeuta malinellus*)、蕃茄蠹蛾(*Keiferia lycopersicella*)、铁杉尺蠖(*Lambdina fiscellaria*)、甜菜夜蛾(*Laphygma exigua*)、咖啡潜夜蛾(*Leucoptera coffeella*)、旋纹潜叶蛾(*Leucoptera scitella*)、斑幕潜叶蛾(*Lithocolletis blancardella*)、葡萄小卷叶蛾(*Lobesia botrana*)、草地螟(*Loxostege sticticalis*)、舞毒蛾(*Lymantria dispar*)、松针毒蛾(*Lymantria monacha*)、桃潜叶蛾(*Lyonetia clerkella*)、天幕枯叶蛾(*Malacosoma neustria*)、甘蓝夜蛾(*Mamestra brassicae*)、黄杉毒蛾(*Orgyia pseudotsugata*)、欧洲玉米螟(*Ostrinia nubilalls*)、冬夜蛾(*Panolls flammea*)、红铃虫(*Pectinophora gossypiella*)、杂色夜蛾(*Peridroma saucia*)、圆黄掌舟蛾(*Phalera bucephala*)、马铃薯蠹蛾(*Phthorimaea operculella*)、柑桔潜叶蛾(*Phyllocnistis citrella*)、大菜粉蛾(*Pieris brassicae*)、苜蓿绿夜蛾(*Plathypena scabra*)、小菜蛾(*Plutella xylostella*)、大豆夜蛾(*Pseudoplusia includens*)、松梢卷叶蛾(*Rhyacionia frustrana*)、马铃薯块茎蛾(*Scrobipalpula*

absoluta)、麦蛾(*Sitotroga cerealella*)、葡萄长须卷叶蛾(*Sparganothis pilleriana*)、草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)、灰翅夜蛾(*Spodoptera littoralis*)、斜纹夜蛾(*Spodoptera litura*)、松异周蛾(*Thaumtopoea pityocampa*)、栎绿卷叶蛾(*Tortrix viridana*)、粉纹夜蛾(*Trichoplusia ni*)和云杉小卷叶蛾(*Zeiraphera canadensis*);

[0085] (2)甲虫(鞘翅目(*Coleoptera*)),例如梨长吉丁(*Agrilus sinuatus*)、具条叩甲(*Agriotes lineatus*)、暗纹叩甲(*Agriotes obscurus*)、马铃薯鳃金龟(*Amphimallus solstitialis*)、异形小蠹(*Anisandrus dispar*)、棉铃象甲(*Anthonomus grandis*)、苹果花象甲(*Anthonomus pomorum*)、优茧蜂侧刺叶蚤(*Aphthona euphoridae*)、点击甲虫(*Athous haemorrhoidals*)、甜菜隐食甲(*Atomaria linearis*)、松纵坑切梢小蠹(*Blastophagus piniperda*)、粗纹小蜂(*Blitophaga undata*)、蚕豆象(*Bruchus rufimanus*)、豌豆象(*Bruchus pisorum*)、欧洲兵豆象(*Bruchus lentis*)、苹果卷叶象甲(*Byctiscus betulae*)、甜菜大龟甲(*Cassida nebulosa*)、豆叶甲(*Cerotoma trifurcata*)、金花金龟(*Cetonia aurata*)、甘蓝荚象甲(*Ceuthorrhynchus assimilis*)、油菜龟象甲(*Ceuthorrhynchus napi*)、甜菜茎跳甲(*Chaetocnema tibialis*)、烟草金针虫(*Conoderus vespertinus*)、天门冬叶甲(*Crioceris asparagi*)、叩头虫亚种(*Ctenicera ssp.*)、长角叶甲(*Diabrotica longicornis*)、黄瓜半星叶甲(*Diabrotica semipunctata*)、十二星瓜叶甲(*Diabrotica 12-punctata*)、巴西叶甲(*Diabrotica speciosa*)、玉米根叶甲(*Diabrotica virgifera*)、墨西哥豆瓢虫(*Epilachna varivestis*)、烟草跳甲(*Epitrix hiirtpennis*)、棉籽灰象(*Eutinobothrus brasiliensis*)、松树皮象(*Hylobius abietis*)、埃及苜蓿象甲(*Hypera brunneipennis*)、苜蓿叶象甲(*Hypera postica*)、云杉八齿小蠹(*Ips typographus*)、具条负泥虫(*Lema bilineata*)、黑角负泥虫(*Lema melanopus*)、马铃薯甲虫(*Leptinotarsa decemlineata*)、甜菜金针虫(*Limonius californicus*)、稻象甲(*Lissorhoptrus oryzophilus*)、芦苇叩头虫(*Melanotus communis*)、油菜露尾甲(*Meligethes aeneus*)、忽布鳃角金龟(*Melolontha hippocastani*)、欧洲鳃金龟(*Melolontha melolontha*)、稻负泥虫(*Oulema oryzae*)、葡萄黑耳喙象(*Otiorrhynchus sulcatus*)、草莓根象甲(*Otiorrhynchus ovatus*)、辣根猿叶甲(*Phaedon cochleariae*)、梨切叶象(*Phyllobius pyri*)、油菜蓝跳甲(*Phyllotreta chrysocephala*)、金龟属(*Phyllophaga sp.*)、犀角金龟(*Phyllopertha horticola*)、大豆淡足跳甲(*Phyllotreta nemorum*)、黄曲条跳甲(*Phyllotreta striolata*)、日本丽金龟(*Popillia japonica*)、豌豆叶象甲(*Sitona lineatus*)和谷象(*Sitophilus granaria*);

[0086] (3)蝇、蚊(双翅目(*Diptera*)),例如埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)、白纹伊蚊(*Aedes albopictus*)、刺扰伊蚊(*Aedes vexans*)、墨西哥果实蝇(*Anastrepha ludens*)、五斑按蚊(*Anopheles maculipennis*)、灾难按蚊(*Anopheles crucians*)、淡色按蚊(*Anopheles albimanus*)、冈比亚按蚊(*Anopheles gambiae*)、泛生按蚊(*Anopheles freeborni*)、白踝按蚊(*Anopheles leucosphyrus*)、微小按蚊(*Anopheles minimus*)、四斑按蚊(*Anopheles quadrimaculatus*)、红头丽蝇(*Calliphora vicina*)、地中海果实蝇(*Ceratitis Capitata*)、蛆症金蝇(*Chrysomya bezziana*)、螺旋金蝇(*Chrysomya hominivorax*)、腐败锥蝇(*Chrysomya macellaria*)、中室斑虻(*Chrysops discalis*)、静斑虻(*Chrysops silacea*)、大西洋斑虻(*Chrysops allanticus*)、螺旋蝇(*Cochliomyia hominivorax*)、高粱

瘿蚊(*Contarinia sorghicola*)、嗜人瘤蝇(*Cordylobia anthropophaga*)、毛库蠅(*Culicoides furens*)、尖音库蚊(*Culex pipiens*)、黑须库蚊(*Culex nigripalpus*)、致倦库蚊(*Culex quinquefasciatus*)、跗斑库蚊(*Culex tarsalis*)、纯色脉毛蚊(*Culiseta inornata*)、黑尾脉毛蚊(*Culiseta melanura*)、瓜实蝇(*Dacus cucurbitae*)、橄榄实蝇(*Dacus oleae*)、芸苔荚瘿蚊(*Dasineura brassicae*)、葱地种蝇(*Delia antique*)、麦地种蝇(*Delia coarctata*)、灰地种蝇(*Delia platura*)、甘蓝地种蝇(*Della radicum*)、人肤蝇(*Dermatobia hominis*)、黄腹厕蝇(*Fannia canicularis*)、三点禾蝇(*Geomyza Tripunctata*)、马肠胃蝇(*Gasterophilus intestinalis*)、刺舌蝇(*Glossina morsifans*)、须舌蝇(*Glossina palpalis*)、引舌蝇(*Glossina fuscipes*)、胶舌蝇(*Glossina tachinoides*)、东方臂蝇(*Haematobia irritans*)、桃红瘿蚊(*Haplodiplosis equestris*)、潜蝇属(*Hippelates* spp.)、种蝇(*Hylemyia platura*)、纹皮蝇(*Hypoderma lineata*)、急流细蠅(*Leptoconops torrens*)、蔬菜斑潜蝇(*Liriomyza sativae*)、非洲菊斑潜蝇(*Liriomyza trifolii*)、羊绿蝇(*Lucilia caprina*)、铜绿蝇(*Lucilia cuprina*)、丝光绿蝇(*Lucilia sericata*)、寡毛蝇(*Lycoria pectoralis*)、曼蚊(*Mansonia titillanus*)、黑森瘿蚊(*Mayetiola destructor*)、家蝇(*Musca domestica*)、厩腐蝇(*Muscina stabulans*)、羊鼻蝇(*Oestrus ovis*)、禾蝇(*Opomyza florum*)、瑞典麦杆蝇(*Oscinella frit*)、甜菜潜叶蝇(*Pegomya hysocyami*)、葱蝇(*Phorbia antiqua*)、甘蓝种蝇(*Phorbia brassicae*)、麦种蝇(*Phorbia coarctata*)、银足白蛉(*Phlebotomus argentipes*)、哥伦比亚鳞蚊(*Psorophora columbiae*)、胡萝卜茎蝇(*Psila rosae*)、异色鳞蚊(*Psorophora discolor*)、混合墨蚊(*Prosimullum mixtum*)、樱桃实蝇(*Rhagoletis Cerasi*)、苹果实蝇(*Rhagoletis pomonella*)、红尾肉蝇(*Sarcophaga haemorrhoidalis*)、肉蝇属(*Sarcophaga* sp.)、带蚋(*Simulium vittatum*)、厩刺蝇(*Stomoxys calcitrans*)、牛虻(*Tabanus bovinus*)、黑虻(*Tabanus atratus*)、具条牛虻(*Tabanus lineola*)与拟原虻(*Tabanus similis*)、沼泽大蚊(*Tipula oleracea*)和欧洲大蚊(*Tipulapaludosa*);

[0087] (4) 蓟马(缨翅目(*Thysanoptera*)), 例如兰花蓟马(*Dichromothrips corbetti*)、蓟马亚种(*Dichromothrips* spp.)、褐花蓟马(*Frankliniella fusca*)、西花蓟马(*Frankliniella occidentalis*)、东方花卉蓟马(*Frankliniella tritici*)、柑桔蓟马(*Scirtothrips citri*)、稻蓟马(*Thrips olyzae*)、南黄蓟马(*Thrips palmi*)和棉蓟马(*Thrips tabaci*);

[0088] (5) 白蚁(等翅目(*Isoptera*)), 例如干木白蚁(*Calotermes flavicollis*)、欧美散白蚁(*Leucotermes flavipes*)、南美异白蚁(*Heterotermes aureus*)、黄肢散白蚁(*Reticulitermes flavipes*)、南方散白蚁(*Reticulitermes virginicus*)、南欧网纹散白蚁(*Reticulitermes lucifugus*)、纳塔尔白蚁(*Termes natalensis*)和家白蚁(*Coptotermes formosanus*);

[0089] (6) 蟑螂(蟑螂目(*Blattaria*)-蟑螂科(*Blattodea*)), 例如德国蟑螂(*Blattella germanica*)、亚洲蟑螂(*Blattella asahinae*)、美洲蟑螂(*Periplaneta americana*)、日本蟑螂(*Periplaneta japonica*)、褐色蟑螂(*Periplaneta brunnea*)、黑胸蟑螂(*Periplaneta fuliginosa*)、澳洲蟑螂(*Periplaneta australasiae*)和东方蟑螂(*Blatta orientalis*);

[0090] (7) 纯种的虫子(半翅目(*Hemiptera*)), 例如拟缘蝽(*Acrosternum hilare*)、麦长

蝽(*Blissus leucopterus*)、烟草小盲蝽(*Cyrtopeltis notatus*)、赤星蝽(*Dysdercus cingulatus*)、棉红蝽(*Dysdercus intermedius*)、麦扁盾蝽(*Eurygaster integriceps*)、棉蝽(*Euschistus impictiventris*)、叶足缘蝽(*Leptoglossus phyllopus*)、美国牧草盲蝽(*Lygus ilneolaris*)、牧草盲蝽(*Lygus pratensis*)、稻绿蝽(*Nezara viridula*)、方背皮蝽(*Piesma quadrata*)、稻蝽(*Solubea insularis*)、红肩蝽(*Thyanta perditor*)、红豆蚜(*Acyrtosiphon onobrychis*)、落叶松球蚜(*Adelges laricis*)、鼠李马铃薯蚜(*Aphidula nasturtii*)、蚕豆蚜(*Aphis fabae*)、草莓根蚜(*Aphis forbesi*)、苹果蚜(*Aphis pomi*)、棉蚜(*Aphis gossypii*)、茶蔗子蚜(*Aphis grossulariae*)、醋栗蚜(*Aphis schneideri*)、芹菜蚜(*Aphis spiraeicola*)、接骨木蚜(*Aphis sambuci*)、豌豆蚜(*Acyrtosiphon pisum*)、马铃薯蚜(*Aulacothum solani*)、银叶粉虱(*Bemisia argentifolii*)、飞廉短尾蚜(*Brachycaudus cardui*)、光管舌尾蚜(*Brachycaudus helichrysi*)、桃黑短尾蚜(*Brachycaudus persicae*)、李短尾蚜(*Brachycaudus prunicola*)、菜蚜(*Brevicoryne brassicae*)、角钉毛蚜(*Capitophorus horni*)、棉花方翅网蝽(*Cerosipha gossypii*)、草莓毛管蚜(*Chaetosiphon fragaefolii*)、茶蔗隐瘤额蚜(*Cryptomyzus ribis*)、高加索椎球蚜(*Dreyfusia nordmannianae*)、云杉椎球蚜(*Dreyfusia piceae*)、根瘤圆尾蚜(*Dysaphis radicola*)、拟塘鹅蚜(*Dysaulacorthum pseudosolani*)、车前圆尾蚜(*Dysaphis plantaginea*)、梨西圆尾蚜(*Dysaphis pyri*)、蚕豆微叶蝉(*Empoasca fabae*)、桃粉蚜(*Hyalopterus pruni*)、茶藤苦菜蚜(*Hyperomyzus lactucae*)、麦长管蚜(*Macrosiphum avenae*)、马铃薯长管蚜(*Macrosiphum euphorbiae*)、蔷薇长管蚜(*Macrosiphon rosae*)、巢菜修尾蚜(*Megoura viciae*)、高粱蚜(*Melanaphis pyrarius*)、麦无网长管蚜(*Metopolophium dirhodum*)、桃蚜(*Myzus persicae*)、冬葱瘤额蚜(*Myzus ascalonicus*)、樱桃黑瘤额蚜(*Myzus cerasi*)、桃卷叶蚜(*Myzus varians*)、蒿苣蚜(*Nasonovia ribis-nigri*)、褐稻虱(*Nilaparvata lugens*)、莴苣根瘿绵蚜(*Pemphigus bursarius*)、甘蔗扁角飞虱(*Perkinsiella saccharicida*)、蛇麻疣额蚜(*Phorodon humuli*)、苹木虱(*Psylla malli*)、梨木虱(*Psylla pyri*)、冬葱缢瘤蚜(*Rhopalosiphum ascalonicus*)、玉米缢管蚜(*Rhopalosiphum maidis*)、稻麦蚜(*Rhopalosiphum padi*)、苹草缢管蚜(*Rhopalosiphum insertum*)、马拉圆尾蚜梨砧草蚜(*Sappaphis mala*)、苹红扎圆尾蚜(*Sappaphis mali*)、麦二叉蚜(*Schizaphis graminum*)、榆梨棉蚜(*Schizoneura lanuginosa*)、麦长管蚜(*Sitobion avenae*)、温室白粉虱(*Trialeurodes vaporariorum*)、橘二岔蚜(*Toxoptera aurantiiand*)、葡萄根瘤蚜(*Viteus vitifolli*)、温带臭虫(*Cimex lectularius*)、热带臭虫(*Cimex hemipterus*)、老猎椿象(*Reduvius senilis*)、锥蝽属(*Triatoma* spp.)及轮背猎蝽(*Arilus critatus*);

[0091] (8)蚂蚁、蜜蜂、黄蜂、锯蜂(膜翅目(Hymenoptera)),例如黄翅菜叶蜂(*Athalia rosae*)、大头切叶蚁(*Atta cephalotes*)、卡培古鲁切叶蚁(*Atta capiguara*)、大头切叶蚁(*Atta cephalotes*)、光亮切叶蚁(*Afta laevigata*)、强壮切叶蚁(*Atta robusta*)、六孔切叶蚁(*Atta sexdens*)、德州切叶蚁(*Atta texana*)、举尾蚁属(*Crematogaster* spp.)、李小叶蜂(*Hoplocampa minuta*)、苹实叶蜂(*Hoplocampa testudinea*)、小黄家蚁(*Monomorium pharaonis*)、热带火蚁(*Solenopsis geminata*)、红火蚁(*Solenopsis invicta*)、黑火蚁(*Solenopsis richteri*)、南方火蚁(*Solenopsis xyloni*)、红收获蚁(*Pogonomyrmex*

barbatus)、加州收获蚁(*Pogonomyrmex californicus*)、热带大头家蚁(*Pheidole megacephala*)、西方蚁蜂(*Dasymutilla occidentalis*)、熊蜂属(*Bombus* spp.)、黄胡蜂(*Vespula squamosa*)、常见黄胡蜂(*Paravespula vulgaris*)、树黄胡蜂(*Paravespula pennsylvanica*)、德国黄胡蜂(*Paravespula germanica*)、白斑脸黄胡蜂(*Dolichovespula maculata*)、黄边胡蜂(*Vespa crabro*)、赭色马蜂(*Polistes rubiginosa*)、佛罗里达弓背蚁(*Camponotus floridanus*)和阿根廷蚁(*Linepithema humile*);

[0092] (9)蟋蟀、蝗虫、蚱蜢(直翅目(*Orthoptera*)),例如家蟋蟀(*Acheta domestica*)、欧洲蝼蛄(*Gryllotalpa gryllotalpa*)、飞蝗(*Locusta migratoria*)、双带蚱蜢(*Melanoplus bivittatus*)、赤腿蚱蜢(*Melanoplus femurrubrum*)、墨西哥蚱蜢(*Melanoplus mexicanus*)、迁徙蚱蜢(*Melanoplus sanguinipes*)、落矶山蚱蜢(*Melanoplus spretus*)、红翅蝗(*Nomadacris septemfasciata*)、南美沙漠蝗(*Schistocerca americans*)、非洲沙漠蝗(*Schistocerca gregaria*)、摩洛哥戟纹蝗(*Doclostaurus maroccanus*)、温室沙螽(*Tachycines asynamorus*)、塞内加尔小车蝗(*Oedaleus senegalensis*)、臭腹腺蝗(*Zonozelus variegatus*)、非洲蔗蝗(*Hieroglyphus daganensis*)、印度黄檀蝗(*Kraussaria angulifera*)、意大利蝗(*Calliptamus italicus*)、澳洲疫蝗(*Chortoicetes terminifera*)和南非蝗(*Locustana pardalina*);

[0093] (10)蛛形纲(*arachnoidea*),诸如蜘蛛类(*arachnids*)(蜱螨目(*Acarina*)),例如软蜱科(*Argasidae*)、硬蜱科(*Ixodidae*)及疥螨科(*Sarcoptidae*)家族,诸如美洲花蜱(*Amblyomma americanum*)、彩饰花蜱(*Amblyomma variegatum*)、海湾蜱(*Amblyomma maculatum*)、波斯锐缘蜱(*Argas persicus*)、具环牛蜱(*Boophilus annulatus*)、消色牛蜱(*Boophilus decoloratus*)、微小牛蜱(*Boophilus microplus*)、森林革蜱(*Dermacentor silvarum*)、安氏革蜱(*Dermacentor andersoni*)、变异革蜱(*Dermacentor variabilis*)、长喙璃眼蜱(*Hyalomma truncatum*)、蓖子硬蜱(*Ixodes ricinus*)、红硬蜱(*Ixodes rubicundus*)、肩突硬蜱(*Ixodes scapularis*)、全环硬蜱(*Ixodes holocyclus*)、太平洋硬蜱(*Ixodes pacificus*)、毛白钝缘蜱(*Ornithodoros moubata*)、赫母软蜱(*Ornithodoros hermsi*)、图塔软蜱(*Ornithodoros turicata*)、柏氏禽刺螨(*Ornithonyssus bacoti*)、耳残喙蜱(*Otobius megnini*)、鸡皮刺螨(*Dermanyssus gallinae*)、羊痒螨(*Psoroptes ovis*)、*Rhipicephalus sanguineus*、具尾扇头蜱(*Rhipicephalus appendiculatus*)、外翻扇头蜱(*Rhipicephalus evertsi*)、疥螨(*Sarcoptes scabiei*),及瘰螨科(*Eriophyidae* spp.),诸如苹刺瘰螨(*Aculus schlechtendali*)、橘锈螨(*Phyllocoptrata oleivora*)和柑芽瘰螨(*Eriophyes sheldoni*);跗线螨科(*Tarsonemidae* spp.),诸如仙客来细螨(*Phytonemus pallidus*)和多食跗线螨(*Polyphagotarsonemus latus*);伪叶螨科(*Tenuipalpidae* spp.),诸如紫伪叶螨(*Brevipalpus phoenicis*);叶螨科(*Tetranychidae* spp.),诸如朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*)、神泽氏叶螨(*Tetranychus kanzawai*)、太平洋红叶螨(*Tetranychus pacificus*)、棉红叶螨(*Tetranychus telarius*)和棉叶螨(*Tetranychus urticae*)、苹果全爪螨(*Panonychus ulmi*)、橘全爪螨(*Panonychus citri*)及草地小爪螨(*Oligonychus pratensis*);蜘蛛目(*Araneida*),例如黑寡妇球腹蛛(*Lafroedectus mactans*)和棕色隐遁蜘蛛(*Loxosceles reclusa*);

[0094] (11)蚤(蚤目(*Siphonaptera*)),例如猫栉头蚤(*Ctenocephalides felis*)、犬栉头

蚤(*Ctenocephalides canis*)、印鼠客蚤(*Xenopsylla cheopis*)、人蚤(*Pulex irritans*)、穿皮潜蚤(*Tunga penetrans*)和具带病蚤(*Nosopsyllus fasciatus*);

[0095] (12)衣鱼(silverfish)、家衣鱼(firebrat)(缨尾目(*Thysanura*)),例如衣鱼(*Lepisma saccharins*)和斑衣鱼(*Thermobia domestica*);

[0096] (13)唇足类(*centipedes*)(唇足亚纲(*Chilopoda*)),例如蚰蜒(*Scutigera coleoptrata*);

[0097] (14)千足虫(倍足纲(*Diplopoda*)),例如钩虫属(*Narceus* spp.);

[0098] (15)蠼螋(*Earwigs*)(革翅目(*Dermaptera*)),例如欧洲球蠼螋(*forficula auricularia*);和/或

[0099] (16)虱(虱毛目(*Phthiraptera*)),例如头虱(*Pediculus humanus capitis*)、体虱(*Pediculus humanus corporis*)、耻阴虱(*Phthirus pubis*)、牛血虱(*Haematopinus eurysternus*)、猪血虱(*Haematopinus suis*)、牛颞虱(*Linognathus vituli*)、牛毛虱(*Bovicola bovis*)、鸡短角羽虱(*Menopon gallinae*)、鸡体虱(*Menacanthus stramineus*)和水牛盲虱(*Solenopotes capillatus*)。

[0100] 在另一实施方式中,化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物对双翅目、半翅目和/或鳞翅目昆虫具有杀昆虫活性。在另一实施方式中,化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物对鳞翅目昆虫具有杀昆虫活性。在另一实施方式中,化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物对半翅目昆虫具有杀昆虫活性。

[0101] 本文所述的化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式通过惯用的方法而以水性喷雾剂施予植物叶子,诸如公知的高量液(high-liter)压喷雾剂、低量(low-liter)喷雾剂、喷气和空中喷雾剂。施予稀释度及施予率取决于所使用的设备类型、所需施予方法和频率及配体施予率。可希望喷雾罐中包含额外的佐剂。此类佐剂包括在McCutcheon's Emulsifiers and Detergents(《McCutcheon乳化剂与洗涤剂》)、McCutcheon's Emulsifiers and Detergents/Functional Materials(《McCutcheon乳化剂与洗涤剂/功能性材料》)及McCutcheon's Functional Materials(《McCutcheon功能性材料》)(全部均由MC出版公司McCutcheon部门(新泽西州)每年所出版)中所述的表面活性剂、分散剂、散布剂、粘合剂、消泡剂、乳化剂和其它类似材料。化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式在施予前也可与肥料或肥料材料掺混。化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式与固体肥料材料也可在混合或调合设备中掺混,或将所述并入颗粒调配物的肥料中。可使用适合于待处理的作物和杂草的任何相对比例的肥料。本文所述的化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式通常占施肥组合物的从5%至50%。所述组合物提供促进所需植物快速生长且同时控制基因表达的肥料材料。

[0102] 如本文所使用的术语“化合物1”指(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼。在一个实施方式中,化合物1包含以重量计的约10%或更少,即约9%,约8%,约7%,约6%,约5%,约4%,约3%,约2%,约1%,或约0.5%或更少的(S)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼。化合物1的立体异构物纯度可使用公知的分析方法测定,诸如手性HPLC。

[0103] 如本文所使用的术语“化合物2”指(S)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-

N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼。在一个实施方式中,化合物2包含以重量计的约10%或更少,即约9%,约8%,约7%,约6%,约5%,约4%,约3%,约2%,约1%,或约0.5%或更少的(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼。化合物2的立体异构物纯度可使用公知的分析方法测定,诸如手性HPLC。

[0104] 如本文所使用的关于特殊的化合物1或化合物2的结晶状多晶形式的术语“基本纯”意指该多晶形式包含分别以重量计的约10%或更少,即约9%,约8%,约7%,约6%,约5%,约4%,约3%,约2%,或约1%或更少的任何其它物理形式的化合物1或化合物2。

[0105] 如本文所使用的关于非晶形化合物1或化合物2的术语“基本纯”意指该非晶形式包含分别以重量计的约10%或更少,即约9%,约8%,约7%,约6%,约5%,约4%,约3%,约2%,或约1%或更少的任何结晶状形式的化合物1或化合物2。

[0106] 如本文所使用的关于特定的化合物1或化合物2的结晶状多晶形式的术语“纯质”意指该多晶形式包含分别以重量计约1%或更少,即约0.9%,约0.8%,约0.7%,约0.6%,约0.5%,约0.4%,约0.3%,约0.2%,或约0.1%或更少的任何其它物理形式的化合物1或化合物2。在一个实施方式中,“纯质”多晶形式含有以PXRD-不可检测的量的任何其它物理形式的化合物1。

[0107] 如本文所使用的关于非晶形的化合物1或化合物2的术语“纯质”意指该非晶形式包含分别以重量计的约1%或更少,即约0.9%,约0.8%,约0.7%,约0.6%,约0.5%,约0.4%,约0.3%,约0.2%,或约0.1%或更少的任何结晶状形式的化合物1或化合物2。

[0108] 如本文所使用的术语“非晶形”指缺乏长距离有序的晶体特征的固体形式的化合物1或化合物2,即固体为非结晶状。

[0109] 如本文所使用的关于PXRD波峰位置和相对强度的术语“基本上相同的”意指当比较PXRD衍射图时考虑的波峰位置和强度变异性。同样地,关于FT-拉曼波峰位置的术语“基本上相同的”意指当比较FT-拉曼光谱时考虑的波峰位置变异性。例如,PXRD波峰位置可显示设备间的变异性,例如多至0.2°。相对波峰强度也可显示由于结晶度、定向、制备的样品表面和本领域技术人员已知的其它因素的设备间的变异性,且应仅视为定性测量。

[0110] 如本文所使用的术语“微米化”指使粒子群的尺寸缩减(通常缩减至微米级)的制程或方法。

[0111] 如本文所使用的术语“微米(micron)或 μm ”指 1×10^{-6} 米的“微米(micrometer)”。

[0112] 如本文所使用的术语“治疗有效量”指足以治疗疾病、病况、伤害或病症中的一种或多种症状,或预防疾病、病况、伤害或病症进展,或引起疾病、病况、伤害或病症退化的化合物1或化合物2的量。例如,就癌症的治疗而言,在一个实施方式中,治疗有效量指降低肿瘤生长速率、降低肿瘤质量、减少转移数量、延长肿瘤发展的时间或增加存活时间达到至少约5%,至少约10%,至少约15%,至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,至少约65%,至少约70%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,或至少约100%的化合物1或化合物2的量。

[0113] 如本文所使用的术语“杀昆虫有效量”指足以控制昆虫(例如减少或预防昆虫蔓延或杀死昆虫)的化合物1或化合物2的量。例如,杀昆虫有效量指诱导昆虫过早蜕皮及死亡的化合物1或化合物2的量。

[0114] 术语“一个”或“一种”指一个/种或一个/种以上。

[0115] 如本文所使用的术语“约”包括所引用的数字 $\pm 10\%$ 。因此“约10”意指9~11。

[0116] 如本文所使用的术语“平均粒径分布”或“D₅₀”为50质量%的粒子具有较大的等效直径及其它50质量%的粒子具有较小的等效直径的直径,所述等效直径在Malvern Master Sizer Microplus设备或其同等物中以激光衍射或其它适合的技术测定。

[0117] 如本文所使用的术语“非溶剂合物形成溶剂”指与化合物1或化合物2不形成溶剂合物或水合物的溶剂。非溶剂合物形成溶剂包括但不限于:己烷、庚烷、异丙基苯、二乙醚、甲苯、乙酸乙酯、叔丁基甲醚、正十二烷、乙醇和异丙醇。

[0118] 如本文所使用的术语“赋形剂”指在组合物中除了化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式以外的任何成分。赋形剂通常是添加至组合物中以促进化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式的处理、处置、给予等的惰性物质。有用的赋形剂包括但不限于:佐剂、抗粘合剂、黏合剂、载剂、崩散剂、填充剂、调味剂、着色剂、稀释剂、润滑剂、助滑剂、保存剂、吸收剂、溶剂、表面活性剂和甜味剂。

[0119] 公知的药学赋形剂为本领域技术人员所熟知。本领域技术人员应理解,可将广泛的药学上可接受的赋形剂用在与化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式的掺混物中,包括在如下文献中示例的那些:Handbook of Pharmaceutical Excipients(《药学赋形剂手册》),药学出版社(Pharmaceutical Press)第4版.(2003)和Remington:The Science and Practice of Pharmacy(《雷明顿:药物科学与实践》),Lippincott Williams和Wilkins,第21版.(2005)。在一个实施方式中,组合物包含下列赋形剂中的一种或多种:水、拉普索(Labrasol)、月桂酸丙二醇酯(Lauroglycol)90、Phosal 53MCT、Miglyol、Cremophor EL、聚山梨醇酯80、Crillett 1HP、肉豆蔻酸异丙酯、油酸和/或PEG 400NF。在另一实施方式中,组合物包含脂质。

[0120] 药学上可接受的载剂包括填充剂,诸如醣类,例如海藻糖、乳糖或蔗糖、甘露醇或山梨醇、纤维素制剂和/或磷酸钙,例如磷酸三钙或磷酸氢钙,以及黏合剂,诸如淀粉糊(使用例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、马铃薯淀粉)、白明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯基吡咯啉酮。若有要求时,可添加崩散剂,诸如上述淀粉及也为羧甲基-淀粉、交联的聚乙烯基吡咯啉酮、琼脂或藻酸或其盐,诸如藻酸钠。辅助剂为流动调节剂和润滑剂,例如硅石、滑石、硬脂酸或其盐,诸如硬脂酸钠或硬脂酸钙,和/或聚乙二醇。在一个实施方式中,糖衣錠核心可具备有适合的包衣,若有要求时,其具有抗胃液性。出于此目的,可使用经浓缩的糖溶液,其可任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯基吡咯啉酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和适合的有机溶剂或溶剂混合物。使用适合的纤维素制剂的溶液,俾以制造抗胃液的包衣,诸如乙酰基纤维素酞酸酯或羟丙基甲基纤维素酞酸酯。可将染料或颜料添加至錠剂或糖衣錠包衣中,例如用以识别或为了表征活性化合物剂量的组合。

[0121] 可经口服使用的药制剂包括由明胶制成的推压嵌合胶囊(push-fit capsule),以及由明胶和增塑剂(诸如甘油或山梨醇)制成的软密封胶囊。推压嵌合胶囊可含有呈颗粒或纳米粒子形式的活性化合物,其可任选地与填充剂(诸如乳糖)、黏合剂(诸如淀粉)和/或润滑剂(诸如滑石或硬脂酸镁)及随意的稳定剂掺混。在一个实施方式中,将活性化合物任选地与稳定剂溶解或悬浮在适合的液体中,诸如脂肪油或液态石蜡。

