202334088

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202334088 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111134009 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 09 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07D213/82 (2006.01)* *A61K31/44 (2006.01)*
*A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2021/09/08 中國大陸 202111049581.4
2021/09/14 美國 63/243,813

(71)申請人：美商瑞沃３腎臟公司 (美國) RIVER 3 RENAL CORP. (US)
美國
瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：何紅燕 HE, HONGYAN (CN) ；蔣思懿 JIANG, SIYI (CN) ；舒維特　厄爾 SCHWITTER, URS (CH) ；道特　帕斯卡 DOTT, PASCAL (FR) ；杜當　勞夫 DIODONE, RALPH (DE) ；烏登拜奇　妮可 WHTTENBACH, NICOLE (CH) ；葛拉斯曼　歐勒夫 GRASSMANN, OLAF (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：61 項　圖式數：74　　共 217 頁

(54)名稱

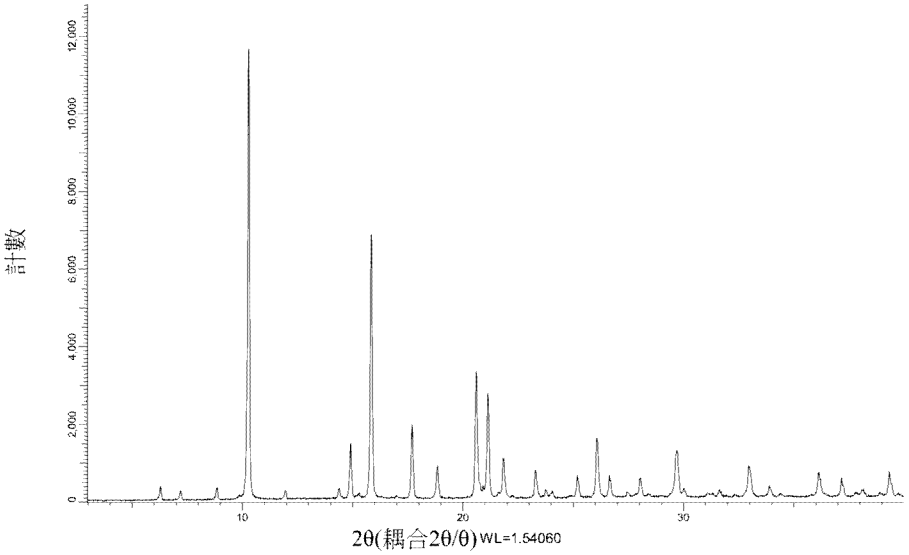
固體形式

(57)摘要

本發明部分係關於 5-(3,4-二氯苯基)- N-((1 R,2 R)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形及其醫藥組合物。

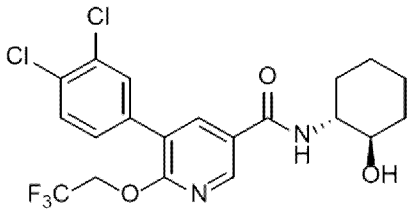
The disclosure is in part directed to crystalline forms of 5-(3,4-dichlorophenyl)- N-((1 R,2 R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide and pharmaceutical compositions thereof.

指定代表圖：


計數
12,000
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
10
20
30
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

【圖1】

特徵化學式：


Cl
Cl
O
N
H
OH
F3C
O
N

202333申請案號：111134009
202359088

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

固體形式

【英文發明名稱】

SOLID FORMS

【中文】

本發明部分係關於5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼胺的晶形及其醫藥組合物。

【英文】

The disclosure is in part directed to crystalline forms of 5-(3,4-dichlorophenyl)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide and pharmaceutical compositions thereof.

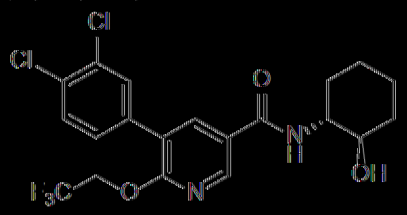
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

固體形式

【英文發明名稱】

SOLID FORMS

【技術領域】

【0001】 本發明係有關5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形及其醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 慢性腎病的特徵在於腎功能在數月至數年內逐漸喪失。在2016年，慢性腎病影響了全球7.53億人，並且在2015年造成 120萬人死亡。導致死亡人數最多的原因包括，例如，糖尿病、高血壓和及腎小球腎炎。最初的治療可能包括，例如，降低血壓、血糖和及膽固醇的藥物，以及膳食改變，而嚴重的疾病可能需要血液透析、腹膜透析或腎移植才能生存。因此，仍然需要開發治療腎病的療法，例如小分子療法。

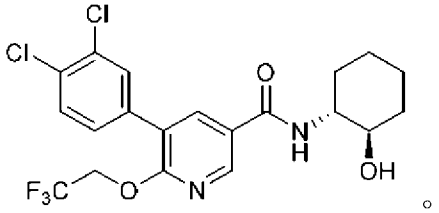
【0003】 同質多晶是係物質以超過一種晶格排列結晶的能力。結晶或同質多晶可能影響藥物物質固態特性的許多方面。結晶物質可能與無定形非晶形形式有很大不同，並且一種物質的不同晶體變化形式可能在許多方面彼此顯著不同，包括溶解度、溶出速率和及/或生物利用度。通常，難以預測給定的化合物是否會形成任何結晶固態形式。預測這些此等結晶固態形式的物理特性甚至更加困難。因此，對於某些製劑和及/或對於製備方法，具有治療劑的晶形可能是有利的。

【發明內容】

【0004】 本發明至少部分係關於5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形及其結晶無水物(anhydrate)、水合物及溶劑化物。

【0005】 例如，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形，其特徵在於具有在約10.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，例如，其特徵在於具有在約10.3、15.9及20.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，例如，其特徵在於具有在約10.3、15.9、17.7、20.6、21.4及26.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，例如，其特徵在於具有在約10.3、14.9、15.9、17.7、18.9、20.6、21.4、21.8、26.1、29.7、33.0及39.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0006】 5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺為，例如，ATP-結合盒轉運體A1蛋白(ABCA1)誘導物(例如誘導ABCA1的表現量及/或活性)，且表示為：




。

【0007】 本文亦係關於醫藥組合物，其包含所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形及醫藥學上可接受之賦形劑，例如，調配用於口服施用的組合物。本文亦係關於藥物物質，其包含至少可偵測量的所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的形式。例如，本文揭示藥物物質，其包含基本上純的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-

(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。

【0008】 本文亦揭示治療有此需要的患者的腎病的方法，包含對該患者施用有效量的所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。例如，本文提供治療有此需要的患者的腎病的方法，包含對該患者施用有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。

【圖式簡單說明】

【0009】 圖1描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物(形式E)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0010】 圖1A描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物(形式E)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0011】 圖2描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式E。

【0012】 圖3描繪形式E的熱重量分析(TGA)曲線。

【0013】 圖4描繪形式E的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

【0014】 圖5描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物(形式A)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0015】 圖5A描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物(形式A)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0016】 圖6描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式A。

【0017】 圖7描繪形式A的熱重量分析(TGA)曲線。

【0018】 圖8描繪形式A的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

【0019】 圖9描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺一水合物(形式B)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0020】 圖9A描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺一水合物(形式B)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0021】 圖10描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式B。

【0022】 圖11描繪形式B的熱重量分析(TGA)曲線。

【0023】 圖12描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物(形式C)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0024】 圖13描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式C。

【0025】 圖14描繪形式C的熱重量分析(TGA)曲線。

【0026】 圖15描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物(形式D)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0027】 圖16描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式D。

【0028】 圖17描繪形式D的熱重量分析(TGA)曲線。

【0029】 圖18描繪形式D的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

【0030】 圖19描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-

(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物(形式F)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0031】 圖19A描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物(形式F)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0032】 圖20描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式F。

【0033】 圖21描繪形式F的熱重量分析(TGA)曲線。

【0034】 圖22描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺二異丙基胺一溶劑化物(形式G)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0035】 圖22A描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺二異丙基胺一溶劑化物(形式G)的 X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0036】 圖23描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式G。

【0037】 圖24描繪形式G的熱重量分析(TGA)曲線。

【0038】 圖25描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物(形式H)的 X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0039】 圖26描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式H。

【0040】 圖27描繪形式H的熱重量分析(TGA)曲線。

【0041】 圖28描繪形式H的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

【0042】 圖29描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物(形式I)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0043】 圖29A描繪5-(3,4-二氯苯基 )-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物(形式I)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0044】 圖30描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式I。

【0045】 圖31描繪形式I的熱重量分析(TGA)曲線。

【0046】 圖32描繪形式I的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

【0047】 圖33描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物(形式J)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0048】 圖34描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺甲醇溶劑化物(形式K)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0049】 圖35描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物(形式L)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0050】 圖36描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式L。

【0051】 圖37描繪形式L的熱重量分析(TGA)曲線。

【0052】 圖38描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物(形式M)的 X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0053】 圖39描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式M。

【0054】 圖40描繪形式M的熱重量分析(TGA)曲線。

【0055】 圖41描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-

(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物(形式N)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0056】 圖42描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式N。

【0057】 圖43描繪形式N的熱重量分析(TGA)曲線。

【0058】 圖44描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物(形式O)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0059】 圖45描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式O。

【0060】 圖46描繪形式O的熱重量分析(TGA)曲線。

【0061】 圖47描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺甲醇溶劑化物(形式P)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0062】 圖48描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙腈溶劑化物(形式Q)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0063】 圖49描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺1,4-二噁烷溶劑化物(形式R)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0064】 圖50描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺三氟乙醇溶劑化物(形式S)繪的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0065】 圖51描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物(形式T)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖

案。

【0066】 圖52描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式T。

【0067】 圖53描繪形式T的熱重量分析(TGA)曲線。

【0068】 圖54描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物(形式U)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0069】 圖55描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式U。

【0070】 圖56 描繪形式U 的熱重量分析(TGA)曲線。

【0071】 圖57描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物(形式V)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0072】 圖58描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式V。

【0073】 圖59描繪形式V的熱重量分析(TGA)曲線。

【0074】 圖60描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物(形式W)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0075】 圖61描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式W。

【0076】 圖62描繪形式W的熱重量分析(TGA)曲線。

【0077】 圖63描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺二噁烷溶劑化物(形式X)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0078】 圖64描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物(形式Y)的X-射線粉末繞射

(XRPD)圖案。

【0079】 圖65描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺異丙醇溶劑化物(形式Z)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0080】 圖66描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺四氫呋喃溶劑化物(形式AA)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0081】 圖67描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物(形式2)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0082】 圖68描繪藉由示差掃描量熱法(DSC)表徵形式2。

【0083】 圖69描繪形式2的熱重量分析(TGA)曲線。

【0084】 圖70描繪形式2的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

【0085】 圖71描繪非晶形5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0086】 圖72描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺/山梨酸共晶體(4：1莫耳比)的X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0087】 圖73描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺/山梨酸共晶體(4：1莫耳比)的示差掃描量熱法(DSC)曲線。

【0088】 圖74描繪5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺/山梨酸共晶體(4：1莫耳比)的熱重量分析

(TGA)曲線。

【實施方式】

【0089】本申請案主張2021年9月14日申請之美國臨時申請案第63/243,813號之權益，及2021年9月8日申請之中國申請案第202111049581.4號，其中每一者的內容均透過以全文引用之方式併入本文中。

【0090】現在將更具體地描述本發明之特徵及其他細節。在進一步描述本發明之前，本文收集本說明書、實施例及所附申請專利範圍中使用的某些術語。此等定義應根據本發明的其餘部分且如熟習此項技術者所理解的那樣來閱讀。除非另有定義，否則本文使用的所有技術及科學術語與一般技術者通常理解的含義相同。

**定義**

【0091】術語「晶形」係指可藉由分析方法諸如X-射線粉末繞射(XRPD)及/或示差掃描量熱法(DSC)表徵的晶體形式或變體。本文揭示之結晶化合物可以以與如水、乙醇等溶劑之溶劑化及非溶劑化形式存在。除非另有說明或推斷，否則所揭示之結晶化合物旨在包括溶劑化及非溶劑化形式。

【0092】「治療」包括任何作用，例如減輕、減少、調節或消除，其導致病症、疾病、障礙等改善。

【0093】除非另有說明，否則術語「障礙」係指術語「疾病」、「病症」或「病患」，且與其可以互換使用。

【0094】「醫藥學上可接受之或藥理學上可接受之」包括若適合，當施用於動物或人時不會產生不良、過敏或其他不利反應的分子實體及組

合物。對於人施用，製劑應滿足FDA Office of Biologics標準要求的無菌性、致熱原性及一般安全性及純度標準。

【0095】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之賦形劑」或「醫藥學上可接受之載體」係指與藥物施用相容的任何及所有溶劑、分散介質、包衣、等滲劑及吸收延遲劑等。此類介質及試劑用於藥物活性物質的用途係此項技術所熟知的。組合物亦可含有提供補充的、額外的或增強的治療功能的其他活性化合物。

【0096】 如本文所用，術語「醫藥組合物」係指包含至少一種本文揭示之化合物與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑一起調配的組合物。

【0097】 「個體」、「患者」或「受試者」可互換使用且包括任何動物，包括哺乳動物，較佳小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、家兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類，且最佳人。本發明的化合物可以施用於哺乳動物，諸如人，但亦可施用於其他哺乳動物，諸如需要獸醫治療的動物，例如家養動物(例如狗、貓等)、農場動物(例如母牛、綿羊、豬、馬等)及實驗室動物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。在本發明之方法中治療的哺乳動物理想地為其中需要治療例如癌症或血液障礙的哺乳動物。「調節」包括拮抗(例如抑制)、激動、部分拮抗及/或部分激動。

【0098】 在本說明書中，術語「有效量」或「治療有效量」係指研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫生正在尋求的將引起組織、系統或動物(例如哺乳動物或人)的生物學或醫學反應的主題化合物的量。本發明的化合物以治療有效量施用以治療疾病。或者，化合物的治療有效量是實現期望的治療及/或預防效果所需的量。

【0099】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指可能存在

於組合物中使用的化合物中的鹼性基團的鹽。包括在本組合物中的鹼性化合物實際上能夠與各種無機及有機酸形成多種鹽。

【0100】 除非另有說明，否則在本發明中使用的術語「及/或」係指「及」或「或」的任一種。

【0101】 如本文所用，措詞「一(a)」及「一(an)」的含義包括一或多種，另有指定的除外。例如，術語「一種試劑(an agent)」包括單一試劑及兩種或更多種試劑的組合。

【0102】 若術語「約」的使用在定量值之前，則本發明亦包括特定的定量值本身，另有具體說明的除外。如本文所用，除非另有說明或推斷，否則術語「約」係指自標稱值的±10%變化。在2θ度處的峰的上下文中的術語「約」表示2θ的測量值存在±0.5的不確定性(以2θ表示)，或者2θ度的測量值存在±0.2的不確定性(以2θ表示)。通常，DSC熱分析圖可能會在±3℃的範圍內變化。因此，溫度值應理解為包括約±3℃範圍內的值。

【0103】 通常，本文提供5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形，其基本上不含任何其他晶形，另有指示的除外。如本文所用，「基本上不」或「基本上不含任何其他晶形」係指所揭示之晶形含有約20%或更少、約10%或更少、約5%或更少、約2%或更少或約1%或更少的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的任何其他晶形，正如例如藉由XRPD所測定的，或小於約20%、小於約10%、小於約5%、小於約4%、小於約3%、小於約2%或小於約1%的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的任何其他晶形，正如例如藉由XRPD所測定的。因此，所揭示之基本上不含任何其他晶形的本文所述的5-(3,4-二

氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形應理解為含有大於80% (w/w)、大於90% (w/w)、大於95% (w/w)、大於98% (w/w)或大於99% (w/w)的該5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。因此，在一些實施例中，所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形可含有1%-20% (w/w)、5%-20% (w/w)或5%-10% (w/w)的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的一或多種其他晶形。

**晶形**

【0104】 本發明至少部分係關於5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。

【0105】 例如，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(本文稱作「形式E」)，其特徵在於具有在約10.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0106】 在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E，其特徵在於具有在約10.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約14.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約15.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，

其特徵在於具有在約26.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約29.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約33.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約39.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形E的特徵在於具有在約10.3、15.9及20.6度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形E的特徵在於具有在約10.3、15.9、17.7、20.6、21.4及26.1度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。仍然在另一個實施例中，晶形E的特徵在於具有在約10.3、14.9、15.9、17.7、18.9、20.6、21.4、21.8、26.1、29.7、33.0及39.3度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形E的特徵在於具有在約10.3、14.9、15.9、17.7、18.9、20.6、21.4、21.8、23.3、25.2、26.1、26.7、29.7、28.0、33.0、36.1、37.2及39.3度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖1中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0107】 在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E，其特徵在於具有在約10.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射

圖案，其特徵在於具有在約21.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約26.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形E的特徵在於具有在約19.3、21.6及21.9度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形E的特徵在於具有在約19.3、21.0、21.6、21.9、23.4及24.0度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。仍然在另一個實施例中，晶形E的特徵在於具有在約10.2、17.6、18.3、19.0、19.3、21.0、21.6、21.9、23.4、23.6、24.0及26.1度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形E的特徵在於具有在約7.1、10.2、15.8、17.6、18.3、19.0、19.3、20.7、21.0、21.6、21.9、23.4、23.6、24.0、26.1、27.8、29.5及32.3度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖1A中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0108】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。形式E，例如，其特徵可以在於圖2中所示的示差掃描量熱法曲線。

【0109】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E的特徵可以在於顯示在高達約150℃下約0.6 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖3)。在一些實施

例中，晶形E的特徵可以在於顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約0.3 wt.%的可逆總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線(圖4)。

【0110】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(本文稱作「形式A」)，其特徵在於具有在約8.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0111】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形A，其特徵在於具有在約8.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約11.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約14.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約15.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約25.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形A的特徵在於具有在約8.4、11.7、14.9、15.8、17.5、18.4、19.1、20.4、21.6、22.2、23.4及25.1度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖5中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得

到。

【0112】 在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形A，其特徵在於具有在約8.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約9.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約22.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形A的特徵在於具有在約8.4、9.5、17.5、18.1、18.3、19.1、20.0、20.4、20.6、21.0、21.7及22.2度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖5A 中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0113】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形A的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱及起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。形式A，例如，其特徵可以在於圖6中所示的

示差掃描量熱曲線。

【0114】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形A的特徵可以在於顯示在高達約180℃下約0.33 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖7)。在一些實施例中，晶形A的特徵可以在於顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約1.8 wt.%的可逆總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線(圖8)。

【0115】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺一水合物的晶形(本文稱作「形式B」)，其特徵在於具有在約13.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0116】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺一水合物的晶形B，其特徵在於具有在約6.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約11.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約13.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約28.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約29.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約32.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約34.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例

中，晶形B的特徵在於具有在約6.5、11.2、13.0、17.2、19.4、22.5、23.4、26.0、28.2、29.8、32.7及34.0度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖9中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0117】 在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺一水合物的晶形B，其特徵在於具有在約6.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約27.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約28.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形B的特徵在於具有在約6.4、12.9、17.0、19.1、19.3、20.2、21.6、23.6、24.8、25.7、27.0及28.1度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖9A中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0118】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺一水合物的晶形B的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約74℃及峰為約87℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約164℃的特徵吸熱；具有起始及峰為約165℃的特徵放熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃特徵吸熱。形式B，例如，其特徵可以在於圖10中所示的示差掃描量熱曲線。

【0119】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺一水合物的晶形B的特徵可以在於顯示在高達120℃下約3.5 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖11)。在一些實施例中，晶形B的特徵可以在於顯示按重量計3.8%的水(按莫耳比計1.02當量)的卡爾·費歇爾(KF)分析。

【0120】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(本文稱作「形式C」)，其特徵在於具有在約20.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0121】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形C，其特徵在於具有在約5.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約5.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約6.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約9.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射

圖案，其特徵在於具有在約20.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約24.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形C的特徵在於具有在約5.1、5.3、6.9、9.0、18.0、18.8、19.7、20.3、20.9、22.2、23.5及24.4度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖12中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0122】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形C的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約144℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃的特徵吸熱。形式C，例如，其特徵可以在於圖13中所示的示差掃描量熱曲線。在一些實施例中，形式C的特徵可以在於顯示在高達130℃下約0.1 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖14)。

【0123】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(本文稱作「形式D」)，其特徵在於具有在約19.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0124】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形D，其特徵在於具有在約

7.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約11.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約27.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形D的特徵在於具有在約7.1、11.8、19.1、19.4、21.0、22.1、22.8、23.1、24.9、26.4、26.6及27.6度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖15中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0125】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形D的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約152℃的特徵吸熱；具有起始為約165℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃的特徵吸熱。形式D，例如，其特徵可以在於圖16中所示的示差掃描量熱曲線。

【0126】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形D的特徵可以在於顯示在高達約

150℃下約0.16 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖17)。在一些實施例中，晶形D的特徵可以在於顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約20 wt.%的可逆總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線(圖18)。

【0127】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(本文稱作「形式F」)，其特徵在於具有在約26.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0128】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形F，其特徵在於具有在約6.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約8.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約11.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約13.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約16.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約26.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形F的特徵在於具有在約6.0、8.3、11.6、12.0、13.3、16.7、18.0、21.1、21.4、24.0、25.3及26.2度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖19中所示的粉末X-射線繞射

圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0129】 在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形F，其特徵在於具有在約6.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約13.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約29.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約31.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形F的特徵在於具有在約6.0、13.2、17.0、18.1、19.8、21.1、23.2、23.9、25.2、26.1、29.7及31.7度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖19A中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0130】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形F的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約87℃及峰為約100℃的特徵吸熱；及具

有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。形式F，例如，其特徵可以在於圖20中所示的示差掃描量熱曲線。

【0131】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形F的特徵可以在於顯示在高達約150℃下約4.1 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖21)。在一些實施例中，晶形F的特徵可以在於顯示按重量計5.0%的水(按莫耳比計1.35當量)的卡爾·費歇爾(KF)分析。

【0132】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺二異丙基胺一溶劑化物的晶形(本文稱作「形式G」)，其特徵在於具有在約18.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0133】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺二異丙基胺一溶劑化物的晶形G，其特徵在於具有在約6.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約9.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約13.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約15.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約16.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖

案，其特徵在於具有在約22.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約27.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形G的特徵在於具有在約6.3、9.0、13.4、15.5、16.4、18.2、18.5、19.1、20.3、20.8、22.2及27.8度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖22中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0134】 在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺二異丙基胺一溶劑化物的晶形G，其特徵在於具有在約6.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約16.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約27.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約31.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形G的特徵在於具有在約6.3、16.4、18.2、19.8、20.0、20.8、21.7、22.2、22.4、25.4、27.0及31.7度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖22A中所

示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0135】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺二異丙基胺一溶劑化物的晶形G的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約88℃及峰為約約93℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱。形式G，例如，其特徵可以在於圖23中所示的示差掃描量熱曲線。在一些實施例中，形式G的特徵可以在於顯示在高達約150℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖24)。

【0136】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(本文稱作「形式H」)，其特徵在於具有在約22.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0137】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形H，其特徵在於具有在約9.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵

在於具有在約24.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約31.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形H的特徵在於具有在約9.2、12.1、18.8、19.1、19.9、20.5、21.9、22.5、22.8、24.5、26.0及31.7度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖25中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0138】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形H的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約120℃的特徵放熱；具有起始為約136℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約169℃的特徵吸熱。形式H，例如，其特徵可以在於圖26 中所示的示差掃描量熱曲線。

【0139】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形H的特徵可以在於顯示在高達約120℃下約0.11 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖27)。在一些實施例中，晶形H的特徵可以在於顯示在25℃、約0-約70%相對濕度(RH)下約2.5 wt.%的總質量變化及在25℃、約70-約90%相對濕度(RH)下約25 wt.%的總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線(圖28)。

【0140】 在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(本文稱作「形式I」)，其特徵在於具有在約17.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線

繞射圖案。

【0141】 在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形I，其特徵在於具有在約7.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約28.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約36.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形I的特徵在於具有在約9.2、12.1、18.8、19.1、19.9、20.5、21.9、22.5、22.8、24.5、26.0及31.7度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖29中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0142】 在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形I，其特徵在於具有在約7.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.6度2θ處的

特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約28.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形I的特徵在於具有在約7.5、12.7、17.6、19.2、20.0、21.3、22.8、23.4、24.3、24.8、26.1及28.5度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖29A中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0143】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形I的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約154℃的特徵吸熱；具有起始為約156℃的特徵放熱；具有起始為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃的特徵吸熱。形式I，例如，其特徵可以在於圖30中所示的示差掃描量熱法曲線。

【0144】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形I的特徵可以在於顯示在高達約120℃下約0.1 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖31)。在一些實施

例中，晶形I的特徵可以在於顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約10 wt.%的總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線(圖32)。

【0145】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物的晶形(本文稱作「形式J」)，其特徵在於具有在約19.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0146】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物的晶形J，其特徵在於具有在約11.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約16.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約40.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形J的特徵在於具有在約11.5、16.9、19.2、19.6、19.9、23.7、24.1、24.4、24.6、25.0、26.4及40.5度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖33中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα

射線得到。

【0147】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺甲醇溶劑化物的晶形(本文稱作「形式K」)，其特徵在於具有在約20.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0148】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺甲醇溶劑化物的晶形K，其特徵在於具有在約6.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約27.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形K的特徵在於具有在約6.2、12.0、12.8、17.0、18.7、19.5、20.2、24.5、24.9、25.8、26.6及27.2度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖34中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0149】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(本文稱作「形式L」)，其特徵在於具有在約12.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0150】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形L，其特徵在於具有在約6.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約27.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約28.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約38.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形L的特徵在於具有在約6.3、12.5、18.1、18.8、20.0、23.1、25.1、25.5、26.1、27.7、28.1及38.2度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖35中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0151】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-

(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形L的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約35℃及峰為約56℃的特徵吸熱；具有起始為約90℃及峰為約95℃的特徵吸熱；具有起始為約97℃及峰為約100℃的特徵放熱；具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。形式L，例如，其特徵可以在於圖36中所示的示差掃描量熱曲線。

【0152】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形L的特徵可以在於顯示在高達約120℃下約2.2 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖37)。在一些實施例中，晶形L 的特徵可以在於顯示按重量計4.4%的水(按莫耳比計1.18當量)的卡爾·費歇爾(KF)分析。

【0153】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(本文稱作「形式M」)，其特徵在於具有在約17.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0154】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形M，其特徵在於具有在約8.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約14.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射

圖案，其特徵在於具有在約25.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約34.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形M的特徵在於具有在約8.5、14.5、17.7、20.9、21.2、21.6、22.7、23.8、24.3、24.5、25.2及34.3度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖38 中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0155】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形M的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約61℃及峰為約77℃的特徵吸熱；具有起始為約83℃及峰為約90℃的特徵放熱；具有起始為約147℃及峰為約153℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃及峰為約165的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。形式M，例如，其特徵可以在於圖39中所示的示差掃描量熱法曲線。

【0156】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形M的特徵可以在於顯示在高達約120℃下約3.4 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖40)。在一些實施例中，晶形M的特徵可以在於顯示按重量計3.5%的水(按莫耳比計0.93當量)的卡爾·費歇爾(KF)分析。

【0157】 在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-

((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(本文稱作「形式N」)，其特徵在於具有在約17.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0158】 在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形N，其特徵在於具有在約8.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約28.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約29.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約34.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約35.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形N的特徵在於具有在約8.2、12.4、17.4、17.6、17.9、20.4、22.4、23.3、28.9、29.0、34.6及35.6度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖41中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0159】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形N的特徵可以在於示差掃描量熱法

(DSC)曲線，其顯示具有起始為約50℃及峰為約98℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。形式N，例如，其特徵可以在於圖42中所示的示差掃描量熱曲線。

【0160】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形N的特徵可以在於顯示在高達約120℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖43)。在一些實施例中，晶形N的特徵可以在於顯示按重量計4.2%的水(按莫耳比計1.13 當量)的卡爾·費歇爾(KF)分析。

【0161】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(本文稱作「形式O」)，其特徵在於具有在約7.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0162】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形O，其特徵在於具有在約7.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約11.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約15.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵

在於具有在約25.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約29.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約39.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形O 的特徵在於具有在約7.6、11.9、12.7、15.1、17.7、19.2、22.0、22.7、24.4、25.2、29.8及39.0度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖44中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0163】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形O的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約83℃及峰為約88℃的特徵吸熱；具有起始為約91℃及峰為約95℃的特徵放熱；具有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始為約169℃及峰為約170℃的特徵吸熱。形式O，例如，其特徵可以在於圖45中所示的示差掃描量熱曲線。

【0164】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形O的特徵可以在於顯示在高達約160℃下約1.5 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖46)。在一些實施例中，晶形O的特徵可以在於顯示按重量計3.2%的水(按莫耳比計0.85當量)的卡爾·費歇爾(KF)分析。

【0165】 在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺甲醇溶劑化物的晶形(本文稱作「形式P」)，其特徵在於具有在約6.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0166】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺甲醇溶劑化物的晶形P，其特徵在於具有在約6.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約27.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約27.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約38.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形P的特徵在於具有在約6.3、12.1、12.5、12.7、18.9、19.6、19.7、25.0、25.5、27.3、27.7及38.8度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖47中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0167】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙腈溶劑化物的晶形(本文稱作「形式Q」)，其特徵在於具有在約23.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0168】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環

己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙腈溶劑化物的晶形Q，其特徵在於具有在約6.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約8.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約14.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約26.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形Q的特徵在於具有在約6.6、8.4、14.4、18.6、19.9、20.9、21.1、22.7、23.6、23.8、24.5及26.4度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖48中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0169】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺1,4-二噁烷溶劑化物的晶形(本文稱作「形式R」)，其特徵在於具有在約22.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0170】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺1,4-二噁烷溶劑化物的晶形R，其特徵

在於具有在約11.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約28.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約29.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約33.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約34.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約39.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形R的特徵在於具有在約11.1、17.3、17.5、17.9、18.2、22.4、23.3、28.4、29.1、33.8、34.5及39.7度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖49中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0171】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺三氟乙醇溶劑化物的晶形(本文稱作「形式S」)，其特徵在於具有在約22.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0172】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺三氟乙醇溶劑化物的晶形S，其特徵在於具有在約7.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有

在約12.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約30.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約31.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約34.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形S的特徵在於具有在約7.5、12.0、17.7、19.2、21.6、22.8、23.5、24.4、25.3、30.0、31.6及34.3度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖50中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0173】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(本文稱作「形式T」)，其特徵在於具有在約12.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0174】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形T，其特徵在於具有在約5.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約7.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約9.0度2θ處的特

徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約10.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約13.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約16.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約28.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形T 的特徵在於具有在約5.4、7.0、9.0、10.8、12.2、13.0、16.1、19.4、19.7、20.9、22.5及28.3度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖51中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0175】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形T的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約55℃的特徵吸熱；具有起始為約89℃及峰為約98℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。形式T，例如，其特徵可以在於圖52中所示的示差掃描量熱曲線。

【0176】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形T的特徵可以在於顯示在高達約150℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖53)。在一些實施

例中，晶形T 的特徵可以在於顯示按重量計6.7%的水(按莫耳比計1.85當量)的卡爾·費歇爾(KF)分析。

【0177】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(本文稱作「形式U」)，其特徵在於具有在約6.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0178】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形U，其特徵在於具有在約6.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約13.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約32.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約36.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形U的特徵在於具有在約6.0、12.0、13.3、17.9、18.9、21.4、22.0、24.0、24.3、26.3、32.3及36.3度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖54中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得

到。

【0179】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形U的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約33℃的特徵吸熱；具有起始為約92℃及峰為約99℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。形式U，例如，其特徵可以在於圖55中所示的示差掃描量熱法曲線。

【0180】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形U的特徵可以在於顯示在高達約150℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖56)。在一些實施例中，晶形U的特徵可以在於顯示按重量計5.1%的水(按莫耳比計1.38當量)的卡爾·費歇爾(KF)分析。

【0181】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(本文稱作「形式V」)，其特徵在於具有在約19.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0182】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形V，其特徵在於具有在約6.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約13.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射

線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約28.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約29.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約32.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約34.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形V的特徵在於具有在約6.5、13.0、17.1、17.4、19.4、23.4、23.7、26.0、28.3、29.2、32.7及34.4度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖57中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0183】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形V的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約48℃的特徵吸熱；具有峰為約90℃及峰為約96℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。形式V，例如，其特徵可以在於圖58中所示的示差掃描量熱曲線。

【0184】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形V的特徵可以在於顯示在高達約150℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖59)。在一些實施例中，晶形V的特徵可以在於顯示按重量計7.1%的水(按莫耳比計1.97當量)的卡爾·費歇爾(KF)分析。

【0185】 在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-

((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(本文稱作「形式W」)，其特徵在於具有在約25.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0186】 在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形W，其特徵在於具有在約6.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約13.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約21.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約27.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約28.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形W的特徵在於具有在約6.2、12.4、13.8、18.9、19.5、20.6、21.8、24.8、25.5、26.4、27.7及28.1度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖60中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0187】 關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形W的特徵可以在於示差掃描量熱法

(DSC)曲線，其顯示具有起始為約50℃的特徵吸熱；具有起始為約98℃及峰為約99℃的特徵吸熱；具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。形式W，例如，其特徵可以在於圖61中所示的示差掃描量熱曲線。

【0188】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形W的特徵可以在於顯示在高達約150℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖62)。在一些實施例中，晶形W的特徵可以在於按重量計顯示4.5%的水(按莫耳比計1.21 當量)的卡爾·費歇爾(KF)分析。

【0189】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺1,4-二噁烷溶劑化物的晶形(本文稱作「形式X」)，其特徵在於具有在約20.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0190】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺1,4-二噁烷溶劑化物的晶形X，其特徵在於具有在約8.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射

圖案，其特徵在於具有在約24.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約31.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形X的特徵在於具有在約8.1、17.3、17.5、18.3、18.8、20.5、22.0、23.3、23.7、24.6、24.9及31.7度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖63中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0191】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物的晶形(本文稱作「形式Y」)，其特徵在於具有在約6.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0192】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物的晶形Y，其特徵在於具有在約6.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約20.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約24.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵

在於具有在約27.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約28.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形Y的特徵在於具有在約6.2、12.3、18.0、18.8、19.4、20.5、24.1、24.8、25.5、26.3、27.7及28.0度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖64中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0193】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺異丙醇溶劑化物的晶形(本文稱作「形式Z」)，其特徵在於具有在約19.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0194】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺異丙醇溶劑化物的晶形Z，其特徵在於具有在約6.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約29.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約29.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約32.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約34.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其

特徵在於具有在約34.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形Z 的特徵在於具有在約6.5、12.9、17.1、19.4、22.5、23.4、26.0、29.7、29.8、32.7、34.0及34.4度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖65中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0195】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺四氫呋喃溶劑化物的晶形(本文稱作「形式AA」)，其特徵在於具有在約13.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0196】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺四氫呋喃溶劑化物的晶形AA，其特徵在於具有在約6.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約13.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約17.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約22.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約23.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約26.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約28.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約29.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約32.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約34.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約34.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一

個實施例中，晶形AA的特徵在於具有在約6.5、13.0、17.1、19.4、22.5、23.4、26.0、28.3、29.9、32.7、34.0及34.6度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖66 中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0197】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(本文稱作「形式2」)，其特徵在於具有在約18.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【0198】在一個實施例中，5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形2，其特徵在於具有在約6.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約6.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約12.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約13.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約16.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約16.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約18.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約19.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其特徵在於具有在約25.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，及/或其特徵在於具有在約26.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。在另一個實施例中，晶形2的特徵在於具有在約6.3、6.5、12.4、13.0、16.0、16.6、18.1、

18.7、19.4、19.9、25.0及26.0度2θ處的至少一個或多個特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。例如，關注的晶形具有如圖67中所示的粉末X-射線繞射圖案。在一個實施例中，該晶形的粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【0199】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形2的特徵可以在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其顯示具有起始為約94℃的特徵吸熱；具有起始為約98℃的特徵放熱；具有起始為約165℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。形式2，例如，其特徵可以在於圖68中所示的示差掃描量熱法曲線。

【0200】關注的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形2的特徵可以在於顯示在高達約120℃下約0.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線(圖69)。在一些實施例中，晶形2的特徵可以在於顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約2.1 wt.%的可逆總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線(圖70)。

【0201】在另一個實施例中，本文揭示5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的基本上非晶形形式。

【0202】在另一個實施例中，本文揭示包含所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。例如，本文揭示包含5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在另一個實施例中，本文揭

示由所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形形成的醫藥組合物。例如，本文揭示由5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E形成的醫藥組合物。在一些實施例中，所揭示之醫藥組合物可以為用於口服施用的製劑。

【0203】 仍然在另一個實施例中，本文揭示包含所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的非晶形形式及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0204】 在實施例中，本文揭示包含至少可偵測量的所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形的藥物物質。在另一個實施例中，本文揭示包含5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的基本上純的晶形的藥物物質。例如，本文公開了包含5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的基本上純的晶形E的藥物物質。

組合物

【0205】 本發明的另一個態樣提供醫藥組合物，其包含與醫藥學上可接受之賦形劑一起調配的如本文揭示之結晶化合物。特別地，本發明提供醫藥組合物，其包含與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑一起調配的如本文揭示之結晶化合物。此等製劑包括那些適合用於口服、局部(經皮)、經頰、眼部、非經腸(例如皮下、肌內、皮內或靜脈內)直腸、陰道或氣霧劑施用的製劑，儘管在任何給定的情況下最適合的施用形式將取決於所治療病症的程度及嚴重性以及所使用的特定化合物的性質。例如，可以將所

揭示之組合物調配成單位劑量，及/或可調配成用於口服、皮下或靜脈內施用。

【0206】 本發明的示例性醫藥組合物可以藥物製劑的形式使用，例如，以固體、半固體或液體形式，其含有作為活性成分的本發明的化合物的一或多種與有機或無機賦形劑或適合於外用、腸內或腸胃外應用的賦形劑混合。可以將活性成分與常用的無毒性、醫藥學上可接受之賦形劑混合製成片劑、丸劑、膠囊劑、栓劑、溶液劑、乳劑、混懸劑及任何其他適合於使用的形式。活性目標化合物以足以對疾病 的過程或病症產生期望的作用的量包括在醫藥組合物中。

【0207】 為了製備固體組合物，諸如片劑，可以將主要活性成分與藥物賦形劑混合，例如習知壓片成分，諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠及其他藥物稀釋劑，例如水，以形成固體預調配組合物(preformulation composition)，該組合物含有本發明的化合物或其無毒性醫藥學上可接受之鹽的均質混合物。當將此等預調配組合物稱為均質時，係指活性成分均勻地分散在整個組合物中，使得該組合物可以容易地細分為同樣有效的單位劑型，諸如片劑、丸劑及膠囊劑。

【0208】 在用於口服施用的固體劑型(膠囊、片劑、丸劑、錠劑、粉劑、顆粒劑等)中，將主題組合物與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下中任一種混合：(1)填充劑或增充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如，羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、

藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶解阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；(7)潤濕劑，諸如，乙醯醇及單硬脂酸甘油酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、片劑及丸劑的情況下，組合物亦可包含緩衝劑。相似類型的固體組合物亦可用作使用賦形劑(諸如乳糖或奶糖)以及高分子量聚乙二醇等的軟及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

【0209】 片劑可以藉由壓縮或模塑製成，視情況使用一或多種輔助成分。壓製片劑可以使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑製備。模製片劑可以藉由在適合的機器中模製用惰性液體稀釋劑潤濕的主題組合物的混合物來製備。片劑及其他固體劑型，諸如錠劑、膠囊、丸劑及顆粒劑可視情況用包衣及外殼進行刻痕或製備，諸如腸溶包衣及藥物調配領域熟知的其他包衣。

【0210】 用於吸入或吹入的組合物包括在醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中的溶液劑及混懸劑及粉末。用於口服施用的液體劑型包括醫藥學上可接受之乳劑、微乳、溶液劑、混懸劑、奈米混懸劑、糖漿劑及酏劑。除主題組合物外，液體劑型可含有此項技術常用的惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定言之棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

【0211】 除主題組合物外，混懸劑可含有助懸劑，諸如乙氧基化異

硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及山梨坦酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠及其混合物。

【0212】 用於直腸或陰道施用的製劑可作為栓劑提供，其可藉由將主題組合物與一或多種適合的無刺激性賦形劑或包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯的賦形劑混合來製備，並且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且由此會在體腔中熔化且釋放活性劑。

【0213】 用於主題組合物經皮施用的劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏劑、糊劑、霜劑、洗劑、凝膠劑、溶液劑、貼劑及吸入劑。可以將活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之賦形劑及與可能需要的任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0214】 除主題組合物外，軟膏劑、糊劑、霜劑及凝膠劑可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、有機矽、膨潤土、矽酸、滑石粉及氧化鋅，或其混合物。

【0215】 除主題組合物外，粉劑及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質的混合物。噴霧劑可另外含有習知推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未取代烴，諸如丁烷及丙烷。

【0216】 本發明的組合物及化合物可以可替代地藉由氣霧劑施用。此藉由製備含有該化合物的水性氣霧劑、脂質體製備物或固體顆粒來實現。可使用非水(例如碳氟化合物推進劑)混懸劑。可以使用音波霧化器，因為其使試劑於剪切力之暴露降至最低，而剪切力可能導致包含在主題組合物中的化合物降解。通常，水性氣霧劑藉由將主題組合物的水溶液或混懸液與習知醫藥學上可接受之賦形劑及穩定劑一起調配製成。賦形劑及穩

定劑隨特定主題組合物的要求的不同而變化，但典型地包括非離子界面活性劑(吐溫、泊洛沙姆或聚乙二醇)、無害蛋白質如血清白蛋白、山梨坦酯、油酸、卵磷脂、胺基酸諸如甘胺酸、緩衝劑、鹽、糖或糖醇。氣霧劑通常由等滲溶液製備。

【0217】 適合於非經腸施用的本發明的醫藥組合物包含與一或多種醫藥學上可接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、混懸液或乳液或無菌粉末組合的主題組合物，其可在使用前經重構為無菌可注射溶液或分散液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使製劑與預期接受者的血液等滲的溶質或助懸劑或增稠劑。

【0218】 可用於本發明之醫藥組合物的適當的水性及非水性賦形劑的實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其適當的混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射的有機酯(諸如油酸乙酯及環糊精)。可維持適當的流動性，例如，藉由使用包衣材料(諸如卵磷脂)，藉由在分散體的情況下維持所需的粒度及藉由使用表面活性劑。例如，可將本文提供的晶形研磨以得到特定的粒度且在至少一些實施例中，此類晶形可在研磨時基本保持穩定。

【0219】 在製劑中的如本文所述的結晶化合物的量可根據如個體的疾病狀態、年齡、性別及體重之因素的不同而變化。可調整劑量方案以提供最佳治療反應。例如，可施用單次推注，可隨著時間的推移施用幾個分開的劑量，或者可根據治療的緊急情況按比例減少或增加劑量。以劑量單位形式調配非經腸組合物以容易施用及劑量均勻性是特別有利的。如本文所用的劑量單位形式係指適合作為用於待 治療哺乳動物受試者的單位劑量的物理離散單位；每個單位含有與所需的藥物載劑的結合的預定量的經

計算可產生期望的治療效果的活性結晶化合物。

【0220】 本發明的劑量單位形式的規格由(a)所選擇的結晶化合物的獨特特徵及要實現的特定治療效果及(b)此項技術固有混合此用於治療個體的敏感性的活性結晶化合物的限制決定且直接取決於它們。

【0221】 可將所揭示之組合物調配成溶液、微乳、脂質體或其他適合高藥物濃度的有序結構。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇等)及其適當混合物的溶劑或分散介質。可維持適當的流動性，例如，藉由使用包衣(諸如卵磷脂)，在分散的情況下藉由維持所需的粒度以及藉由使用界面活性劑。在許多情況下，在組合物中包括等滲劑是適合的，該等滲劑例如糖、多元醇諸如甘露醇、山梨醇或氯化鈉。可注射組合物的延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收的試劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來實現。

【0222】 所揭示之結晶化合物可以延時釋放製劑的形式施用，例如在包括緩釋聚合物的組合物中。結晶化合物可與保護化合物免於快速釋放的載劑一起製備，諸如控釋製劑，包括植入物及微囊化遞送系統。可使用可生物降解的生物相容性聚合物，諸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯、聚乳酸及聚乳酸、聚乙醇酸共聚物(PLG)。用於製備此類製劑的許多方法是熟習此項技術者通常已知的。

【0223】 根據本發明的可替換的態樣，所揭示之結晶化合物可以與一或多種增強化合物溶解度的另外的化合物一起調配。

方法

【0224】 在一些實施例中，本發明提供治療有此需要的患者的腎病的方法，包含對該患者施用有效量的所揭示之結晶化合物，例如，所揭示

之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。在另外的實施例中，本發明提供治療有此需要的患者的腎病的方法，包含對該患者施用有效量的醫藥組合物，所述醫藥組合物包含所揭示之結晶化合物，例如所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。

【0225】 在一些實施例中，腎病或障礙可為慢性腎病、腎小球疾病或蛋白尿性腎病。在某些實施例中，本發明提供治療有此需要的患者的慢性腎病、腎小球疾病或蛋白尿性腎病的方法，包含對該患者施用有效量的所揭示之結晶化合物，例如所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。在另外的實施例中，本發明提供治療有此需要的患者的慢性腎病、腎小球疾病或蛋白尿性腎病的方法，包含對該患者施用有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含所揭示之結晶化合物，例如所揭示的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。

【0226】 在某些實施例中，該腎病可選自例如奧爾波特症候群、局灶性節段性腎小球硬化症及糖尿病腎病。在某些實施例中，本發明提供治療有此需要的患者的奧爾波特症候群、局灶性節段性腎小球硬化症或糖尿病腎病的方法，包含對該患者施用有效量的所揭示之結晶化合物，例如所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。在其他實施例中，本發明提供治療有此需要的患者的奧爾波特症候群、局灶性節段性腎小球硬化症或糖尿病腎病的方法，包含對該患者施用有效量的藥物組合物，所述醫藥組合物包含所揭示之結晶化合物，例如所揭示之5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-

三氟乙氧基)菸醯胺的晶形。

【0227】 特別地，在某些實施例中，本發明提供治療上述醫學適應症的方法，包含對有此需要的患者施用有效量的本文揭示之結晶化合物。在某些另外的實施例中，本發明提供治療有此需要之患者的上述醫學適應症的方法，包含對有此需要的患者口服、皮下或靜脈內施用包含所揭示之晶形的組合物。

【0228】 本文揭示之結晶化合物可用作藥物或醫藥學上可接受之組合物，例如以用於口服、腸內、非經腸或局部施用的藥物製備物的形式，且所關注的本文揭示之方法可包括口服、腸內、非經腸或局部施用所揭示之結晶化合物，或包含此類揭示之結晶化合物或由此類揭示之結晶化合物形成的組合物。例如，當藉由某種途徑(例如口服)或在某種製劑中施用時，與不同途徑(例如皮下)或其他製劑例如具有非晶形形式的製劑相比，所揭示之晶形能夠控制一或多種藥代動力學特性(例如更長或更短的釋放特性)。在一個實施例中，所揭示之晶形可提供製劑彼此之間的顯著再現性。

