

| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO |                                              |         |                                       |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|---------|---------------------------------------|
| RAD:                                     | 12-122679- -4                                | FECHA:  | 2014-05-08 10:50:12                   |
| DEP:                                     | 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE:    | 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA:                                     | 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: | 23                                    |
| ACT:                                     | 519 PRESENTACION                             |         |                                       |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto:      Radicación:      12-122679- -4  
                 Trámite:            11  
                 Evento:            378  
                 Actuación:           519  
                 Oficio:                    5471  
                 Folios:                    23

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2010/061625 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 21/12/2010        |            |   |                               |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                               |                   |
|-------------------|-------------------------------|-------------------|
| Descripción:      | Radicado 12-122679-00000-0000 | 23/Julio/2012     |
| Reivindicaciones: | Radicado 12-122679-00000-0000 | 23/Julio/2012     |
| Dibujos:          | Radicado 12-122679-00000-0000 | 23/Julio/2012     |
| Prioridad:        | US 61/289,563                 | 23/Diciembre/2009 |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

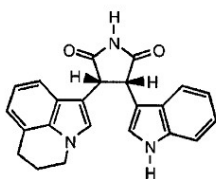
### 3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones 1 a 78 de acuerdo al radicado 12-122679-00000-0000.

Título de la solicitud: “Composiciones de pirroloquinolinil-pirrolidin-2,5-diona purificadas y métodos de prepararlas y emplearlas”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar alternativas del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona que presenten diferentes configuraciones de estado sólido (base libre) o formas salinas de metanosulfonato y pseudoefedrina amorfas o cristalinas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un polimorfo (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con pureza quiral mayor al 99%.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/417; A61P 35/00.

### 4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 75-78 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

### 5. De la solicitud de patente

#### Título

El título incluye el término “emplearlas” lo que está indicando el uso de los compuestos y de acuerdo al artículo 14 de la Decisión 486 de 2000, los usos no son patentables. Por lo anterior, se sugiere eliminar dicho término e incluir características de la solicitud de invención.

**Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)**

Las reivindicaciones 1-5 no son claras porque el término “aproximadamente” es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término concreto.

Las reivindicaciones 1-6 no son claras porque reclaman un patrón de difracción de rayos X de polvo, sin embargo el único patrón de difracción específico de rayos X para polimorfos es patrón de difracción en monocristal. Por lo anterior, el patrón de difracción en polvo no es suficiente para caracterizar al polimorfo, por eso es necesario incluir los espectros Raman, IR, RMN- <sup>13</sup>C, TGA, DTA y DSC y de esta forma caracterizar apropiadamente al polimorfo.

Las reivindicaciones 9-11, 14-23, 37, 50-51, 62-63 y 70-71 no son claras porque el porcentaje de pureza y el porcentaje de impurezas son resultados a alcanzar y no definen al compuesto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 24, 38, 52 y 64 no son claras porque en las etapas de aislamiento del enantiómero puro (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij] quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona no se define el reactivo quiral que permite la resolución de la mezcla obtenida en la síntesis y cristalización asimétrica. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 24 y 52 no son concisas porque repiten de manera innecesaria materia, de acuerdo con la siguiente tabla

| Rv. 24                                                                                                                                                          | RV.52                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método de preparación de (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij] quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona                                      | Método de preparación de (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij] quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona          |
| Mezclar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij] quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con pseudoefedrina para formar la sal correspondiente | Mezclar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij] quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona pseudoefedrina y un ácido |
| Lavar sal obtenida con mezcla acuosa primer solvente                                                                                                            | Lavar compuesto obtenido con primer solvente                                                                                        |
| Reacción sal de pseudoefedrina con ácido en un solvente orgánico y aislar la capa orgánica resultante                                                           | Disolver compuesto en segundo solvente                                                                                              |
| Lavar capa orgánica                                                                                                                                             |                                                                                                                                     |
| Agregar segundo solvente                                                                                                                                        | Agregar solvente                                                                                                                    |
| Concentrar capa orgánica                                                                                                                                        | Destilar                                                                                                                            |
| Cristalizar capa orgánica y secar                                                                                                                               | Cristalizar y secar                                                                                                                 |