[0122] 脂肪油可包含单-、二-或三甘油酯。单-、二-或三甘油酯包括从C₆、C₈、C₁₀、C₁₂、C₁₄、C₁₆、C₁₈、C₂₀和C₂₂酸所衍生的那些。二甘油酯的范例特别包括甘油二油酸酯、甘油二棕榈酸酯(dipalmitolein)和混合型羊脂-羊蜡二甘油酯。较佳的三甘油酯包括植物油、鱼油、动物脂肪、氢化植物油、部分氢化植物油、合成性三甘油酯、经改质的三甘油酯、经分馏的三甘油酯、中和长链三甘油酯、建构的三甘油酯及其混合物。三甘油酯的范例包括：杏仁油、巴巴苏油(babassu oil)、琉璃苣油(borage oil)、黑加仑籽油(blackcurrant seed oil)、菜籽油、蓖麻油、椰子油、玉米油、棉花籽油、月见草油、葡萄籽油、花生油(groundnut oil)、芥籽油、橄榄油、棕榈油、棕榈核油、花生油(peanut oil)、油菜籽油、红花油、芝麻油、鲨鱼肝油、大豆油、葵花油、氢化蓖麻油、氢化椰子油、氢化棕榈油、氢化大豆油、氢化植物油、氢化棉花籽和蓖麻油、部分氢化大豆油、部分大豆和棉花籽油、甘油三己酸酯、甘油三辛酸酯、甘油三癩酸酯、甘油三(十一酸)酯、甘油三月桂酸酯、甘油三油酸酯、甘油三亚麻油酸酯、甘油三次亚麻油酸酯、甘油三辛酸/癩酸酯、甘油三辛酸/癩酸/月桂酸酯、甘油三辛酸/癩酸/亚麻油酸酯、及甘油三辛酸/癩酸/硬脂酸酯。

[0123] 在一个实施方式中，三甘油酯是以商品名称LABRAFAC CC取得的中链三甘油酯。其它的三甘油酯包括中性油，例如中性植物油，特别为经分馏的椰子油，诸如已知且于市场上以商品名称Miglyol取得种，包括以下产品：Miglyol 810、Miglyol 812、Miglyol 818和CAPTEX 355。其它的三甘油酯为辛酸-癩酸三甘油酯，诸如已知且于市场上以商品名称MYRITOL取得的那些，包括MYRITOL 813的产品。此类别的更多的三甘油酯为CAPMUL MCT、CAPTEX200、CAPTEX 300、CAPTEX 800、NEOBEE M5和MAZOL 1400。

[0124] 包含三甘油酯的药组合物可另外包含亲脂性和/或亲水性表面活性剂，其在以水性溶剂溶解时可形成澄清溶液。一种所述表面活性剂是聚乙二醇1000琥珀酸生育酚酯(维生素E TPGS)。此类组合物的示例说明于美国专利6,267,985中。

[0125] 在另一实施方式中，药学上可接受的载剂包含拉普索(LABRASOL)(Gattefosse SA)，其为PEG-8辛酸/癩酸三甘油酯。在另一实施方式中，药学上可接受的载剂包含PL90G、维生素E TPGS和Miglyol 812N。

[0126] 如本文所使用的术语“治疗”意指以改善或治愈疾病、病症、伤害或病况为目的而将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式，或其组合物给予对象，包括先行性治疗(preemptive treatment)。

[0127] 如本文所使用的术语“对象”指昆虫、植物、水藻或动物，例如人类或兽医学动物，例如牛、羊、猪、马、狗或猫。在一个实施方式中，对象的宿主细胞包含编码基因开关的多核苷酸，其包含结合化合物1的配体结合域。在另一实施方式中，对象的宿主细胞包含编码基因开关的多核苷酸，其包含结合化合物2的配体结合域。

[0128] 如本文所使用的术语“感兴趣的基因”为想要表达编码肽、蛋白质或多肽的任何基因。

[0129] 如本文所使用的术语“基因表达”指DNA转录成信使RNA(mRNA)和/或mRNA翻译成氨基酸序列。

[0130] 如本文所使用的术语“调节基因表达”指相对于结合化合物1的配体结合域与化合物1没有接触的情况下，使响应化合物1与结合化合物1的配体结合域接触的基因表达程度增加。

[0131] 如本文所使用的术语“基因开关”指具有如下功能的肽、蛋白质或多肽复合物：(a) 结合化合物1或化合物2(即,配体),和(b)以配体依赖性的方式调节感兴趣的基因的转录。基因开关可用于各种应用,诸如基因疗法、在细胞中产生蛋白质、以细胞为底质的高通量筛选试验、功能性基因组及调节基因转殖植物和动物中的特性。

[0132] 在一个实施方式中,编码基因开关的多核苷酸是重组多核苷酸,即已经分子生物学处理而工程改造的多核苷酸,以编码基因开关。在另一实施方式中,重组多核苷酸是合成的多核苷酸。

[0133] 如本文所使用的术语“基因”指包含编码功能性分子的核苷酸的多核苷酸,该功能性分子包括仅由转录产生的那些功能性分子(例如,生物活性RNA物质)或由转录与翻译产生的那些功能性分子(例如,多肽)。术语“基因”包括cDNA和基因组DNA核酸。术语“基因”也指表达特异性RNA、蛋白质或多肽的核酸片段,包括在该编码序列之前(5'非编码序列)及的后(3'非编码序列)的调节序列。“天然基因”指在天然状态下发现具有其自身调节序列的基因。“嵌合基因”指非天然基因的任何基因,其包含不在天然状态下一起发现的调节和/或编码序列。据此,嵌合基因可能包含衍生自不同来源的调节序列和编码序列,或衍生自相同来源但以不同于在天然状态下发现的方式排列的调节序列和编码序列。嵌合基因可能包含衍生自不同来源的编码序列和/或衍生自不同来源的调节序列。“内源性基因”指其天然位置在有机体的基因组内的天然基因。“外来”基因或“异源性”或“外源性”基因指正常不在宿主有机体内发现,但通过基因转移而引入宿主有机体内的基因。外来基因可包含被插入非天然有机体内的天然基因,或嵌合基因。“转基因”是通过转型程序而引入基因组内的基因。

[0134] 在一个实施方式中,化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式以组合物给予分离的宿主细胞或对象。在另一实施方式中,化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式以药学上可接受的组合物给予分离的宿主细胞或对象。

[0135] 如本文所使用的术语“与结合化合物1的配体结合域形成二聚体”指选择性蛋白质-蛋白质相互作用。

[0136] 在一个实施方式中,化合物1在细胞的基因开关试验中的基因开关效率或“EC₅₀”为约100nM或更小,例如约75nM,约50nM,约25nM,约15nM,约10nM,约9nM,约8nM,约7nM,约6nM,约5nM,约4nM,约3nM,约2nM,约1nM,约0.5nM或更小。测量经基因开关调节的基因表达的体外试验的示例为本领域普通技术人员所熟知。参见例如Karzenowski等,BioTechniques39:191-200(2005)。在另一实施方式中,化合物2在细胞的基因开关试验中的基因开关效率为约100nM或更小,例如约75nM,约50nM,约25nM,约15nM,约10nM,约9nM,约8nM,约7nM,约6nM,约5nM,约4nM,约3nM,约2nM,约1nM,约0.5nM或更小。如本文所使用的“EC₅₀”为“一半的最大有效浓度”,其指诱导经基因开关调节的多核苷酸(编码感兴趣的基因)表达改变的化合物1或化合物2的浓度,其在基准的表达程度与特定的暴露时间的后的最大表达程度之间的中点。

[0137] 如本文所使用的术语“结合化合物1的配体结合域”指选择性结合化合物1的氨基酸序列。在本文所显示的方法中,化合物1与配体结合域结合,例如蜕皮激素受体配体结合域,其为调节编码感兴趣的基因的多核苷酸表达的配体依赖性转录活化复合物的一部分。于是,感兴趣的基因的表达以配体(化合物1)依赖性方式调节。同样地,术语“结合化合物2的配体结合域”指选择性结合化合物2的氨基酸序列。

[0138] 在一个实施方式中,结合化合物1的配体结合域(例如,蜕皮激素受体配体结合域)与另一配体结合域形成二聚体,例如与类视网膜X受体配体结合域形成蛋白质-蛋白质复合物。

[0139] 在一个实施方式中,感兴趣的基因的表达由化合物1或化合物2以开/关方式调节,分别与化合物1或化合物2的浓度或剂量无关。在另一实施方式中,感兴趣的基因的表达由化合物1以浓度(或剂量)依赖性方式调节,即在化合物1的浓度(或剂量)与感兴趣的基因的基因表达程度之间有剂量反应关系。参见例如US2009/0123441。

[0140] 术语“可操作性连接”指在单一多核苷酸上的多核苷酸序列相连,使得一种的功能受到另一种的影响。例如,当启动子能够影响编码序列的表达时(即编码序列在启动子的转录控制下),则启动子与该编码序列可操作性连接。编码序列可与调节序列以同义或反义方向可操作性连接。

[0141] 在一个实施方式中,宿主细胞是分离的宿主细胞。在一个实施方式中,“分离的”宿主细胞指不存在于对象中的细胞。在一个实施方式中,“分离的”宿主细胞指在细胞培养装置或细胞培养制剂中的一个或多个宿主细胞。

[0142] 在一个实施方式中,宿主细胞在对象内,且宿主细胞通过将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象而与化合物1或化合物2接触。在另一实施方式中,宿主细胞与化合物1的一种或多种结晶状多晶形式,或其组合物在体外接触。在另一实施方式中,宿主细胞与化合物1的一种或多种结晶状多晶形式,或其组合物在体外接触。在另一实施方式中,宿主细胞在人类对象中。在另一实施方式中,宿主细胞在动物对象中。在另一实施方式中,宿主细胞在植物对象中。在另一实施方式中,宿主细胞在水藻对象中。在另一实施方式中,宿主细胞与结晶状化合物1的形式III,或包含结晶状化合物1的形式III及一种或多种赋形剂的组合物接触。

[0143] 在一个实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象。在一个实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物经口服给予对象。在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物非经肠给予对象。在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物经皮下、肌肉内、静脉内、腹膜内或肿瘤内给予。在另一实施方式中,将结晶状化合物1的形式III,或其组合物给予对象。在另一实施方式中,将非晶形化合物1的形式X,或其组合物给予对象。

[0144] 除了上述给予模式以外或与所述模式一起,可将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物添加至由对象进食的食物中。在一个实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物与食物材料组合、调合或掺混,以提供“食物产品”。术语“食物产品”是使用其最宽广的可能意义且包括由动物(例如,人类)进食的任何形式的可消化材料,例如固体、乳液、液体。食物产品可经调配使得对象可随其饮食取得适量的化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式。在另一实施方式中,化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物是经调配成添加至食物材料中的预混合物。在一个实施方式中,食物产品或预混合物包含化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物与一种或多种脂质。

[0145] 在一个实施方式中,在基因开关中结合化合物1或化合物2的配体结合域是分别结合化合物1或化合物2的H组核受体配体结合域或其突变体。在另一实施方式中,H组核受体配体结合域选自结合化合物1的蜕皮激素受体配体结合域、泛存受体配体结合域、孤儿受体-1配体结合域、NER-1配体结合域、受体-相互作用蛋白质-15配体结合域、肝X受体-3配体结合域、似类固醇激素受体蛋白质配体结合域、肝X受体配体结合域、肝X受体配体结合域、类法尼醇X受体配体结合域、受体-相互作用蛋白质-14配体结合域和法尼醇受体配体结合域配体结合域或其突变体。

[0146] 在另一实施方式中,H组核受体配体结合域是结合化合物1或化合物2的蜕皮激素受体配体结合域或其突变体。在另一实施方式中,蜕皮激素受体配体结合域选自结合化合物1或化合物2的节肢动物蜕皮激素受体配体结合域、鳞翅目蜕皮激素受体配体结合域、双翅目蜕皮激素受体配体结合域、直翅目蜕皮激素受体配体结合域、同翅目蜕皮激素受体配体结合域和半翅目蜕皮激素受体配体结合域、蚜虫云杉卷叶蛾蜕皮激素受体配体结合域、甲虫黄粉虫(*Tenebrio molitor*)蜕皮激素受体配体结合域、烟草天蛾(*Manduca sexta*)蜕皮激素受体配体结合域、夜蛾(*Heliothis virescens*)蜕皮激素受体配体结合域、蠓摇蚊(*Chironomus tentans*)蜕皮激素受体配体结合域、蚕蛾家蚕(*Bombyx mori*)蜕皮激素受体配体结合域、丛林斜眼褐蝶(squinting bush brown *Bicyclus anynana*)蜕皮激素受体配体结合域、七叶树孔雀纹蛱蝶(*Junonia coenia*)蜕皮激素受体配体结合域、黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)蜕皮激素受体配体结合域、埃及伊蚊蜕皮激素受体配体结合域、绿头苍蝇(*Lucilia capitata*)蜕皮激素受体配体结合域、铜绿蝇(*Lucilia cuprina*)蜕皮激素受体配体结合域、红头丽蝇(*Calliphora vicina*)蜕皮激素受体配体结合域、地中海果实蝇蜕皮激素受体配体结合域、飞蝗蜕皮激素受体配体结合域、桃蚜蜕皮激素受体配体结合域、提琴蟹(*Celaca pugilator*)蜕皮激素受体配体结合域、美洲钝眼蜉(*Amblyomma americanum*)蜕皮激素受体配体结合域、白蝇银叶粉虱(*Bemisia argentifolii*)蜕皮激素受体配体结合域、黑尾叶蝉(*Nephotettix cincticeps*)蜕皮激素受体配体结合域或其突变体。在另一实施方式中,蜕皮激素受体配体结合域是蚜虫云杉卷叶蛾蜕皮激素受体配体结合域,其氨基酸序列为:

[0147] Leu Thr Ala Asn Gln Gln Phe 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 Phe Arg Gln Ile Thr Glu Met Thr Ile Leu Thr Val Gln Leu Ile Val Glu Phe Ala Lys Gly Leu Pro Gly Phe 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(位置107)Leu Phe Ala Asn Asn Gln Ala Tyr Thr Arg Asp Asn Tyr Arg Lys Ala Gly Met Ala Tyr(位置127)Val Ile Glu Asp Leu Leu His Phe Cys Arg Cys Met Tyr Ser Met Ala Leu Asp Asn Ile His Tyr Ala Leu Leu Thr Ala Val Val Ile Phe 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 Phe Leu Glu Glu Ile Trp Asp Val(SEQ

ID NO:1),其也于美国专利公开号2006/0100416A1中以SEQ NO:1提出。

[0148] 在另一实施方式中,蜕皮激素受体配体结合域是结合化合物1的蚜虫云杉卷叶蛾蜕皮激素受体配体结合域。

[0149] 适合的蜕皮激素受体配体结合域包括那些在美国专利号7,935,510;7,919,269;7,563,879;及在美国专利公开号2006/0100416A1中所显示种。

[0150] 在一个实施方式中,基因开关包含与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域。在一个实施方式中,与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域是B组核受体配体结合域。在另一实施方式中,B组核受体配体结合域选自类视网膜X受体配体结合域、H-2区II结合蛋白质配体结合域、核受体共-调节子-1配体结合域、编码超螺旋蛋白质配体结合域、2C1核受体配体结合域和绒毛膜因子1配体结合域。在另一实施方式中,与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域不是蜕皮激素受体配体结合域。

[0151] 在一个实施方式中,与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域是视黄酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,视黄酸X受体配体结合域是脊椎动物视黄酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,视黄酸X受体配体结合域是智人(*Homo sapiens*)视黄酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,视黄酸X受体配体结合域是视黄酸X受体 α 同种型。在另一实施方式中,视黄酸X受体配体结合域是视黄酸X受体 β 同种型。在另一实施方式中,视黄酸X受体配体结合域是视黄酸X受体 γ 同种型。

[0152] 在另一实施方式中,视黄酸X受体配体结合域是无脊椎动物视黄酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,无脊椎动物视黄酸X受体配体结合域是飞蝗视黄酸X受体配体结合域。

[0153] 在另一实施方式中,无脊椎动物视黄酸X受体配体结合域是非鳞翅目、非双翅目视黄酸X受体配体结合域。

[0154] 在一个实施方式中,类视网膜受体配体结合域是脊椎动物类视网膜X受体配体结合域、无脊椎动物类视网膜X受体配体结合域、编码超螺旋蛋白配体结合域或嵌合型类视网膜X受体配体结合域。

[0155] 在一个实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域包含两种多肽片段,其中第一多肽片段是来自脊椎动物类视网膜X受体配体结合域、无脊椎动物类视网膜X受体配体结合域或编码超螺旋蛋白质配体结合域,及第二多肽片段是来自不同的脊椎动物类视网膜X受体配体结合域、不同的无脊椎动物类视网膜X受体配体结合域或不同的编码超螺旋蛋白配体结合域。

[0156] 在另一实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域是一种显示于美国专利号7,531,326中种,特此并入其全文以供参考。

[0157] 在另一实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第一多肽片段包含类视网膜X受体的第一物种的螺旋1-6、螺旋1-7、螺旋1-8、螺旋1-9、螺旋1-10、螺旋1-11或螺旋1-12,及嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第二多肽片段分别包含类视网膜X受体的第二物种的螺旋7-12、螺旋8-12、螺旋9-12、螺旋10-12、螺旋11-12、螺旋12,或F域。

[0158] 在另一实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第一多肽片段包含根据本发明的第一物种RXR的螺旋1-6,及嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第二多肽片段包

含类视网膜X受体的第二物种的螺旋7-12。

[0159] 在另一实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第一多肽片段包含根据本发明的类视网膜X受体的第一物种的螺旋1-7,及嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第二多肽片段包含类视网膜X受体的第二物种的螺旋8-12。

[0160] 在另一实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第一多肽片段包含类视网膜X受体的第一物种的螺旋1-8,及嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第二多肽片段包含类视网膜X受体的第二物种的螺旋9-12。

[0161] 在另一实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第一多肽片段包含类视网膜X受体的第一物种的螺旋1-9,及嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第二多肽片段包含类视网膜X受体的第二物种的螺旋10-12。

[0162] 在另一实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第一多肽片段包含类视网膜X受体的第一物种的螺旋1-10,及嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第二多肽片段包含类视网膜X受体的第二物种的螺旋11-12。

[0163] 在另一实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第一多肽片段包含类视网膜X受体的第一物种的螺旋1-11,及嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第二多肽片段包含类视网膜X受体的第二物种的螺旋12。

[0164] 在另一较佳的实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第一多肽片段包含类视网膜X受体的第一物种的螺旋1-12,及嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第二多肽片段包含类视网膜X受体的第二物种的F域。

[0165] 在一个实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域中的第一多肽片段为人类类视网膜X受体序列,及嵌合型类视网膜X受体配体结合域中的第二多肽片段为无脊椎动物类视网膜X受体序列。在另一实施方式中,无脊椎动物类视网膜X受体序列为飞蝗类视网膜X受体序列。

[0166] 在另一实施方式中,嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第一多肽片段包含人类类视网膜X受体的螺旋1-8,及嵌合型类视网膜X受体配体结合域的第二多肽片段包含飞蝗类视网膜X受体的螺旋9-12。

[0167] 在一个实施方式中,基因开关另外包含DNA结合域("DBD")。在另一实施方式中,DBD选自GAL4DBD、LexA DBD、转录因子DBD、类固醇/甲状腺激素核受体超家族成员DBD、细菌LacZ DBD和酵母DBD。

[0168] 在一个实施方式中,基因开关另外包含反式激活域("TD")。在另一实施方式中,反式激活域选自VP16TD、GAL4TD、NF- κ B TD、BP64TD和B42酸性TD。

[0169] 在一个实施方式中,DNA结合域、结合化合物1的配体结合域,与结合化合物1的配体结合域形成二聚体的配体结合域和反式激活域以包含在相同的多核苷酸内的多核苷酸序列编码。

[0170] 在另一实施方式中,DNA结合域、结合化合物1的配体结合域,与结合化合物1的配体结合域形成二聚体的配体结合域和反式激活域以包含在一个或多个单独的多核苷酸序列内的多核苷酸序列编码。

[0171] 在另一实施方式中,DNA结合域、结合化合物1或化合物2的配体结合域,与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域和反式激活域以包含在两个单独

的多核苷酸序列内的多核苷酸序列编码。

[0172] 在另一实施方式中,DNA结合域和结合化合物1或化合物2的配体结合域以包含在第一多核苷酸序列内的多核苷酸序列编码,及与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域和反式激活域以包含在第二多核苷酸序列内的多核苷酸序列编码。

[0173] 在另一实施方式中,DNA结合域和与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域以包含在第一多核苷酸序列内的多核苷酸序列编码,及结合化合物1或化合物2的配体结合域及反式激活域以包含在第二多核苷酸序列内的多核苷酸序列编码。

[0174] 在DNA结合域、结合化合物1或化合物2的配体结合域,与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域和反式激活域中的一种或多种以包含在一个或多个单独的多核苷酸序列内的多核苷酸序列编码的实施方式中,则一个或多个单独的多核苷酸序列是经操作连接至一个或多个单独的启动子。在另一实施方式中,一个或多个单独的多核苷酸序列是经操作连接至一个或多个单独的增强子组件。在另一实施方式中,启动子和/或增强子具有组成型活性。在另一实施方式中,激活子和/或增强子为组织特异性激活子和/或增强子。

[0175] 在一个实施方式中,基因开关包含DNA结合域、蜕皮激素受体配体结合域、与蜕皮激素受体配体结合域形成二聚体的配体结合域和反式激活域。

[0176] 在另一实施方式中,基因开关包含DNA结合域、蜕皮激素受体配体结合域、类视网膜X受体配体结合域和反式激活域。

[0177] 在另一实施方式中,基因开关包含DNA结合域、蜕皮激素受体配体结合域、嵌合型脊椎动物/无脊椎动物类视网膜X受体配体结合域和反式激活域。

[0178] 在另一实施方式中,基因开关包含GAL4DNA结合域、云杉卷叶蛾蜕皮激素受体配体结合域(其经工程化而含有以SEQ ID NO:1提出的云杉卷叶蛾蜕皮激素受体序列的突变体V107I和Y127E)、嵌合型智人/飞蝗类视网膜X受体配体结合域和VP16反式激活域。

[0179] 术语“V107I”意指在SEQ ID NO:1中的位置107的缬氨酸氨基酸残基改变成异亮氨酸。术语“Y127E”意指在SEQ ID NO:1中的位置127的酪氨酸氨基酸残基改变成谷氨酸。

[0180] 在另一实施方式中,宿主细胞另外包含编码以基因开关调节其表达的肽、蛋白质或多肽的多核苷酸。结合基因开关复合物的启动子是经操作连接至编码以基因开关调节其表达的肽、蛋白质或多肽的多核苷酸。

[0181] 在另一实施方式中,编码以基因开关调节其表达的肽、蛋白质或多肽的多核苷酸是包含在与编码DNA结合域、结合化合物1或化合物2的配体结合域、与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域和反式激活域中的一种或多种的多核苷酸相同的多核苷酸中。此类建构体显示于例如美国专利公开号2009/0123441中。

[0182] 在另一实施方式中,编码以基因开关调节其表达的肽、蛋白质或多肽的多核苷酸是包含在与编码DNA结合域、结合化合物1或化合物2的配体结合域、与结合化合物1或化合物2的配体结合域形成二聚体的配体结合域和反式激活域中的一种或多种的多核苷酸不同的多核苷酸中。

[0183] 在一个实施方式中,基因开关对化合物1或化合物2的敏感性超越类固醇激素。在另一实施方式中,基因开关对化合物1的敏感性超越另一种二酰基胍化合物(包括化合物2)。在另一实施方式中,基因开关对化合物2的敏感性超越另一种二酰基胍化合物(包括化

合物1)。

[0184] 基因开关对化合物1或化合物2相对于对另一种配体的敏感性可以体外试验轻易地测定,例如使用报告基因(诸如萤火虫荧光素酶)的体外试验。此类体外试验的示例为本领域普通技术人员所熟知。参见例如,Karzenowski等,BioTechniques 39:191-200(2005)。

[0185] 在一个实施方式中,编码基因开关的多核苷酸包含在载体中。在一个实施方式中,载体选自质体、表达载体、复制子、噬菌载体、黏质体、病毒载体、脂质体、带电脂质(例如,细胞转染素(cytofectin))、DNA-蛋白质复合物和生物聚合物。

[0186] 在另一实施方式中,载体为反转录病毒载体。在另一实施方式中,载体选自腺相关的病毒载体、痘病毒载体、杆状病毒载体、牛痘病毒载体、单纯疱疹病毒载体、EB(Epstein-Barr)病毒载体、腺病毒载体、双联病毒载体和花椰菜花叶病毒载体。

[0187] 在一个实施方式中,宿主细胞为原核宿主细胞。在另一实施方式中,宿主细胞为真核宿主细胞。

[0188] 在另一实施方式中,宿主细胞为脊椎动物宿主细胞。在另一实施方式中,宿主细胞为无脊椎动物宿主细胞。

[0189] 在另一实施方式中,宿主细胞选自细菌细胞、真菌细胞、酵母细胞、线虫细胞、昆虫细胞、鱼细胞、植物细胞、禽细胞、藻类细胞、动物细胞和哺乳动物细胞。

[0190] 在另一实施方式中,宿主细胞选自斑马鱼细胞、鸡细胞、仓鼠细胞、小鼠细胞、大鼠细胞、兔子细胞、猫细胞、狗细胞、牛细胞、山羊细胞、母牛细胞、猪细胞、马细胞、羊细胞、猿细胞、猴细胞、黑猩猩细胞和人类细胞。

[0191] 在另一实施方式中,宿主细胞选自曲菌细胞、木霉细胞、酵母菌细胞、毕赤氏酵母细胞、念珠菌细胞和汉逊氏菌细胞。

[0192] 在另一实施方式中,宿主细胞选自集胞藻(*Synechocystis*)细胞、聚球藻(*Synechococcus*)细胞、沙门氏杆菌细胞、芽孢杆菌细胞、不动杆菌细胞、红球菌细胞、链霉菌细胞、大肠杆菌细胞、假单胞菌细胞、甲基单胞菌(*Methylobacter*)细胞、甲基杆菌(*Methylobacter*)细胞、产碱菌细胞、集胞藻细胞、链蓝藻形球菌细胞、硫杆菌细胞、甲烷杆菌(*Methanobacterium*)细胞及克雷伯瓦菌细胞。

[0193] 在另一实施方式中,宿主细胞选自苹果细胞、拟南芥细胞、珍珠粟细胞、香蕉细胞、大麦细胞、豆子细胞、甜菜细胞、黑豆细胞、鹰嘴豆细胞、辣椒细胞、黄瓜细胞、茄子细胞、蚕豆细胞、玉米细胞、瓜细胞、小米细胞、绿豆细胞、燕麦细胞、秋葵细胞、柳枝细胞、木瓜细胞、花生细胞、豌豆细胞、胡椒细胞、木豆细胞、菠萝细胞、四季豆细胞、马铃薯细胞、南瓜细胞、稻米细胞、高粱细胞、大豆细胞、西葫芦细胞、甘蔗细胞、甜菜细胞、向日葵细胞、红薯细胞、茶叶细胞、蕃茄细胞、烟草细胞、西瓜细胞、蘑菇细胞和小麦细胞。

[0194] 在另一实施方式中,宿主细胞选自仓鼠细胞、小鼠细胞、大鼠细胞、兔子细胞、猫细胞、狗细胞、牛细胞、山羊细胞、母牛细胞、猪细胞、马细胞、羊细胞、猴细胞、黑猩猩细胞和人类细胞。

[0195] 宿主细胞转型为本领域所熟知且可通过各种方法达成,包括但不限于电泳脉动,病毒感染,质体(或载体)转染,非病毒载体介导的转染,土壤杆菌介导的转型,粒子撞击等等。所需基因产物的表达包含在适合的条件培养变型的宿主细胞且诱导变型的基因的表达。在原核和真核宿主细胞中的培养条件及基因表达程序为本领域所熟知。可将细胞收成

且基因产物根据基因产物特异性的程序分离。

[0196] 另外,宿主细胞可经选择使其调控经嵌入的多核苷酸的表达,或以所需特异方式修饰且处理多肽产物。不同的宿主细胞对蛋白质的翻译及翻译后处理和修饰(例如,糖基化作用,分解(例如,信号序列的分解))具有特征性和特异性机制。可选择适合的细胞株或宿主系统,以确保所表达的外来蛋白质的所需修饰和处理。例如,在细菌系统中的表达可用以产生未糖基化的核心蛋白质产物。然而,在细菌中所表达的多肽未必可正确地折迭。在酵母中的表达可产生糖基化产物。在真核细胞中的表达可增加异质蛋白质的“天然”糖基化和折叠的可能性。此外,在哺乳动物细胞中的表达可提供重新制定或制定多肽活性的工具。此外,不同的载体/宿主表达系统可影响处理反应至不同的程度,诸如蛋白水解分解。

[0197] 在一个实施方式中,宿主细胞包含两种或更多种正交(orthogonal)的基因开关。当(a)各给定的基因开关以其个别配体的调控导致可测出以该基因开关调节的基因表达的幅度改变,及(b)该改变在统计学上与宿主细胞中的所有其它基因开关的改变有显著的差异时,则两种或更多种单独可操作的基因调节系统被称为“正交”。在一个实施方式中,各单独可操作的基因开关系统的调节造成基因表达的改变比在宿主细胞中的所有其它可操作的基因开关的改变多至少2倍,3倍,4倍,5倍,10倍,20倍,50倍,70倍,100倍,200倍,300倍,400倍或500倍。正交的基因开关系统的非限制性示例在美国专利公开号US2002/0110861A1中提出。

[0198] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的癌症,例如选自下列的癌症:骨髓发育不良、乳癌(cancer)、前列腺癌(cancer)、淋巴瘤、皮肤癌、胰脏癌、结肠癌(cancer)、黑色素瘤、恶性黑色素瘤、卵巢癌(cancer)、脑癌、原发性脑癌、头-颈癌、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝癌、膀胱癌(cancer)、非小细胞肺癌、头或颈癌、乳癌(carcinoma)、卵巢癌(carcinoma)、肺癌、小细胞肺癌、威尔姆斯氏(Wilms')肿瘤、子宫颈癌、睾丸癌、膀胱癌(carcinoma)、胰脏癌(carcinoma)、胃癌、结肠癌(carcinoma)、前列腺癌(carcinoma)、泌尿生殖系统癌、甲状腺癌、食道癌、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、肾上腺癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、恶性胰脏胰岛瘤、恶性类癌肿瘤、绒毛膜癌、蕈状肉芽肿、恶性高钙血症、子宫颈增生、白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性颗粒球性白血病、急性颗粒球性白血病、发样细胞白血病、神经胚细胞瘤、横纹肌肉瘤、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤、真性红血球增多症、本态性血小板增多症、霍奇金氏(Hodgkin's)症、非霍奇金氏淋巴瘤、软组织肉瘤、间皮瘤、骨原性肉瘤、原发性球蛋白血症和视网膜胚细胞瘤及类似的癌。

[0199] 在另一实施方式中,将一种或多种化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的代谢相关性病症,例如选自下列的代谢性病症:异常脂血症、动脉粥样硬化、胰岛素抗性、糖尿病(例如,第I型糖尿病、第II型糖尿病、MODY和妊娠糖尿病)、肥胖、葡萄糖不耐症、动脉粥样化疾病、高血压、心脏病(其包括但不限于冠状动脉心脏病、中风、心脏功能不全、冠状动脉功能不全和高血压)、高脂血症、葡萄糖不耐、胰岛素抗性、高血糖症、高胰岛素血症、代谢综合征X(或综合征X,或胰岛素抗性综合征,或雷文氏(Reaven's)综合征,或代谢性心血管风险综合征)、高血压、慢性疲劳、加速老化、退化性疾病、老化的内分泌不足、G_{m1}神经节苷脂症、穆尔基奥(Morquio)-B型疾病、克拉培氏

(Krabbe's)症、法布瑞氏(Fabry's)症、高歇氏(Gaucher's)病、戴萨克斯(Tay-Sachs)症、山德霍夫(Sandhoff)症、墨角藻糖苷酶缺乏病、碳水化合物代谢疾病(例如,肝糖贮积症)、氨基酸代谢病症(例如,苯酮尿症、枫糖尿症、第1型戊二酸血症)、有机酸代谢病症(例如,黑尿症)、脂肪酸氧化及粒线体代谢病症(例如,中链酰基去氢酶缺乏症)、卟啉代谢病症(例如,急性间歇性紫质症)、嘌呤或嘧啶代谢病症(例如;勒-奈(Lesch-Nyhan)二氏症)、类固醇代谢病症(例如,先天性肾上腺增生)、粒线体功能病症(例如;凯-赛(Kearns-Sayre)二氏症)和过氧化物酶体功能病症(例如,泽尔韦格(Zellweger)症)。