實例

【0229】 本文所述的化合物可以基於本文包含的教導及此項技術已知的合成方法以多種方式製備。以下非限制性實施例闡明了本發明。

【0230】 使用Bruker D8 Advance，根據表1中列出的參數進行X-射線粉末繞射。

表1

| | |
|---|---|
| 偵測器 | LYNXEYE_XE_T(1D模式) |
| 開角 | 2.94° |
| 射線 | Cu/K-α1 (λ=1.5406 Å) |
| X-射線發生器功率 | 40 kV, 40 mA |
| 主光路狹縫 | Twin_Primary機動狹縫10.0 mm (藉由樣品長度)(Twin_Primary |

| | |
|---|---|
| | motorized slit 10.0 mm by sample length)；SollerMount軸向索勒2.5° |
| 次光路狹縫 | 偵測器OpticsMount索勒狹縫2.5°; Twin_Secondary機動狹縫5.2 mm |
| 掃描模式 | 連續掃描 |
| 掃描類型 | 鎖定耦合 |
| 步長 | 0.02° |
| 時間/步 | 0.3秒/步 |
| 掃描範圍 | 2°-40° |
| 樣品轉速 | 15 rpm |
| 樣品架 | 單晶矽，帶腔 |

【0231】 根據表2中列出的參數進行示差掃描量熱法(DSC)。

表2

| | |
|---|---|
| 儀器 | TA Discovery 2500或Q2000 |
| 樣品盤 | Tzero盤及帶有直徑0.7 mm的針孔的Tzero密封蓋 |
| 溫度範圍 | 30-250℃或分解前 |
| 加熱速率 | 10℃/min |
| 氮氣流 | 50 mL/min |
| 樣品質量 | 約1-2 mg |

【0232】 根據表3中列出的參數進行熱重量分析(TGA)。

表3

| | |
|---|---|
| 儀器 | Discovery5500或Q5000 |
| 樣品盤 | 鋁製，開放 |
| 開始溫度 | 環境條件(低於35℃) |
| 最終溫度 | 300℃或若重量<80% (w/w)則中止下一段(化合物的重量損失不超過20% (w/w)) |
| 加熱速率 | 10 ℃/min |
| 氮氣流 | 平衡10 mL/min; 樣品室25 mL/min |
| 樣品質量 | 約2-10 mg |

【0233】 根據表4中列出的參數進行動態蒸氣吸附(DVS)分析。使用Mettler Toledo Coulometric KF Titrator C30 進行卡爾·費歇爾分析。

表4

| 方法1 (對於無水物) | |
|---|---|
| 儀器 | Intrinsic, Advantage或Adventure |
| 總氣流 | 200 sccm |
| 烘箱溫度 | 25℃ |
| 溶劑 | 水 |
| 方法 | 循環: 40-0-95-0-40%RH |

| | |
|---|---|
| | 階段步驟: 10%<br>平衡: 0.002 dm/dt (%/min)<br>最小 dm/dt 穩定持續時間: 60 min<br>最大 dm/dt 階段時間: 360min |
| 方法2 (對於水合物) | |
| 儀器 | Intrinsic, Advantage 或 Adventure |
| 總氣流 | 200 sccm |
| 烘箱溫度 | 25℃ |
| 溶劑 | 水 |
| 方法 | 循環: 40-95-0-95-40%RH<br>階段步驟: 10%<br>平衡: 0.002 dm/dt (%/min )<br>最小 dm/dt 穩定持續時間: 60 min<br>最大 dm/dt 階段時間: 360min |

**實例1**

【0234】 晶形E的XRPD圖案如圖1中所示。特徵峰包括表5中所示的峰的一或多個。

表5

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 6.297 | 14.02545 | 2.70% |
| 7.205 | 12.25889 | 2.00% |
| 8.857 | 9.97625 | 2.50% |
| 10.297 | 8.58412 | 100.00% |
| 11.957 | 7.39548 | 1.80% |
| 14.395 | 6.14824 | 2.30% |
| 14.915 | 5.93492 | 12.80% |
| 15.285 | 5.79228 | 1.20% |
| 15.856 | 5.58487 | 60.40% |
| 17.705 | 5.00545 | 17.40% |
| 18.852 | 4.70345 | 7.80% |
| 20.614 | 4.30524 | 30.70% |
| 20.926 | 4.24164 | 2.80% |
| 21.143 | 4.19871 | 25.50% |
| 21.85 | 4.06442 | 9.50% |
| 23.305 | 3.81381 | 6.80% |
| 23.773 | 3.73987 | 2.10% |
| 24.052 | 3.69699 | 1.20% |
| 25.206 | 3.53032 | 5.60% |
| 26.086 | 3.41316 | 15.00% |
| 26.661 | 3.34084 | 5.20% |
| 27.477 | 3.24344 | 1.10% |
| 28.048 | 3.17874 | 4.80% |
| 29.712 | 3.00436 | 9.90% |

| | | |
|---|---|---|
| 30.025 | 2.97376 | 2.00% |
| 31.108 | 2.87264 | 1.10% |
| 31.641 | 2.82552 | 1.80% |
| 32.983 | 2.71352 | 8.10% |
| 33.899 | 2.64229 | 3.00% |
| 36.132 | 2.48396 | 6.70% |
| 37.178 | 2.41645 | 5.30% |
| 38.167 | 2.35606 | 1.20% |
| 38.91 | 2.31273 | 1.00% |
| 39.345 | 2.28819 | 7.30% |

【0235】 晶形E的XRPD圖案如圖1A中所示。特徵峰包括表6中所示的峰的一或多個。

表6

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 6.22 | 14.19853 | 4.90% |
| 7.126 | 12.39581 | 26.70% |
| 8.788 | 10.05442 | 9.40% |
| 10.22 | 8.64837 | 45.40% |
| 11.889 | 7.43763 | 8.80% |
| 14.33 | 6.17571 | 15.10% |
| 14.842 | 5.96383 | 20.20% |
| 15.228 | 5.81353 | 4.80% |
| 15.776 | 5.61308 | 23.70% |
| 17.632 | 5.02595 | 39.20% |
| 18.3 | 4.84396 | 53.40% |
| 18.677 | 4.74701 | 19.30% |
| 19.015 | 4.66359 | 66.70% |
| 19.336 | 4.58674 | 83.10% |
| 20.019 | 4.43181 | 12.20% |
| 20.835 | 4.26011 | 8.70% |
| 20.697 | 4.28819 | 24.80% |
| 21.005 | 4.22601 | 81.80% |
| 21.583 | 4.11413 | 90.50% |
| 21.922 | 4.05118 | 100.00% |
| 23.374 | 3.8028 | 76.50% |
| 23.614 | 3.76466 | 47.90% |
| 23.981 | 3.70783 | 68.20% |
| 24.798 | 3.58751 | 20.00% |
| 25.261 | 3.52279 | 11.40% |
| 26.078 | 3.41425 | 40.20% |
| 26.601 | 3.34834 | 9.60% |
| 27.819 | 3.20434 | 30.50% |
| 28.367 | 3.14377 | 11.40% |
| 28.687 | 3.10934 | 3.30% |
| 29.523 | 3.02315 | 24.70% |
| 29.933 | 2.9827 | 4.70% |

| | | |
|---|---|---|
| 31.096 | 2.87376 | 3.50% |
| 31.571 | 2.83159 | 7.50% |
| 31.76 | 2.81519 | 3.60% |
| 32.272 | 2.77167 | 20.30% |
| 32.914 | 2.71908 | 13.00% |
| 33.428 | 2.67845 | 4.60% |
| 33.837 | 2.64694 | 2.70% |
| 34.645 | 2.58708 | 2.40% |
| 34.855 | 2.57197 | 3.90% |
| 35.806 | 2.50577 | 3.90% |
| 36.086 | 2.48698 | 4.30% |
| 36.351 | 2.46945 | 21.40% |
| 36.539 | 2.45718 | 12.60% |
| 37.101 | 2.42124 | 11.30% |
| 37.465 | 2.39856 | 7.30% |
| 37.731 | 2.38224 | 6.20% |
| 38.031 | 2.36415 | 10.30% |
| 38.398 | 2.3424 | 2.80% |
| 38.86 | 2.31558 | 3.20% |
| 39.261 | 2.29288 | 2.60% |
| 39.686 | 2.26928 | 7.40% |
| 40.698 | 2.21519 | 7.40% |
| 41.208 | 2.18892 | 2.10% |

【0236】 圖2描繪晶形E的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖2中所示，晶形E顯示具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。

【0237】 5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E展示出顯示在高達約150℃下約0.6 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。晶形E展示出顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約0.3 wt.%的可逆總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。晶形E藉由偏光顯微鏡檢查展示出針狀形態。

【0238】 將約5 mg晶形E稱重在2 mL玻璃小瓶中。加入每種溶劑的20 μL等分試樣以在25℃下溶解化合物。應用渦旋及超音波處理以輔助溶解。加入的每種溶劑的最大體積為1 mL。藉由目視觀察確定近似溶解度且顯示於表7中。

表7

| 溶劑 | 溶解度(mg/mL) |
|---|---|

| | |
|---|---|
| 水 | <5 |
| 甲醇 | >250 |
| 乙醇 | >250 |
| 2-丙醇 | 125-250 |
| 丙酮 | >250 |
| 甲基乙基酮 | >250 |
| 乙腈 | 50-62.5 |
| 乙酸乙酯 | >250 |
| 乙酸異丙酯 | 125-250 |
| 三級丁基甲基醚 | 8.3-12.5 |
| 1,4-二噁烷 | 50-62.5 |
| 四氫呋喃 | >250 |
| 甲苯 | <5 |
| 二氯甲烷 | <5 |
| 庚烷 | <5 |
| TFE | 83.3-125 |
| DMF | >250 |

**實例2**

【0239】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形A物質。進一步藉由在150℃加熱乾燥5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形N物質的樣品。XRPD分析顯示乾燥的物質為具有與形式A一致的圖案的結晶。

【0240】 晶形A的XRPD圖案如中所示圖5。特徵峰包括表8中所示的峰的一或多個。

表8

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 8.392 | 10.52812 | 100.00% |
| 11.657 | 7.58552 | 34.90% |
| 12.1 | 7.30833 | 20.00% |
| 13.146 | 6.72951 | 18.20% |
| 13.482 | 6.56216 | 6.30% |
| 13.963 | 6.33747 | 4.90% |
| 14.938 | 5.92571 | 23.70% |
| 15.796 | 5.60584 | 44.60% |
| 16.202 | 5.46619 | 5.70% |
| 17.516 | 5.05904 | 56.00% |
| 18.116 | 4.89284 | 8.80% |

| | | |
|---|---|---|
| 18.406 | 4.81628 | 32.10% |
| 19.125 | 4.63682 | 32.50% |
| 20.37 | 4.35613 | 29.20% |
| 20.591 | 4.31003 | 13.60% |
| 21.053 | 4.21636 | 18.80% |
| 21.65 | 4.10143 | 69.00% |
| 22.187 | 4.00345 | 33.00% |
| 23.416 | 3.79605 | 33.20% |
| 24.232 | 3.67005 | 20.40% |
| 25.117 | 3.54264 | 21.30% |
| 26.015 | 3.42235 | 11.30% |
| 26.992 | 3.3007 | 13.40% |
| 27.504 | 3.24041 | 13.70% |
| 28.076 | 3.17568 | 6.90% |
| 28.972 | 3.07944 | 4.20% |
| 30.571 | 2.92187 | 9.80% |
| 31.469 | 2.84058 | 5.70% |
| 33.097 | 2.70448 | 11.30% |
| 34.007 | 2.63414 | 3.70% |
| 35.982 | 2.49396 | 8.70% |
| 37.413 | 2.40178 | 5.70% |

【0241】 晶形A的XRPD 圖案如圖5A中所示。特徵峰包括表9中所示的峰的一或多個。

表9

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 8.371 | 10.55378 | 48.80% |
| 9.459 | 9.34247 | 30.30% |
| 10.663 | 8.29041 | 1.30% |
| 11.248 | 7.86022 | 6.90% |
| 11.626 | 7.60529 | 15.20% |
| 12.114 | 7.29998 | 12.60% |
| 12.536 | 7.05564 | 9.30% |
| 13.116 | 6.74444 | 7.80% |
| 13.941 | 6.34753 | 8.10% |
| 14.772 | 5.99199 | 11.40% |
| 14.931 | 5.92856 | 9.40% |
| 15.768 | 5.61579 | 22.10% |
| 16.201 | 5.46658 | 15.60% |
| 17.151 | 5.16602 | 7.40% |
| 17.474 | 5.07114 | 45.00% |
| 18.077 | 4.90319 | 60.10% |
| 18.304 | 4.84287 | 73.00% |
| 19.108 | 4.64111 | 52.00% |
| 19.953 | 4.44626 | 41.00% |
| 20.356 | 4.35926 | 57.30% |
| 20.555 | 4.31748 | 32.50% |

| | | |
|---|---|---|
| 21.002 | 4.22652 | 100.00% |
| 21.654 | 4.10081 | 31.50% |
| 22.182 | 4.00424 | 61.80% |
| 22.591 | 3.93267 | 16.40% |
| 23.302 | 3.8143 | 22.30% |
| 24.163 | 3.68032 | 8.30% |
| 24.399 | 3.64518 | 5.30% |
| 25.111 | 3.54347 | 24.60% |
| 25.97 | 3.4282 | 29.10% |
| 26.43 | 3.36959 | 23.60% |
| 26.666 | 3.34021 | 12.20% |
| 26.985 | 3.30149 | 9.20% |
| 27.499 | 3.24094 | 18.50% |
| 28.074 | 3.1759 | 11.60% |
| 28.356 | 3.14489 | 11.20% |
| 28.997 | 3.07684 | 4.90% |
| 29.706 | 3.00497 | 5.10% |
| 29.983 | 2.97783 | 2.50% |
| 30.509 | 2.92773 | 5.70% |
| 31.118 | 2.87182 | 7.00% |
| 31.51 | 2.83693 | 3.80% |
| 32.114 | 2.78495 | 1.90% |
| 32.544 | 2.7491 | 3.00% |
| 32.792 | 2.72891 | 4.50% |
| 33.132 | 2.70166 | 7.70% |
| 33.187 | 2.69729 | 4.80% |
| 33.442 | 2.67735 | 9.60% |
| 34.148 | 2.62356 | 3.30% |
| 34.865 | 2.57127 | 4.30% |
| 35.945 | 2.49644 | 4.90% |
| 36.241 | 2.47675 | 1.90% |
| 37.413 | 2.40177 | 2.20% |
| 38.23 | 2.35231 | 4.60% |
| 38.789 | 2.31966 | 6.30% |
| 39.163 | 2.29839 | 5.60% |
| 39.76 | 2.26525 | 4.00% |
| 40.87 | 2.20624 | 2.60% |
| 41.56 | 2.17119 | 6.90% |

【0242】 圖6描繪晶形A的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖6中所示，晶形A顯示具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形A展示出顯示在高達約180℃下約0.33 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。晶形A展示出顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約1.8 wt.%的可逆總質量變化的動態蒸氣吸附

(DVS)曲線。

**實例3**

【0243】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺一水合物的晶形B物質。在50℃將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質在水中平衡1週，同時以400 rpm攪拌。藉由0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾得到的混懸液。該物質的XRPD分析為具有與形式B一致性的圖案的結晶。

【0244】 晶形B的XRPD圖案如圖9中所示。特徵峰包括表10中所示的峰的一或多個。

表10

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 8.392 | 10.52812 | 100.00% |
| 11.657 | 7.58552 | 34.90% |
| 12.1 | 7.30833 | 20.00% |
| 13.146 | 6.72951 | 18.20% |
| 13.482 | 6.56216 | 6.30% |
| 13.963 | 6.33747 | 4.90% |
| 14.938 | 5.92571 | 23.70% |
| 15.796 | 5.60584 | 44.60% |
| 16.202 | 5.46619 | 5.70% |
| 17.516 | 5.05904 | 56.00% |
| 18.116 | 4.89284 | 8.80% |
| 18.406 | 4.81628 | 32.10% |
| 19.125 | 4.63682 | 32.50% |
| 20.37 | 4.35613 | 29.20% |
| 20.591 | 4.31003 | 13.60% |
| 21.053 | 4.21636 | 18.80% |
| 21.65 | 4.10143 | 69.00% |
| 22.187 | 4.00345 | 33.00% |
| 23.416 | 3.79605 | 33.20% |
| 24.232 | 3.67005 | 20.40% |
| 25.117 | 3.54264 | 21.30% |
| 26.015 | 3.42235 | 11.30% |
| 26.992 | 3.3007 | 13.40% |
| 27.504 | 3.24041 | 13.70% |
| 28.076 | 3.17568 | 6.90% |

| | | |
|---|---|---|
| 28.972 | 3.07944 | 4.20% |
| 30.571 | 2.92187 | 9.80% |
| 31.469 | 2.84058 | 5.70% |
| 33.097 | 2.70448 | 11.30% |
| 34.007 | 2.63414 | 3.70% |
| 35.982 | 2.49396 | 8.70% |
| 37.413 | 2.40178 | 5.70% |

【0245】 晶形B的XRPD圖案如圖9A中所示。特徵峰包括表11中所示的峰的一或多個。

表11

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 6.412 | 1377.25% | 30.50% |
| 11.09 | 797.17% | 5.70% |
| 12.89 | 686.26% | 21.80% |
| 16.984 | 521.64% | 29.70% |
| 18.541 | 478.15% | 2.20% |
| 19.083 | 464.71% | 62.20% |
| 19.338 | 458.63% | 49.00% |
| 20.158 | 440.16% | 56.00% |
| 20.689 | 428.98% | 2.60% |
| 21.637 | 410.38% | 52.90% |
| 22.475 | 395.28% | 1.50% |
| 23.55 | 377.48% | 100.00% |
| 24.477 | 363.38% | 3.00% |
| 24.804 | 358.66% | 23.20% |
| 25.668 | 346.78% | 34.70% |
| 25.922 | 343.44% | 11.90% |
| 26.968 | 330.35% | 17.50% |
| 27.356 | 325.75% | 2.30% |
| 28.13 | 316.97% | 35.70% |
| 29.123 | 306.38% | 13.90% |
| 29.703 | 300.53% | 4.60% |
| 30.621 | 291.72% | 10.30% |
| 31.365 | 284.97% | 14.60% |
| 31.665 | 282.35% | 12.00% |
| 32.468 | 275.54% | 1.70% |
| 32.641 | 274.12% | 4.70% |
| 33.271 | 269.07% | 2.90% |
| 33.596 | 266.54% | 1.20% |
| 33.963 | 263.75% | 3.00% |
| 34.352 | 260.85% | 14.70% |
| 34.742 | 258.01% | 2.30% |
| 36.195 | 247.97% | 4.60% |
| 36.988 | 242.84% | 11.40% |
| 37.574 | 239.19% | 5.60% |
| 38.104 | 235.98% | 2.30% |

| | | |
|---|---|---|
| 38.74 | 232.25% | 4.00% |
| 39.308 | 229.03% | 2.20% |
| 39.948 | 225.50% | 1.80% |
| 40.996 | 219.97% | 5.20% |
| 41.715 | 216.35% | 1.40% |

【0246】 圖10描繪晶形B的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖10中所示，晶形B顯示具有起始為約74℃及峰為約87℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約164℃的特徵吸熱；具有起始及峰為約165℃的特徵放熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形B展示出顯示在高達約120℃下約3.5 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。晶形B展示出顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約0.3 wt.%的可逆總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。卡爾·費歇爾(KF)分析顯示以重量計3.8%的水(以莫耳比計1.02當量)。

**實例4**

【0247】 5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形C 物質的XRPD圖案如圖12中所示。特徵峰包括表12中所示的峰的一或多個。

表12

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |

| | | |
|---|---|---|
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |

| | | |
|---|---|---|
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0248】 圖3描繪晶形C的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖3中所示，晶形C顯示具有起始為約144℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃的特徵吸熱。晶形C展示出顯示在高達約130℃下約0.1 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。

**實例5**

【0249】 5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形D物質的XRPD圖案如圖15中所示。特徵峰包括表13中所示的峰的一或多個。

表13

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |

| | | |
|---|---|---|
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0250】 圖16描繪晶形D的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖16中所示，晶形D顯示具有起始為約152℃的特徵吸熱；具有起始為約165℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃的特徵吸熱。晶形D展示出顯示在高達約150℃下約0.6 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。晶形D展示出顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約20 wt.%的可逆總質量變化的動態

蒸氣吸附(DVS)曲線。

**實例6**

【0251】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形F物質。將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質在異丙醇中在5℃-50℃的溫度循環中以0.2℃/min的加熱/冷卻速率平衡10個循環，同時以400 rpm攪拌。濕餅狀質的XRPD分析表明該物質為具有與形式Z一致性的圖案的結晶。乾燥物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式F一致性的圖案的結晶。

【0252】 晶形F的XRPD圖案如圖19中所示。特徵峰包括表14中所示的峰的一或多個。

表14

| 角度 | d 值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |

| | | |
|---|---|---|
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0253】 晶形F的XRPD圖案如圖19A中所示。特徵峰包括表15中所示的峰的一或多個。

表15

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.956 | 14.82812 | 100.00% |
| 6.454 | 13.68395 | 14.00% |
| 8.284 | 10.66438 | 17.10% |
| 9.727 | 9.08602 | 2.10% |
| 10.623 | 8.3214 | 1.90% |
| 11.5 | 7.68846 | 11.40% |
| 11.93 | 7.41261 | 6.30% |
| 12.942 | 6.83481 | 5.50% |
| 13.248 | 6.67774 | 21.70% |
| 14.261 | 6.20562 | 14.90% |
| 15.17 | 5.8359 | 2.90% |
| 15.437 | 5.73547 | 4.90% |
| 15.764 | 5.61718 | 1.50% |
| 16.039 | 5.52151 | 2.70% |
| 16.605 | 5.3345 | 14.20% |
| 17.029 | 5.2027 | 72.80% |
| 17.556 | 5.04755 | 1.70% |
| 18.133 | 4.88834 | 80.70% |
| 19.096 | 4.64388 | 8.50% |
| 19.776 | 4.48582 | 93.40% |
| 20.454 | 4.3386 | 18.60% |
| 21.056 | 4.21584 | 50.50% |
| 21.374 | 4.15388 | 14.60% |
| 21.755 | 4.08194 | 13.40% |
| 22.524 | 3.94419 | 17.00% |
| 23.164 | 3.83677 | 23.50% |
| 23.555 | 3.77397 | 10.40% |
| 23.908 | 3.71905 | 42.20% |
| 24.628 | 3.6118 | 7.50% |
| 25.18 | 3.53389 | 41.50% |
| 25.68 | 3.46628 | 1.60% |
| 26.103 | 3.41097 | 48.50% |
| 26.604 | 3.34789 | 12.90% |
| 27.304 | 3.26366 | 17.70% |
| 27.957 | 3.18892 | 6.10% |
| 28.102 | 3.17279 | 8.70% |
| 28.8 | 3.09746 | 4.80% |
| 29.436 | 3.03195 | 10.40% |
| 29.675 | 3.00803 | 25.20% |
| 30.497 | 2.92878 | 10.20% |
| 31.16 | 2.86798 | 2.30% |
| 31.699 | 2.82044 | 33.00% |
| 32.402 | 2.76086 | 9.40% |
| 33.526 | 2.67085 | 3.00% |
| 33.94 | 2.63921 | 3.10% |
| 34.624 | 2.58862 | 4.60% |

| | | |
|---|---|---|
| 35.319 | 2.53925 | 5.90% |
| 36.007 | 2.4923 | 4.80% |
| 36.454 | 2.46274 | 5.20% |
| 36.765 | 2.44263 | 3.40% |
| 36.973 | 2.42935 | 3.00% |
| 37.956 | 2.36867 | 1.80% |
| 38.545 | 2.33383 | 2.80% |
| 38.855 | 2.31587 | 1.20% |
| 39.771 | 2.26467 | 2.90% |
| 40.497 | 2.22573 | 7.70% |
| 40.952 | 2.20202 | 7.50% |
| 41.541 | 2.17217 | 3.60% |

【0254】 圖20描繪晶形F的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖20中所示，晶形F顯示具有起始為約87℃及峰為約100℃的特徵吸熱；及具有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形F展示出顯示在高達約150℃下約4.1 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。卡爾·費歇爾(KF)分析顯示以重量計5.0%的水(以莫耳比計1.35當量)。

**實例7**

【0255】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺二異丙基胺一溶劑化物的晶形G物質。在25℃將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質在二異丙基胺中平衡2週，同時以400 rpm攪拌。藉由0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾得到的混懸液。XRPD分析表明該物質為具有與形式G一致性的圖案的結晶。

【0256】 晶形G的XRPD圖案如圖22中所示。特徵峰包括表16中所示的峰的一或多個。

表16

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |

| | | |
|---|---|---|
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |

| | | |
|---|---|---|
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0257】 晶形G的XRPD圖案如圖22A中所示。特徵峰包括表17中所示的峰的一或多個。

表17

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.44 | 16.23308 | 5.20% |
| 6.27 | 14.08626 | 26.90% |
| 7.677 | 11.5069 | 1.20% |
| 8.924 | 9.90138 | 7.70% |
| 10.919 | 8.0966 | 4.40% |
| 12.59 | 7.02546 | 10.80% |
| 13 | 6.80458 | 5.70% |
| 13.366 | 6.61908 | 15.10% |
| 14.818 | 5.97356 | 1.90% |
| 15.458 | 5.72769 | 10.80% |
| 16.393 | 5.4029 | 31.20% |
| 18.181 | 4.87537 | 43.30% |
| 18.437 | 4.80849 | 14.60% |
| 19.007 | 4.66555 | 17.80% |
| 19.241 | 4.6092 | 10.00% |
| 19.763 | 4.48866 | 88.20% |
| 20.015 | 4.43275 | 60.30% |
| 20.281 | 4.37513 | 7.80% |
| 20.76 | 4.27534 | 34.30% |
| 21.707 | 4.09078 | 28.00% |
| 22.175 | 4.00559 | 100.00% |
| 22.408 | 3.96435 | 25.00% |
| 23.087 | 3.84928 | 10.50% |
| 23.502 | 3.78236 | 15.50% |
| 23.932 | 3.71525 | 7.20% |
| 24.138 | 3.68403 | 17.20% |
| 24.395 | 3.64585 | 2.80% |
| 25.393 | 3.50478 | 18.40% |

| | | |
|---|---|---|
| 25.592 | 3.47798 | 9.20% |
| 25.995 | 3.42497 | 8.20% |
| 26.359 | 3.37841 | 10.10% |
| 26.968 | 3.30359 | 20.50% |
| 27.351 | 3.25816 | 9.20% |
| 27.766 | 3.21042 | 11.00% |
| 28.305 | 3.15043 | 2.30% |
| 28.779 | 3.09966 | 9.80% |
| 29.352 | 3.0404 | 10.80% |
| 29.958 | 2.98029 | 2.80% |
| 30.252 | 2.95196 | 10.80% |
| 31.036 | 2.87918 | 2.10% |
| 31.415 | 2.84528 | 7.60% |
| 31.72 | 2.81863 | 18.10% |
| 32.347 | 2.76545 | 5.20% |
| 32.882 | 2.7216 | 3.40% |
| 33.101 | 2.70416 | 4.10% |
| 33.856 | 2.64552 | 4.00% |
| 34.062 | 2.62999 | 2.00% |
| 35.004 | 2.56137 | 2.10% |
| 35.188 | 2.54837 | 1.70% |
| 35.693 | 2.51345 | 2.00% |
| 36.079 | 2.48745 | 7.50% |
| 36.329 | 2.47091 | 6.80% |
| 36.437 | 2.46387 | 4.30% |
| 36.945 | 2.43109 | 9.40% |
| 37.307 | 2.40836 | 1.20% |
| 37.751 | 2.38103 | 3.30% |
| 38.278 | 2.34947 | 1.40% |
| 38.961 | 2.30986 | 3.60% |
| 39.55 | 2.27678 | 2.00% |
| 39.814 | 2.26232 | 1.90% |
| 40.369 | 2.23246 | 1.10% |
| 40.679 | 2.21618 | 3.20% |
| 41.15 | 2.19187 | 5.60% |

【0258】 圖23描繪晶形G的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖23中所示，晶形G顯示具有起始為約88℃及峰為約93℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱。晶形G展示顯示在高達約150℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。

**實例8**

【0259】 5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形H物質的XRPD圖案如圖25中所示。特徵峰

包括表18中所示的峰的一或多個。

表18

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |

| | | |
|---|---|---|
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0260】 圖26描繪晶形H的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖26中所示，晶形H顯示具有起始為約120℃的特徵放熱；具有起始為約136℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約169℃的特徵吸熱。晶形H展示出顯示在高達約152℃下約0.11 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。晶形H展示出顯示在25℃、約0-約70%相對濕度(RH)下約2.5 wt.%的總質量變化及在25℃、約70-約90%相對濕度(RH)下約25 wt.%的總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

**實例9**

【0261】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形I物質。在50℃將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質在甲苯中平衡1週，同時以400 rpm攪拌。藉由0.45μm耐

綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾得到的混懸液。XRPD分析表明該物質為具有與形式I一致性的圖案的結晶。

【0262】 晶形I的XRPD圖案如圖29中所示。特徵峰包括表19中所示的峰的一或多個。

表19

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |

| | | |
|---|---|---|
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0263】 晶形I的XRPD圖案如圖29A中所示。特徵峰包括表20中所示的峰的一或多個。

表20

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 7.502 | 11.774 | 52.90% |
| 9.855 | 8.96794 | 3.10% |
| 12.096 | 7.31096 | 11.30% |
| 12.68 | 6.97563 | 38.20% |
| 15.046 | 5.88338 | 3.30% |
| 17.6 | 5.03502 | 80.20% |
| 18.035 | 4.91452 | 15.20% |
| 18.405 | 4.81654 | 14.30% |
| 19.254 | 4.60614 | 23.90% |
| 19.769 | 4.48733 | 7.20% |
| 20.039 | 4.42736 | 100.00% |
| 20.808 | 4.2655 | 5.50% |
| 21.334 | 4.16146 | 25.70% |

| | | |
|---|---|---|
| 21.502 | 4.12942 | 16.00% |
| 21.838 | 4.06665 | 11.30% |
| 22.841 | 3.89027 | 75.50% |
| 23.393 | 3.79969 | 37.50% |
| 24.316 | 3.65753 | 19.70% |
| 24.8 | 3.58725 | 39.90% |
| 25.21 | 3.52975 | 11.20% |
| 25.546 | 3.48415 | 3.00% |
| 26.15 | 3.40505 | 40.40% |
| 26.584 | 3.35033 | 2.20% |
| 27.087 | 3.2893 | 10.50% |
| 27.393 | 3.25323 | 1.00% |
| 27.907 | 3.19449 | 3.50% |
| 28.479 | 3.13158 | 20.50% |
| 28.814 | 3.09597 | 1.90% |
| 29.901 | 2.98585 | 13.60% |
| 30.332 | 2.94438 | 2.50% |
| 31.058 | 2.87722 | 8.50% |
| 31.494 | 2.83835 | 4.10% |
| 31.731 | 2.81767 | 13.00% |
| 32.621 | 2.74285 | 4.10% |
| 32.872 | 2.72243 | 3.70% |
| 34.232 | 2.6173 | 11.60% |
| 34.608 | 2.58974 | 3.20% |
| 35.358 | 2.53651 | 6.40% |
| 35.605 | 2.51947 | 1.20% |
| 36.589 | 2.45396 | 10.30% |
| 36.822 | 2.43895 | 6.50% |
| 37.34 | 2.40631 | 6.50% |
| 37.71 | 2.38351 | 4.90% |
| 37.863 | 2.37424 | 3.40% |
| 38.17 | 2.35585 | 2.30% |
| 38.366 | 2.3443 | 5.80% |
| 38.662 | 2.32699 | 6.10% |
| 39.065 | 2.30391 | 7.60% |
| 39.711 | 2.26793 | 1.50% |
| 40.524 | 2.2243 | 2.60% |
| 40.728 | 2.21362 | 2.80% |
| 41.317 | 2.18338 | 3.50% |
| 41.61 | 2.1687 | 2.10% |

【0264】 圖30描繪晶形I的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖30中所示，晶形I顯示具有起始為約154℃的特徵吸熱；具有起始為約156℃的特徵放熱；具有起始為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃的特徵吸熱。晶形I展示出顯示在高達約120℃下約0.1 wt.%的質量損失的熱重分

析(TGA)曲線。晶形I展示出顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約10 wt.%的總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

**實例10**

【0265】 5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物的晶形J物質的XRPD圖案如圖33中所示。特徵峰包括表21中所示的峰的一或多個。

表21

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |

| | | |
|---|---|---|
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

**實例11**

【0266】 5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺甲醇溶劑化物的晶形K物質的XRPD圖案如圖34中所示。特徵峰包括表22中所示的峰的一或多個。

表22

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |

| | | |
|---|---|---|
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |

| | | |
|---|---|---|
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

**實例12**

【0267】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形L物質。在50℃將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質在甲醇中平衡1週，同時以400 rpm攪拌。藉由0.45μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾得到的混懸液。濕餅狀物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式P一致性的圖案的結晶。乾燥物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式L一致性的圖案的結晶。

【0268】 晶形L的XRPD圖案如圖35中所示。特徵峰包括表23中所示的峰的一或多個。

表23

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |

| | | |
|---|---|---|
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |

| | | |
|---|---|---|
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0269】 圖36描繪晶形L的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖36中所示，晶形L顯示具有起始為約35℃及峰為約56℃的特徵吸熱；具有起始為約90℃及峰為約95℃的特徵吸熱；具有起始為約97℃及峰為約100℃的特徵放熱；具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形L展示出顯示在高達約120℃下約2.2 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。卡爾·費歇爾(KF)分析顯示按重量計4.4%的水(按莫耳比計1.18當量)。

**實例13**

【0270】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形M物質。在50℃將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質溶於少量乙腈，且藉由0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾該溶液。將澄清溶液以0.1℃/min冷卻至5℃，藉由0.45μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾採集沈澱物。濕餅狀物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式Q一致性的圖案的結晶。乾燥物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式M一致性的圖案的結晶。

【0271】 晶形M的XRPD圖案如圖38中所示。特徵峰包括表24中所示的峰的一或多個。

表24

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |

| | | |
|---|---|---|
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |

| | | |
|---|---|---|
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0272】 圖39描繪晶形M的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖39中所示，晶形M顯示具有起始為約61℃及峰為約77℃的特徵吸熱；具有起始為約83℃及峰為約90℃的特徵放熱；具有起始為約147℃及峰為約153℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形M展示出顯示在高達約120℃下約3.4 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。卡爾·費歇爾(KF)分析顯示按重量計3.5%的水(按莫耳比計0.93當量)。

**實例14**

【0273】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形N物質。在50℃將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質在1,4-二噁烷中平衡1週，同時以400 rpm攪拌。藉由0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾得到的混懸液。濕餅狀物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式R一致性的圖案的結晶。乾燥物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式N一致性的圖案的結晶。

【0274】 晶形N的XRPD圖案如圖41中所示。特徵峰包括表25中所示的峰的一或多個。

表25

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |

| | | |
|---|---|---|
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0275】 圖42描繪晶形N 的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖42中所示，晶形N顯示具有起始為約50℃及峰為約98℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形N展示出顯示在高達約120℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。卡爾·費歇爾(KF)分析顯示按重量計4.2%的水(按莫耳比計1.13當量)。

**實例15**

【0276】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形O物質。在50℃將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質在三氟乙醇中平衡1週，同時以400 rpm攪拌。藉由0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾得到的混懸液。濕餅狀物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式S一致性的圖案的結晶。乾燥物質的

XRPD分析表明該物質為具有與形式O一致性的圖案的結晶。

【0277】 晶形O的XRPD圖案如圖44中所示。特徵峰包括表26中所示的峰的一或多個。

表26

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |

| | | |
|---|---|---|
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0278】 圖44描繪晶形O的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖44中所示，晶形O顯示具有起始為約83℃及峰為約88℃的特徵吸熱；具有起始為約91℃及峰為約95℃的特徵放熱；具有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始為約169℃及峰為約170℃的特徵吸熱。晶形O展示出顯示在高達約160℃下約1.5 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。卡爾·費歇爾(KF)分析顯示按重量計3.2%的水(按莫耳比計0.85當量)。

**實例16**

【0279】 根據實例12中的方法製備的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺甲醇溶劑化物的晶形P物質的

XRPD圖案如圖47中所示。特徵峰包括表27中所示的峰的一或多個。

表27

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |

| | | |
|---|---|---|
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

**實例17**

【0280】 根據實例13中的方法製備的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙腈溶劑化物的晶形Q物質的XRPD圖案如圖48中所示。特徵峰包括表28中所示的峰的一或多個。

表28

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |

| | | |
|---|---|---|
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |

| | | |
|---|---|---|
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

**實例18**

【0281】 根據實例14中的方法製備的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺1,4-二噁烷溶劑化物的晶形R物質的XRPD圖案如圖49中所示。特徵峰包括表29中所示的峰的一或多個。

表29

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |

| | | |
|---|---|---|
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

**實例19**

【0282】 根據實例15中的方法製備的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺三氟乙醇溶劑化物的晶形S物質的XRPD圖案如圖50中所示。特徵峰包括表30中所示的峰的一或多個。

表30

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |

| | | |
|---|---|---|
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |

| | | |
|---|---|---|
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

**實例20**

【0283】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形T物質。將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質在25℃在丙酮中平衡2週，同時以400 rpm攪拌。藉由0.45μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾得到的混懸液。該物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式T一致性的圖案的結晶。

【0284】 晶形T的XRPD圖案如圖51中所示。特徵峰包括表31中所示的峰的一或多個。

表31

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |

| | | |
|---|---|---|
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |

| | | |
|---|---|---|
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0285】 圖52描繪晶形T的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖52中所示，晶形T顯示具有起始為約55℃的特徵吸熱；具有起始為約89℃及峰為約98℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形T展示出顯示在高達約150℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。卡爾·費歇爾(KF)分析顯示按重量計6.7%的水(按莫耳比計1.85當量)。

**實例21**

【0286】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形U物質。在50℃將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質溶於少量異丙醇，且將該溶液藉由0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾。以0.1 ℃/min將澄清溶液冷卻至5℃，且藉由0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾採集沈澱物。該物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式U一致性的圖案的結晶。

【0287】 晶形U的XRPD圖案如圖54中所示。特徵峰包括表32中所示的峰的一或多個。

表32

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |

| | | |
|---|---|---|
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |

| | | |
|---|---|---|
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0288】 圖55描繪晶形U的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖55中所示，晶形U顯示具有起始為約33℃的特徵吸熱；具有起始為約92℃及峰為約99℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形U展示出顯示在高達約150℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。卡爾·費歇爾(KF)分析顯示按重量計5.1%的水(按莫耳比計1.38 當量)。

**實例22**

【0289】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形V物質。在50℃將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質溶於少量四氫呋喃。將該溶液通過0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾，放入0℃冰浴，且攪拌。藉由0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾採集沈澱物。濕餅狀物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式AA一致性的圖案的結晶。乾燥物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式V一致性的圖案的結晶。

【0290】 晶形V的XRPD圖案如圖57中所示。特徵峰包括表33中所示的峰的一或多個。

表33

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |

| | | |
|---|---|---|
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |

| | | |
|---|---|---|
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0291】 圖58描繪晶形V的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖58中所示，晶形V顯示具有起始為約48℃的特徵吸熱；具有起始為約90℃及峰為約96℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形V展示出顯示在高達約150℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。卡爾·費歇爾(KF)分析顯示按重量計7.1%的水(按莫耳比計1.97當量)。

**實例23**

【0292】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形W物質。在50℃將約50 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質溶於少量乙醇。將該溶液藉由0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾，放入0℃冰浴，且攪拌。藉由0.45 μm耐綸膜過濾器以14,000 rpm離心過濾採集沈澱物。濕餅狀物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式Y一致性的圖案的結晶。乾燥物質的XRPD分析表明該物質為具有與形式W一致性的圖案的結晶。

【0293】 晶形W的XRPD圖案如圖60中所示。特徵峰包括表34中所示的峰的一或多個。

表34

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |

| | | |
|---|---|---|
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0294】 圖61描繪晶形W的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖61中所示，晶形W顯示具有起始為約50℃的特徵吸熱；具有起始為約98℃及峰為約99℃的特徵吸熱；具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形W展示出顯示在高達約150℃下約3.9 wt.%的質量損失的熱重分析(TGA)曲線。卡爾·費歇爾(KF)分析顯示按重量計4.5%的水(按莫耳比計1.21當量)。

**實例24**

【0295】 5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺1,4-二噁烷溶劑化物的晶形X物質的XRPD圖案如圖63中所示。特徵峰包括表35中所示的峰的一或多個。

表35

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |

| | | |
|---|---|---|
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |

| | | |
|---|---|---|
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

**實例25**

【0296】 根據實例23中的方法製備的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物的晶形Y物質的XRPD圖案如圖64中所示。特徵峰包括表36中所示的峰的一或多個。

表36

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |

| | | |
|---|---|---|
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

**實例26**

【0297】 根據實施例6中的方製備的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺異丙醇溶劑化物的晶形Z物質的XRPD圖案如圖65中所示。特徵峰包括表37中所示的峰的一或多個。

表37

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |

| | | |
|---|---|---|
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

**實例27**

【0298】 根據實例22中的方法製備的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺四氫呋喃溶劑化物的晶形AA物質的XRPD圖案如圖66中所示。特徵峰包括表38中所示的峰的一或多個。

表38

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |

| | | |
|---|---|---|
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |

| | | |
|---|---|---|
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

**實例28**

【0299】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形2物質。在25℃真空(<5 mbar)乾燥5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物的晶形J物質的樣品。XRPD分析顯示乾燥的物質為具有與形式2一致性的圖案的結晶。

【0300】 形式2的XRPD圖案如圖67中所示。特徵峰包括表39中所示的峰的一或多個。

表39

| 角度 | d值 | 相對強度 |
|---|---|---|
| 5.077 | 17.39208 | 54.50% |
| 5.348 | 16.51019 | 23.90% |
| 6.927 | 12.74992 | 24.00% |
| 8.964 | 9.85765 | 28.50% |
| 10.163 | 8.69671 | 12.80% |
| 10.722 | 8.24428 | 11.90% |
| 12.14 | 7.28445 | 15.40% |
| 13.564 | 6.52276 | 7.20% |
| 13.887 | 6.37188 | 3.50% |
| 14.193 | 6.23518 | 3.60% |
| 14.407 | 6.14295 | 3.90% |
| 15.269 | 5.79794 | 7.50% |
| 15.861 | 5.58314 | 8.60% |
| 16.112 | 5.49646 | 9.90% |
| 17.475 | 5.07095 | 2.20% |
| 18.01 | 4.9214 | 31.30% |
| 18.449 | 4.80527 | 19.70% |
| 18.85 | 4.70393 | 44.30% |
| 19.481 | 4.55289 | 12.30% |
| 19.701 | 4.50252 | 23.00% |
| 20.304 | 4.3702 | 20.00% |
| 20.852 | 4.2566 | 100.00% |
| 21.399 | 4.149 | 17.10% |
| 21.994 | 4.03818 | 9.70% |
| 22.199 | 4.00128 | 28.10% |
| 22.528 | 3.94351 | 13.30% |
| 22.734 | 3.90835 | 12.60% |

| | | |
|---|---|---|
| 23.19 | 3.83246 | 19.30% |
| 23.476 | 3.78646 | 31.30% |
| 23.755 | 3.74266 | 6.70% |
| 24.364 | 3.6504 | 21.40% |
| 24.86 | 3.57864 | 16.30% |
| 25.357 | 3.5096 | 3.40% |
| 25.563 | 3.48189 | 16.40% |
| 25.877 | 3.44032 | 10.90% |
| 26.392 | 3.37431 | 2.90% |
| 26.655 | 3.34162 | 6.20% |
| 27.14 | 3.28302 | 9.20% |
| 27.516 | 3.23903 | 3.80% |
| 27.949 | 3.18976 | 2.50% |
| 28.257 | 3.1557 | 13.10% |
| 28.49 | 3.13042 | 8.20% |
| 28.958 | 3.0809 | 5.50% |
| 29.286 | 3.04712 | 7.50% |
| 29.797 | 2.99601 | 7.60% |
| 30.37 | 2.94082 | 1.20% |
| 30.823 | 2.89863 | 1.90% |
| 31.064 | 2.87666 | 5.40% |
| 31.572 | 2.83149 | 3.20% |
| 32.05 | 2.79035 | 5.80% |
| 32.598 | 2.74467 | 2.60% |
| 33.179 | 2.69795 | 1.30% |
| 34.099 | 2.62723 | 3.20% |
| 34.392 | 2.60554 | 4.20% |
| 35.108 | 2.55398 | 3.30% |
| 35.813 | 2.50535 | 2.50% |
| 36.131 | 2.48403 | 5.20% |
| 36.445 | 2.46332 | 6.70% |
| 36.972 | 2.42938 | 5.00% |
| 37.611 | 2.38957 | 5.30% |
| 38.198 | 2.3542 | 6.60% |
| 39.037 | 2.30554 | 2.20% |
| 39.402 | 2.28502 | 2.40% |
| 40.013 | 2.2515 | 2.30% |
| 40.274 | 2.23752 | 2.10% |
| 40.7 | 2.2151 | 4.70% |
| 41.447 | 2.17686 | 3.10% |

【0301】 圖68描繪晶形2的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖68中所示，晶形2顯示具有起始為約94℃的特徵吸熱；具有起始為約98℃的特徵放熱；具有起始為約165℃的特徵放熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。晶形2展示出顯示在高達約120℃下約0.9 wt.%的質量損失的熱重

分析(TGA)曲線。晶形2展示出顯示在25℃、約0-約90%相對濕度(RH)下約2.1 wt.%的可逆總質量變化的動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

**實例29**

【0302】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的非晶形物質。將5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形E物質的樣品加熱至164℃。XRPD分析顯示該物質為非晶形的，如圖71中所示。

**實例30**

【0303】 如下製備5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺與山梨酸(4：1莫耳比)的共晶體。將150 mg的5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺在2000 ul飽和山梨酸乙腈溶液中在室溫下透過磁力攪拌棒(5x10 mm)在4 mL螺旋蓋玻璃瓶中頭對頭旋轉平衡24小時。平衡後透過離心過濾將固相與液相分離。殘餘固體在40°C下在真空盤式乾燥器中在40毫巴下乾燥4小時。XRPD分析顯示該乾燥物質係呈晶形。NMR、IR及LC-MS分析顯示該物質是5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺與山梨酸(4：1莫耳比)的共晶體。形式2的XRPD圖案如圖72中所示。

【0304】 圖73描繪該共晶體的示差掃描量熱法(DSC)曲線。如圖73中所示，該共晶體顯示具有起始為約153℃及峰為約154℃的特徵吸熱。如圖74中所示，該共晶體(樣品重量1.8860 mg)的熱重分析(TGA)曲線顯示加熱後沒有明顯的失重步驟(約0.05 mg)。

**藉由引用併入**

【0305】本文提及的所有出版物及專利，包括下面列出之彼等項目，出於所有目的藉由引用整體併入本文，就如同每個單獨的出版物或專利經具體地及單獨地藉由引用併入一樣。在發生矛盾的情況下，以本申請(包括本文的任何定義)為準。

**等效方案**

【0306】雖然已討論本發明的具體實施例，但以上說明書為示例性的而非限制性的。在閱讀本說明書後，本發明的許多變化形式對於熟習此項技術者而言將變得顯而易知。本發明的全部範圍應當藉由參考申請專利範圍及其等效方案的全部範圍及本說明書以及此類變化形式來確定。

【0307】除非另有指示，否則在本說明書及申請專利範圍中使用的所有表示成分、反應條件等的量的數值應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，除非有相反的指示，否則本說明書及所附申請專利範圍中舉出之數值參數為近似值，其可根據本發明尋求獲得的期望特性的不同而變化。

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(形式E)，其特徵在於具有在約10.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【請求項2】

如請求項1之晶形，其特徵在於具有在約10.3、15.9及20.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【請求項3】

如請求項1或2之晶形，其特徵在於具有在約10.3、15.9、17.7、20.6、21.4及26.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【請求項4】

