(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-533420
(P2024-533420A)
(43)公表日　令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 213/82 (2006.01)		C07D	213/82	CSP 4C086
A61K 31/4418(2006.01)		A61K	31/4418	
A61P 13/12 (2006.01)		A61P	13/12	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全148頁）

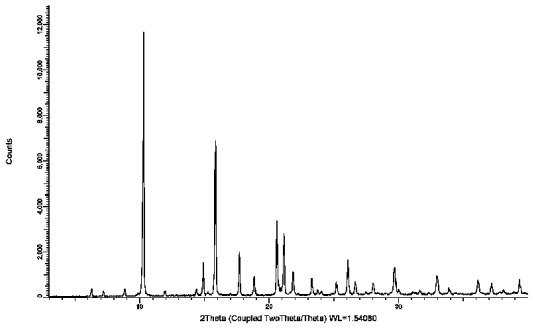
(21)出願番号　特願2024-515556(P2024-515556)
(86)(22)出願日　令和4年9月8日(2022.9.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月1日(2024.5.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/042905
(87)国際公開番号　WO2023/039063
(87)国際公開日　令和5年3月16日(2023.3.16)
(31)優先権主張番号　202111049581.4
(32)優先日　令和3年9月8日(2021.9.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　63/243,813
(32)優先日　令和3年9月14日(2021.9.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　524090080
リバー ３ リーナル コープ．
ＲＩＶＥＲ ３ ＲＥＮＡＬ ＣＯＲＰ．
アメリカ合衆国，ニューヨーク州 １００２０，ニューヨーク，１ ロックフェラー プラザ，スウィート １２０４，ナロー リバー マネジメント エルピー 内
ｃ／ｏ Ｎａｒｒｏｗ Ｒｉｖｅｒ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ＬＰ， １ Ｒｏｃｋｅｆｅｌｌｅｒ Ｐｌａｚａ， Ｓｕｉｔｅ １２０４， Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ， Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １００２０ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ
(71)出願人　591003013
エフ． ホフマン－ラ ロシュ アーゲー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　腎臓病の治療に用いられる５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド

(57)【要約】
本開示は、一つには、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの結晶形態およびその医薬組成物に向けられている。

FIG. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
約１０．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｅ）の結晶形態。
【請求項２】
約１０．３、１５．９及び２０．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１に記載の結晶形態。
【請求項３】
約１０．３、１５．９、１７．７、２０．６、２１．４及び２６．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１または２に記載の結晶形態。
【請求項４】
約１０．３、１４．９、１５．９、１７．７、１８．９、２０．６、２１．４、２１．８、２６．１、２９．７、３３．０及び３９．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１～３のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項５】
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及び３９．３に特徴的なピークを２θ度で有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１～４のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項６】
粉末Ｘ線回折パターンが、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られたものである、請求項１～５のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項７】
約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けられる、請求項１～６のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項８】
約８．４、１１．７、１４．９、１５．８、１７．５、１８．４、１９．１、２０．４、２１．６、２２．２、２３．４及び２５．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ａ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。
【請求項９】
約１６４℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項８に記載の結晶形態。
【請求項１０】
約６．５、１１．２、１３．０、１７．２、１９．４、２２．５、２３．４、２６．０、２８．２、２９．８、３２．７及び３４．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、一水和物（形態Ｂ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。
【請求項１１】
約７４℃のオンセット及び約８７℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオン

セット及び約１６４℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６５℃のオンセット及びピークを有する特徴的な発熱ならびに約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項１０に記載の結晶形態。

【請求項１２】

約５．１、５．３、６．９、９．０、１８．０、１８．８、１９．７、２０．３、２０．９、２２．２、２３．５及び２４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｃ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項１３】

約１４４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、及び約１６８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項１２に記載の結晶形態。

【請求項１４】

約７．１、１１．８、１９．１、１９．４、２１．０、２２．１、２２．８、２３．１、２４．９、２６．４、２６．６及び２７．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｄ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項１５】

約１５２℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１６５℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、及び約１６８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項１４に記載の結晶形態。

【請求項１６】

約６．０、８．３、１１．６、１２．０、１３．３、１６．７、１８．０、２１．１、２１．４、２４．０、２５．３及び２６．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｆ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項１７】

約８７℃のオンセット及び約１００℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項１６に記載の結晶形態。

【請求項１８】

約６．３、９．０、１３．４、１５．５、１６．４、１８．２、１８．５、１９．１、２０．３、２０．８、２２．２及び２７．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、ジイソプロピルアミン一溶媒和物（形態Ｇ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項１９】

約８８℃のオンセット及び約９３℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６４℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項１８に記載の結晶形態。

【請求項２０】

約９．２、１２．１、１８．８、１９．１、１９．９、２０．５、２１．９、２２．５、２２．８、２４．５、２６．０及び３１．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｈ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項２１】

約１２０℃のオンセットを有する特徴的な発熱、約１３６℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱及び約１６９℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項２０に記載の結晶形態。

【請求項２２】

約７．６、１２．２、１２．７、１７．７、２０．１、２２．７、２２．９、２３．４、２４．４、２５．２、２８．５及び３６．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｉ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項２３】

約１５４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１５６℃のオンセットを有する特徴的な発熱、約１６４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱及び約１６８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項２２に記載の結晶形態。

【請求項２４】

約１１．５、１６．９、１９．２、１９．６、１９．９、２３．７、２４．１、２４．４、２４．６、２５．０、２６．４及び４０．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、エタノール溶媒和物（形態Ｊ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項２５】

約６．２、１２．０、１２．８、１７．０、１８．７、１９．５、２０．２、２４．５、２４．９、２５．８、２６．６及び２７．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、メタノール溶媒和物（形態Ｋ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項２６】

約６．３、１２．５、１８．１、１８．８、２０．０、２３．１、２５．１、２５．５、２６．１、２７．７、２８．１及び３８．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｌ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項２７】

約３５℃のオンセット及び約５６℃のピークを有する特徴的な吸熱、約９０℃のオンセット及び約９５℃のピークを有する特徴的な吸熱、約９７℃のオンセット及び約１００℃のピークを有する特徴的な発熱、約１６４℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項２６に記載の結晶形態。

【請求項２８】
約８．５、１４．５、１７．７、２０．９、２１．２、２１．６、２２．７、２３．８、２４．３、２４．５、２５．２及び３４．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｍ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。
【請求項２９】
約６１℃のオンセット及び約７７℃のピークを有する特徴的な吸熱、約８３℃のオンセット及び約９０℃のピークを有する特徴的な発熱、約１４７℃のオンセット及び約１５３℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項２８に記載の結晶形態。
【請求項３０】
約８．２、１２．４、１７．４、１７．６、１７．９、２０．４、２２．４、２３．３、２８．９、２９．０、３４．６及び３５．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｎ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。
【請求項３１】
約５０℃のオンセット及び約９８℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオンセット及び約１６４℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項３０に記載の結晶形態。
【請求項３２】
約７．６、１１．９、１２．７、１５．１、１７．７、１９．２、２２．０、２２．７、２４．４、２５．２、２９．８及び３９．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｏ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。
【請求項３３】
約８３℃のオンセット及び約８８℃のピークを有する特徴的な吸熱、約９１℃のオンセット及び約９５℃のピークを有する特徴的な発熱、約１６４℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及び約１７０℃のピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項３２に記載の結晶形態。
【請求項３４】
約６．３、１２．１、１２．５、１２．７、１８．９、１９．６、１９．７、２５．０、２５．５、２７．３、２７．７及び３８．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、メタノール溶媒和物（形態Ｐ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。
【請求項３５】
約６．６、８．４、１４．４、１８．６、１９．９、２０．９、２１．１、２２．７、２３．６、２３．８、２４．５及び２６．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１

Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、アセトニトリル溶媒和物（形態Ｑ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項３６】

約１１．１、１７．３、１７．５、１７．９、１８．２、２２．４、２３．３、２８．４、２９．１、３３．８、３４．５及び３９．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、１，４－ジオキサン溶媒和物（形態Ｒ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項３７】

約７．５、１２．０、１７．７、１９．２、２１．６、２２．８、２３．５、２４．４、２５．３、３０．０、３１．６及び３４．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、トリフルオロエタノール溶媒和物（形態Ｓ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項３８】

約５．４、７．０、９．０、１０．８、１２．２、１３．０、１６．１、１９．４、１９．７、２０．９、２２．５及び２８．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｔ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項３９】

約５５℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約８９℃のオンセット及び約９８℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオンセット及び約１６４℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項３８に記載の結晶形態。

【請求項４０】

約６．０、１２．０、１３．３、１７．９、１８．９、２１．４、２２．０、２４．０、２４．３、２６．３、３２．３及び３６．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｕ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項４１】

約３３℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９２℃のオンセット及び約９９℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項４０に記載の結晶形態。

【請求項４２】

約６．５、１３．０、１７．１、１７．４、１９．４、２３．４、２３．７、２６．０、２８．３、２９．２、３２．７及び３４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｖ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項４３】

約４８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９０℃のピーク及び約９６℃のピーク

を有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項４２に記載の結晶形態。

【請求項４４】

約６．２、１２．４、１３．８、１８．９、１９．５、２０．６、２１．８、２４．８、２５．５、２６．４、２７．７及び２８．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｗ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項４５】

約５０℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９８℃のオンセット及び約９９℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項４４に記載の結晶形態。

【請求項４６】

約８．１、１７．３、１７．５、１８．３、１８．８、２０．５、２２．０、２３．３、２３．７、２４．６、２４．９及び３１．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、１，４－ジオキサン溶媒和物（形態Ｘ）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項４７】

約６．２、１２．３、１８．０、１８．８、１９．４、２０．５、２４．１、２４．８、２５．５、２６．３、２７．７及び２８．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、（形態Ｙ）、エタノール溶媒和物の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項４８】

約６．５、１２．９、１７．１、１９．４、２２．５、２３．４、２６．０、２９．７、２９．８、３２．７、３４．０及び３４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、（形態Ｚ）、イソプロパノール溶媒和物の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項４９】

約６．５、１３．０、１７．１、１９．４、２２．５、２３．４、２６．０、２８．３、２９．９、３２．７、３４．０及び３４．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、（形態ＡＡ）、テトラヒドロフラン溶媒和物の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項５０】

約６．３、６．５、１２．４、１３．０、１６．０、１６．６、１８．１、１８．７、１９．４、１９．９、２５．０及び２６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態２）の結晶形態であって、粉末Ｘ線回折パターンはＣｕ　Ｋα線を用いて得られたものである結晶形態。

【請求項５１】
約９４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９８℃のオンセットを有する特徴的な発熱、約１６６℃のオンセットを有する特徴的な吸熱及び約１６９℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを特徴とする請求項５０に記載の結晶形態。
【請求項５２】
５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの実質的に非晶質の形態。
【請求項５３】
請求項１～５１のいずれか１項に記載の結晶形態と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項５４】
請求項１～７のいずれか１項に記載の結晶形態Ｅと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項５５】
請求項１～５１のいずれか１項に記載の結晶形態から形成される医薬組成物。
【請求項５６】
請求項１～７のいずれか１項に記載の結晶形態Ｅから形成される医薬組成物。
【請求項５７】
組成物が経口投与用に製剤化されている、請求項５３～５６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項５８】
請求項１～５１のいずれか１項に記載の結晶形態を少なくとも検出可能な量を含む薬物。
【請求項５９】
請求項１～５１のいずれか１項に記載の実質的に純粋な結晶形態を含む薬物。
【請求項６０】
請求項１～７のいずれか１項に記載の実質的に純粋な結晶形態Ｅを含む薬物。
【請求項６１】
請求項１～５１のいずれか１項に記載の結晶形態の有効量を患者に投与することを含む、それを必要とする患者の腎疾患を治療する方法。
【請求項６２】
請求項１～５１のいずれか１項に記載の結晶形態の有効量を患者に投与することを含む、それを必要とする患者の癌を治療する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年９月１４日に出願された米国仮特許出願第６３／２４３，８１３号及び２０２１年９月８日に出願された中国出願２０２１１１０４９５８１．４号の利益及び優先権を主張するものであり、それぞれの内容全体が本明細書の一部を構成するものとして参照することにより組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
慢性腎臓病は、数カ月から数年かけて徐々に腎臓の機能が低下するのが特徴である。慢性腎臓病は２０１６年に世界で７億５３００万人が罹患し、２０１５年には１２０万人が死亡した。最も多くの死亡の原因となっているのは、例えば糖尿病、高血圧、糸球体腎炎などである。初期の治療には、例えば血圧、血糖、コレステロールを下げる薬物療法や食生活の改善が含まれるが、重症化すると血液透析、腹膜透析、腎臓移植が生存のために必

要となる。従って、腎臓病の治療のための治療薬、例えば低分子治療薬の開発が引き続き必要とされている。

【０００３】

多形性とは、物質が複数の結晶格子配列で結晶化する能力のことである。結晶化、すなわち多形性は、薬物の固体状態の特性の多くの側面に影響を与え得る。結晶性物質は非晶質形態（フォーム）とはかなり異なる可能性があり、物質の異なる結晶修飾は、溶解度、溶解速度及び／又は生物学的利用能を含む多くの点で互いにかなり異なる可能性がある。一般に、ある化合物が結晶性固体形態を形成するかどうかを予測することは困難である。これらの結晶性固体形態の物理的・薬学的特性を予測することはさらに困難である。従って、特定の製剤及び／又は製造工程においては、治療薬の結晶形態を有することが有利である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００４】

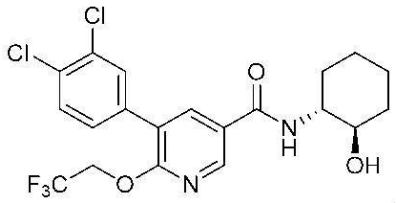
本開示は、少なくとも一つには、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの結晶形態及びその立体異性体、ならびにそれらの結晶性無水物、水和物及び溶媒和物に向けられている。

【０００５】

例えば、本明細書で開示されるのは、約１０．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、例えば、約１０．３、１５．９及び２０．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、例えば、約１０．３、１５．９、１７．７、２０．６、２１．４及び２６．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、例えば、約１０．３、１４．９、１５．９、１７．７、１８．９、２０．６、２１．４、２１．８、２６．１、２９．７、３３．０及び３９．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態である。

【０００６】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドは、例えば、ＡＴＰ－結合カセットトランスポーターＡｌタンパク質（ＡＢＣＡ１）誘導剤（例えば、細胞膜におけるＡＢＣＡ１の発現レベル及び／又は活性を安定化させる）であり、以下の式で表される。



【０００７】

本明細書でさらに想定されるのは、開示された結晶形態の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であり、例えば、経口投与用に製剤化された組成物である。

本明細書でさらに想定されるのは、開示された形態の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの少なくとも検出可能な量を含む薬物である。例えば

、本明細書に開示されるのは、実質的に純粋な結晶形態の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドを含む薬物である。

【０００８】

また、本明細書において提供されるのは、それを必要とする患者の腎臓病を治療する方法であって、開示された結晶形態の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの有効量を患者に投与することを含む方法である。例えば、本明細書において提供されるのは、それを必要とする患者の腎臓病を治療する方法であって、開示された結晶形態の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドを含む医薬組成物の有効量を患者に投与することを含む方法である。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｅ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。

【図１Ａ】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｅ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。

【図２】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｅの特性評価を示す。

【図３】形態Ｅの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。

【図４】形態Ｅの動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールを示す。

【図５】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ａ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。

【図５Ａ】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ａ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。

【図６】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ａの特性評価を示す。

【図７】形態Ａの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。

【図８】形態Ａの動的蒸気吸着（ＤＶＳ）プロフィールを示す。

【図９】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、一水和物（形態Ｂ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。

【図９Ａ】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、一水和物（形態Ｂ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。

【図１０】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｂの特性評価を示す。

【図１１】形態Ｂの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。

【図１２】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｃ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。

【図１３】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｃの特性評価を示す。

【図１４】形態Ｃの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。

【図１５】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｄ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。

【図１６】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｄの特性評価を示す。

【図１７】形態Ｄの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。

【図１８】形態Ｄの動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールを示す。
【図１９】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｆ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図１９Ａ】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｆ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図２０】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｆの特性評価を示す。
【図２１】形態Ｆの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図２２】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、ジイソプロピルアミン一溶媒和物（形態Ｇ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図２２Ａ】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、ジイソプロピルアミン一溶媒和物（形態Ｇ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図２３】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｇの特性評価を示している。
【図２４】形態Ｇの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図２５】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｈ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図２６】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｈの特性評価を示す。
【図２７】形態Ｈの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図２８】形態Ｈの動的蒸気吸着（ＤＶＳ）プロフィールを示す。
【図２９】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｉ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図２９Ａ】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態Ｉ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図３０】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｉの特性評価を示す。
【図３１】形態Ｉの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図３２】形態Ｉの動的蒸気吸着（ＤＶＳ）プロフィールを示す。
【図３３】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、エタノール溶媒和物（形態Ｊ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図３４】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、メタノール溶媒和物（形態Ｋ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図３５】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｌ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図３６】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｌの特性評価を示す。
【図３７】形態Ｌの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図３８】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｍ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図３９】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｍの特性評価を示す。
【図４０】形態Ｍの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図４１】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物

（形態Ｎ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図４２】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｎの特性評価を示す。
【図４３】形態Ｎの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図４４】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｏ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図４５】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｏの特性評価を示す。
【図４６】形態Ｏの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図４７】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、メタノール溶媒和物（形態Ｐ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図４８】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、アセトニトリル溶媒和物（形態Ｑ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図４９】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、１，４－ジオキサン溶媒和物（形態Ｒ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図５０】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、トリフルオロエタノール溶媒和物（形態Ｓ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図５１】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｔ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図５２】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｔの特性評価を示す。
【図５３】形態Ｔの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図５４】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｕ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図５５】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｕの特性評価を示す。
【図５６】形態Ｕの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図５７】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｖ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図５８】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｖの特性評価を示す。
【図５９】形態Ｖの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図６０】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物（形態Ｗ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図６１】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態Ｗの特性評価を示す。
【図６２】形態Ｗの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図６３】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、ジオキサン溶媒和物（形態Ｘ）のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図６４】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、エタノール溶媒和物（形態Ｙ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図６５】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、イソプロパノール溶媒和物（形態Ｚ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図６６】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ

シクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、テトラヒドロフラン溶媒和物（形態ＡＡ）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図６７】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物（形態２）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図６８】示差走査熱量測定（ＤＳＣ）による形態２の特性評価を示す。
【図６９】形態２の熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【図７０】形態２の動的蒸気吸着（ＤＶＳ）プロフィールを示す。
【図７１】非晶質５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図７２】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド／ソルビン酸共結晶（４：１モル比）の粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。
【図７３】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド／ソルビン酸共結晶（４：１モル比）の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。
【図７４】５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド／ソルビン酸共結晶（４：１モル比）の熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示す。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
次に、本開示の特徴及び他の詳細をより具体的に説明する。本開示のさらなる説明の前に、本明細書、実施例及び添付の特許請求の範囲で採用される特定の用語をここに集める。これらの定義は、本開示の残りの部分に照らして、当業者によって理解されるように読まれるべきである。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。
【００１１】
定義
「結晶形態」という用語は、例えばＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）及び／又は示差走査熱量測定（ＤＳＣ）などの分析法によって特徴付けることができる結晶形態又は修飾を指す。本明細書に開示される結晶性化合物は、水、エタノールなどのような溶媒との溶媒和形態だけでなく、非溶媒和形態でも存在し得る。別段の指示又は推論がない限り、開示される結晶性化合物は、溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を含むことが想定される。
【００１２】
「治療する」とは、症状、疾患、障害などの改善をもたらす任意の効果、例えば、軽減、低減、調節又は排除を含む。
【００１３】
「障害」という用語は、特に指示がない限り、「疾患」、「症状」又は「病気」という用語を指し、これと互換的に使用される。
【００１４】
「薬学的又は薬理学的に許容される」とは、動物又はヒトに投与した場合に、有害反応、アレルギー反応又はその他の有害反応を引き起こさない分子実体及び組成物を含む。ヒトに投与する場合、製剤はＦＤＡ生物製剤局が要求する無菌性、発熱性、一般的な安全性及び純度の基準を満たす必要がある。
【００１５】
本明細書で使用する「薬学的に許容される賦形剤」又は「薬学的に許容される担体」という用語は、薬学的投与に適合するあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、等張化剤及び吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質に対するこのような媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野において周知である。組成物はまた、補足的、付加的又は強化された治療

機能を提供する他の活性化合物を含有してもよい。
【００１６】
本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、本明細書で開示される少なくとも１つの化合物を、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤とともに製剤化した組成物を指す。
【００１７】
”個体”、”患者”、又は”被験体”は、互換的に使用され、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、又は霊長類を含む任意の動物及び最も好ましくはヒトを含む。本開示の化合物は、ヒトなどの哺乳動物に投与され得るが、獣医学的治療を必要とする動物、例えば、家畜動物（例えば、イヌ、ネコなど）、農場動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）などの他の哺乳動物にも投与され得る。本開示の方法において治療される哺乳動物は、望ましくは、例えば、腎臓疾患、癌又は血液疾患の治療が所望される哺乳動物である。”調節”は、アンタゴニズム（例えば、阻害）、アゴニズム、部分的アンタゴニズム及び／又は部分的アゴニズムを含む。
【００１８】
本明細書において、「有効量」又は「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医師、医学博士又は他の臨床医が求めている組織、系又は動物（例えば、哺乳動物又はヒト）の生物学的又は医学的応答を引き出す対象化合物の量を意味する。本開示の化合物は、疾患を治療するために治療有効量で投与される。あるいは、治療上有効な量の化合物は、所望の治療効果及び／又は予防効果を達成するのに必要な量である。
【００１９】
本明細書で使用する「薬学的に許容される塩（複数可）」という用語は、組成物に使用される化合物中に存在し得る塩基性基の塩を指す。本組成物に含まれる塩基性である化合物は、種々の無機酸及び有機酸と多種多様な塩を形成することができる。
【００２０】
本開示において「及び／又は」という用語は、特に断りのない限り、「及び」又は「又は」のいずれかを意味する。
【００２１】
本明細書で使用される場合、「ａ」及び「ａｎ」という語は、特に指定がない限り、１以上を含むことを意味する。例えば、「薬剤」という用語は、単一の薬剤と２以上の薬剤の組み合わせの両方を包含する。
【００２２】
「約」という用語が定量値の前に使用されている場合、特に別段の記載がない限り、本開示には特定の定量値自体も含まれる。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、別段の指示又は推論がない限り、公称値から±１０％の変動を意味する。２θ度におけるピークの文脈における「約」という用語は、±０．５（２θで表される）の２θの測定における不確かさがあること、又は±０．２（２θで表される）の２θの測定における不確かさがあることを意味する。一般に、ＤＳＣサーモグラムは±３℃の範囲で変動することがある。したがって、温度値は約±３℃の範囲の値を含むと理解すべきである。
【００２３】
一般に、本明細書で提供されるのは、特に指示がない限り、他の結晶形態を実質的に含まない、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの結晶形態である。
本明細書で使用される場合、「実質的に含まない」又は「他の結晶形態を実質的に含まない」とは、開示される結晶形態が、例えば、ＸＲＰＤで測定して、約２０％以下、約１０％以下、約５％以下、約２％以下、約１％以下の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの他の結晶形態を含むか、又は、例えば、ＸＲＰＤで測定

して、約２０％未満、約１０％未満、約５％未満、約４％未満、約３％未満、約２％未満、約１％未満の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの他の結晶形態を含むことを意味する。

よって、他の結晶形態を実質的に含まないものとして本明細書に記載される５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの開示された結晶形態は、８０％（ｗ／ｗ）より多く、９０％より多く（ｗ／ｗ）、９５％より多く（ｗ／ｗ）、９８％より多く（ｗ／ｗ）又は９９％より多く（ｗ／ｗ）の前記結晶形態の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドを含むと理解されるであろう。

従って、いくつかの実施形態において、開示される５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの結晶形態は、１％から２０％（ｗ／ｗ）、５％から２０％（ｗ／ｗ）又は５％から１０％（ｗ／ｗ）の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの１つ又は複数の他の結晶形態を含んでいてもよい。

【００２４】

結晶形態

本開示は、少なくとも一つには、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの結晶形態に向けられている。

【００２５】

例えば、本明細書で開示するのは、約１０．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｅ」と称する）。

【００２６】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅは、約１０．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１４．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１５．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴づけられ、約１７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴づけられ、約１８．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴づけられ、約２０．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴づけられ、約２１．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２９．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３３．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、及び／又は約３９．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｅは、約１０．３、１５．９及び２０．６に２θ度で少なくとも１以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。さらなる実施形態では、結晶形態Ｅは、約１０．３、１５．９、１７．７、２０．６、２１．４及び２６．１に２θ度で少なくとも１以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。さらに別の実施形態では、結晶形態Ｅは、約１０．３、１４．９、１５．９、１７．７、１８．９、２０．６、２１．４、２１．８、２