[0200] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的肾疾病。在一个实施方式中,肾疾病为肾衰竭。在另一实施方式中,肾疾病为慢性肾衰竭。

[0201] 在另一实施方式中,将一种或多种化合物1或化合物2的结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的贫血。在一个实施方式中,贫血为与肾疾病相关的贫血,例如肾衰竭或慢性肾衰竭。在另一实施方式中,贫血与以例如一种或多种化疗剂的癌症疗法涉及联。在另一实施方式中,贫血与年迈的年纪涉及联。在另一实施方式中,贫血与受损的肺功能涉及联。在另一实施方式中,贫血与骨髓发育不良涉及联。在另一实施方式中,贫血与放射疗法涉及联。在另一实施方式中,贫血与重大疾病涉及联。在另一实施方式中,贫血与心脏疾病涉及联。在另一实施方式中,贫血不是心脏疾病。“心脏疾病”的非限制类型为充血性心脏衰竭、缺氧、缺血性心脏疾病、高血压性心脏疾病、冠状动脉疾病、周围血管疾病和缺血性心脏病例,例如心肌梗塞、心脏病发作、心脏衰竭、心律不齐、心脏破裂、心包膜炎、心源性休克、血栓形成、栓塞、动脉粥样硬化和动脉狭窄症。

[0202] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的自体免疫病症,例如选自下列的自体免疫病症:胃酸缺乏自体免疫慢性活动性肝炎、急性弥漫性脑脊髓炎、急性出血性脑白质炎、艾迪森氏(Addison's)症、 γ 球蛋白血症、 γ 球蛋白缺乏症、斑秃、肌萎缩性脊髓侧索硬化、关节黏连性脊椎炎、抗-GBM/TBM肾炎、抗磷脂综合征、抗合成酶综合征、关节炎、异位性过敏、异位性皮肤炎、再生不良性贫血、自体免疫性心肌病、自体免疫溶血性贫血、自体免疫性肝炎、自体免疫性内耳疾病、自体免疫性淋巴细胞增生综合征、自体免疫性周围神经病、自体免疫性胰腺炎、自体免疫性多内分泌腺病综合征I、II及III型、自体免疫性助孕素皮肤炎、自体免疫性血小板减少性紫癜症、自体免疫性葡萄膜炎、巴洛(Balo)病/巴洛同心圆性硬化、贝西氏(Bechets)症、博格尔(Berger's)病、毕氏(Bickerstaff's)脑炎、Blau综合征、大水疱性天疱疮样病、卡斯托曼氏(Castleman's)病、慢性疲劳免疫功能异常综合征、慢性发炎性脱髓鞘多发性神经病、慢性复发性多发性骨髓炎、史格-斯特劳斯(Churg-Strauss)综合征、斑痕性类天疱疮、乳糜泻、科刚氏(Cogan)综合征、冷凝集素症、补体成份2缺乏症、颅动脉炎、CREST综合征、克隆氏(Crohns)病、库欣氏(Cushing's)综合征、皮肤白细胞破碎性血管炎、迪哥氏(Dego's)病、疱疹样皮肤炎、皮炎、第1型糖尿病、弥漫性皮肤系统性硬化症、德雷斯勒(Dressler's)综合征、盘状红斑性狼疮、湿疹、附着点炎相关性关节炎、嗜酸性筋膜炎、获得性大包性表皮松解、结节性红斑、本态性混合型冷球蛋白血症、伊凡氏(Evan's)综合征、进行性骨化性纤维发育不良、纤维肌炎、纤维化肺泡炎、胃炎、胃肠类天疱疮、巨细胞动脉炎、古德帕斯氏(Goodpasture's)综合征、葛瑞夫兹(Graves')病、格巴二氏(Guillain-

Barré)综合征(GBS)、桥本氏(Hashimoto's)脑炎、桥本氏(Hashimoto's)甲状腺炎、溶血性贫血、过敏性紫癜症(Henoch-Schonlein purpura)、妊娠疱疹、休斯(Hughes)综合征(或抗磷脂综合征)、低 γ 球蛋白血症、自发性发脱髓鞘疾病、自发性肺纤维化、自发性血小板减少性紫癜症、IgA肾病(或博格尔(Berger's)病)、内含体肌炎、脱髓鞘性多发性神经病、幼年型自发性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、兰伯特-伊顿(Lambert-Eaton)肌无力综合征、白细胞破碎性血管炎、扁平苔癣、硬化性苔癣、线状IgA病(LAD)、卢伽雷氏(Lou Gehrig's)病、类狼疮性肝炎、红斑性狼疮、马基德(Majeed)综合征、梅尼尔氏(Ménière's)病、显微性多血管炎、米勒-费雪(Miller-Fisher)综合征、混合性结缔组织疾病、穆夏-哈柏曼(Mucha-Habermann)病、穆-魏(Muckle-Wells)二氏综合征、多发性骨髓瘤、重症肌无力、肌炎、嗜睡症、视神经脊髓炎(又名戴维克氏(Devic's)病)、眼部斑痕性类天疱疮、欧氏(Ord)甲状腺炎、反复性风湿症、PANDAS(合并链球菌感染的儿童自体免疫性神经精神异常)、副肿瘤性小脑变性、副肿瘤性小脑变性、帕里-荣伯(Parry Romberg)综合征、帕森-透纳(Parsonnage-Turner)综合征、睫状体坦部色素层炎、天疱疮、寻常天疱疮、恶性贫血、静脉周围性脑脊髓炎、POEMS综合征、结节性多动脉炎、风湿性多肌痛、多肌炎、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、坏疽性脓皮病、纯红血球再生不良、罗氏(Rasmussen's)脑炎、雷诺氏(Raynaud)症状群、复发性多软骨炎、瑞特氏(Reiter's)综合征、后腹膜腔纤维化、类风湿性关节炎、类风湿性热、施密特(Schmidt)综合征、施尼茨勒(Schnitzler)综合征、巩膜炎、修格连氏(Sjögren's)综合征、脊椎关节病、黏血综合征、史迪尔氏(Still's)氏病、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、苏沙茨氏(Susac's)综合征、史威特(Sweet)氏综合征、席登罕氏(Sydenham)舞蹈症、交感性眼炎、高安氏(Takayasu's)动脉炎、颞动脉炎、托-杭(Tolosa-Hunt)二氏综合征、横贯性脊髓炎、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、未分化脊柱关节病、血管炎、华格纳氏(Wegener's)肉芽肿病、威尔森氏(Wilson's)综合征和威斯科特-奥德里奇(Wiskott-Aldrich)氏综合征。

[0203] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的眼部病症,例如选自下列的眼部病症:青光眼,包括开角型青光眼(例如,原发性开角型青光眼、色素性青光眼、剥落性青光眼、低眼压青光眼)、隅角闭锁型青光眼(临床上又名闭角型青光眼、狭角型青光眼、瞳孔阻滞型青光眼和睫状肌阻滞型青光眼)(例如,急性隅角闭锁型青光眼和慢性隅角闭锁型青光眼)、无虹膜性青光眼、先天性青光眼、少年型青光眼、水晶体引发的青光眼、新生血管性青光眼(例如,使用由血管内皮生长因子(VEGF)诱饵、色素衍生性生长因子(PDGF)、内皮抑素、血管抑素或血管生成素-1所组成的载体)、创伤后青光眼、类固醇诱导的青光眼、史德格-韦伯(Sturge-Weber)综合征青光眼和葡萄膜炎诱导的青光眼,糖尿病视网膜病(例如,使用由VEGF诱饵、PDGF、内皮抑素、血管抑素或血管生成素-1所组成的载体)、黄斑变性(例如,由VEGF诱饵、PDGF、内皮抑素、血管抑素、血管生成素-1、ATP结合卡匣亚家族A成员4所组成的载体)、黄斑变性(例如,使用由VEGF诱饵、PDGF、内皮抑素、血管抑素、血管生成素-1、ATP结合卡匣亚家族A成员4所组成的载体)、脉络膜血管新生(例如,使用由VEGF诱饵、PDGF、内皮抑素、血管抑素或血管生成素-1所组成的载体)、血管渗漏和/或视网膜水肿、细菌性结膜炎、真菌性结膜炎、病毒性结膜炎、葡萄膜炎、角膜后沉降物、黄斑水肿(例如,使用由VEGF诱饵、PDGF、内皮抑素、血管抑素或血管生成素-1所组成的载体)、眼内水晶体植入后发炎反应、葡萄膜炎综合征(例

如,慢性虹膜睫状体炎或慢性眼内炎)、视网膜血管炎(例如,如类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、系统性红斑性狼疮、进行性全身性硬化症、结节性多动脉炎、华格纳氏(Wegener's)肉芽肿病、颞动脉炎、贝赛特氏(Adamantiades Bechcet)症、修格连(Sjorgen's)症、复发性多软骨炎和HLA-B27相关性脊柱炎中所见)、类肉瘤病、伊尔斯(Eales)病、急性视网膜坏死、原田氏(Vogt Koyanaki Harada)症、眼弓虫病、放射线视网膜病、增生性玻璃体视网膜病、眼内炎、眼性青光眼(例如,发炎症性青光眼)、视神经炎、缺血性视神经病(例如,由同素异位NADH去氢酶单位4所组成的载体)、甲状腺相关性眼眶病、眼眶假性肿瘤、色素分散综合征(色素性青光眼)、巩膜炎、表层巩膜炎脉络膜病(例如,"白点"综合征,包括但不限于急性多发性后部鳞状细胞)、视网膜病(例如,囊样黄斑水肿、中心性浆液性脉络膜病和疑似眼组织浆菌综合征(例如,由胶质细胞源性亲神经因子周边素-2所组成的载体))、视网膜血管疾病(例如,糖尿病性视网膜病、柯氏(Coat's)病和视网膜动脉大动脉瘤)、视网膜动脉阻塞、视网膜静脉阻塞、早产儿视网膜病变、色素性视网膜炎(例如,由视网膜色素特异性65kDa蛋白所组成的载体)、家族渗出性玻璃体视网膜病(FEVR)、自发性息肉状脉络膜血管病、视网膜前黄斑膜和白内障。

[0204] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的血液病症,例如选自下列的血液病症:贫血、出血和凝血疾病(例如,弥漫性血管内凝血(DIC)、血友病、亨-舍(Henoch-Schonlien)二氏紫癜症、遗传性出血性微血管扩张综合征、血小板减少(ITP、TTP)、血栓好发症、冯威里氏(Von Willebrand's)病)、白血病(例如,急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓细胞性白血病)、淋巴瘤(例如,霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤)、骨髓增生性疾病(例如,骨髓纤维化、真性红血球增多症、血小板增多症(thrombocythemia))、浆细胞疾病(例如,大球蛋白血症、临床意义未知的单株球蛋白症、多发性骨髓瘤)、脾疾病、白血球疾病(例如,嗜碱性球异常、嗜酸性球异常、淋巴细胞减少、单核球异常、嗜中性球减少、嗜中性白血球增多症)、血栓形成、深静脉血栓形成(DVT)、血色素沉着病、月经过多、镰状细胞病和地中海贫血。

[0205] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的神经性疾病,例如选自下列的神经性疾病:高歇(Gaucher)病、帕金森氏(Parkinson's)症、阿兹海默氏(Alzheimer's)症、肌萎缩性脊髓侧索硬化(ALS)、多发性硬化症(MS)、亨丁顿氏(Huntington's)病、弗来德利希氏(Fredrich's)共济失调、轻微认知障碍、大脑淀粉样血管病变、帕金森氏病、路易氏(Lewy)体病、额颞痴呆(FTD)、多发性系统退化症(MSA)、进行性核上眼神经麻痹、移动疾病(包括共济失调、脑性麻痹、舞蹈指痉病、肌肉紧张不全、妥瑞氏(Tourette's)综合征、核黄疸)、颤抖疾病、白质失养症(包括肾上腺白质失养症、异染性白质失养症、脑白质海绵状变性、亚历山大(Alexander)病、佩梅(Pelizaeus-Merzbacher)病)、神经元蜡样脂褐质沉着疾病、共济失调微血管扩张综合征、雷特氏(Rett)综合征、 α -共核蛋白病(例如,路易氏体病、多发性系统退化症、哈-斯(Hallervorden-Spatz)二氏病或额颞痴呆)、尼曼-匹克(Niemann-Pick)C型疾病(NPCD)、脊髓小脑萎缩症第1、2与3型和齿状核红核苍白球萎缩症(DRLPA)。

[0206] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的肺部病症,例如选自下列的肺部病症:气喘、肺膨胀

不全、支气管炎、COPD(慢性阻塞性肺病)、肺气肿、肺癌、间皮瘤、肺炎、石棉沉着病、曲菌肿、曲菌病、急性侵入性曲菌病、支气管扩张、阻塞性细支气管炎机化性肺炎(BOOP)、嗜酸性球形肺炎、坏死性肺炎、胸膜积液、尘肺症、气胸、肺放线菌病、肺泡蛋白沉着症、肺炭疽、肺动静脉畸形、肺纤维化、肺栓塞、肺组织细胞增多症X(嗜酸性肉芽肿)、肺高血压、肺水肿、肺出血、肺土壤丝菌病、肺结核病、肺静脉闭塞性疾病、类风湿性肺病、类肉瘤病、放射性纤维化、高敏感性肺炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、婴儿呼吸窘迫综合征、自发性肺纤维化、自发性间质性肺炎、淋巴管平滑肌增生症、肺兰格罕(Langerhans')细胞组织球增多症、肺泡蛋白沉着症、鼻窦炎、扁桃腺炎、中耳炎、咽炎、喉炎、肺错构瘤、游离肺、先天囊肿性腺瘤样畸形(CCAM)和囊肿性纤维化。

[0207] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的风湿性病症,例如选自下列的风湿性病症:系统性红斑性狼疮、皮炎、硬皮病、系统性坏死性动脉炎、表皮坏死性小静脉炎、类风湿性关节炎、修格连氏综合征、雷诺氏(Raynaud's)现象、瑞特氏(Reiter's)综合征、关节炎、牛皮癣性关节炎、血清阴性脊椎关节病、修格连氏综合征、全身性硬化症、皮炎/多发性肌炎、混合型结缔组织病和关节黏连性脊椎炎。

[0208] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的感染性疾病,例如选自下列的感染性疾病:真菌性疾病,诸如皮癣菌病(例如,毛癣菌病、钱癣或圆癣感染)、香港脚、甲沟炎、变色糠疹、红癣、擦疹、真菌性尿布疹、念珠菌外阴炎、念珠菌龟头炎、外耳炎、念珠菌症(皮肤和黏膜皮肤)、慢性黏膜念珠菌症(例如,鹅口疮和阴道念珠菌症)、隐球菌症、地丝菌症、毛孢子菌病、曲菌病、青霉菌病、镰菌症、接合菌病、孢子丝菌病、产色霉菌病、球霉菌症、组织浆菌症、芽生菌病、副球霉菌症、伪端盘吸虫病、足菌肿、真菌性角膜炎、耳霉菌症、肺囊虫症和真菌血症、不动杆菌感染、放线菌病、非洲昏睡病、AIDS(后天免疫不全综合征)、阿米巴病、边虫病、炭疽、溶血隐密杆菌感染、阿根廷出血热、蛔虫病、曲菌病、星状病毒感染、焦虫症、蜡样芽孢杆菌感染、细菌性肺炎、细菌性阴道炎(BV)、杆菌感染、纤毛虫症、拜林回线虫(Baylisascaris)感染、BK病毒感染、黑色毛干结节病、人芽囊原虫感染、包柔氏(Borrelia)螺旋体感染、肉毒杆菌症(和婴儿肉毒杆菌症)、巴西出血热、布氏杆菌症、伯克氏菌(Burkholderia)感染、布路里(Buruli)溃疡、卡力西病毒(Calcivirus)感染(诺罗病毒(Norovirus)和沙波病毒(Sapovirus))、念珠菌症、猫抓病、蜂窝性组织炎、查加斯(Chagas)病(美洲锥虫病)、软下疳、水痘、衣原体感染、霍乱、着色芽生菌病、肝吸虫病、难养芽胞梭菌(*Clostridium difficile*)、球霉菌症、科罗拉多蜱热(CTF)、普通感冒(急性病毒性鼻咽炎、急性鼻炎)、库贾氏(Creutzfeldt-Jakob)病(CJD)、隐球菌症、隐孢子虫病、皮肤幼虫移行症(CLM)、登革热、脆双核阿米巴症、白喉、裂头绦虫病、裂头绦虫病、龙线虫病(Dracunculiasis)、伊波拉出血热、包虫病(Echinococcosis)、艾利希体症(Ehrlichiosis)、蛲虫病(Enterobiasis)(蛲虫感染)、肠球菌(*Enterococcus*)感染、肠病毒(Enterovirus)感染、流行性斑疹伤寒(Epidemic typhus)、传染性红斑(Erythema infectiosum)、幼儿急疹(Exanthema subitum)、姜片虫病(Fasciolopsiasis)、片吸虫病(Fasciolosis)、致死性家族性失眠症(FFI)、丝虫病(Filariasis)、梭杆菌(*Fusobacterium*)感染、气性坏疽(梭菌肌坏死)、地丝菌症(Geotrichosis)、格斯特曼(Gerstmann-Sträussler-Scheinker)综合征(GSS)、梨形鞭

毛虫症(Giardiasis)、鼻疽(Glanders)、颚口虫病(Gnathostomiasis)、淋病(Gonorrhea)、腹股沟肉芽肿(Granuloma inguinale)(杜诺凡病(Donovanosis))、A群链球菌感染、B群链球菌感染、流感嗜血杆菌、手足口症(HFMD)、汉他病毒(Hantavirus)肺综合征(HPS)、幽门螺旋杆菌(Helicobacter pylori)感染、溶血性尿毒综合征(HUS)、出血热伴随肾综合征(HFRS)、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎、单纯疱疹、组织浆菌症(Histoplasmosis)、钩虫感染、人博卡病毒(bocavirus)感染、人尤因氏艾利希体症(ewingii ehrlichiosis)、人颗粒球性边虫病(granulocytic anaplasmosis)(HGA)、人颗粒球性边虫病(HGA)、人单核球性艾利希体症、人乳头状瘤病毒(HPV)感染、人副流感病毒感染、膜样绦虫病(Hymenolepiasis)、EB病毒传染性单核球增多症(Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis)(Mono)、流行性感(flu)、等孢球虫病(Isosporiasis)、川崎(Kawasaki)病、角膜炎、金格杆菌(Kingella kingae)感染、库鲁病(Kuru)、拉色热(Lassa fever)、退伍军人症(Legionellosis)(退伍军人病)、退伍军人症(庞提亚克热(Pontiac fever))、利什曼病(Leishmaniasis)、麻疯病(Leprosy)、钩端螺旋体病(Leptospirosis)、李斯特菌症(Listeriosis)、莱姆病(莱姆包柔氏螺旋体病)、淋巴性丝虫病(象皮病(Elephantiasis))、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎(Lymphocytic choriomeningitis)、疟疾(Malaria)、马堡病毒出血热(Marburg hemorrhagic fever)(MHF)、麻疹、类鼻疽(Melioidosis)(惠特穆尔氏(Whitmore's)病)、脑膜炎、脑膜炎球菌病、后殖吸虫病(Metagonimiasis)、微孢子虫病(Microsporidiosis)、传染性软疣(MC)、腮腺炎、斑疹伤寒(Murine typhus)(地方性斑疹伤寒(Endemic typhus))、霉浆菌肺炎(Mycoplasma pneumonia)、足菌肿(Mycetoma)、蝇蛆病(Myiasis)、新生儿结膜炎(新生儿眼炎)、(新)变异型库贾氏(Creutzfeldt-Jakob)病(vCJD、nvCJD)、土壤丝菌病(Nocardiosis)、盘尾丝虫病(Onchocerciasis)(河盲症)、副球霉菌症(Paracoccidioidomycosis)(南美芽生菌病(blastomycosis))、并殖吸虫病(Paragonimiasis)、巴氏杆菌病(Pasteurellosis)、头虱病(Pediculosis capitis)(头虱)、体虱病(Pediculosis corporis)(体虱)、阴虱病(Pediculosis pubis)(阴虱、蟹虱)、骨盆腔发炎(PID)、百日咳(Pertussis)(百日咳(Whooping cough))、鼠疫(Plague)、肺炎球菌感染、肺囊虫(Pneumocystis)肺炎(PCP)、肺炎、脊髓灰白质炎(Poliomyelitis)、脊髓灰白质炎、普氏菌(Prevotella)感染、原发性阿米巴脑膜脑炎(PAM)、进行性多灶性脑白质病、鹦鹉热(Psittacosis)、Q热症、狂犬病、鼠咬热(Rat-bite fever)、呼吸系融合细胞病毒感染、鼻孢子虫病(Rhinosporidiosis)、鼻病毒(inovirus)感染、立克次体(Rickettsial)感染、立克次体痘(Rickettsialpox)、瑞夫特河谷热(Rift Valley fever)(RVF)、落矶山斑疹热(Rocky mountain spotted fever)(RMSF)、轮状病毒(Rotavirus)感染、风疹(Rubella)、沙门氏菌症(Salmonellosis)、SARS(严重急性呼吸系统综合征)、疥疮(Scabies)、血吸虫病(Schistosomiasis)、败血症、志贺杆菌病(Shigellosis)(杆菌性痢疾)、带状疱疹(Shingles)(Herpes zoster)、天花(Smallpox)(Variola)、孢子丝菌病(Sporotrichosis)、金黄葡萄球菌食物中毒、金黄葡萄球菌感染、类圆线虫病(Strongyloidiasis)、梅毒(Syphilis)、绦虫病(Taeniasis)、破伤风(tanus)(牙关紧闭症(Lockjaw))、须癣(Tinea barbae)(Barber's itch)、头癣(Tinea capitis)(头皮的钱癣)、体癣(Tinea corporis)(身体的钱癣)、股癣(Tinea cruris)(Jock itch)、手癣(Tinea manuum)(手部的钱癣)、黑糠疹(Tinea nigra)、甲癣(Tinea unguium)

(甲真菌病(Onychomycosis))、花斑癣(Tinea versicolor)(变色糠疹(Pityriasis versicolor))、蛔虫症(Toxocariasis)(内脏幼虫移行症(VLM))、弓虫病(Toxoplasmosis)、旋毛虫病(Trichinellosis)、滴虫病(Trichomoniasis)、鞭虫病(Trichuriasis)(鞭虫感染)、结核病、兔热病(Tularemia)、尿素霉浆菌(Ureaplasma urealyticum)感染、委内瑞拉马脑炎(Venezuelan equine encephalitis)、委内瑞拉出血热(Venezuelan hemorrhagic fever)、病毒性肺炎、西尼罗河热(West Nile Fever)、白色毛干结节病(White piedra)(白癣(Tinea blanca))、假结核耶尔森氏菌(Yersinia pseudotuberculosis)感染、耶尔森氏菌症(Yersiniosis)、黄热病(Yellow fever)和接合菌病(Zygomycosis)。

[0209] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的血管性水肿。在另一实施方式中,血管性水肿为遗传性血管性水肿。

[0210] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的选自下列的疾病、病况或病症:败血症、血液高凝性、肺功能障碍、低氧血症、出血性胰腺炎、心肌梗塞、肺移植、创伤、热伤害和血管渗漏。

[0211] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式,或其组合物给予对象,以治疗疾病、病况或病症,其中激肽释放素的抑制提供有利的治疗效果。此类疾病、病况或病症的示例包括但不限于接触系统的疾病、病况或病症。参见例如Shariat-Madar等, *Innate Immunity*, 第10卷, 第1号, 3-13(2004)及Frick, 等, *EMBO J.*, (2006)25, 5569-5578(2006)。在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的选自下列的疾病、病况或病症:粥样动脉栓塞症、冠状动脉疾病、阿兹海默氏症、发炎性肠疾病(例如,克隆氏病)、血管渗漏、急性呼吸压迫综合征和缓激肽介导的发炎。

[0212] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗疾病、病况或病症,其中缓激肽B2受体的抑制提供有利的治疗效果。在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的选自下列的疾病、病况或病症:肾小球硬化症、阿兹海默氏症、脑水肿、血管渗漏、急性呼吸压迫综合征、疼痛、发炎、创伤、烧伤、休克、过敏和心血管疾病。

[0213] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶状多晶形式或非晶形式,或其组合物给予对象,以治疗对象的发炎疾病,例如选自下列的发炎疾病:牛呼吸道疾病、猪呼吸道疾病、禽流感、鸡传染性支气管炎、牛海绵状脑病、犬利什曼病、慢性消耗性疾病、人免疫不全病毒(HIV)、肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、古典型猪瘟、包虫病、地方性肺炎、FIP、口蹄疫、肺腺瘤病、梅迪-威司奈(Maedi-Visna)病、动物的乳房炎、犬小孢子菌症、羊传染性口疮(动物疾病)、小反刍兽疫、痘病、鹦鹉喙羽症、狂犬病、地中海热(布氏杆菌病)或班格氏(Bang's)病或波型热、马耳他热、传染性流产、流行性流产、沙门氏菌食物中毒、肠型副伤寒、杆菌性痢疾、假结核病、鼠疫、瘟疫性热病、结核病、弧菌症、转圈病、魏氏(Weil's)病(钩端螺旋体病)或犬钩端螺旋体热、出血性黄疸(出血性黄疸螺旋体)、乳品工人热(哈特焦螺旋体)、回归热、蜱媒回归热、螺旋体热、流浪热、饥荒热、莱姆关节炎、班沃尔夫氏(Bannworth's)综合征(莱姆病)、蜱媒脑膜多发神经炎、慢性游走性红斑、弧菌症、大肠

杆菌症、大肠杆菌毒血症、白痢、猪肠水肿、肠型副伤寒、葡萄球菌性消化道中毒、葡萄球菌性胃肠炎、犬冠状病毒(CCV)或犬小病毒肠炎、猫传染性腹膜炎病毒、传染性胃肠炎(TGE)病毒、哈格曼(Hagerman)红口病(ERMD)、传染性造血组织坏死病(IHN)、猪放线杆菌(嗜血杆菌)胸膜肺炎、汉森氏(Hansen's)病、链丝菌病、绵羊霉菌性皮炎、假鼻疽、惠特穆尔氏(Whitmore's)病、弗朗西斯氏(Francis')病、鹿蝇热、兔热病、欧哈拉(O'Hara)病、链状杆菌热、哈弗希耳(Haverhill)热、流行性关节红斑、鼠咬热、船运或运输热、出血性败血症、鹦鹉病、鹦鹉热、披衣菌症、北美芽生菌病、芝加哥病、吉尔克里斯氏(Gilchrist's)病、猫抓热、良性淋巴网状内皮细胞增多、良性非细菌性淋巴腺炎、杆菌性血管瘤病、杆菌性紫斑性肝炎、Q热症、巴尔干流感(Balkan influenza)、巴尔干流感(Balkan gripe)、屠宰场热、蜱媒热、肺立克次体病、美洲蜱斑疹伤寒、蜱媒斑疹伤寒热、水泡性立克次体病、英国皇家植物园斑点热、蚤媒斑疹伤寒热、地方性斑疹伤寒热、都市斑疹伤寒、钱癣、皮癣菌病、癣、发癣菌病、小孢子菌病、股癣、香港脚(Athlete's Foot)、申克氏孢子丝菌、二形真菌、隐球菌症及组织浆菌症、良性表皮猴痘、BEMP、猿猴疱疹病毒、猿猴B病毒病、委内瑞拉马脑炎、C型昏睡性脑炎、黄热病、黑吐病、汉他病毒肺综合征、韩国出血热、流行性肾病、流行性出血热、出血性肾病肾炎、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、加州脑炎/拉克罗斯脑炎、非洲出血热、Green-Vervet猴病、恐水症、狂犬病、传染性肝炎、流行性肝炎、流行性黄疸、红疹、麻疹、猪流感和马流感、鸡瘟、新城病、梨浆虫病、弓虫病、非洲睡眠病、刚比亚锥虫病、罗德西亚锥虫病、查加斯氏(Chagas's)病、查加斯-马沙氏病、南美锥虫病、溶组织内阿米巴、小袋虫病、隐孢子虫病、梨形鞭毛虫症、皮肤利什曼病、树胶工人溃疡、鼻咽黏膜利什曼病、pianbols、uta和buba(美洲)、东方疮、东方疔(旧世界)、巴格达疔、新德里疔、包鲁溃疡、脏器利什曼病、黑热病、微孢子虫病、胃线虫症、旋毛虫病、血管圆线虫病、嗜酸性脑膜炎或脑膜脑炎(广东住血线虫)、腹部血管圆线虫病(哥斯达黎加住血线虫)、钩虫病、板口线虫病、钩虫病、毛细线虫病、马来丝虫病、蛔虫症、结节线虫病、类圆线虫病、毛圆线虫病、鸡蛔虫症、裂头绦虫病、动裂头条虫症、包虫囊病、棘球蚴病、颗粒性包虫病(Echinococcus granulosus)、囊型包虫病、绦虫感染和住血吸虫(Schistosoma)。

[0214] 在另一实施方式中,将化合物1或化合物2的一种或多种结晶态多晶形式或非晶形式或其组合物给予对象,以治疗动物的慢性肾疾病、骨关节炎、肿瘤,病毒性上呼吸道感染,猫浆细胞性口炎,猫嗜曙红细胞肉芽肿,猫白血病病毒感染,犬瘟热感染,全身性真菌感染,心肌病和黏多糖贮积症VII。

[0215] 在本发明的方法中,基因开关调节编码感兴趣的肽、蛋白质或多肽的多核苷酸的表达。在一个实施方式中,基因开关调节编码感兴趣的肽、蛋白质或多肽的多核苷酸的表达,以治疗对象(例如,人类)的疾病、病况或病症。在另一实施方式中,感兴趣的肽、蛋白质或多肽选自Her-2/neu(ERBB2/c-erbB-2)、骨钙化素、基质裂解素-1、前列腺特异性抗原、人类碘化钠共同转运子、H19、IF-1、IGF-2、胸腺素 β 15、T细胞因子、软骨衍生的视黄酸敏感性蛋白质、前列腺蛋白酶(Prostasin)、端粒酶催化亚基、周期素-A、中期因子(midkine)、c-erbB-2、前列腺特异性膜抗原、p51、端粒酶RNA、摄护腺酸性磷酸酶、PCA3dd3、DF3/MUC1、hex II、环加氧酶-2、super PSA、skp2、PRL-3、CA125/M17S2、IAI.3B、CRG-L2、TRPM4、RTVP、TARP、端粒反转录酶、A4类淀粉蛋白质、类淀粉 β -蛋白前驱体、阿兹海默氏症A4类淀粉蛋白前驱体、神经肽FF、内质网应激元素、尿皮质醇II、酪胺酸羟化酶、补体因子3、血清类淀粉A3、金