如請求項1或2之晶形，其特徵在於具有在約10.3、14.9、15.9、17.7、18.9、20.6、21.4、21.8、26.1、29.7、33.0及39.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【請求項5】

如請求項1或2之晶形，其特徵在於具有在約10.3、14.9、15.9、17.7、18.9、20.6、21.4、21.8、23.3、25.2、26.1、26.7、29.7、28.0、33.0、36.1、37.2及39.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案。

【請求項6】

如請求項1或2之晶形，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項7】

如請求項1或2之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約168℃ 及峰為約169 ℃ 的特徵吸熱。

【請求項8】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(形式A)，其特徵在於具有在約8.4、11.7、14.9、15.8、17.5、18.4、19.1、20.4、21.6、22.2、23.4及25.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項9】

如請求項8之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。

【請求項10】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺一水合物的晶形(形式B)，其特徵在於具有在約6.5、11.2、13.0、17.2、19.4、22.5、23.4、26.0、28.2、29.8、32.7及34.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項11】

如請求項10之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約74℃及峰為約87℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約164℃的特徵吸熱；具有起始及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。

【請求項12】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(形式C)，其特徵在於具有在約5.1、5.3、6.9、9.0、18.0、18.8、19.7、20.3、20.9、22.2、23.5及24.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項13】

如請求項12之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約144℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃的特徵吸熱。

【請求項14】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(形式D)，其特徵在於具有在約7.1、11.8、19.1、19.4、21.0、22.1、22.8、23.1、24.9、26.4、26.6及27.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項15】

如請求項14之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約152℃的特徵吸熱；具有起始為約165℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃的特徵吸熱。

【請求項16】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(形式F)，其特徵在於具有在約6.0、8.3、11.6、12.0、13.3、16.7、18.0、21.1、21.4、24.0、25.3及26.2度2θ處的特徵

峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項17】

如請求項16之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約87℃及峰為約100℃的特徵吸熱；及具有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。

【請求項18】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺二異丙基胺一溶劑化物的晶形(形式G)，其特徵在於具有在約6.3、9.0、13.4、15.5、16.4、18.2、18.5、19.1、20.3、20.8、22.2及27.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項19】

如請求項18之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約88℃及峰為約93℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱。

【請求項20】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(形式H)，其特徵在於具有在約9.2、12.1、18.8、19.1、19.9、20.5、21.9、22.5、22.8、24.5、26.0及31.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項21】

如請求項20之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約120℃的特徵放熱；具有起始為約136℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約169℃的特徵吸熱。

【請求項22】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(形式I)，其特徵在於具有在約7.6、12.2、12.7、17.7、20.1、22.7、22.9、23.4、24.4、25.2、28.5及36.9度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項23】

如請求項22之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約154℃的特徵吸熱；具有起始為約156℃的特徵放熱；具有起始為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃的特徵吸熱。

【請求項24】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物的晶形(形式J)，其特徵在於具有在約11.5、16.9、19.2、19.6、19.9、23.7、24.1、24.4、24.6、25.0、26.4及40.5度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項25】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺甲醇溶劑化物的晶形(形式K)，其特徵在於具有在約6.2、12.0、12.8、17.0、18.7、19.5、20.2、24.5、24.9、25.8、26.6及27.2度

2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項26】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(形式L)，其特徵在於具有在約6.3、12.5、18.1、18.8、20.0、23.1、25.1、25.5、26.1、27.7、28.1及38.2度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項27】

如請求項26之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始約35℃及峰為約56 ℃的特徵吸熱；具有起始為約90℃及峰為約95℃的特徵吸熱；具有起始為約97℃及峰為約100℃的特徵放熱；具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始為約168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。

【請求項28】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(形式M)，其特徵在於具有在約8.5、14.5、17.7、20.9、21.2、21.6、22.7、23.8、24.3、24.5、25.2及34.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項29】

如請求項28之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約61℃及峰為約77℃的特徵吸熱；具有起始為約83 ℃及峰為約90

℃的特徵放熱；具有起始為約147 ℃及峰為約153℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。

【請求項30】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(形式N)，其特徵在於具有在約8.2、12.4、17.4、17.6、17.9、20.4、22.4、23.3、28.9、29.0、34.6及35.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項31】

如請求項30之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約50℃及峰為約98℃的特徵吸熱；具有起始為約163 ℃及峰為約164 ℃的特徵吸熱；及具有起始168℃及峰為約169℃的特徵吸熱。

【請求項32】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(形式O)，其特徵在於具有在約7.6、11.9、12.7、15.1、17.7、19.2、22.0、22.7、24.4、25.2、29.8及39.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項33】

如請求項32之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約83℃及峰為約88℃的特徵吸熱；具有起始為約91℃及峰為約95℃的特徵放熱；具有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有

起始為約169℃及峰為約170℃的特徵吸熱。

【請求項34】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺甲醇溶劑化物的晶形(形式P)，其特徵在於具有在約6.3、12.1、12.5、12.7、18.9、19.6、19.7、25.0、25.5、27.3、27.7及38.8度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項35】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙腈溶劑化物的晶形(形式Q)，其特徵在於具有在約6.6、8.4、14.4、18.6、19.9、20.9、21.1、22.7、23.6、23.8、24.5及26.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項36】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺1,4-二噁烷溶劑化物的晶形(形式R)，其特徵在於具有在約11.1、17.3、17.5、17.9、18.2、22.4、23.3、28.4、29.1、33.8、34.5及39.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項37】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺三氟乙醇溶劑化物的晶形(形式S)，其特徵在於具有在約7.5、12.0、17.7、19.2、21.6、22.8、23.5、24.4、25.3、30.0、31.6 及34.3度

2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項38】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(形式T)，其特徵在於具有在約5.4、7.0、9.0、10.8、12.2、13.0、16.1、19.4、19.7、20.9、22.5及28.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項39】

如請求項38之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約55℃的特徵吸熱；具有起始為約89 ℃及峰為約98℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。

【請求項40】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(形式U)，其特徵在於具有在約6.0、12.0、13.3、17.9、18.9、21.4、22.0、24.0、24.3、26.3、32.3及36.3度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項41】

如請求項40之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約33℃的特徵吸熱；具有起始為約92 ℃及峰為約99℃的特徵吸熱；具有起始為約164℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為

約169℃的特徵吸熱。

【請求項42】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(形式V)，其特徵在於具有在約6.5、13.0、17.1、17.4、19.4、23.4、23.7、26.0、28.3、29.2、32.7及34.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項43】

如請求項42之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約48℃的特徵吸熱；具有起始為約90 ℃及峰為約96℃的特徵吸熱；具有起始為約163℃及峰為約165℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。

【請求項44】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺水合物的晶形(形式W)，其特徵在於具有在約6.2、12.4、13.8、18.9、19.5、20.6、21.8、24.8、25.5、26.4、27.7及28.1度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項45】

如請求項44之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約50℃的特徵吸熱；具有起始為約98 ℃及峰為約99℃的特徵吸熱；具有起始及峰為約164℃的特徵吸熱；及具有起始及峰為約169℃的特徵吸熱。

【請求項46】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺1,4-二噁烷溶劑化物的晶形(形式X)，其特徵在於具有在約8.1、17.3、17.5、18.3、18.8、20.5、22.0、23.3、23.7、24.6、24.9 及31.7度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項47】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺乙醇溶劑化物的晶形(形式Y)，其特徵在於具有在約6.2、12.3、18.0、18.8、19.4、20.5、24.1、24.8、25.5、26.3、27.7及28.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項48】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺異丙醇溶劑化物的晶形(形式Z)，其特徵在於具有在約6.5、12.9、17.1、19.4、22.5、23.4、26.0、29.7、29.8、32.7、34.0及34.4度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項49】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺四氫呋喃溶劑化物的晶形(形式AA)，其特徵在於具有在約6.5、13.0、17.1、19.4、22.5、23.4、26.0、28.3、29.9、32.7、34.0 及34.6度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu

Kα射線得到。

【請求項50】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺無水物的晶形(形式2)，其特徵在於具有在約6.3、6.5、12.4、13.0、16.0、16.6、18.1、18.7、19.4、19.9、25.0及26.0度2θ處的特徵峰的粉末X-射線繞射圖案，其中粉末X-射線繞射圖案使用Cu Kα射線得到。

【請求項51】

如請求項50之晶形，其特徵在於示差掃描量熱法(DSC)曲線，其具有起始為約94℃的特徵吸熱；具有起始為約98℃的特徵放熱；具有起始為約166℃的特徵吸熱；及具有起始為約169℃的特徵吸熱。

【請求項52】

一種5-(3,4-二氯苯基)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-羥基環己基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸醯胺的基本上非晶形形式。

【請求項53】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至51中任一項之晶形及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項54】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之晶形E及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項55】

一種醫藥組合物，其由如請求項1至51中任一項之晶形形成。

【請求項56】

一種醫藥組合物，其由如請求項1至7中任一項之晶形E形成。

【請求項57】

如請求項53至56中任一項之醫藥組合物，其中將該組合物調配用於口服施用。

【請求項58】

一種藥物物質，其包含至少可偵測量之如請求項1至51中任一項之晶形。

【請求項59】

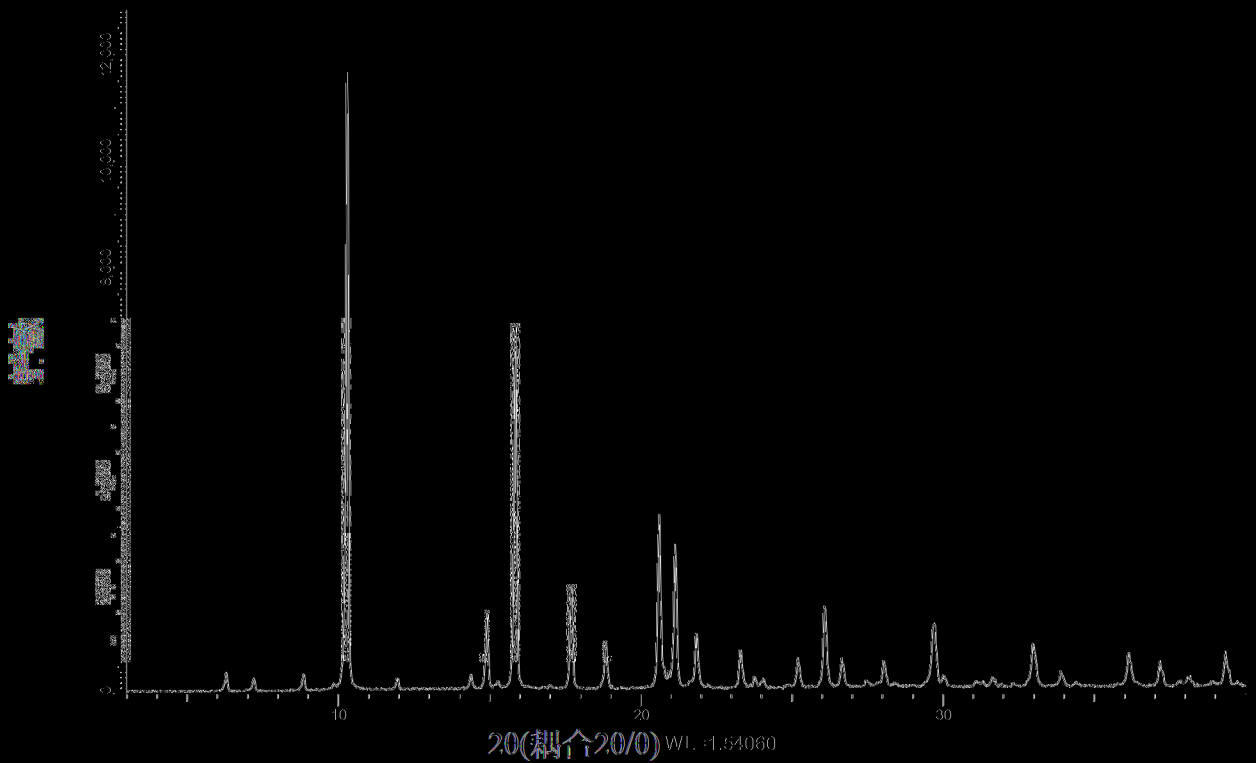
一種藥物物質，其包含基本上純的如請求項1至51中任一項之晶形。

【請求項60】

一種藥物物質，其包含基本上純的如請求項1至7中任一項之晶形E。

【請求項61】

一種如請求項1至51中任一項之晶形之用途，其係用於製備治療腎病之醫藥品。




[圖1]

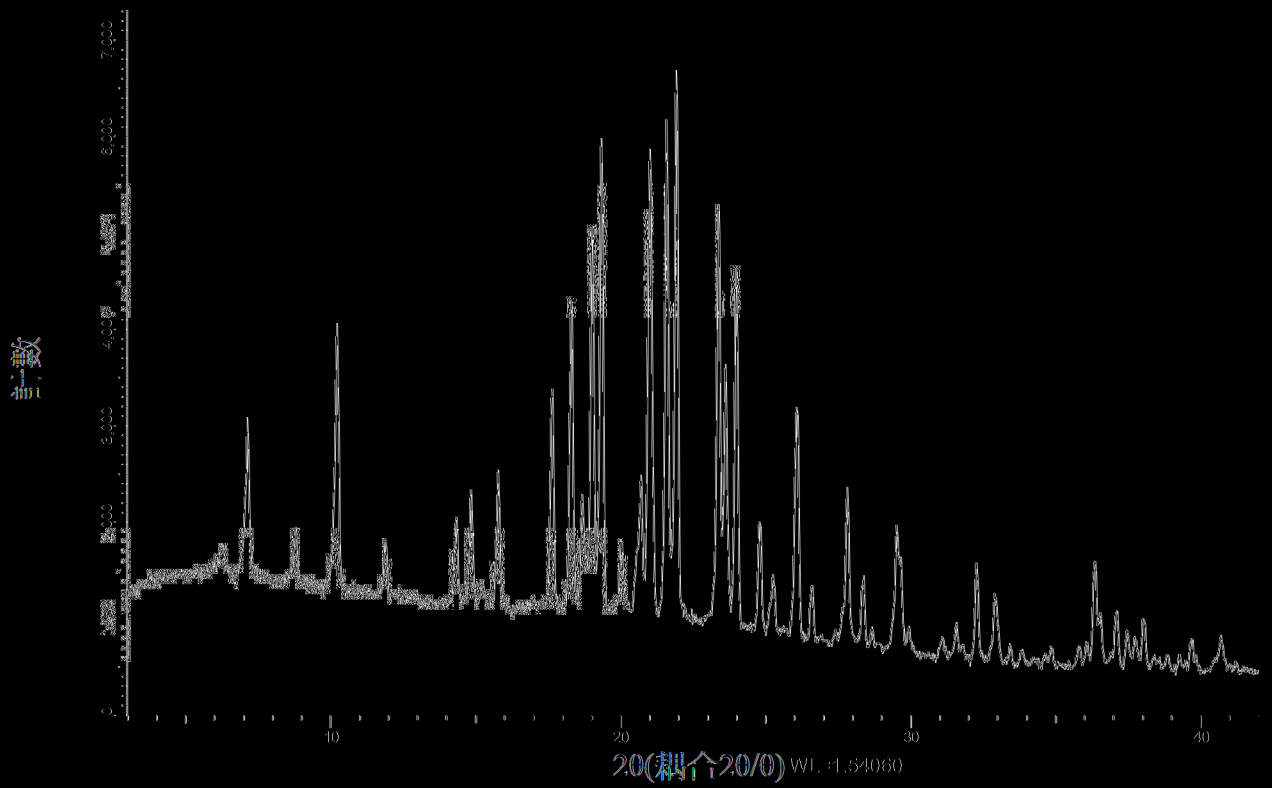

強度 (a.u.)
0
1,000
2,000
3,000
4,000
5,000
6,000
7,000
8,000
10
20
30
40
2θ(繞射角2θ/θ) WL: 1.54060

圖1A

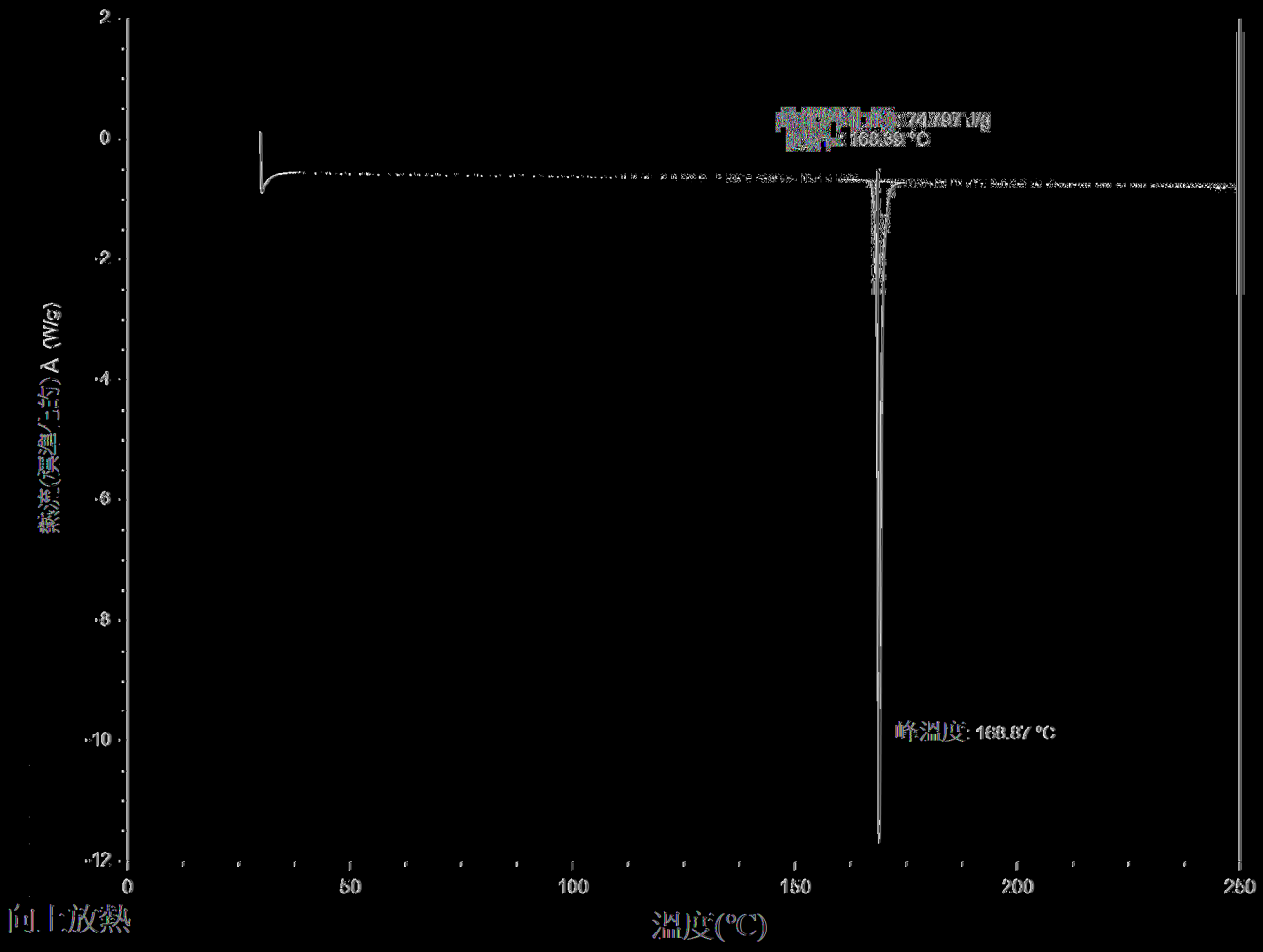



圖2

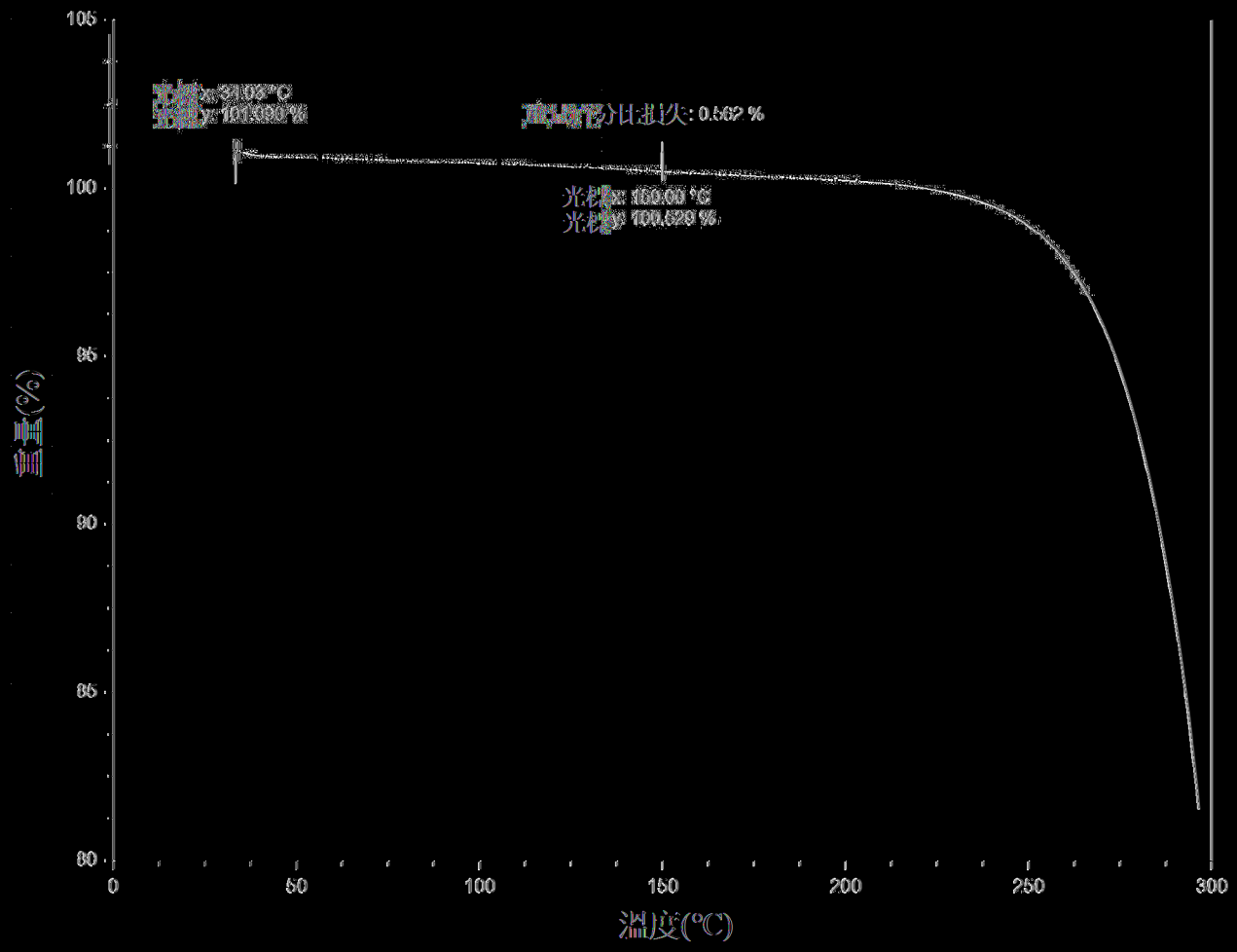
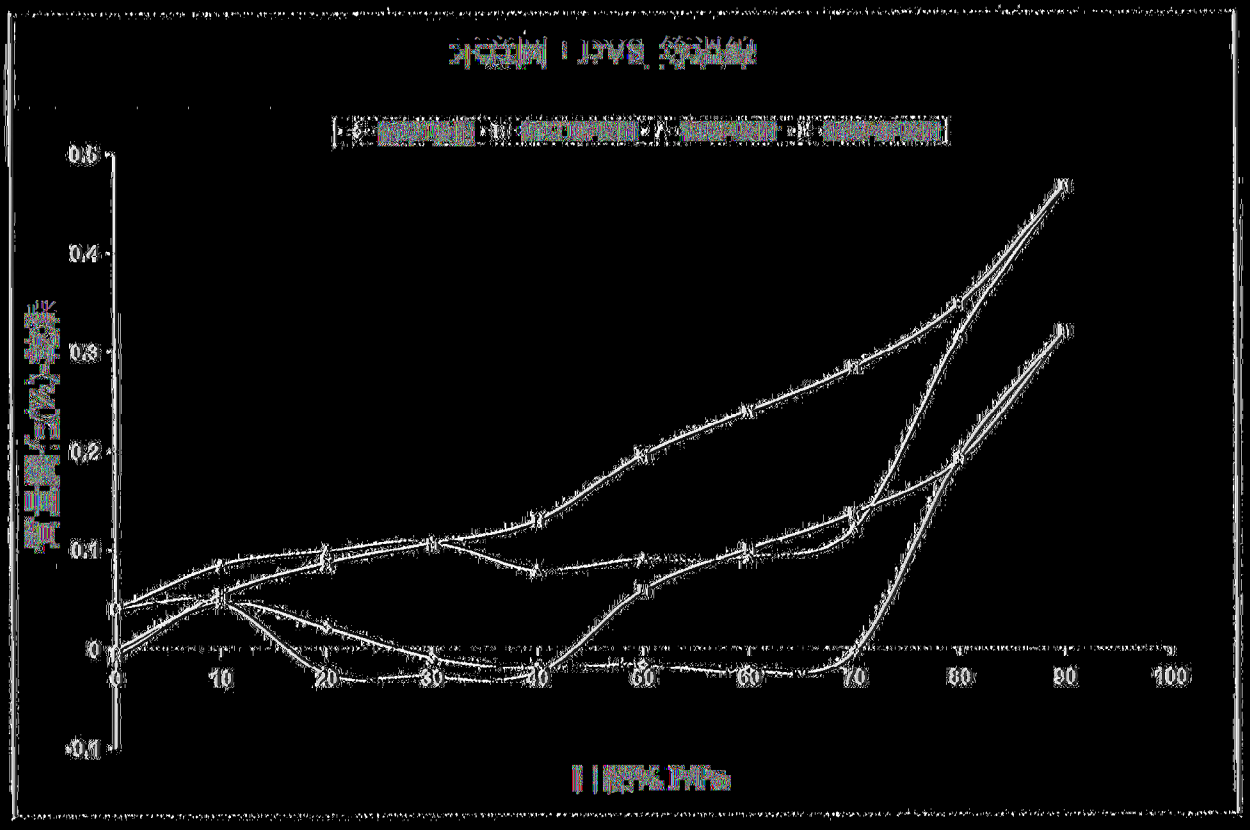
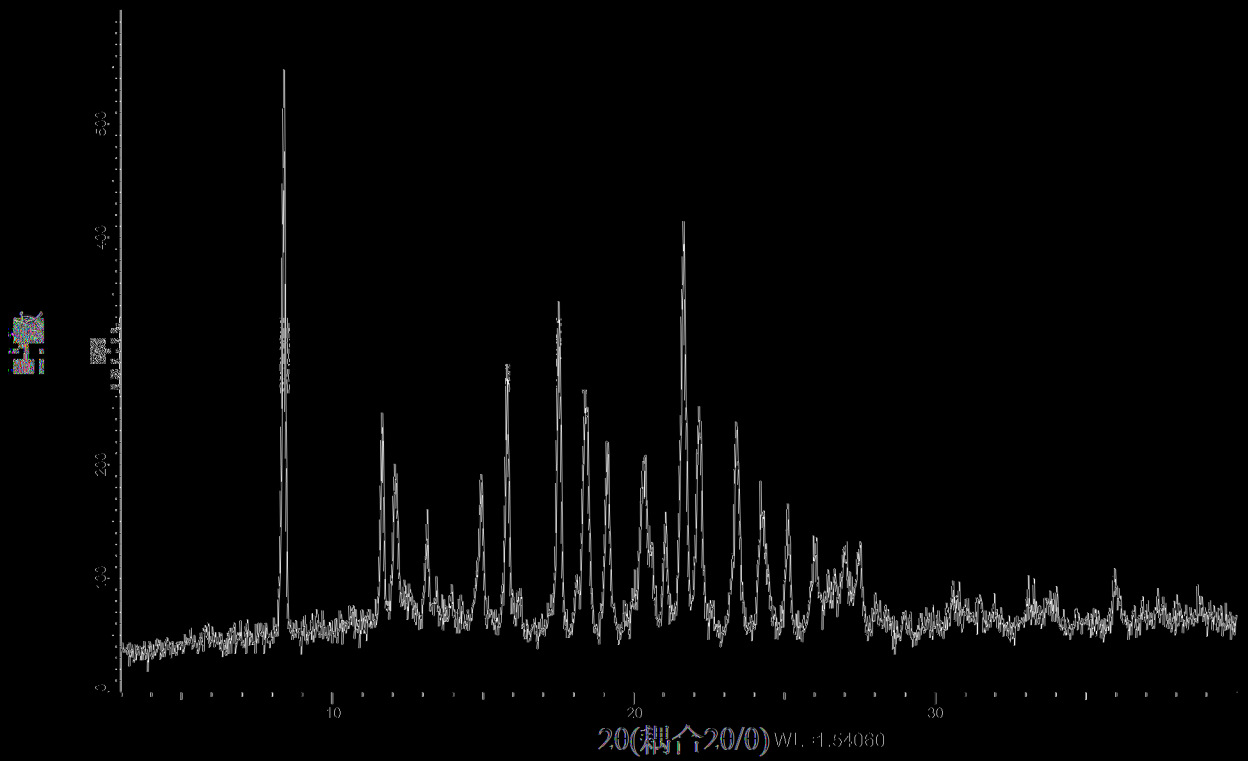

105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
溫度(℃)
重量(%)
起始溫度: 101.930 %
高分解分比起失: 0.562 %
光標x: 150.00 °C
光標y: 100.529 %

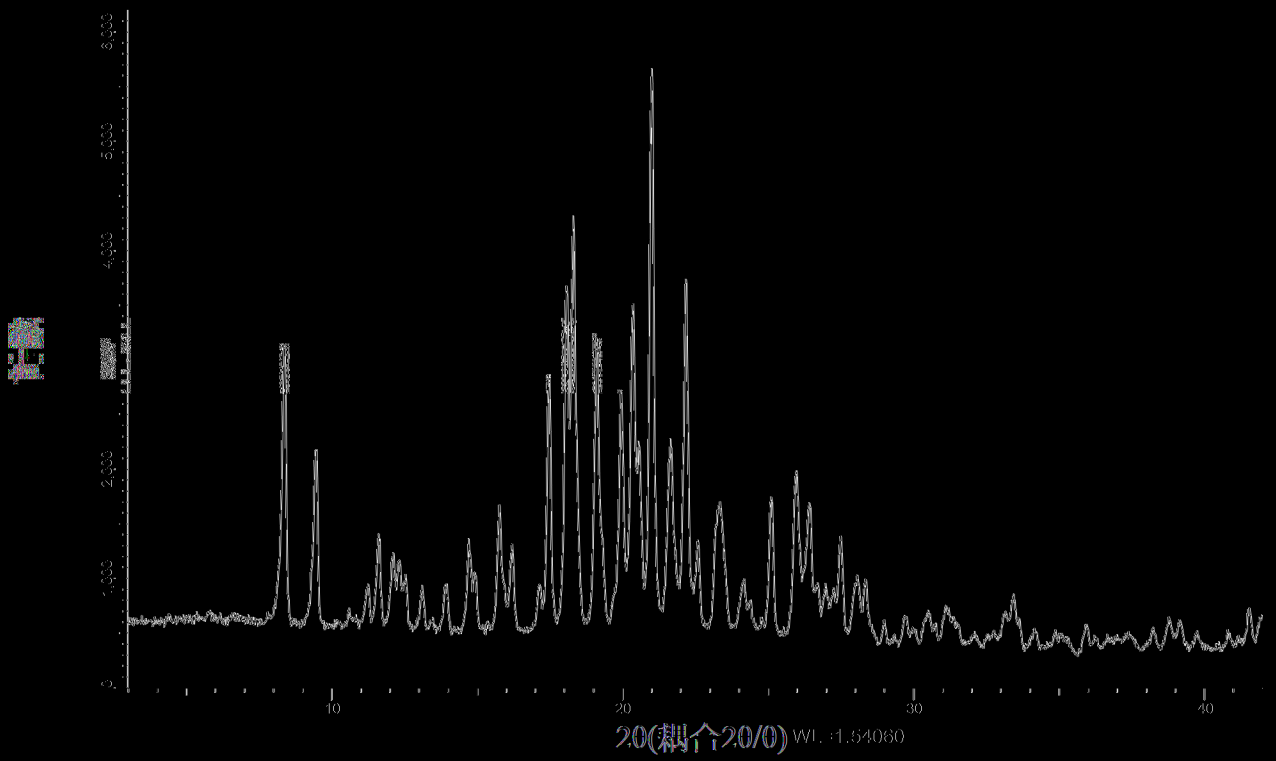
圖3




圖(圖4)




[圖5]




[圖5A]

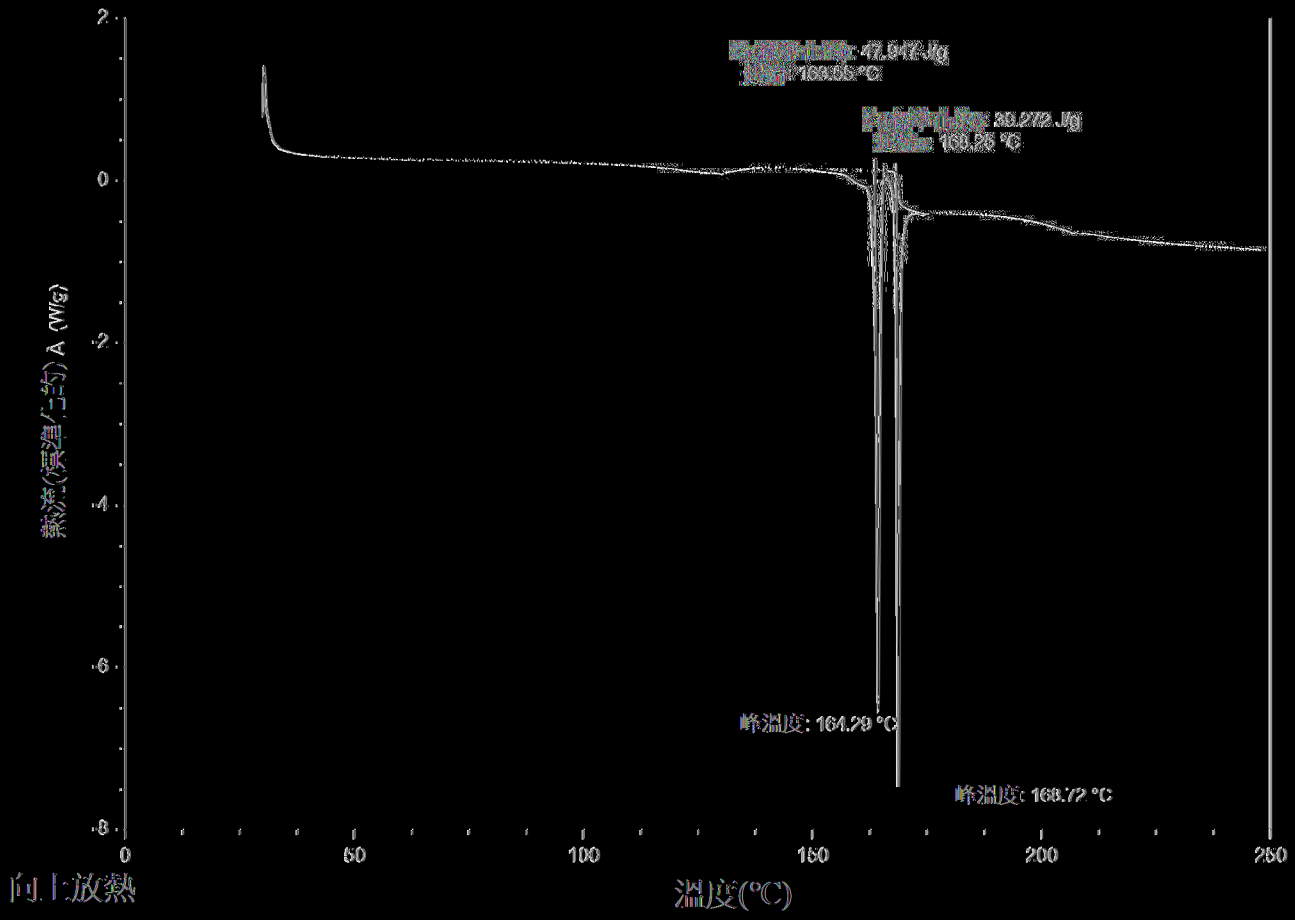



圖6

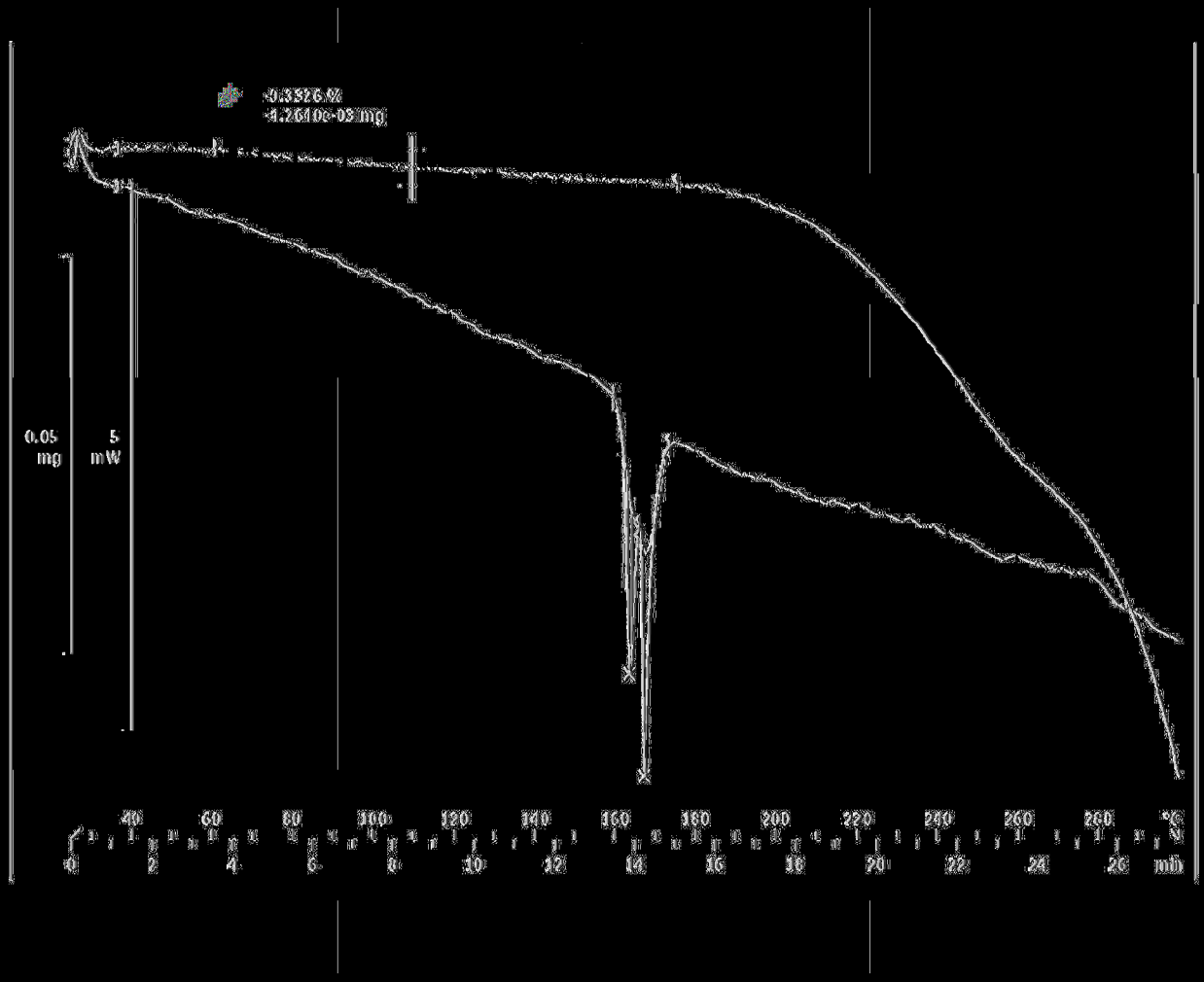
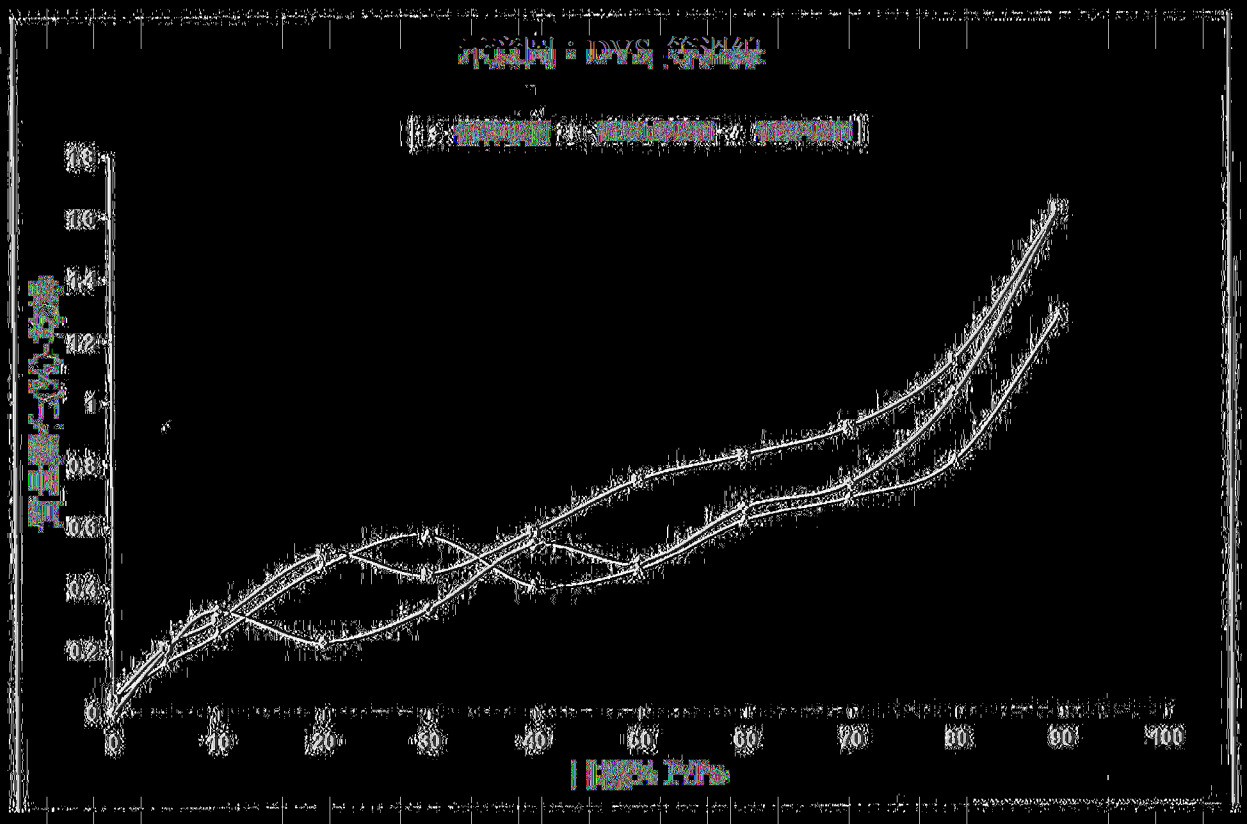
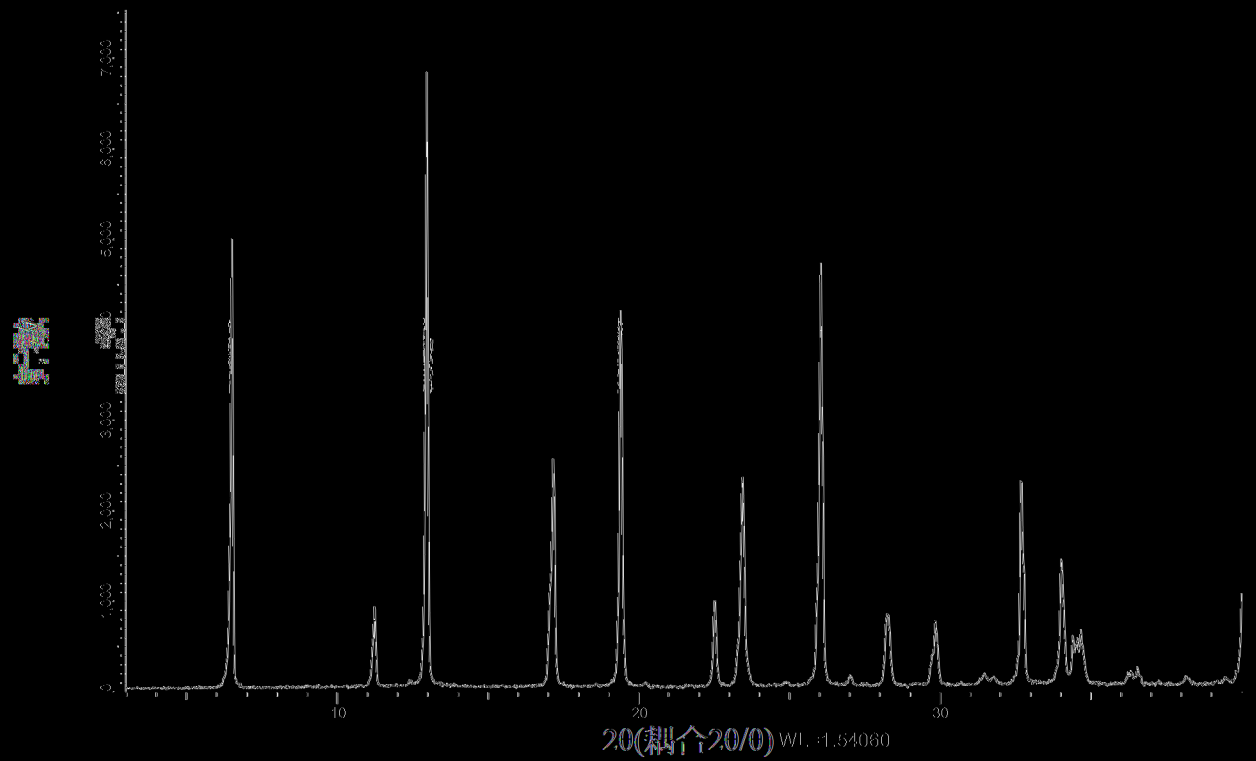

-0.3526 %
-4.2610e-05 mg
0.05
mg
5
mW
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
°C
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
min

图7)




图(图8)


7,000
6,000
5,000
4,000
3,000
2,000
1,000
0
10
20
30
2θ(耦合2θ/θ) WL：1.54060

圖(Fig.9)