６．１、２９．７、３３．０及び３９．３に２θ度で少なくとも１以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態において、結晶形態Ｅは、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及び３９．３に２θ度で少なくとも１以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図１に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００２７】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅは、約１０．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、及び／又は約２６．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｅは、約１９．３、２１．６及び２１．９に２θ度で少なくとも１以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。さらなる実施形態では、結晶形態Ｅは、約１９．３、２１．０、２１．６、２１．９、２３．４及び２４．０に２θ度で少なくとも１以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。さらに別の実施形態では、結晶形態Ｅは、約１０．２、１７．６、１８．３、１９．０、１９．３、２１．０、２１．６、２１．９、２３．４、２３．６、２４．０及び２６．１に２θ度で少なくとも１以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｅは、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及び３２．３に２θ度で少なくとも１以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図１Ａに示される粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００２８】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ｅは、約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。例えば、形態Ｅは、図２に示される示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【００２９】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ｅは、約１５０℃までの約０．６重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴付けることができる（図３）。いくつかの実施形態におい

て、結晶形態Ｅは、２５℃において約０～約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約０．３重量％の逆転可能な全質量変化を示す動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールによって特徴付けることができる（図４）。

【００３０】

別の実施形態において、本明細書に開示されるのは、約８．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態である（本明細書において「形態Ａ」と称する）。

【００３１】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ａは、約８．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１１．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１４．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１５．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．４に２θ度で特徴的なピークを持つ粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．１に２θ度で特徴的なピークを持つ粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２５．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ａは、約８．４、１１．７、１４．９、１５．８、１７．５、１８．４、１９．１、２０．４、２１．６、２２．２、２３．４及び２５．１に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図５に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態において、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ Ｋα線を用いて得られた。

【００３２】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ａは、約８．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約９．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．１に２θ度で特徴的なピークを持つ粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．０に２θ度で特徴的なピークを持つ粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２２．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ａは、約８．４、９．５、１７．５、１８．１、１８．３、１９．１、２０．０、２０．４、２０．６、２１．０、２１．７及び２２．２に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図５Ａに示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実

施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。
【００３３】
　５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ａは、約１６４℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。例えば、形態Ａは、図６に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。
【００３４】
　５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ａは、約１８０℃までの約０．３３重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴付けることができる（図７）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ａは、２５℃において約０から約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約１．８重量％の逆転可能な全質量変化を示す動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールによって特徴付けることができる（図８）。
【００３５】
　別の実施形態において、本明細書に開示されるのは、約１３．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、一水和物の結晶形態である（本明細書において「形態Ｂ」と称される）。
【００３６】
　一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、一水和物の結晶形態Ｂは、約６．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１１．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１３．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．５に２θ度で特徴的なピークを持つ粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．４に２θ度で特徴的なピークを持つ粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２８．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２９．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３４．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｂは、約６．５、１１．２、１３．０、１７．２、１９．４、２２．５、２３．４、２６．０、２８．２、２９．８、３２．７及び３４．０に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図９に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。
【００３７】
　一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、一水和物の結晶形態Ｂは、約６．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．１に２θ度で特徴的なピークを有す

る粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．２に２θ度で特徴的なピークを持つ粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．６に２θ度で特徴的なピークを持つ粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２７．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２８．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｂは、約６．４、１２．９、１７．０、１９．１、１９．３、２０．２、２１．６、２３．６、２４．８、２５．７、２７．０及び２８．１に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図９Ａに示される粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態において、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００３８】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、一水和物の想定される結晶形態Ｂは、約７４℃のオンセット及び約８７℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができ、約１６３℃のオンセット及び約１６４℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６５℃のオンセット及びピークを有する特徴的な発熱及び約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。形態Ｂは、例えば、図１０に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【００３９】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、一水和物の想定される結晶形態Ｂは、約１２０℃までの約３．５重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴付けることができる（図１１）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｂは、３．８重量％の水（モル比で１．０２当量）を示すカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって特徴付けることができる。

【００４０】

別の実施形態において、本明細書に開示されるのは、約２０．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態である（本明細書において「形態Ｃ」と称する）。

【００４１】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｃは、約５．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約５．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約６．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約９．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．９に２θ度で特徴的な

ピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｃは、約５．１、５．３、６．９、９．０、１８．０、１８．８、１９．７、２０．３、２０．９、２２．２、２３．５及び２４．４に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図１２に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態において、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００４２】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ｃは、約１４４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱及び約１６８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴づけることができる。例えば、形態Ｃは、図１３に示される示差走査熱量測定プロフィールによって特徴づけることができる。いくつかの実施形態において、形態Ｃは、約１３０℃までの約０．１重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図１４）。

【００４３】

別の実施形態において、本明細書に開示されるのは、約１９．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態である（本明細書において「形態Ｄ」と称する）。

【００４４】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｄは、約７．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１１．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．１に２θ度で特徴的なピークを持つ粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．９に２θ度で特徴的なピークを持つ粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。約２６．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２７．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｄは、約７．１、１１．８、１９．１、１９．４、２１．０、２２．１、２２．８、２３．１、２４．９、２６．４、２６．６及び２７．６に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図１５に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態において、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００４５】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ｄは、約１５２℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１６５℃のオンセ

ットを有する特徴的な吸熱及び約１６８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴づけることができる。例えば、形態Ｄは、図１６に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【００４６】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ｄは、約１５０℃までの約０．１６重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図１７）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｄは、２５℃において約０から約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約２０重量％の逆転可能な全質量変化を示す動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールによって特徴づけることができる（図１８）。

【００４７】

別の実施形態において、本明細書に開示されるのは、約２６．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態である（本明細書において「形態Ｆ」と称される）。

【００４８】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｆは、約６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約８．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１１．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１３．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１６．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２６．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｆは、約６．０、８．３、１１．６、１２．０、１３．３、１６．７、１８．０、２１．１、２１．４、２４．０、２５．３及び２６．２に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図１９に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００４９】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｆは、約６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１３．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．２に２θ度で特

徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２９．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３１．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｆは、約６．０、１３．２、１７．０、１８．１、１９．８、２１．１、２３．２、２３．９、２５．２、２６．１、２９．７及び３１．７に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図１９Ａに示される粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態において、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００５０】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｆは、約８７℃のオンセット及び約１００℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けられる。例えば、形態Ｆは、図２０に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【００５１】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｆは、約１５０℃までの約４．１重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図２１）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｆは、５．０重量％の水（モル比で１．３５当量）を示すカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって特徴づけることができる。

【００５２】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約１８．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、ジイソプロピルアミン一溶媒和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｇ」と称する）。

【００５３】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、ジイソプロピルアミン一溶媒和物の結晶形態Ｇは、約６．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約９．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１３．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１５．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１６．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２７．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｇは、約６．３、９．０、１３．４、１５．５、１６．４、１８．２、１８．５、１９．１、２０．３、２０．８、２２．２及び２７．８に、２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回

折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図２２に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、ＣｕＫα線を用いて得られた。

【００５４】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、ジイソプロピルアミン一溶媒和物の結晶形態Ｇは、約６．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１６．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２７．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３１．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｇは、約６．３、１６．４、１８．２、１９．８、２０．０、２０．８、２１．７、２２．２、２２．４、２５．４、２７．０及び３１．７に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図２２Ａに示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００５５】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、ジイソプロピルアミン一溶媒和物の想定される結晶形態Ｇは、約８８℃のオンセット及び約９３℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴づけることができる。例えば、形態Ｇは、図２３に示される示差走査熱量測定プロフィールによって特徴づけることができる。いくつかの実施形態において、形態Ｇは、約１５０℃までの約３．９重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図２４）。

【００５６】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約２２．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態である（本明細書で「形態Ｈ」と称する）。

【００５７】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｈは、約９．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．５に２θ度で特徴的なピーク

を有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３１．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｈは、約９．２、１２．１、１８．８、１９．１、１９．９、２０．５、２１．９、２２．５、２２．８、２４．５、２６．０及び３１．７に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図２５に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００５８】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ｈは、約１２０℃のオンセットを有する特徴的な発熱、約１３６℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱及び約１６９℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴づけることができる。例えば、形態Ｈは、図２６に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【００５９】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ｈは、約１２０℃までの約０．１１重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図２７）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｈは、２５℃において約０～約７０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約２．５重量％の総質量変化、及び２５℃において約７０～約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約２５重量％の総質量変化を示す動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールによって特徴づけることができる（図２８）。

【００６０】

別の実施形態において、本明細書に開示されるのは、約１７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態である（本明細書において「形態Ｉ」と称する）。

【００６１】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｉは、約７．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２８．５に２

θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３６．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｉは、約９．２、１２．１、１８．８、１９．１、１９．９、２０．５、２１．９、２２．５、２２．８、２４．５、２６．０及び３１．７に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図２９に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００６２】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｉは、約７．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２８．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｉは、約７．５、１２．７、１７．６、１９．２、２０．０、２１．３、２２．８、２３．４、２４．３、２４．８、２６．１及び２８．５に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図２９Ａに示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００６３】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ｉは、約１５４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１５６℃のオンセットを有する特徴的な発熱、約１６４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、及び約１６８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴づけることができる。例えば、形態Ｉは、図３０に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【００６４】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態Ｉは、約１２０℃までの約０．１重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図３１）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｉは、２５℃において約０～約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約１０重量％の全質量変化を示す動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールによって特徴づけることができる（図３２）。

【００６５】

別の実施形態において、本明細書に開示されるのは、約１９．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２

－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、エタノール溶媒和物の結晶形態である（本明細書において「形態Ｊ」と称する）。

【００６６】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、エタノール溶媒和物の結晶形態Ｊは、約１１．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１６．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約４０．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｊは、約１１．５、１６．９、１９．２、１９．６、１９．９、２３．７、２４．１、２４．４、２４．６、２５．０、２６．４及び４０．５に、２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図３３に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００６７】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約２０．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、メタノール溶媒和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｋ」と称する）。

【００６８】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、メタノール溶媒和物の結晶形態Ｋは、約６．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２７．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｋは、約６．２、１２．０、１２．８、１７．０、１８．７、１９．５、２０．２、２４．５、２４．９、２５．８、２６．６及び２７．２に、２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図３４に示す粉末Ｘ線回折

パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００６９】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約１２．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｌ」と称する）。

【００７０】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｌは、約６．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２８．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３８．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｌは、約６．３、１２．５、１８．１、１８．８、２０．０、２３．１、２５．１、２５．５、２６．１、２７．７、２８．１及び３８．２に、２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図３５に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００７１】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｌは、約３５℃のオンセット及び約５６℃のピークを有する特徴的な吸熱、約９０℃のオンセット及び約９５℃のピークを有する特徴的な吸熱、約９７℃のオンセット及び約１００℃のピークを有する特徴的な発熱、約１６４℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。例えば、形態Ｌは、図３６に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【００７２】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｌは、約１２０℃までの約２．２重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図３７）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｌは、４．４重量％の水（モル比で１．１８当量）を示すカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって特徴づけることができる。

【００７３】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約１７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフ

ェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｍ」と称する）。

【００７４】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｍは、約８．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１４．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３４．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｍは、約８．５、１４．５、１７．７、２０．９、２１．２、２１．６、２２．７、２３．８、２４．３、２４．５、２５．２及び３４．３に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図３８に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００７５】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｍは、約６１℃のオンセット及び約７７℃のピークを有する特徴的な吸熱、約８３℃のオンセット及び約９０℃のピークを有する特徴的な発熱、約１４７℃のオンセット及び約１５３℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。例えば、形態Ｍは、図３９に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【００７６】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｍは、約１２０℃までの約３．４重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図４０）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｍは、３．５重量％の水（モル比で０．９３当量）を示すカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって特徴づけることができる。

【００７７】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約１７．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｎ」と称する）。

【００７８】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２

－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｎは、約８．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２８．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２９．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３４．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３５．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｎは、約８．２、１２．４、１７．４、１７．６、１７．９、２０．４、２２．４、２３．３、２８．９、２９．０、３４．６及び３５．６に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図４１に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００７９】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｎは、約５０℃のオンセット及び約９８℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオンセット及び約１６４℃のピークを有する特徴的な吸熱及び約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。例えば、形態Ｎは、図４２に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【００８０】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｎは、約１２０℃までの約３．９重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図４３）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｎは、４．２重量％の水（モル比で１．１３当量）を示すカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって特徴づけることができる。

【００８１】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約７．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｏ」と称する）。

【００８２】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｏは、約７．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１１．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１５．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．２に２θ度で特徴的なピーク

を有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２９．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３９．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｏは、約７．６、１１．９、１２．７、１５．１、１７．７、１９．２、２２．０、２２．７、２４．４、２５．２、２９．８及び３９．０に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図４４に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００８３】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｏは、約８３℃のオンセット及び約８８℃のピークを有する特徴的な吸熱、約９１℃のオンセット及び約９５℃のピークを有する特徴的な発熱、約１６４℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱及び約１６９℃のオンセット及び約１７０℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。例えば結晶形態Ｏは、図４５に示す示差走査熱量測定プロフィールで特徴付けることができる。

【００８４】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｏは、約１６０℃までの約１．５重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図４６）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｏは、３．２重量％の水（モル比で０．８５当量）を示すカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって特徴づけることができる。

【００８５】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約６．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、メタノール溶媒和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｐ」と称する）。

【００８６】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、メタノール溶媒和物の結晶形態Ｐは、約６．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２７．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ

及び／又は約３８．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｐは、約６．３、１２．１、１２．５、１２．７、１８．９、１９．６、１９．７、２５．０、２５．５、２７．３、２７．７及び３８．８に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図４７に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００８７】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約２３．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、アセトニトリル溶媒和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｑ」と称する）。

【００８８】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、アセトニトリル溶媒和物の結晶形態Ｑは、約６．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約８．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２６．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態において、結晶形態Ｑは、約６．６、８．４、１４．４、１８．６、１９．９、２０．９、２１．１、２２．７、２３．６、２３．８、２４．５及び２６．４に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図４８に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態において、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００８９】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約２２．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、１，４－ジオキサン溶媒和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｒ」と称する）。

【００９０】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、１，４－ジオキサン溶媒和物の結晶形態Ｒは、約１１．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．４に

２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２８．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２９．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３３．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３４．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３９．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｒは、約１１．１、１７．３、１７．５、１７．９、１８．２、２２．４、２３．３、２８．４、２９．１、３３．８、３４．５及び３９．７に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図４９に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態において、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００９１】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約２２．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、トリフルオロエタノール溶媒和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｓ」と称する）。

【００９２】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、トリフルオロエタノール溶媒和物の結晶形態Ｓは、約７．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３０．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３１．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３４．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｓは、約７．５、１２．０、１７．７、１９．２、２１．６、２２．８、２３．５、２４．４、２５．３、３０．０、３１．６及び３４．３に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図５０に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００９３】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約１２．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｔ」と称する）。

【００９４】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンア

ミド、水和物の結晶形態Ｔは、約５．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約７．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約９．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１０．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１３．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１６．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２８．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｔは、約５．４、７．０、９．０、１０．８、１２．２、１３．０、１６．１、１９．４、１９．７、２０．９、２２．５及び２８．３に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図５１に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態において、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００９５】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｔは、約５５℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約８９℃のオンセット及び約９８℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオンセット及び約１６４℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。形態Ｔは、例えば、図５２に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【００９６】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｔは、約１５０℃までの約３．９重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図５３）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｔは、６．７重量％の水（モル比で１．８５当量）を示すカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって特徴づけることができる。

【００９７】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｕ」と称する）。

【００９８】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｕは、約６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１３．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．０に２θ度で特徴的なピ

ークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３２．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３６．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｕは、約６．０、１２．０、１３．３、１７．９、１８．９、２１．４、２２．０、２４．０、２４．３、２６．３、３２．３及び３６．３に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図５４に示される粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【００９９】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｕは、約３３℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９２℃のオンセット及び約９９℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。例えば、形態Ｕは、図５５に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【０１００】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｕは、約１５０℃までの約３．９重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図５６）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｕは、５．１重量％の水（モル比で１．３８当量）を示すカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって特徴づけることができる。

【０１０１】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約１９．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｖ」と称する）。

【０１０２】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｖは、約６．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１３．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２８．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２９．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ

る。別の実施形態では、結晶形態Ｖは、約６．５、１３．０、１７．１、１７．４、１９．４、２３．４、２３．７、２６．０、２８．３、２９．２、３２．７及び３４．４に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図５７に示される粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態において、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【０１０３】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｖは、約４８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９０℃のピーク及び約９６℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。例えば、形態Ｖは、図５８に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【０１０４】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｖは、約１５０℃までの約３．９重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図５９）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｖは、７．１重量％の水（モル比で１．９７当量）を示すカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって特徴づけることができる。

【０１０５】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約２５．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｗ」と称する）。

【０１０６】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｗは、約６．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１３．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２１．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、及び／又は約２８．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態Ｗは、約６．２、１２．４、１３．８、１８．９、１９．５、２０．６、２１．８、２４．８、２５．５、２６．４、２７．７及び２８．１に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図６０に示される粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態において、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【０１０７】
５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｗは、約５０℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９８℃のオンセット及び約９９℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。例えば、形態Ｗは、図６１に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。
【０１０８】
５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の想定される結晶形態Ｗは、約１５０℃までの約３．９重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図６２）。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｗは、４．５重量％の水（モル比で１．２１当量）を示すカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって特徴づけることができる。
【０１０９】
別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約２０．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、１，４－ジオキサン溶媒和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｘ」と称する）。
【０１１０】
一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド，１，４－ジオキサン溶媒和物の結晶形態Ｘは、約８．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３１．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態において、結晶形態Ｘは、約８．１、１７．３、１７．５、１８．３、１８．８、２０．５、２２．０、２３．３、２３．７、２４．６、２４．９及び３１．７に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図６３に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。
【０１１１】
別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約６．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、エタノール溶媒和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｙ」と称する）。
【０１１２】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、エタノール溶媒和物の結晶形態Ｙは、約６．２に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２０．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２４．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２７．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２８．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態において、結晶形態Ｙは、約６．２、１２．３、１８．０、１８．８、１９．４、２０．５、２４．１、２４．８、２５．５、２６．３、２７．７及び２８．０に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図６４に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【０１１３】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約１９．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、イソプロパノール溶媒和物の結晶形態である（本明細書では「形態Ｚ」と称する）。

【０１１４】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、イソプロパノール溶媒和物の結晶形態Ｚは、約６．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２９．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２９．８に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３４．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３４．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態において、結晶形態Ｚは、約６．５、１２．９、１７．１、１９．４、２２．５、２３．４、２６．０、２９．７、２９．８、３２．７、３４．０及び３４．４に、２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図６５に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【０１１５】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約１３．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、テトラヒドロフラン溶媒和物の結晶形態である（本明細書では「形態ＡＡ」と称する）。

【０１１６】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、テトラヒドロフラン溶媒和物の結晶形態ＡＡは、約６．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１３．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１７．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２２．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２３．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２８．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２９．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３２．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約３４．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約３４．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態において、結晶形態ＡＡは、約６．５、１３．０、１７．１、１９．４、２２．５、２３．４、２６．０、２８．３、２９．９、３２．７、３４．０及び３４．６に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図６６に示される粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【０１１７】

別の実施形態において、本明細書で開示されるのは、約１８．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態である（本明細書では「形態２」と称する）。

【０１１８】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態２は、約６．３に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約６．５に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１２．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１３．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１６．６に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．１に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１８．７に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．４に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約１９．９に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ、約２５．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられ及び／又は約２６．０に２θ度で特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態２は、約６．３、６．５、１２．４、１３．０、１６．０

、１６．６、１８．１、１８．７、１９．４、１９．９、２５．０及び２６．０に２θ度で少なくとも１つ以上の特徴的なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンによって特徴付けられる。例えば、想定される結晶形態は、図６７に示す粉末Ｘ線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末Ｘ線回折パターンは、Ｃｕ　Ｋα線を用いて得られた。

【０１１９】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態２は、約９４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９８℃のオンセットを有する特徴的な発熱、約１６５℃のオンセットを有する特徴的な吸熱及び約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールによって特徴付けることができる。例えば、形態２は、図６８に示す示差走査熱量測定プロフィールによって特徴付けることができる。

【０１２０】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の想定される結晶形態２は、約１２０℃までの約０．９重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールによって特徴づけることができる（図６９）。いくつかの実施形態において、結晶形態２は、２５℃で約０～約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約２．１重量％の逆転可能な全質量変化を示す動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールによって特徴づけることができる（図７０）。

【０１２１】

別の実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの実質的に非晶質の形態が本明細書に開示される。

【０１２２】

さらなる実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の開示された結晶形態及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に開示される。例えば、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に開示される。別の実施形態において、開示された結晶形態の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドから形成される医薬組成物が本明細書に開示される。例えば、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅから形成される医薬組成物が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態において、開示される医薬組成物は、経口投与用の製剤とすることができる。

【０１２３】

さらに別の実施形態では、開示された非晶質形態の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が本明細書に開示される。

【０１２４】

一実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの開示された結晶形態を少なくとも検出可能な量含む薬物が本明細書に開示される。別の実施形態において、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンア

ミドの実質的に純粋な結晶形態を含む薬物が、本明細書に開示される。例えば、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の実質的に純粋な結晶形態Ｅからなる薬物が本明細書に開示される。

【０１２５】

組成物

本開示の別の態様は、薬学的に許容される賦形剤とともに製剤化された、本明細書に開示されるような結晶性化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、本開示は、１つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤とともに製剤化された、本明細書中に開示されるような結晶性化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの製剤は、経口、局所（例えば、経皮）、頬、眼、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内又は静脈内）直腸、膣又はエアロゾル投与に適したものを含むが、任意の場合に最も適した投与形態は、治療される状態の程度及び重篤度ならびに使用される特定の化合物の性質に依存する。例えば、開示された組成物は、単位用量として製剤化することができ、及び／又は経口、皮下もしくは静脈内投与のために製剤化することができる。

【０１２６】

本開示の例示的な医薬組成物は、例えば、固体、半固体又は液体の形態の医薬製剤の形態で使用することができ、この医薬製剤は、有効成分として、本開示の化合物の１つ又は複数を、外用、経腸用又は非経口用に適した有機又は無機の賦形剤又は賦形剤と混和して含む。活性成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、坐剤、溶液、乳剤、懸濁剤及び使用に適した他の任意の形態のための、通常の非毒性で薬学的に許容される賦形剤と配合することができる。活性対象化合物は、疾患のプロセス又は状態に対して所望の効果をもたらすのに十分な量で医薬組成物中に含まれる。

【０１２７】

錠剤のような固体組成物を製造するために、主要な活性成分を医薬賦形剤、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はガムのような従来の打錠成分、及び他の医薬希釈剤、例えば、水と混合して、本開示の化合物又はその非毒性の医薬的に許容される塩の均質な混合物を含む固体製剤前組成物を形成することができる。これらの製剤前組成物が均質であると言及する場合、組成物が錠剤、ピル及びカプセルのような均等に有効な単位剤形に容易に小分けされ得るように、活性成分が組成物全体に均一に分散していることを意味する。

【０１２８】

経口投与用の固形剤形（カプセル、錠剤、ピル、糖衣錠、粉末、顆粒など）では、対象組成物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの１種以上の薬学的に許容される賦形剤、及び／又は以下のいずれかと混合される。（１）充填剤又は伸展剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／又はケイ酸、（２）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／又はアカシア、（３）保湿剤、例えばグリセロール、（４）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、炭酸ナトリウム、（５）パラフィンなどの溶液遅延剤、（６）第４級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、（７）例えばアセチルアルコール及びグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、（８）カオリン及びベントナイトクレーなどの吸着剤、（９）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物などの滑沢剤及び（１０）着色剤。カプセル、錠剤及びピルの場合、組成物は緩衝剤も含むことができる。同様のタイプの固形組成物は、ラクトース又は乳糖、高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、ソフト及びハード充填ゼラチンカプセルの充填剤として採用することもできる。

【０１２９】

錠剤は、圧縮又は成形により、任意に１つ又は複数の付属成分を用いて製造することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤又は分散剤を用いて製造することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を適切な機械で成形することにより製造することができる。錠剤及び他の固体剤形、例えば糖衣錠、カプセル、ピル及び顆粒は、任意に、腸溶性コーティング及び医薬製剤技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いてスコアリング又は製造することができる。

【０１３０】

吸入又は吹送のための組成物には、薬学的に許容される、水性又は有機溶媒中の溶液及び懸濁液、又はそれらの混合物、ならびに粉末が含まれる。経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、ナノ懸濁液、シロップ及びエリキシルが挙げられる。対象組成物に加えて、液体剤形は、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤のような、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、シクロデキストリン及びそれらの混合物などを含んでいてもよい。

【０１３１】

懸濁液は、対象組成物に加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント、ならびにそれらの混合物のような懸濁化剤を含むことができる。

【０１３２】

直腸投与用又は膣投与用の製剤は、坐薬として提示することができ、この坐薬は、対象組成物を、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、体腔内で融解して活性剤を放出する、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックス又はサリチル酸塩からなる１つ以上の適切な非刺激性賦形剤又は賦形剤と混合することによって製造することができる。