属蛋白酶-3的组织抑制剂(TIMP-3)、p75肿瘤坏死因子受体、肿瘤坏死因子- α 、TRPM4、RTVP、TARP、端粒反转录酶、A4类淀粉蛋白质、类淀粉 β -蛋白前驱体、阿兹海默氏症A4类淀粉蛋白前驱体、神经肽FF、内质网应激元素、尿皮质醇II、酪胺酸羟化酶、补体因子3、血清类淀粉A3、金属蛋白酶-3的组织抑制剂(TIMP-3)、p75肿瘤坏死因子受体、肿瘤坏死因子- α 、过氧小体增植物活化的受体/IIA-1非胰脏分泌的磷脂酶A2、SOCS-3、SR-BI、Ob、位置-1蛋白酶、TIGR、VL30、兴奋性氨基酸转运子-2、MDTS9、LIM、二氢吡咯5-羧酸酯还原酶、SIM2、Bax、Fas、bbc3、PINK-1、肌钙蛋白T、myoD、肌动蛋白、平滑肌22 α 、上调肌营养不良蛋白(Utrophin)、肌肉生长抑制素、平滑肌肌球蛋白重链、心锚蛋白(ankyrin)重复单元、MLP、Smoothelin、MYBPC3、Ta1 α -微管蛋白、细胞间黏附分子-4(ICAM-4)、 γ -胺基丁酸型A受体 β 1亚基、神经元烟碱乙酰胆碱受体 β 2-亚基、早老素(presenilin)-1、钙-钙调蛋白依赖性蛋白激酶II α 、CRF2 α 受体、神经生长因子、GLP-2受体、I型转谷氨酸酶、K14、硬脂酰基-CoA去饱和酶、Megsin、催乳素、GDF-9、PSP94、NRL、NGAL、长乳清酸性蛋白质、乳腺相关的类淀粉A、内皮素-1、丝甘蛋白聚糖(Serglycin)、血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)、Tie受体酪胺酸激酶、KDR/flk-1、内皮因子(Endoglin)、CCR5、CD11d、血小板糖蛋白IIb、前内皮素原(preproendothelin)-1、介白素-18结合蛋白质、CD34、Tec酪胺酸激酶、MLH1、MSH2、MSH6、PMS 1、APC、LEF-1、F2受体、TGF- β type II受体、EYA4、PCA3、K2、PROST 03、PCAM-1、PCADM-1、PCA3dd3、PCAV、PACP、ATB0、CSA-1、SYG972、Urb-ctf、BCU399、TBX2、Cyr61、DIAPH3、BEHAB、IL-8、BLSA、BP1、DAP-激酶、HOXA9、ARP、Nbk、CD43、 β 7-hcG、 β 6-hCG、 β 6e-hCG、 β 5-hCG、 β 8-hcG、 β 3-hCG、MTA1s、O1d-35、O1d-64、LAGE-1、CIF150/hTAFII150、P65癌胚蛋白、端粒酶、CYP1B1、14-3-3 σ 、NES1、CAR-1、HMGI、MAG、ELL2、肝配蛋白B2、WAF1、CIF130、C35、BMP2、BUB3、聚合酶 κ 、EAG1、EAG2、HMG I、HLTF、Barx2、Pp 32r1、BMP4、TS10q23.3、核主轴相关的蛋白质、PFTAIRES、SEMA3B、MOGp、翻译控制肿瘤蛋白(Fortilin)、IGFBP-3、多均匀性2(Polyhomeotic 2)、PNQALRE、SCN5A、miR15、miR16、头颈部丝氨酸蛋白酶抑制剂(Headpin)、PAOh1/SMO、Hippo、Mst2、PSMA类、JAB1、NF-AT、P28ING5、MTG16、ErbB-2、HDAC9、GPBP、MG20、KLF6、ARTS1、Dock 3、膜联蛋白(Annexin)8、MH15、DELTA-N p73、RapR6、StarD10、Ciz1、HLJ1、RapR7、A34、Sef、Killin、SGA-1M、TGF β 第II型受体、GCA-相关的基因、PRV-1、Vezf1、MLP、VEGI、PRO256、AOP2、重塑蛋白(Remodelin)、磷二酯酶4D、前列腺素受体副型EP3、CARP、HOP、PLTP、UCP-2、FLJ11011、Codanin-1、抵抗素(Resistin)、Archipelin、Neuronatin、Ncb5or、7B2、PTHrP、PEX、KChIP1、SLIT-3、CX3CR1、SMAP-2、IC-RFX、E2IG4、UCP2、Ob受体、Ob、Dp1、NRG-1、突触蛋白III、NRG1AG1、AL-2、脯胺酸脱氢酶、MNR2、ATM、Ho-1、CON202、Ataxin-1、NR3B、NIPA-1、DEPP、肾上腺髓质素、csdA、Inf-20、EOPA、SERT、FRP-1、血清类淀粉A、BMP2、BMPRI1A、ACLP、似抵抗素分子 β 、D1g5、TRANCE、软骨基质蛋白(Matrilin)-3、滑膜蛋白(Synoviolin)、HIV LTR、SHIVA、EBI 1、EBI 2、EBI 3、NM23、Eps8、 β -10、毛囊生长因子、角膜锁链蛋白(Corneodesmosin)、GCR9、Bg、FGF23、BBSR、MIC-1、MIA-2、IL-17B、甲酰基甘胺酸产生酵素、LPLA2、CXCL10、HFE2A、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10R DN或其亚基、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IL-24、IL-27、GM-CSF、IFN- α 、IFN- γ 、IFN- α 1、IFN α 2、IL-15-R- α 、CCL3(MIP-1a)、CCL5(RANTES)、CCL7(MCP3)、XCL1(淋巴细胞趋化因子(lymphotactin))、CXCL1(MGSA- α)、CCR7、CCL19(MIP-3b)、CXCL9(MIG)、CXCL10(IP-10)、CXCL12(SDF-1)、CCL21(6Ckine)、OX40L、4-1BBL、CD40、CD70、GITRL、LIGHT、b-防御素(Defensin)、HMGB1、Flt3L、

IFN- β 、TNF- α 、dnFADD、BCG、TGF- α 、PD-L1RNAi、a PD-L1反义寡核苷酸、TGF β R11 DN、ICOS-L、S 100、CD40L、p53、存活素(survivin)、p53-存活素融合、MAGE3、髓鞘碱性蛋白质、PSA和PSMA。

[0216] 在另一实施方式中,基因开关调节编码IL-12或其亚基的多核苷酸的表达。在另一实施方式中,IL-12或其亚基为人类IL-12或其亚基。

[0217] 在另一实施方式中,基因开关调节编码C1酯酶抑制剂(例如,人类C1酯酶抑制剂)、激肽释放素抑制剂或缓激肽B2受体拮抗剂的多核苷酸的表达。

[0218] 激肽释放素抑制剂的示例包括但不限于埃可兰肽(ecallantide)和那些在下列中所提出的激肽释放素抑制剂:美国专利公开号2010/0034805、2009/0264350、2009/0234009、2008/0221031、2007/0213275、2006/0264603和2005/0089515。

[0219] 缓激肽B2受体抑制剂的示例包括但不限于:亥洛金司汀(helokinestatin)和抗缓激肽B2受体抗体。亥洛金司汀的氨基酸序列为Gly-Pro-Pro-Tyr-Gln-Pro-Leu-Val-Pro-Arg(SEQ ID NO:2)(Kwok,H.F.等,Peptides 29:165-72(2008),其全文通过引用纳入本文)。抗缓激肽B2受体抗体的非限制性示例在A11a,S.A.等,J.Biol.Chem.271:1748-1755(1996)中提出。

[0220] 在另一实施方式中,基因开关调节编码IL-12或其亚基的多核苷酸的表达,以治疗癌症,例如对象(例如,人类)的黑色素瘤。

[0221] 在另一实施方式中,多核苷酸编码(a)包含GAL4DNA结合域、具有突变体V107I和Y127E(相对于SEQ ID NO:1)的云杉卷叶蛾蜕皮激素受体配体结合域、由智人RXR的螺旋1-8及飞蝗RXR的螺旋9-12所组成的嵌合型RXR配体结合域、VP16反式激活域的基因开关,及(b)人类IL-12,且当基因开关中的蜕皮激素受体配体结合域结合化合物1或化合物2时,则由多核苷酸编码的基因开关调节人类IL-12的表达。在进一步的实施方式中,将多核苷酸给予患有癌症的对象,诸如黑色素瘤。可将药学上可接受的载体中或由免疫细胞(诸如树状细胞)所包含的多核苷酸经肿瘤内给予。在一个实施方式中,将多核苷酸先给予对象,接着给予一种或多种多晶形式化合物1或其组合物。在另一实施方式中,将一种或多种多晶形式化合物1或其组合物先给予对象,接着给予多核苷酸。例如,可将一种或多种多晶形式或非晶形式的化合物1或其组合物在相对于多核苷酸给予对象的日子第-1、0、+1、+2、+3、+4、+5、+6、+7天给予对象。

[0222] 在另一实施方式中,基因开关调节编码转录因子的多核苷酸的表达,例如GATA-1、GATA(FOG-1)的同伴、EKLF(似Kruppel的转录因子)、p45/核因子-红血球2(NF-E2)、干细胞白血病(SCL)或T-细胞急性淋巴细胞性白血病-1、OCT4、或Sry-涉及的高迁移率族box转录因子(Sox6)、或生长因子,例如IGFII、bFGF、F1t3、干细胞因子(SCF)、血小板生成素(TPO)、骨形态发生蛋白质4(BMP4)、重组人类血管内皮生长因子(VEGF A165)、介白素-3(IL-3)、介白素-6(IL-6)或介白素-11(IL-11)或促红血球形成素,用于对象的再生医学,例如分化,反分化,重新编程,自我更新,或造血干细胞、造血祖细胞或在血液嫁接过程中诱导的多功能性干细胞的膨胀,即产生红血球细胞或其它的血液产物。

实施例

[0223] 仪器-典型的检测条件

[0224] 粉末X-射线衍射(PXRD)

[0225] 以Bragg-Brentano反射几何学的Bruker D8Advance衍射仪;40kV/40mA的Cu K α 辐射;可变的发散狭缝;具有3°窗口的LynxEye检测器;步进尺寸0.02°(2 θ);步进时间37秒;以2 θ 计的扫描范围2-50°。将产品在测量期间旋转(0.5rps)且不得以任何特殊的处理方式准备,除了轻压以得到平坦的表面以外。测量在实验室周围条件下在0.1至1毫米深度的硅单晶样品固持器中执行。

[0226] FT-拉曼光谱术:

[0227] Bruker RFS 100FT-拉曼系统;FT-拉曼光谱以在下列条件下操作的NIR Nd:YAG激光记录:1064纳米和液态氮冷却的锗探测器;300mW额定激光功率;具有2厘米⁻¹解析的64次测量;样品在实验室周围条件下在铝样品固持器中测量。

[0228] 微差扫描热量法(DSC):

[0229] Perkin Elmer DSC7;在氮氛围下填充的密闭式金坩埚;10℃/分钟的加热速率

[0230] 动态蒸气吸附作用(DVS):

[0231] Projekt Messtechnik SPS 11-100n多样品水蒸气吸附分析仪或表面测量系统有限公司(Surface Measurement Systems Ltd.)DVS-1水蒸气吸附分析仪。在开始预限定的湿度程序之前,容许样品在50%相对湿度下平衡。

[0232] 程序:50%相对湿度→0%相对湿度→95%相对湿度→50%相对湿度, Δ 相对湿度=5%/小时

[0233] 将吸湿性按以下方式分类:

[0234] -溶解性潮解,吸收足量的水而形成液体

[0235] -非常强的吸湿性,增加的质量 $\geq 15\%$

[0236] -吸湿性,增加的质量少于15%及大于或等于2%

[0237] -轻吸湿性,增加的质量少于2%及大于或等于0.2%

[0238] -非吸湿性,增加的质量少于0.2%

[0239] 与傅立叶(Fourier)转换红外光谱术耦合的热重量分析术(TG-FTIR):

[0240] 与Bruker Vector 22FTIR光谱计耦合的Netzsch Thermo-Microbalance TG209;具有针孔的铝坩埚,在N₂氛围下测量,10℃/分钟的加热速率。

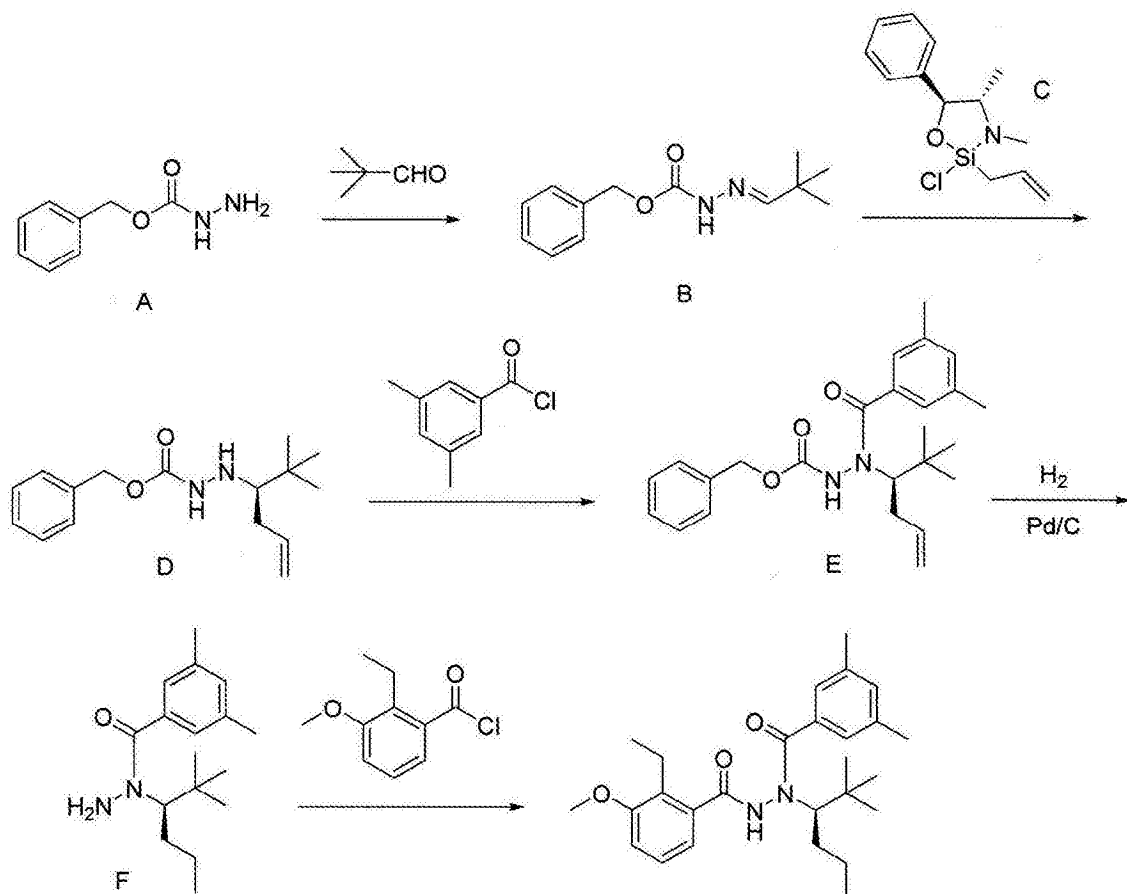
[0241] 实施例1

[0242] (R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-N'-(2-乙基-3-甲氧基-苯甲酰基)-酰肼(化合物1)

[0243] 化合物1根据如US 2009/0163592中所述的流程1(参见实施例1)制备。

[0244] 流程1

[0245]



化合物1

[0246] 简言之,将肼基甲酸苯甲酯(benzyl carbazate)(化合物A)与特戊醛(pivaldehyde)反应,得到(E)-N'-(2,2-二甲基-亚丙基)-肼甲酸苯甲酯(化合物B)。将化合物B与(S,S)-2-烯丙基-2-氯-3,4-二甲基-5-苯基-(1,3,2)氧氮硅杂环戊烷(oxazasilolidine)(化合物C;参见Leighton等,J. Am. Chem. Soc. 125:9596(2003)和WO 03/074534)反应,得到(R)-N'-(1-叔丁基-丁-3-烯基)-肼甲酸苯甲酯(化合物D)。将化合物D与3,5-二甲基苯甲酰氯反应,得到(R)-N'-(1-叔丁基-丁-3-烯基)-N'-(3,5-二甲基-苯甲酰基)-肼甲酸苯甲酯(化合物E)。将化合物E氢化,得到(R)-3,5-二甲基-苯甲酸N-(1-叔丁基-丁基)-酰肼(化合物F)。将化合物F与2-乙基-3-甲氧基苯甲酰氯反应,得到化合物1。将粗物质先以醚(2%乙醇)及接着以1:1的己烷:醚在Büchner烧结玻璃漏斗中湿磨。接着将产物以去离子水充分混合清洗且容许于空气中干燥。分离出成为白色粉末的化合物1。

[0247] 化合物2以类似的方式使用在US 2009/0163592中所显示的(R,R)-2-烯丙基-2-氯-3,4-二甲基-5-苯基-[1,3,2]氧氮硅杂环戊烷而制得。

[0248] 化合物1通过基于蜕皮激素受体的可诱导的基因表达系统调节体外和体内治疗基因表达,如在US 2009/0163592的实施例66、67、72和74中所述。

[0249] 实施例2

[0250] 化合物1的结晶状多晶形式的混合物的制备法

[0251] 出于本发明的目的,将结晶状多晶形式的化合物1的混合物命名为形式I-A、形式I-B、形式I-C、形式I-D、形式I-E、形式I-F、形式I-G和形式I-H。

[0252] 方法1

[0253] 将使用实施例1中所述的方法获得的化合物1自甲苯/庚烷结晶,过滤且在真空下干燥。使所获得的此结晶状固体接受自甲醇/水的第二次结晶,过滤且在真空下干燥。将所获得的结晶状固体微米化,得到成为多晶形式的混合物的结晶状化合物1的形式I-A(形式II具有少量的形式IV),以PXRD、FT-拉曼光谱术及DSC表征(分别为图1-3)。使用微米化的化合物1的形式I-A作为本文下述方法2-40的起始材料,以制备纯的形式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX及其混合物。

[0254] 使用与方法1中所述基本上相同的程序,但是不进行微米化,获得化合物1的形式I-B(形式II、形式III与形式IV的混合物)、形式I-C(形式II与形式IV的混合物)和形式I-D(形式II与形式IV的混合物)(分别为图4-6)。

[0255] 方法2

[0256] 将102毫克化合物1的形式I-A悬浮在2.0毫升正己烷中且经声波处理。在5℃下搅拌16天的后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式I-E(形式III与少量形式IV的混合物,图7)。

[0257] 方法3

[0258] 将103毫克化合物1的形式I-A溶解在0.25毫升乙酸异丙酯中。将溶剂在氮气流下经1天蒸发。将固体在真空下经35分钟干燥,得到形式I-F(形式II与少量形式IV的混合物,图8)。

[0259] 方法4

[0260] 将100毫克化合物1的形式I-A溶解在0.15毫升四氢呋喃中。将溶剂在氮气流下经1天蒸发。将固体在真空下经35分钟干燥,得到形式I-G的混合物(形式II与少量形式IV的混合物,图9)。

[0261] 方法5

[0262] 将108毫克化合物1形式I-A在60℃下溶解在3.7毫升二异丙醚中且将溶液加热至65℃。将溶液以3℃/小时冷却至5℃,得到悬浮液。以过滤收集固体且在真空下经1小时干燥,得到形式I-H(形式II与形式III的混合物,图10)。

[0263] 实施例3

[0264] 化合物1的形式II的制备法

[0265] 纯的结晶状化合物1的形式II根据以下的方法制备:

[0266] 方法6

[0267] 将101毫克化合物1的形式I-A悬浮在1.0毫升环己烷中且经声波处理。在60℃下搅拌17天之后,以过滤收集固体且在真空下经1小时干燥,得到形式II。

[0268] 方法7

[0269] 将101毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.1毫升1:1(v/v)的苯甲醇/环己烷中且经声波处理。在60℃下搅拌17天之后,以过滤收集固体且在真空下经1小时干燥,得到形式II。

[0270] 方法8

[0271] 将99毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.1毫升3:2(v/v)的正庚烷/甲苯中且经声波处理。在60℃下搅拌17天之后,以过滤收集固体且在真空下经1小时干燥,得到形式II。

[0272] 方法9

[0273] 将100毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.2毫升10:1的(v/v)正庚烷/甲苯中且经声波处理。在60℃下搅拌17天之后,以过滤收集固体且在真空下经1小时干燥,得到形式II。

[0274] 方法10

[0275] 将105毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.1毫升1:10(v/v)的正庚烷/甲苯中且经声波处理。在60℃下搅拌17天之后,以过滤收集固体且在真空下经1小时干燥,得到形式II。

[0276] 方法11

[0277] 将105毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.2毫升3:2(v/v)的正庚烷/甲苯中且经声波处理。在90℃下搅拌5天之后,添加额外的0.1毫升溶剂。在90℃下再多搅拌2天之后,以过滤收集固体且在真空下经20分钟干燥,得到形式II。

[0278] 方法12

[0279] 将203毫克化合物1的形式I-A溶解在0.2毫升甲基乙酮中且添加2.0毫升正十二烷,得到沉淀物。以过滤收集沉淀物且在真空下经25分钟干燥,得到形式II。

[0280] 方法13

[0281] 将105毫克化合物1的形式I-A溶解在0.25毫升乙腈中。将溶剂在氮气流下经1天蒸发。将固体在真空下经35分钟干燥,得到形式II。

[0282] 方法14

[0283] 将105毫克化合物1的形式I-A溶解在0.25毫升乙酸异丙酯中。将溶剂在氮气流下经1天蒸发。将固体在真空下经35分钟干燥,得到形式II。

[0284] 方法15

[0285] 将112毫克化合物1的形式I-A溶解在0.15毫升二氯甲烷中。将溶剂在氮气流下经1天蒸发。将固体在真空下经35分钟干燥,得到形式II。

[0286] 将化合物1的形式II的PXRD、FT-拉曼和DSC特征分别提供于图11-13中。表1列示化合物1的形式II的PXRD波峰位置、波峰强度和d值。TG-FTIR显示其为非溶剂合物,即无水形式。DVS显示其不具或略具吸湿性,因为自0%相对湿度(r.h.)至85%相对湿度获得0.1重量%的水含量。

[0287] 表1

[0288]

角度 ($2-\theta^\circ$)	d值 (埃)	强度 (Cps)	强度 (%)
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

[0289]

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
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

[0290] 在单独的实验中,将86.9毫克化合物1的形式II贮存在1巴(bar)的CO₂氛围下的热压器中的开放式容器中且于NaCl饱和溶液(75-76%相对湿度)上经1个月,得到未改变的形式II。没有水合物(形式IV)或CO₂加成物形成的迹象。

[0291] 两种类型的实验阐明化合物1的形式II的机械稳定性。第一:将约200毫克形式II在IR压机中以10公吨力压缩(13毫米直径丸粒)30分钟。将所得丸粒以PXRD分析。第二:将约150毫克形式II剧烈研磨且以PXRD分析。在样品经机械处理之后的PXRD图谱显示结晶状形式在研磨或加压之后未改变。

[0292] 实施例4

[0293] 化合物1的形式III的制备法

[0294] 纯的结晶状化合物1的形式III根据以下的方法制备:

[0295] 方法16

[0296] 将109毫克化合物1的形式I-A悬浮在2.0毫升环己烷中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0297] 方法17

[0298] 将113毫克化合物1的形式I-A悬浮在2.0毫升正庚烷中且经声波处理。在室温下搅

拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0299] 方法18

[0300] 将106毫克化合物1的形式I-A悬浮在2.0毫升异丙基苯中且经声波处理。在室温下搅拌1天之后,添加额外的28毫克化合物1的形式I-A。在室温下搅拌13天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0301] 方法19

[0302] 将109毫克化合物1的形式I-A悬浮在1.0毫升二乙醚中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0303] 方法20

[0304] 将165毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.2毫升乙酸乙酯中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0305] 方法21

[0306] 将105毫克化合物1的形式I-A悬浮在1.0毫升叔丁基甲醚(TBME)中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0307] 方法22

[0308] 将103毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.2毫升甲苯中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0309] 方法23

[0310] 将101毫克化合物1的形式I-A悬浮在2.0毫升正十二烷中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0311] 方法24

[0312] 将133毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.2毫升1:1(v/v)的正己烷/乙醇中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0313] 方法25

[0314] 将178毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.2毫升1:1(v/v)的正辛烷/丙酮中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0315] 方法26

[0316] 将111毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.7毫升3:2(v/v)的正庚烷/甲苯中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经2.5小时干燥,得到形式III。

[0317] 方法27

[0318] 将97毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.8毫升10:1(v/v)的正庚烷/甲苯中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经2.5小时干燥,得到形式III。

[0319] 方法28

[0320] 将100毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.5毫升1:10(v/v)的正庚烷/甲苯中且经声波处理。在室温下搅拌1天之后,添加30毫克化合物1的形式I-A。在室温下搅拌13天之后,以过滤收集固体且在真空下经2.5小时干燥,得到形式III。

[0321] 方法29

[0322] 将105毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.7毫升3:2(v/v)的正庚烷/甲苯中且经声波处理。在5℃下搅拌16天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0323] 方法30

[0324] 将102毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.7毫升10:1(v/v)的正庚烷/甲苯中且经声波处理。在5℃下搅拌16天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0325] 方法31

[0326] 将115毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.7毫升1:10(v/v)的正庚烷/甲苯中且经声波处理。在5℃下搅拌16天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式III。

[0327] 所述实验显示形式III在5℃及室温下比形式II更稳定。

[0328] 将化合物1的形式III的PXRD、FT-拉曼和DSC特征分别提供于图14-16中。表2列示化合物1的形式III的PXRD波峰位置、波峰强度和d值。TG-FTIR研究显示其为非溶剂合物,即无水形式。DVS显示其不具或略具吸湿性,因为自0%相对湿度(r.h.)至85%相对湿度获得0.1重量%的水含量。

[0329] 表2

[0330]

角度 ($2\text{-}\theta^\circ$)	d值 (埃)	强度 (Cps)	强度 (%)
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

[0331]

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

[0332] 在单独的实验中,将52.4毫克化合物1的形式III贮存在1巴的CO₂氛围下的热压器中的开放式容器中且于NaCl饱和溶液(75-76%相对湿度)上经1个月,得到未改变的形式III。没有水合物(形式IV)或CO₂加成物形成的迹象。

[0333] 两种类型的实验阐明化合物1的形式III的机械稳定性。第一:将约200毫克形式III在IR压机中以10公吨力压缩(13毫米直径丸粒)30分钟。将所得丸粒以PXRD分析。第二:将约150毫克形式III剧烈研磨且以PXRD分析。在样品经机械处理之后的PXRD图谱显示结晶状形式在研磨或加压之后未改变。

[0334] 实施例5

[0335] 化合物1的形式IV的制备法

[0336] 纯的结晶状化合物1的形式IV根据以下的方法制备:

[0337] 方法32

[0338] 将106毫克化合物1的形式I-A悬浮在2.0毫升水中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式IV。TG-FTIR研究显示形式IV为水合物,从25°C-150°C具有3.5重量%的水损失(3.9重量%可能符合单水合物)。根据TG-FTIR,水合物在接近100°C时释出水。

[0339] 方法33

[0340] 将100毫克化合物1的形式I-A悬浮在5.0毫升1:1(v/v)的水:乙醇中且经声波处理。在5°C下搅拌16天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式IV。

[0341] 方法34

[0342] 将109毫克化合物1的形式I-A悬浮在5.0毫升1:1(v/v)的水:2丙醇中且经声波处理。在5°C下搅拌16天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式IV。

[0343] 将化合物1的形式IV的PXRD、FT-拉曼和DSC(2个热分析图)特征分别提供于图17-20中。表3列示化合物1的形式IV的PXRD波峰位置、波峰强度和d值。

[0344] 表3

[0345]

角度 ($2-\theta^\circ$)	d值 (埃)	强度 (Cps)	强度 (%)
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

[0346]

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

[0347] 实施例6

[0348] 化合物1的形式V的制备法

[0349] 方法35

[0350] 将126毫克化合物1的形式I-A溶解在0.55毫升甲醇中。将溶剂在氮气流下经1天蒸发。将固体在真空下经35分钟干燥,得到形式V。TG-FTIR研究显示形式V为甲醇单溶剂合物,从50℃-150℃具有6.7重量%的甲醇损失(6.8重量%可能符合单溶剂合物)。

[0351] 将化合物1的形式V的PXRD和FT-拉曼特征分别提供于图21和22中。表4列示化合物1的形式V的PXRD波峰位置、波峰强度和d值。

[0352] 表4

[0353]

角度	d值	强度	强度
(2- θ)	(埃)	(Cps)	(%)
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

[0354]

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

[0355] 实施例7

[0356] 化合物1的形式VI的制备法

[0357] 方法36

[0358] 将101毫克化合物1的形式I-A悬浮在5.0毫升1:1(v:v)的水:甲醇中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式VI。经干燥的样品的PXRD图谱与形式IV(水合物)及形式V(甲醇单溶剂合物)的重迭不同。形式VI可能为混合型甲醇溶剂合物/水合物。在此形式中,甲醇/水的比可影响固体结构且这有可能导致PXRD波峰位置移动。TG-FTIR研究显示从25℃-90℃具有3.8重量%的甲醇(及一些水)损失及从90℃-130℃具有2.1重量%的水(及一些甲醇)损失(3.5重量%的甲醇可能符合半溶剂合物;2.0重量%的水可能符合半水合物)。

[0359] 将化合物1的形式VI的PXRD和FT-拉曼特征分别提供于图23和24中。表5列示化合物1的形式VI的PXRD波峰位置、波峰强度和d值。

[0360] 表5

[0361]

角度 (2- θ)	d值 (埃)	强度 (Cps)	强度 (%)
6.09	14.5	34	6

[0362]

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

[0363]

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

[0364] 实施例8

[0365] 化合物1的形式VII的制备法

[0366] 方法37

[0367] 将101毫克化合物1的形式I-A悬浮在0.5毫升DMSO中且经声波处理。在室温下搅拌14天之后,以过滤收集固体且在真空下经30分钟干燥,得到形式VII。TG-FTIR研究显示形式VII为DMSO溶剂合物,从25℃-150℃具有9.9重量%的DMSO损失(8.2重量%的DMSO可能符合半溶剂合物;15.1重量%可能符合单溶剂合物),表明形式VII为DMSO溶剂合物。将化合物1的形式VII的PXRD和FT-拉曼特征分别提供于图25和26中。表6列示化合物1的形式VII的PXRD波峰位置、波峰强度和d值。

[0368] 表6

[0369]

角度 (2- θ °)	d值 (埃)	强度 (Cps)	强度 (%)
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

[0370]

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

[0371]

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

[0372] 实施例9

[0373] 化合物1的形式VIII的制备法

[0374] 方法38

[0375] 将199毫克化合物1的形式I-A溶解在0.32毫升苯甲醇中且添加2.0毫升甲基环己烷。在5℃下搅拌4小时之后获得混浊溶液。将溶剂在5℃下蒸发。以过滤收集固体且在真空下经45分钟干燥,得到形式VIII(图27和28)。表7列示化合物1的形式VIII的PXRD波峰位置、波峰强度和d值。TG-FTIR研究显示从25℃-250℃具有63.0重量%的苯甲醇损失。样品有可能未完全干燥,但也可能符合溶剂合物。在2周后再研究样品。发现样品仍呈湿状态且符合相同形式。接着将样品在氮流动下经1天干燥且接着在真空和室温下经6天干燥。其然后显现为干燥粉末,FT-拉曼光谱符合形式VIII且TG-FTIR研究显示8.9重量%的苯甲醇损失(未释出所有的溶剂)。

[0376] 表7

[0377]

角度 (2- θ °)	d值 (埃)	强度 (Cps)	强度 (%)
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

[0378]

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

[0379]

34.68	2.59	11.9	3
35.09	2.56	15.7	5

[0380] 实施例10

[0381] 化合物1的形式IX的制备法

[0382] 方法39

[0383] 将198毫克化合物1的形式I-A溶解在0.2毫升丙酮和2.0毫升环己烷中。将溶液在5℃下搅拌4小时,接着在5℃下经2小时蒸发,获得沉淀物。以过滤收集沉淀物且在真空下经1小时干燥,得到形式IX(图29和30)。表8列示化合物1的形式IX的PXRD波峰位置、波峰强度和d值。TG-FTIR研究显示从25℃-150℃具有51.2重量%的环己烷损失。样品有可能未完全干燥,但也可能符合环己烷溶剂合物。以PXRD和FT-拉曼光谱术的样品研究显示样品自发地转型成形式II。

[0384] 表8

[0385]

角度 (2- θ)	d值 (埃)	强度 (Cps)	强度 (%)
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

[0386]

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

[0387] 实施例11

[0388] 化合物1的形式X的制备法

[0389] 方法40

[0390] 将128毫克化合物1的形式I-A溶解在0.2毫升甲酸中。将溶剂在氮气流下经1天蒸发。将固体在真空下经35分钟干燥,得到化合物1,其为以PXRD特征(图31)和FT-拉曼光谱术(图32)为基础的非晶形固体(形式X)。

[0391] 实施例12

[0392] 在正庚烷/甲苯中的以溶剂为基准的稳定性试验

[0393] 以悬浮平衡实验研究以温度为函数的形式II和形式III的热力学稳定性。

[0394] 方法41

[0395] 将54.6毫克化合物1的形式III及61.2毫克化合物1的形式II悬浮在0.8毫升3:2(v/v)的正庚烷:甲苯中且经声波处理。在45℃下搅拌6天之后,以过滤收集固体且在真空下经1小时干燥,得到形式III与形式IV的混合物。在此实验中,起始材料有可能吸收周围湿度,得到形式IV。

[0396] 方法42

[0397] 将18.5毫克化合物1的形式III及28.0毫克化合物1的形式II悬浮在0.4毫升3:2(v/v)的正庚烷:甲苯中且经声波处理。在60℃下搅拌6天之后,以过滤收集固体,得到形式II。

[0398] 方法43

[0399] 将35.4毫克化合物1的形式III及46.1毫克化合物1的形式II悬浮在0.4毫升3:2(v/v)的正庚烷:甲苯中且经声波处理。在50℃下搅拌6天之后,以过滤收集固体,得到形式II与形式III的混合物。

[0400] 方法44

[0401] 将40.5毫克化合物1的形式III及45.7毫克化合物1的形式II悬浮在0.4毫升3:2(v/v)的正庚烷:甲苯中且经声波处理。在55℃下搅拌6天之后,以过滤收集固体,得到形式II。