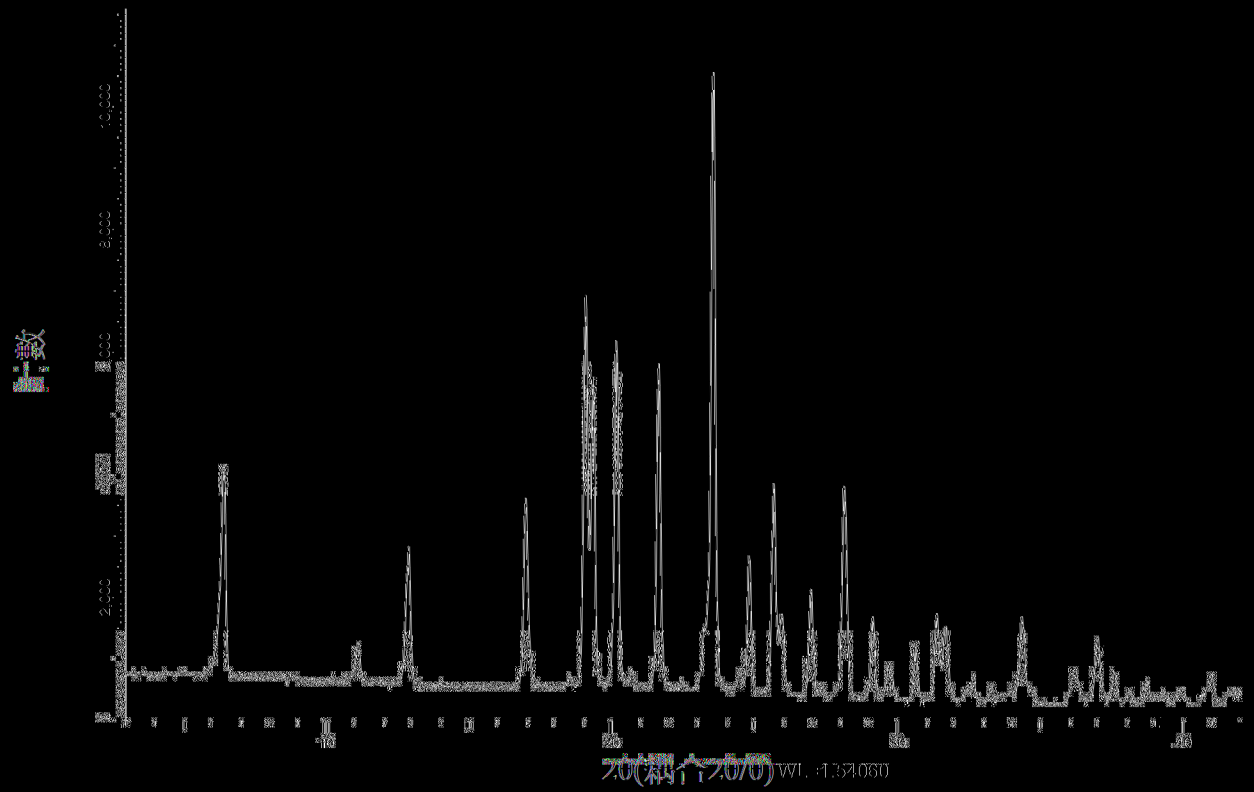



圖9A

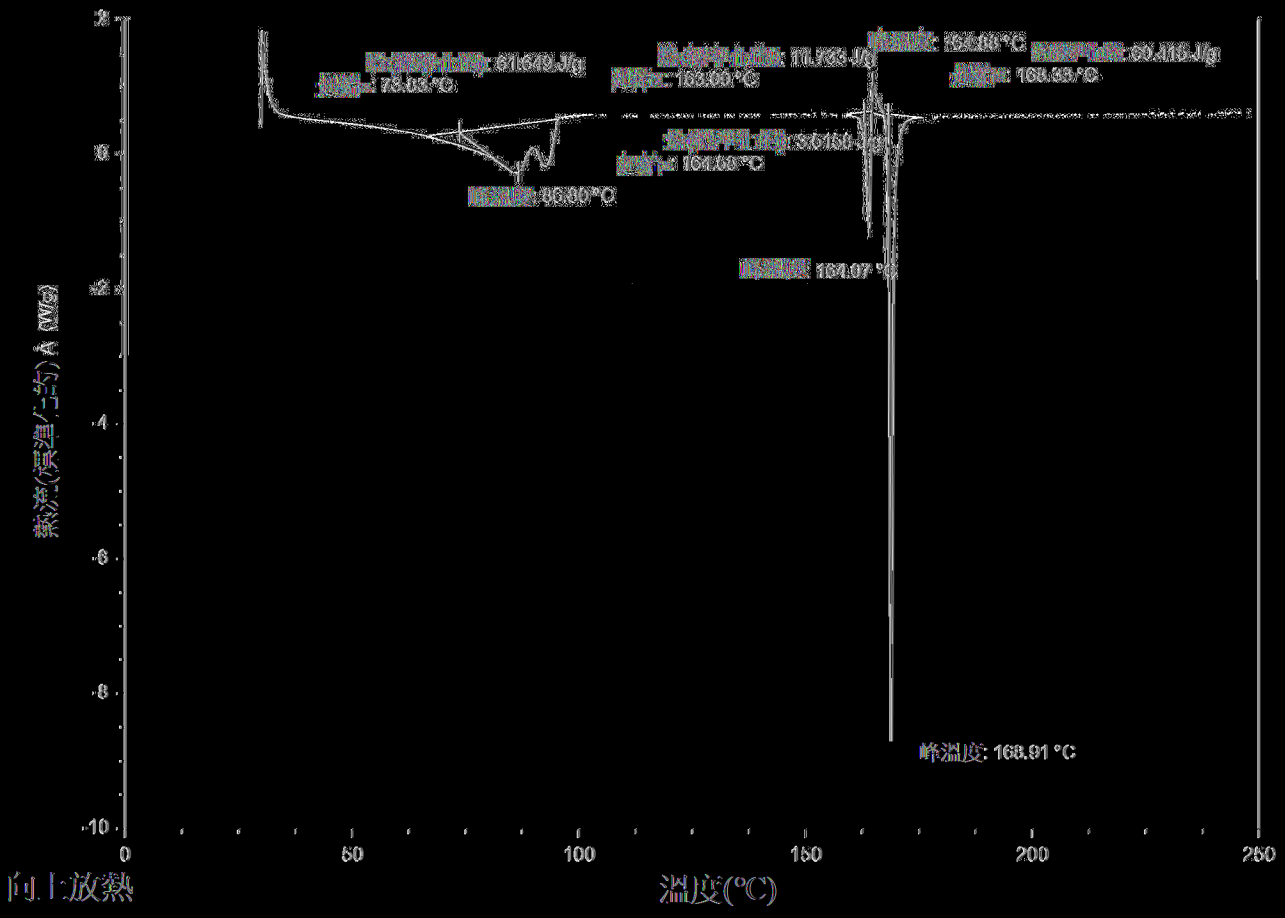



圖10

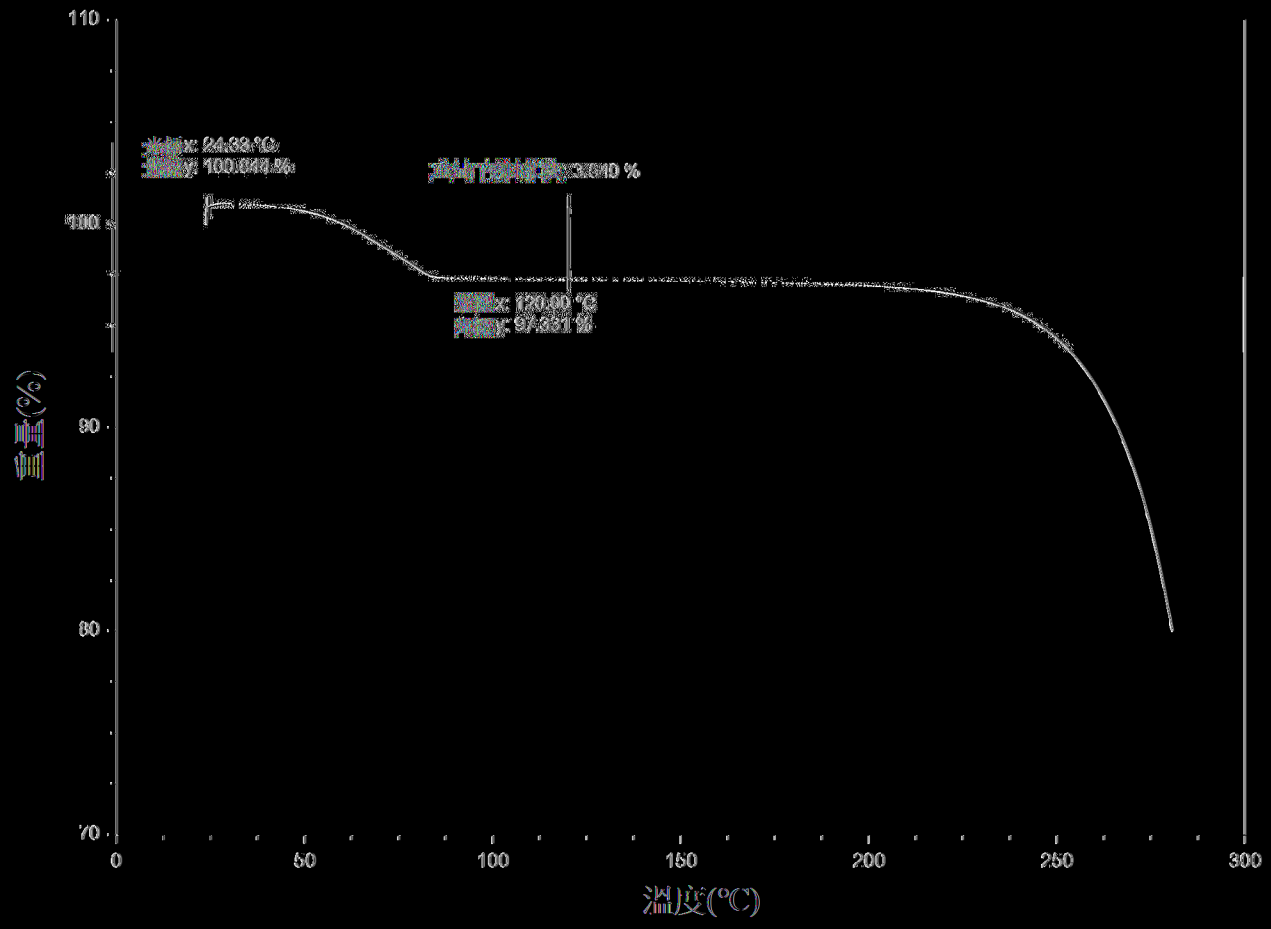

110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300
重量(%)
溫度(°C)
峰值: 24.83 °C
峰值: 100.848 %
峰值: 120.00 °C
峰值: 97.321 %

圖 11

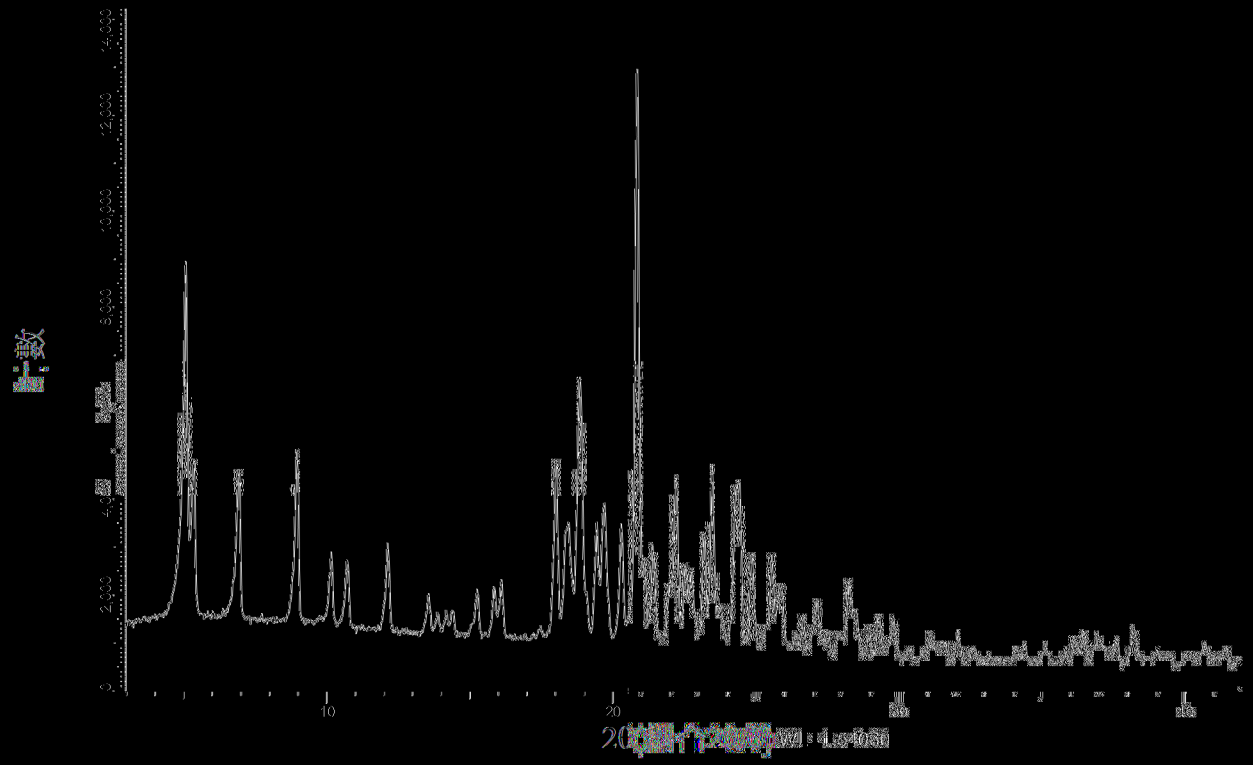



图12

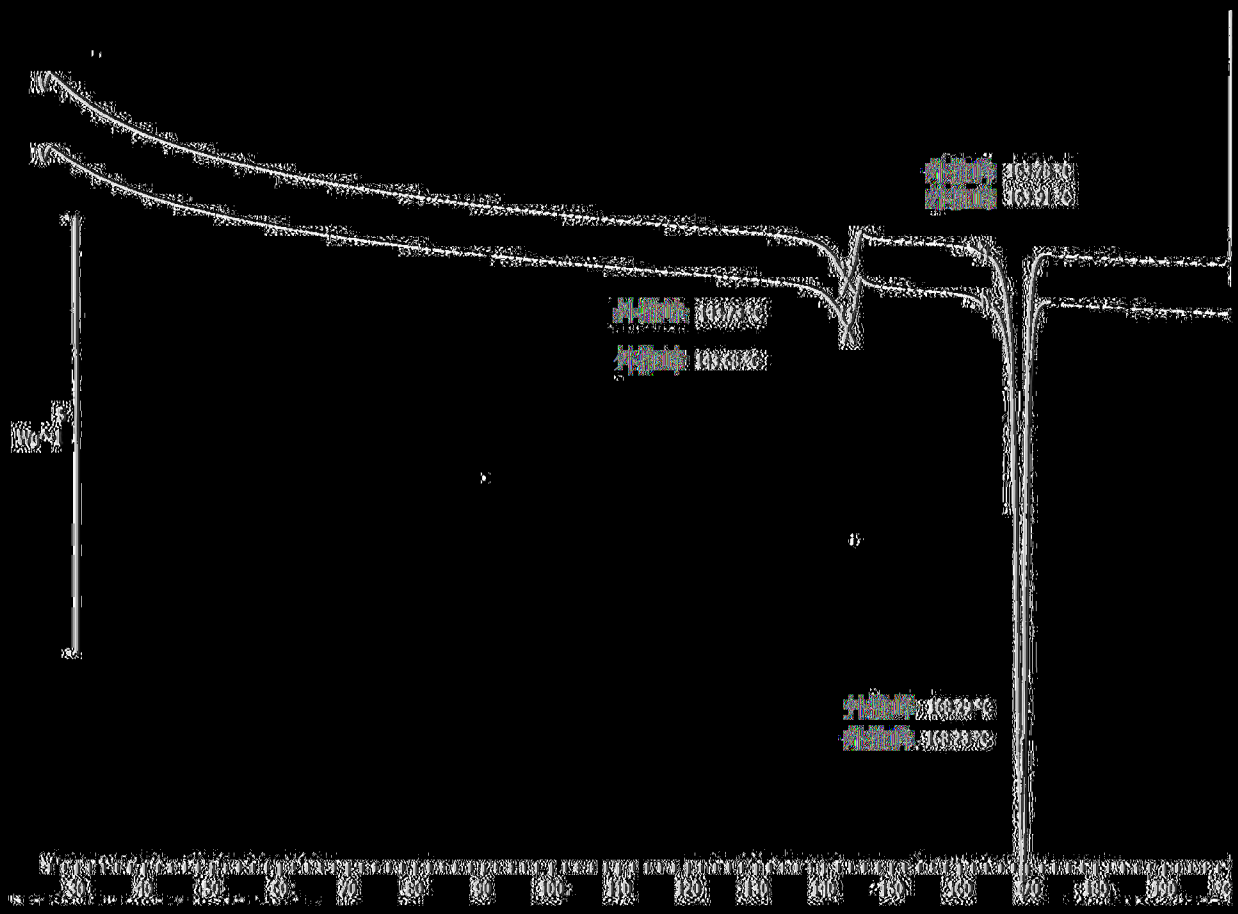


图13

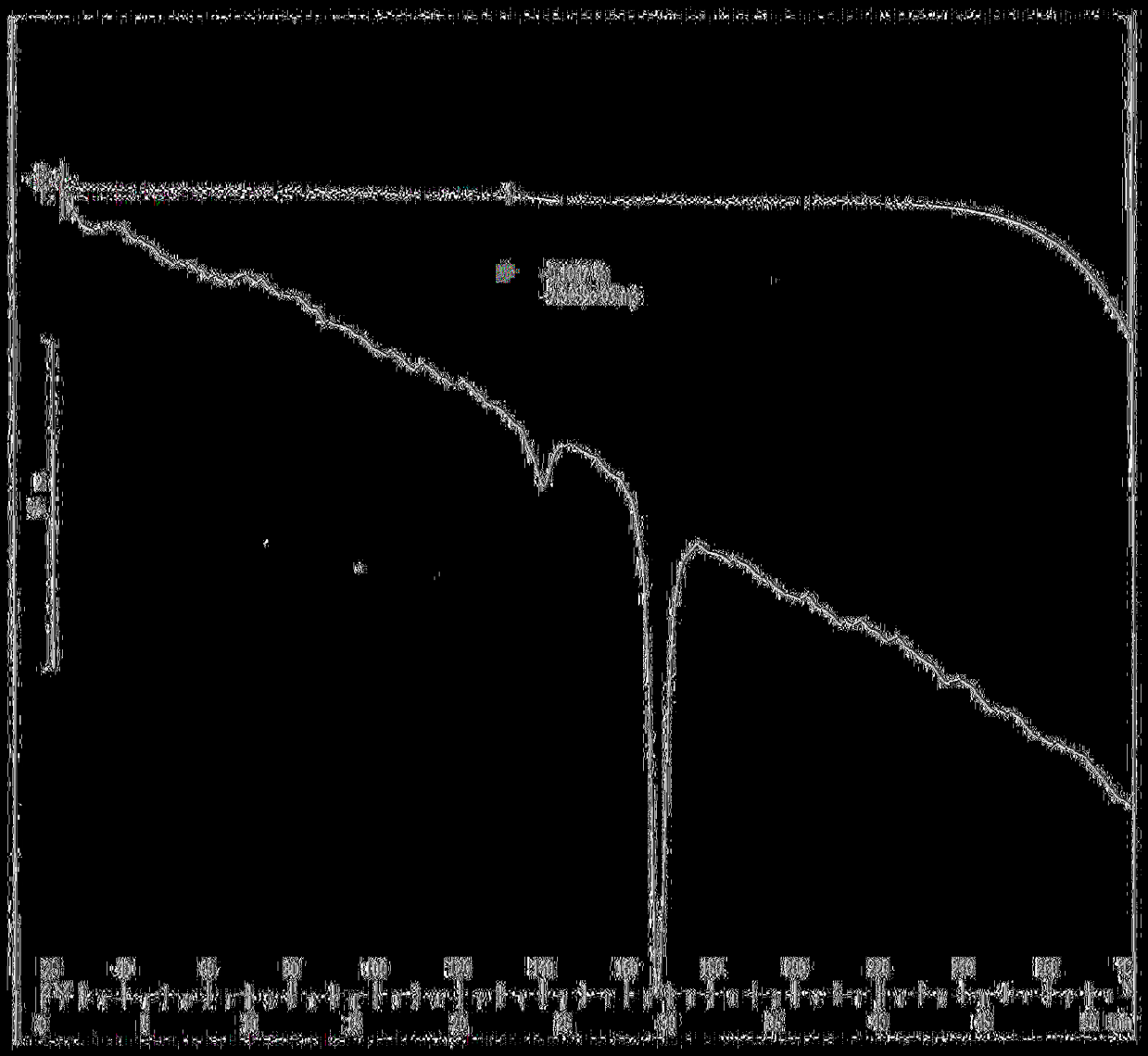


图14

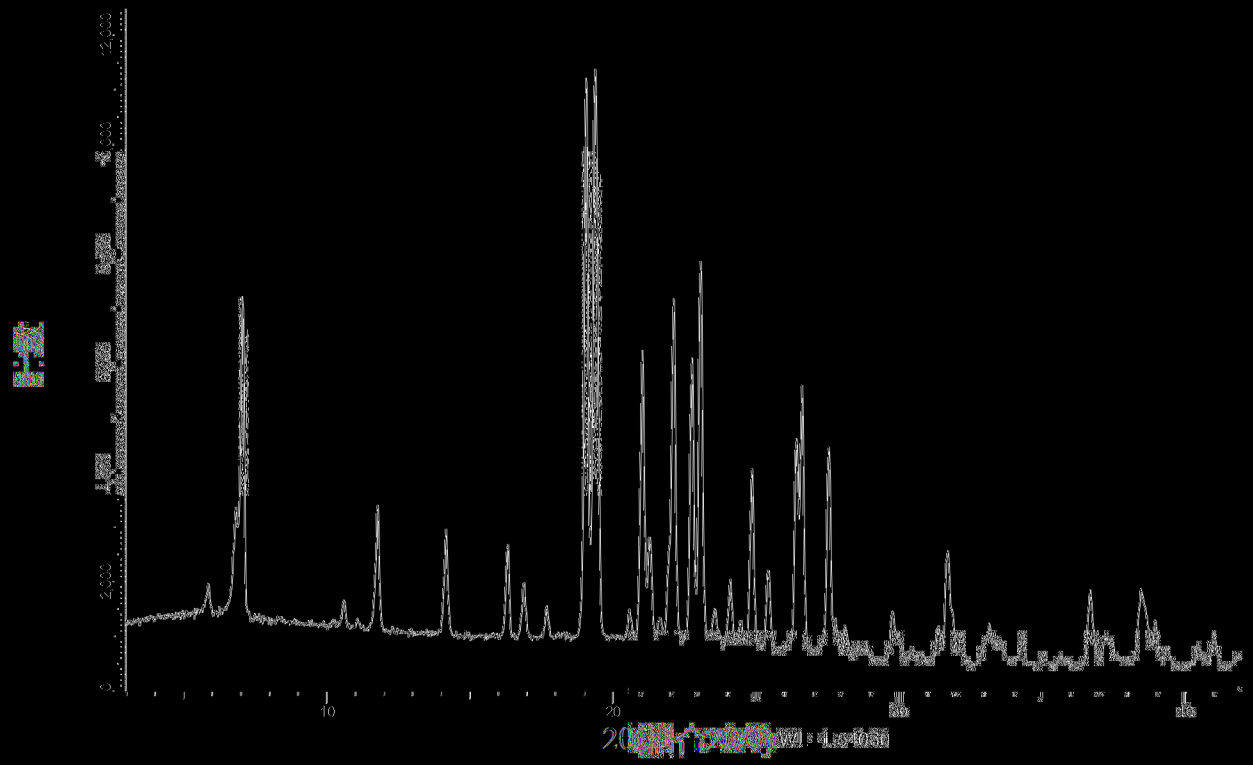



图15

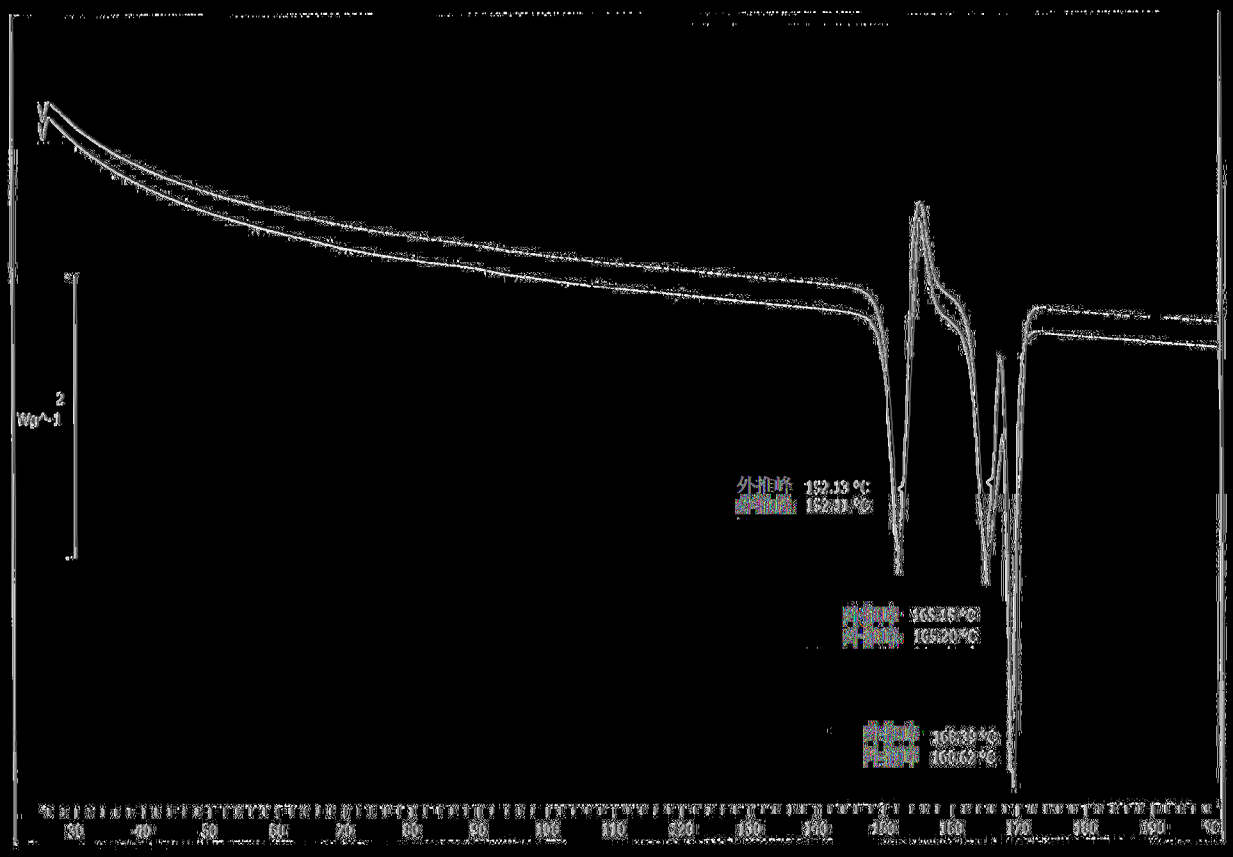
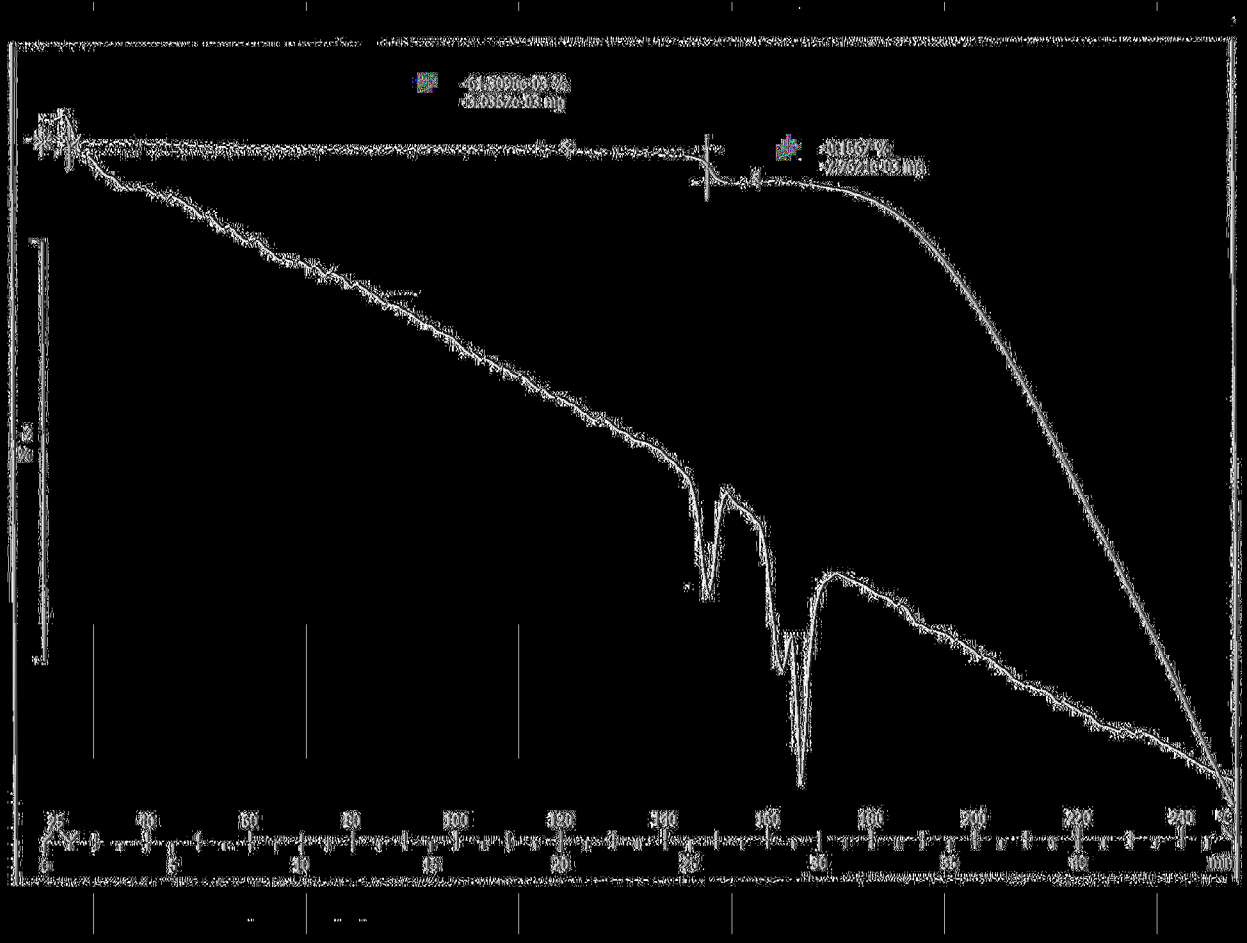
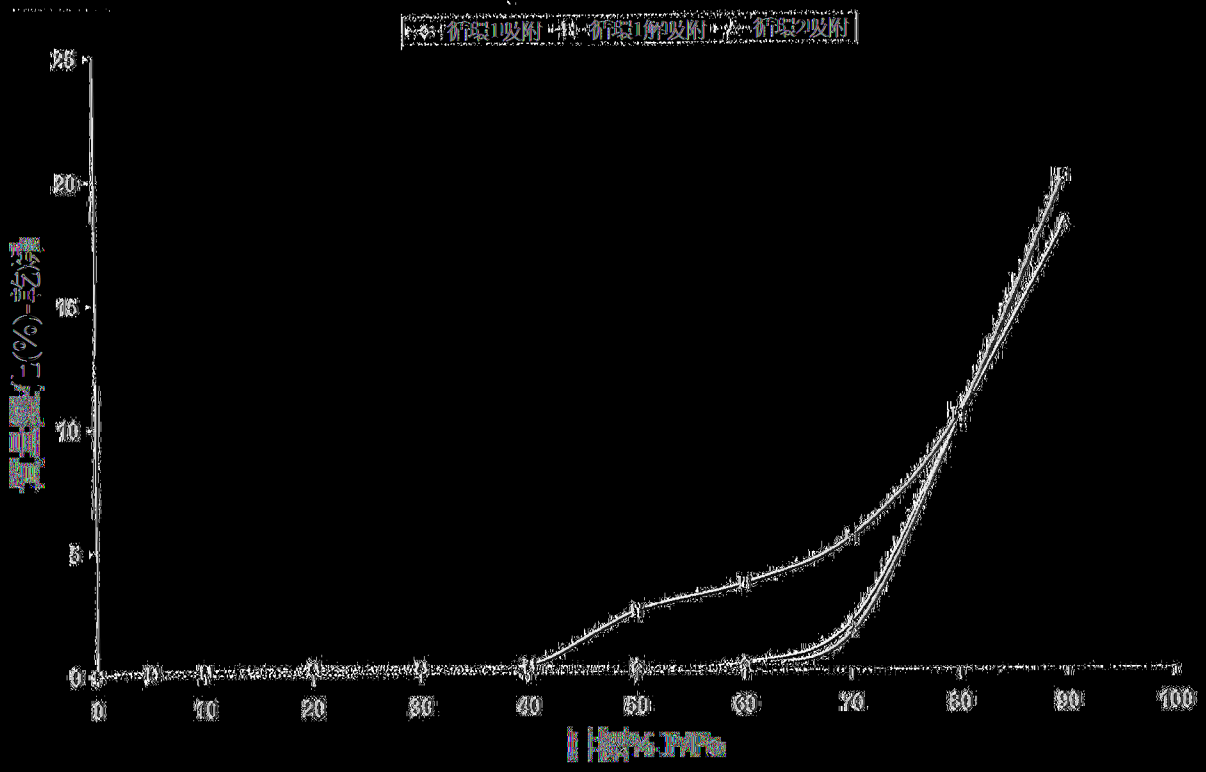

2
W/g^-1
外推峰 152.13 °C
外推峰 165.15°C
外推峰 166.38 °C
峰值峰 166.62 °C
30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 °C

图16

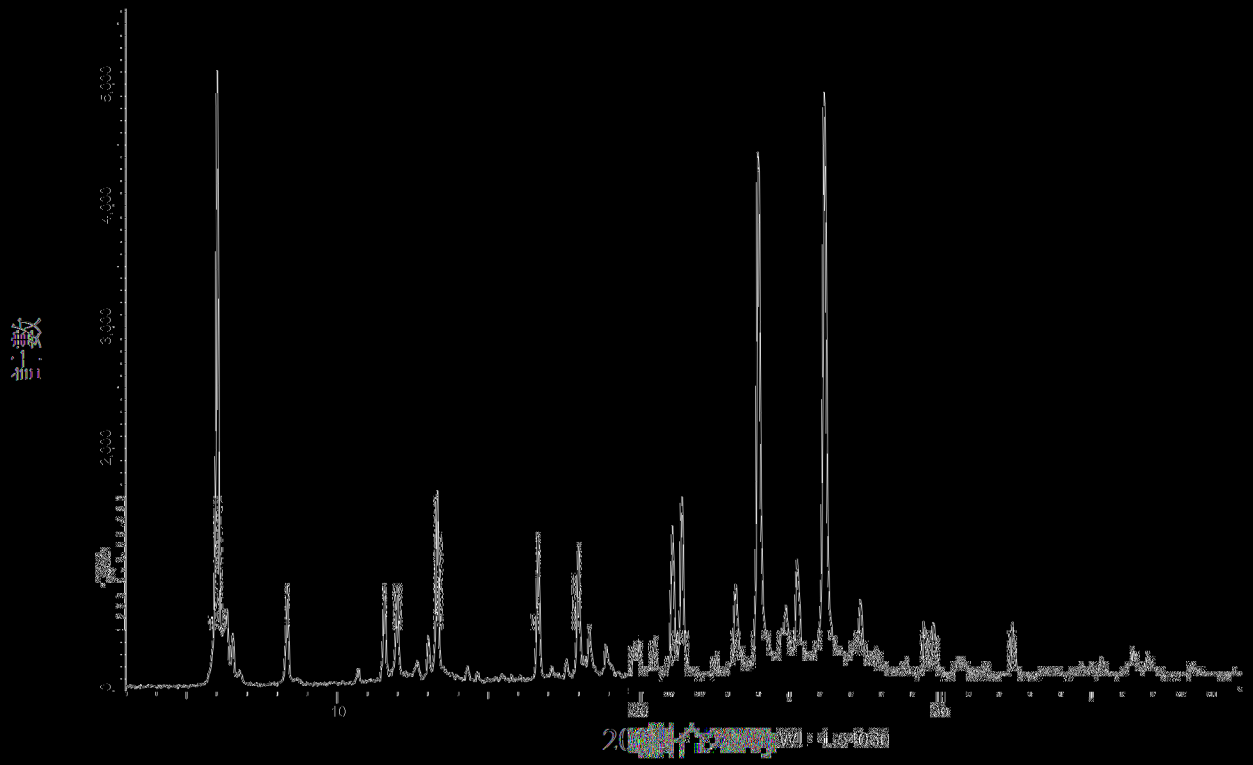


|(圖17)|

# 未建圖：DVS 等溫線




|(圖18)|




[图19]

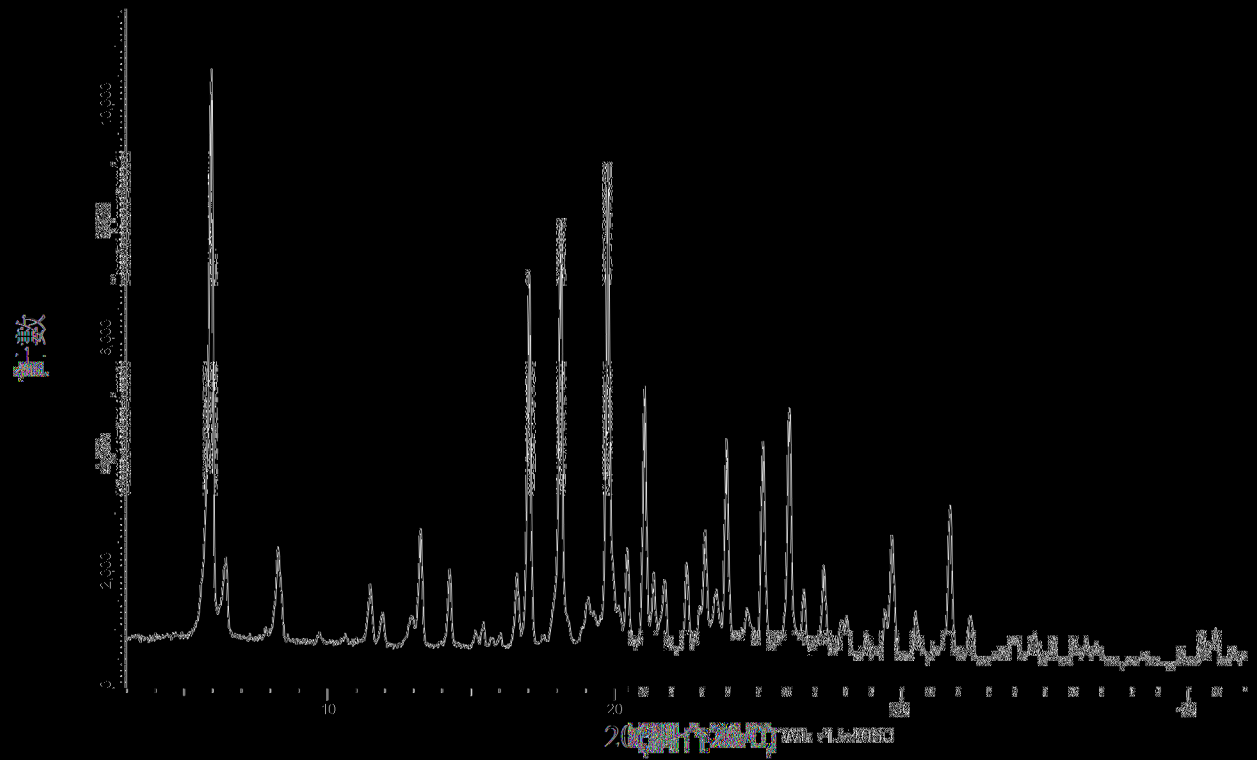



圖19A

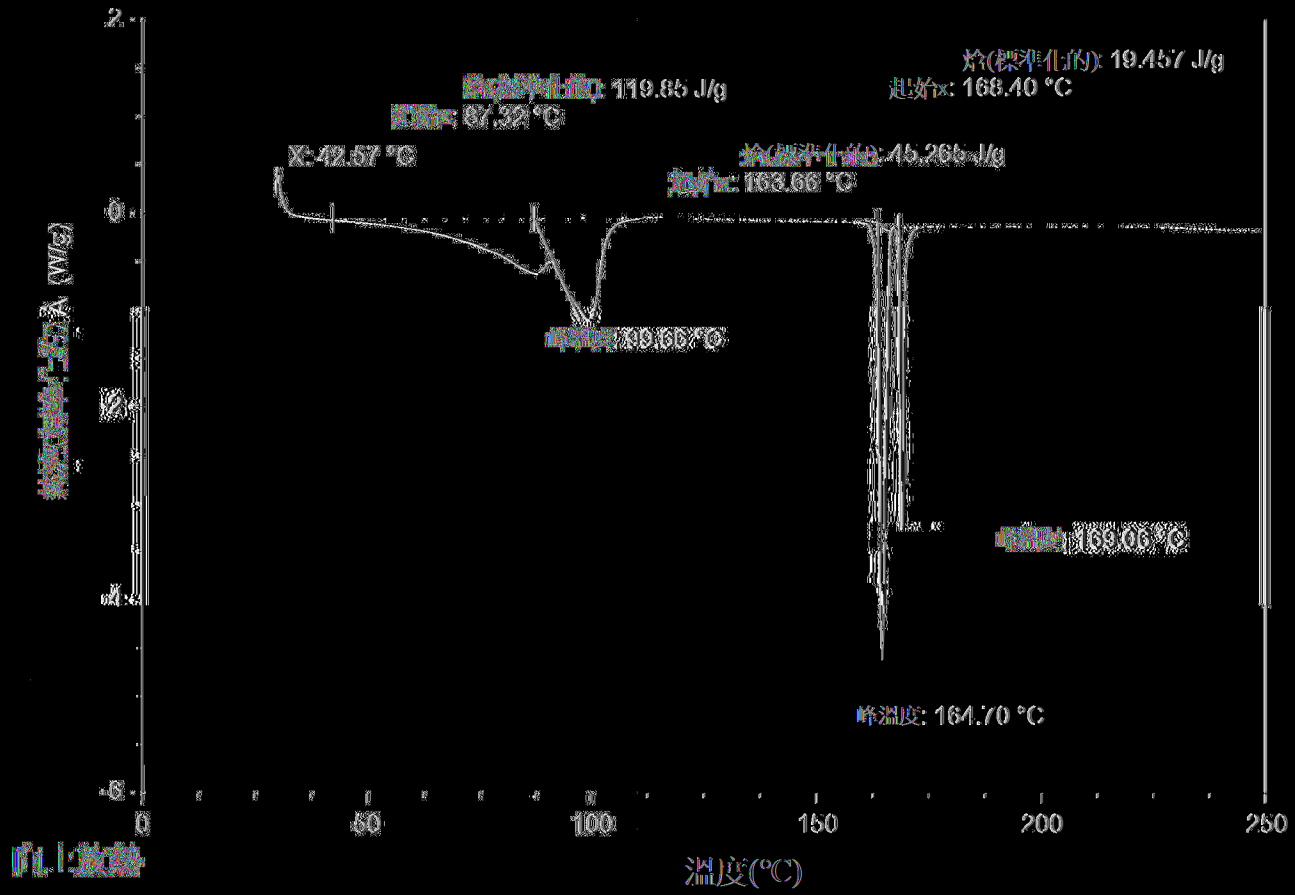

2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
溫度(°C)
熱流 (W/g)
Exo Up
焓(標準化的): 19.457 J/g
起始x: 168.40 °C
峰溫度: 169.06 °C
峰溫度: 164.70 °C

圖1：實驗

[圖20]

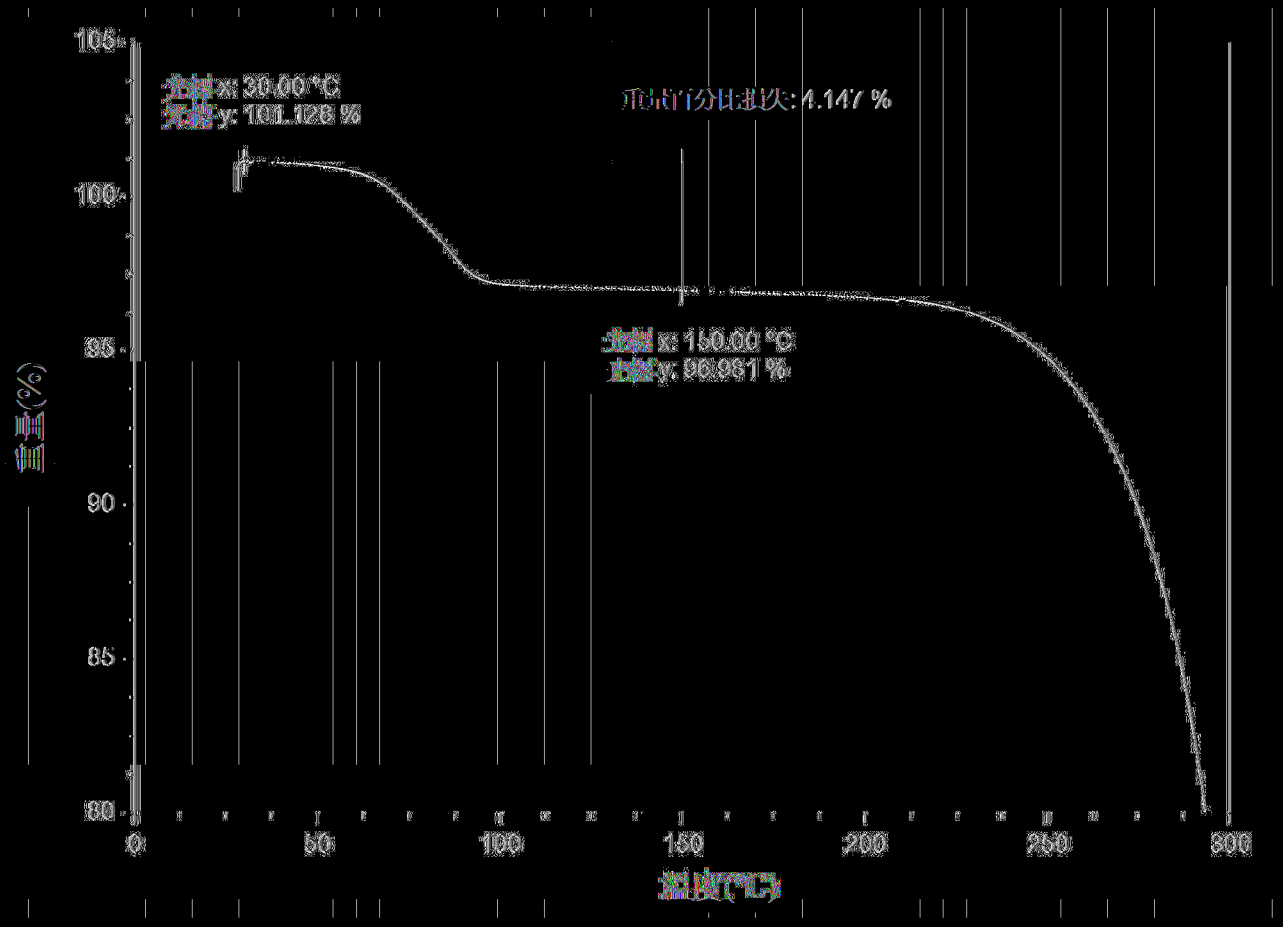

105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
溫度(°C)
重量(%)
起始x: 30.00 °C
起始y: 101.126 %
重量百分比損失: 4.147 %
終點x: 160.00 °C
終點y: 96.981 %