【０１３３】

対象組成物の経皮投与のための剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が含まれる。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される賦形剤、及び必要とされる保存剤、緩衝剤、又は推進剤と混合することができる。

【０１３４】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、主題組成物に加えて、賦形剤、例えば、動物性及び植物性の脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物を含有することができる。

【０１３５】

粉末及びスプレーは、対象組成物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末などの賦形剤、又はこれらの物質の混合物を含むことができる。スプレーには、さらに、クロロフルオロ炭化水素、ブタンやプロパンなどの揮発性非置換炭化水素などの慣用的な推進剤が含まれることがある。

【０１３６】

本開示の組成物及び化合物は、代替的に、エアロゾルによって投与することができる。これは、化合物を含む水性エアロゾル、リポソーム製剤又は固体粒子を製造することによ

って達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン推進剤）懸濁液を使用することができる。音波式ネブライザーは、対象組成物に含まれる化合物の分解をもたらす可能性のあるせん断に薬剤をさらすことを最小限にするため、使用することができる。通常、水性エアロゾルは、対象組成物の水溶液又は懸濁液を、従来の薬学的に許容される賦形剤及び安定剤とともに製剤化することにより製造される。賦形剤及び安定剤は、特定の対象組成物の要件によって異なるが、典型的には、非イオン性界面活性剤（Ｔｗｅｅｎｓ、Ｐｌｕｒｏｎｉｃｓ、又はポリエチレングリコール）、血清アルブミンのような無害なタンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンのようなアミノ酸、緩衝剤、塩、糖又は糖アルコールが挙げられる。エアロゾルは一般に等張溶液から製造される。

【０１３７】

非経口投与に適した本開示の薬学的組成物は、１つ以上の薬学的に許容される滅菌等張水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁液もしくは乳濁液、又は使用直前に滅菌注射液もしくは分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせた主題組成物からなり、これらの組成物は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、想定されるレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質、又は懸濁化剤もしくは増粘剤を含むことができる。

【０１３８】

本開示の医薬組成物に採用され得る適切な水性及び非水性賦形剤の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチル及びシクロデキストリンなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティング材料の使用、分散体の場合の必要な粒子サイズの維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。例えば、本明細書において提供される結晶形態は、特定の粒子サイズを得るために粉砕されてもよく、少なくともいくつかの実施形態において、このような結晶形態は、粉砕時に実質的に安定なままであってもよい。

【０１３９】

製剤中の本明細書に記載の結晶性化合物の量は、個体の疾患状態、年齢、性別、及び体重などの因子に応じて変化させることができる。投与レジメンは、最適な治療反応を提供するように調整することができる。例えば、単一のボーラスを投与することができ、数回に分割した用量を経時的に投与することができ、又は治療状況の緊急性によって示されるように、用量を比例的に減少又は増加させることができる。投与の容易性及び投与量の均一性のために、投与単位形態で非経口組成物を処方することが特に有利である。本明細書で使用される投与単位形態とは、治療される哺乳動物被験体に対する単位投与量として適した物理的に離散した単位をいい、各単位は、必要な医薬担体と関連して所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性結晶化合物を含有する。

【０１４０】

本開示の投与単位形態の仕様は、（ａ）選択された結晶性化合物の固有の特性、及び達成されるべき特定の治療効果、ならびに（ｂ）個人の過敏症の治療のためにこのような活性結晶性化合物を配合する技術に固有の制限によって決定され、これらに直接依存する。

【０１４１】

開示された組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、又は高薬物濃度に適した他の秩序構造として製剤化することができる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物を含む溶媒又は分散媒体とすることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用、分散液の場合の必要な粒子径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖、マンニトールのような多価アルコール、ソルビトール、又は塩化ナトリウムを組成物に含めることが好適である。注射用組成物の長時間の吸収は、例えばモノステアリン酸塩やゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を組成物に含めることによってもたらすことができる。

【０１４２】
開示された結晶性化合物は、例えば徐放性ポリマーを含む組成物など、時間放出製剤で投与することができる。結晶性化合物は、インプラントやマイクロカプセル化送達システムなどの放出制御製剤のように、化合物を急速放出から保護する担体とともに製造することができる。生分解性で生体適合性のあるポリマーを使用することができ、例えばエチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、ポリ乳酸・ポリグリコール共重合体（ＰＬＧ）などが挙げられる。このような製剤を製造するための多くの方法は、一般に当業者に知られている。
【０１４３】
本開示の代替的な態様に従って、開示された結晶性化合物は、化合物の溶解性を高める１つ又は複数の追加の化合物を配合することができる。
【０１４４】
方法
いくつかの実施形態において、本開示は、腎臓疾患、癌、血液疾患、又はそれを必要とする患者における他の疾患を治療する方法であって、開示される結晶性化合物、例えば、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの開示される結晶形態を有効量患者に投与することを含む方法を提供する。他の実施形態において、本開示は、開示された結晶性化合物、例えば、開示された結晶形態の５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドを含む医薬組成物の有効量を患者に投与することを含む、それを必要とする患者の腎臓疾患を治療する方法を提供する。
【０１４５】
いくつかの実施形態において、腎臓疾患又は障害は、慢性腎臓疾患、糸球体疾患、又はタンパク尿性腎臓疾患であってもよい。特定の実施形態において、本開示は、慢性腎臓疾患、糸球体疾患、又はタンパク尿性腎臓疾患を、それを必要とする患者において治療する方法であって、開示される結晶性化合物、例えば、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの開示される結晶形態の有効量を患者に投与することを含む方法を提供する。他の実施形態において、本開示は、慢性腎臓疾患、糸球体疾患、又はタンパク尿性腎臓疾患を、それを必要とする患者において治療する方法であって、開示される結晶性化合物、例えば、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの開示される結晶形態を含む医薬組成物の有効量を患者に投与することを含む方法を提供する。
【０１４６】
特定の実施形態において、腎臓疾患は、例えば、アルポート症候群、巣状分節性糸球体硬化症、及び糖尿病性腎臓疾患からなる群より選択され得る。特定の実施形態において、本開示は、それを必要とする患者において、アルポート症候群、巣状分節性糸球体硬化症、又は糖尿病性腎臓疾患を治療する方法であって、有効量の開示される結晶性化合物、例えば、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの開示される結晶形態を患者に投与することを含む方法を提供する。他の実施形態において、本開示は、それを必要とする患者において、アルポート症候群、巣状分節性糸球体硬化症、又は糖尿病性腎臓病を治療する方法であって、開示される結晶性化合物、例えば、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの開示される結晶形態を含む医薬組成物の有効量を患者に投与することを含む方法を提供する。
【０１４７】
特に、特定の実施形態において、本開示は、本明細書中に開示される結晶性化合物の有

効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、上記医学的適応症を治療する方法を提供する。特定の他の実施形態において、本開示は、開示される結晶形態を含む組成物を患者に経口的、皮下的、又は静脈内投与することを含む、それを必要とする患者において上記医学的適応症を治療する方法を提供する。

【０１４８】

本明細書に開示される結晶性化合物は、医薬品又は薬学的に許容される組成物として、例えば、経口、経腸、非経口、又は局所投与のための医薬製剤の形態で使用することができ、本明細書に開示される想定される方法は、開示される結晶性化合物、又はそのような開示される結晶性化合物を含むか、もしくはそのような開示される結晶性化合物から形成される組成物を、経口、経腸、非経口、又は局所的に投与することを含み得る。例えば、開示された結晶形態は、異なる経路（例えば、皮下）又は他の製剤、例えば、非晶質形態を有する製剤と比較して、特定の経路（例えば、経口）又は特定の製剤で投与された場合に、１つ以上の薬物動態学的特性（例えば、より長い又はより短い放出プロフィール）を制御することが可能である。一実施形態において、開示された結晶形態は、ある製剤から別の製剤への実質的な再現性を付与することができる。

【０１４９】

実施例

本明細書に記載される化合物は、本明細書に含まれる教示及び当該分野で公知の合成手順に基づいて、多くの方法で製造することができる。以下の非限定的な例は、本開示を例示する。

【０１５０】

粉末Ｘ線回折はBruker D8 Advanceを用い、表１に示すパラメーターに従って行った。

【表１】

検出器	LYNXEYE_XE_T(1D mode)
オープン角度	２．９４°
照射	Ｃｕ／Ｋ－α１（λ＝１．５４０６オングストローム）
Ｘ線発生パワー	４０ｋＶ、４０ｍＡ
一次ビームパススリット	Twin_Primary motorized slit 10.0 mm by sample length; SollerMount axial soller 2.5°
二次ビームパススリット	Detector OpticsMount soller slit 2.5° ; Twin_Secondary motorized slit 5.2 mm
スキャンモード	Ｃｏｎｔｉｎｕｏｕｓ　ｓｃａｎ
スキャンタイプ	Ｌｏｃｋｅｄ　ｃｏｕｐｌｅｄ
ステップサイズ	０．０２°
時間／ステップ	０．３秒／ステップ
スキャン範囲	２° ～４０°
サンプル回転速度	１５ｒｐｍ
サンプルホルダー	Monocrystalline silicon, with cavity

【０１５１】

示差走査熱量測定（ＤＳＣ）は、表２に示すパラメーターに従って行った。

【表２】

機器	TA Discovery 2500 又は Q2000
サンプルパン	Tzero pan 及び Tzero hermetic lid with a pin hole of 0.7 mm in diameter
温度範囲	３０～２５０℃又は分解前
加熱速度	１０℃／分
窒素流	５０ｍＬ／分
サンプル質量	約１～２ｍｇ

【０１５２】

熱重量分析（ＴＧＡ）は、表３に示すパラメーターに従って行った。

【表３】

機器	Discovery 5500 又は Q5000
サンプルパン	アルミニウム、オープン
開始温度	雰囲気条件（３５℃より下）
終了温度	３００℃又は abort next segment if weight < 80% (w/w) (The weight loss of the compound is no more than 20% (w/w))
加熱速度	１０° C／分
窒素流	バランス　１０ｍＬ／分、サンプルチャンバー　２５ｍＬ／分
サンプル質量	約２～１０ｍｇ

【０１５３】

動的蒸気収着（ＤＶＳ）分析は、表４に示すパラメーターに従って実施した。カールフィッシャー分析は、Mettler Toledo Coulometric KF Titrator C30を用いて行った。

【表４】

方法１（無水物用）	
機器	Intrinsic, Advantage or Adventure
合計ガス流	２００ｓｃｃｍ
オーブン温度	２５℃
溶媒	水
方法	Cycle: 40-0-95-0-40%RH Stage Step: 10% Equilibrium: 0.002 dm/dt (%/min) Minimum dm/dt stability duration: 60 min Maximum dm/dt stage time: 360 min
方法２（水和物用）	
機器	Intrinsic, Advantage or Adventure
合計ガス流	２００ｓｃｃｍ
オーブン温度	２５℃
溶媒	水
方法	Cycle: 40-95-0-95-40%RH Stage Step: 10% Equilibrium: 0.002 dm/dt (%/min) Minimum dm/dt stability duration: 60 min Maximum dm/dt stage time: 36 0min

【０１５４】

実施例１

結晶形態ＥのＸＲＰＤパターンを図１に示す。特徴的なピークには、表５に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表５】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１５５】

結晶形態ＥのＸＲＰＤパターンを図１Ａに示す。特徴的なピークには、表６に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表６】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１５６】

図２は、結晶形態Ｅの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図２に示すように、結晶形態Ｅは、約１６８℃のオンセットと約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す。

【０１５７】

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅは、約１５０℃まで約０．６重量％の質量損失を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。結晶形態Ｅは、動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールを示し、２５℃で約０～約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約０．３重量％の逆転可能な全質量変化を示した。結晶形態Ｅは、偏光顕微鏡で針状の形態を示した。

【０１５８】

約５ｍｇの結晶形態Ｅを２ｍＬのガラスバイアルに秤量した。各溶媒の２０μＬアリコートを加え、２５℃で化合物を溶解した。溶解を助けるためにボルテックスと超音波処理を行った。各溶媒の最大添加量は１ｍＬであった。おおよその溶解度は目視観察により決定し、表７に示した。

【表７】

溶媒	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）
水	＜５
メタノール	＞２５０
エタノール	＞２５０
２－プロパノール	１２５－２５０
アセトン	＞２５０
メチルエチルケトン	＞２５０
アセトニトリル	５０－６２．５
酢酸エチル	＞２５０
酢酸イソプロピル	１２５－２５０
ｔ－ブチルメチルエーテル	８．３－１２．５
１，４－ジオキサン	５０－６２．５
テトラヒドロフラン	＞２５０
トルエン	＜５
ジクロロメタン	＜５
ヘプタン	＜５
ＴＦＥ	８３．３－１２５
ＤＭＦ	＞２５０

【０１５９】

実施例２

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶性、形態Ａ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｎ材料のサンプルを、１５０℃で加熱することによりさらに乾燥させた。ＸＲＰＤ分析の結果、乾燥物は結晶性であり、形態Ａと一致するパターンであった。

【０１６０】

結晶形態ＡのＸＲＰＤパターンを図５に示す。特徴的なピークには、表８に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表８】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１６１】

結晶形態ＡのＸＲＰＤパターンを図５Ａに示す。特徴的なピークには、表９に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表９】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１６２】

図６は、結晶形態Ａの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図６に示すように、結晶形態Ａは、約１６４℃のオンセットとピークを持つ特徴的な吸熱、及び約１６８℃のオンセットと約１６９℃のピークを持つ特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ａは、約１８０℃まで約０．３３重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。結晶形態Ａは、動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールを示し、２５℃で約０～約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で、約１．８重量％の逆転可能な全質量変化を示した。

【０１６３】

実施例３

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、一水和物の結晶性、形態Ｂ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを、４００ｒｐｍで撹拌しながら、５０℃の水中で１週間平衡化した。得られた懸濁液を０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターでろ過し、１４，０００ｒｐｍで遠心分離した。材料のＸＲＰＤ分析は、形態Ｂと一致するパターンを有する結晶性であった。

【０１６４】

結晶形態ＢのＸＲＰＤパターンを図９に示す。特徴的なピークには、表１０に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表１０】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１６５】

結晶形態ＢのＸＲＰＤパターンを図９Ａに示す。特徴的なピークには、表１１に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表１１】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１６６】

図１０は、結晶形態Ｂの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図１０に示すように、結晶形態Ｂは、約７４℃のオンセットと約８７℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオンセットと約１６４℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６５℃のオンセットとピークを有する特徴的な発熱及び約１６８℃のオンセットと約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｂは、約１２０℃まで約３．５重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。結晶形態Ｂは、動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールを示し、２５℃で約０～約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約０．３重量％の逆転可能な全質量変化を示した。カールフィッシャー（ＫＦ）分析は、３．８

重量％の水を示した（モル比で１．０２当量）。

【０１６７】

実施例４

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｃ材料のＸＲＰＤパターンを図１２に示す。特徴的なピークには、表１２に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表１２】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１６８】

図３は、結晶形態Ｃの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図３に示すように、結晶形態Ｃは、約１４４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱及び約１６８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｃは、約１３０℃まで約０．１重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。

【０１６９】

実施例５

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｄ材料のＸＲＰＤパターンを図１５に示す。特徴的なピークには、表１３に示すピーク

の１つ以上が含まれる。

【表１３】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１７０】

図１６は、結晶形態Ｄの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図１６に示すように、結晶形態Ｄは、約１５２℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１６５℃のオンセットを有する特徴的な吸熱及び約１６８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｄは、約１５０℃まで約０．６重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。結晶形態Ｄは、動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールを示し、２５℃で約０～約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約２０重量％の逆転可能な全質量変化を示した。

【０１７１】

実施例６

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶性、形態Ｆ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを、イソプロパノール中で、４００ｒｐｍで撹拌しながら、５℃から５０℃の温度サイクル下、０．２℃／分の加熱／冷却速度で１０サイクル平衡化した。ウェットケーキのＸＲＰＤ分析から、この材料は形態Ｚと一致するパターンで結晶性であることが示された。乾燥材料のＸＲＰＤ分析から、この材料は形態Ｆと一致するパターンで結晶性であることが示された。

【０１７２】

結晶形態ＦのＸＲＰＤパターンを図１９に示す。特徴的なピークには、表１４に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表１４】

角度	d値	相対強度
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％

【０１７３】

結晶形態ＦのＸＲＰＤパターンを図１９Ａに示す。特徴的なピークには、表１５に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表１５】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１７４】

図２０は、結晶形態Ｆの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図２０に示すように、結晶形態Ｆは、約８７℃のオンセット及び約１００℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６８℃のオンセット及び約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｆは、約１５０℃まで約４．１重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。カールフィッシャー（ＫＦ）分析は、５．０重量％の水を示した（モル比で１．３５当量）。

【０１７５】

実施例７

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、ジイソプロピルアミン一溶媒和物の結晶性、形態Ｇ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを、ジイソプロピルアミン中、２５℃で、４００ｒｐｍで撹拌しながら２週間平衡化した。得られた懸濁液を０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターでろ過し、１４，０００ｒｐｍで遠心分離した。ＸＲＰＤ分析の結果、この物質は結晶性であり、形態Ｇと一致するパターンであった。

【０１７６】

結晶形態ＧのＸＲＰＤパターンを図２２に示す。特徴的なピークには、表１６に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表１６】

角度	d値	相対強度
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％

【０１７７】

結晶形態ＧのＸＲＰＤパターンを図２２Ａに示す。特徴的なピークには、表１７に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表１７】

角度	d値	相対強度
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％

【０１７８】

図２３は、結晶形態Ｇの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図２３に示すように、結晶形態Ｇは、約８８℃のオンセット及び約９３℃のピークを有する特徴的な吸熱、ならびに約１６４℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｇは、約１５０℃までで約３．９重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。

【０１７９】

実施例８

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｈ材料のＸＲＰＤパターンを図２５に示す。特徴的なピークには、表１８に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表１８】

角度	d値	相対強度
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％

【０１８０】
図２６は、結晶形態Ｈの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図２６に示すように、結晶形態Ｈは、約１２０℃のオンセットを有する特徴的な発熱、約１３６℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、及び約１６９℃のオンセットを示す特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｈは、約１５２℃まで約０．１１重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。結晶形態Ｈは、動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールを示し、２５℃における相対湿度（ＲＨ）が約０～約７０％の間では約２．５重量％の全質量変化を示し、２５℃における相対湿度（ＲＨ）が約７０～約９０％の間では約２５重量％の全質量変化を示した。
【０１８１】
実施例９
５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶性、形態Ｉ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを、トルエン中、５０℃で、４００ｒｐｍで撹拌しながら１週間平衡化した。得られた懸濁液を０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターでろ過し、１４，０００ｒｐｍで遠心分離した。ＸＲＰＤ分析の結果、この物質は結晶性であり、形態Ｉと一致するパターンであった。
【０１８２】
結晶形態ＩのＸＲＰＤパターンを図２９に示す。特徴的なピークには、表１９に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表１９】

角度	d値	相対強度
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％

【０１８３】

結晶形態ＩのＸＲＰＤパターンを図２９Ａに示す。特徴的なピークは、表２０に示すピークの１つ以上を含む。

【表２０】

角度	d値	相対強度
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％

【０１８４】

図３０は、結晶形態Ｉの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図３０に示すように、結晶形態Ｉは、約１５４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約１５６℃のオンセットを有する特徴的な発熱、約１６４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱及び約１６８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｉは、約１２０℃まで約０．１重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。結晶形態Ｉは、動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールを示し、２５℃で約０から約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約１０重量％の全質量変化を示した。

【０１８５】

実施例１０

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、エタノール溶媒和物の結晶形態Ｊ材料のＸＲＰＤパターンを図３３に示す。特徴的なピークには、表２１に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表２１】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１８６】

実施例１１

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、メタノール溶媒和物の結晶形態Ｋ材料のＸＲＰＤパターンを図３４に示す。特徴的なピークには、表２２に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表２２】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１８７】

実施例１２

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶性、形態Ｌ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを、メタノール中、５０℃で、４００ｒｐｍで撹拌しながら１週間平衡化した。得られた懸濁液を０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターでろ過し、１４，０００ｒｐｍで遠心分離した。ウェットケーキ

のＸＲＰＤ分析から、この材料は結晶性であり、形態Ｐと一致するパターンであることが示された。乾燥材料のＸＲＰＤ分析から、材料は結晶性で、形態Ｌと一致するパターンであることが示された。

【０１８８】

結晶形態ＬのＸＲＰＤパターンを図３５に示す。特徴的なピークには、表２３に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表２３】

角度	d値	相対強度
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％

【０１８９】

図３６は結晶形態Ｌの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図３６に示すように、結晶形態Ｌは、約３５℃のオンセットと約５６℃のピークを有する特徴的な吸熱、約９０℃のオンセットと約９５℃のピークを有する特徴的な吸熱、約９７℃のオンセットと約１００℃のピークを有する特徴的な発熱、約１６４℃のオンセットとピークを有する特徴的な吸熱、及び約１６８℃のオンセットと約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｌは、約１２０℃まで約２．２重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。カールフィッシャー（ＫＦ）分析は、４．４重量％の水を示した（モル比で１．１８当量）。

【０１９０】

実施例１３

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶形態Ｍ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを５０℃で最小量のアセトニトリルに溶解し、溶液を１４，０００ｒｐｍで遠心分離して０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターで濾過した。透明な溶液を０．１℃／分で５℃まで冷却し、０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターを通して１４，０００ｒｐｍで遠心ろ過して沈殿物を回収した。ウェットケーキのＸＲＰＤ分析から、この材料は形態Ｑと一致するパターンを持つ結晶であることが示された。乾燥材料のＸＲＰＤ分析から、この材料は形態Ｍと一致するパターンを持つ結晶であることが示された。

【０１９１】

結晶形態ＭのＸＲＰＤパターンを図３８に示す。特徴的なピークには、表２４に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表２４】

角度	d値	相対強度
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％

【０１９２】

図３９は、結晶形態Ｍの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図３９に示すように、結晶形態Ｍは、約６１℃のオンセット及び約７７℃のピークを有する特徴的な吸熱、約８３℃のオンセット及び約９０℃のピークを有する特徴的な発熱、約１４７℃のオンセット及び約１５３℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセット及び約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱ならびに約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｍは、約１２０℃まで約３．４重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。カールフィッシャー（ＫＦ）分析は、３．５重量％の水を示した（モル比で０．９３当量）。

【０１９３】

実施例１４

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶性、形態Ｎ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを、１，４－ジオキサン中、５０℃で、４００ｒｐｍで撹拌しながら１週間平衡化した。得られた懸濁液を０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターでろ過し、１４，０００ｒｐｍで遠心分離した。ウェットケーキのＸＲＰＤ分析から、この材料は形態Ｒと一致するパターンを有する結晶性であることが示された。乾燥材料のＸＲＰＤ分析から、この材料は形態Ｎと一致するパターンを有する結晶性であることが示された。

【０１９４】

結晶形態ＮのＸＲＰＤパターンを図４１に示す。特徴的なピークには、表２５に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表２５】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０１９５】

図４２は、結晶形態Ｎの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図４２に示すように、結晶形態Ｎは、約５０℃のオンセットと約９８℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオンセットと約１６４℃のピークを有する特徴的な吸熱及び約１６８℃のオンセットと約１６９℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｎの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールは、約１２０℃まで約３．９重量％の質量減少を示した。カールフィッシャー（ＫＦ）分析は、４．２重量％の水を示した（モル比で１．１３当量）。

【０１９６】

実施例１５

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘ

キシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶性、形態Ｏ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ物質約５０ｍｇを、トリフルオロエタノール中、５０℃で、４００ｒｐｍで撹拌しながら１週間平衡化した。得られた懸濁液を０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターでろ過し、１４，０００ｒｐｍで遠心分離した。ウェットケーキのＸＲＰＤ分析から、この材料は形態Ｓと一致するパターンで結晶性であることが示された。乾燥材料のＸＲＰＤ分析から、この材料は形態Ｏと一致するパターンで結晶性であることが示された。

【０１９７】

結晶形態ＯのＸＲＰＤパターンを図４４に示す。特徴的なピークには、表２６に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表２６】

角度	d値	相対強度
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％

【０１９８】

図４４は、結晶形態Ｏの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図４４に示すように、結晶形態Ｏは、約８３℃のオンセットと約８８℃のピークを有する特徴的な吸熱、約９１℃のオンセットと約９５℃のピークを有する特徴的な発熱、約１６４℃のオンセットと約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱、及び約１６９℃のオンセットと約１７０℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｏは、約１６０℃まで約１．５重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。カールフィッシャー（ＫＦ）分析は、３．２重量％の水を示した（モル比で０．８５当量）。

【０１９９】

実施例１６

実施例１２の手順に従って製造した５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、メタノール溶媒和物の結晶形態Ｐ材料のＸＲＰＤパターンを図４７に

示す。特徴的なピークには、表２７に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表２７】

角度	d値	相対強度
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％

【０２００】

実施例１７

実施例１３の手順に従って製造した５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、アセトニトリル溶媒和物の結晶形態Ｑ材料のＸＲＰＤパターンを図４８に示す。特徴的なピークには、表２８に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表２８】

角度	d値	相対強度
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%

【０２０１】

実施例１８

実施例１４の手順に従って製造した、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、１，４－ジオキサン溶媒和物の結晶形態Ｒ材料のＸＲＰＤパターンを図４９に示す。特徴的なピークには、表２９に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表２９】