[0402] 以溶剂为基准的实验基本上为化合物1的形式II与III之间的热力学稳定性试验,因为将两种形式的混合物悬浮。低于45℃,在3:2(v/v)的正庚烷:甲苯中的更稳定形式为形式III。高于55℃,在3:2(v/v)的正庚烷:甲苯中的更稳定形式为形式II。在50℃时,在3:2(v/v)的正庚烷:甲苯中获得两种形式II与III的混合物。这并不意外。在接近于转变温度时,可能预期热力学驱动力非常小,导致缓慢的转变速率。变型的动力学对在实验的时间段发生变型可能太低。根据所述悬浮平衡实验,形式II和形式III为互变性多晶形。在形式II

与形式III之间的热力学转变温度介于45℃与55℃之间。

[0403] 实施例13

[0404] 在正庚烷/乙醇中的以溶剂为基准的稳定性试验

[0405] 将化合物1的形式II、化合物1的形式III、或化合物1的形式II与III的混合物在95:5的庚烷:乙醇(无水)中成为浆液。在各种温度下1天之后,将一部分的浆液过滤且以XRPD分析。将结果呈现于表9中。在95:5的庚烷:乙醇中的以溶液介导的转变发生在45-47℃。低于45℃,以化合物1的形式III更稳定;高于47℃,以化合物1的形式II更稳定。

[0406] 表9

[0407]

最初形式	温度(℃)	最终形式
II	25	III
II和III	40	III
II和III	45	III
II和III	47	II
II和III	48	II
II和III	49	II
II和III	50	II
II和III	55	II
III	60	II

[0408] 实施例14

[0409] 在水/甲醇中的以溶剂为基准的稳定性试验

[0410] 将化合物1的形式II、III、IV与V的混合物在甲醇/水的各种组成中或在水中于不同的温度下经至少3天成为浆液。将结果呈现于表10中。在超过60体积%的甲醇含量下,形式V为在全部三种温度下最稳定的多晶形式的化合物1。在少于60体积%的甲醇含量下,形式IV为在全部三种温度下最稳定的多晶形式的化合物1。

[0411] 表10

[0412]

	25℃	45℃	55℃
溶剂	形式	形式	形式
8:2MeOH:水	V	V	V
7:3MeOH:水	V	V	V
6:4MeOH:水	V	IV和V	IV和V
5:5MeOH:水	IV	IV	IV
4:6MeOH:水	IV	IV	IV
2:8MeOH:水	IV	IV	IV
水	IV	IV	IV

[0413] 实施例15

[0414] 化合物1的形式II、III和IV在60-65℃下的固态稳定性

[0415] 将化合物1的形式II、化合物1的形式III和化合物1的形式IV在60-65℃下贮存在

密闭的加盖小瓶中经各种时间长度。将结果呈现于表11中。化合物I的形式II和III在所述条件下维持不变。化合物I的形式IV在60-65℃下10天之后转化成形式II与III的混合物。

[0416] 表11

[0417]

最初形式	3天	10天	18天
II	II	II	II
III	III	III	III
IV	II、III和IV	II和III	II和III

[0418] 实施例16

[0419] 化合物I的基因开关效率

[0420] 细胞基因开关试验通过转染在小鼠胚胎成纤维细胞(NIH3T3)中的以下建构体来执行。将来自a)云杉卷叶蛾EcR(CfEcR-DEF)及b)具有E274V/V390I/Y410E突变的云杉卷叶蛾EcR(VY-CfEcR-DEF)的野生型D-、E-和F-域融合至GAL4-DBD且在CMV启动子的控制下放入pBIND载体(美国威斯康辛州麦迪逊的普洛麦格公司(Promega Corporation))中。已于先前说明融合至VP16-AD且在SV40e启动子的控制下的来自智人RXR β 和飞蝗RXR的嵌合型RXR(参见Kothapalli等, Dev. Genet. 17:319-330(1995); Palli, 等, FEBS J. 272:5979-5990(2005); 及美国专利号7,935,510B2)。可诱导的荧光素酶报导子质体pFRLuc(美国加利福尼亚州拉贺亚市的司查塔基公司克隆系统公司(Stratagene Cloning Systems))含有5种GAL4反应成员复制品及合成的最小启动子。

[0421] 在标准的试验条件下,测试从0.01-33微米的8种剂量的化合物I且在对照和处理槽孔二种中的最终DMSO浓度为0.33%。在必要时,以较低的浓度测试化合物I。在48小时后处理及转染培育之后,使用Bright-Glo™荧光素酶试验系统(美国威斯康辛州麦迪逊的普洛麦格公司(Promega Corporation))依照制造商指示试验细胞的荧光素酶活性。重复执行最少两次的试验及多至六次的确定试验。将数据拟合S形曲线剂量-反应曲线。Rel Max FI = 相对于正对照组的最大倍数诱导。将结果呈现于表12中。

[0422] 表12

试验	结果类型	值
WT-CfEcR	EC ₅₀	1.8 nM
	Rel Max FI	0.99
VY-CfEcR	EC ₅₀	0.133 nM
	Rel Max FI	0.88

[0424] 实施例17

[0425] 临床研究

[0426] 在患有第III和IV期黑色素瘤的人类对象中,通过诸如那些下文所述的程序评估以肿瘤内注射经工程化而在RTS®的控制下表达hIL-12和一种或多种其它免疫调节剂的腺病毒转导的自体树突细胞的安全性、耐受性、转基因功能和免疫效应。

[0427] 涉及患有第III和IV期黑色素瘤的人类对象的研究在4群(组)对象中进行,各对象

接受单次肿瘤内注射(注射至黑色素瘤肿瘤)经工程化而表达人类介白素-12(hIL-12)和一种或多种其它免疫调节剂的经腺病毒转导的自体(被重新插入取得细胞的相同对象)树突细胞(DC),该树突细胞的注射剂量为 5×10^7 ,连同一种或多种结晶状多晶形式的化合物1,或其组合物(在此实施例中统称为“活化剂药物”)的每日口服剂量。此研究使用以腺病毒载体于活体外(在细胞自对象移出之后)转导而可诱导人类IL-12和一种或多种其它免疫调节剂表达的树突细胞注射液。IL-12和一种或多种其它免疫调节剂的产生通过口服给予的活化剂药物而自所注射的DC通过RTS[®]的活化而“开启”(诱导)。安全性和耐受性通过物理检查(包括ECOG性能状态)、生命迹象测量、血清化学、尿液分析、血液学、不良反应“副作用”和对腺病毒、RTS[®]的组份及活化剂药物的抗体与细胞免疫反应来评估。为了评估进程,将测量活化剂药物的单一剂量和稳定态药物动力学/ADME;在目标肿瘤、引流淋巴结和周边循环的活体样本中的hIL-12量、其它的免疫调节剂量及细胞免疫反应(T细胞)的分析;以及血清细胞介素分布。

[0428] 例如,将16位患有第III和IV期黑色素瘤的对象分成4群,以第1和2群包含3位对象,及第3和4群包含5位对象。所有的对象接受单次肿瘤内注射 5×10^7 的以编码在RTS[®]控制下的人类IL-12及一种或多种其它的免疫调节剂的腺病毒载体所转导的自体DC。例如,以肿瘤内注射而给予对象以编码在RTS[®]控制下的人类IL-12和免疫调节剂(诸如IL-15或IL-21)的腺病毒载体所转导的自体DC。

[0429] 对象接受每日单次口服剂量的活化剂药物(第1群:0.01毫克/公斤,第2群:0.1毫克/公斤,第3群:1.0毫克/公斤或第4群:3毫克/公斤),第一剂在第1天DC注射前大约3小时开始且又连续13天持续给予。可将经腺病毒转导的自体树突细胞与14天每日单次(一次)口服剂量的活化剂药物组合的额外注射给予符合再治疗标准的合格对象。第1群的所有对象均在注射经体外工程化的树突细胞之后的1个月内进行安全性、耐受性和树突细胞功能的评估,然后才能让对象接受下一个最高剂量的活化剂药物。安全性评估在所有对象初次注射经工程化的树突细胞之后持续3个月,若观察到毒性或对象接受额外的树突细胞注射,则有可能延长追踪期至总共6个月,以监测对象的安全性。

[0430] 此研究证实单次或多次肿瘤内注射经腺病毒转导的自体树突细胞与口服活化剂药物的组合在患有黑色素瘤的对象中的安全性及耐受性。此研究提供口服活化剂药物的稳定态药物动力学/ADME。此研究证实RTS[®]在对象中的功能性,该证实通过测量反应由于口服给予活化剂药物而活化的RTS[®]在目标肿瘤和/或引流淋巴结中的经腺病毒转导的自体树突细胞的hIL-12表达和一种或多种其它免疫调节剂的表达。此外,此研究证实在经口服给予活化剂药物之后经腺病毒转导的自体树突细胞在目标肿瘤、引流淋巴结和周边循环中就细胞性免疫反应而言的免疫效应。

[0431] 黑色素瘤被选择作为范例的癌症。特别在实质肿瘤中,黑色素瘤显示对免疫疗法有所反应且黑色素瘤肿瘤可容易进行肿瘤内注射和活体检查。纳入研究中的对象患有无法切除的第III或IV期黑色素瘤,肿瘤直径至少0.5厘米,肿瘤厚度不拘,影响的淋巴结数量不拘,呈现通路中转移或远程转移。

[0432] 应了解前述的实施方式和范例不意在限制任何关于本发明的范围,且本文提出的权利要求意欲包含不论是否于本文明确提出的所有实施方式和范例。

[0433] 本文所引用的所有专利和公开通过引用全文纳入本文。

66

Phe Ala Lys Gly Leu Pro Gly Phe Ala Lys Ile Ser Gln Pro Asp Gln
65 70 75 80

Ile Thr Leu Leu Lys Ala Cys Ser Ser Glu Val Met Met Leu Arg Val
85 90 95

Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Ala Ser Asp Ser Val Leu Phe Ala Asn Asn
100 105 110

Gln Ala Tyr Thr Arg Asp Asn Tyr Arg Lys Ala Gly Met Ala Tyr Val
115 120 125

Ile Glu Asp Leu Leu His Phe Cys Arg Cys Met Tyr Ser Met Ala Leu
130 135 140

[0002] Asp Asn Ile His Tyr Ala Leu Leu Thr Ala Val Val Ile Phe Ser Asp
145 150 155 160

Arg Pro Gly Leu Glu Gln Pro Gln Leu Val Glu Glu Ile Gln Arg Tyr
165 170 175

Tyr Leu Asn Thr Leu Arg Ile Tyr Ile Leu Asn Gln Leu Ser Gly Ser
180 185 190

Ala Arg Ser Ser Val Ile Tyr Gly Lys Ile Leu Ser Ile Leu Ser Glu
195 200 205

Leu Arg Thr Leu Gly Met Gln Asn Ser Asn Met Cys Ile Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Lys Asn Arg Lys Leu Pro Pro Phe Leu Glu Glu Ile Trp Asp Val
225 230 235 240