圖21

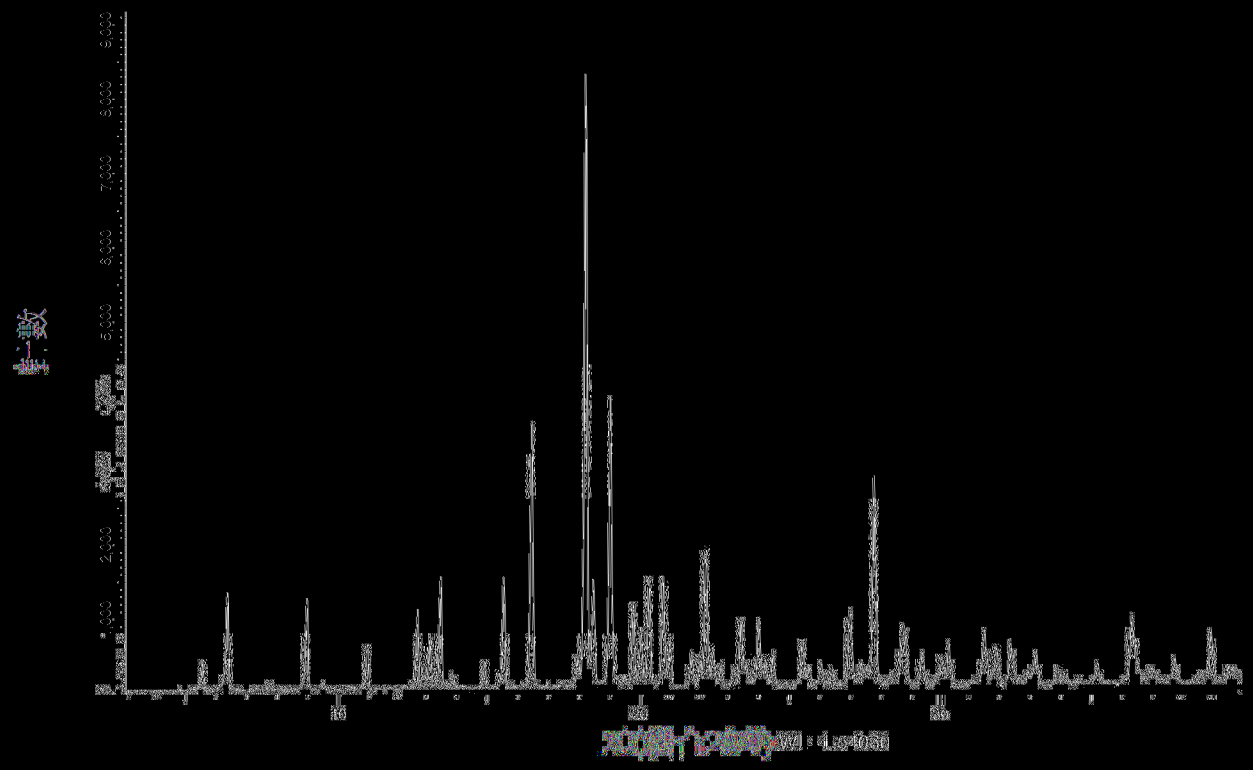


图22

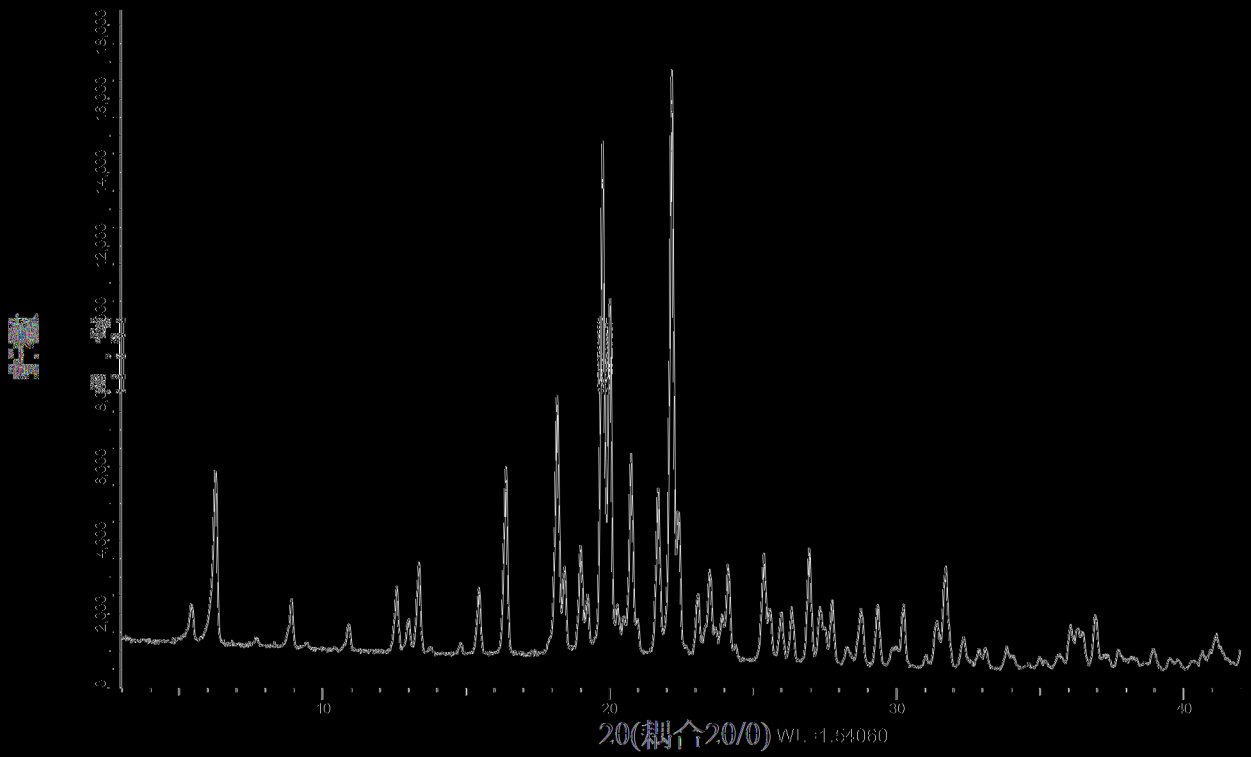

16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

圖22A

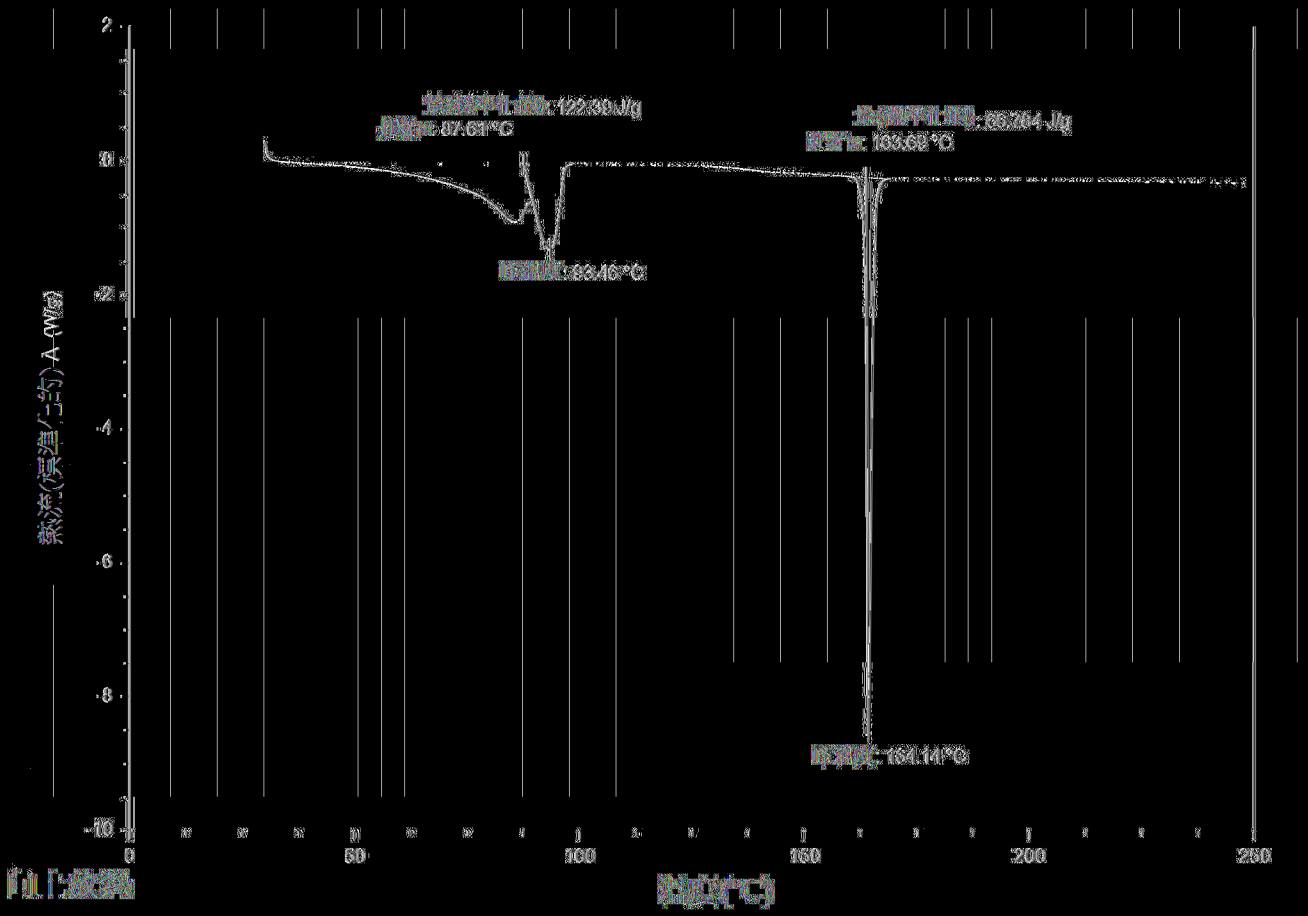
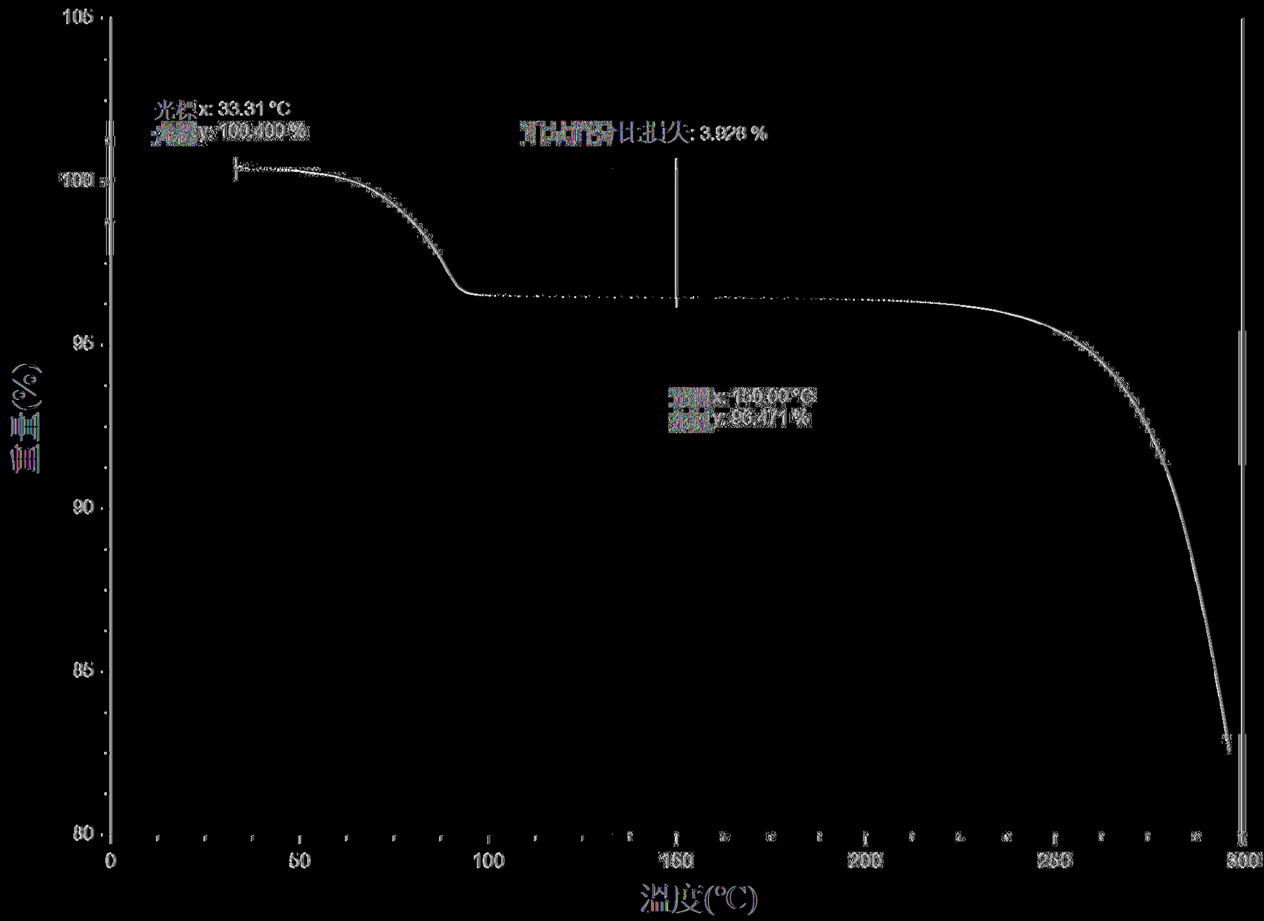
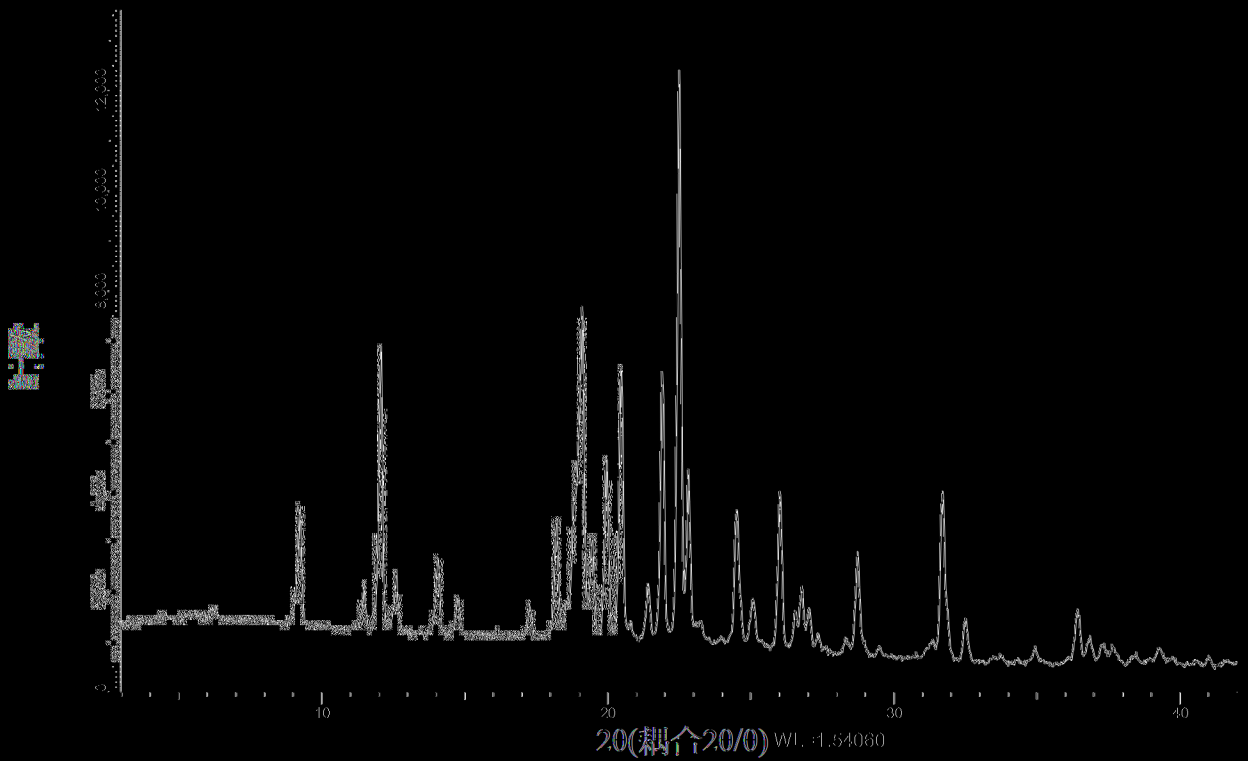



圖23


光標x: 33.31 °C
y: 100.400 %
: 3.928 %
x: 150.00 °C
y: 96.471 %
105
100
95
90
85
80
重量(%)
0
50
100
150
200
250
300
溫度(°C)

【圖24】




[圖25]

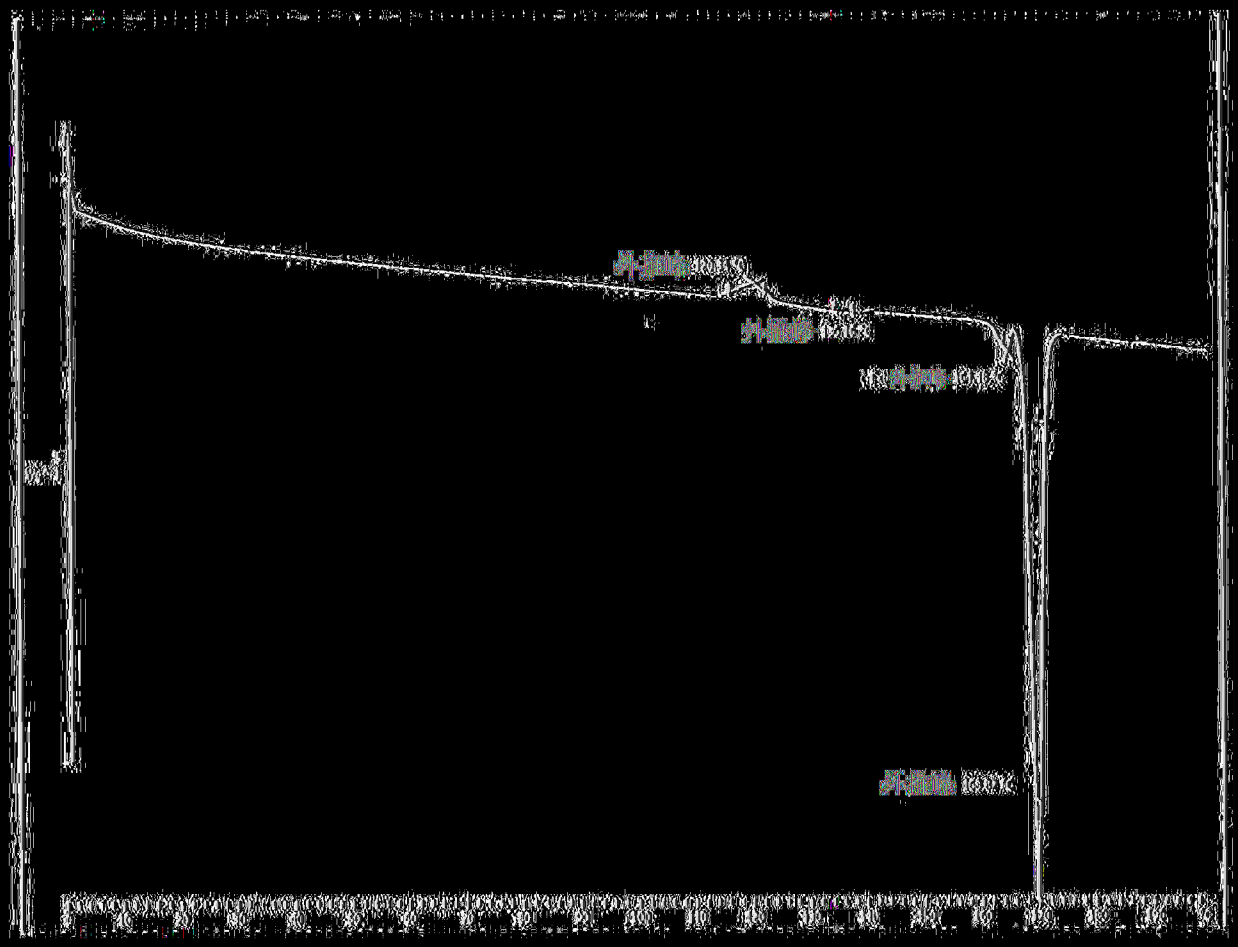


圖 2.6

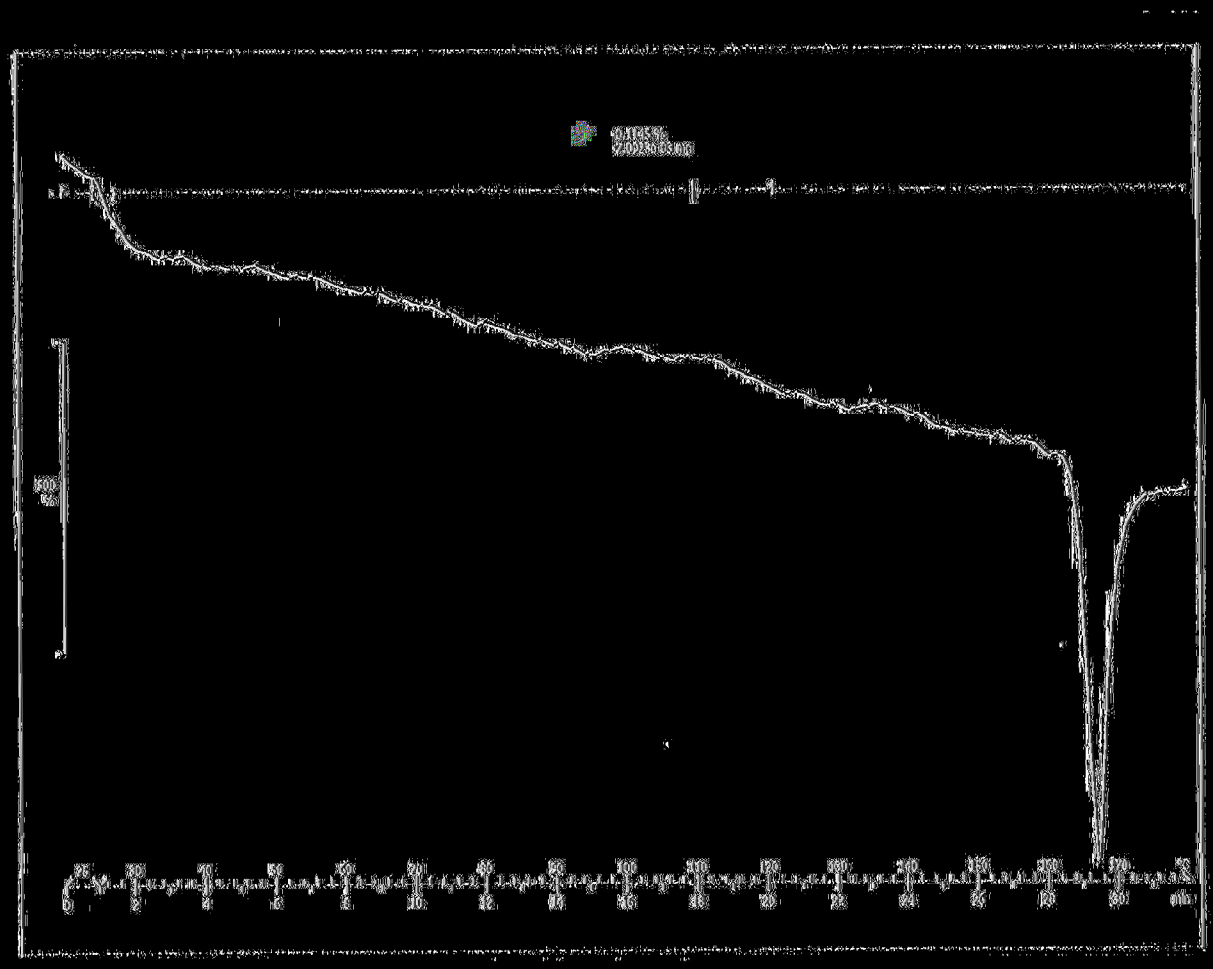
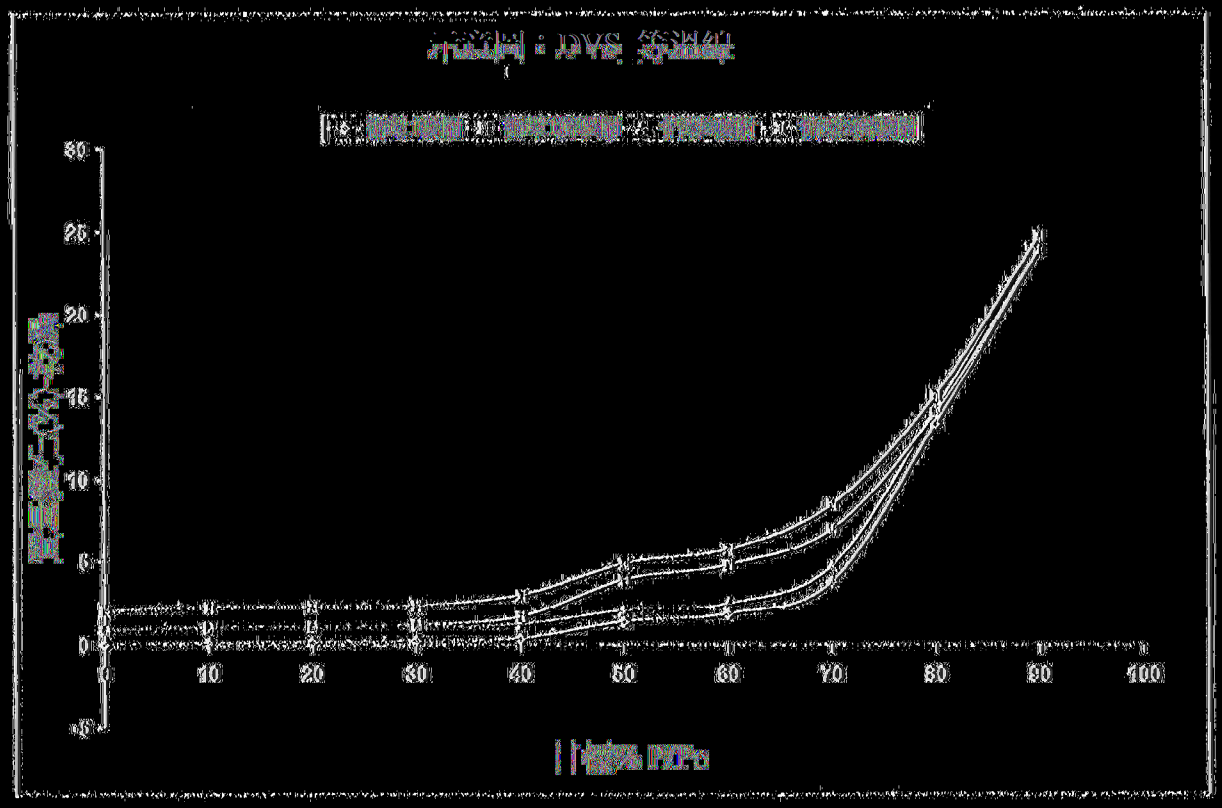


圖 27




圖(圖28)

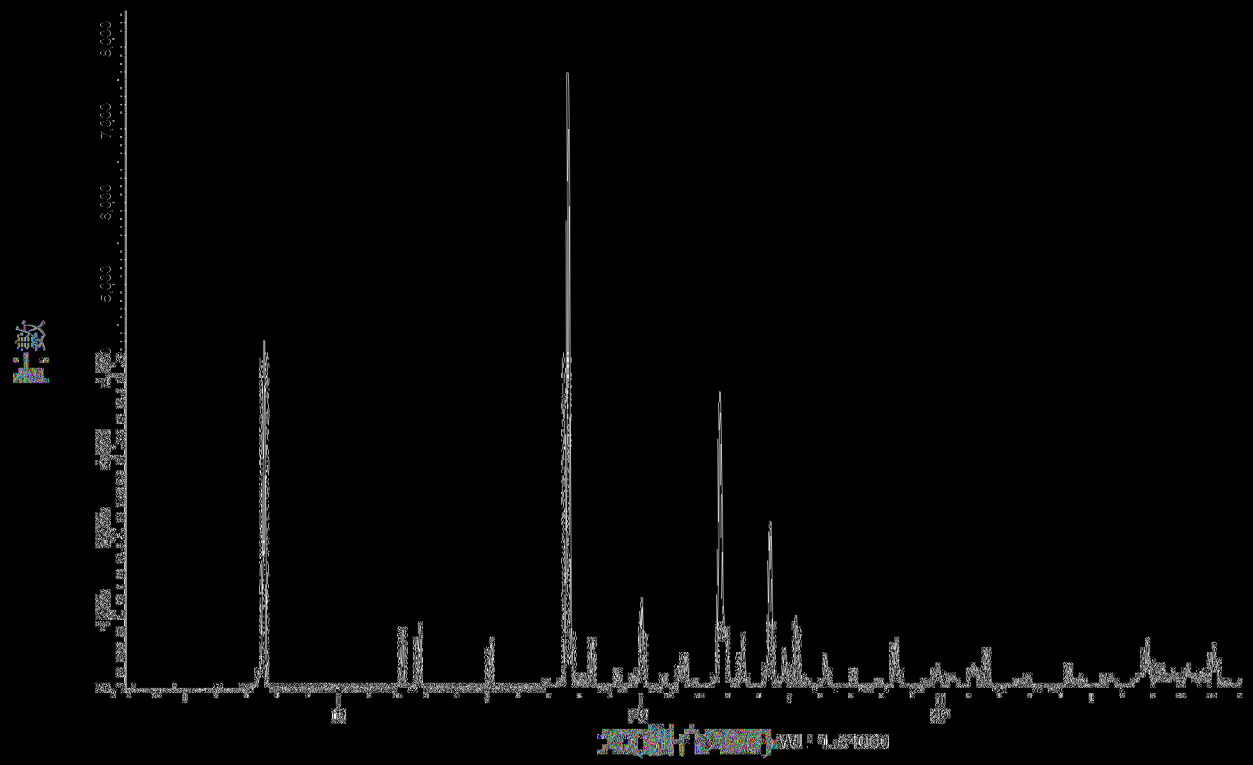
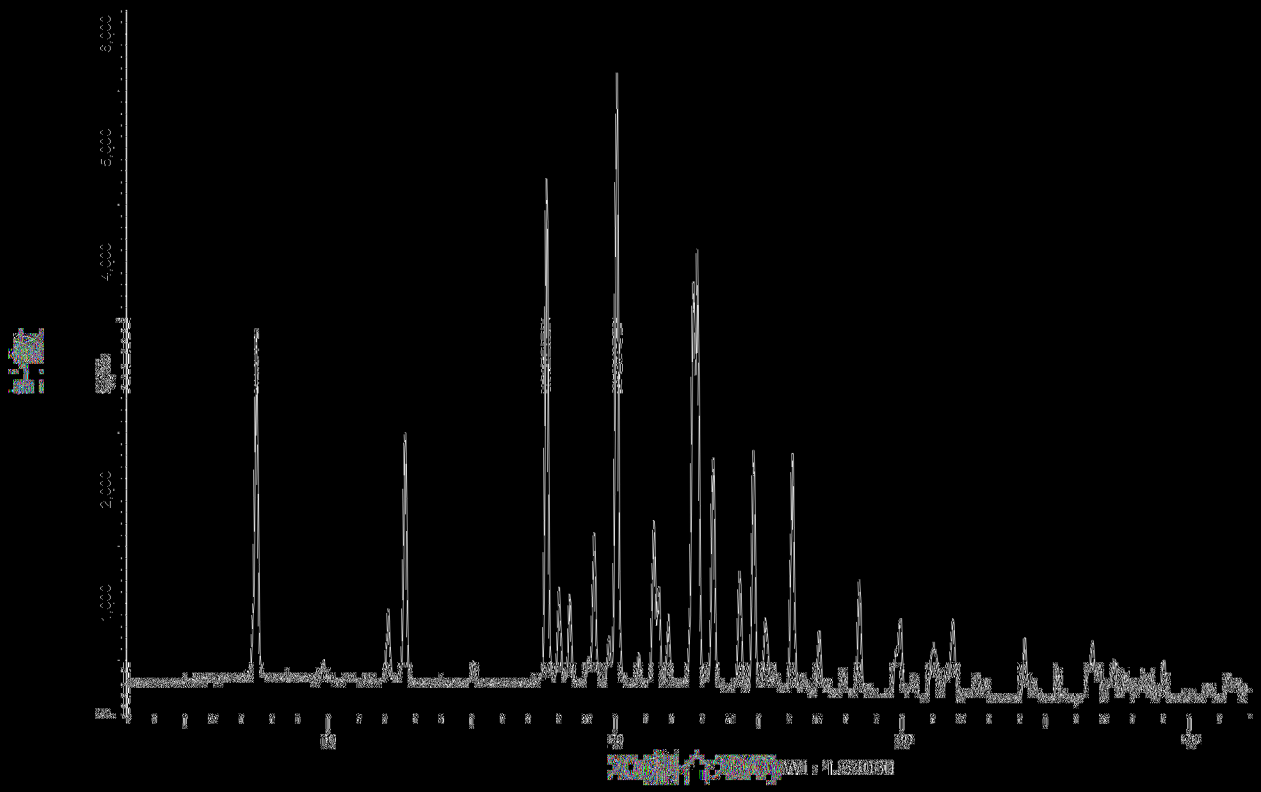
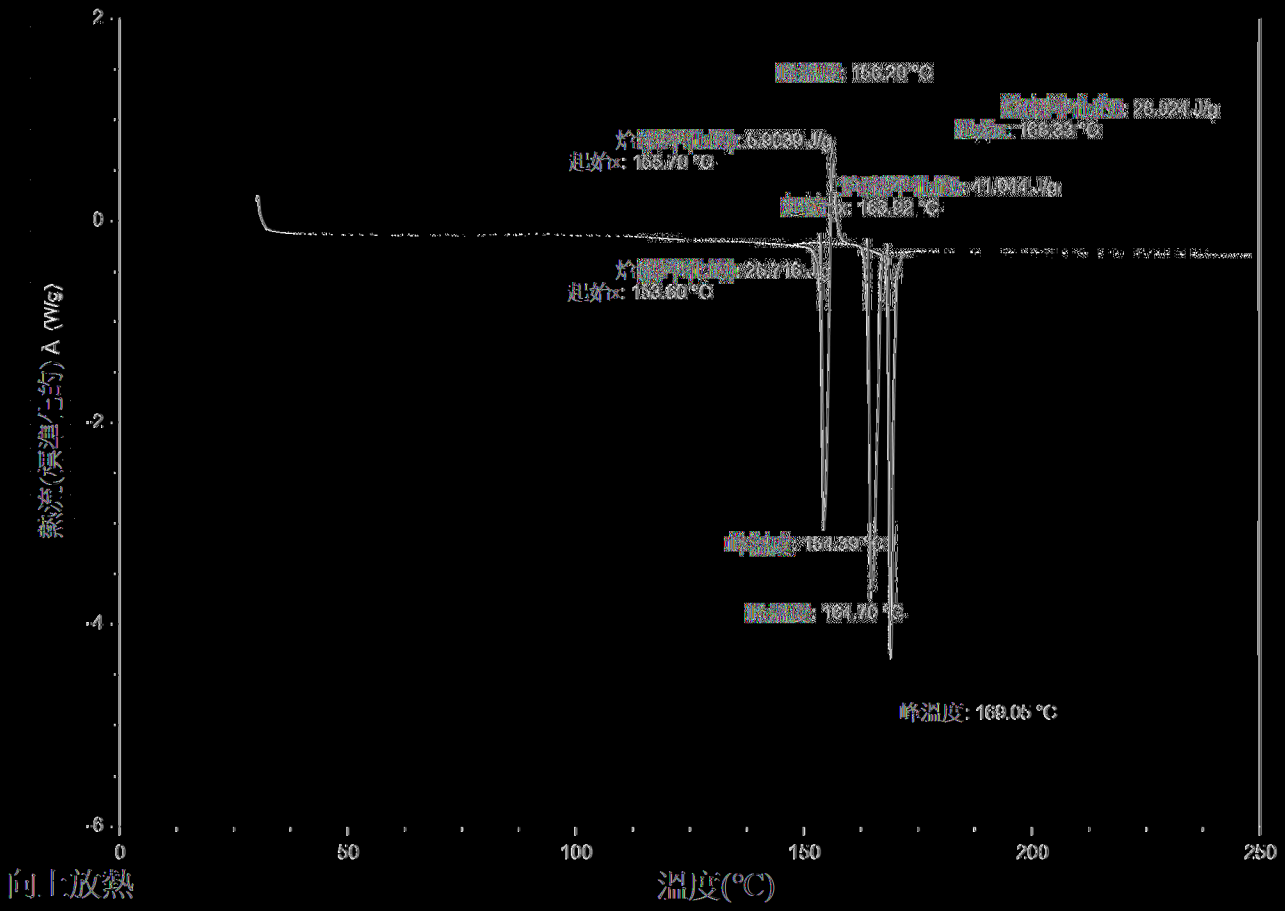



图29




|(|圖29A)|


峰温度: 166.20°C
退始℃: 165.70 °C
峰温度: 169.05 °C
峰温度: 164.39°C
峰温度: 164.20 °C
峰温度: 169.05 °C
热流(毫瓦/毫克) A (W/g)
向上放熱
温度(°C)
2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250

圖(圖30)

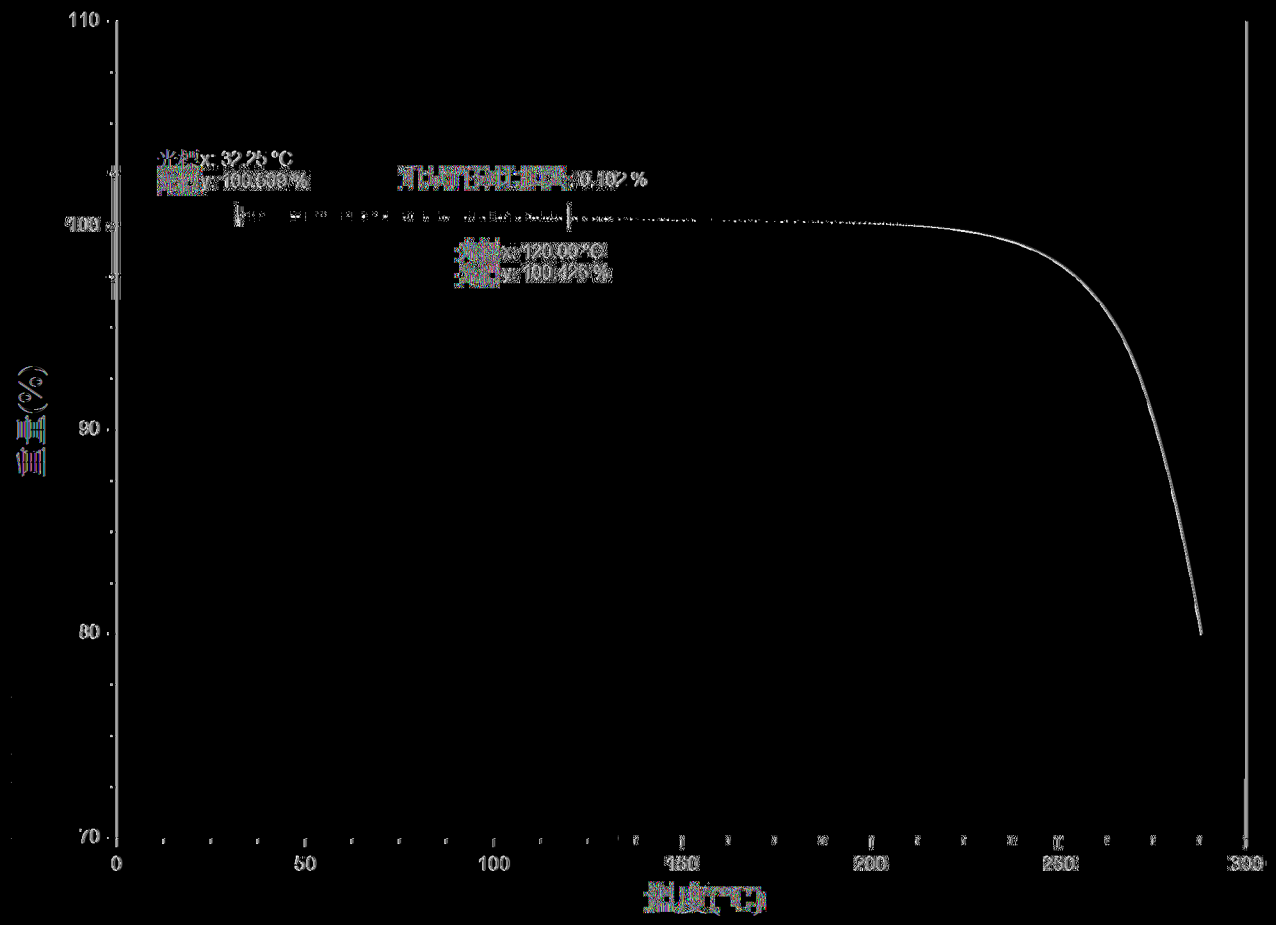



圖31

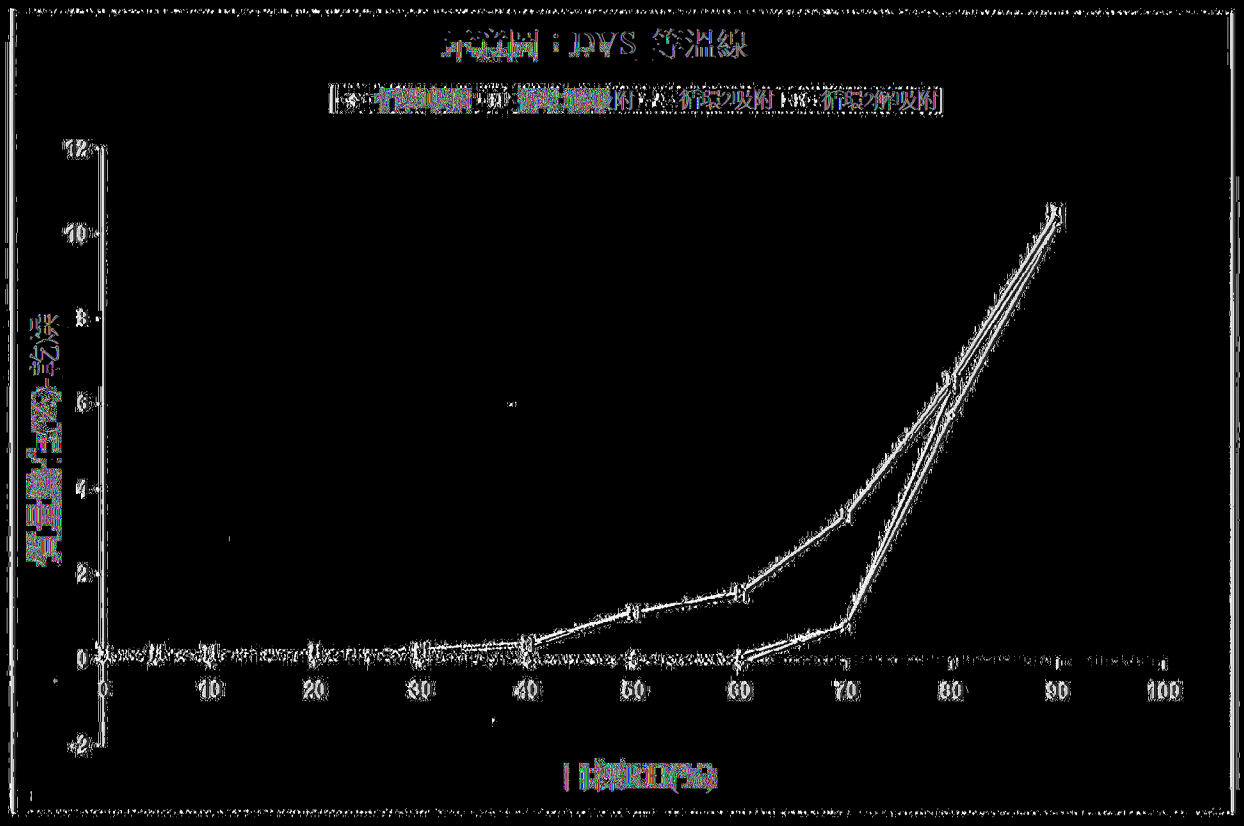
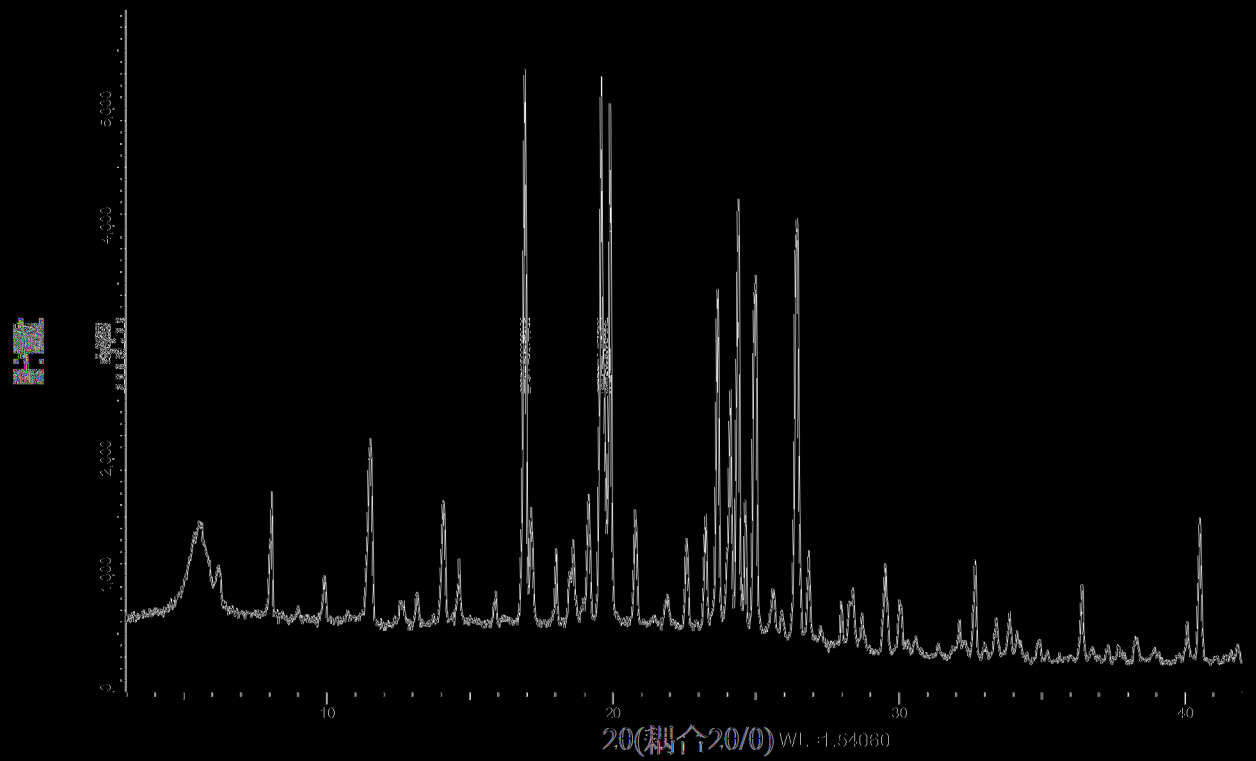