角度	d値	相対強度
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％

【０２０２】

実施例１９

実施例１５の手順に従って製造した５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、トリフルオロエタノール溶媒和物の結晶形態Ｓ材料のＸＲＰＤパターンを図５０に示す。特徴的なピークには、表３０に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表３０】

角度	d値	相対強度
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％

【０２０３】

実施例２０

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶性、形態Ｔ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを、アセトン中、２５℃で、４００ｒｐｍで撹拌しながら２週間平衡化した。得られた懸濁液を０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターでろ過し、１４，０００ｒｐｍで遠心分離した。この材料のＸＲＰＤ分析から、この材料は結晶性であり、形態Ｔと一致するパターンであることが示された。

【０２０４】

結晶形態ＴのＸＲＰＤパターンを図５１に示す。特徴的なピークには、表３１に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表３１】

角度	d値	相対強度
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％

【０２０５】

図５２は、結晶形態Ｔの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図５２に示すように、結晶形態Ｔは、約５５℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約８９℃のオンセットと約９８℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオンセットと約１６４℃のピークを有する特徴的な吸熱及び約１６９℃のオンセットとピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｔは、約１５０℃まで約３．９重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。カールフィッシャー（ＫＦ）分析は、６．７重量％の水を示した（モル比で１．８５当量）。

【０２０６】

実施例２１

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶性、形態Ｕ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを５０℃で最小量のイソプロパノールに溶解し、溶液を１４，０００ｒｐｍで遠心分離して０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターで濾過した。透明な溶液を０．１℃／分で５℃まで冷却し、０．４５μｍナイロンメンブレンフィルターを通して１４，０００ｒｐｍで遠心ろ過して沈殿物を回収した。材料のＸＲＰＤ分析から、材料は結晶性で、形態Ｕと一致するパターンであることが示された。

【０２０７】

結晶形態ＵのＸＲＰＤパターンを図５４に示す。特徴的なピークには、表３２に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表３２】

角度	d値	相対強度
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％

【０２０８】

図５５は、結晶形態Ｕの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図５５に示すように、結晶形態Ｕは、約３３℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９２℃のオンセットと約９９℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセットと約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱、及び約１６９℃のオンセットとピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｕは、約１５０℃まで約３．９重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。カールフィッシャー（ＫＦ）分析は、５．１重量％の水を示した（モル比で１．３８当量）。

【０２０９】

実施例２２

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶性、形態Ｖ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを、最小量のテトラヒドロフランに５０℃で溶解した。この溶液を１４，０００ｒｐｍの遠心分離で０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターでろ過し、０℃の氷浴に入れ、撹拌した。沈殿物を０．４５μｍナイロンメンブレンフィルターを通して、１４，０００ｒｐｍで遠心濾過して回収した。ウェットケーキのＸＲＰＤ分析から、この材料は結晶性であり、形態ＡＡと一致するパターンであることが示された。乾燥物のＸＲＰＤ分析から、形態Ｖと一致するパターンの結晶性であることが示された。

【０２１０】

結晶形態ＶのＸＲＰＤパターンを図５７に示す。特徴的なピークには、表３３に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表３３】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０２１１】

図５８は、結晶形態Ｖの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図５８に示すように、結晶形態Ｖは、約４８℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９０℃のピークと約９６℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６３℃のオンセットと約１６５℃のピークを有する特徴的な吸熱、及び約１６９℃のオンセットとピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｖは、熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールで、約１５０℃まで約３．９重量％の質量減少を示した。カールフィッシャー（ＫＦ）分析では、７．１重量％の水が検出された（モル比で１．９７当量）。

【０２１２】

実施例２３

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、水和物の結晶性、形態Ｗ材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料約５０ｍｇを、５０℃で最小量のエタノールに溶解した。この溶液を１４，０００ｒｐｍの遠心分離で０．４５μｍのナイロンメンブレンフィルターでろ過し、０℃の氷浴に入れ、撹拌した。沈殿物を０．４５μｍナイロンメンブレンフィルターで１４，０００ｒｐｍで遠心ろ過して回収した。ウェットケーキ材料のＸＲＰＤ分析から、材料は形態Ｙと一致するパターンを有する結晶性であることが示された。乾燥材料のＸＲＰＤ分析から、材料は形態Ｗと一致するパターンを有する結晶性であることが示された。

【０２１３】

結晶形態ＷのＸＲＰＤパターンを図６０に示す。特徴的なピークには、表３４に示すピ

ークの１つ以上が含まれる。

【表３４】

角度	d値	相対強度
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％

【０２１４】

図６１は、結晶形態Ｗの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図６１に示すように、結晶形態Ｗは、約５０℃のオンセットを有する特徴的な吸熱、約９８℃のオンセットと約９９℃のピークを有する特徴的な吸熱、約１６４℃のオンセットとピークを有する特徴的な吸熱、及び約１６９℃のオンセットとピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態Ｗの熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールは、約１５０℃まで約３．９重量％の質量減少を示した。カールフィッシャー（ＫＦ）分析は、４．５重量％の水を示した（モル比で１．２１当量）。

【０２１５】

実施例２４

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、１，４－ジオキサン溶媒和物の結晶形態Ｘ材料のＸＲＰＤパターンを図６３に示す。特徴的なピークには、表３５に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表３５】

角度	d値	相対強度
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％

【０２１６】

実施例２５

実施例２３の手順に従って製造した５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、エタノール溶媒和物の結晶形態Ｙ材料のＸＲＰＤパターンを図６４に示す。特徴的なピークには、表３６に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表３６】

角度	ｄ値	相対強度
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％

【０２１７】

実施例２６

実施例６の手順に従って製造した、５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、イソプロパノール溶媒和物の結晶形態Ｚ材料のＸＲＰＤパターンを図６５に示す。　特徴的なピークには、表３７に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表３７】

角度	d値	相対強度
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％

【０２１８】

実施例２７

実施例２２の手順に従って製造した５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、テトラヒドロフラン溶媒和物の結晶形態ＡＡ材料のＸＲＰＤパターンを図６６に示す。特徴的なピークには、表３８に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表３８】

角度	d値	相対強度
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％

【０２１９】

実施例２８

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶性、形態２材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、エタノール溶媒和物の結晶形態Ｊの材料を、真空下（＜５ｍｂａｒ）、２５℃で乾燥させた。ＸＲＰＤ分析により、乾燥物は結晶性であり、形態２と一致するパターンであった。

【０２２０】

形態２のＸＲＰＤパターンを図６７に示す。特徴的なピークには、表３９に示すピークの１つ以上が含まれる。

【表３９】

角度	d値	相対強度
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％

【０２２１】

図６８は結晶形態２の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図６８に示すように、結晶形態２は、約９４℃のオンセットを有する特徴的な吸熱；約９８℃のオンセットを有する特徴的な発熱；約１６５℃のオンセットを有する特徴的な発熱；及び約１６９℃のオンセット及びピークを有する特徴的な吸熱を示す。結晶形態２は、約１２０℃まで約０．９重量％の質量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）プロフィールを示した。結晶形態２は、動的蒸気収着（ＤＶＳ）プロフィールを示し、２５℃で約０から約９０％の相対湿度（ＲＨ）の間で約２．１重量％の逆転可能な全質量変化を示した。

【０２２２】

実施例２９

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドの非晶質材料を以下のように製造した。５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド、無水物の結晶形態Ｅ材料のサンプルを１６４℃に加熱した。ＸＲＰＤ分析は、図７１に示すように、材料が非晶質であることを示した。

【０２２３】

実施例２９

５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドとソルビン酸（４：１モル比）の共結晶を以下のように製造した。１５０ｍｇの５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２

－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミドを、アセトニトリル中の２０００ｕｌの飽和ソルビン酸溶液中で、マグネチックスターラーバー（５ｘ１０ｍｍ）を用いて４ｍｌのスクリューキャップガラスバイアル内でｈｅａｄ－ｏｖｅｒ－ｈｅａｄ回転させることにより、室温で２４時間平衡化した。平衡化後、固相を遠心濾過により液相から分離した。残留固体を真空トレー乾燥機で４０℃、４０ｍｂａｒで４時間乾燥した。ＸＲＰＤ分析により、乾燥材料は結晶性であることが示された。ＮＭＲ、ＩＲ及びＬＣ－ＭＳ分析により、この材料が５－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ニコチンアミド及びソルビン酸（４：１モル比）の共結晶であることが示された。形態２のＸＲＰＤパターンを図７２に示す。

【０２２４】

図７３は、共結晶の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）プロフィールを示す。図７３に示すように、共結晶は、約１５３℃のオンセット及び約１５４℃のピークを有する特徴的な吸熱を示す。図７４に示すように、共結晶（試料重量１．８８６０ｍｇ）の熱重量分析（ＴＧＡ）は、加熱による実質的な重量減少ステップ（約０．０５ｍｇ）を示さなかった。

【０２２５】

参照による組み込み

以下に列挙されたものを含め、本明細書に記載されたすべての刊行物及び特許は、個々の刊行物又は特許が具体的かつ個別に参照により組み込まれたかのように、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

矛盾が生じた場合は、本明細書における定義を含め、本出願が優先される。

均等物

本開示の具体的な実施形態について説明してきたが、上記の明細書は例示であり、制限的なものではない。本開示の多くの変形は、本明細書を検討すれば当業者には明らかになるであろう。本開示の全範囲は、均等物の全範囲とともに特許請求の範囲、及びそのような変形とともに本明細書を参照して決定されるべきである。

別段の指示がない限り、本明細書及び特許請求の範囲において使用される成分の量、反応条件などを表すすべての数値は、すべての場合において”約”という用語によって修飾されていると理解される。従って、反対の指示がない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載された数値パラメーターは、本開示によって得ようとする所望の特性に応じて変化し得る近似値である。