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

[0003] <220>
<223> 亥洛金司汀(helokinestatin)
<400> 2

Gly Pro Pro Tyr Gln Pro Leu Val Pro Arg
1 5 10

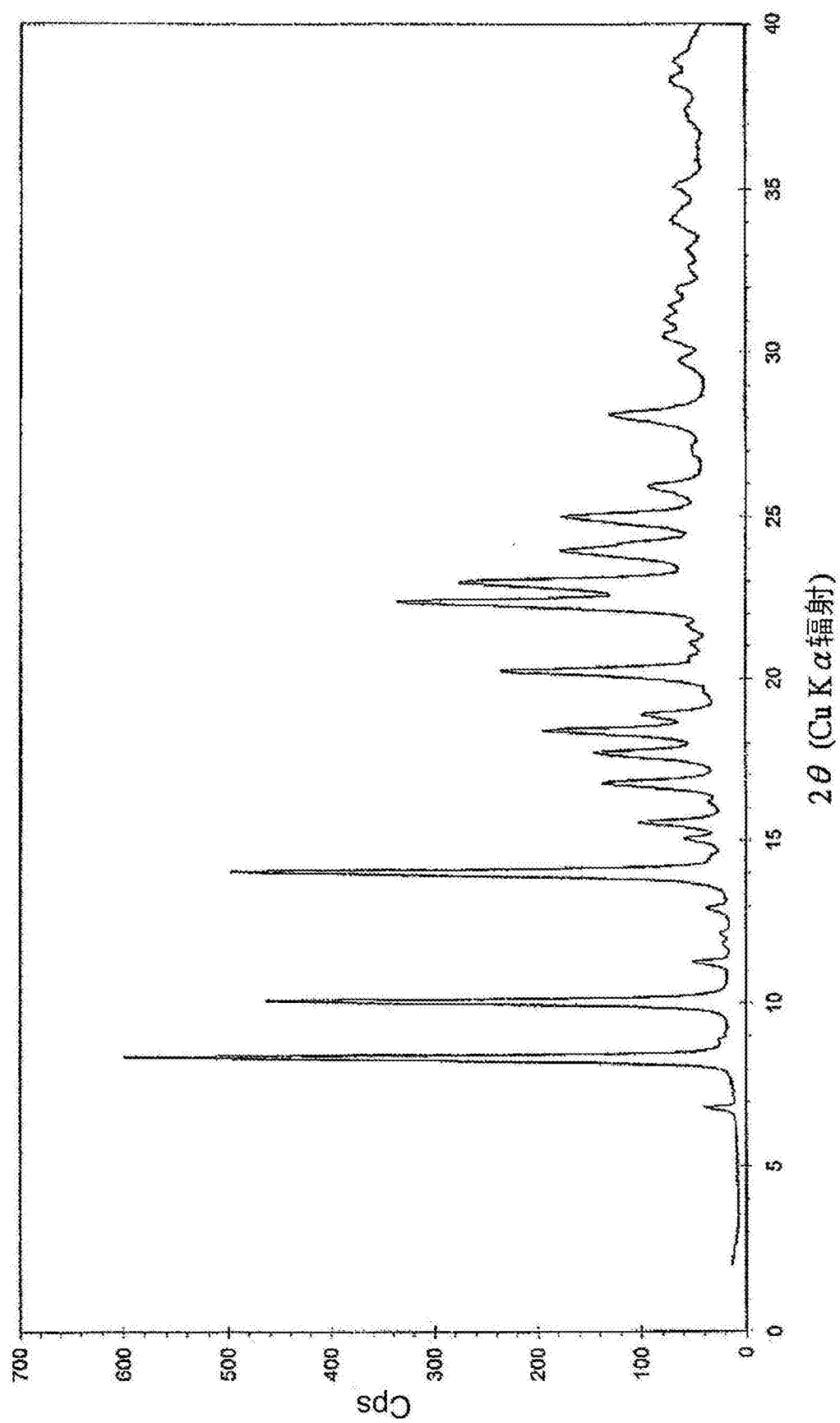


图1

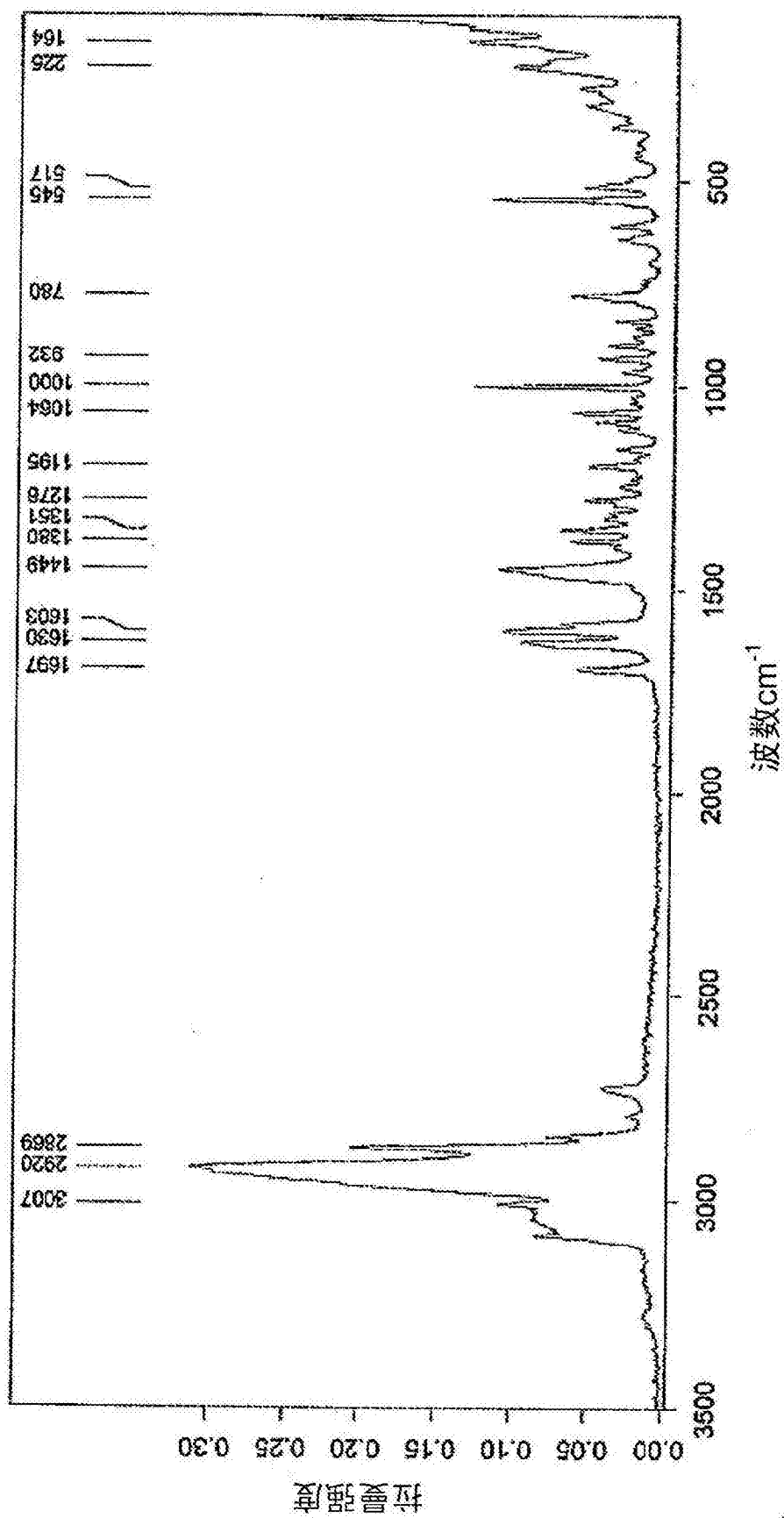


图2

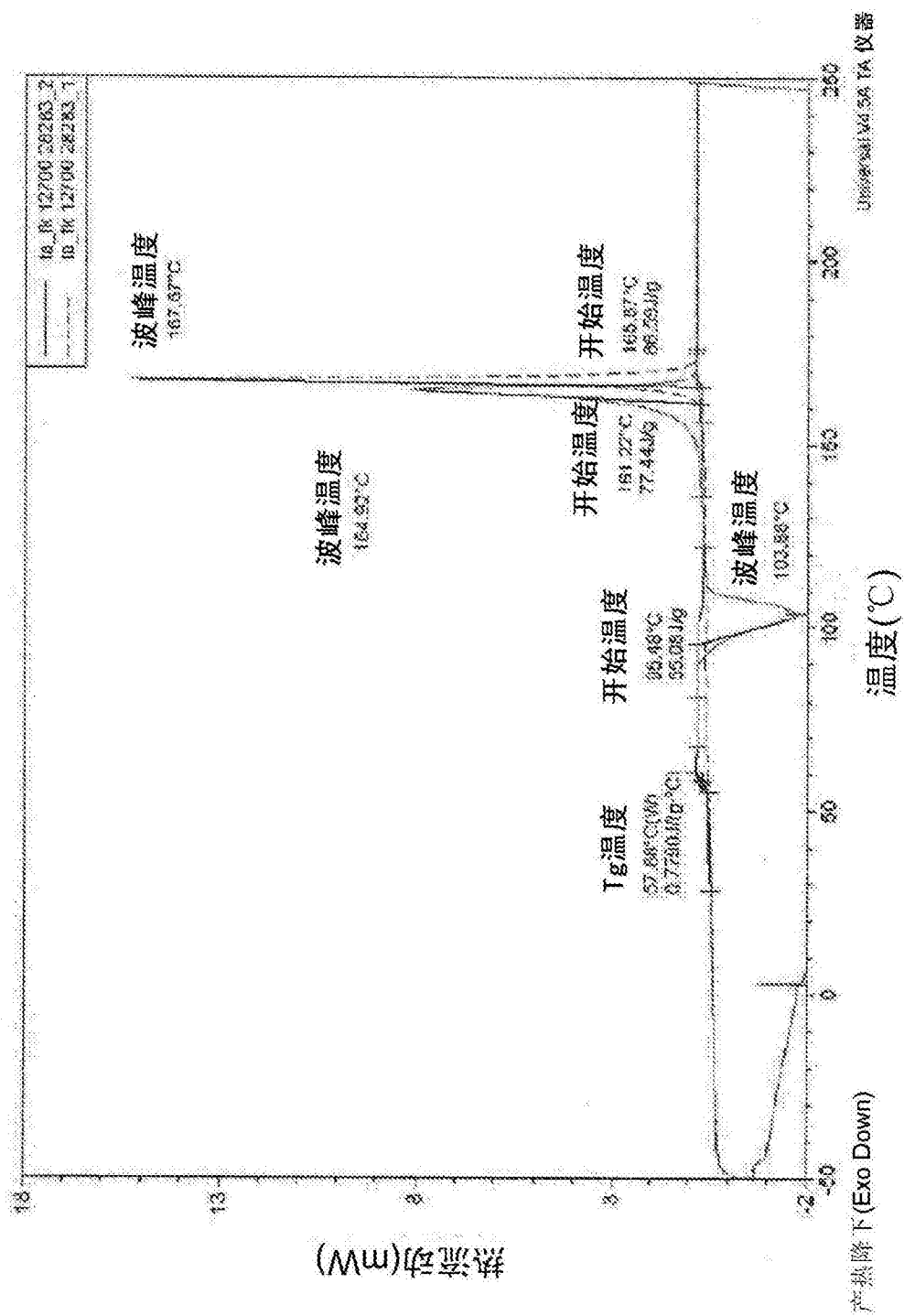


图3

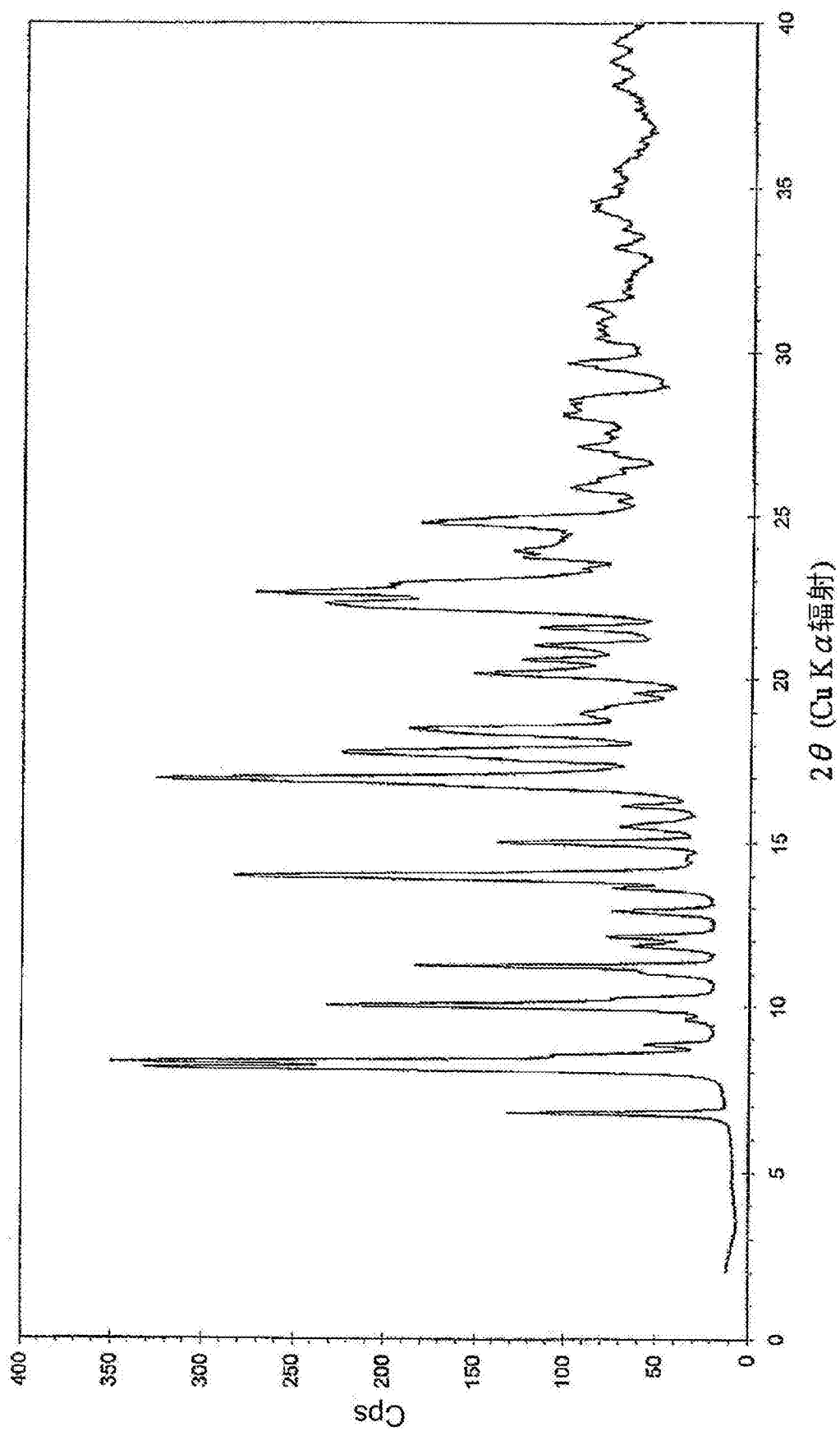


图4

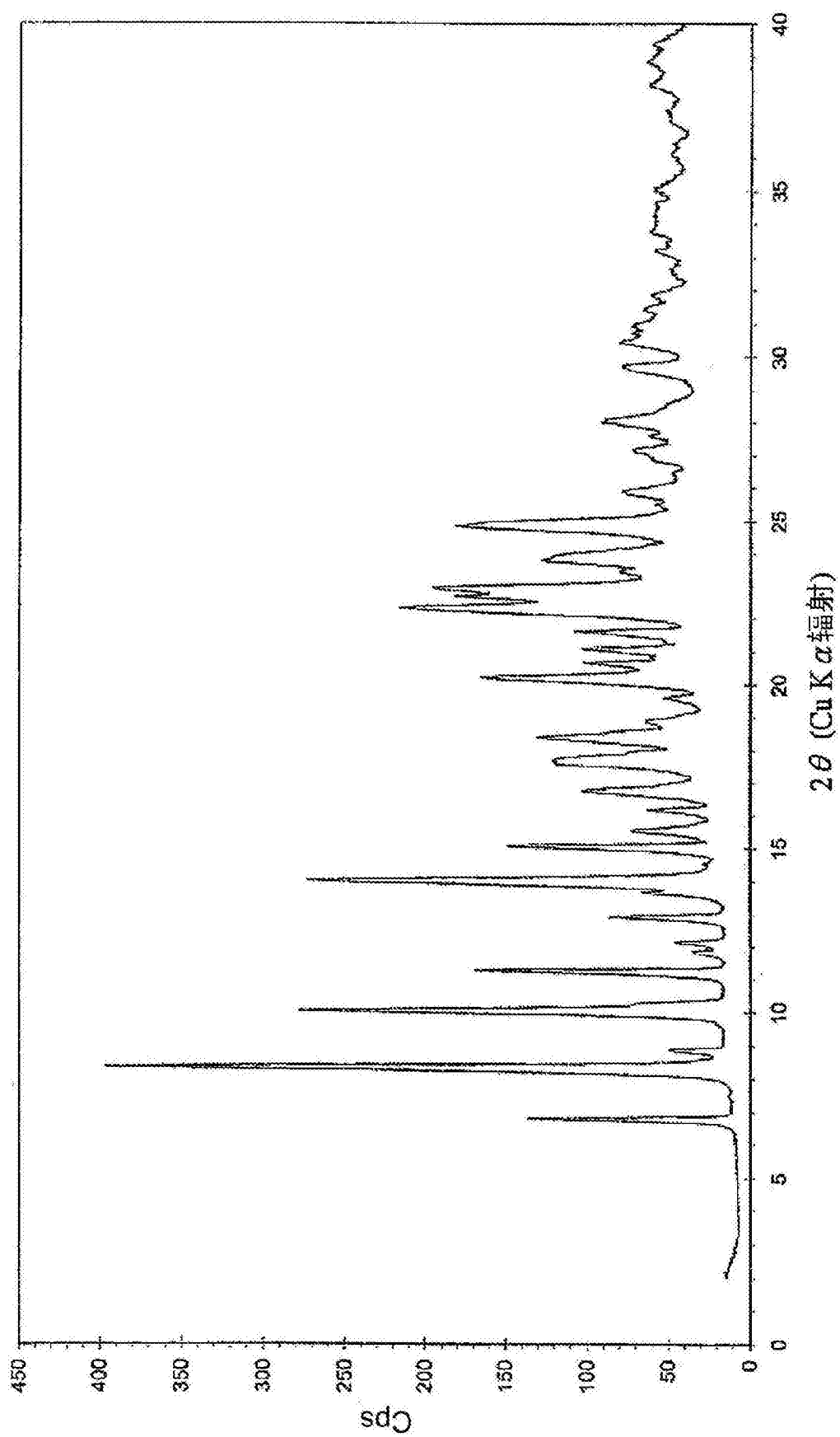


图5

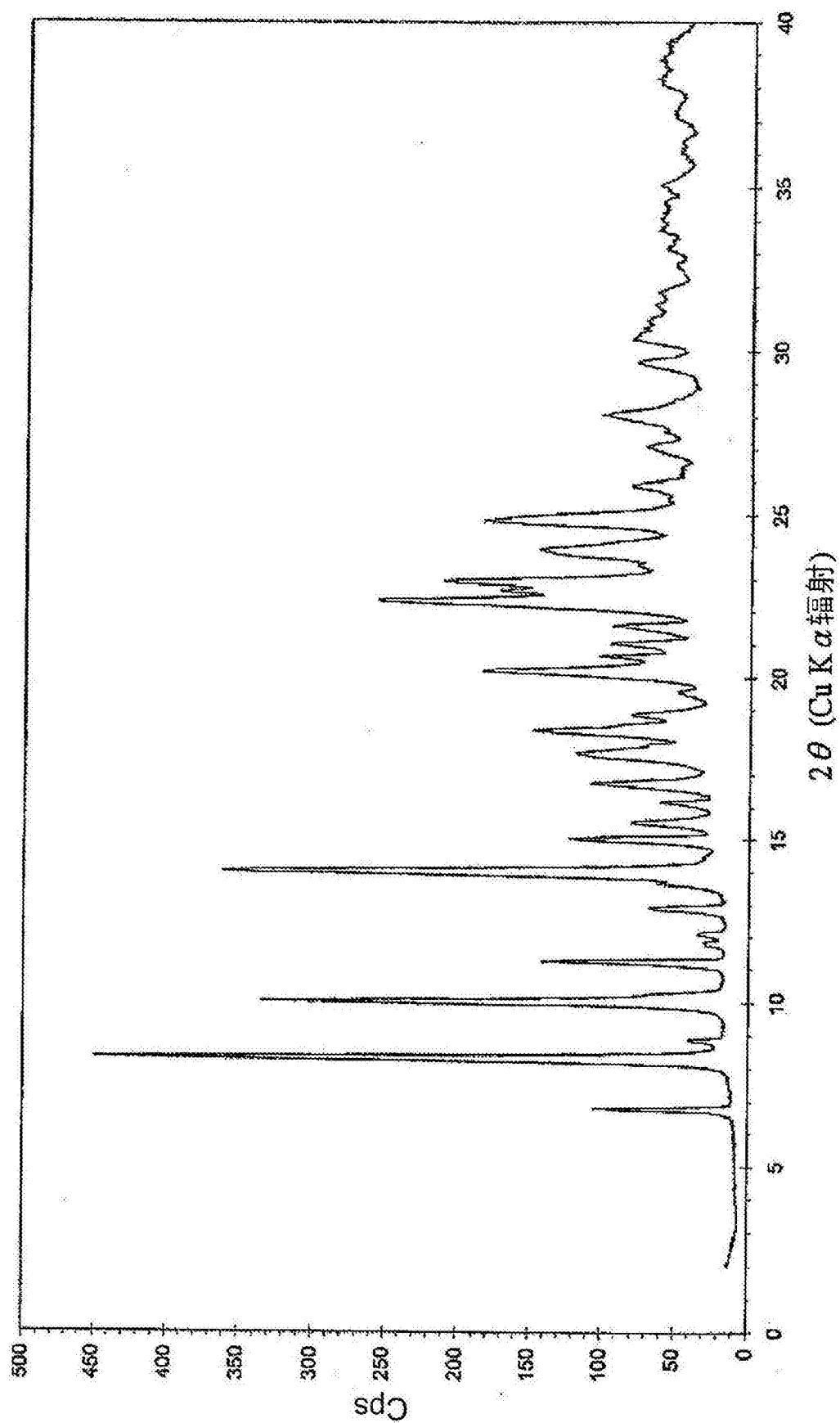


图6

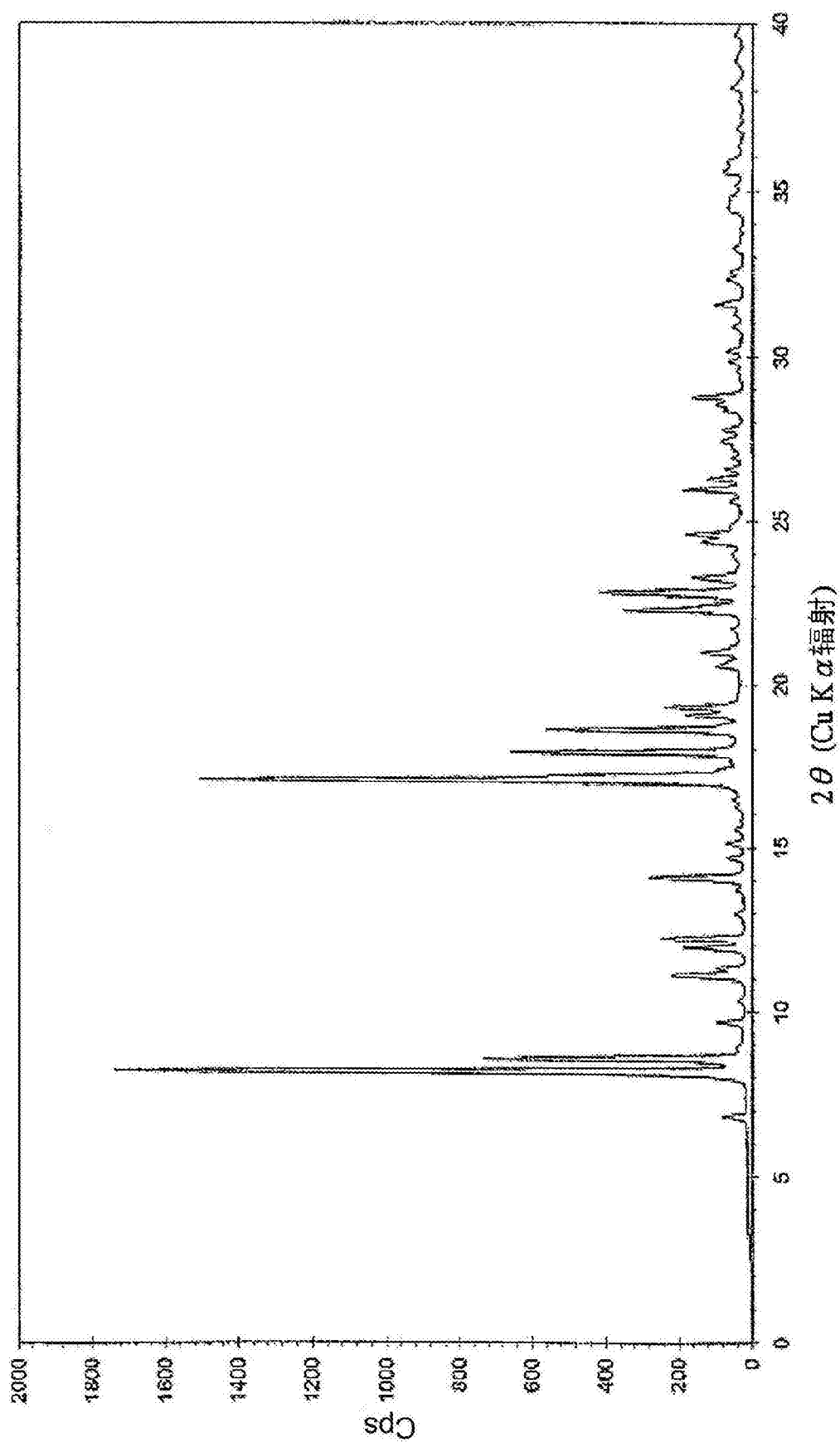


图7

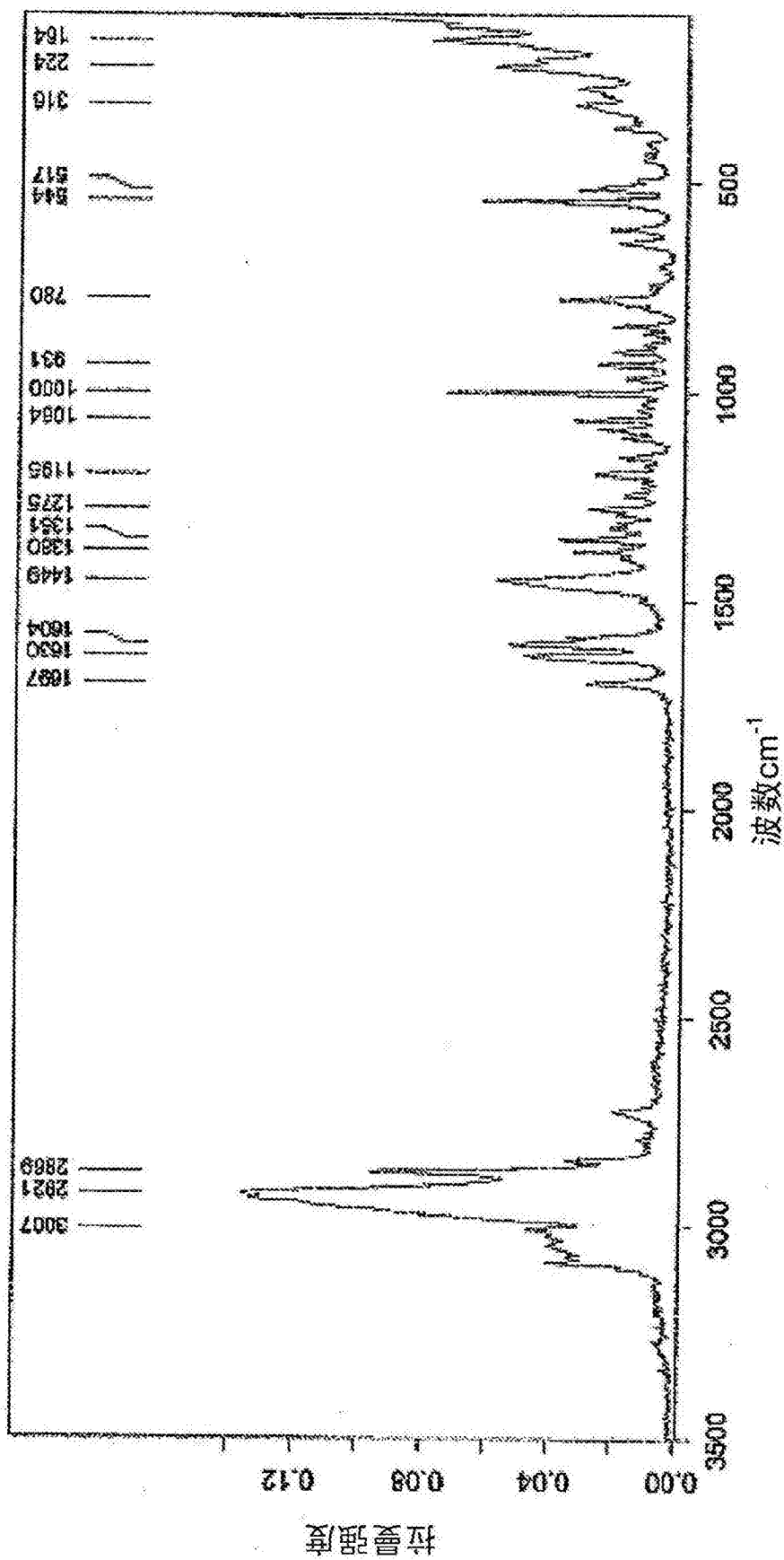


图8

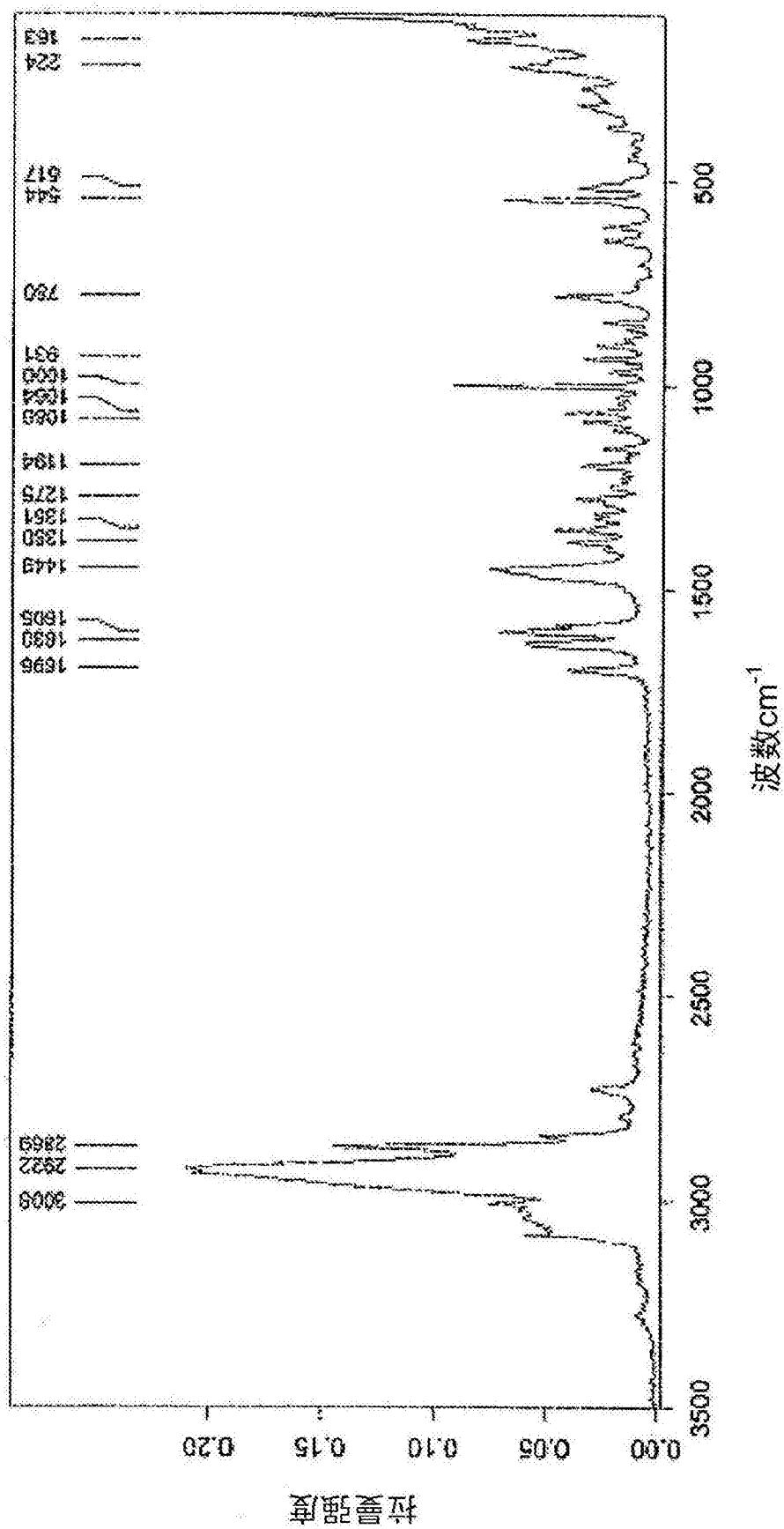