DVS 等温線
吸着時間 吸着量 脱着量
吸着量 [%]
12
10
8
6
4
2
0
-2
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

圖32




[圖33]

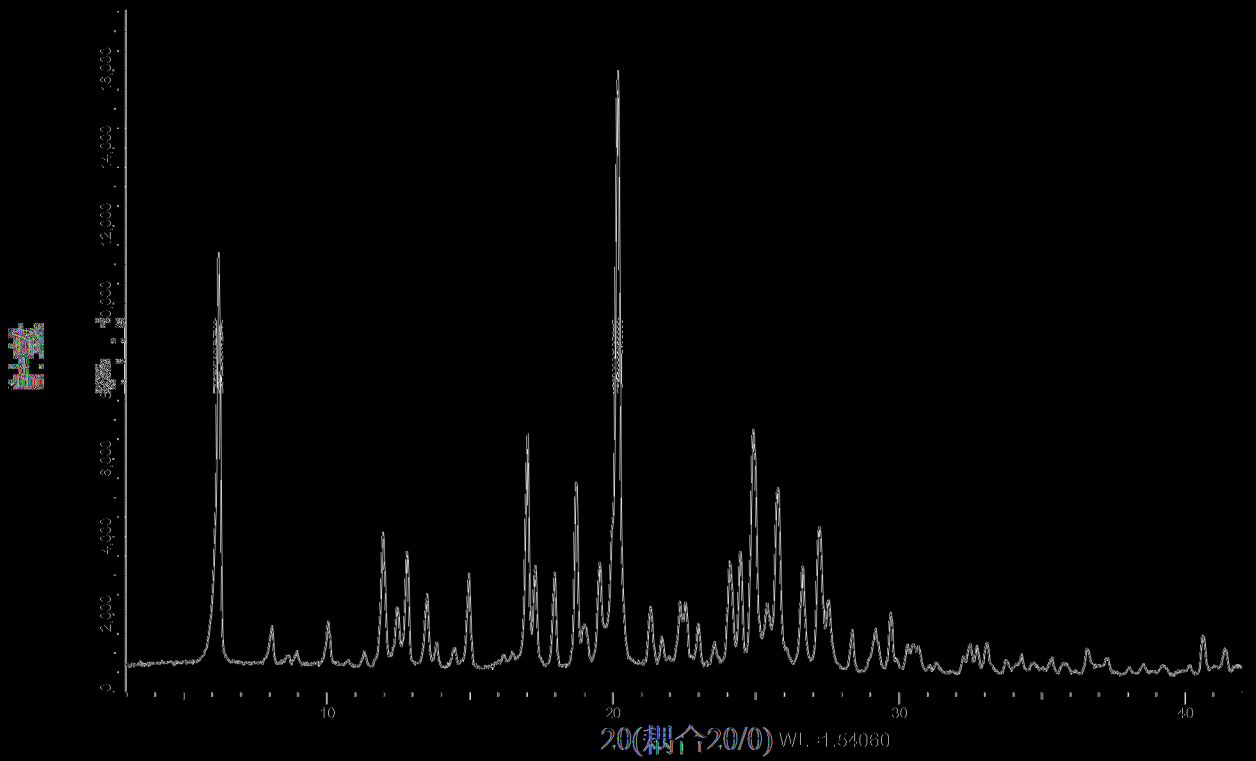



圖34

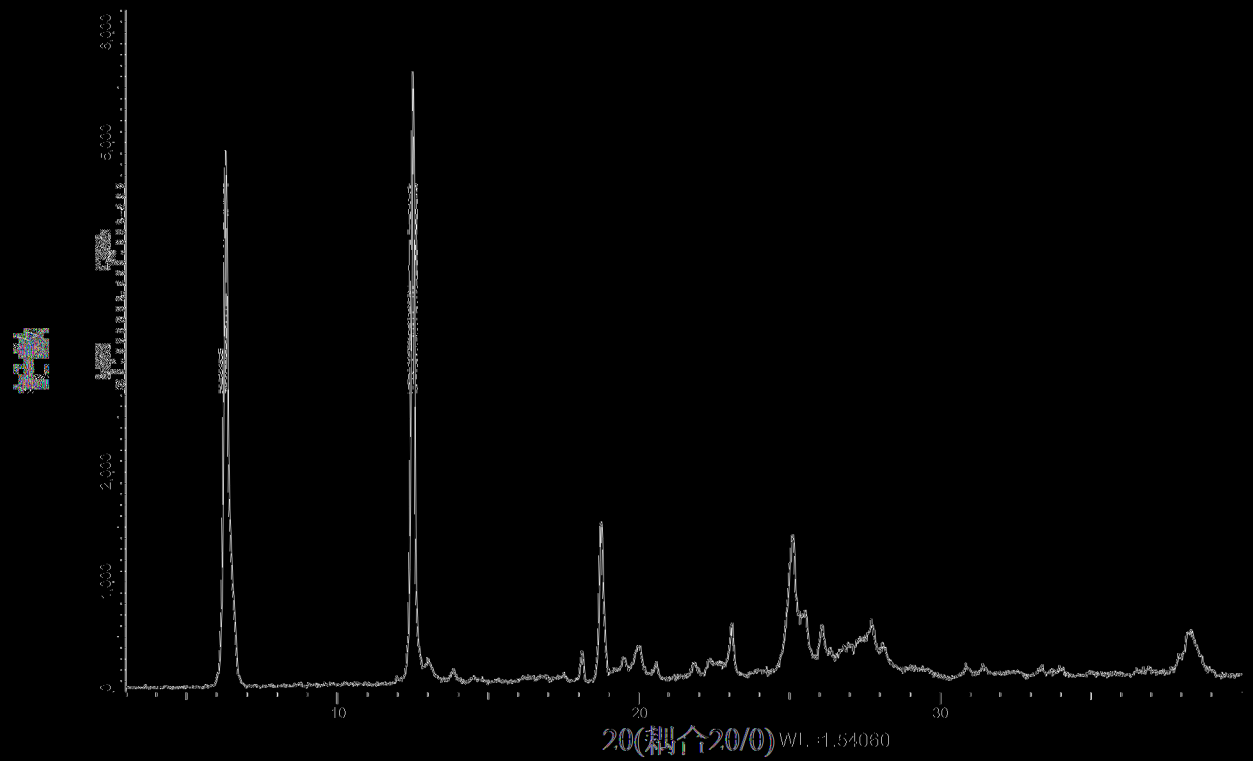



圖35

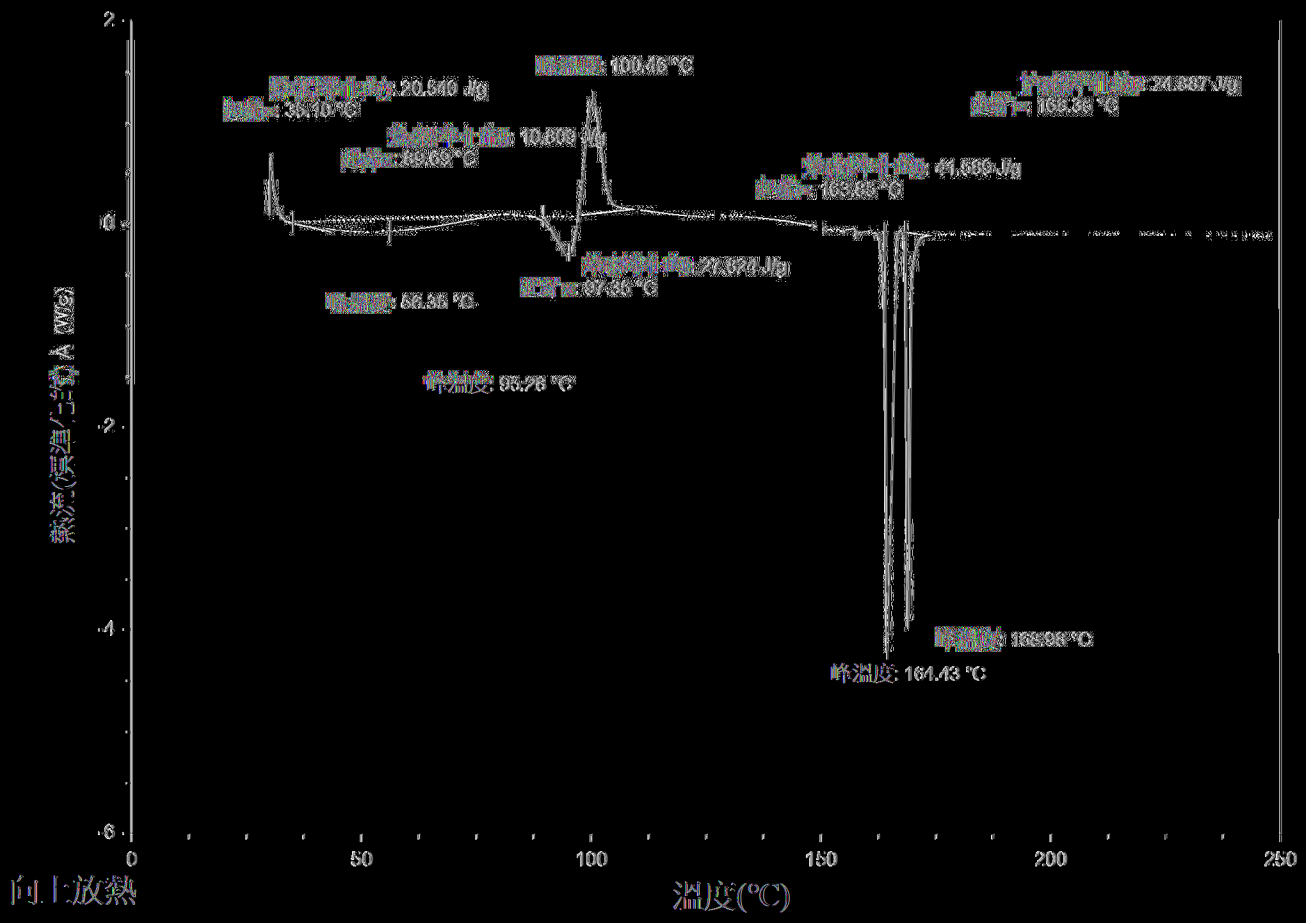

2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
向上放熱
溫度(°C)
峰溫度: 100.46 °C
峰溫度: 88.58 °C
峰溫度: 95.28 °C
峰溫度: 164.43 °C
峰溫度: 165.98 °C

圖36

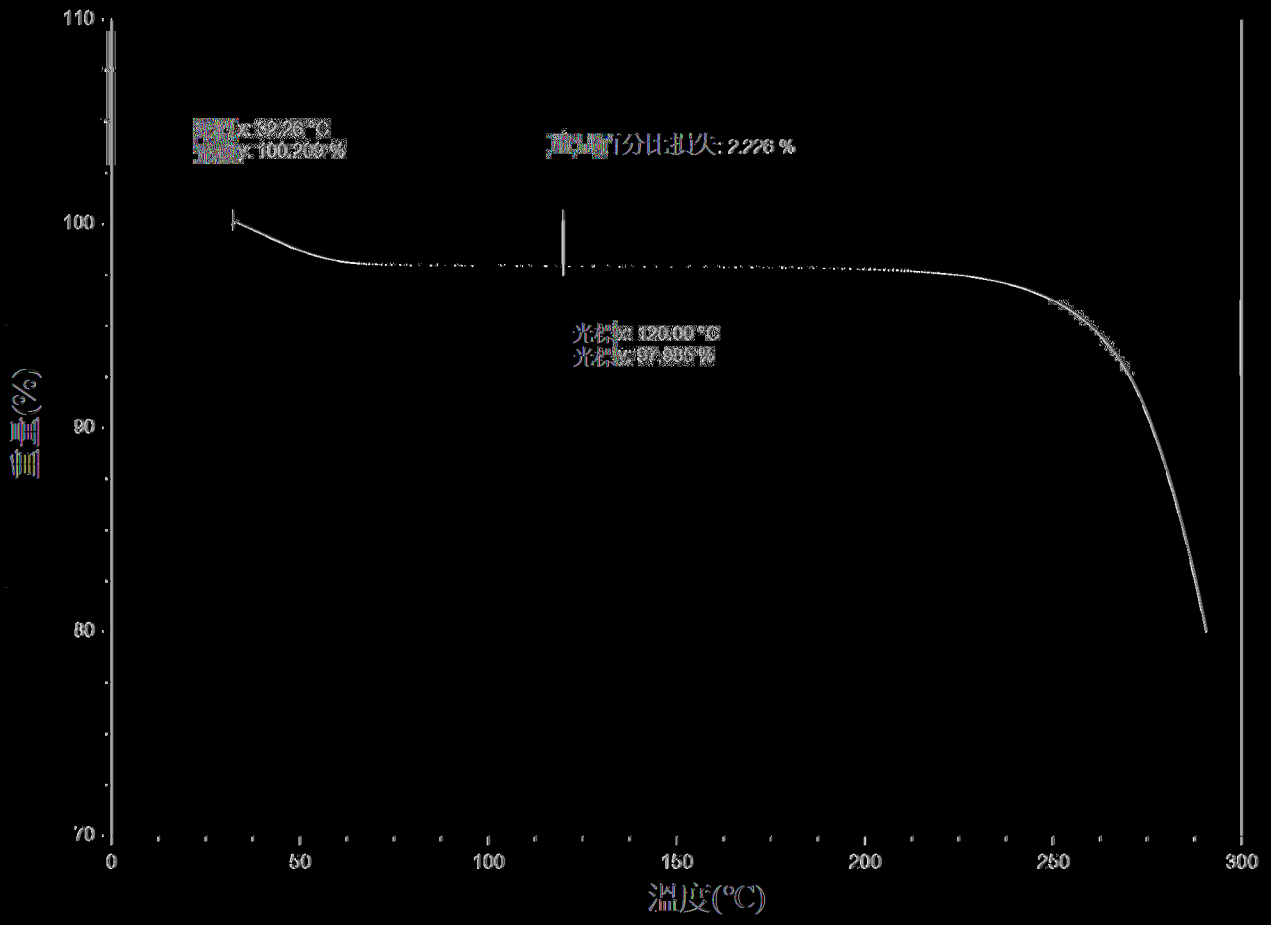
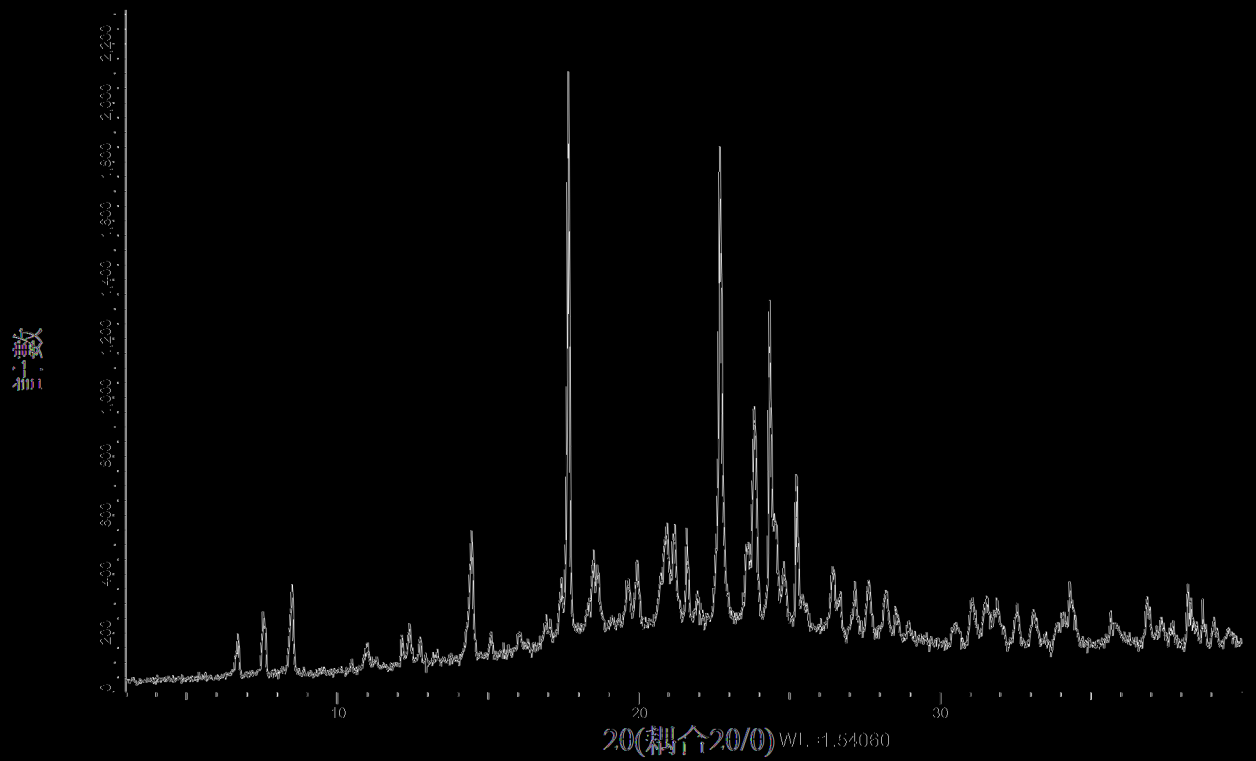
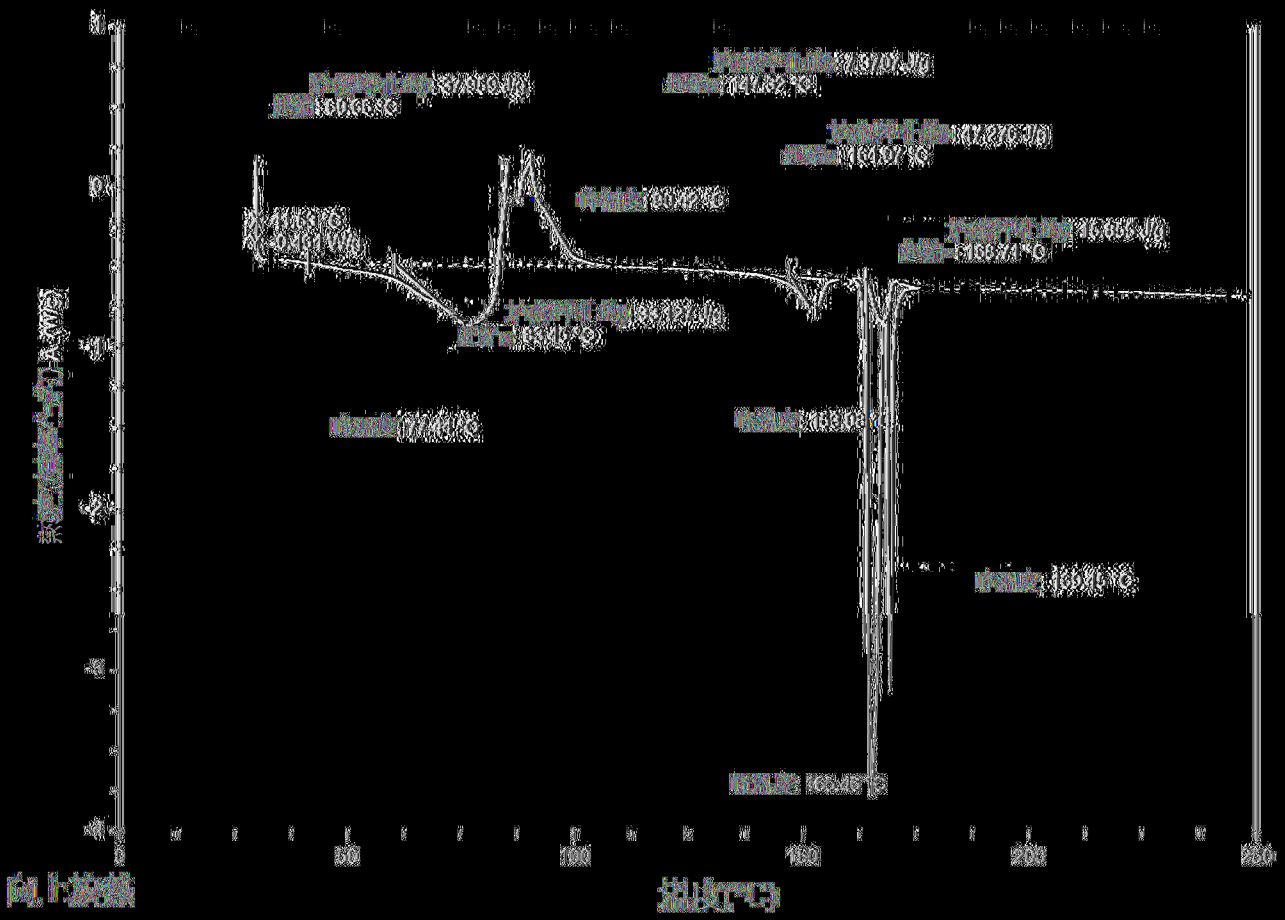

110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300
重量(%)
温度(°C)
重量百分比损失: 2.226 %
光标X: 120.00 °C
光标Y: 97.805 %

圖37


强度(计数)
0
240
480
720
960
1200
1440
1680
1920
2160
2400
10
20
30
2θ(度) WL: 1.54060

|(圖38)|



|(图39)|

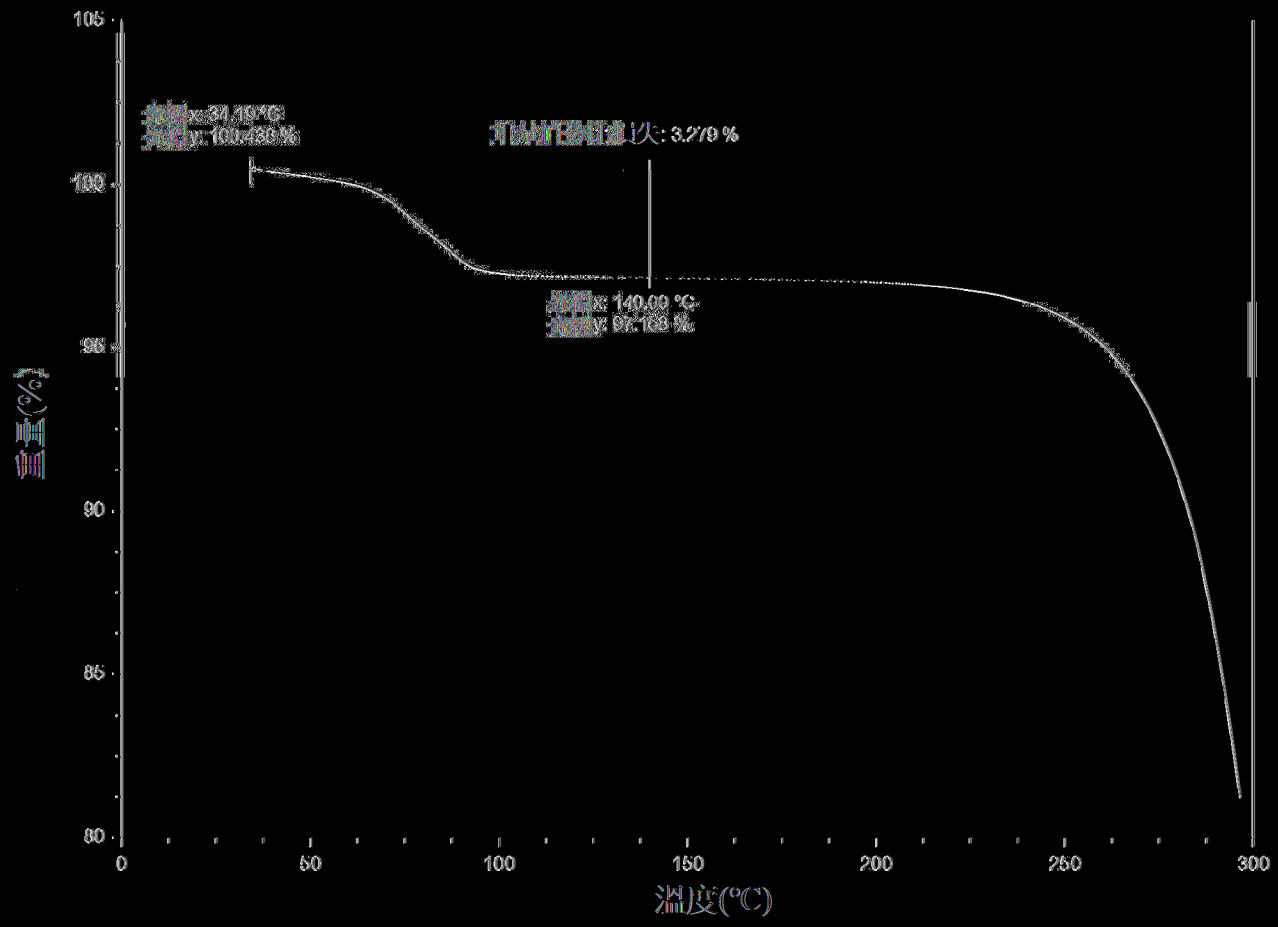

105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
重量(%)
溫度(°C)
起始: 34.19°C
終點: 100.38%
重量損失: 3.279 %
起始: 140.00 °C
終點: 92.168 %

圖40

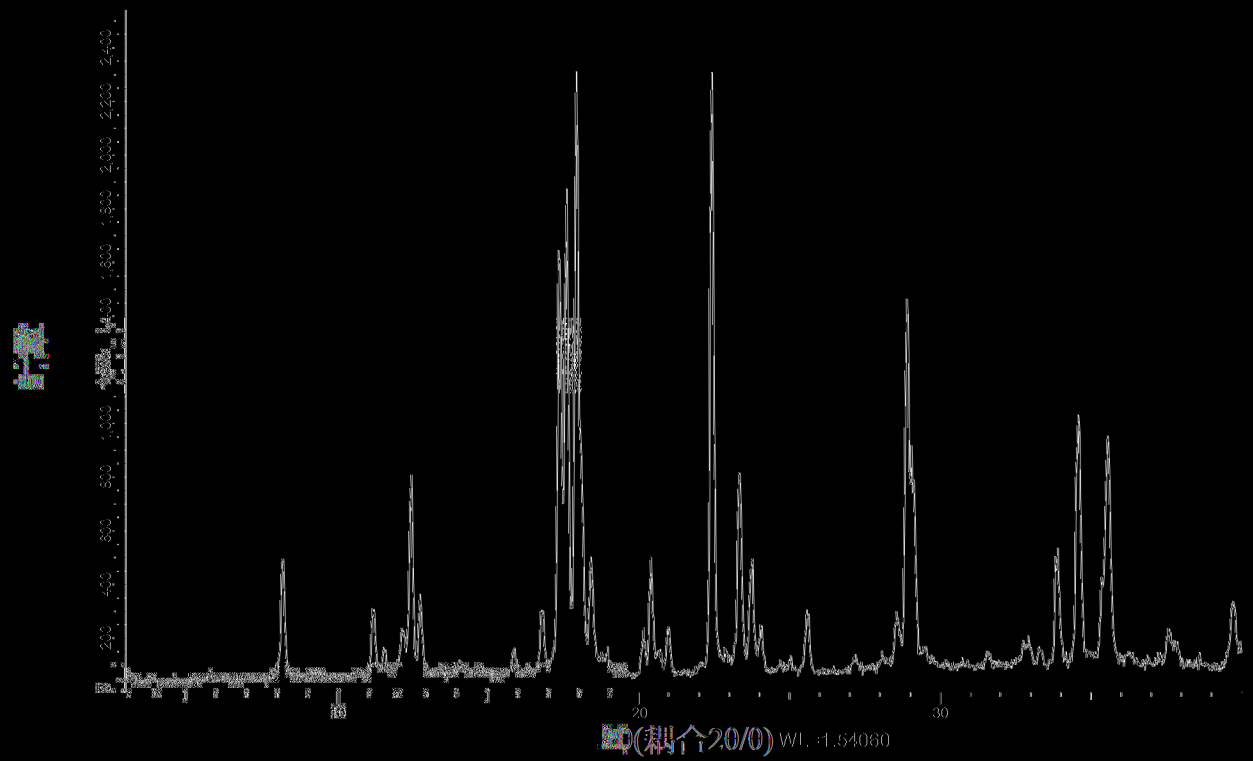



圖41

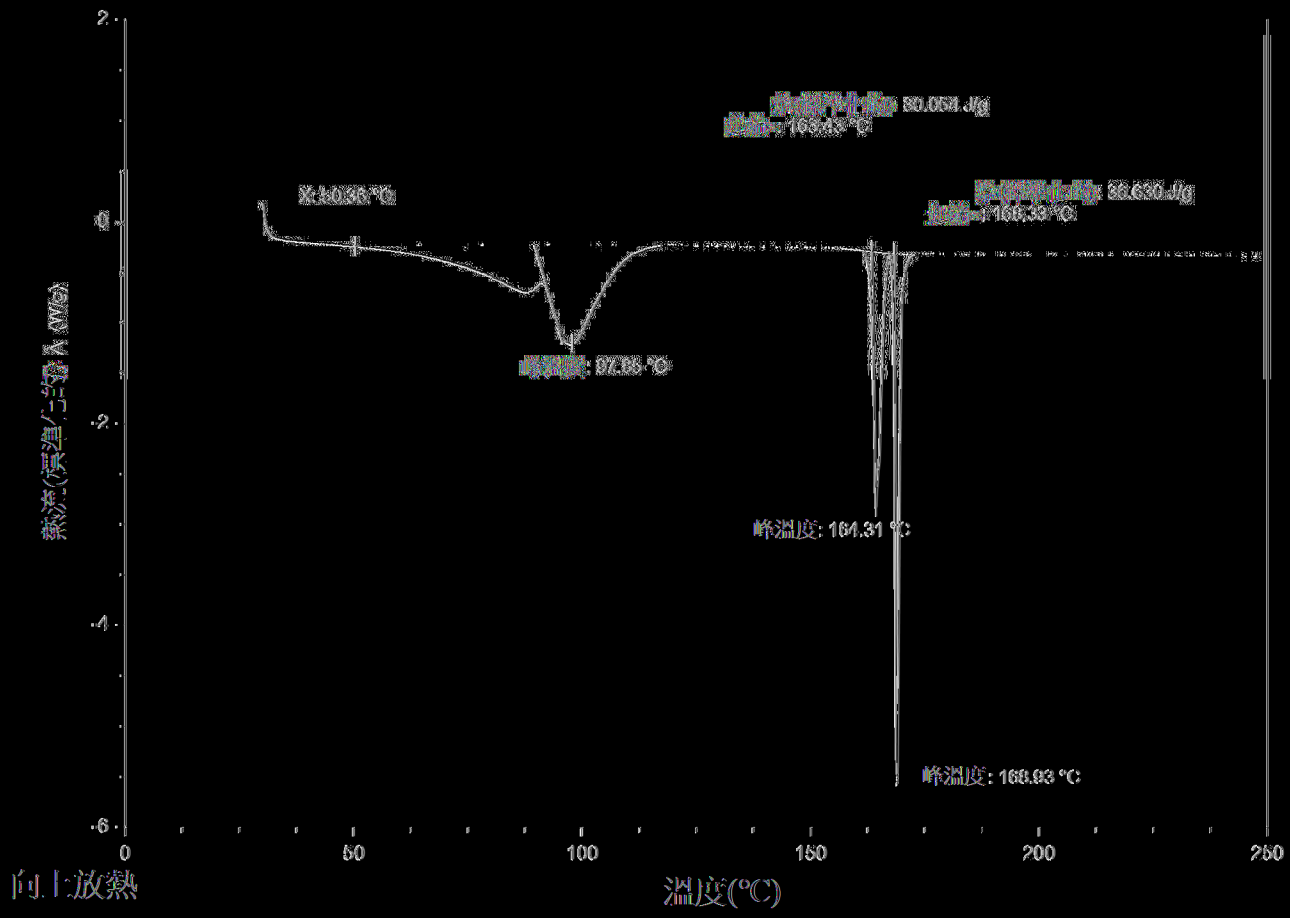

2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
向上放熱
溫度(°C)
峰溫度: 97.88 °C
峰溫度: 164.31 °C
峰溫度: 168.93 °C

圖42

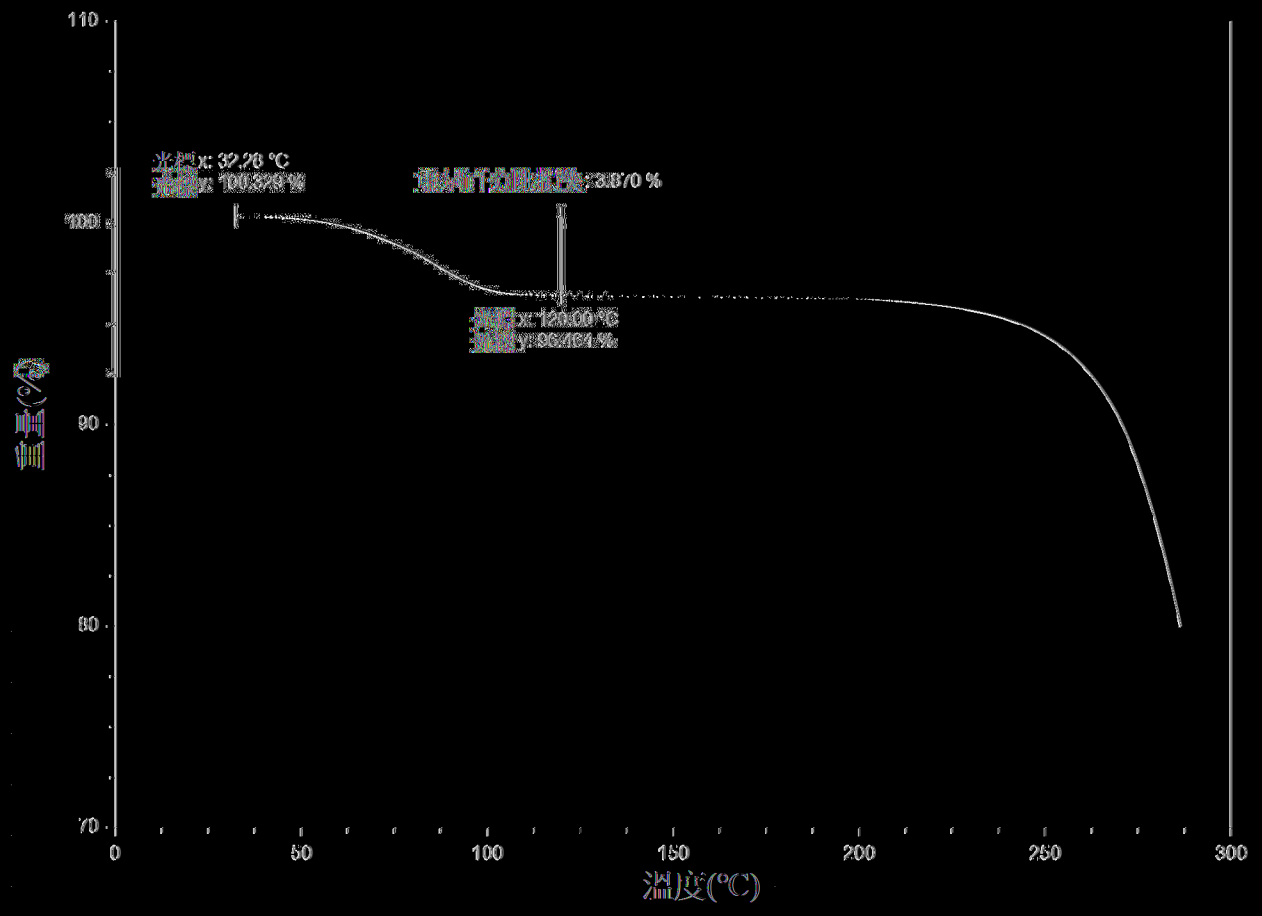

110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300
溫度(°C)
x: 32.26 °C
x: 126.00 °C
3.870 %

圖 43

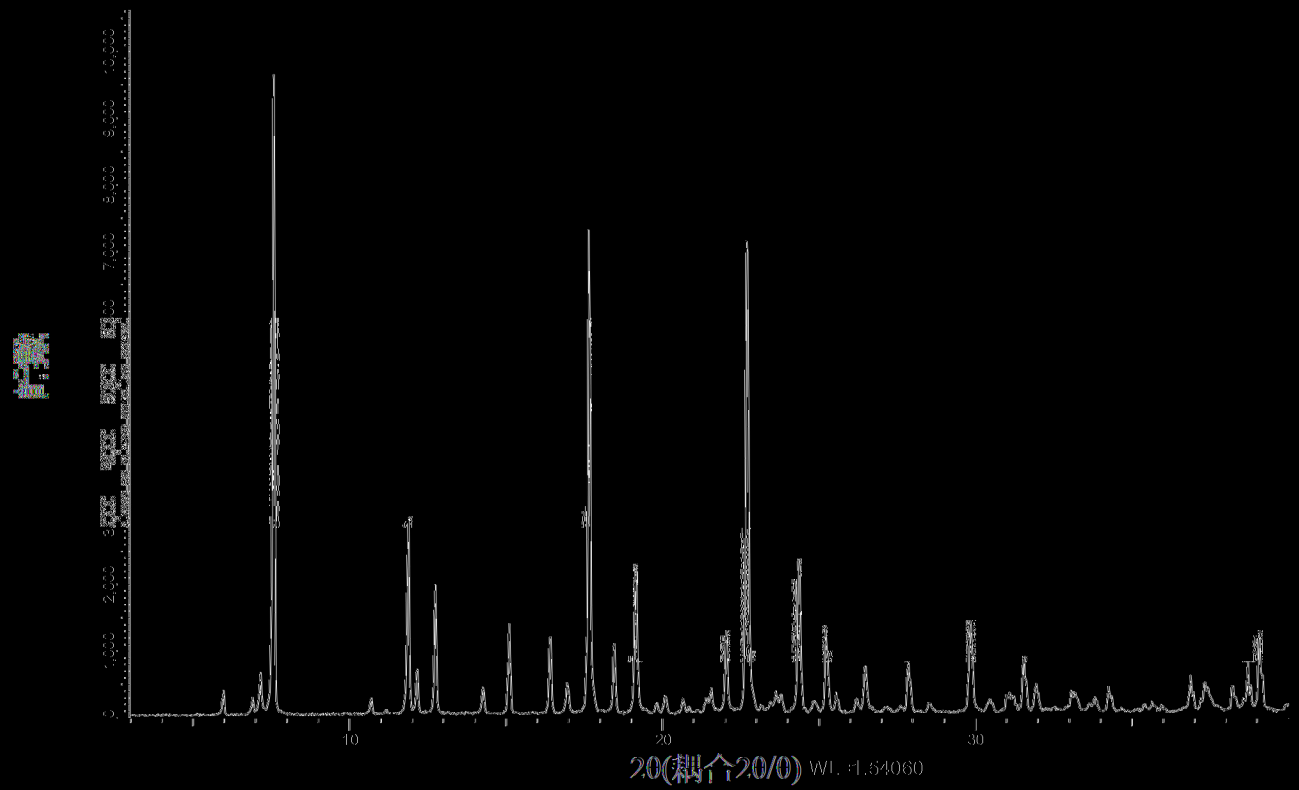



圖44

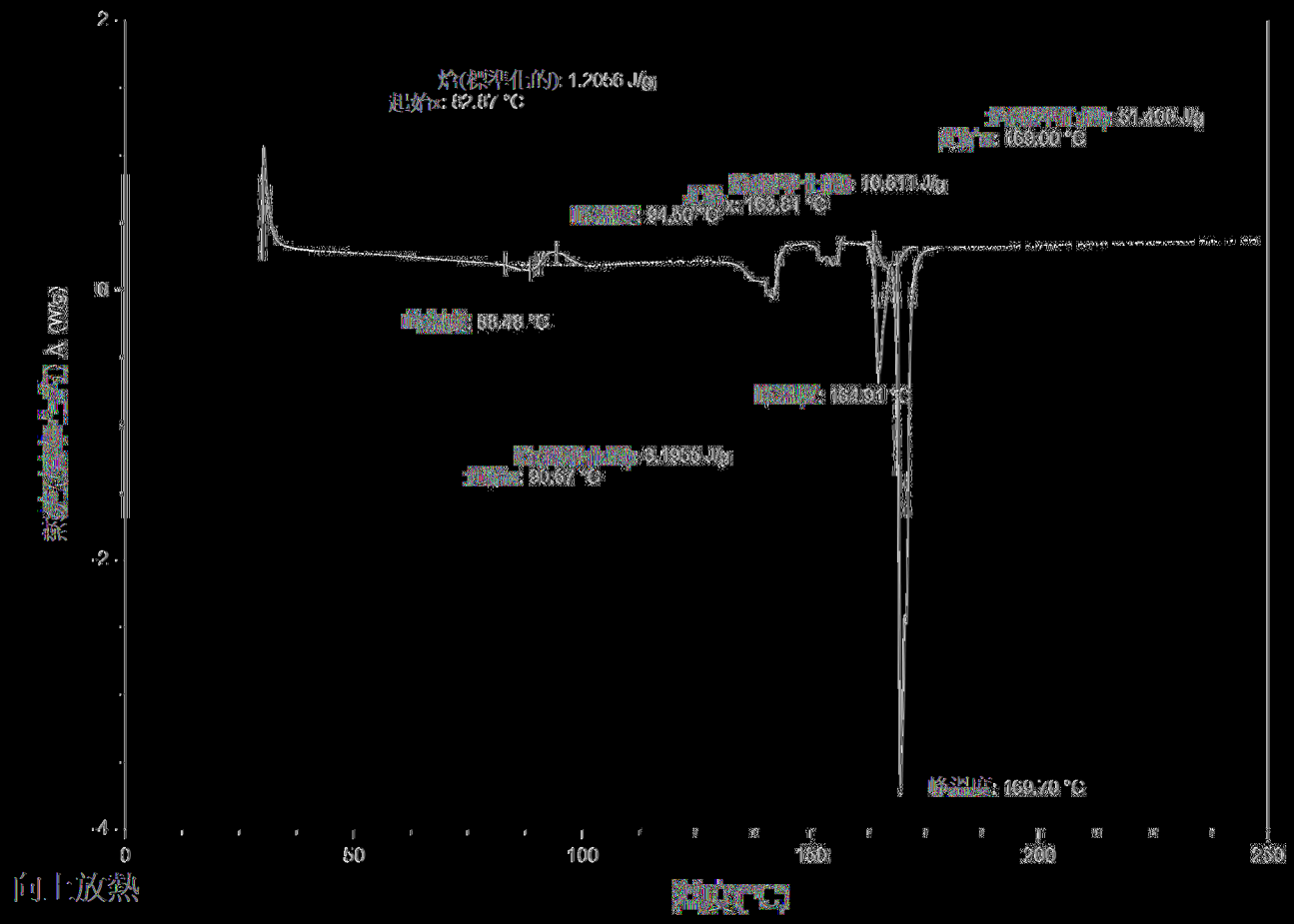

2
0
-2
-4
0
50
100
150
200
250
向上放熱
溫度 [°C]
熱流 [W/g]
焓(標準化的): 1.2056 J/g
起始Tc: 82.87 °C
峰值: 169.00 °C
峰值: 165.61 °C
峰值: 91.80 °C
峰值: 88.48 °C
峰值: 169.90 °C
峰值: 90.87 °C
峰值: 169.70 °C

圖 45

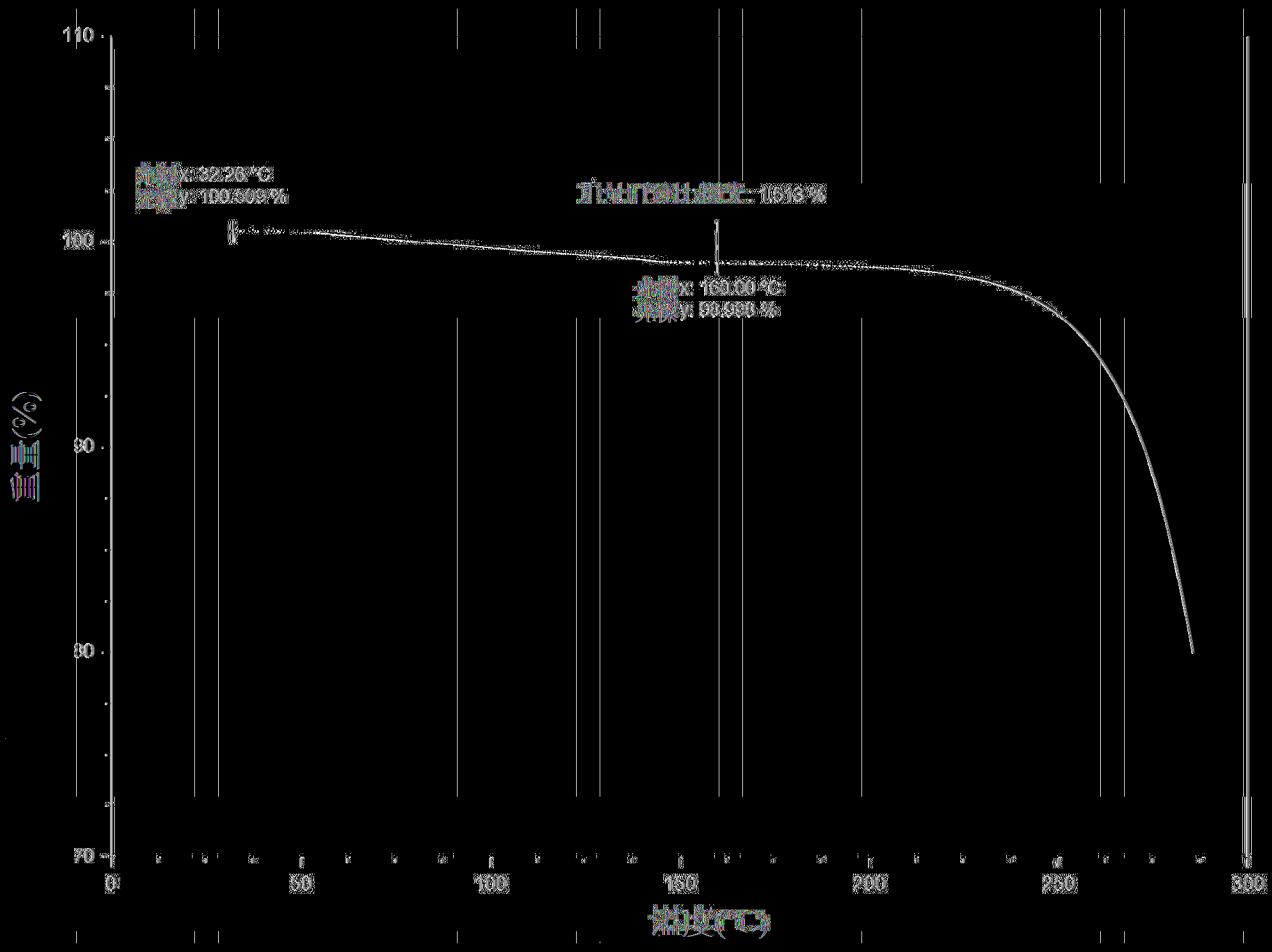
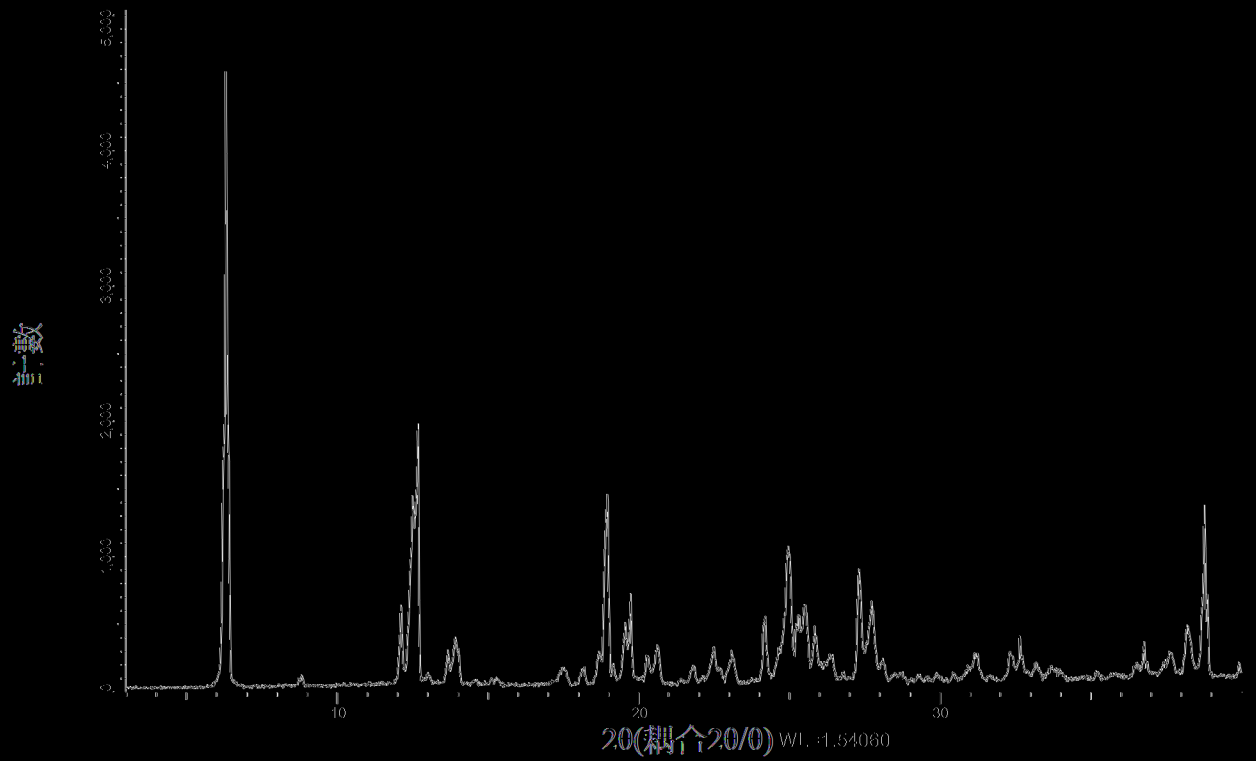