【図面】

【図１】

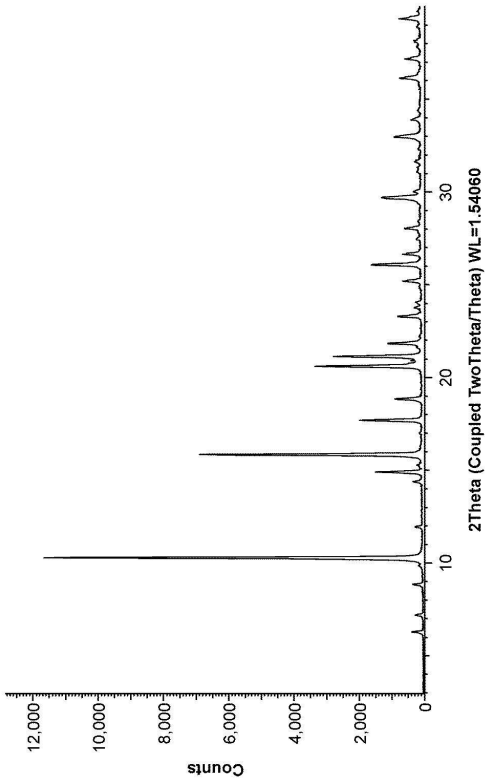


FIG. 1

【図１Ａ】

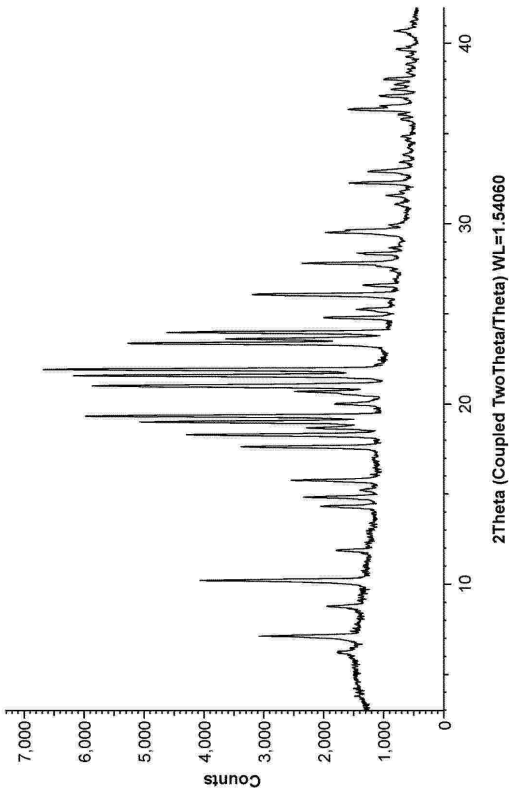


FIG. 1A

【図２】

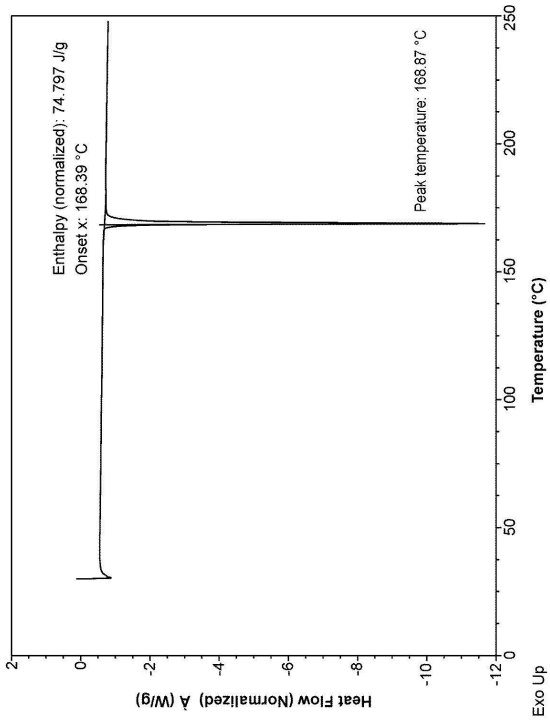


FIG. 2

【図３】

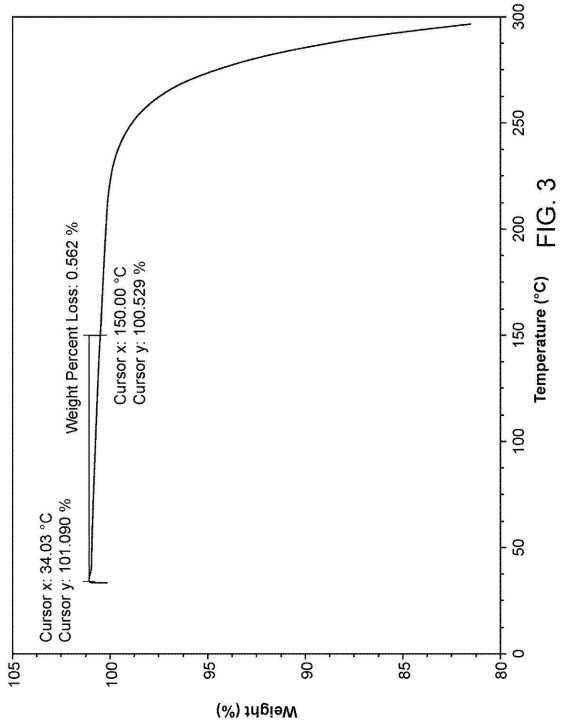


FIG. 3

【図４】

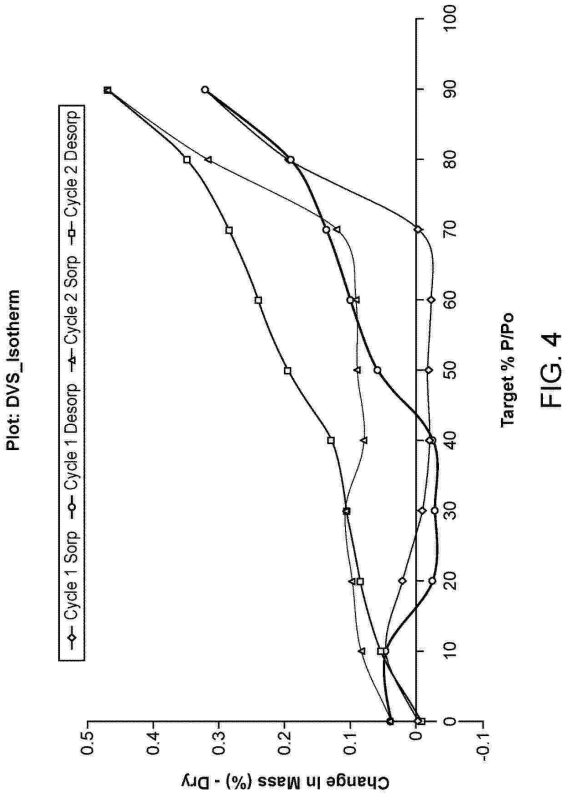


FIG. 4

【図５】

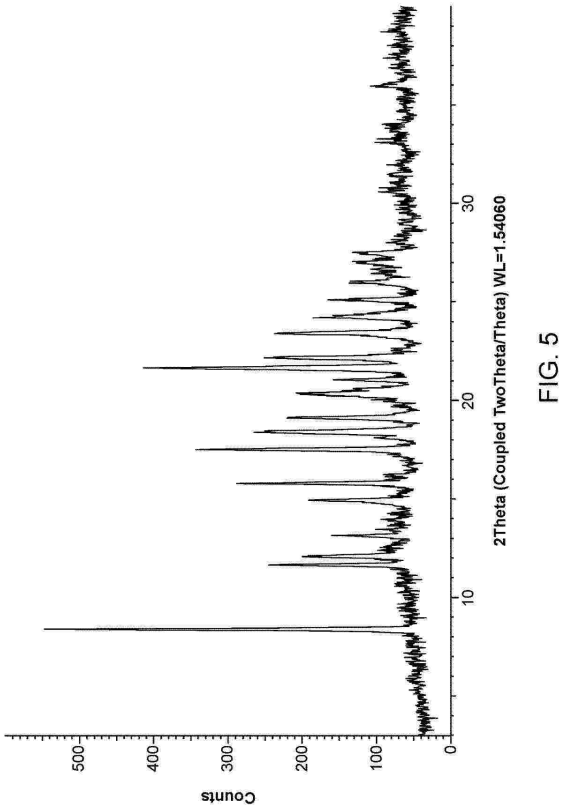


FIG. 5

【図５Ａ】

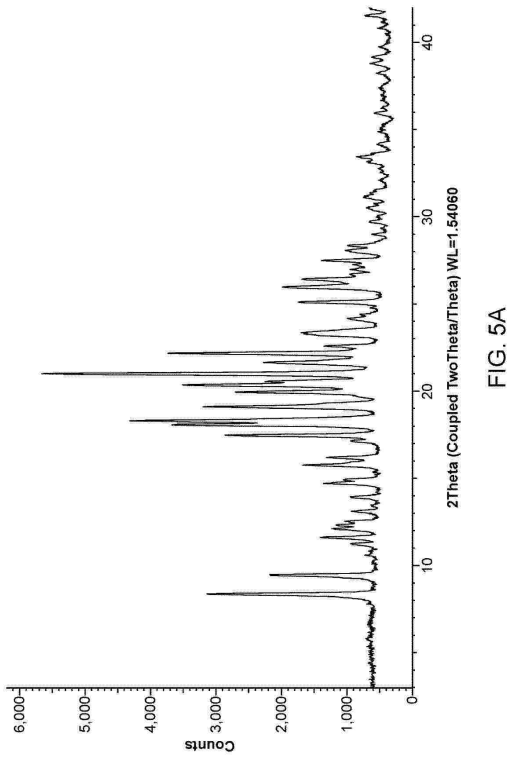


FIG. 5A

【図６】

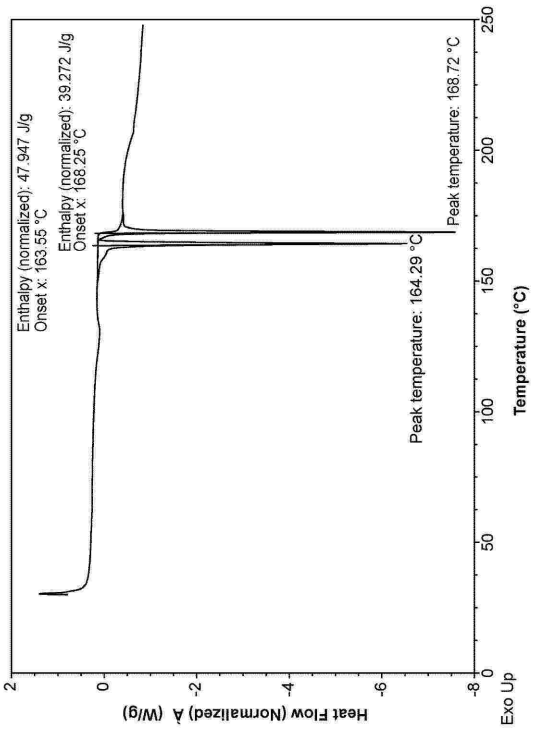


FIG. 6

【図７】

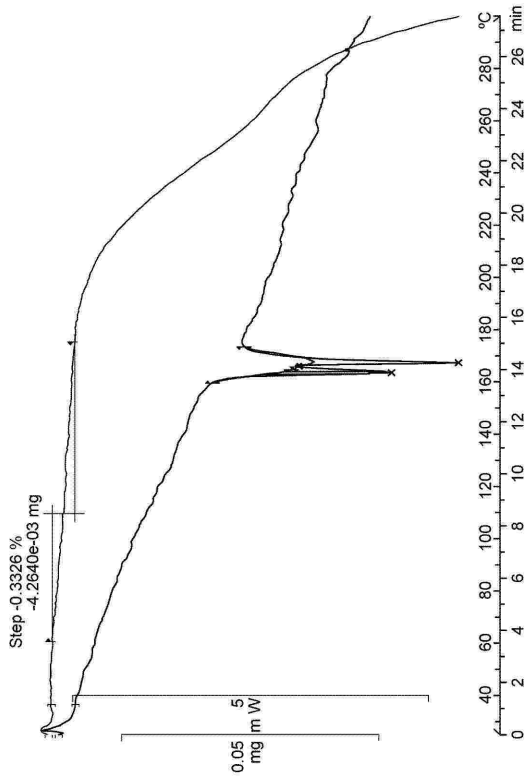


FIG. 7

【図８】

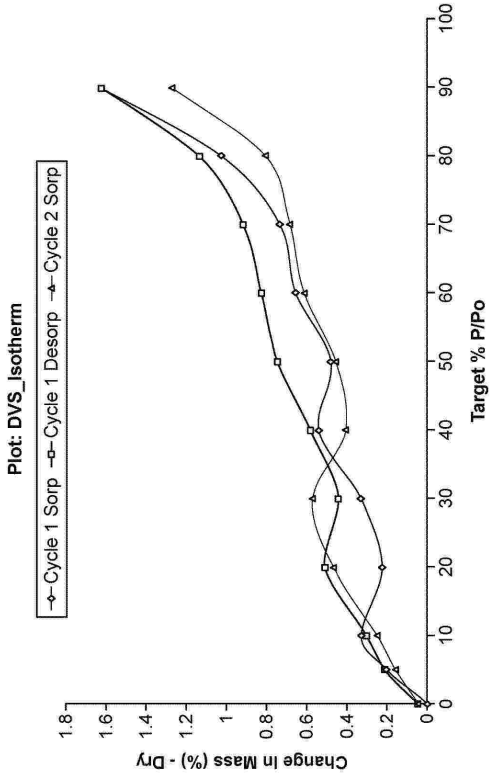


FIG. 8

【図９】

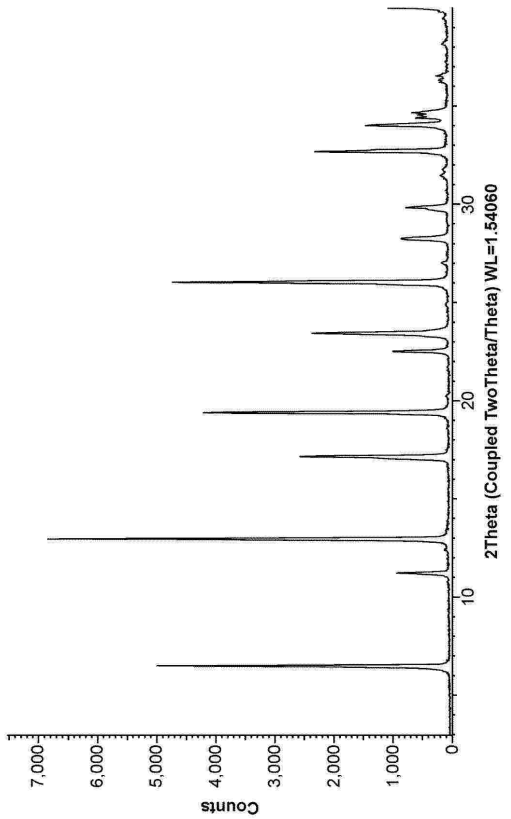


FIG. 9

【図９Ａ】

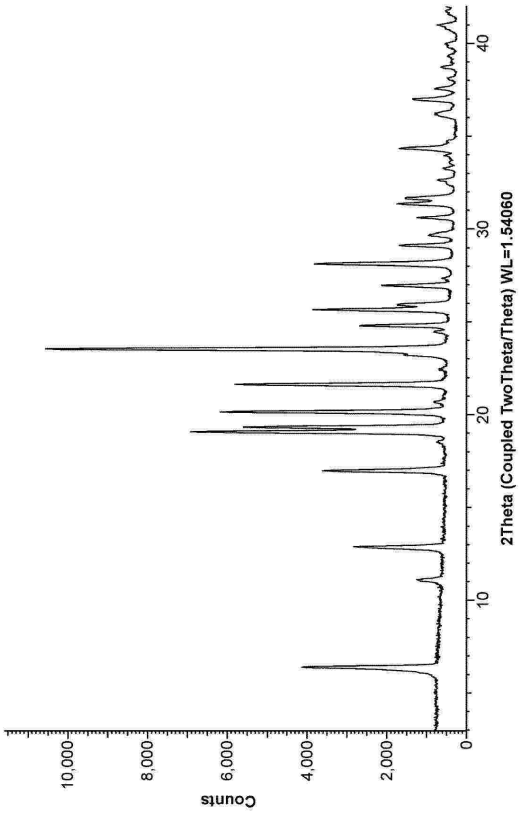


FIG. 9A

【図１０】

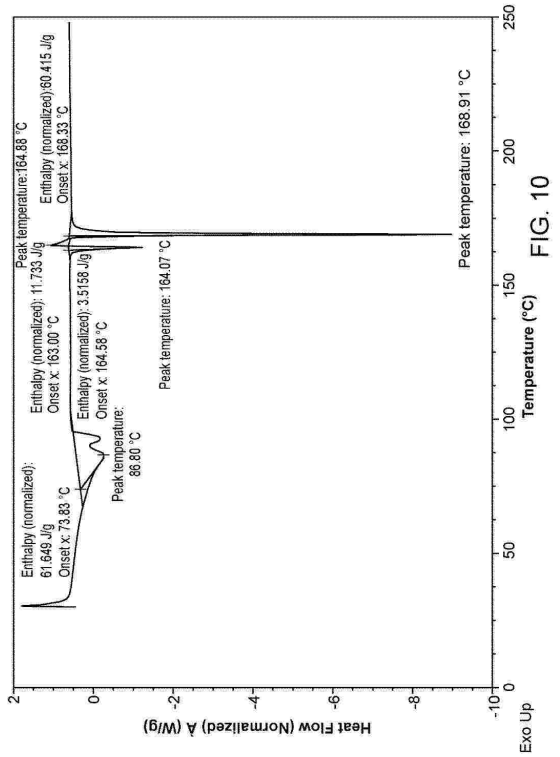


FIG. 10

【図１１】

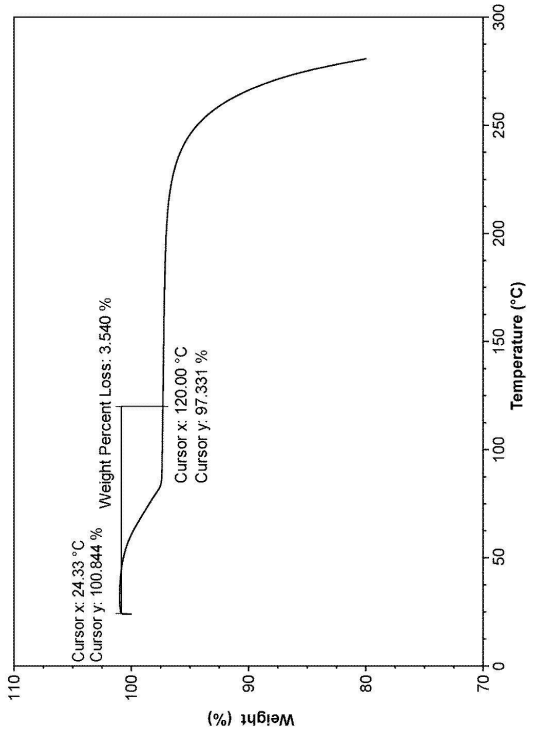


FIG. 11

【図１２】

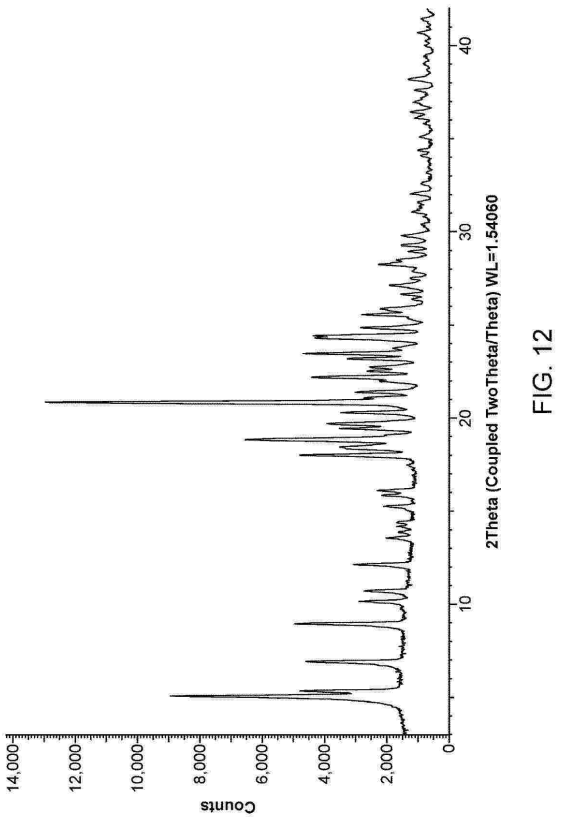


FIG. 12

【図１３】

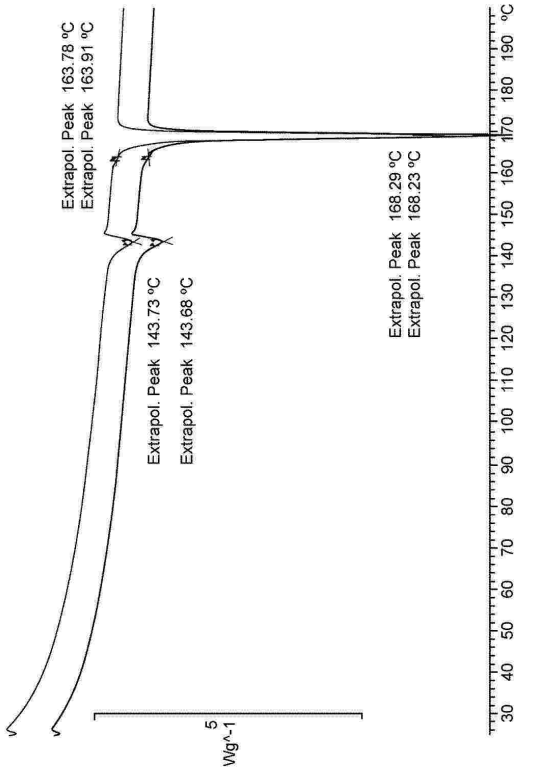


FIG. 13

【図１４】

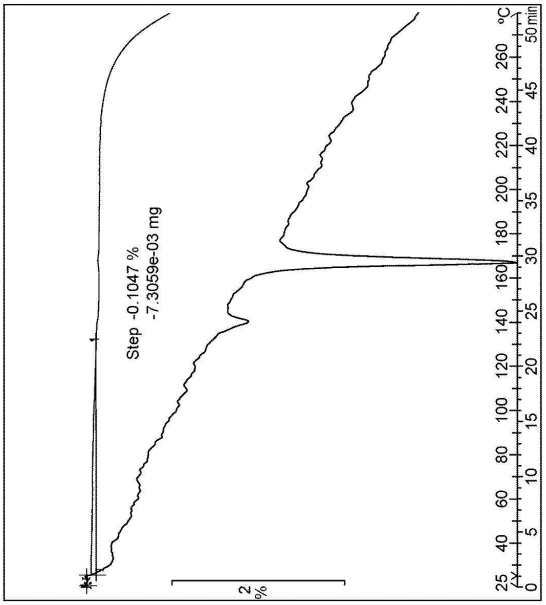


FIG. 14

【図１５】

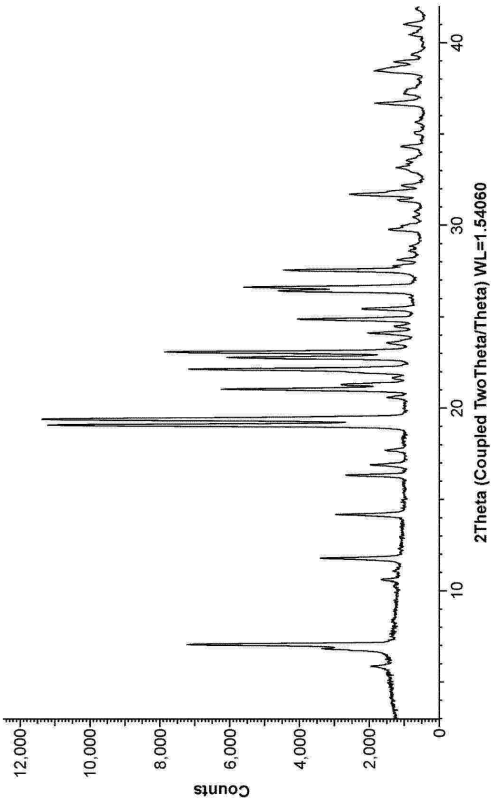


FIG. 15

【図１６】

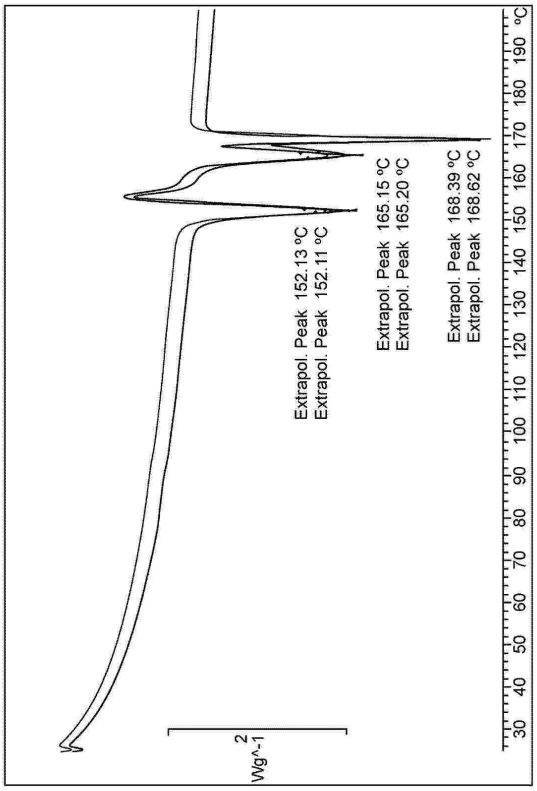


FIG. 16

【図１７】

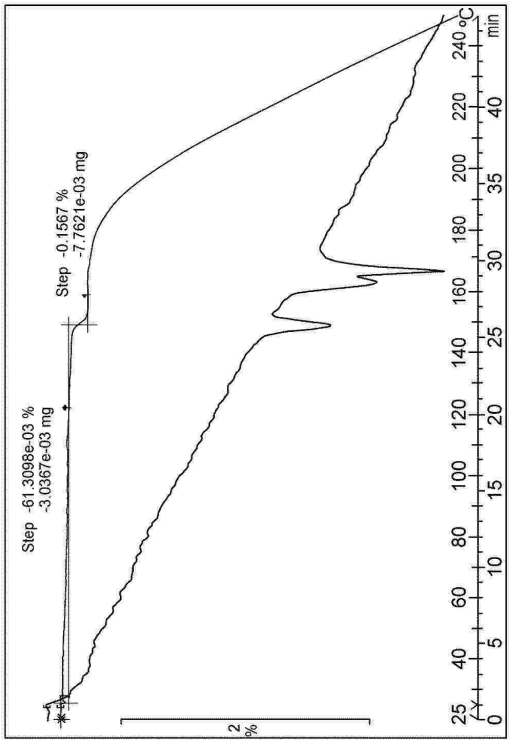


FIG. 17

【図１８】

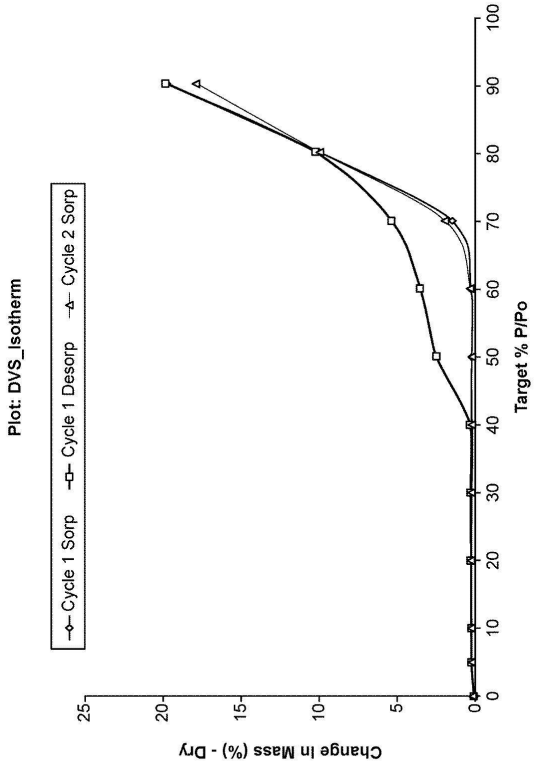


FIG. 18

【図１９】

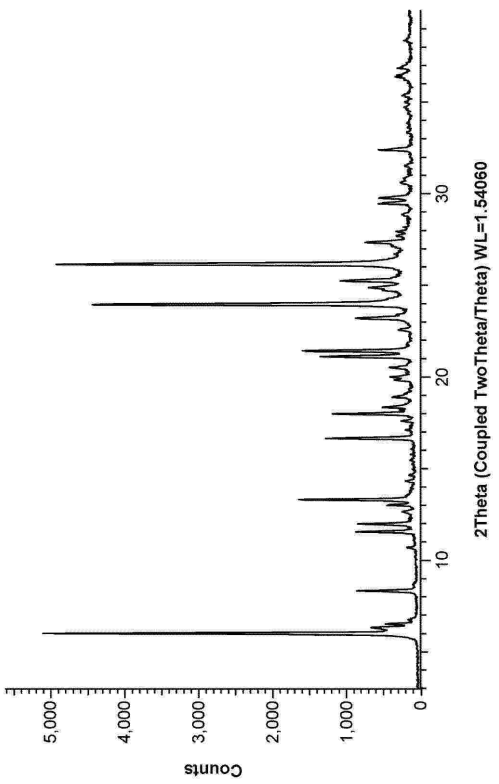


FIG. 19

【図１９Ａ】

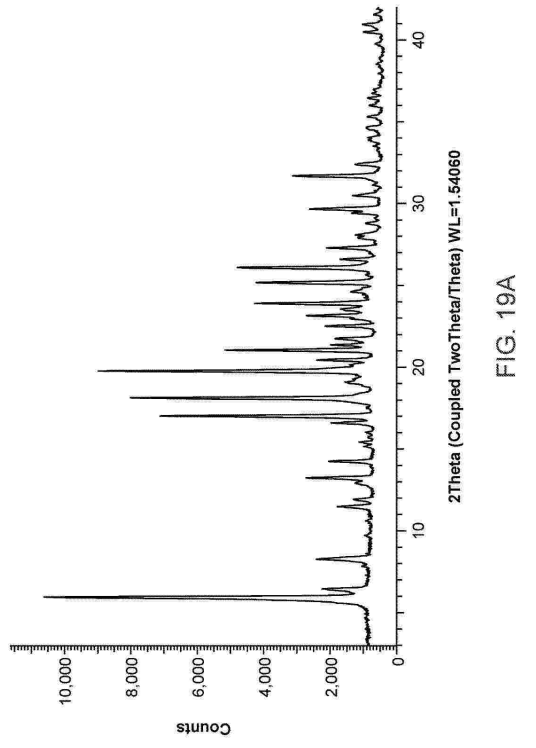


FIG. 19A

【図２０】

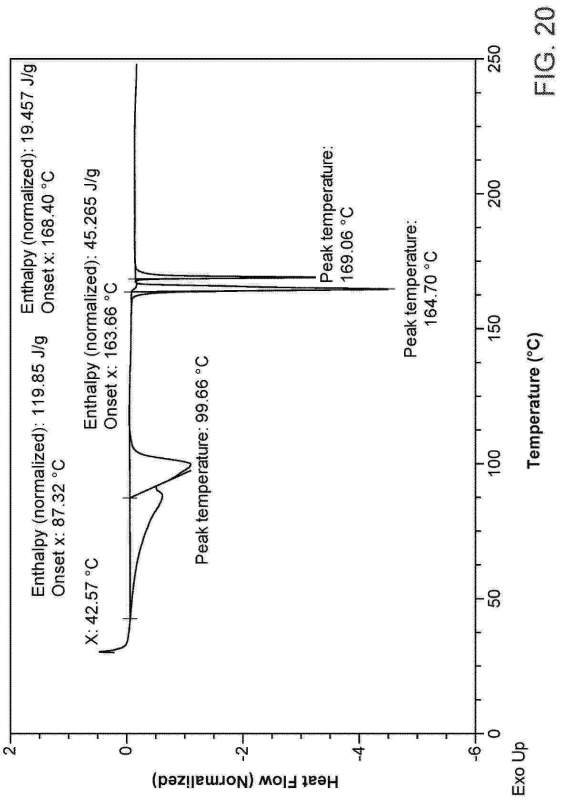


FIG. 20

【図２１】

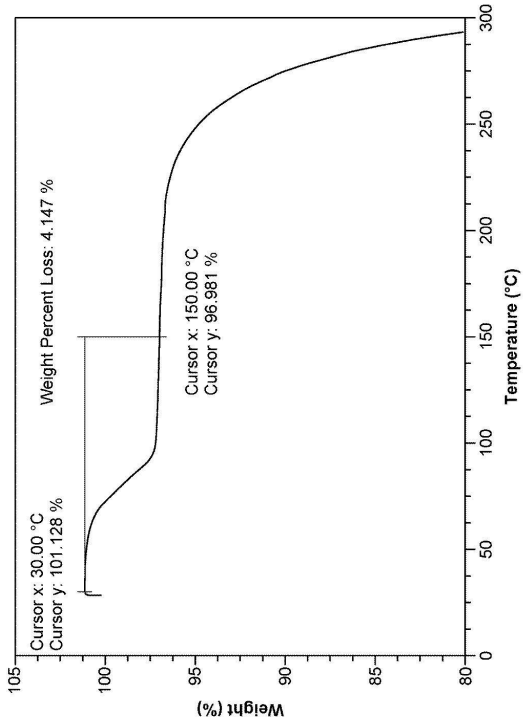


FIG. 21

【図２２】

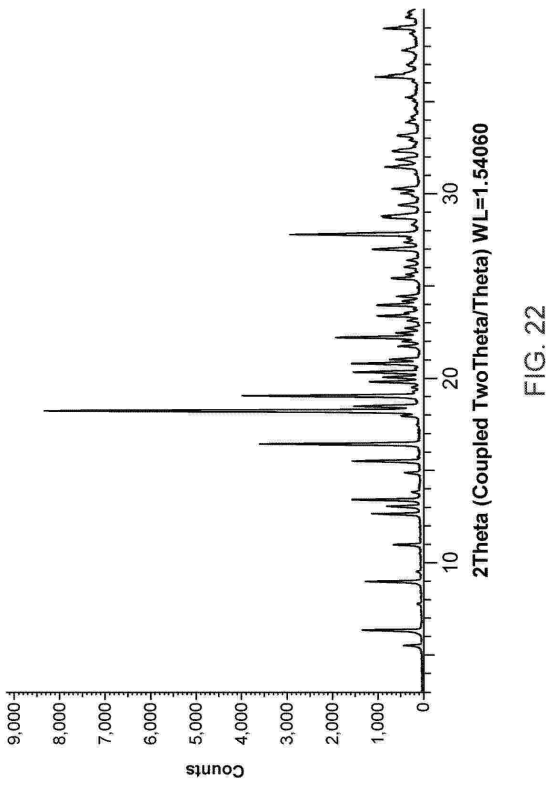


FIG. 22

【図２２Ａ】

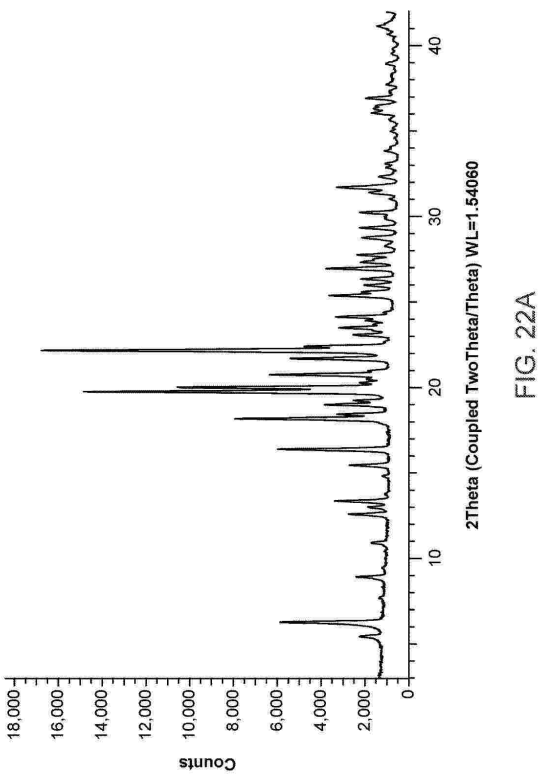


FIG. 22A

【図２３】

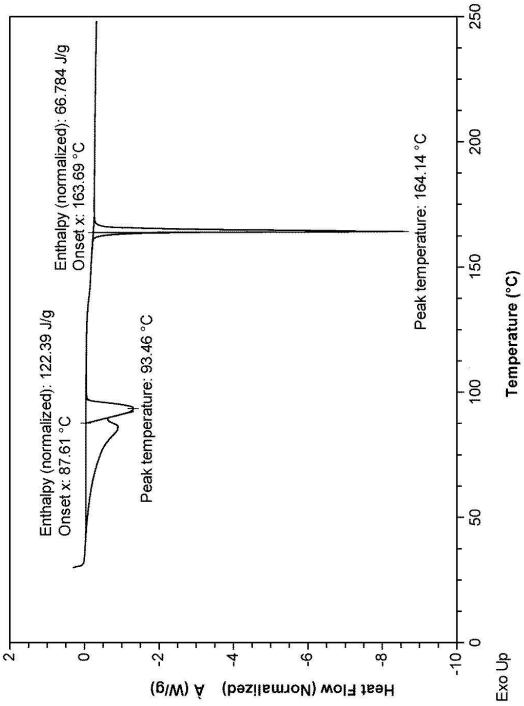


FIG. 23

【図２４】

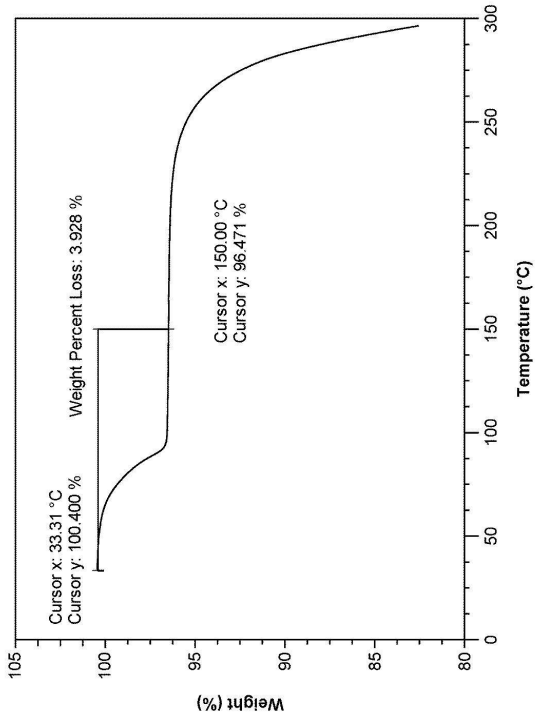


FIG. 24

【図２５】

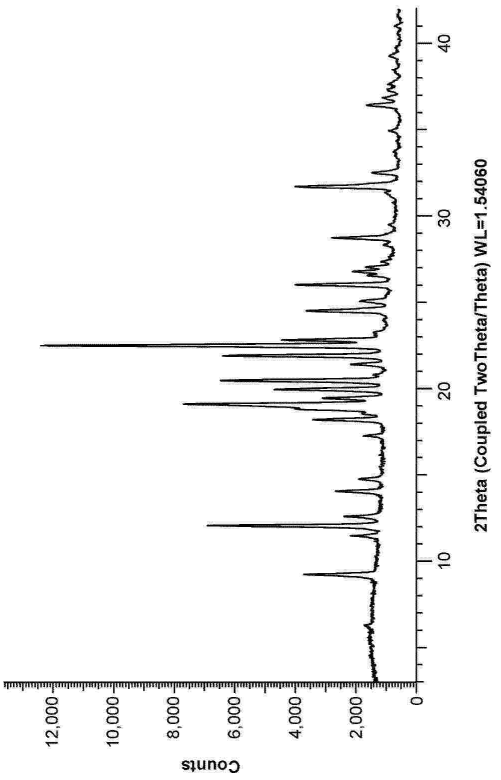


FIG. 25

【図２６】

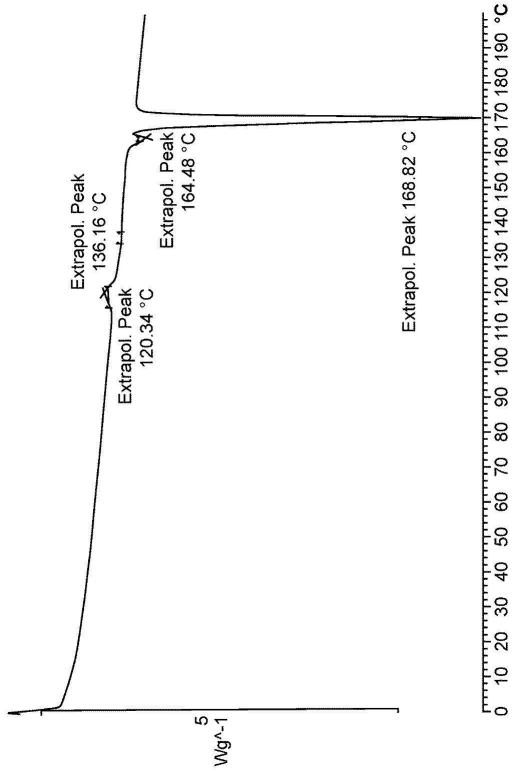


FIG. 26

【図２７】

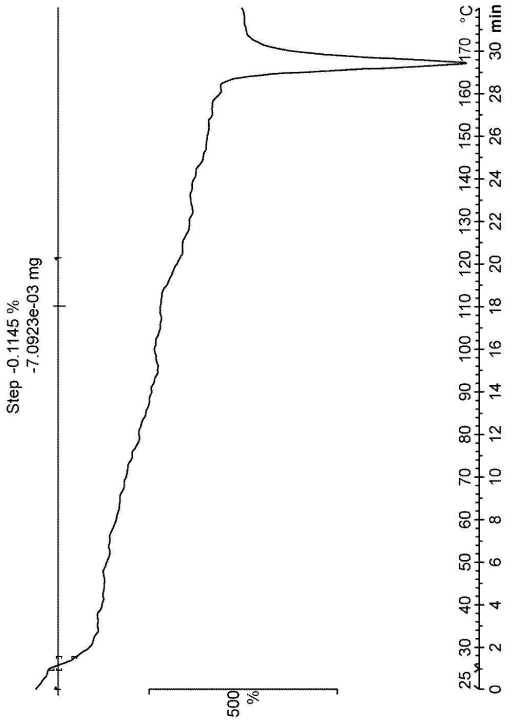


FIG. 27

【図２８】

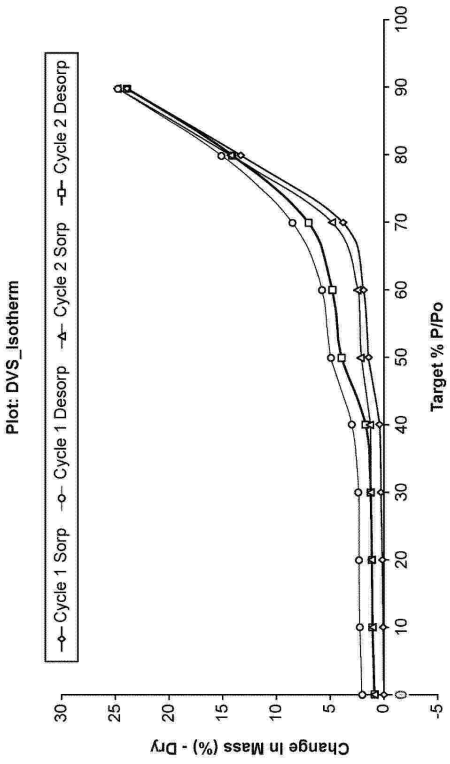


FIG. 28

【図２９】

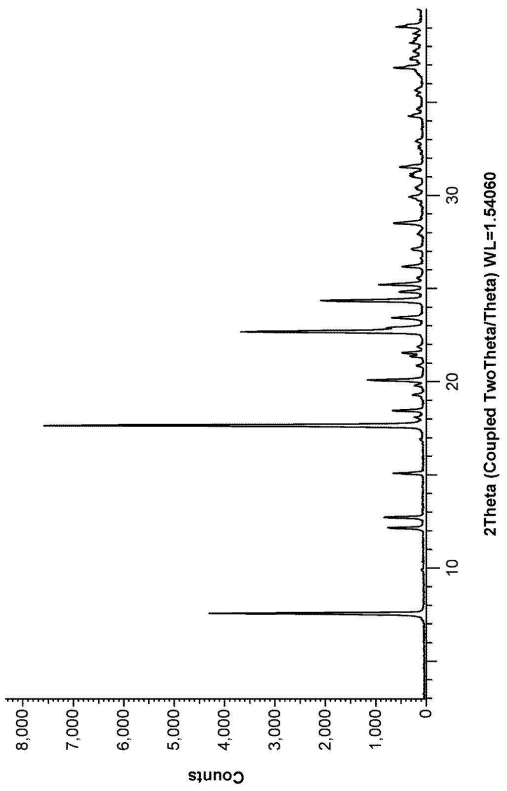


FIG. 29

【図２９Ａ】

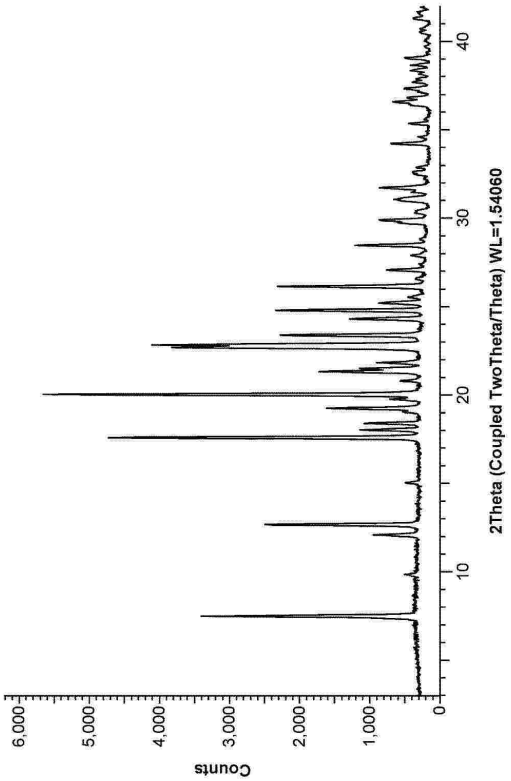


FIG. 29A

【図３０】

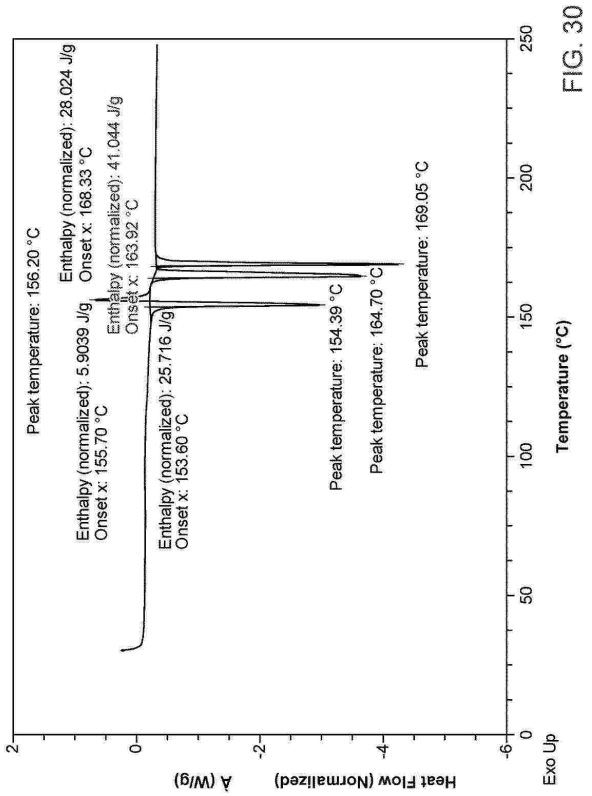


FIG. 30

【図３１】

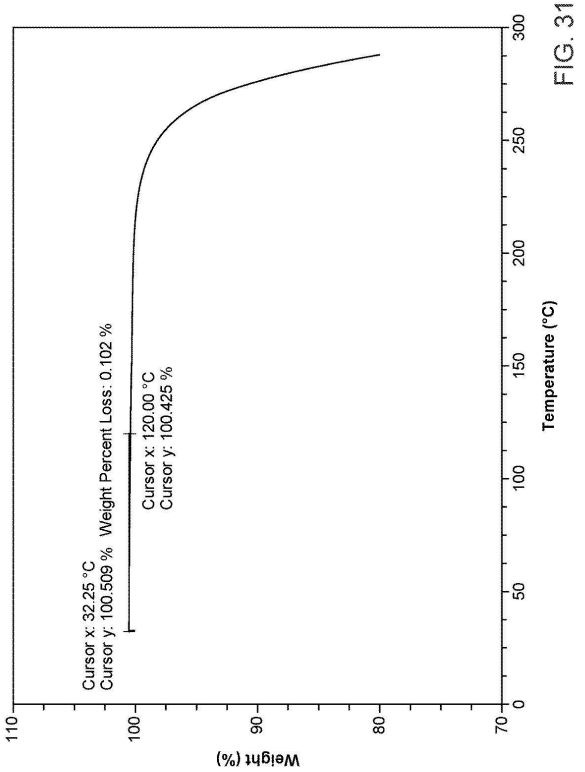


FIG. 31

【図３２】

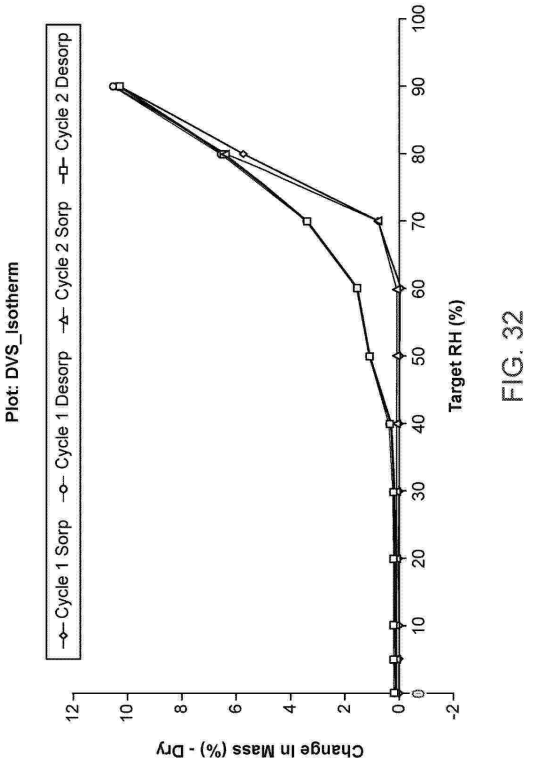


FIG. 32

【図３３】

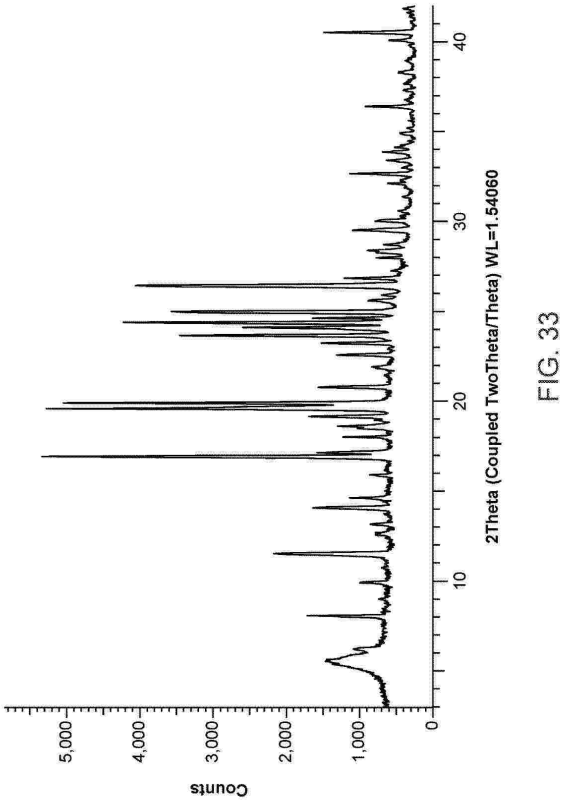


FIG. 33

【図３４】

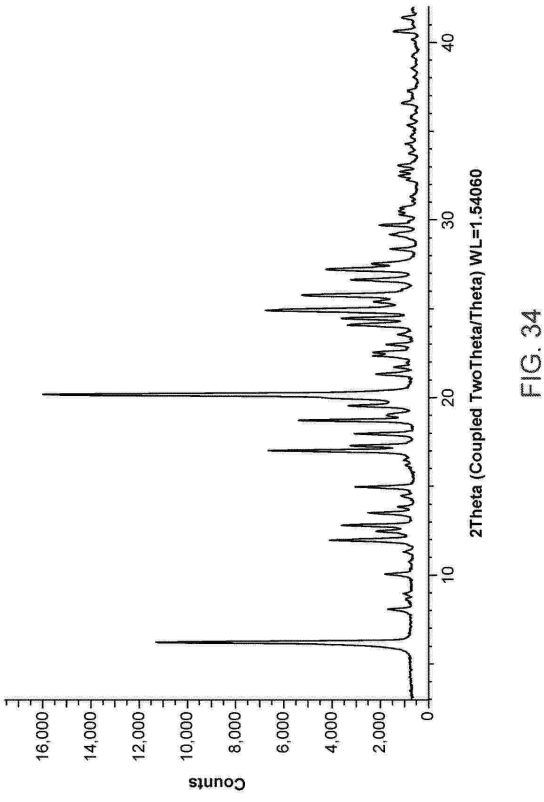


FIG. 34

【図３５】

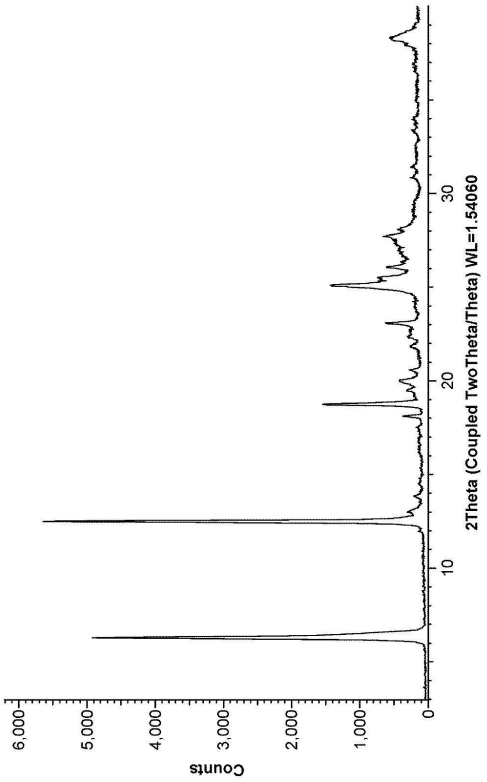


FIG. 35

【図３６】

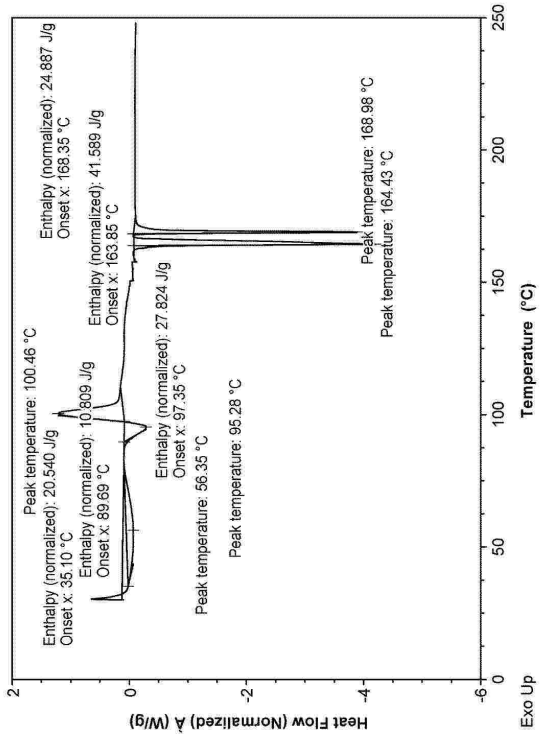


FIG. 36

【図３７】

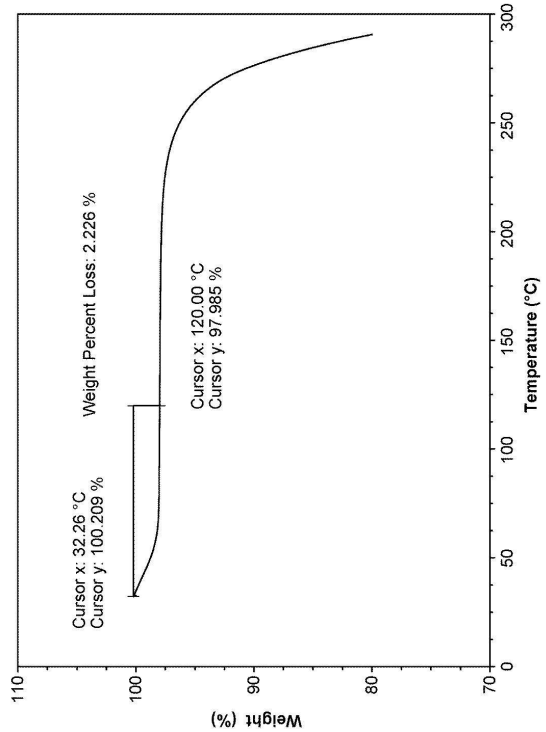


FIG. 37

【図３８】

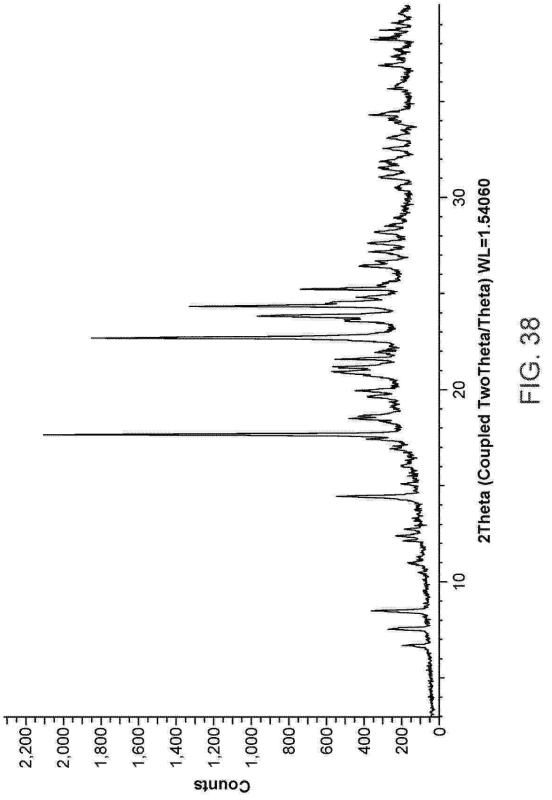


FIG. 38

【図３９】

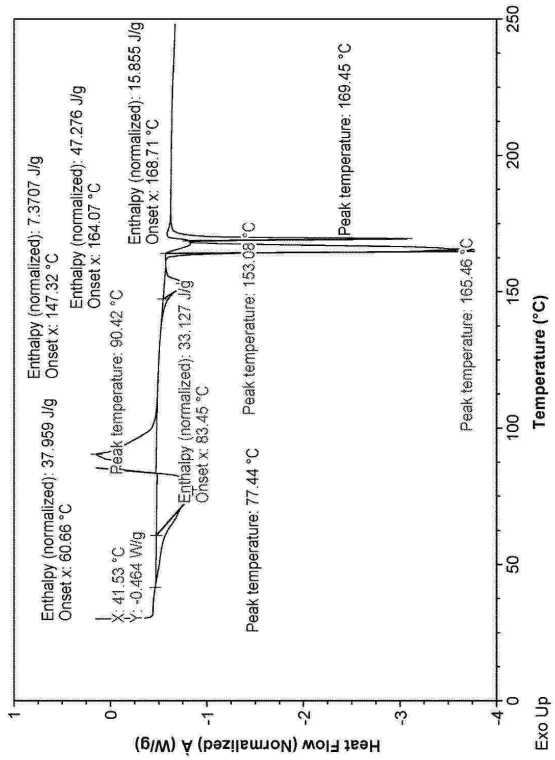


FIG. 39

【図４０】

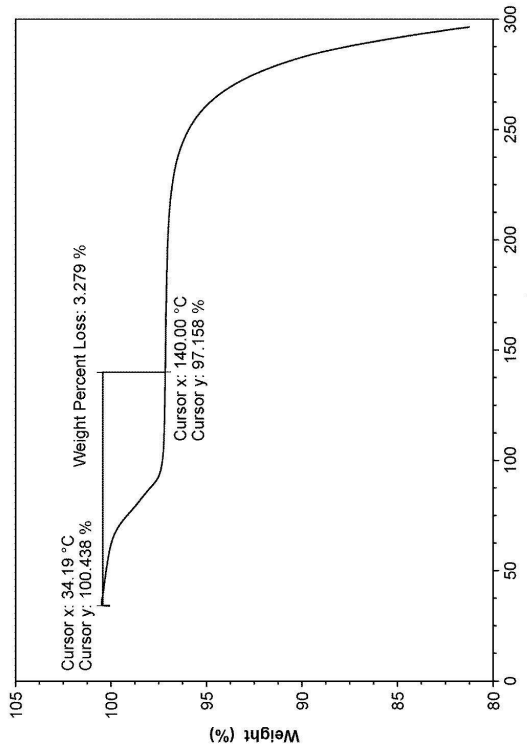


FIG. 40

【図４１】

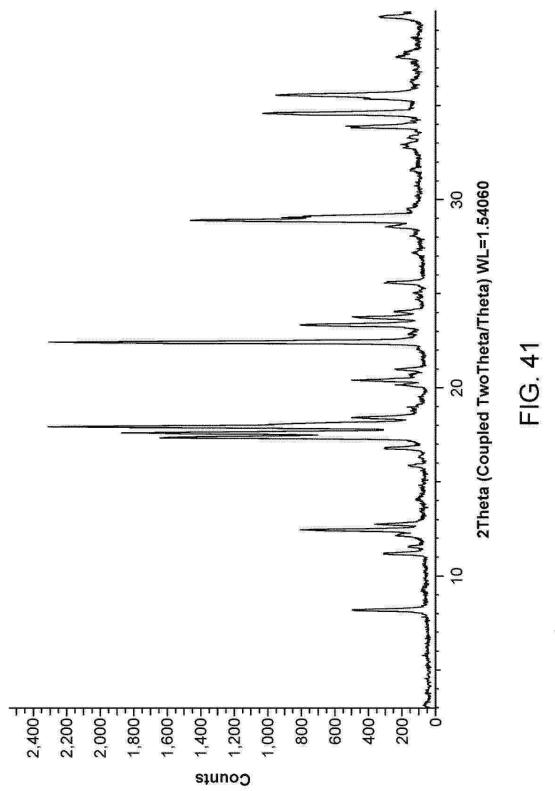


FIG. 41

【図４２】

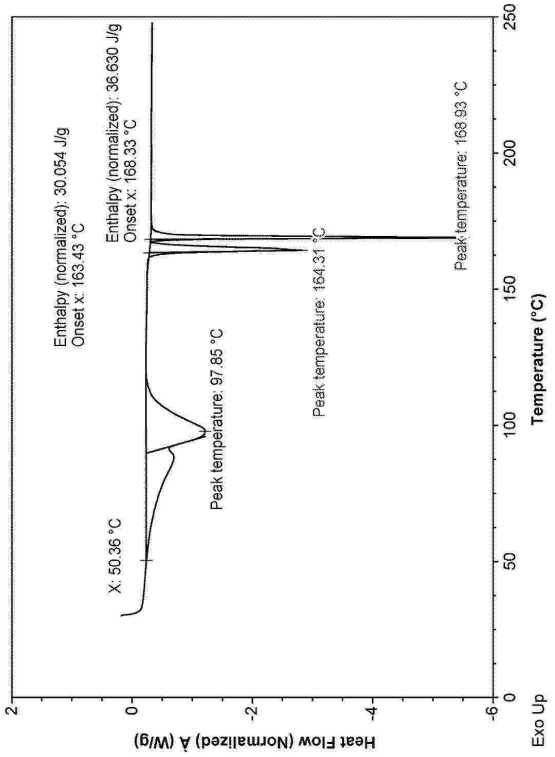


FIG. 42

【図４３】

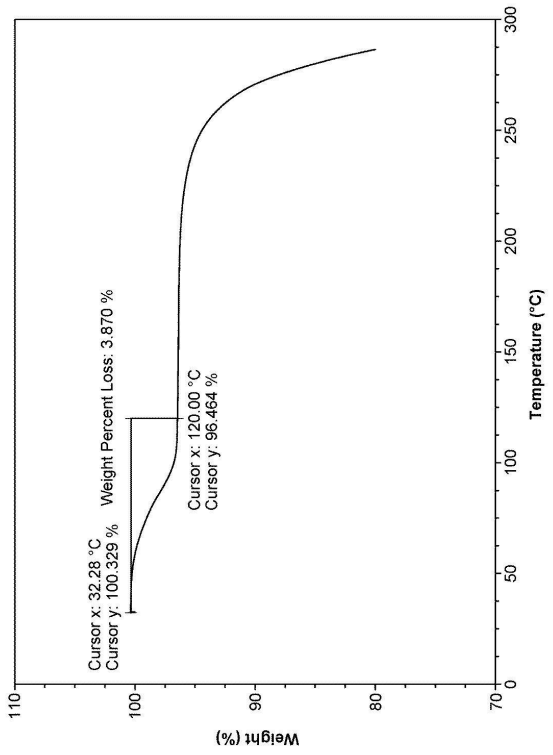


FIG. 43

【図４４】

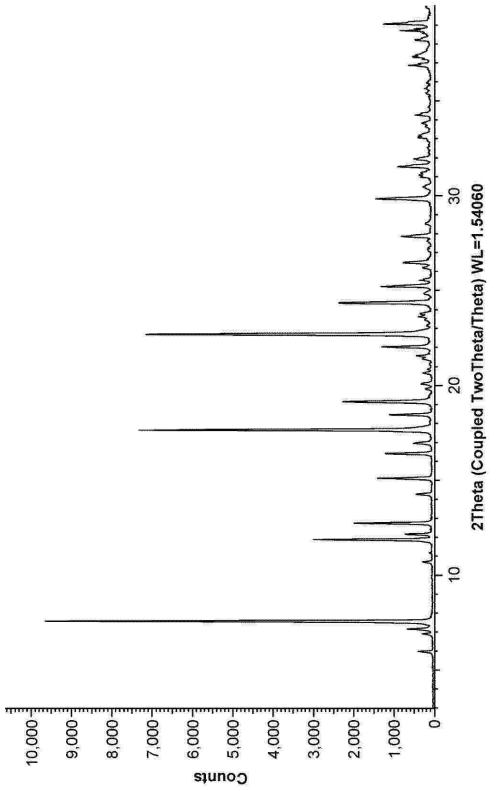


FIG. 44

【図４５】

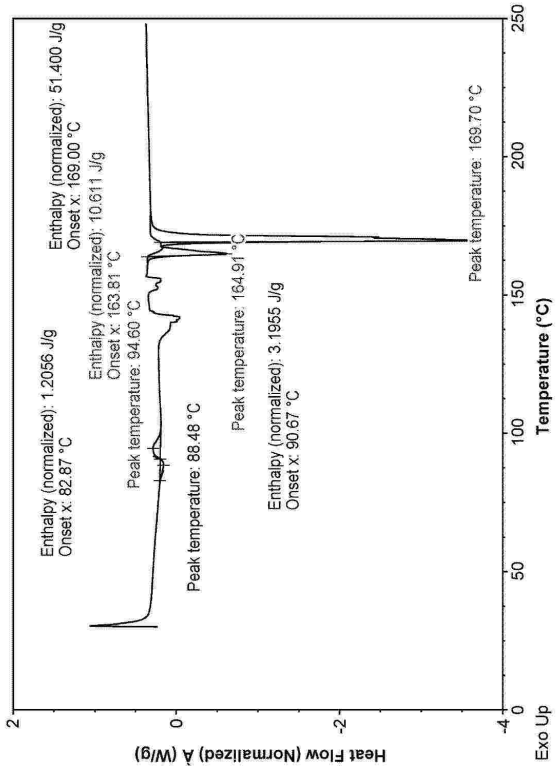


FIG. 45

【図４６】

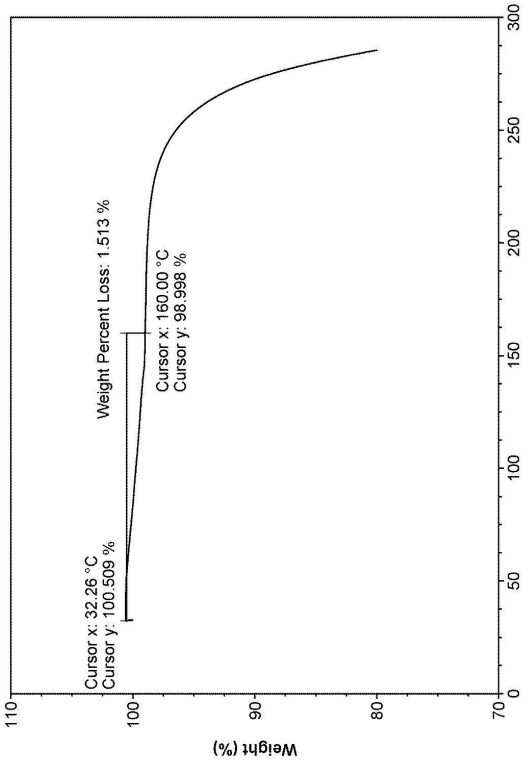


FIG. 46

【図４７】

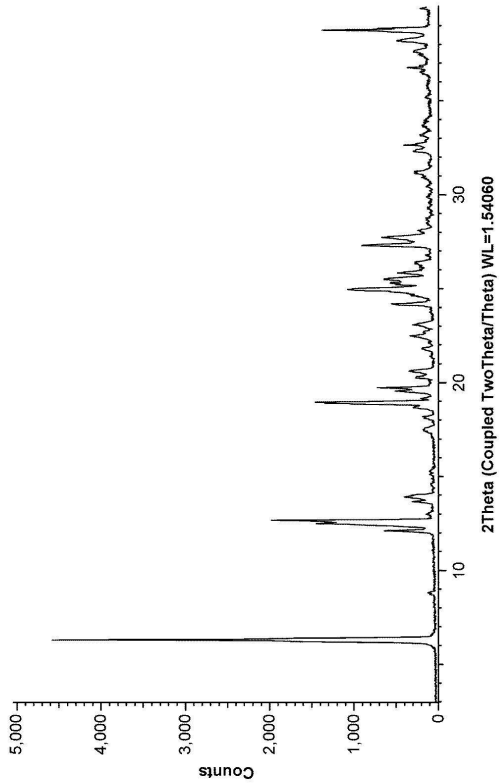


FIG. 47

【図４８】

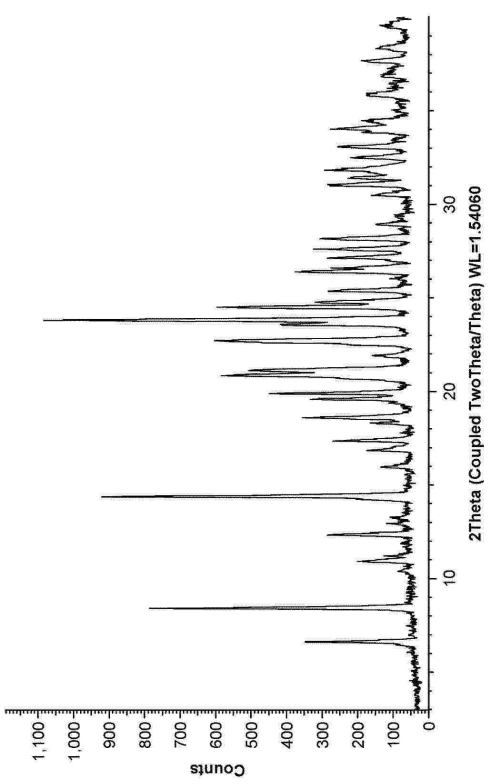


FIG. 48

【図４９】

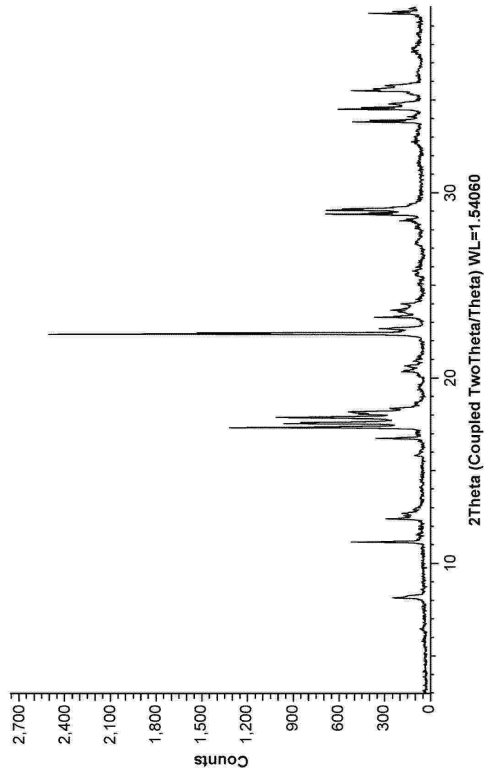


FIG. 49

【図５０】

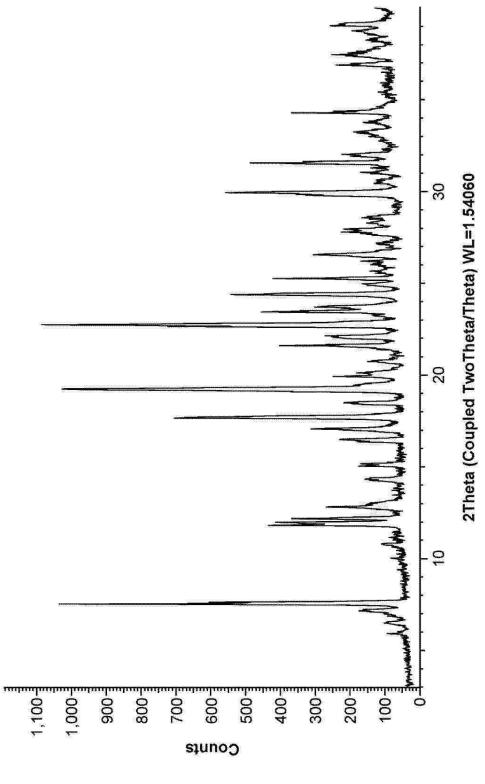


FIG. 50

【図５１】

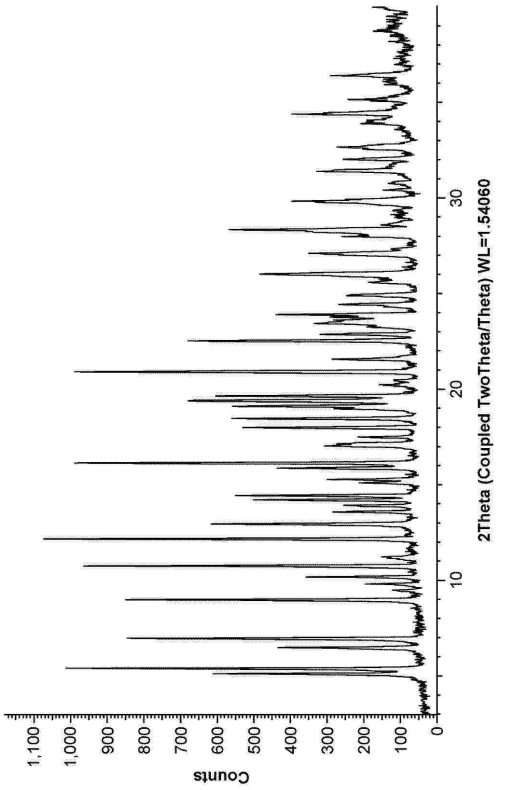


FIG. 51

【図５２】

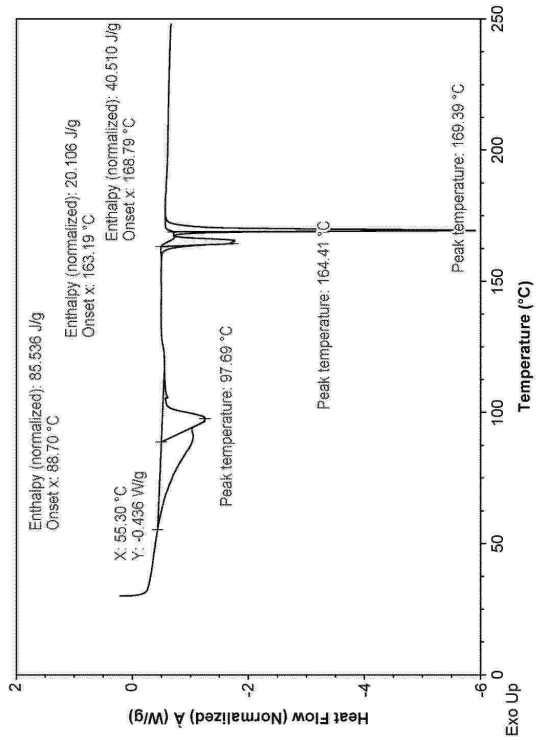


FIG. 52

【図５３】

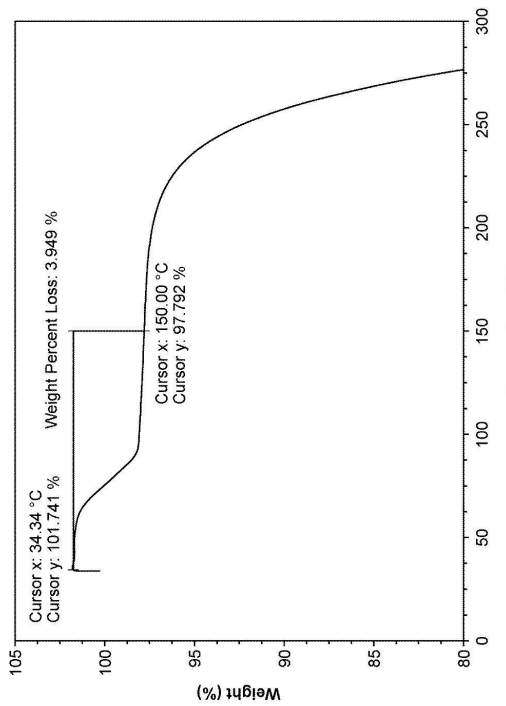


FIG. 53

【図５４】

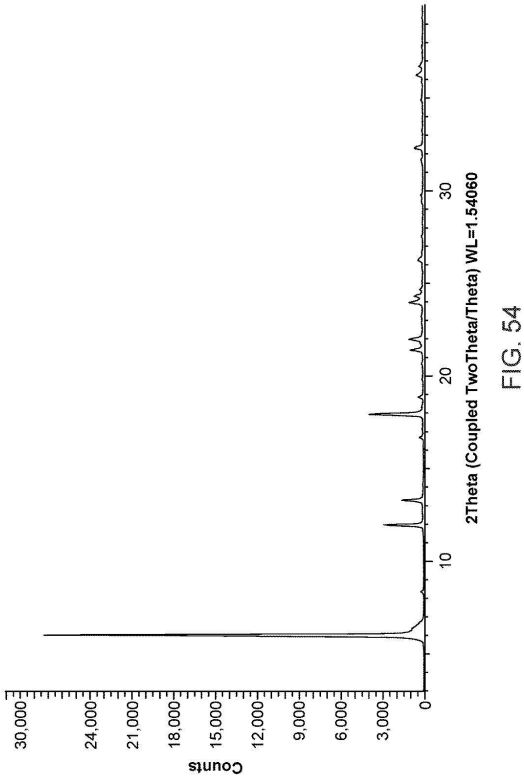


FIG. 54

【図５５】

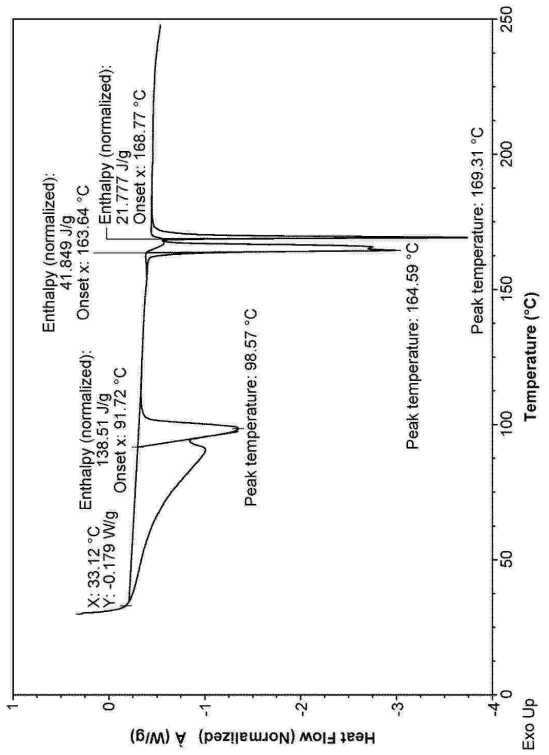


FIG. 55

【図５６】

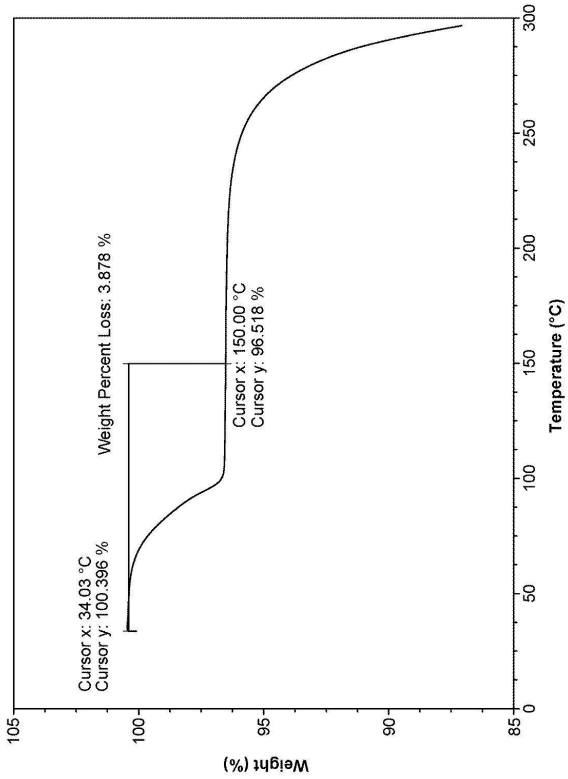


FIG. 56

【図５７】

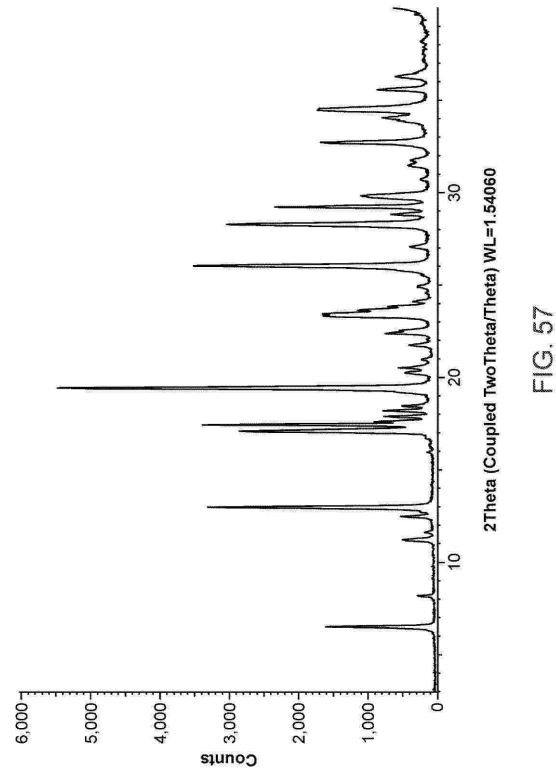