图9

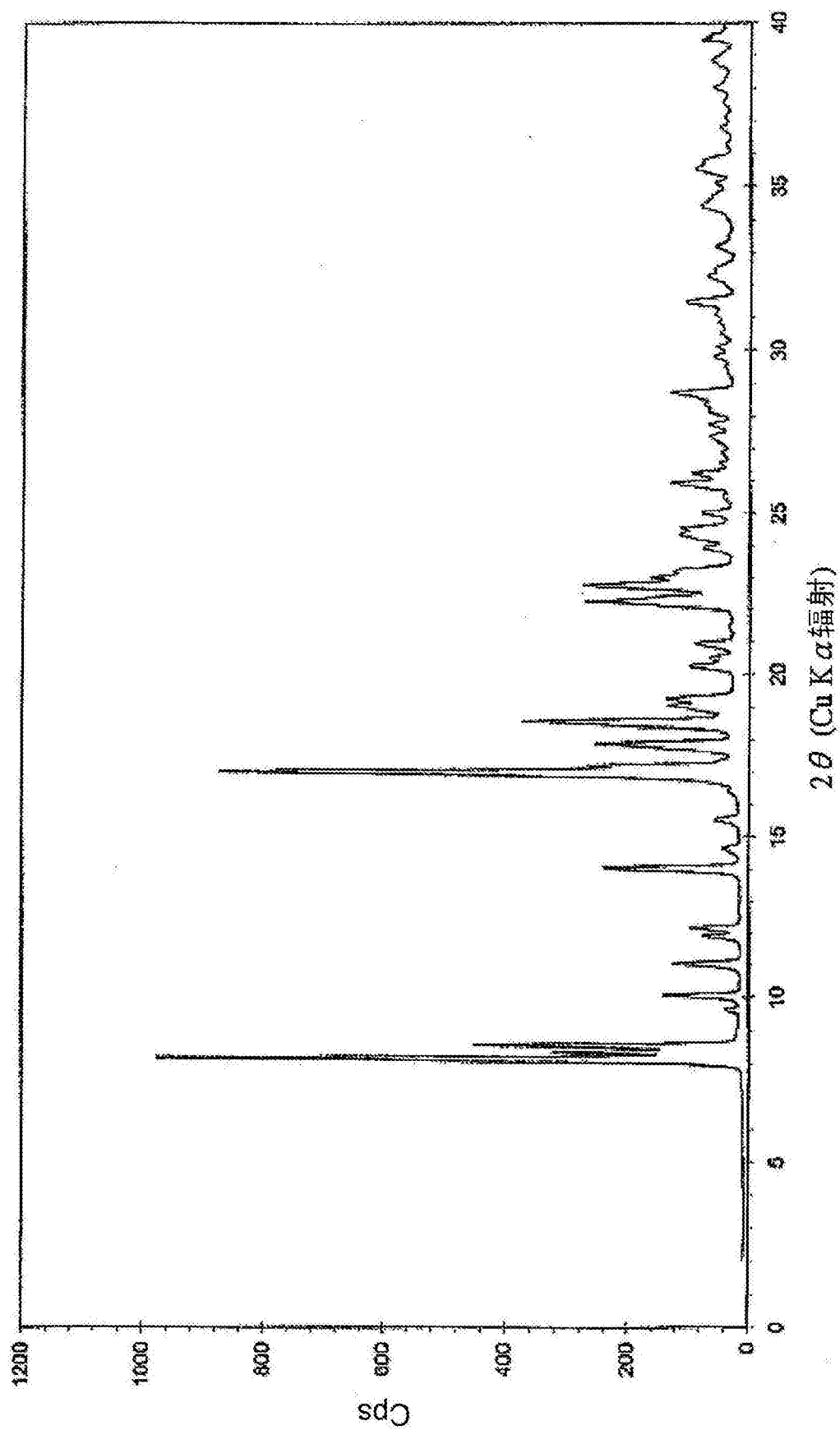


图10

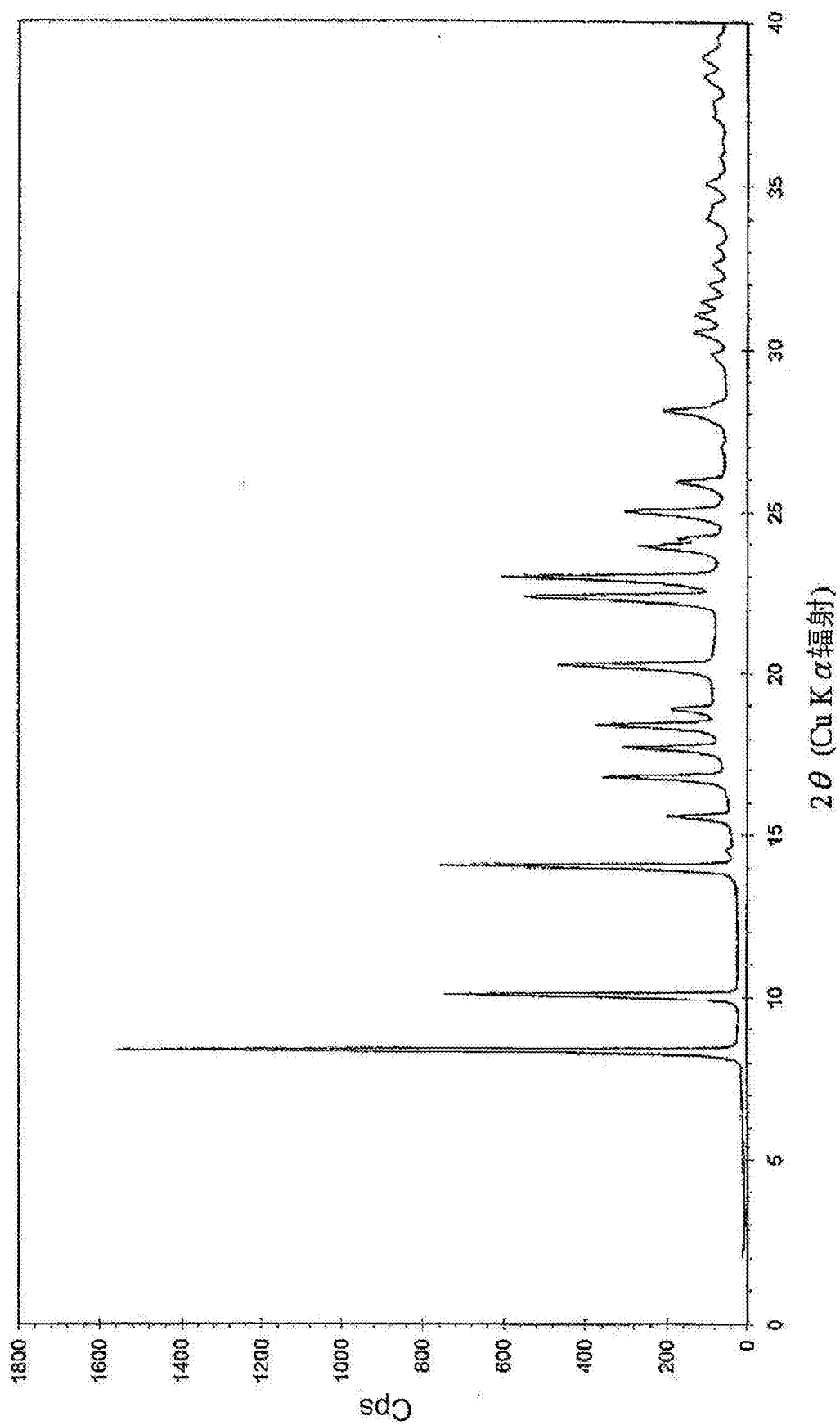


图11

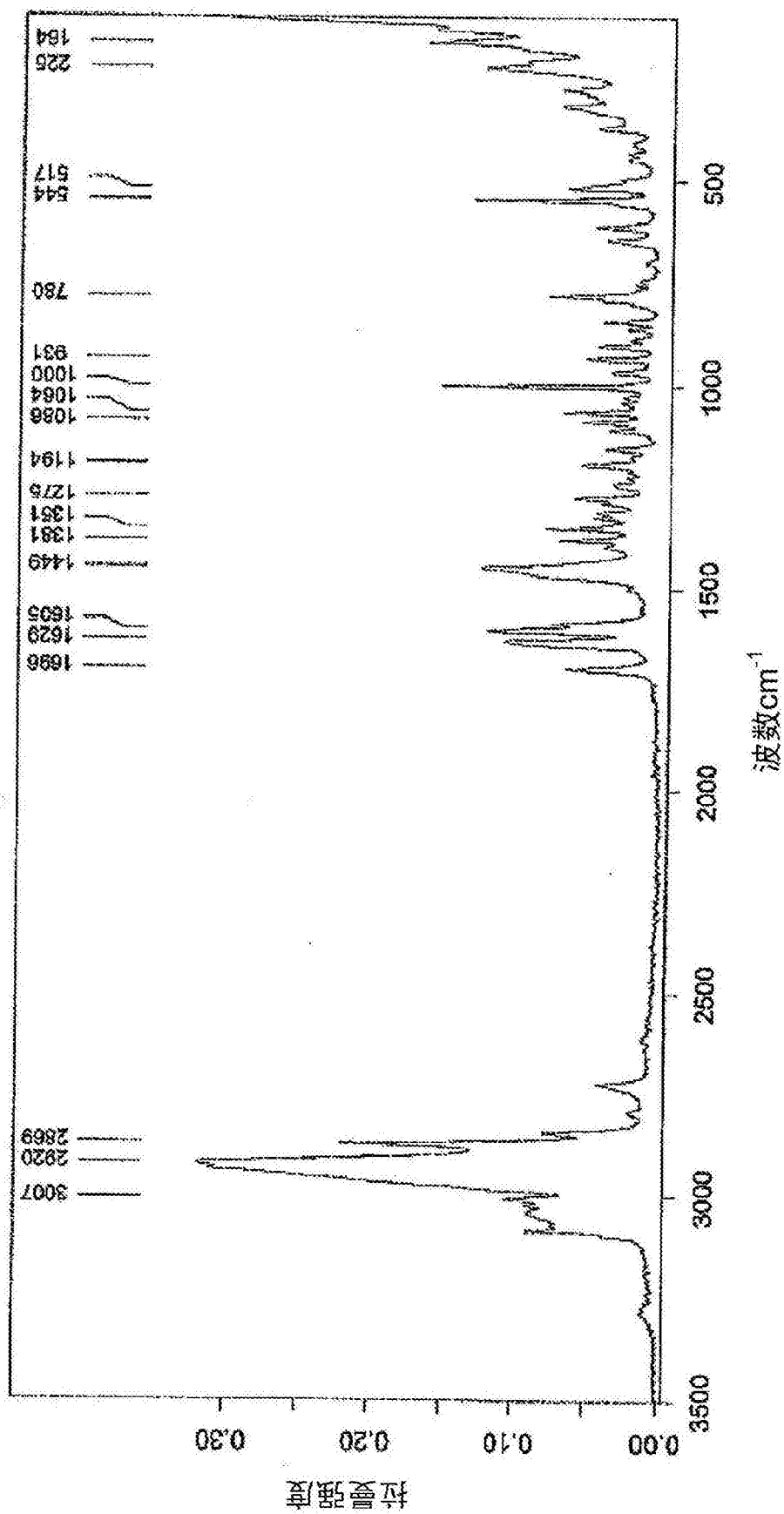


图12

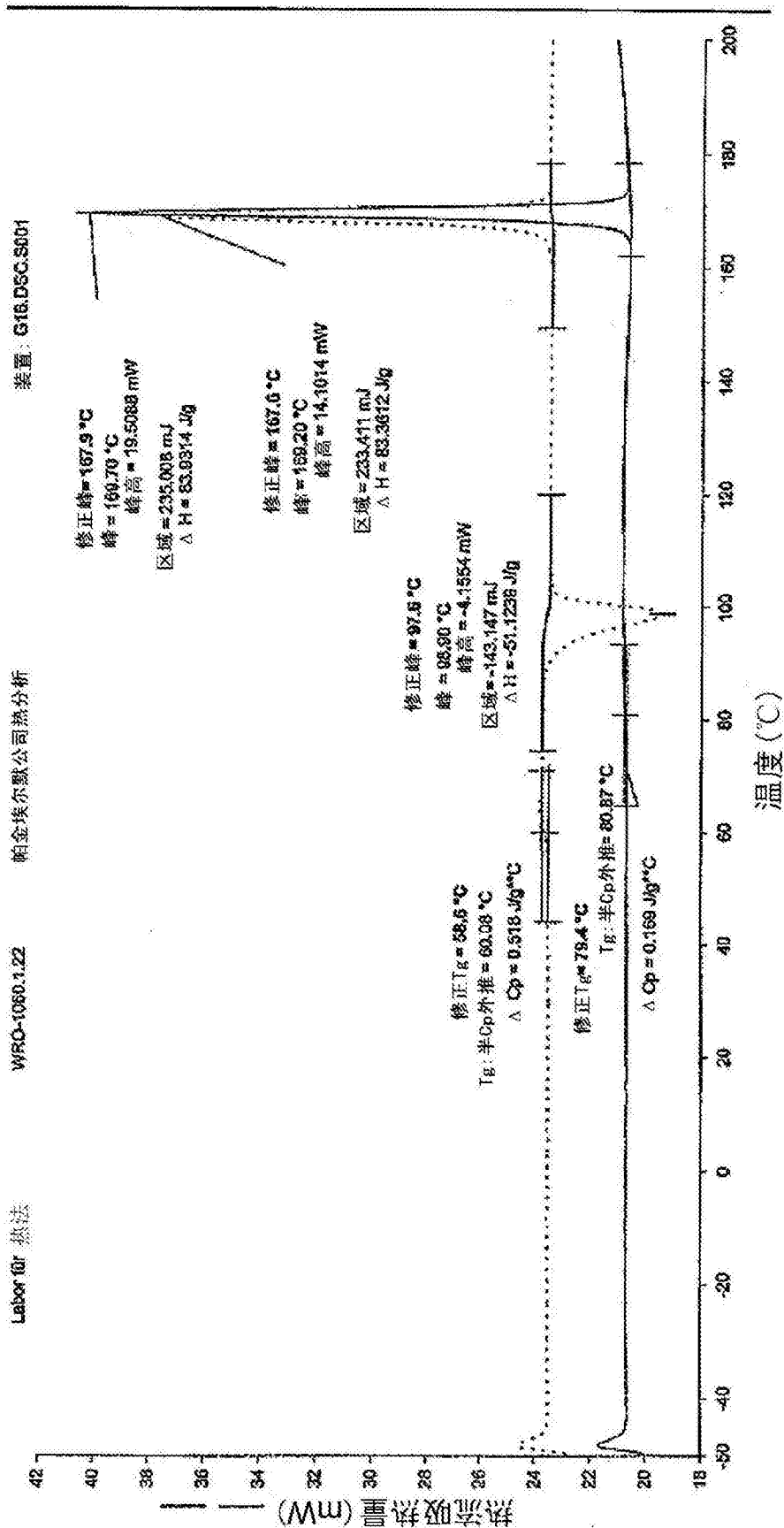


图13

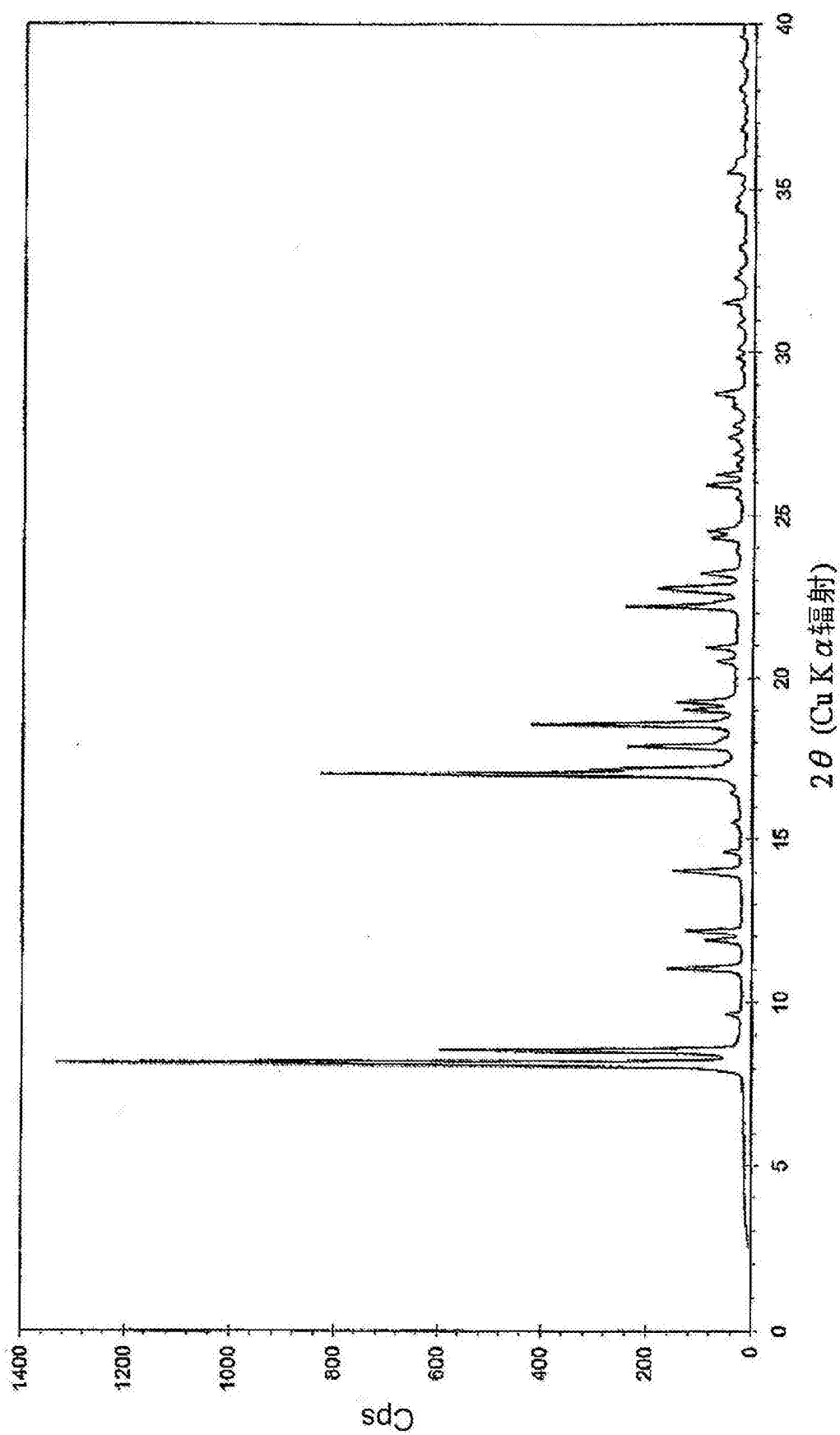


图14

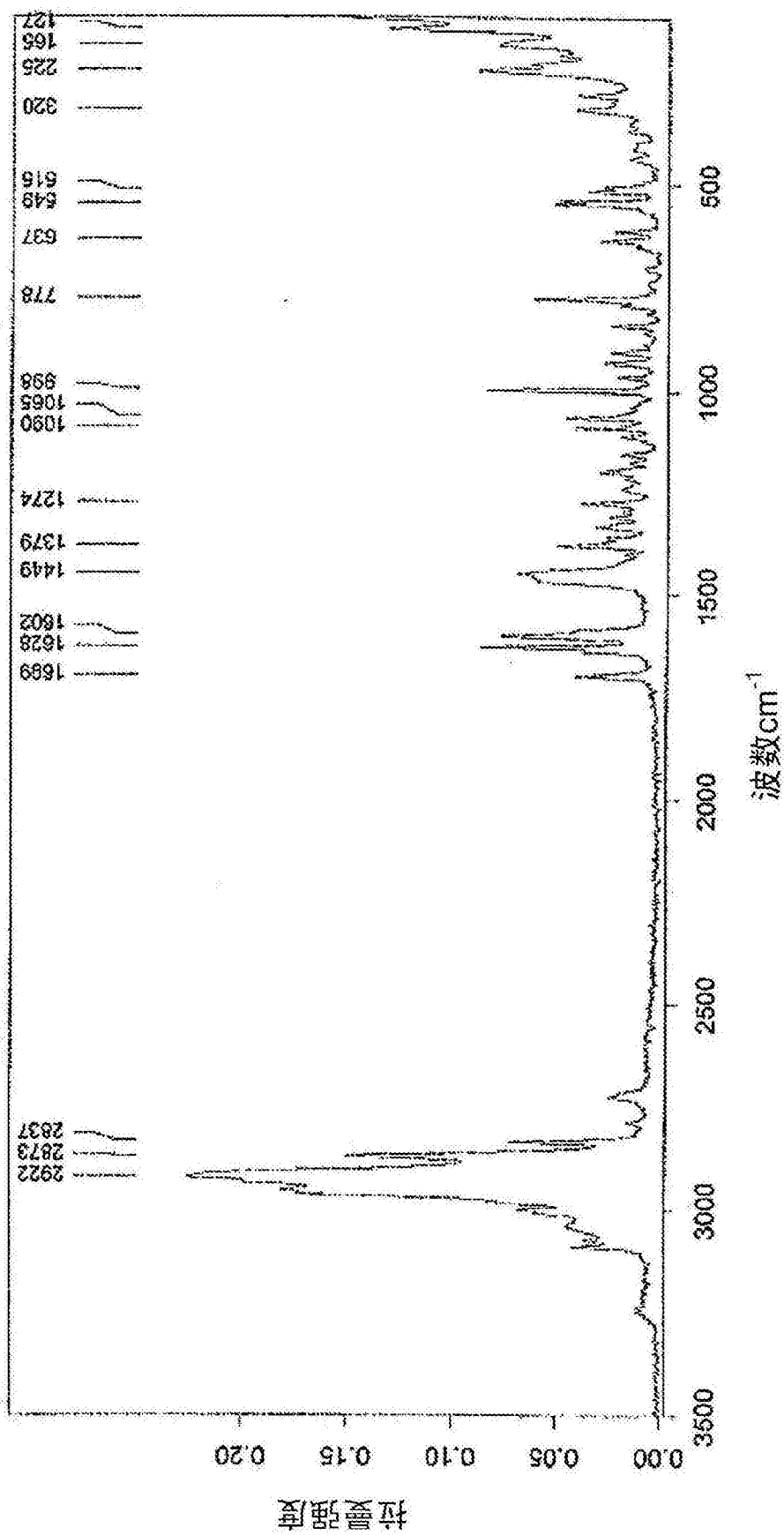


图15

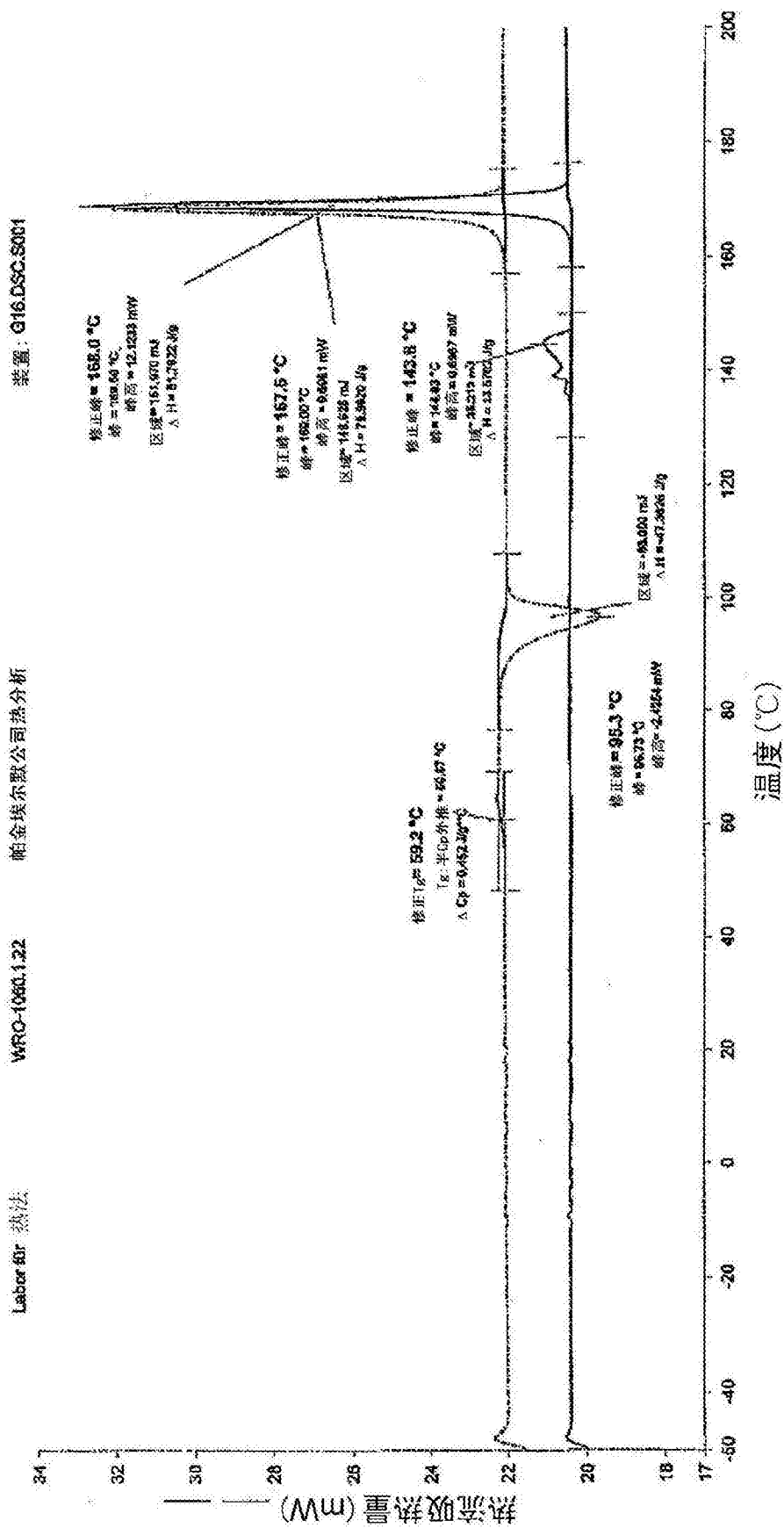


图16

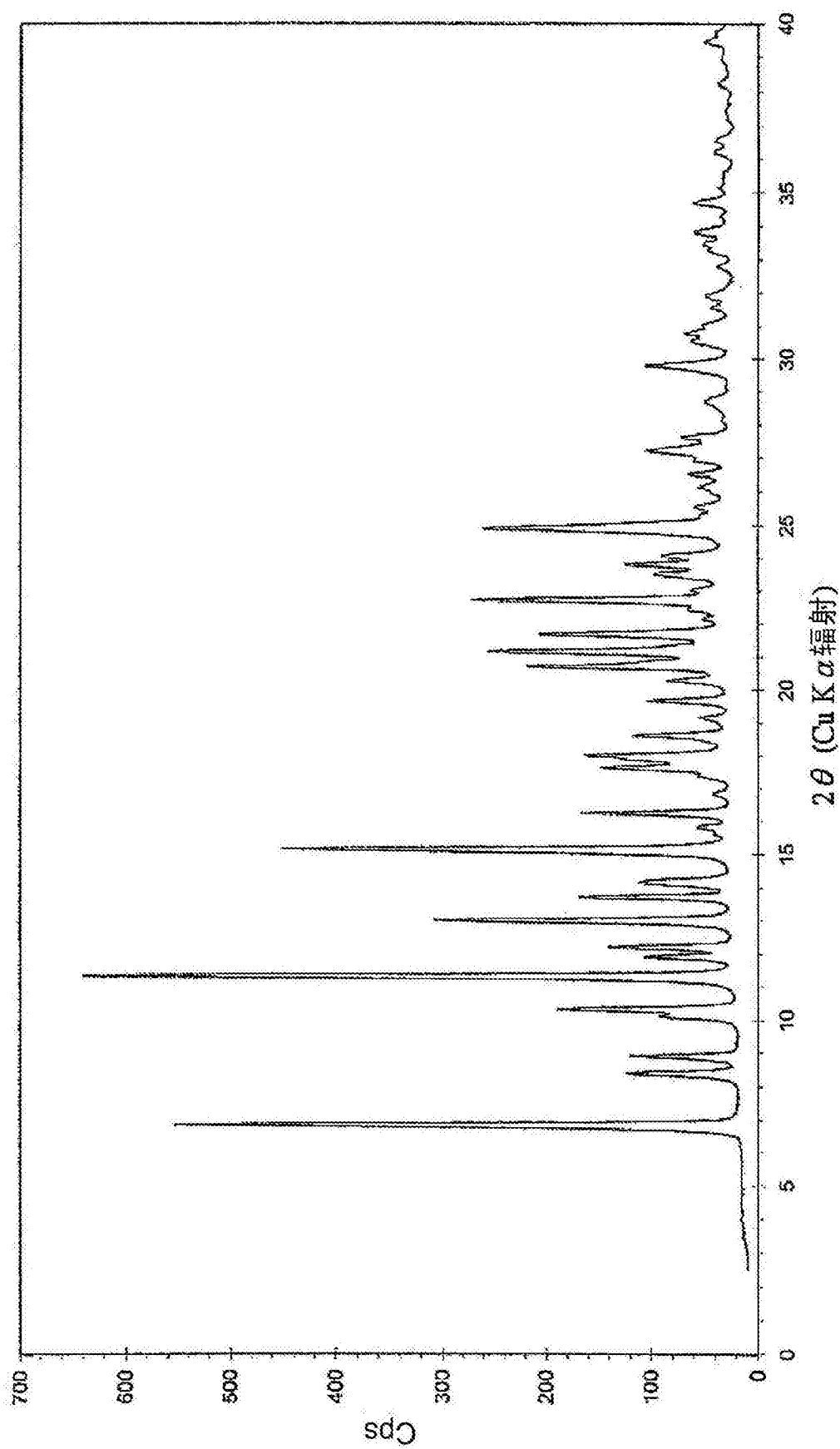


图17

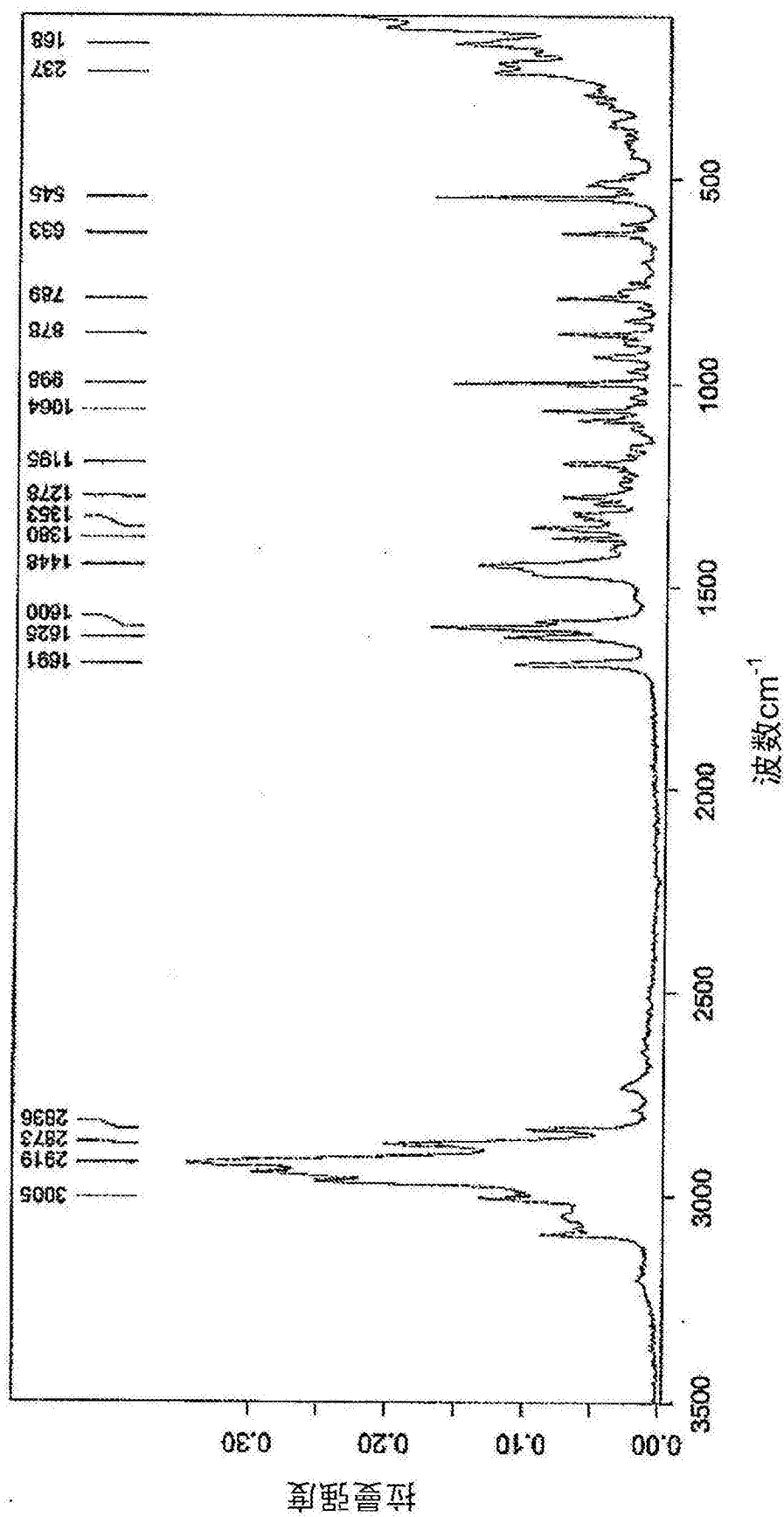


图18

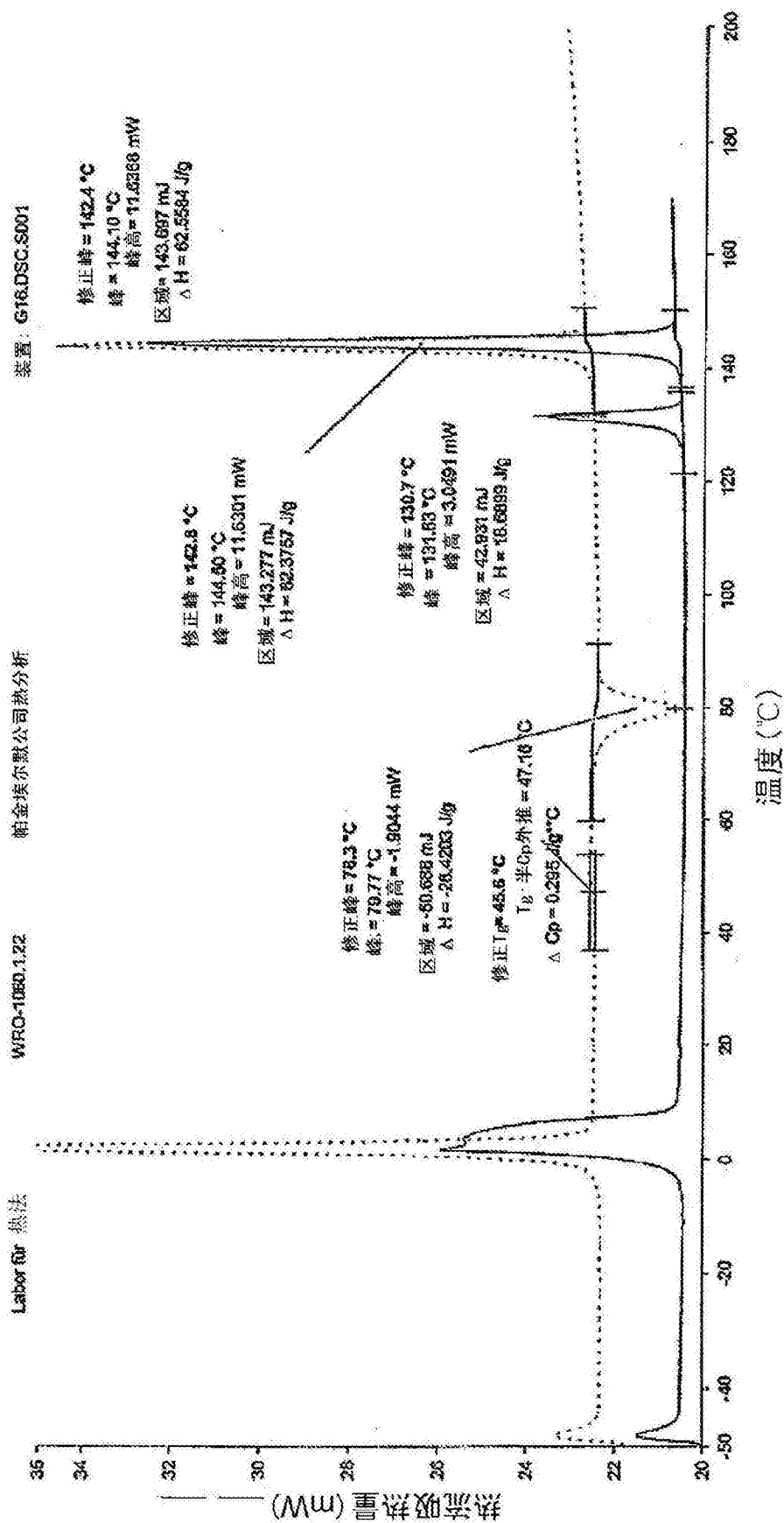


图19

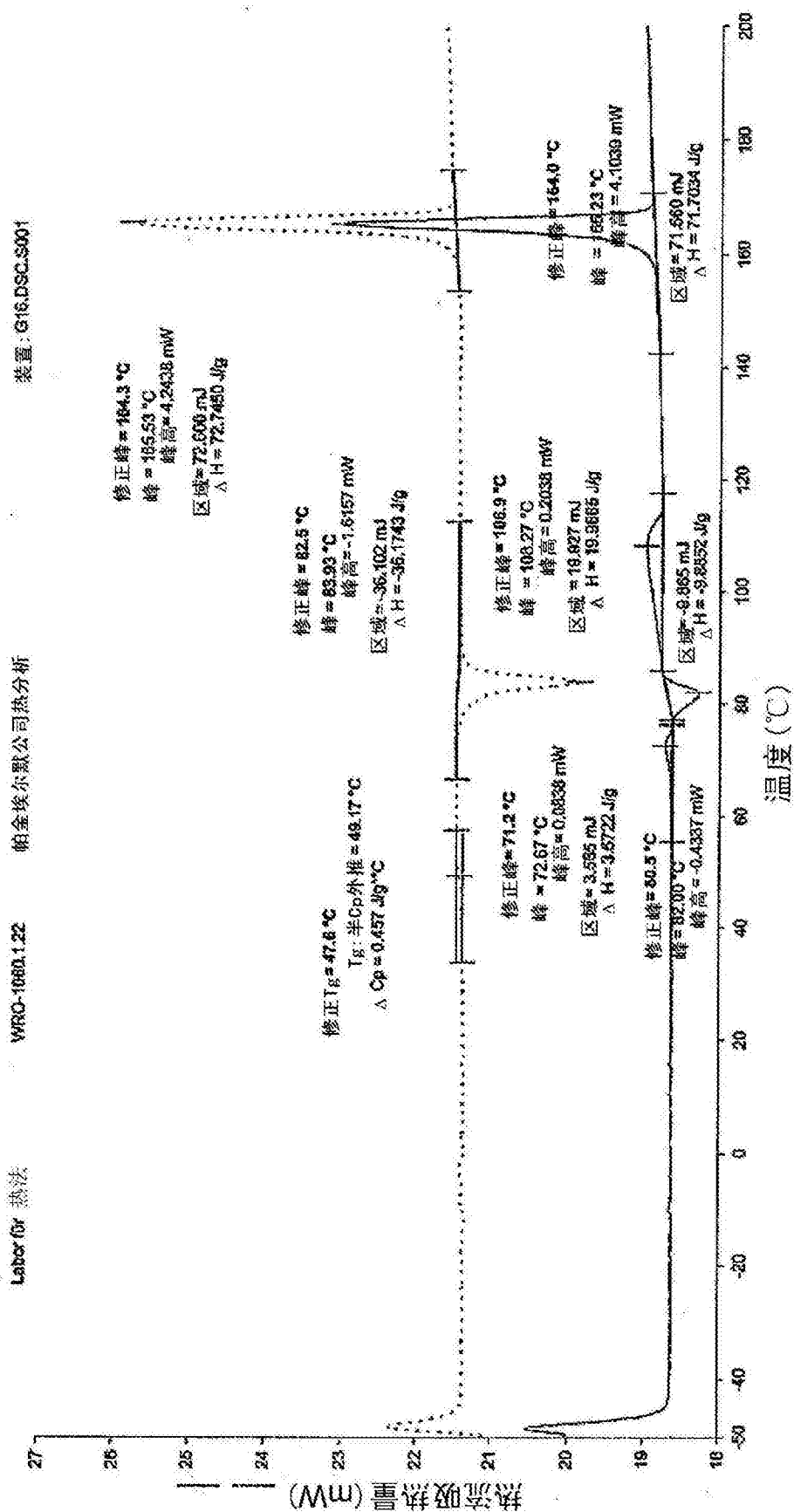


图20