圖 46




2θ(度) WL=1.54060

|(圖4')|

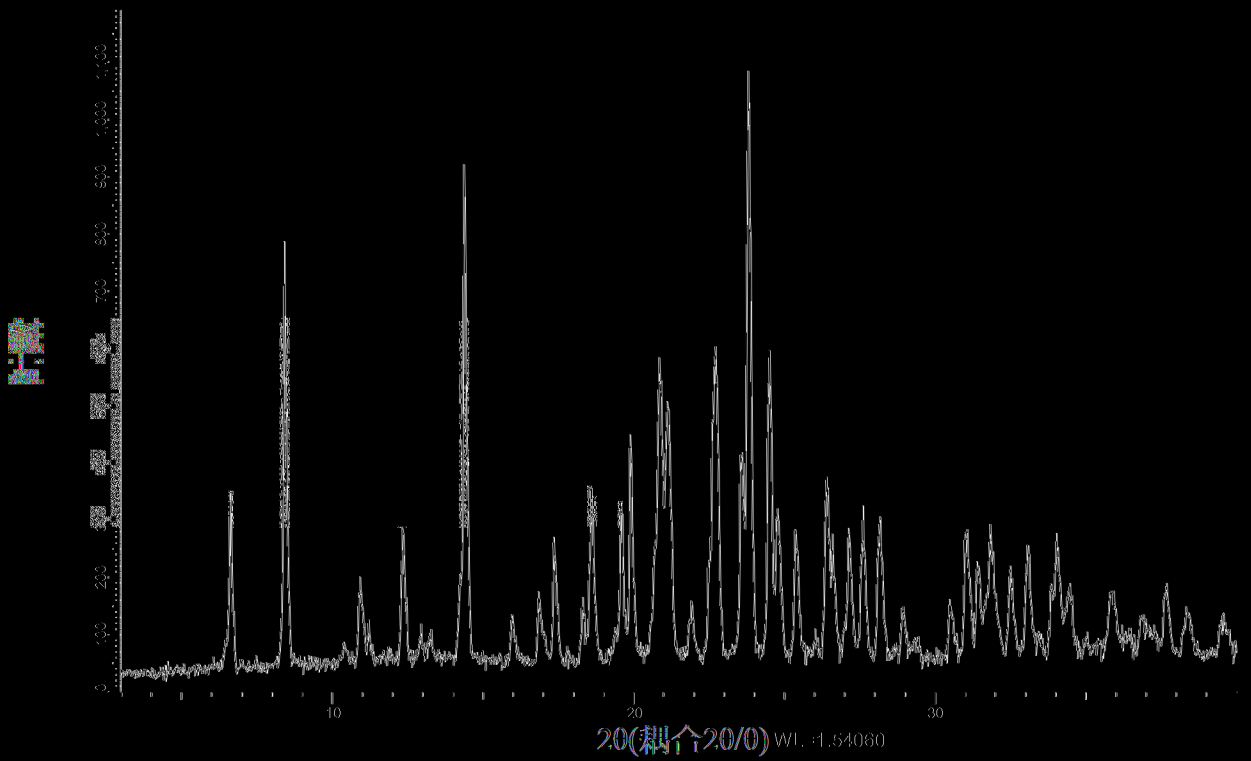



圖 48

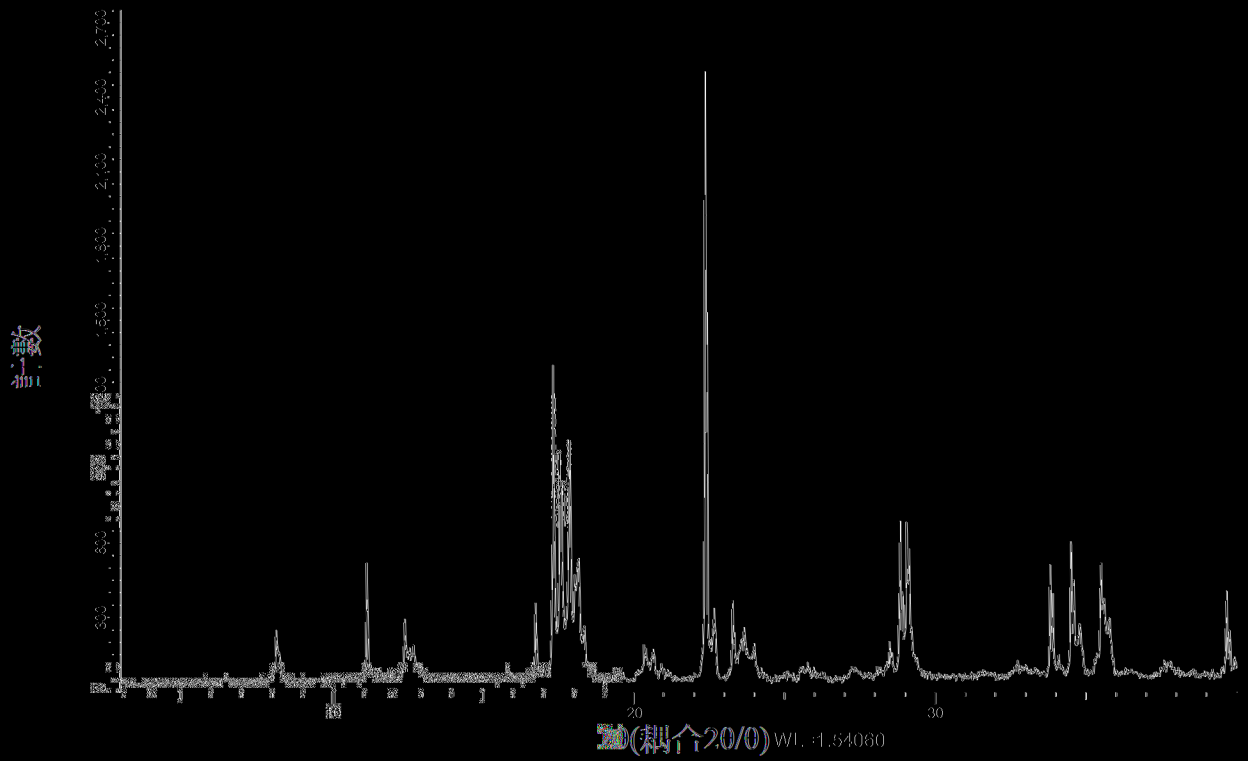
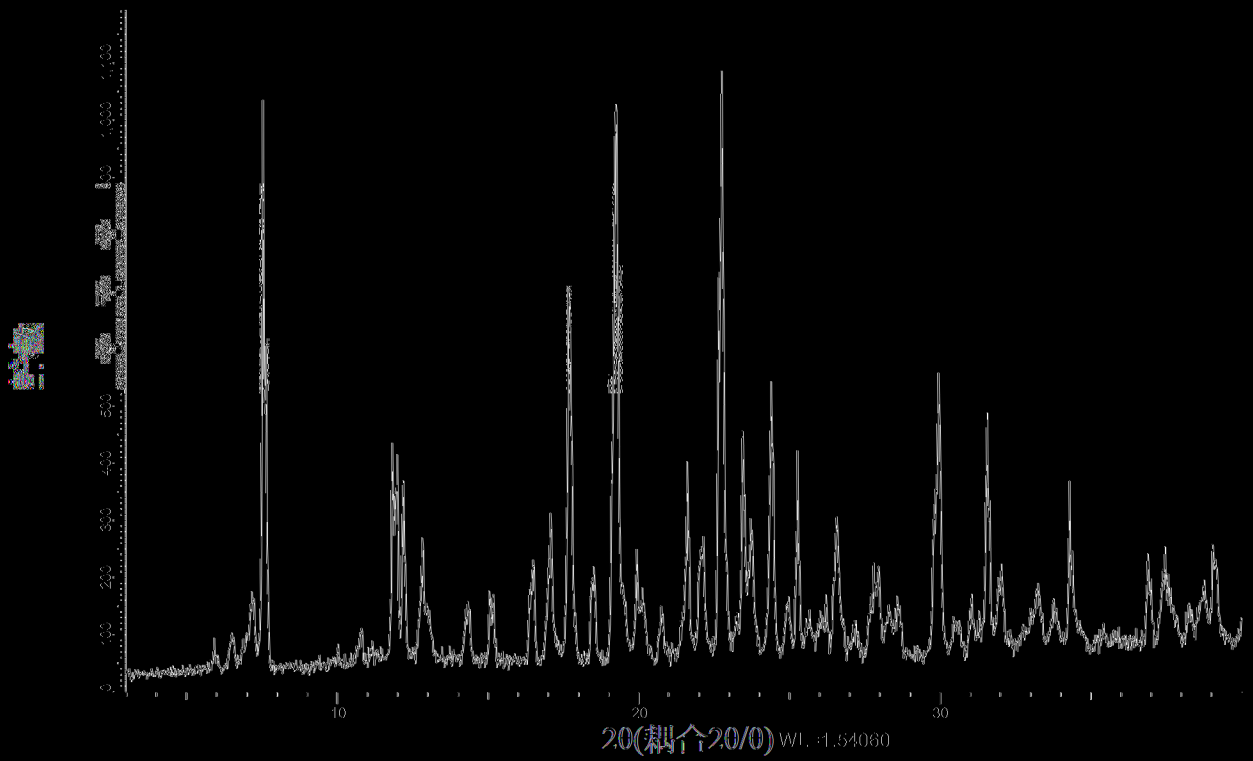



圖49




|(圖50)|

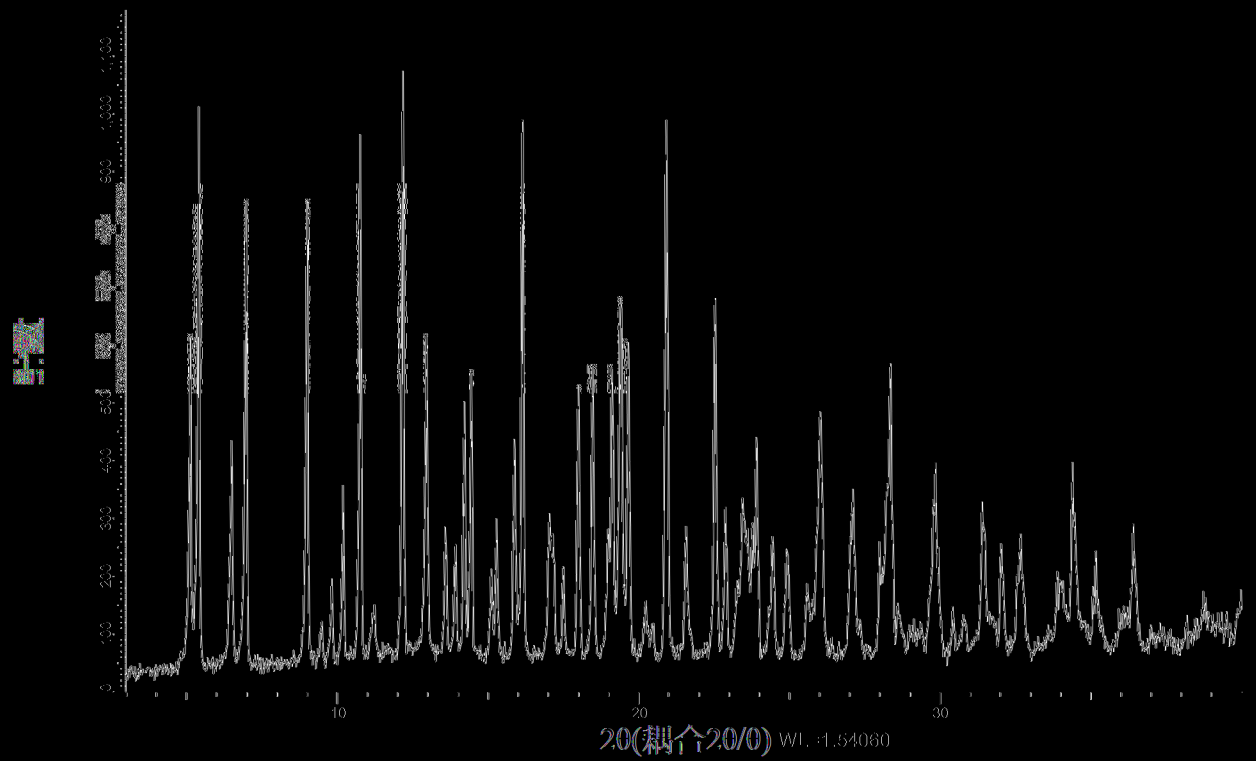
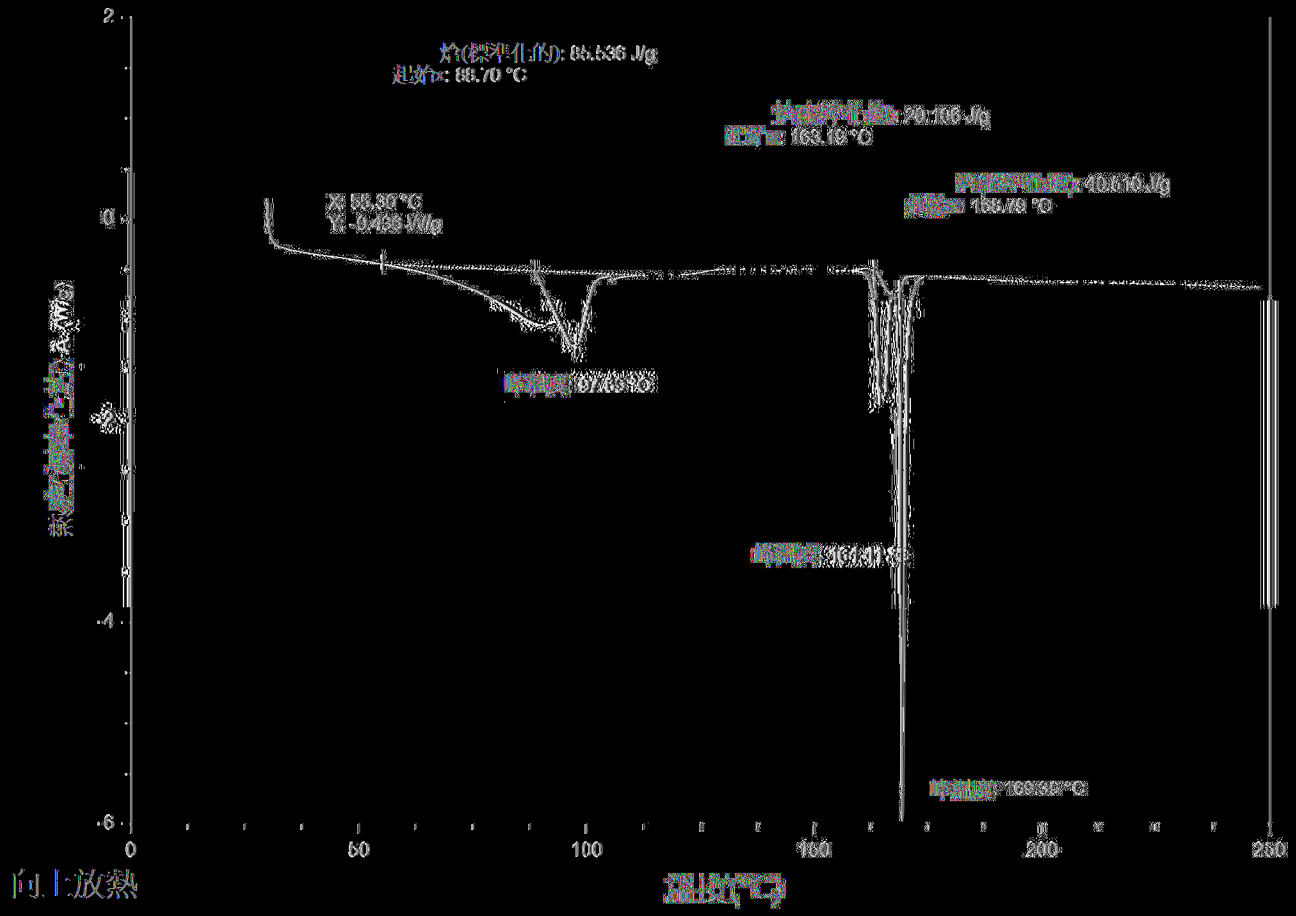



圖 51




圖(圖52)

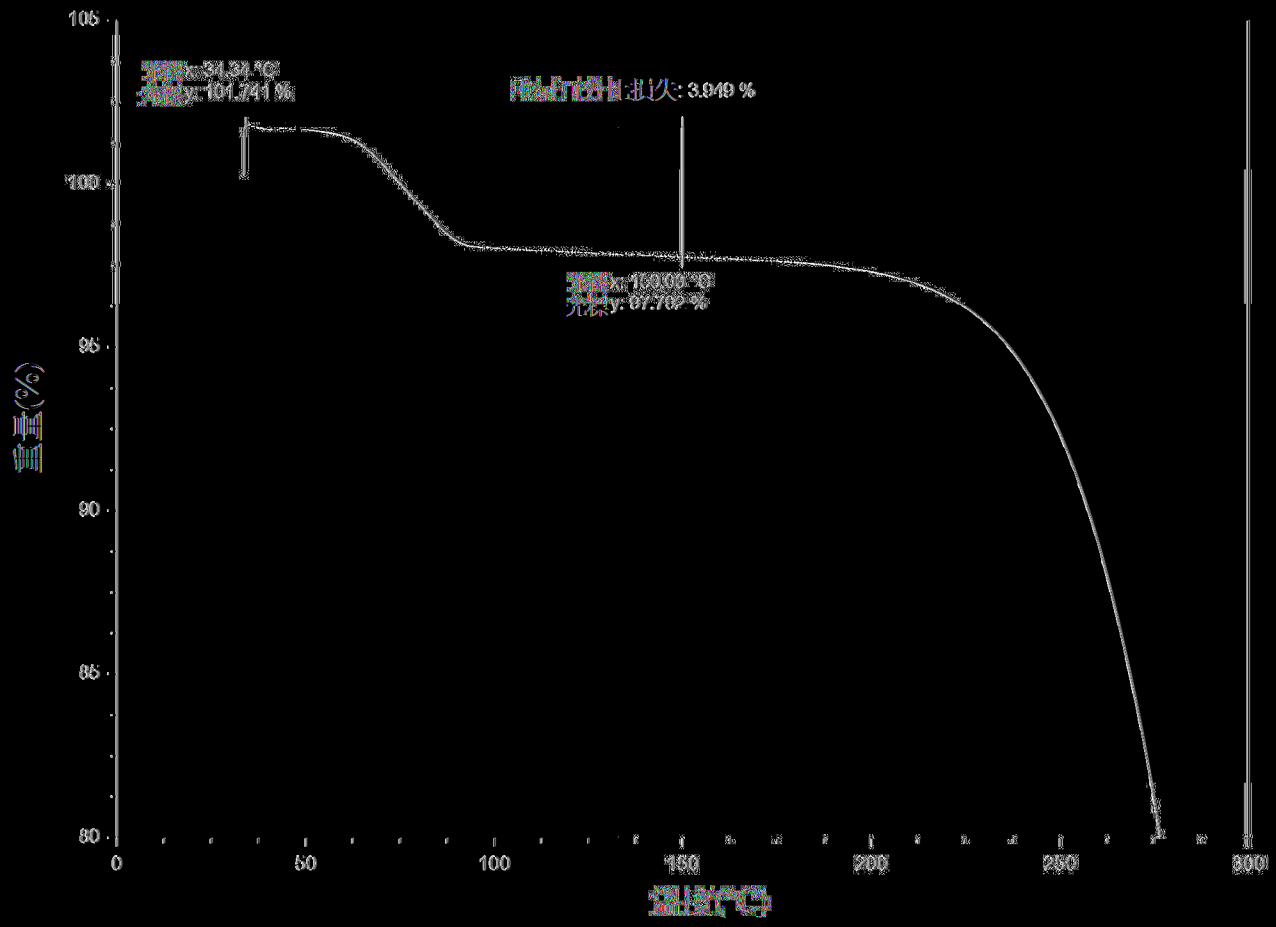

105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
峰值: 34.34 °C
峰值: 101.241 %
熱重百分率損失: 3.949 %
峰值: 160.09 °C
峰值: 97.792 %

圖53

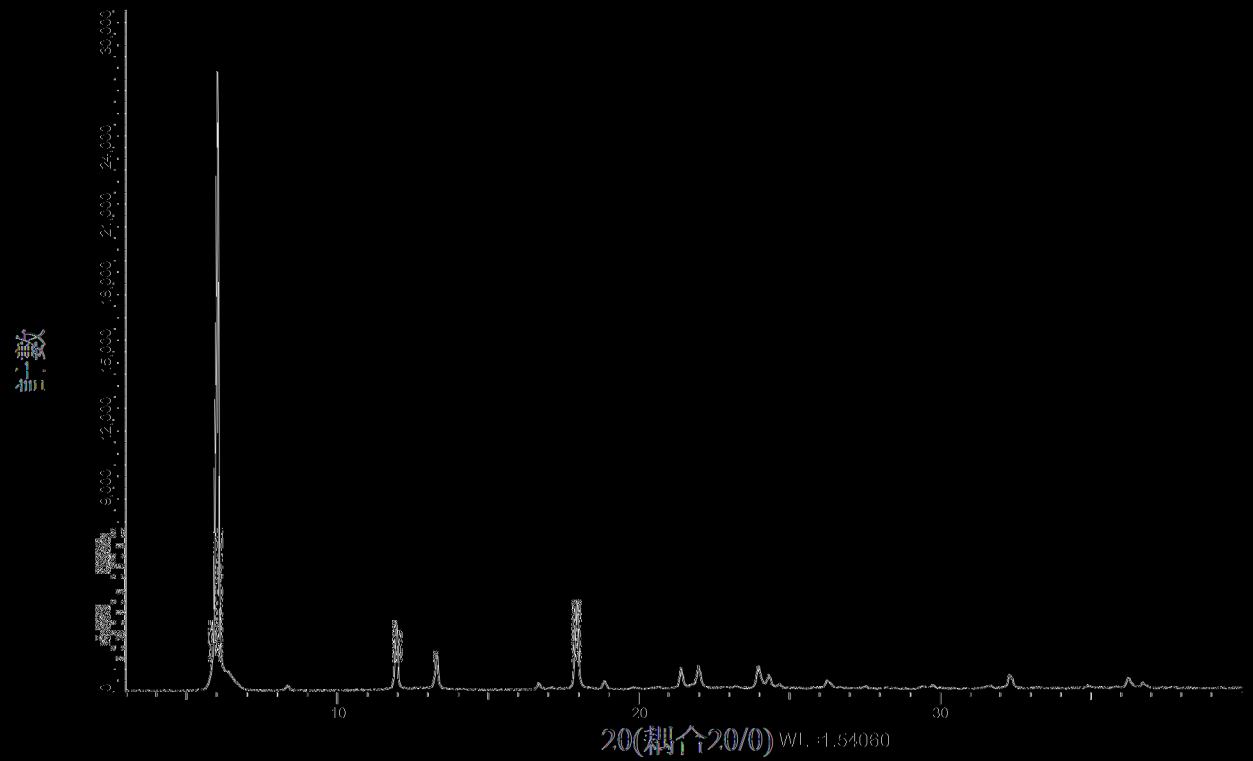
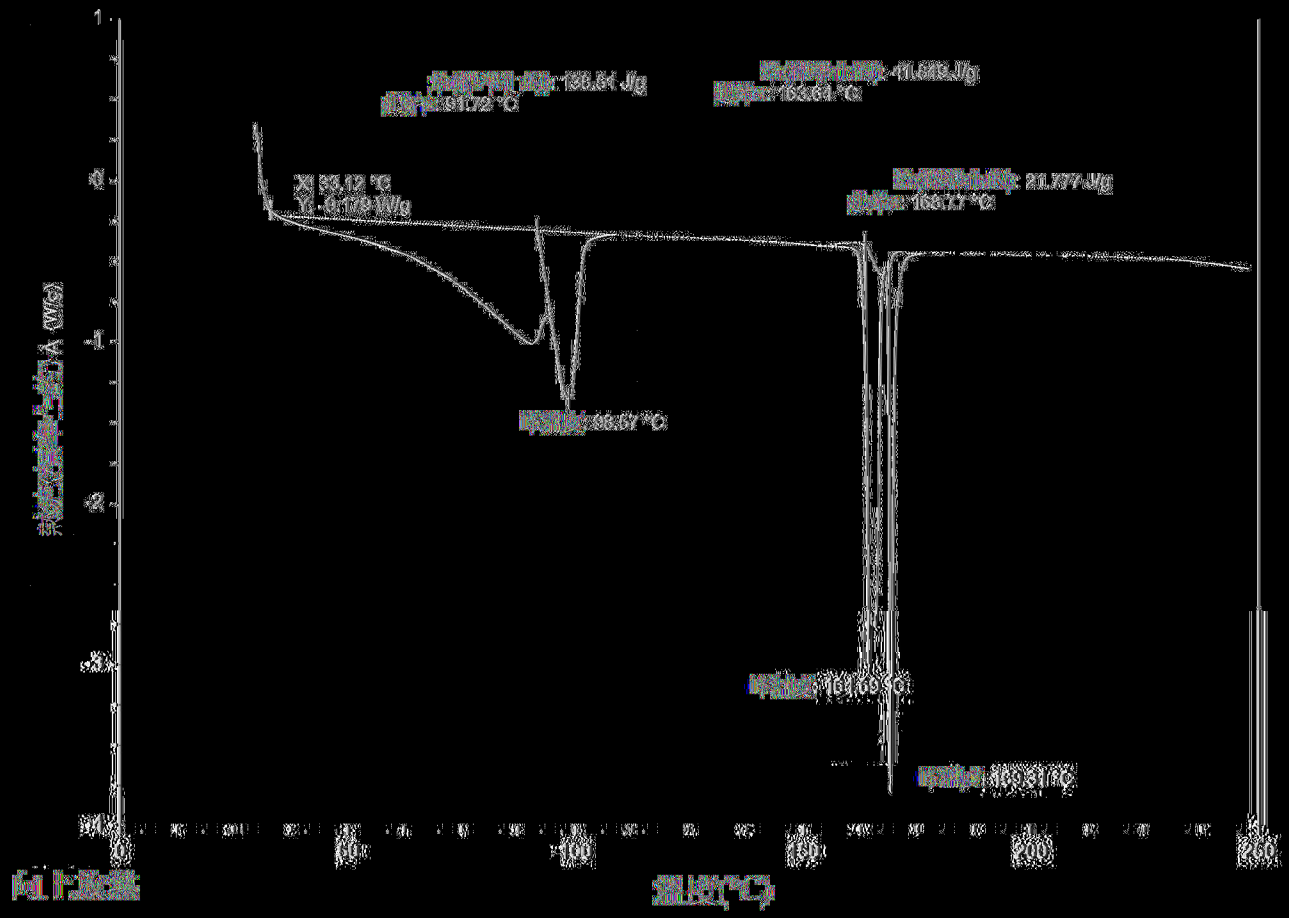



圖 54



[圖55]

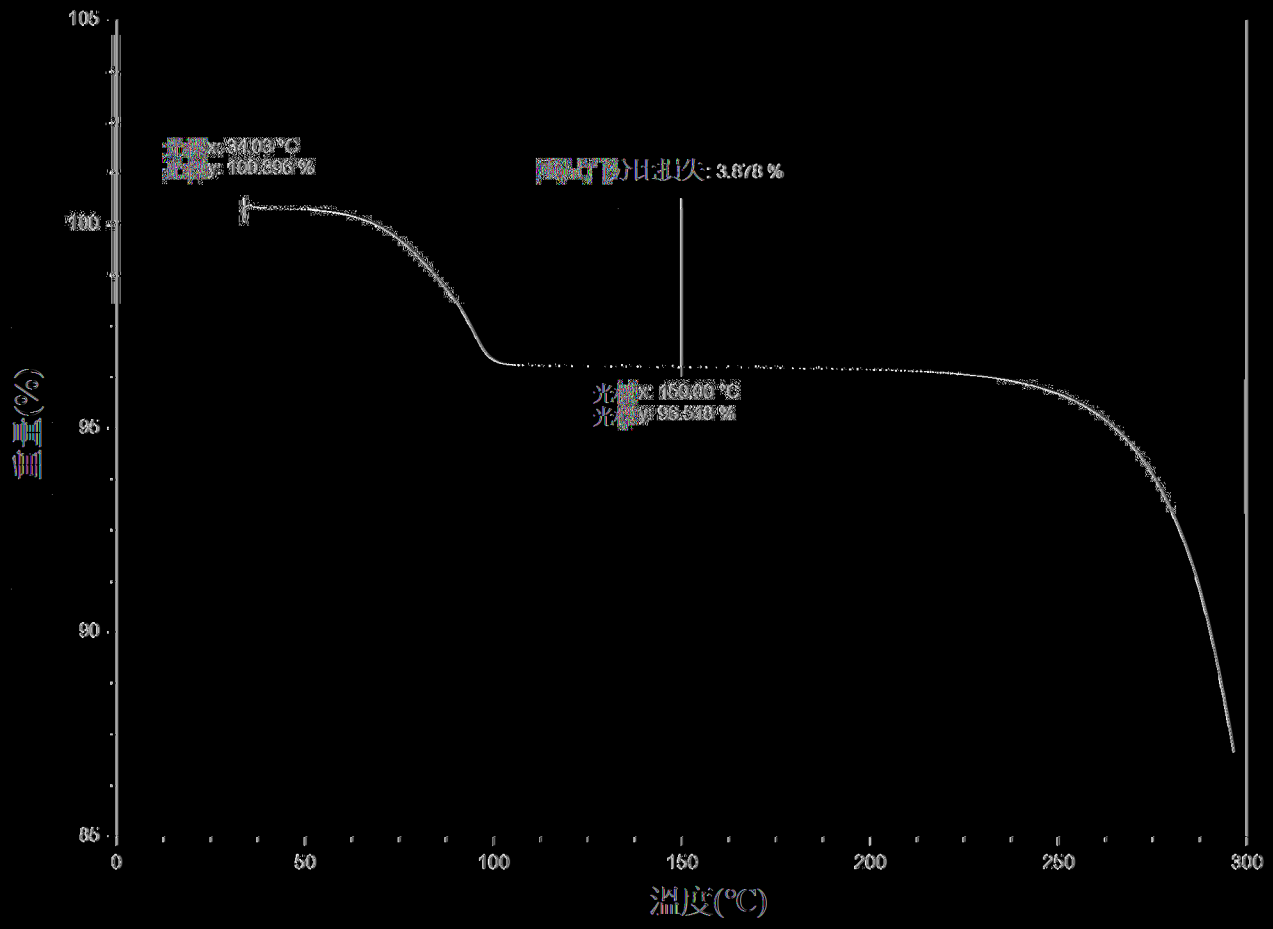

105
100
95
90
85
0
50
100
150
200
250
300
溫度(°C)
重量(%)
光標X: 34.09 °C
光標Y: 100.696 %
光標X: 150.00 °C
光標Y: 96.540 %

圖56

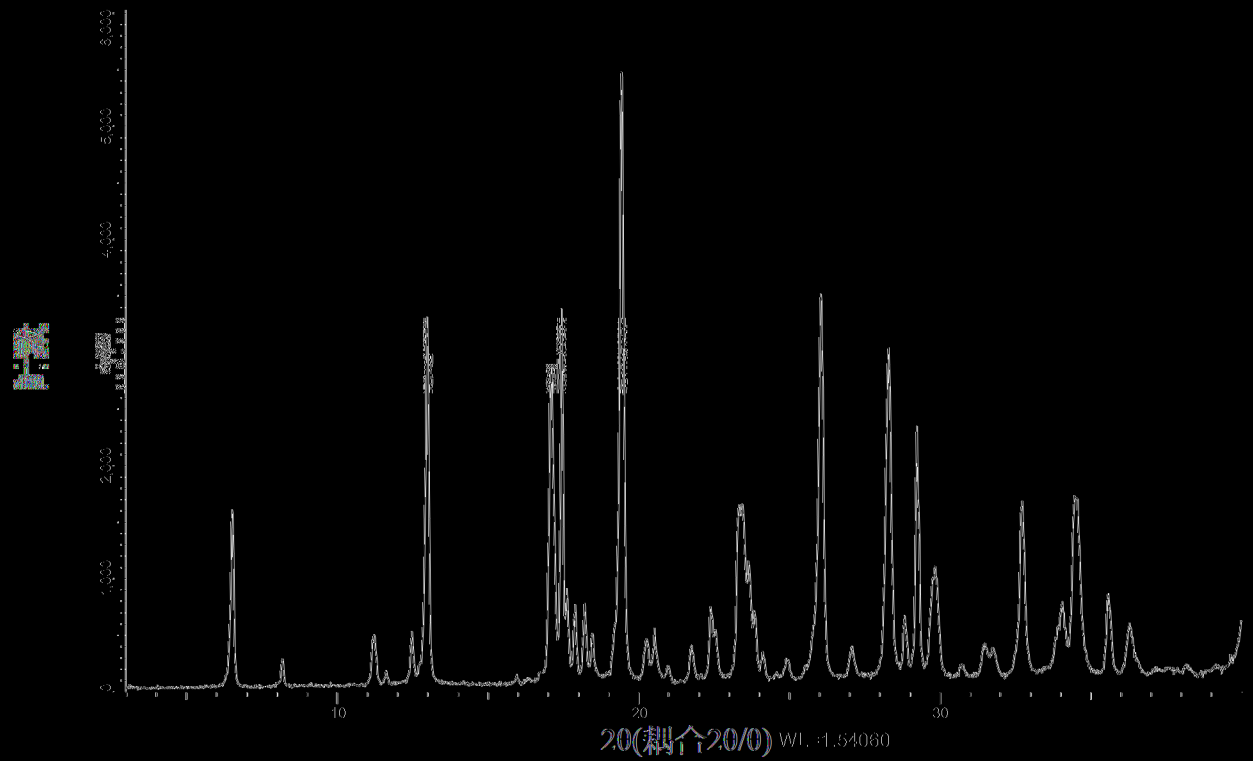
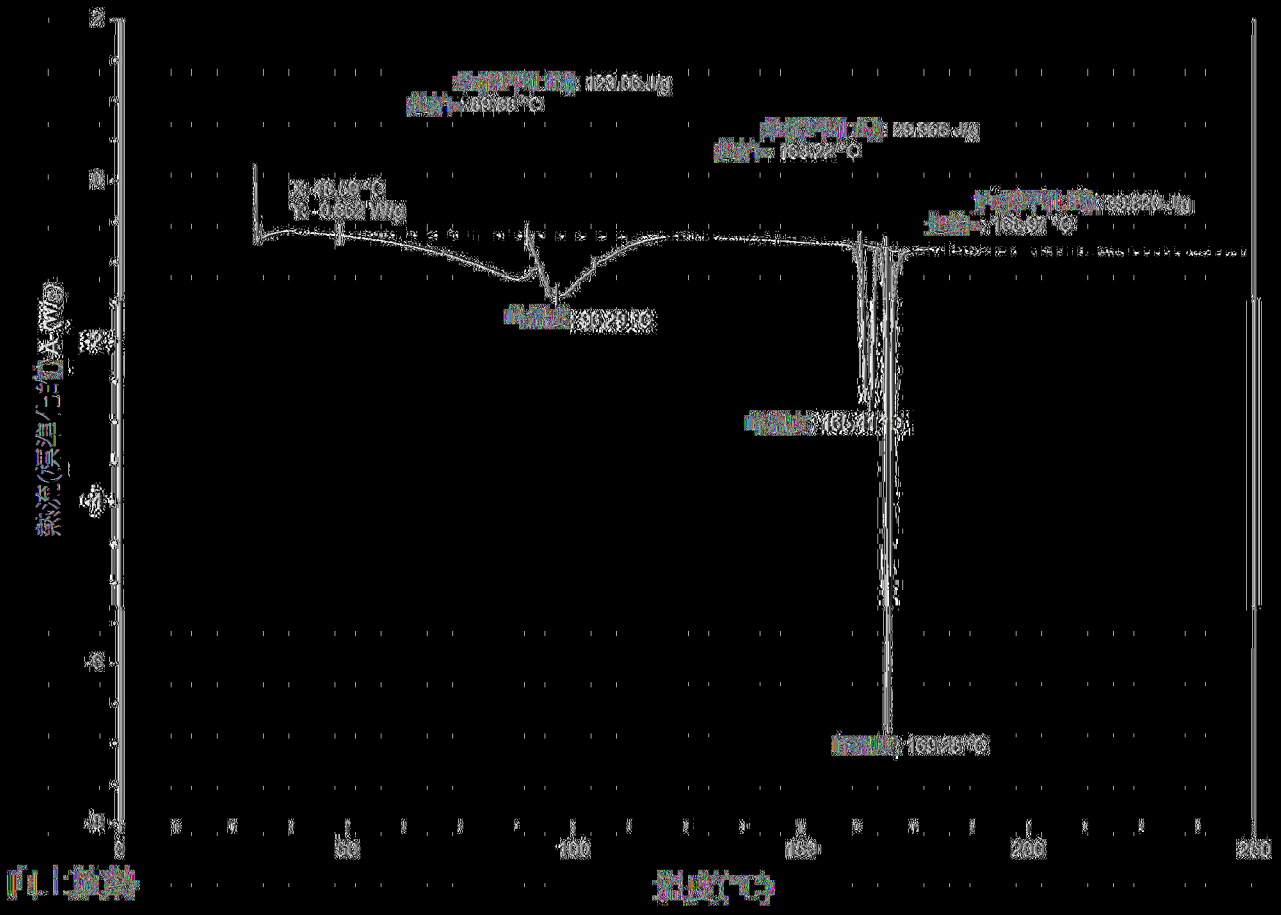



圖 57


0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550
600
650
700
750
800
850
900
950
1000
1050
1100
1150
1200
1250
1300
1350
1400
1450
1500
1550
1600
1650
1700
1750
1800
1850
1900
1950
2000
2050
2100
2150
2200
2250
2300
2350
2400
2450
2500
2550
2600
2650
2700
2750
2800
2850
2900
2950
3000
3050
3100
3150
3200
3250
3300
3350
3400
3450
3500
3550
3600
3650
3700
3750
3800
3850
3900
3950
4000
4050
4100
4150
4200
4250
4300
4350
4400
4450
4500
4550
4600
4650
4700
4750
4800
4850
4900
4950
5000
5050
5100
5150
5200
5250
5300
5350
5400
5450
5500
5550
5600
5650
5700
5750
5800
5850
5900
5950
6000
6050
6100
6150
6200
6250
6300
6350
6400
6450
6500
6550
6600
6650
6700
6750
6800
6850
6900
6950
7000
7050
7100
7150
7200
7250
7300
7350
7400
7450
7500
7550
7600
7650
7700
7750
7800
7850
7900
7950
8000
8050
8100
8150
8200
8250
8300
8350
8400
8450
8500
8550
8600
8650
8700
8750
8800
8850
8900
8950
9000
9050
9100
9150
9200
9250
9300
9350
9400
9450
9500
9550
9600
9650
9700
9750
9800
9850
9900
9950
10000

圖(圖58)

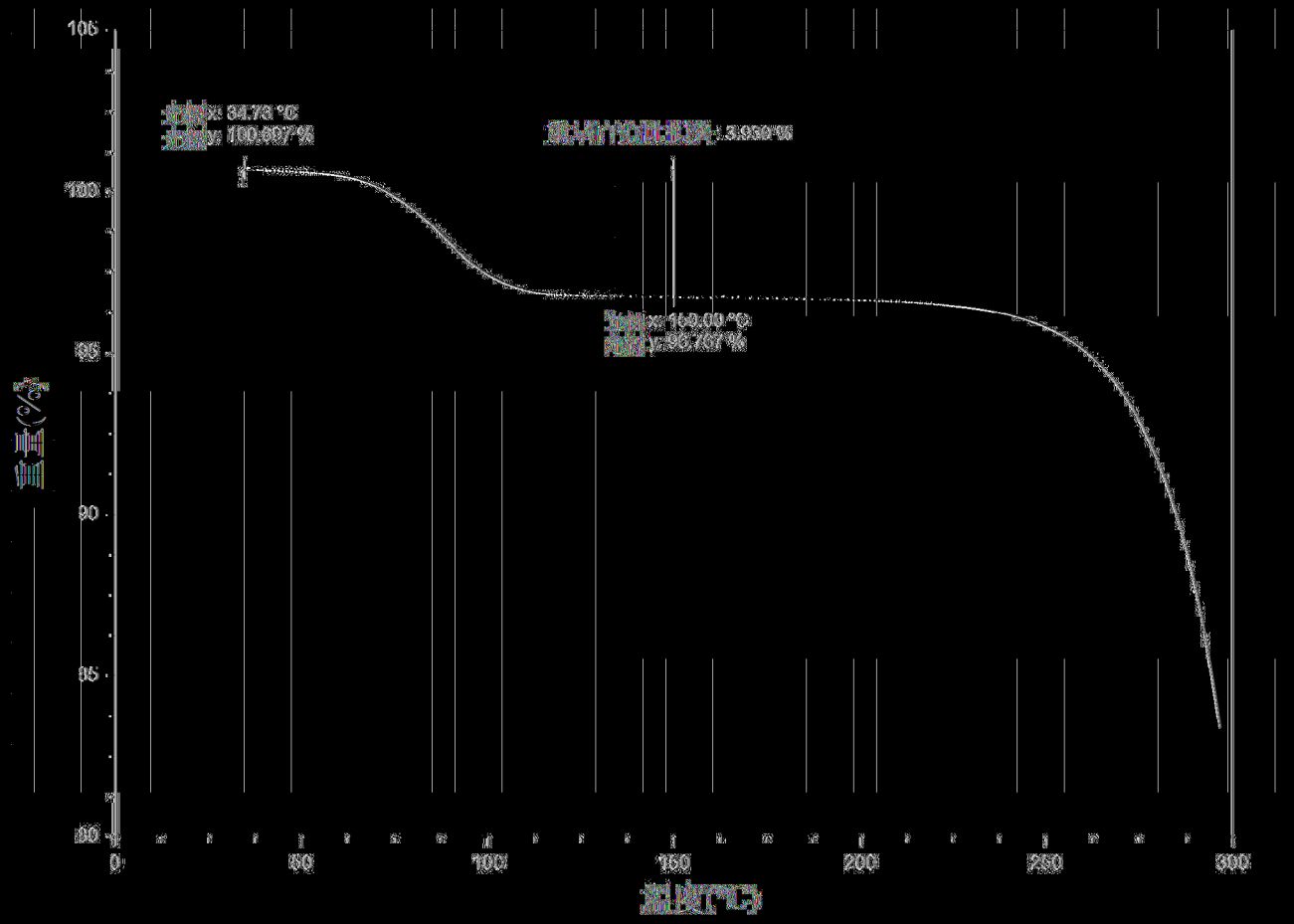
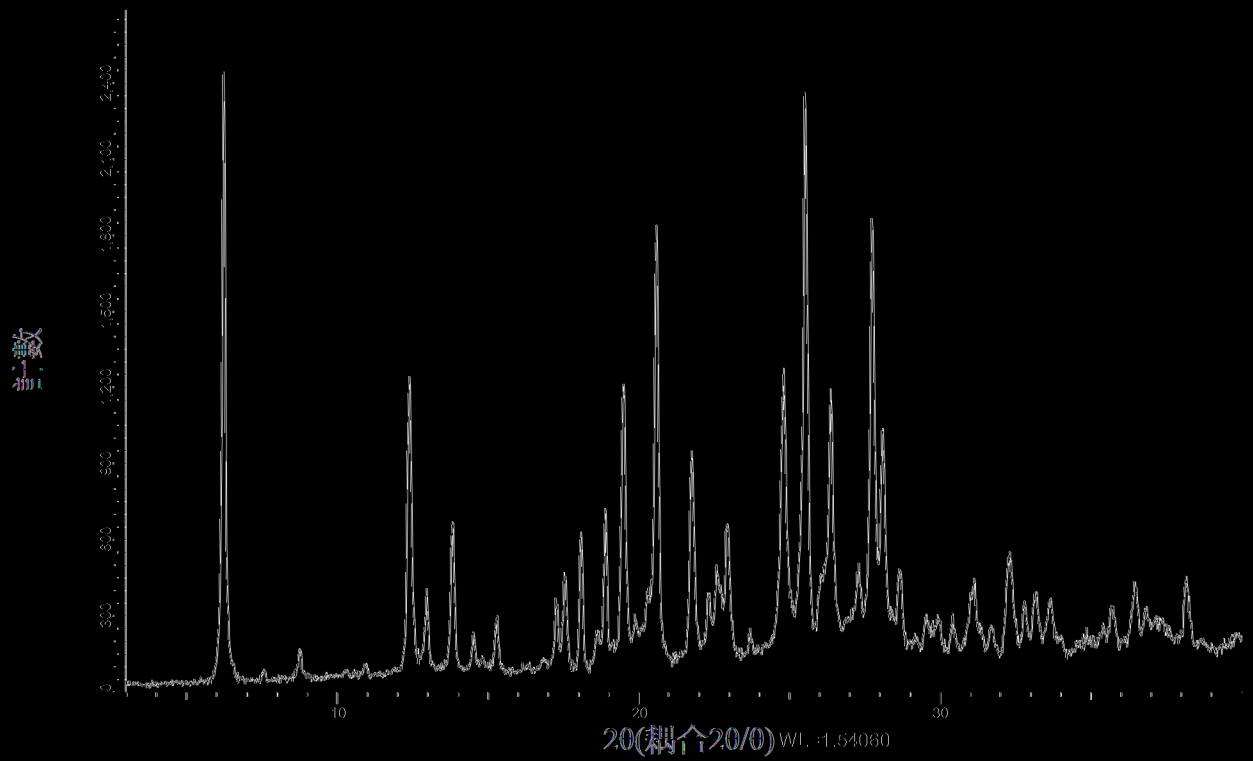
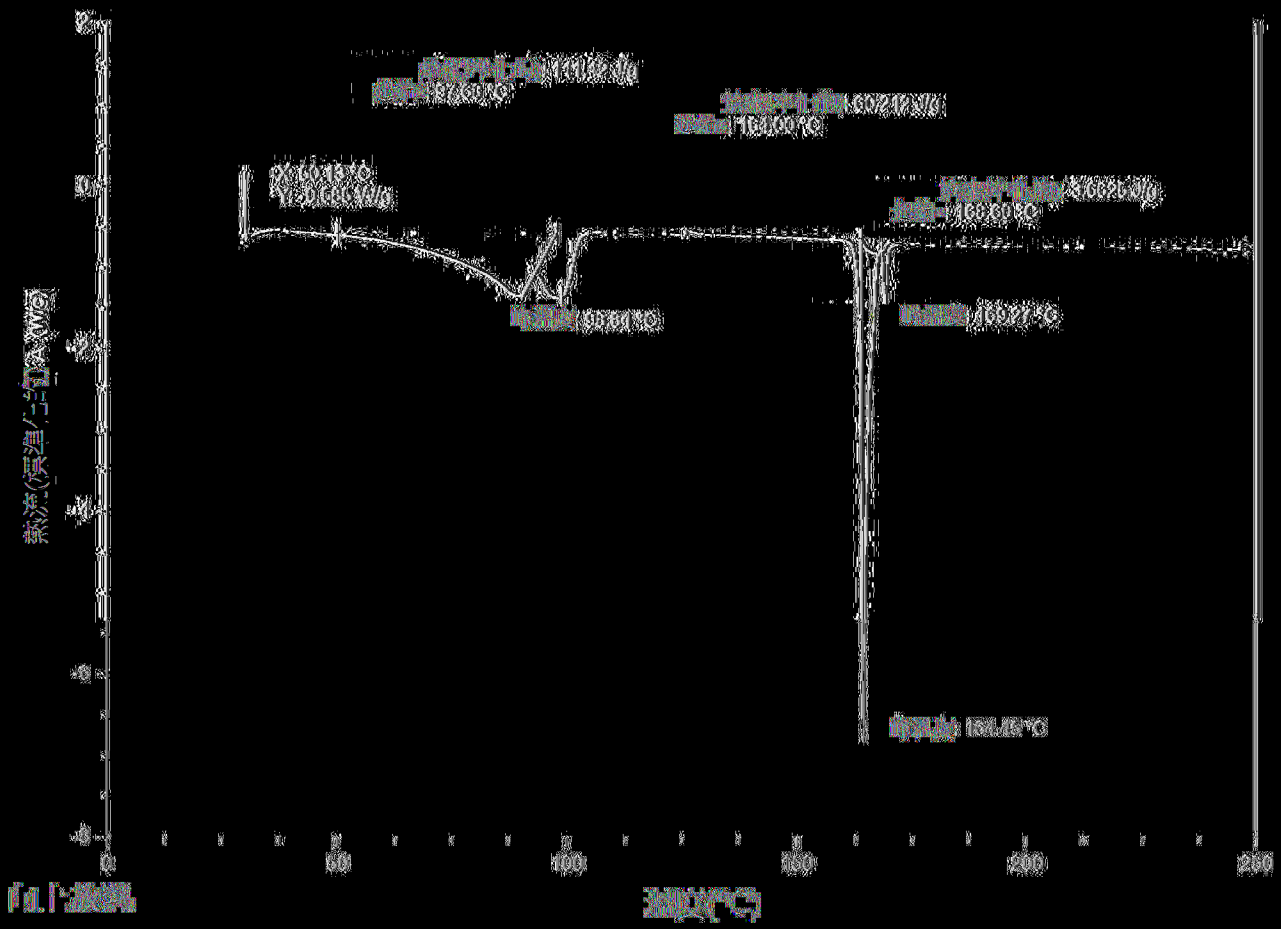