FIG. 57

【図５８】

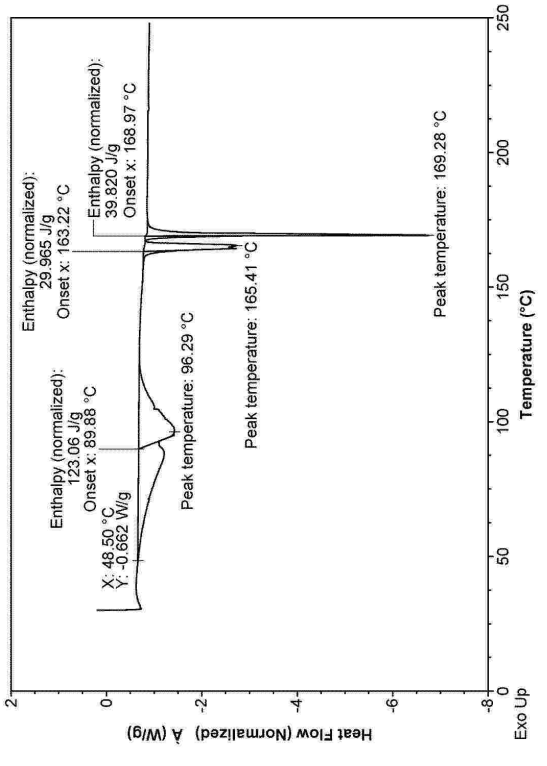


FIG. 58

【図５９】

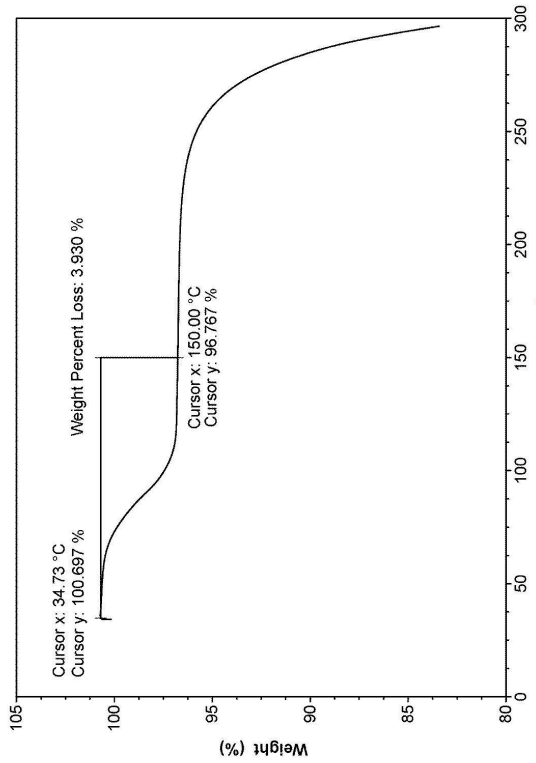


FIG. 59

【図６０】

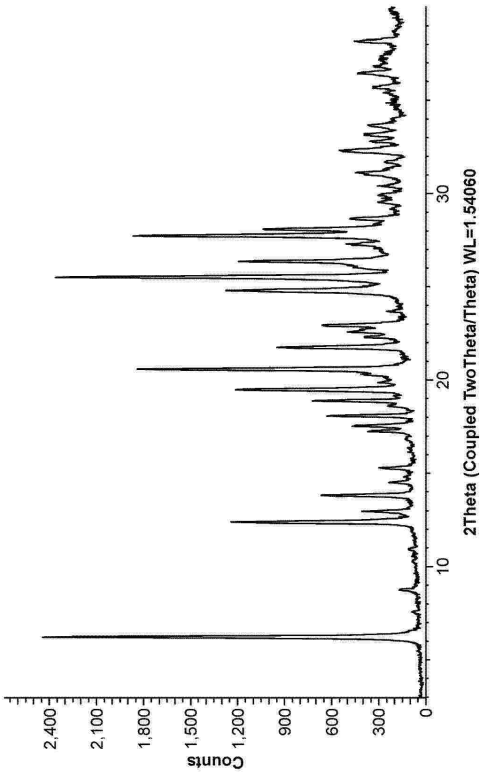


FIG. 60

【図６１】

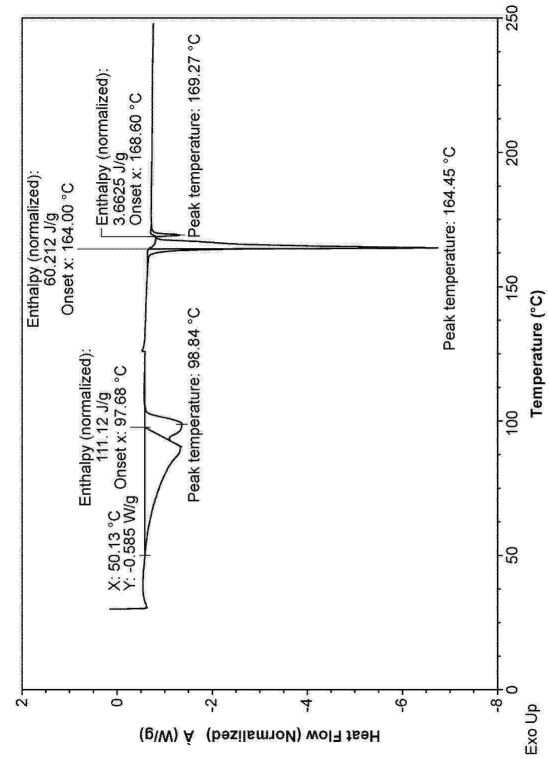


FIG. 61

【図６２】

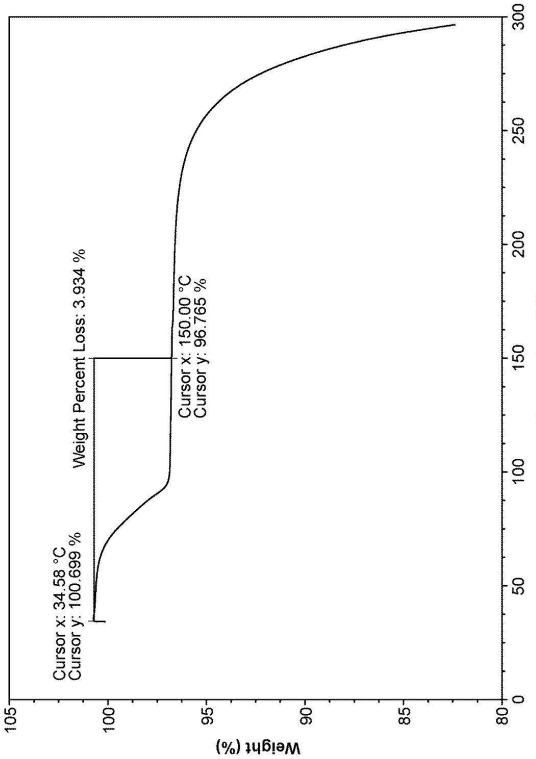


FIG. 62

【図６３】

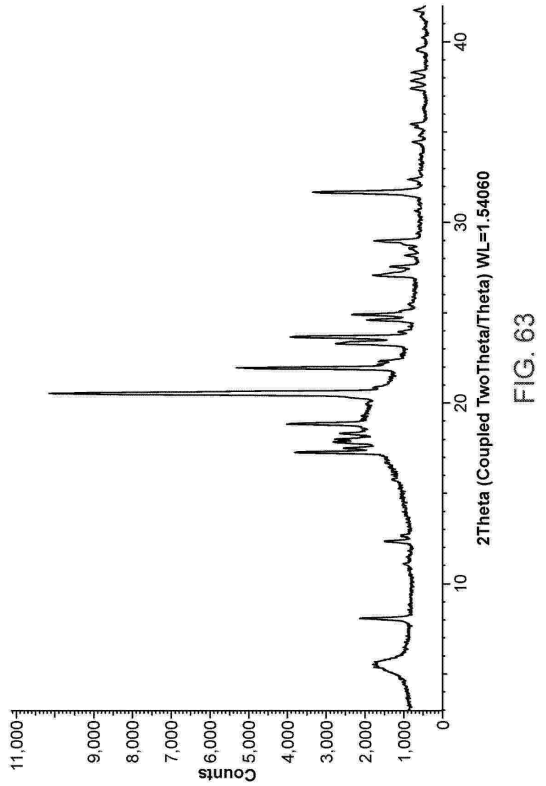


FIG. 63

【図６４】

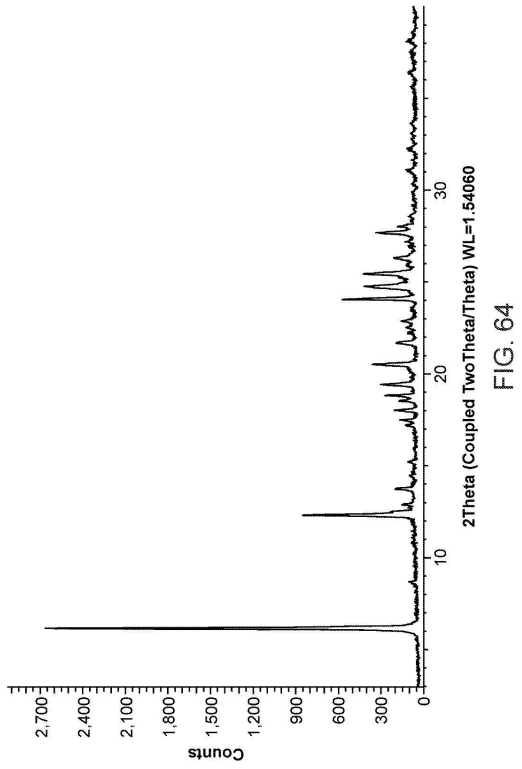


FIG. 64

【図６５】

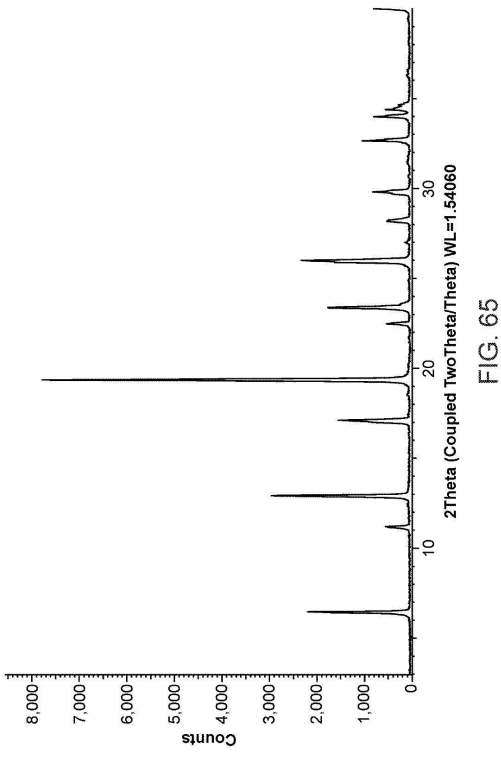


FIG. 65

【図６６】

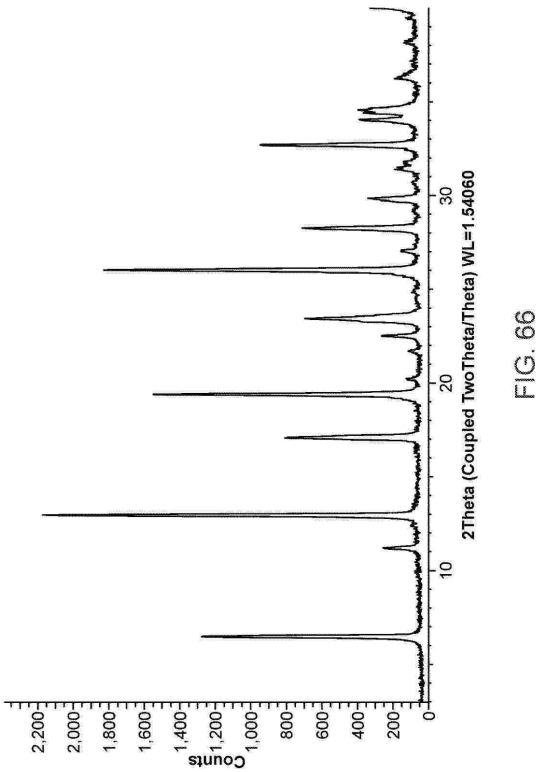


FIG. 66

【図６７】

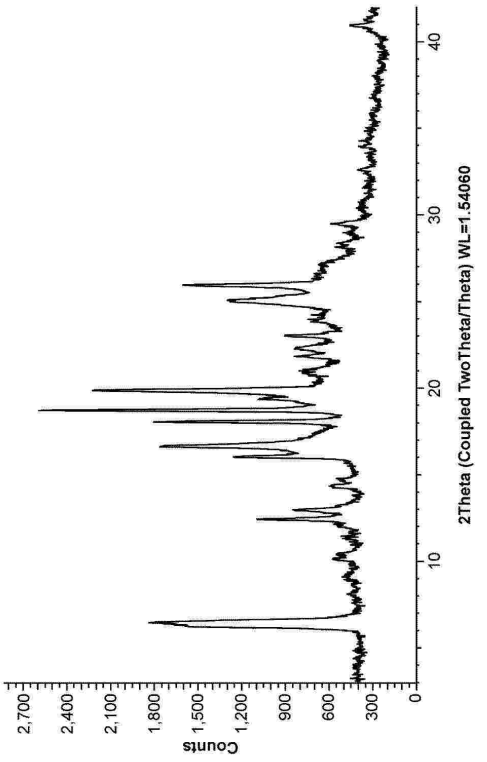


FIG. 67

【図６８】

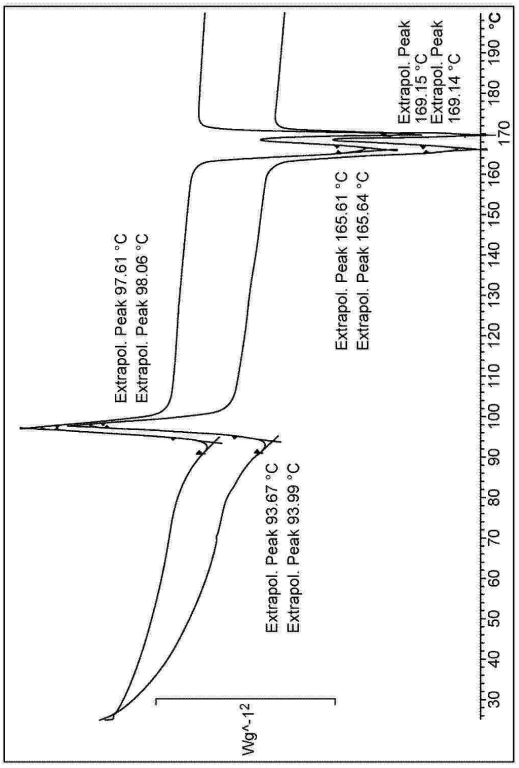


FIG. 68

【図６９】

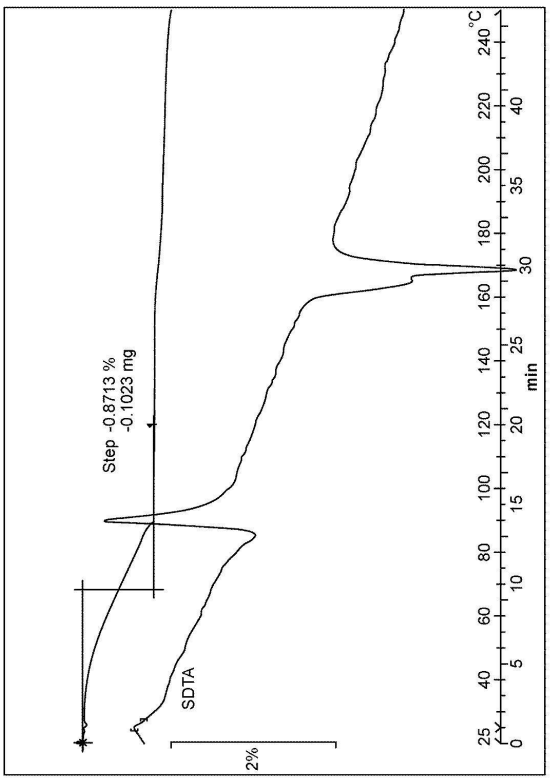


FIG. 69

【図７０】

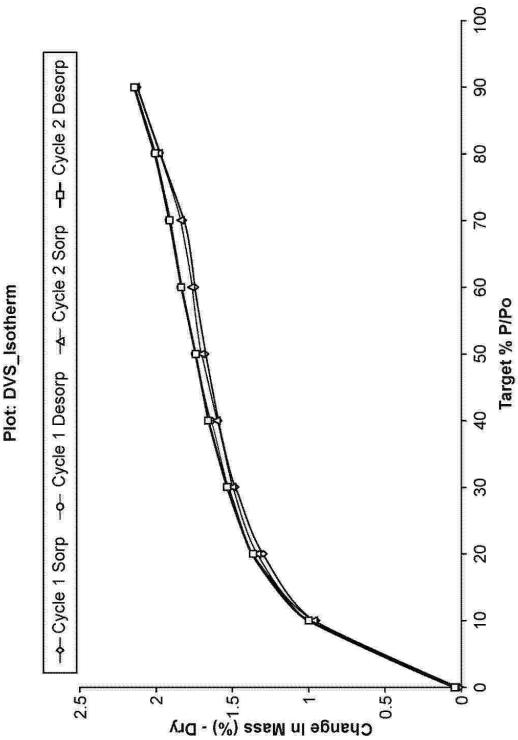


FIG. 70

【図７１】

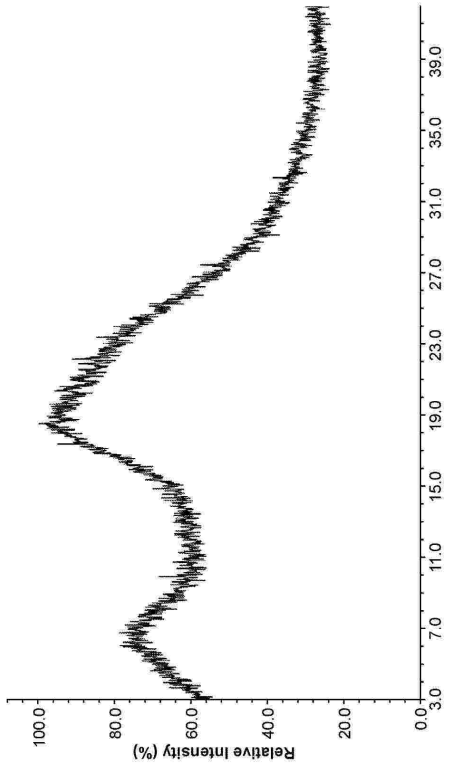


FIG. 71

【図７２】

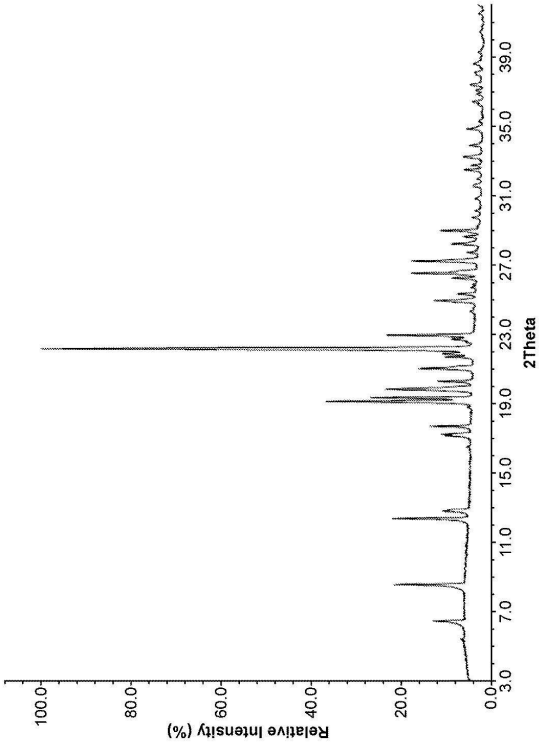


FIG. 72

【図７３】

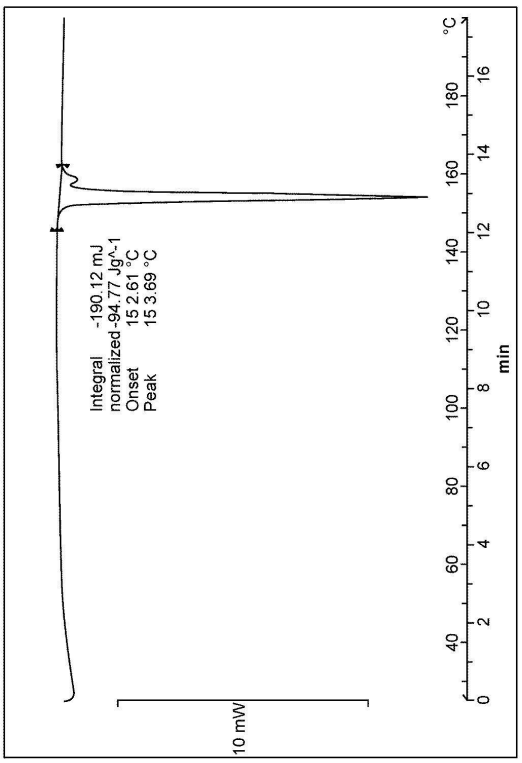


FIG. 73

【図７４】

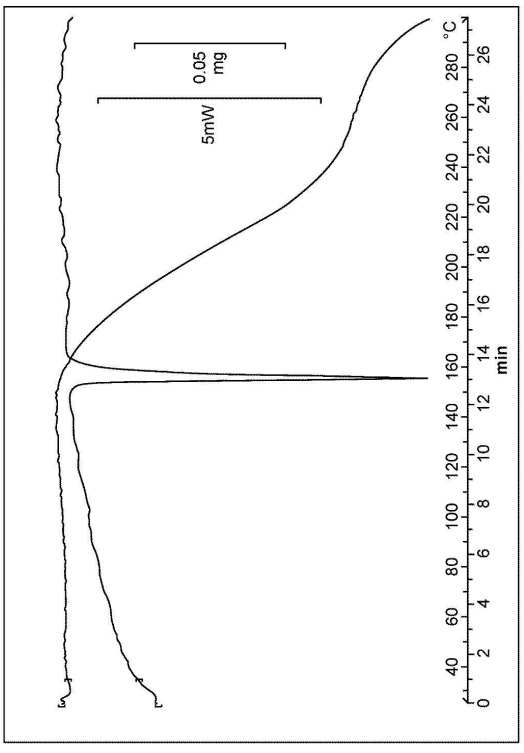


FIG. 74

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/042905

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/82 A61P13/12 A61K31/465
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/021097 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 30 January 2020 (2020-01-30) compound G	1-7, 53-62
X	WO 2012/052444 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DOTT PASCAL [FR]; WALDMEIER PIUS [CH]) 26 April 2012 (2012-04-26) example 8	1-7, 53-62
X	WO 2011/029827 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ROEVER STEPHAN [DE]; WRIGHT MATTHEW [CH]) 17 March 2011 (2011-03-17) example 3	1-7, 53-62

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 November 2022	03/02/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Stix-Malaun, Elke

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/042905

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/031817 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; WRIGHT MATTHEW [CH] ET AL.) 15 March 2012 (2012-03-15) table 1; compound 1	1-7, 53-62
X	WO 2014/180741 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 13 November 2014 (2014-11-13) compound B	1-7, 53-62
A	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] page 165, last paragraph - page 166, paragraph 1 Chapter 3.1	1-7, 53-62

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/042905

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

1-7, 54, 56, 60(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2022/042905

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7, 54, 56, 60(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form E of 5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, anhydrate

---

2. claims: 8, 9(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form A of 5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, anhydrate

---

3. claims: 10, 11(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystallin form B of 5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, monohydrate

---

4. claims: 12, 13(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form C 5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, anhydrate

---

5. claims: 14, 15(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form D of 5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, anhydrate

---

6. claims: 16, 17(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form F of 5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, hydrate

---

7. claims: 18, 19(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form G of 5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, diisopropylamine monosolvate

---