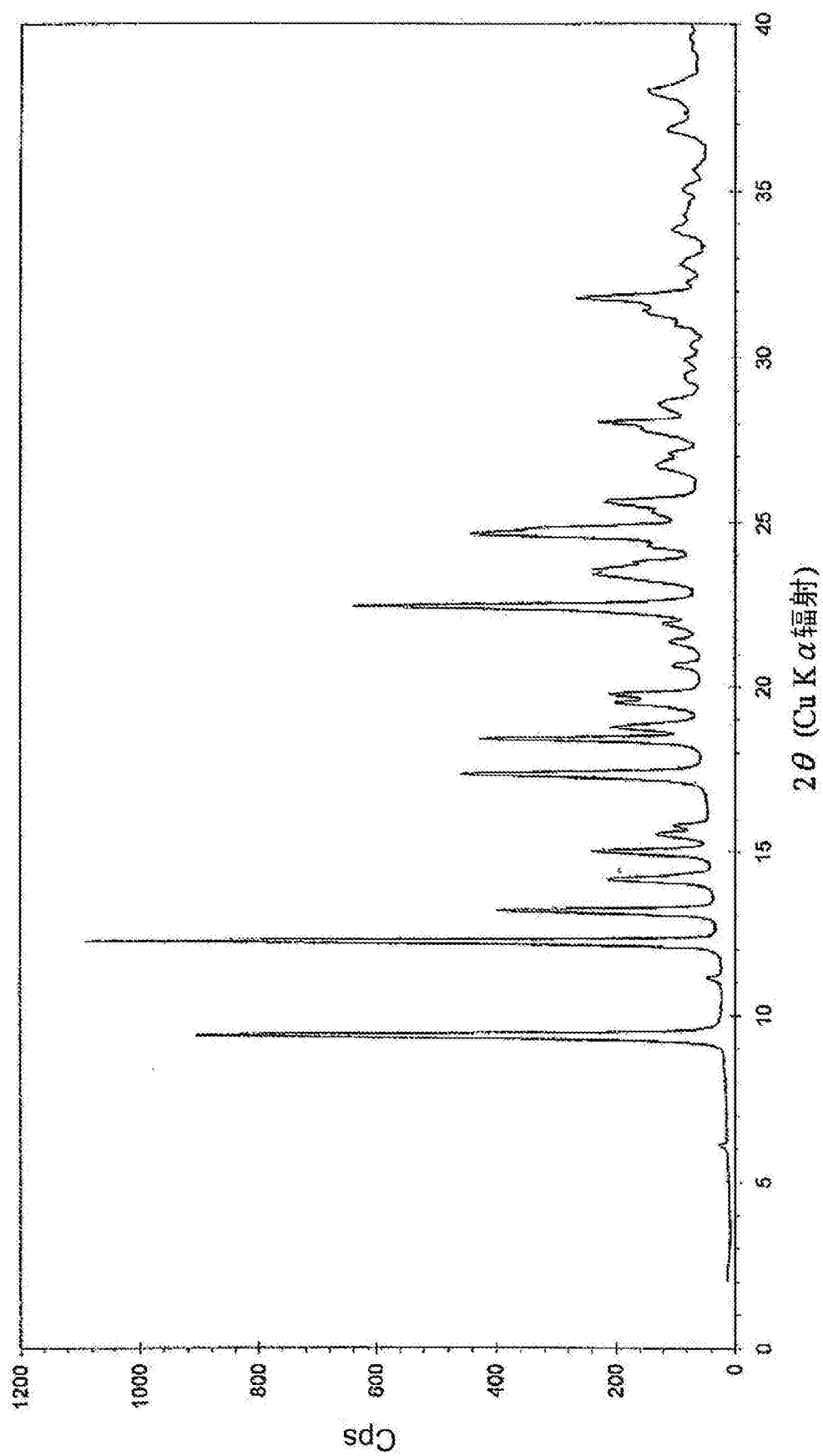


图21

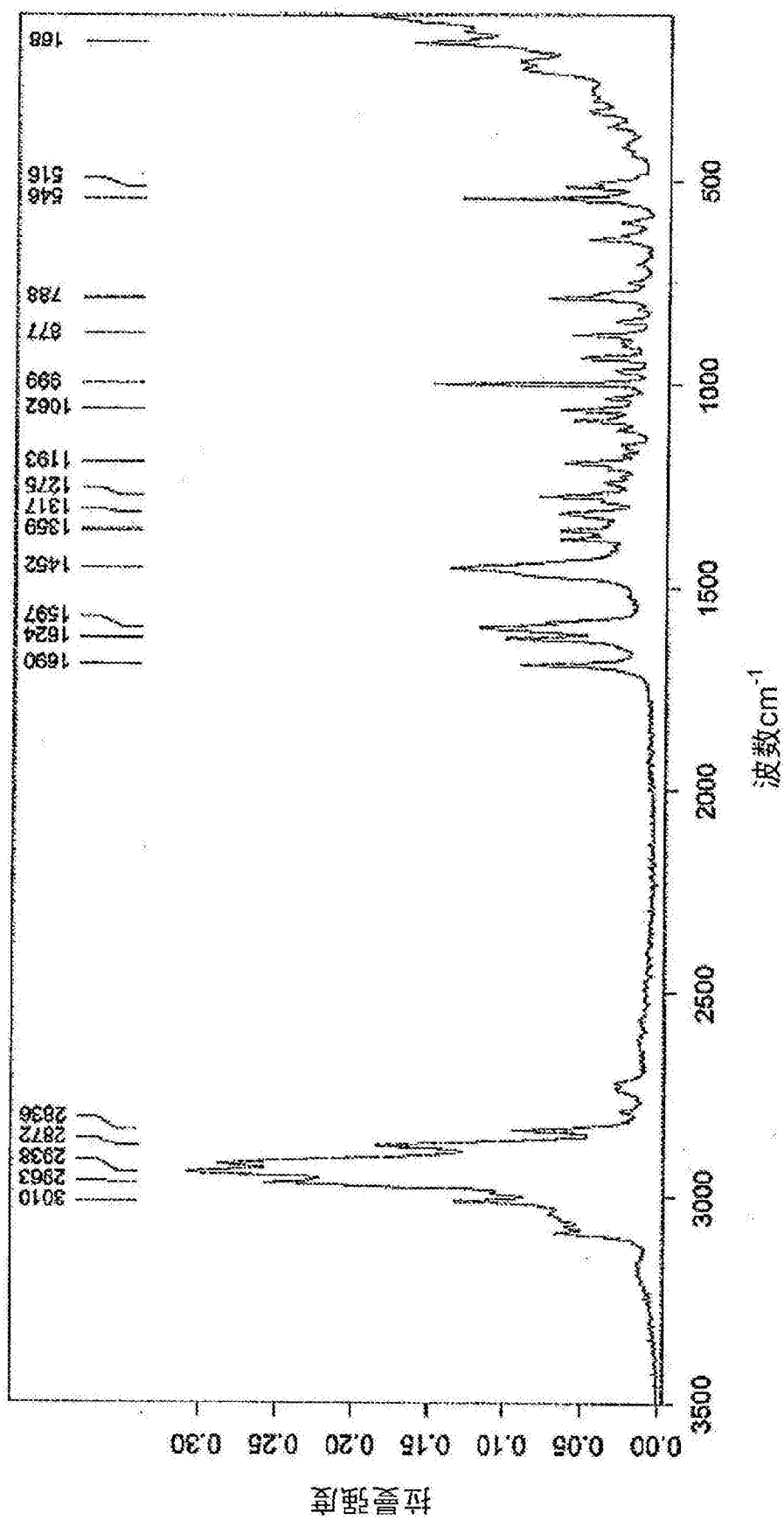


图22

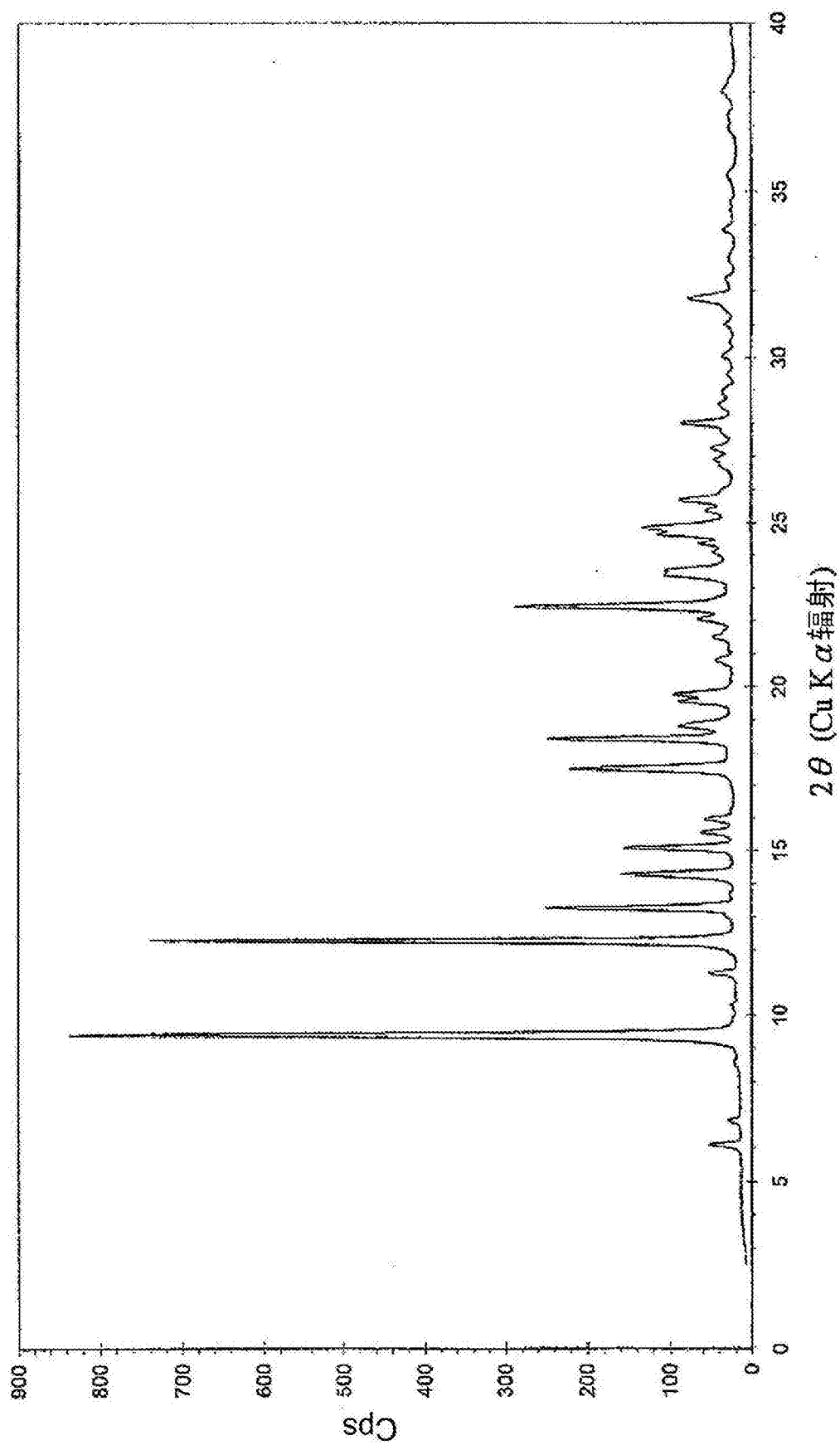


图23

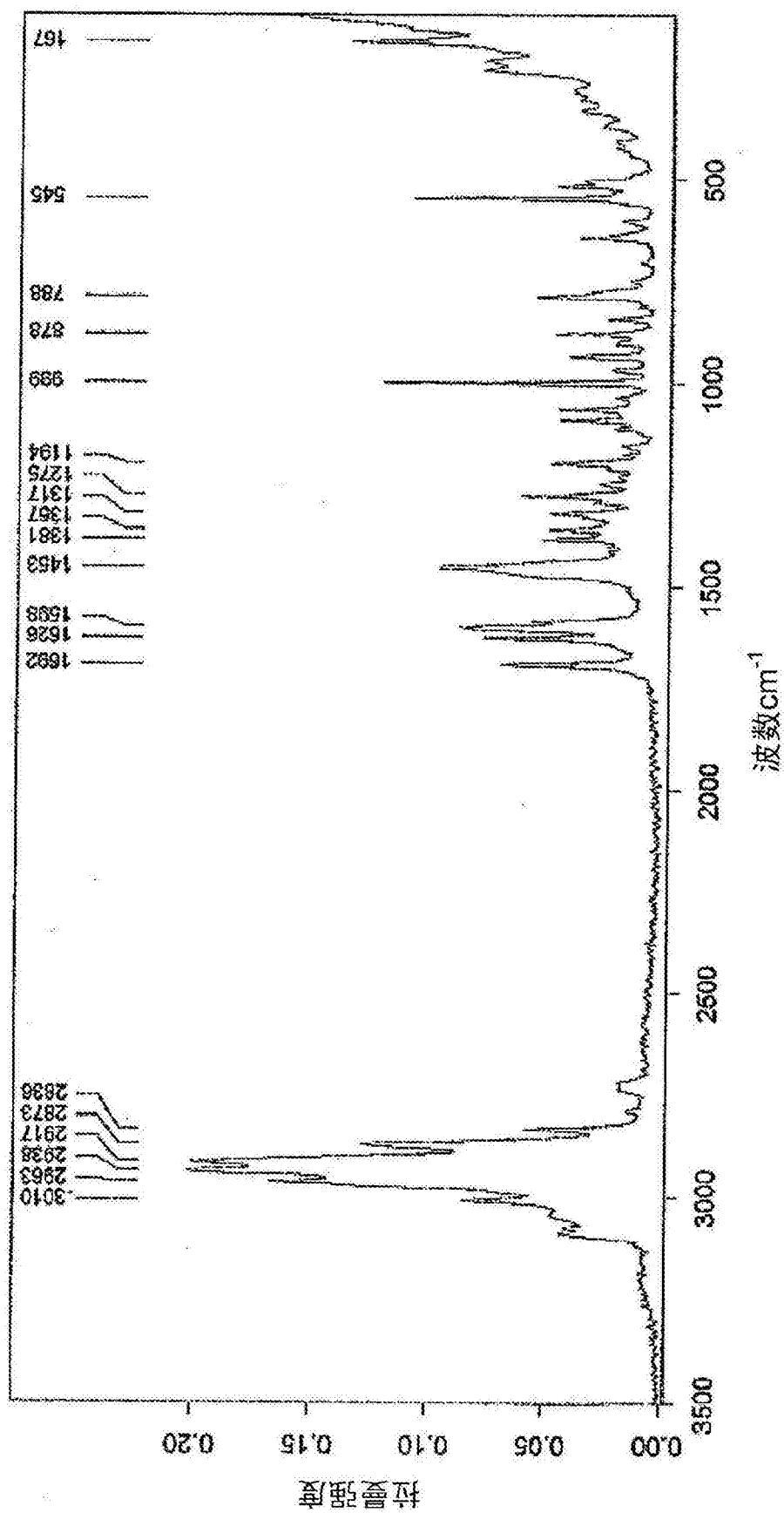


图24

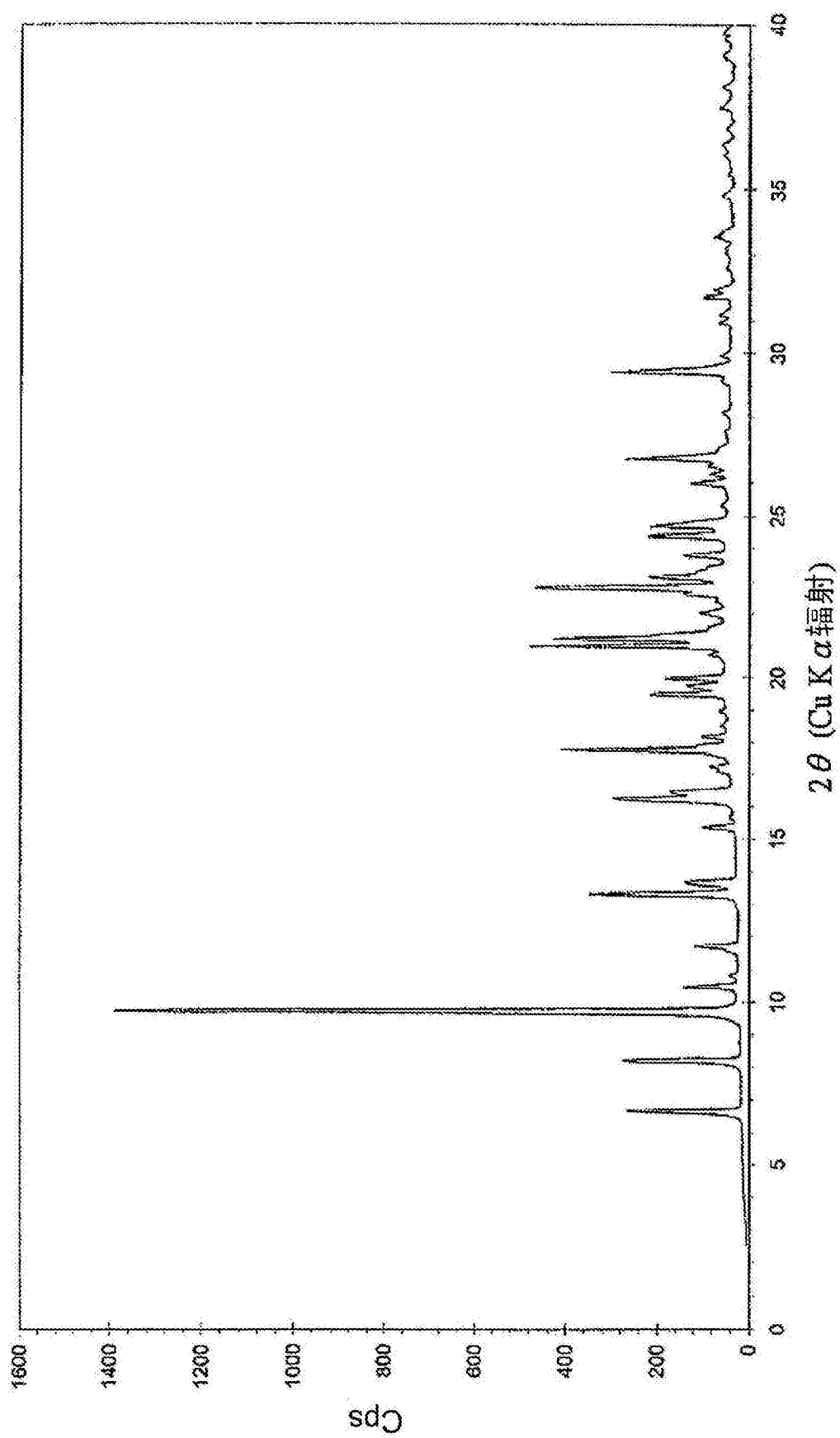


图25

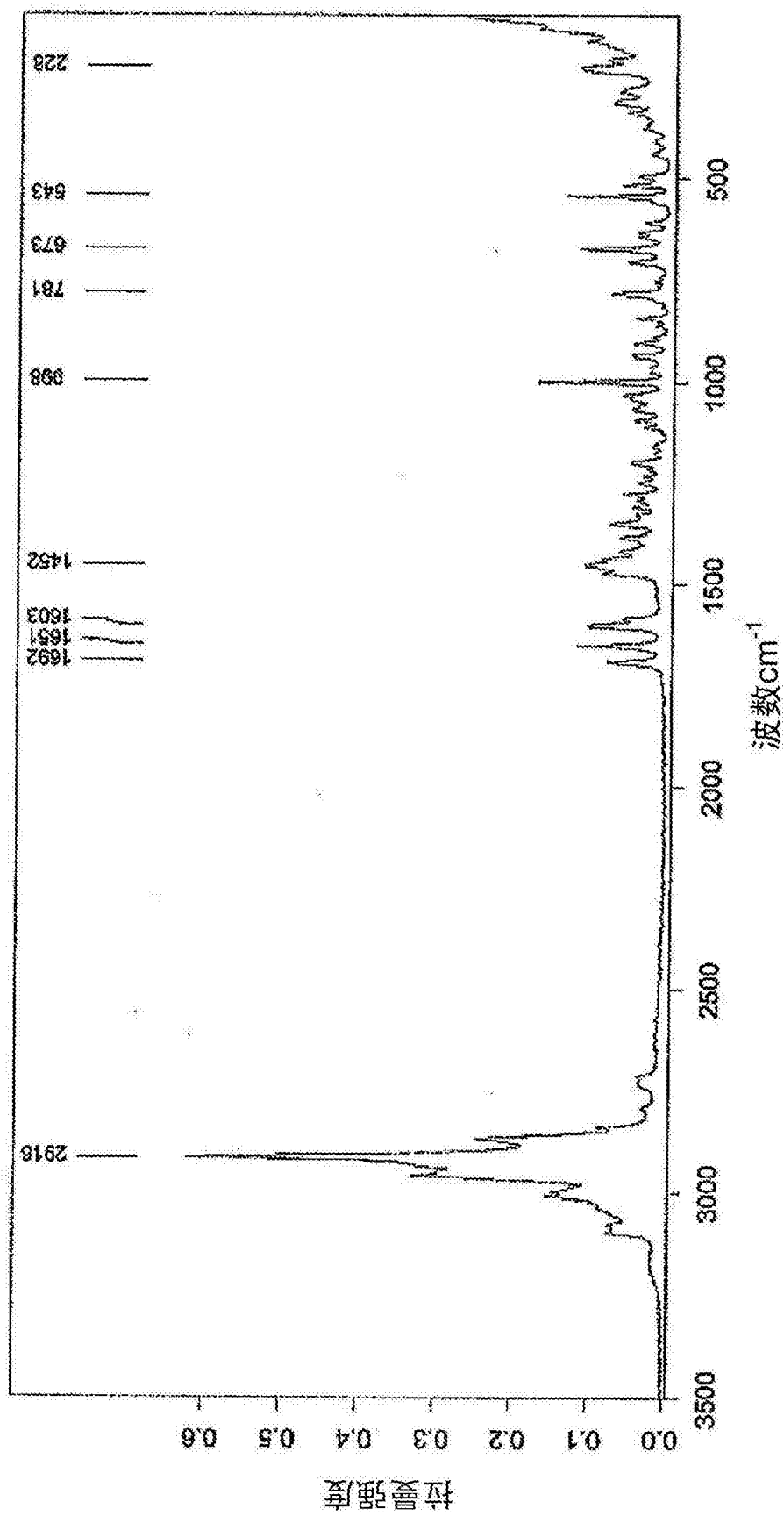


图26

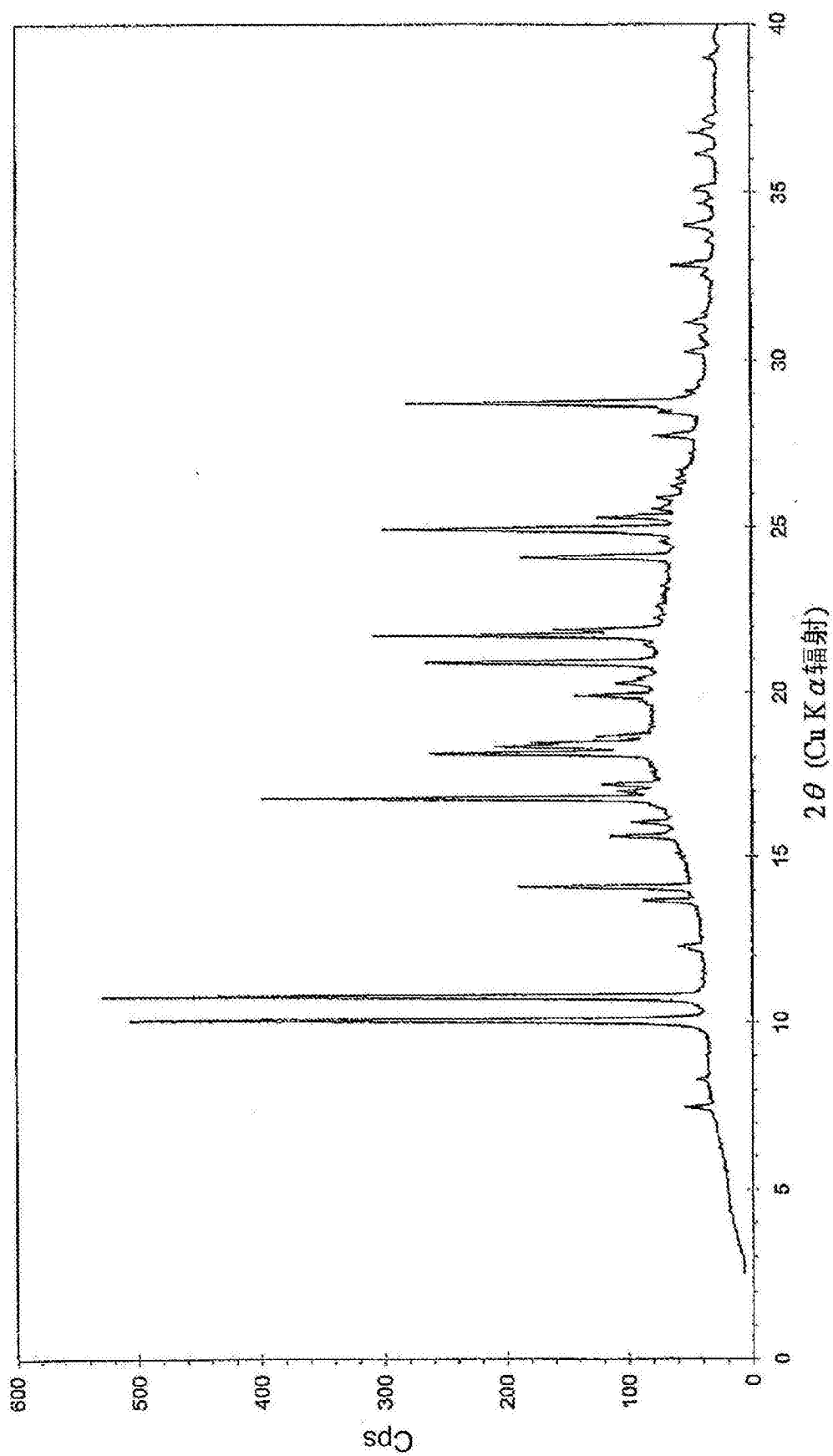


图27

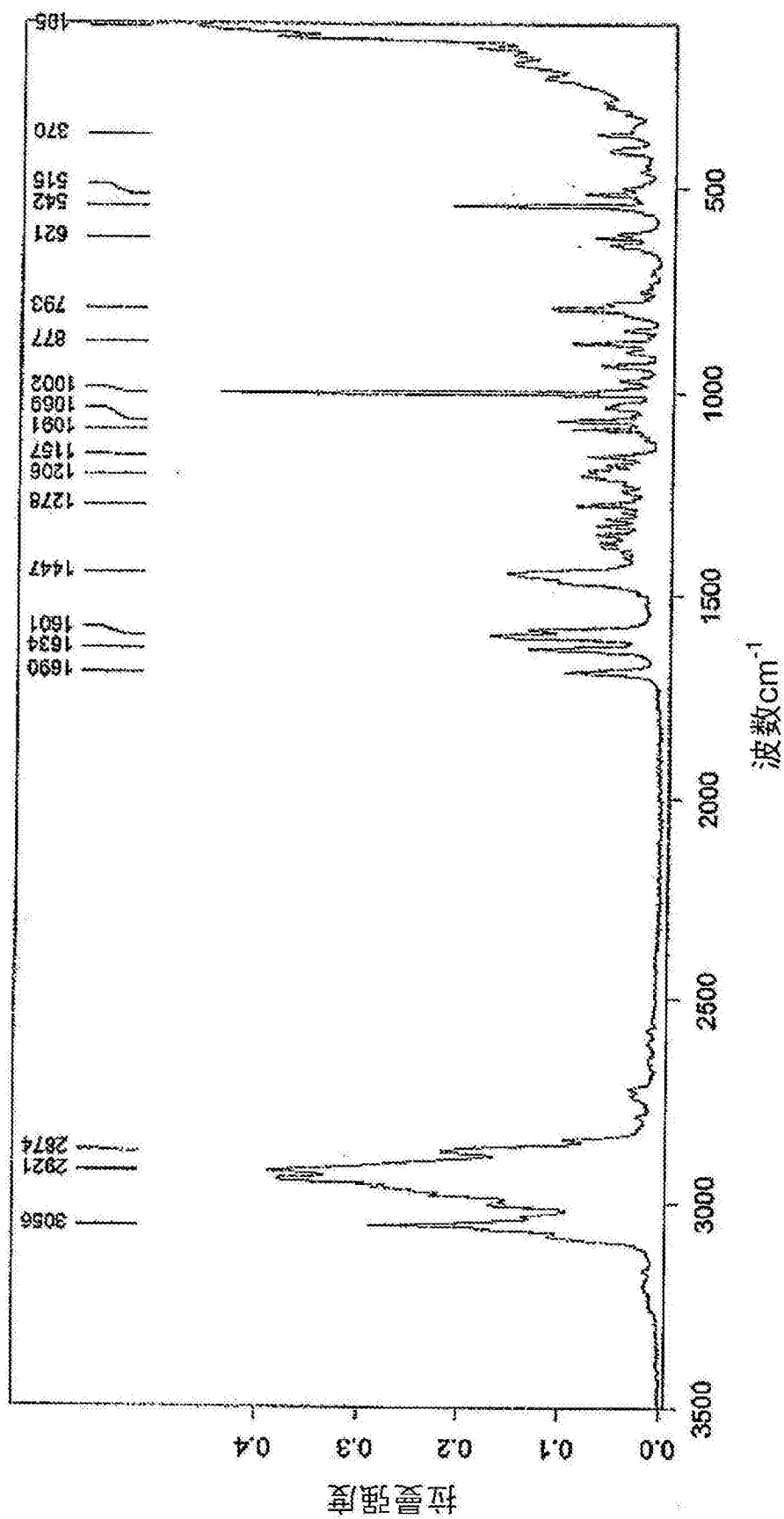


图28

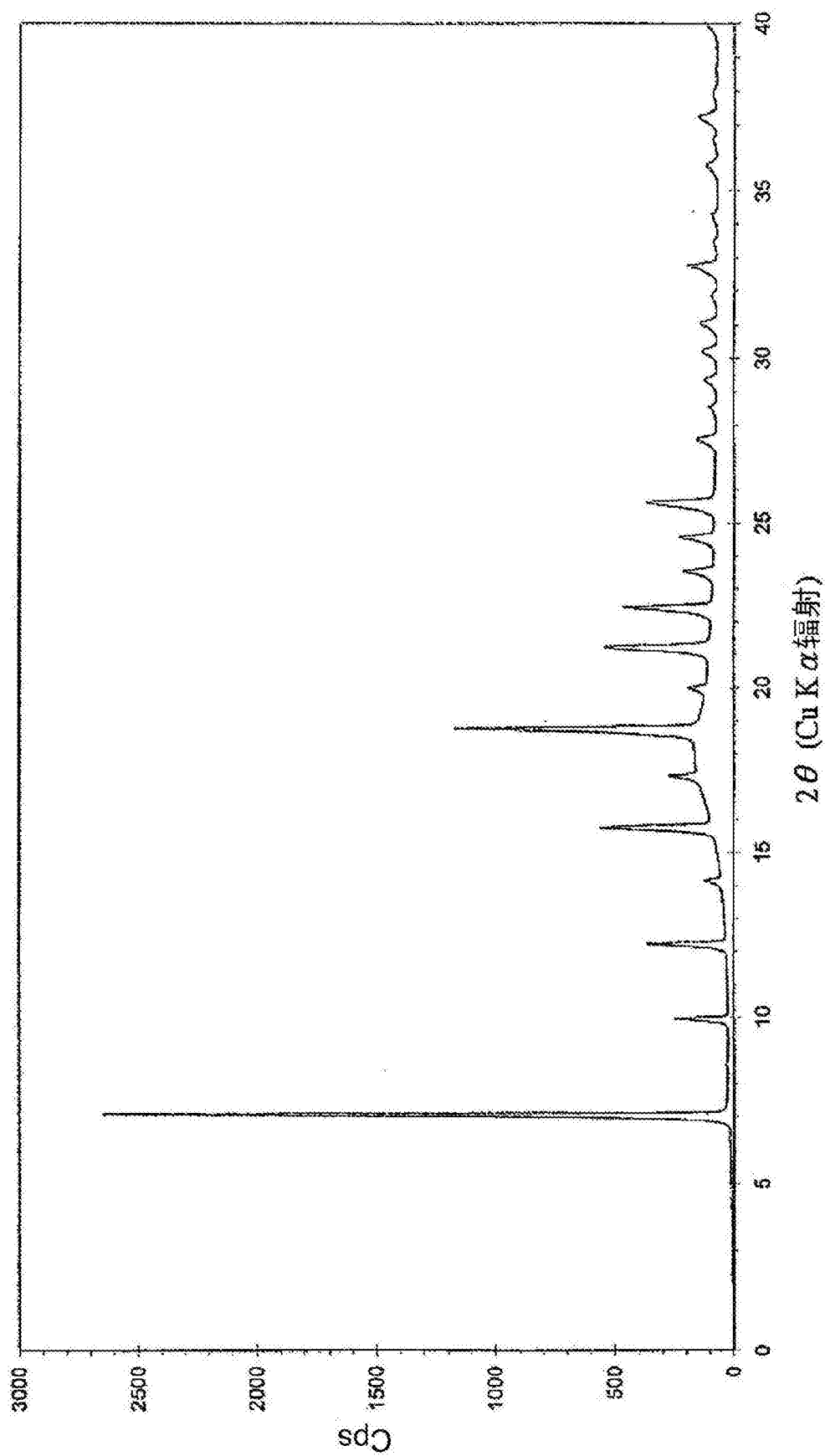


图29

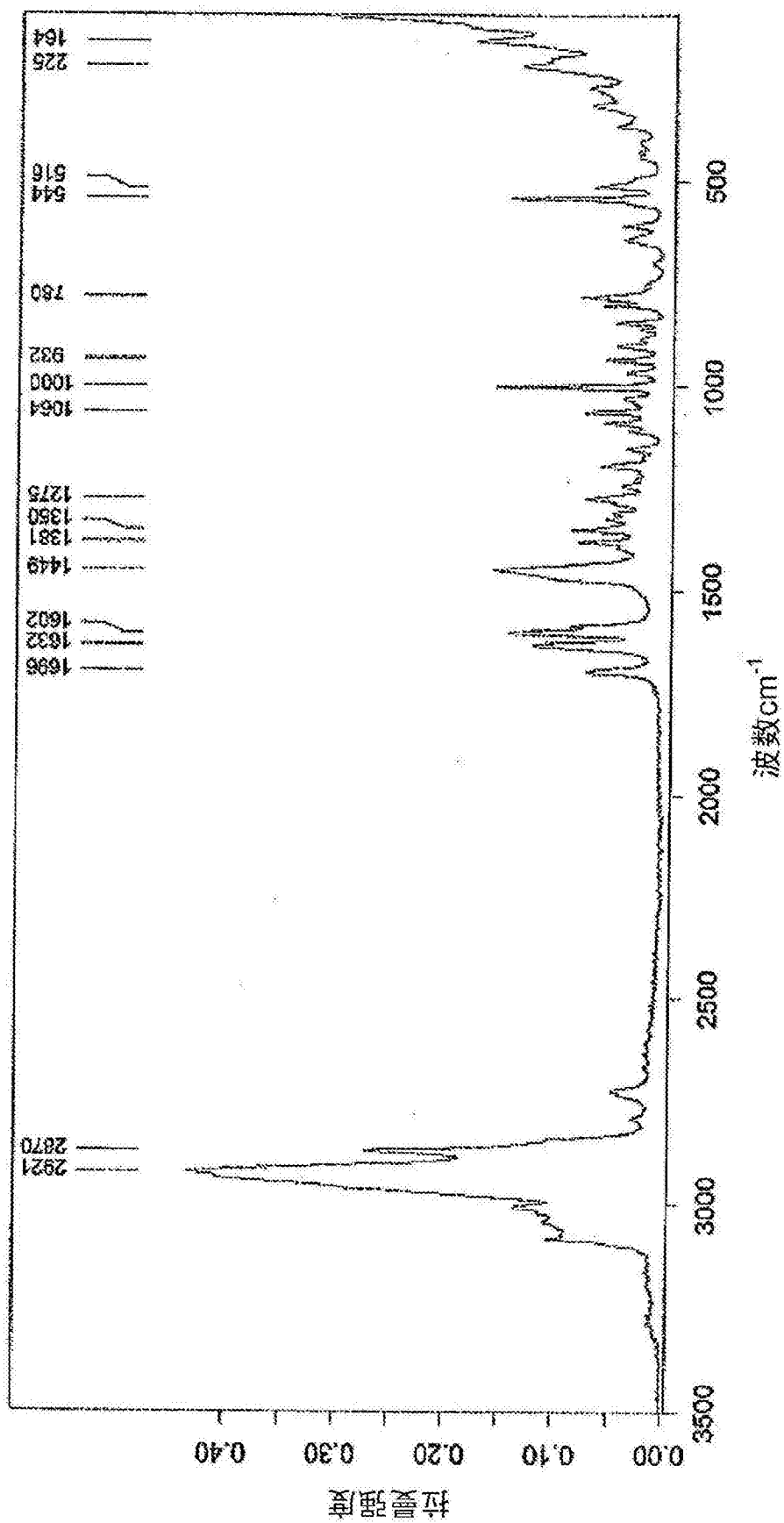


图30

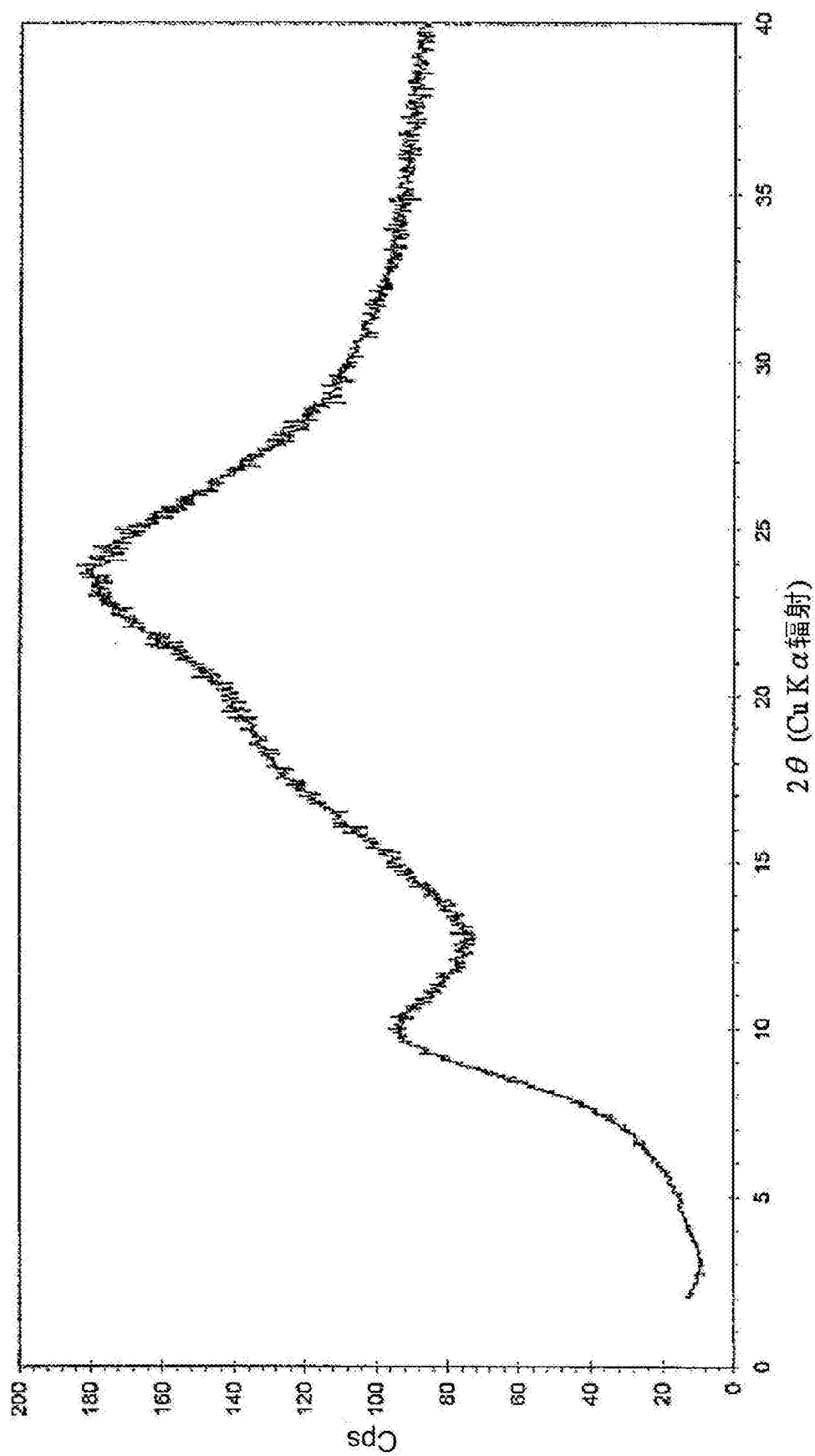


图31

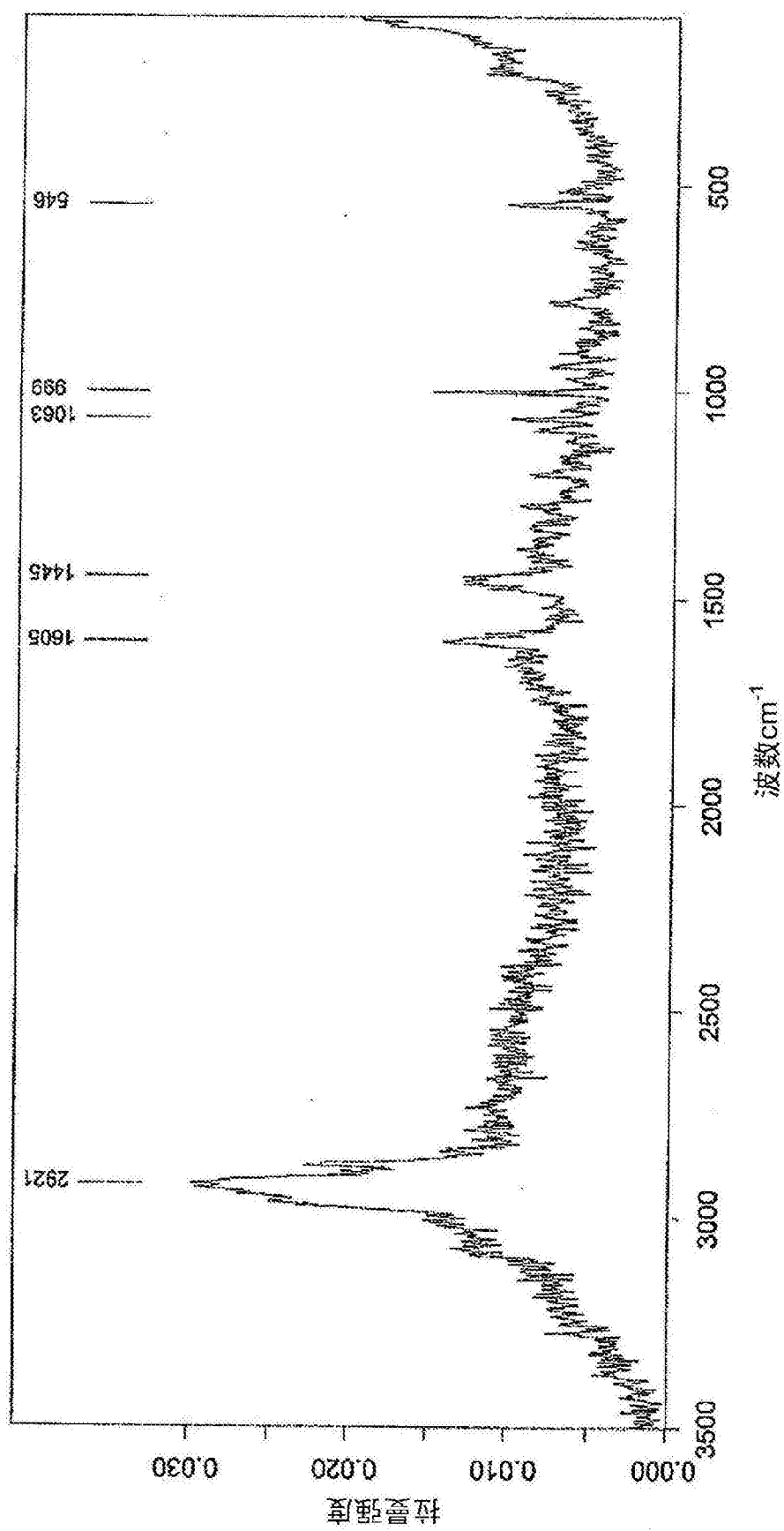


图32