106
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
34.73 °C
100.607 %
3.939 %
160.00 °C
96.767 %
重量(%)
溫度(°C)

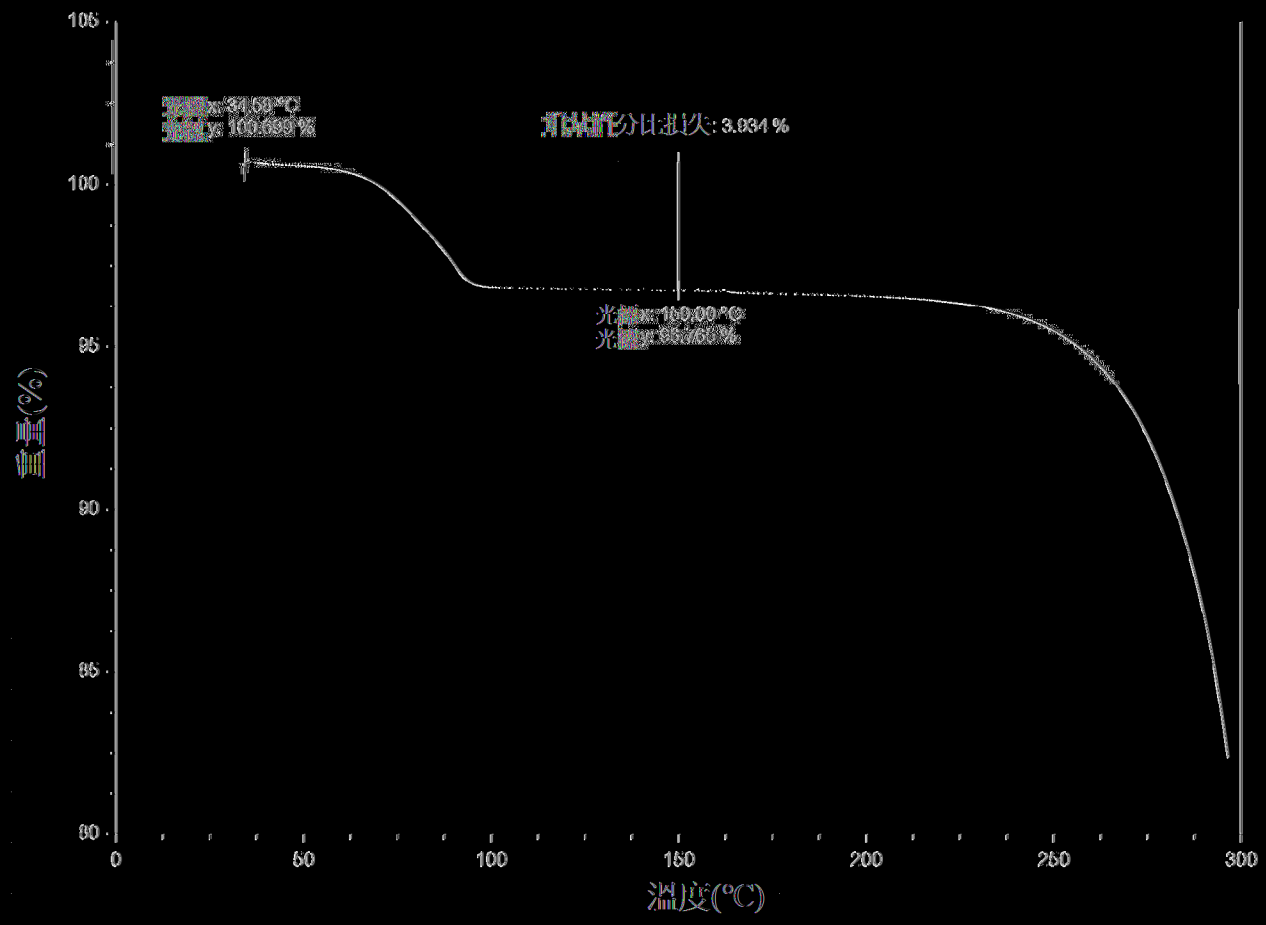
圖59


强度(a.u.)
0
333
666
1000
1333
1666
2000
2333
10
20
30
2θ(横个2θ/θ) WL:1.54060

|(图60)|




|(|图|61)|


105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
重量(%)
溫度(°C)
起始點: 34.58 °C
終點: 100.695 %
重點區間分比損失: 3.034 %
光標X: 100.00 °C
光標Y: 96.966 %

圖(62)

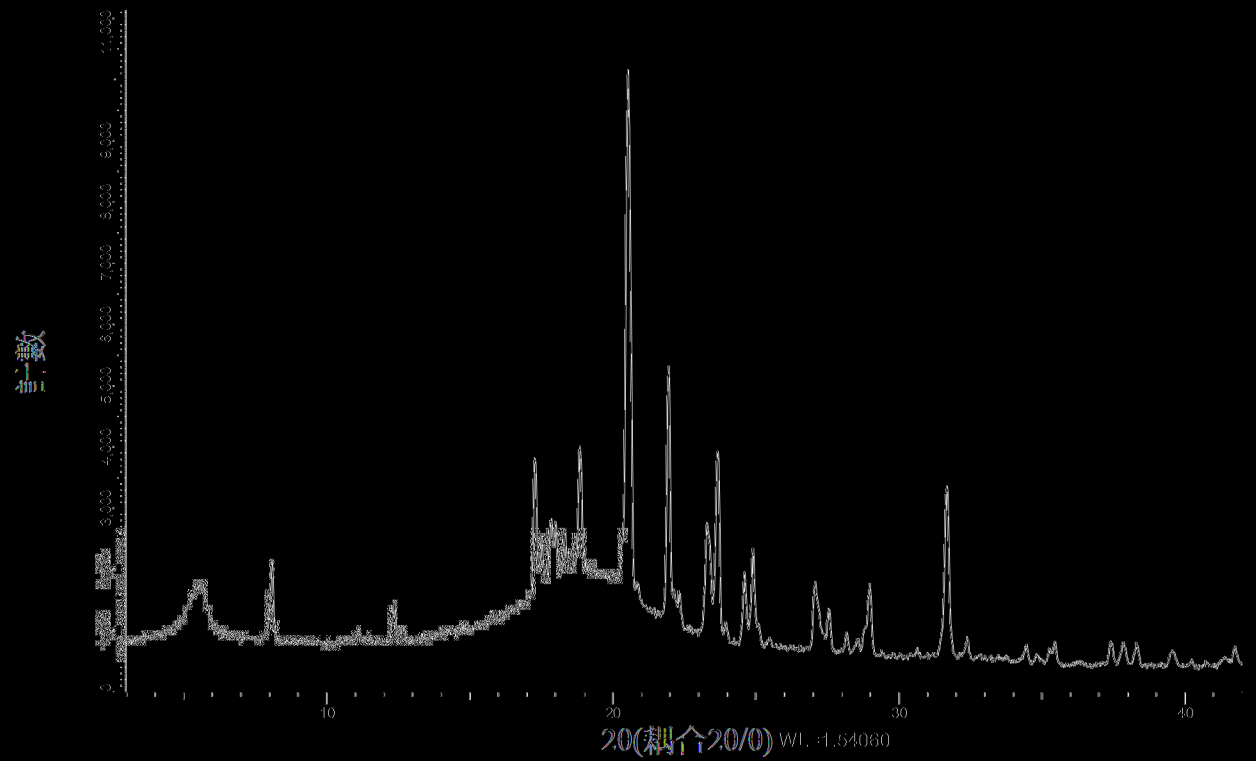

強度
0
1,000
2,000
3,000
4,000
5,000
6,000
7,000
8,000
9,000
10,000
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL=1.54060

圖63

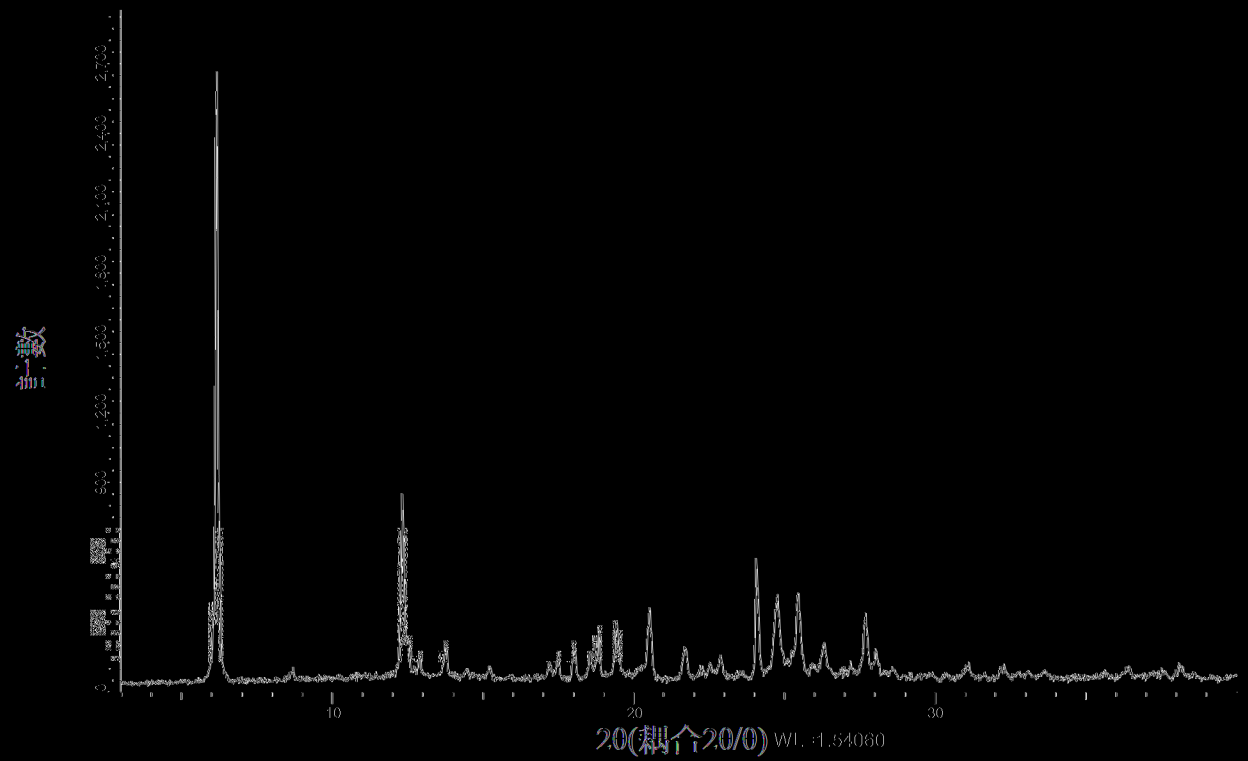



图3(64)

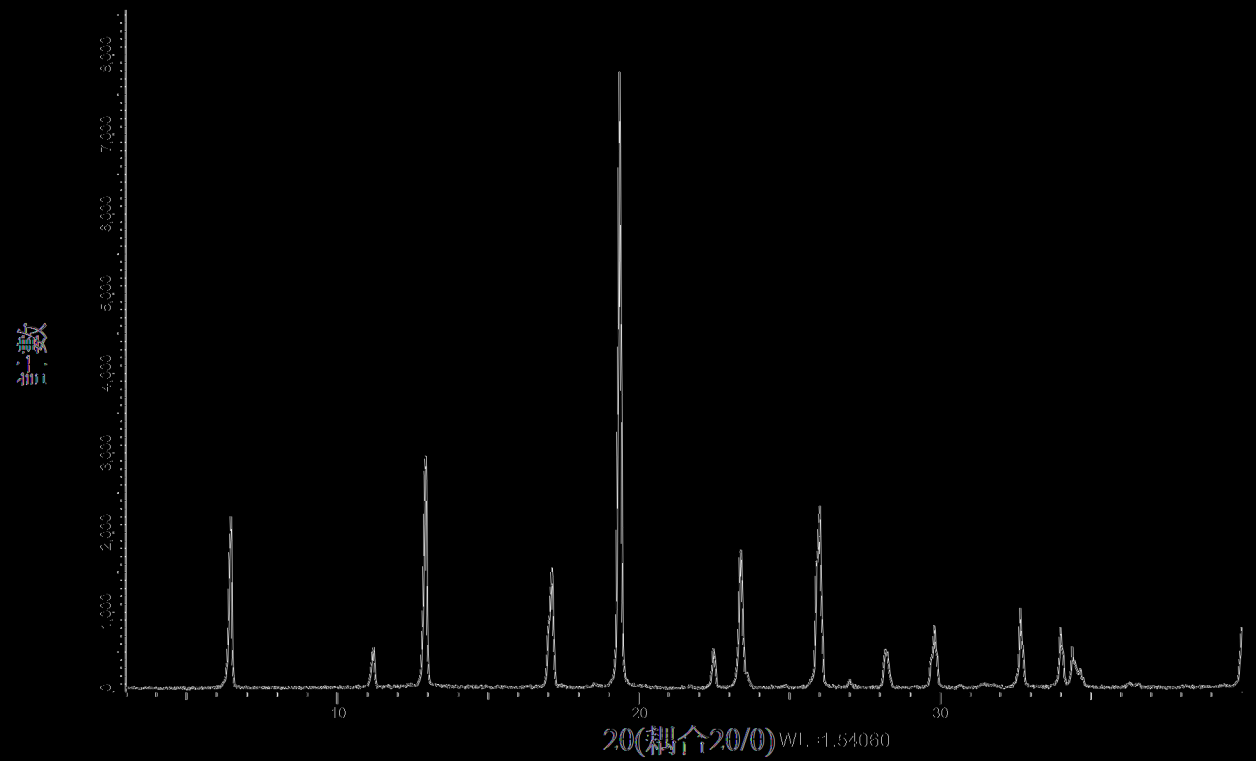

8,000
7,000
6,000
5,000
4,000
3,000
2,000
1,000
0
10
20
30
2θ(度) WL: 1.54060

圖65

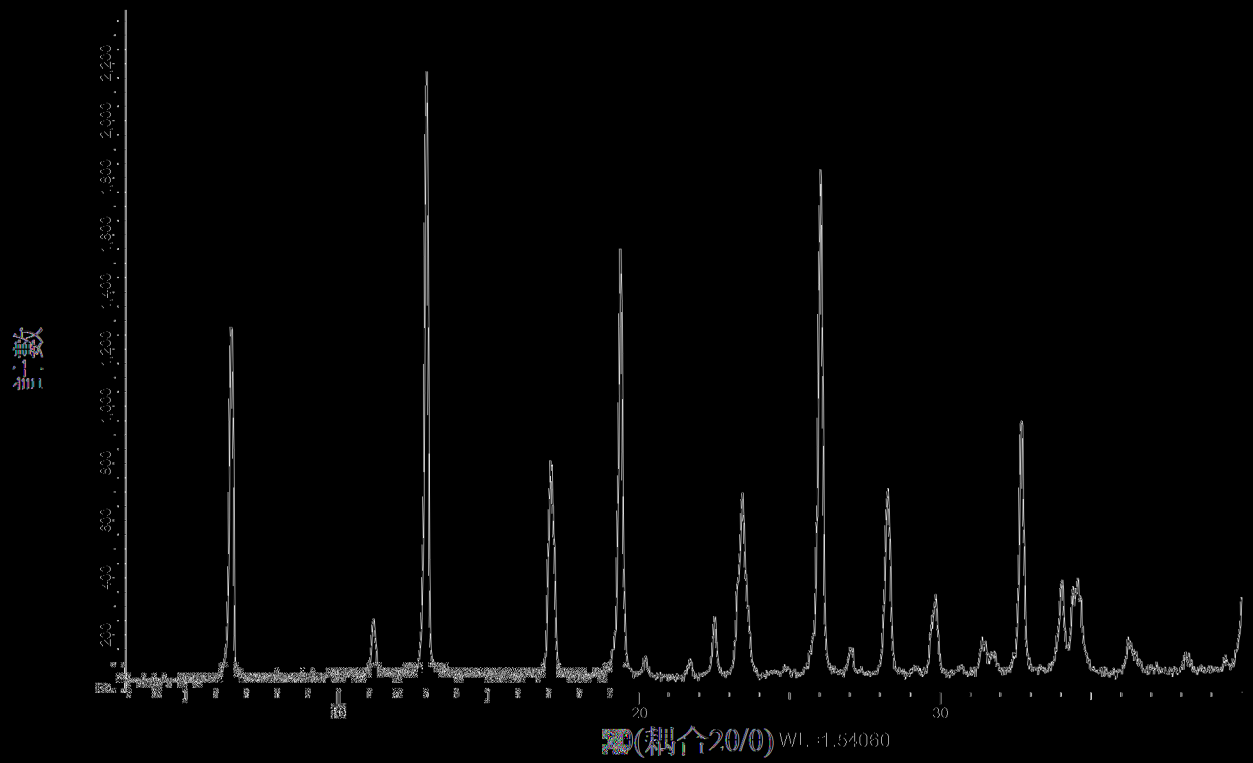
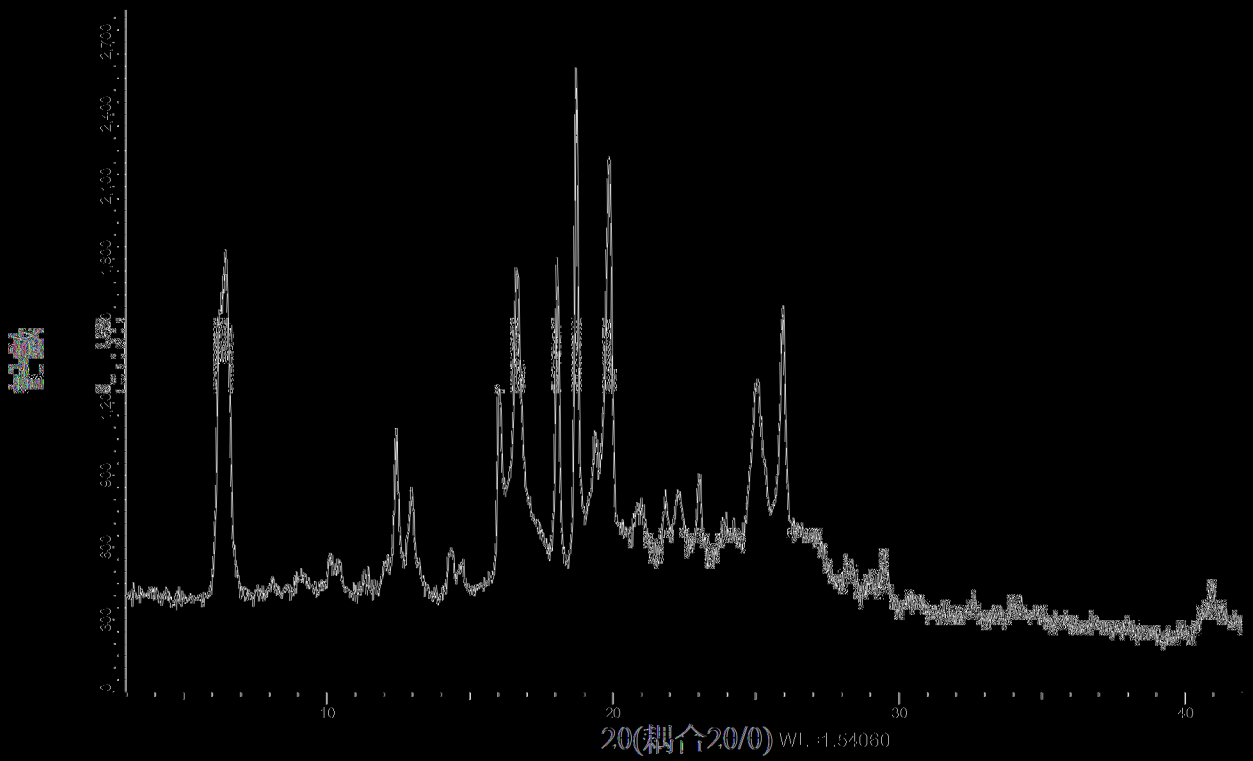



图2(横坐标2θ/θ) WL=1.54060

|(续66)|


2,733.
2,433.
2,133.
1,833.
1,533.
1,233.
933.
633.
333.
0.
10
20
30
40
2θ(耦合2θ/θ) WL: 1.54060

[圖6']

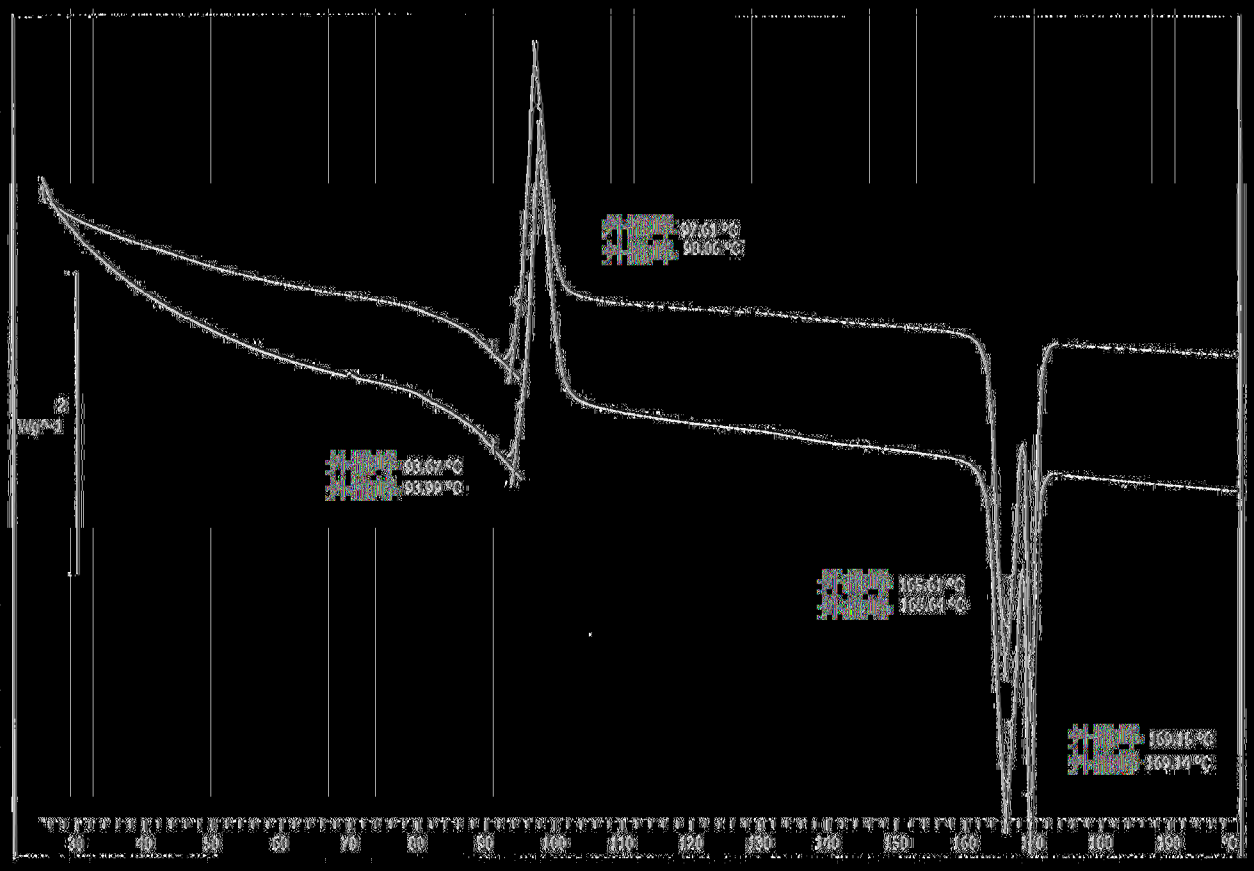
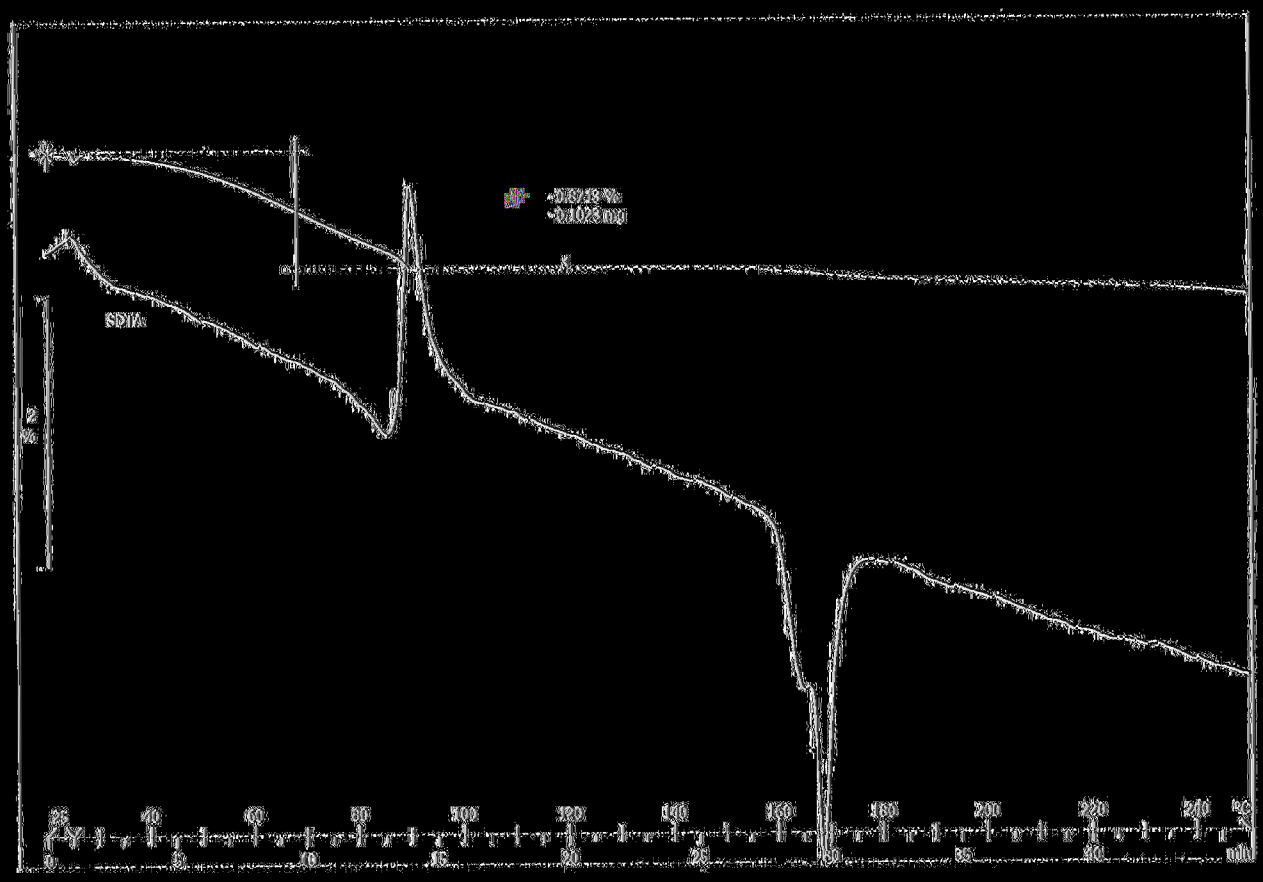
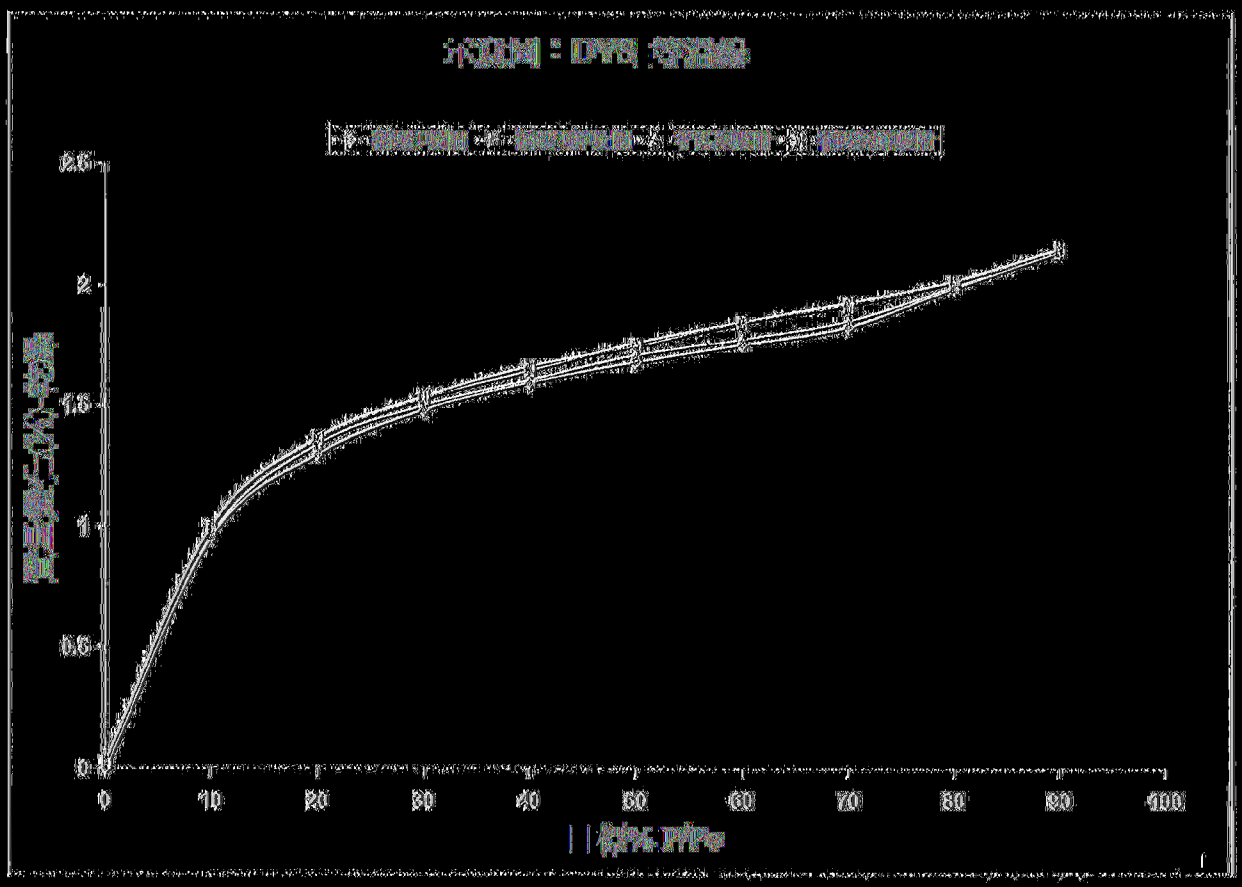


图68




圖(圖69)




|(圖7)|

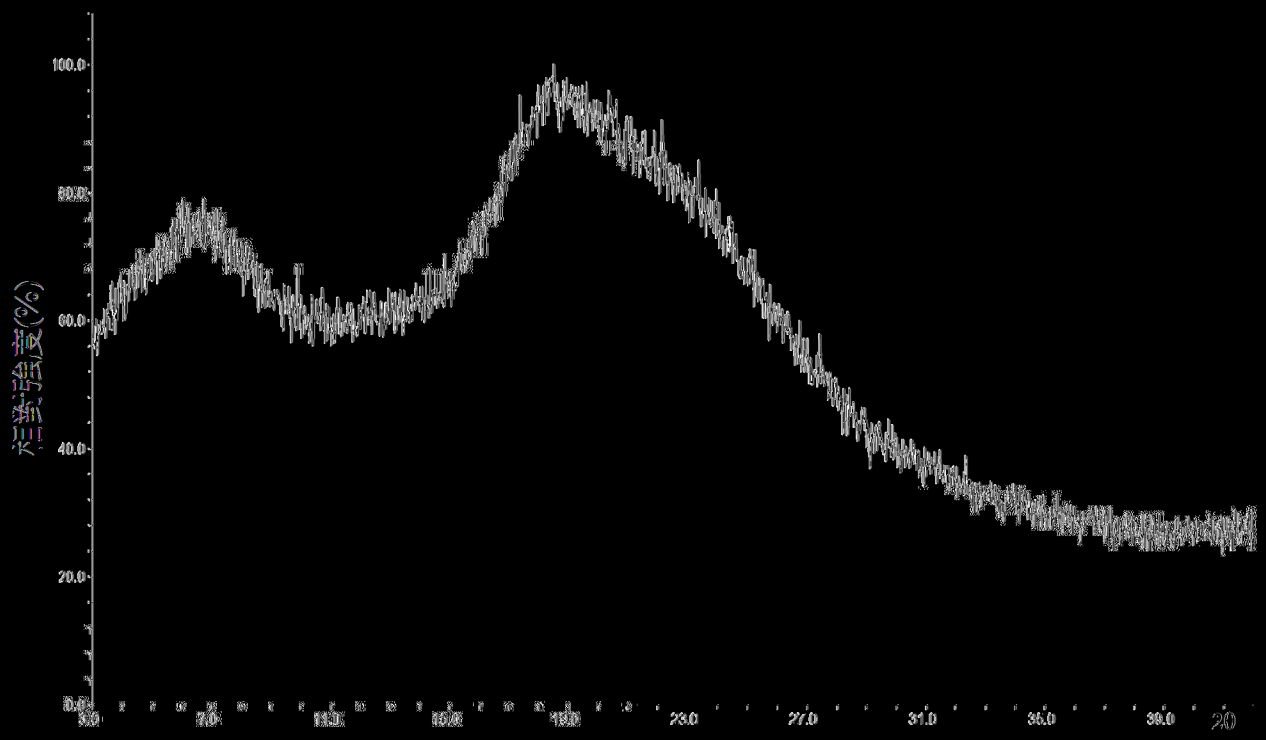
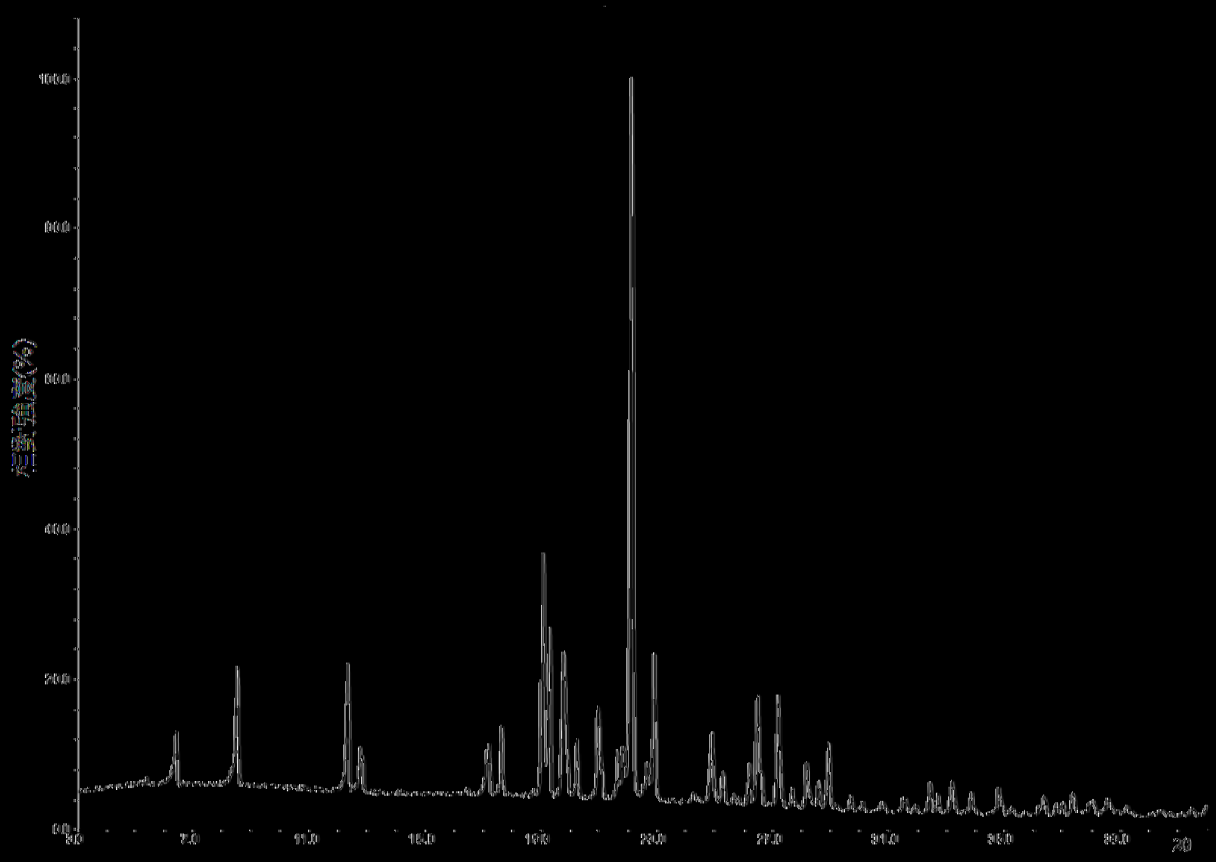
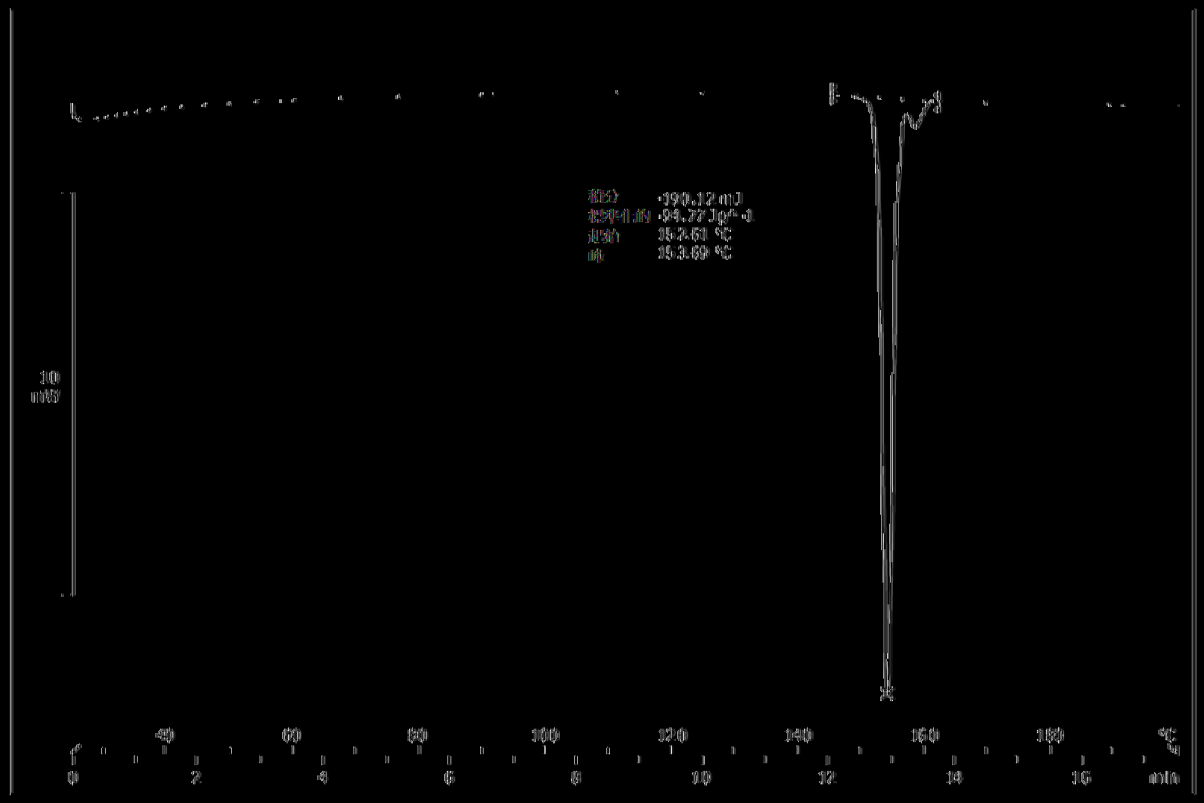

100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
强度(%)
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
28.0
27.0
31.0
35.0
39.0
2θ

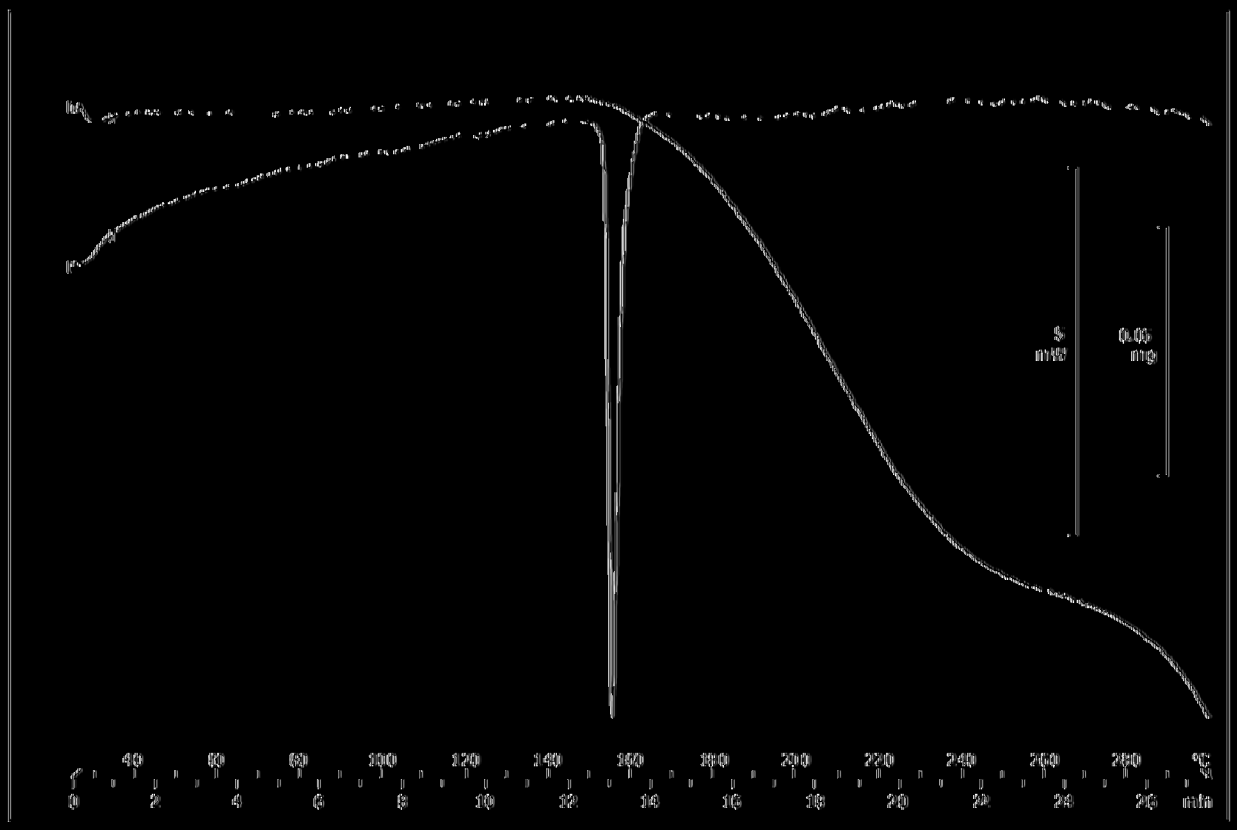
圖7(圖7-1)




(图 72)


積分 -190.12 mJ
起始值 -94.77 Jg-1
起點 154.61 °C
峰 153.69 °C
10
mW
40
60
80
100
120
140
160
180
°C
0
2
4
6
8
10
12
14
16
min

(圖 73)


5
mW
0.05
mg
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
min

(圖 74)