8. claims: 20, 21(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Crystalline form H of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-(1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,2
,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, anhydrate
---

9. claims: 22, 23(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form I of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, anhydrate
---

10. claims: 24(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form J of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((IR,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, ethanol solvate
---

11. claims: 25(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form K of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((IR,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, methanol solvate
---

12. claims: 26, 27(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form L
of5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((IR,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(
2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, hydrate
---

13. claims: 28, 29(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form M of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((IR,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, hydrate
---

14. claims: 30, 31(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form N
of5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((IR,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(
2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, hydrate
---

15. claims: 32, 33(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form O of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((IR,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, hydrate

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

16. claims: 34(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form P of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, methanol solvate
---

17. claims: 35(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form Q of
55-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2
,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, acetonitrile solvate356
---

18. claims: 36(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form R of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, 1,4-dioxane solvate
---

19. claims: 37(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form S of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, trifluoroethanol solvate
---

20. claims: 38, 39(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form T of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, hydrate
---

21. claims: 40, 41(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form U of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, hydrate
---

22. claims: 42, 43(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form V of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, hydrate
---

23. claims: 44, 45(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form W of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, hydrate

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

24. claims: 46(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form X of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, 1,4-dioxane solvate
---

25. claims: 47(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form Y of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide ethanol solvate
---

26. claims: 48(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form Z of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide isopropanol solvate
---

27. claims: 49(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form AA
o5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2
,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide tetrahydrofuran solvate
---

28. claims: 50, 51(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Crystalline form 2 of
5-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2,
2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide, anhydrate
---

29. claims: 52(completely); 53, 55, 57-59, 61, 62(partially)

Substantially amorphous form of
55-(3,4-dichlorophenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(2
,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/042905

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020021097 A1	30-01-2020	AU 2019310919 A1	07-01-2021
		CA 3104793 A1	30-01-2020
		CN 112469442 A	09-03-2021
		EP 3826679 A1	02-06-2021
		IL 280368 A	25-03-2021
		JP 2021531308 A	18-11-2021
		KR 20210038884 A	08-04-2021
		TW 202019486 A	01-06-2020
		US 2020085810 A1	19-03-2020
		US 2021275514 A1	09-09-2021
		WO 2020021097 A1	30-01-2020
WO 2012052444 A1	26-04-2012	US 2012101282 A1	26-04-2012
		WO 2012052444 A1	26-04-2012
WO 2011029827 A1	17-03-2011	AR 078352 A1	02-11-2011
		AR 114032 A2	15-07-2020
		AU 2010294277 A1	09-02-2012
		BR 112012005511 A2	19-04-2016
		CA 2771493 A1	17-03-2011
		CL 2012000611 A1	07-09-2012
		CN 102639506 A	15-08-2012
		CO 6491033 A2	31-07-2012
		CR 20120089 A	22-03-2012
		CY 1114377 T1	31-08-2016
		DK 2475645 T3	22-07-2013
		EC SP12011723 A	30-04-2012
		EP 2475645 A1	18-07-2012
		ES 2423821 T3	24-09-2013
		HK 1172021 A1	12-04-2013
		HR P20130869 T1	25-10-2013
		IL 217920 A	30-11-2015
		JP 5604520 B2	08-10-2014
		JP 2013504534 A	07-02-2013
		KR 20120048040 A	14-05-2012
		MA 33563 B1	01-09-2012
		MY 161103 A	14-04-2017
		NZ 597514 A	25-10-2013
		PE 20120863 A1	23-07-2012
		PL 2475645 T3	31-12-2013
		PT 2475645 E	05-08-2013
		RS 52987 B	28-02-2014
		RU 2012113924 A	20-10-2013
		SG 179035 A1	27-04-2012
		SI 2475645 T1	30-10-2013
		TW 201114427 A	01-05-2011
		UA 107088 C2	25-11-2014
		US 2011065759 A1	17-03-2011
		WO 2011029827 A1	17-03-2011
		ZA 201201599 B	28-11-2012
WO 2012031817 A1	15-03-2012	AR 082914 A1	16-01-2013
		BR 112013005622 A2	03-05-2016
		CA 2808665 A1	15-03-2012
		CN 103118680 A	22-05-2013
		EP 2613785 A1	17-07-2013
		ES 2548035 T3	13-10-2015
		HK 1181655 A1	15-11-2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/042905

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 5667297 B2	12-02-2015
		JP 2013537173 A	30-09-2013
		KR 20130081288 A	16-07-2013
		RU 2013113118 A	20-10-2014
		TW 201217367 A	01-05-2012
		US 2012065212 A1	15-03-2012
		US 2014194436 A1	10-07-2014
		WO 2012031817 A1	15-03-2012
		WO 2012032018 A1	15-03-2012
WO 2014180741 A1	13-11-2014	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(54)【発明の名称】 アミドの固形形態

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Ｆ．　ＨＯＦＦＭＡＮＮ－ＬＡ　ＲＯＣＨＥ　ＡＫＴＩＥＮＧＥＳＥＬＬＳＣＨＡＦＴ
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４

(74)代理人　110000202
弁理士法人新樹グローバル・アイピー

(72)発明者　ホンヤン，フゥー
中華人民共和国，シャンハイ　２００１３１，プートン，ワイガオチアオ フリー トレードゾーン，デリン ロード，ナンバー９０，ビルディング ５， ルーム ５０１

(72)発明者　スーイ，ジャン
中華人民共和国，シャンハイ　２０１７０３，チンプー ディストリクト，ジャジエ ロード ８８，ナンバー５７，フラット １１０２

(72)発明者　シュヴィッター，ウルス
アメリカ合衆国，ニュージャージー州 ０７４２４，リトル フォールズ，スウィート ８，クローブ ロード １５０，オーバールック アット グレート ノッチ

(72)発明者　ドット，パスカル
アメリカ合衆国，ニュージャージー州 ０７４２４，リトル フォールズ，スウィート ８，クローブ ロード １５０，オーバールック アット グレート ノッチ

(72)発明者　ディオドーネ，ラルフ
アメリカ合衆国，ニュージャージー州 ０７４２４，リトル フォールズ，スウィート ８，クローブ ロード １５０，オーバールック アット グレート ノッチ

(72)発明者　ウィッテンバッハ，ニコル
アメリカ合衆国，ニュージャージー州 ０７４２４，リトル フォールズ，スウィート ８，クローブ ロード １５０，オーバールック アット グレート ノッチ

(72)発明者　グラスマン，オラフ
アメリカ合衆国，ニュージャージー州 ０７４２４，リトル フォールズ，スウィート ８，クローブ ロード １５０，オーバールック アット グレート ノッチ

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA03 AA10 BC17 GA15 GA16 MA01 MA04 MA35 MA36
MA37 MA41 MA43 MA52 NA14 ZA81 ZB26