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, diciembre 23 de 2009. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento                                                       | Título                                                                                                       | Fecha de Publicación |
|------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US20060223760                                                   | "Compositions and methods for treatment of cancer"                                                           | 05/Octubre/2006      |
| D2   | Reviews, Papathoma, S. 56 (2004) 275-300                        | "Advanced Drug Delivery"                                                                                     | 2004                 |
| D3   | EP0644176                                                       | "Hydrogenation"                                                                                              | 15/Noveiembre/2005   |
| D4   | International Journal of Pharmaceutical. Vol. 283,117-125(2004) | Grouping solvent by statistical analysis of solvent property parameters: implication to polymorph sceening". | Junio/2004           |

El documento D1<sup>(1)</sup> divulga derivados cristalinos de pirroloquinolinil-pirrol-2-5-diona como (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, útil en el tratamiento del cáncer (Resumen, Pág. 8, Párr. 0099 y Pág.58, Rvs. 12-15).

El documento D2<sup>(2)</sup> divulga principios sobre cristalografía y como ellos pueden afectar las propiedades fisicoquímicas (propiedades cristalinas, tecnológicas, termodinámicas, espectroscópicas, cinéticas y de superficie) de las formas cristalinas junto con su aplicación en el desarrollo de ingredientes activos (Pág. 275-300).

El documento D3<sup>(3)</sup> divulga la preparación de compuestos intermediarios donde se forman sales con (1S,2S) pseudoefedrina y ciclohexilamina . Además, revela que la (1S, 2S)pseudoefedrina se utiliza para separar enantiómeros de la mezcla racémica (Resumen, Pág. 1, líneas 29-30, Pág. 6, Ej. 1 y Pág. 8, Ej. 6).

El documento D4<sup>(4)</sup> divulga la importancia de la selección de los solventes orgánicos en las pruebas de tamizaje de polimorfos comoquiera que las

1. [https://www.google.com/patents/US20060223760?](https://www.google.com/patents/US20060223760?dq=US20060223760&hl=es&sa=X&ei=y6dSU8ytC7XJsQTEioKQCA&ved=0CDgQ6AEwAA)

[dq=US20060223760&hl=es&sa=X&ei=y6dSU8ytC7XJsQTEioKQCA&ved=0CDgQ6AEwAA](https://www.google.com/patents/US20060223760?dq=US20060223760&hl=es&sa=X&ei=y6dSU8ytC7XJsQTEioKQCA&ved=0CDgQ6AEwAA)

2. [https://www.google.com.co/search?output=search&sclient=psy-](https://www.google.com.co/search?output=search&sclient=psy-ab&q=Papathoma&btnK=#q=Advanced+Drug+Delivery)  
[ab&q=Papathoma&btnK=#q=Advanced+Drug+Delivery](https://www.google.com.co/search?output=search&sclient=psy-ab&q=Papathoma&btnK=#q=Advanced+Drug+Delivery)

3. [https://www.google.com/patents/EP0644176B1?cl=en&dq=%281S,+2S](https://www.google.com/patents/EP0644176B1?cl=en&dq=%281S,+2S%29+pseudoephedrine&hl=es&sa=X&ei=MehnU9OoH-bNsQShq4C4Ag&ved=0CDgQ6AEwAA)  
[%29+pseudoephedrine&hl=es&sa=X&ei=MehnU9OoH-bNsQShq4C4Ag&ved=0CDgQ6AEwAA](https://www.google.com/patents/EP0644176B1?cl=en&dq=%281S,+2S%29+pseudoephedrine&hl=es&sa=X&ei=MehnU9OoH-bNsQShq4C4Ag&ved=0CDgQ6AEwAA)

4. [www.elsevier.com/locate/ijpharm](http://www.elsevier.com/locate/ijpharm)

propiedades fisicoquímica de los solventes pueden aumentar la cristalización (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

-La reivindicación 1 consiste en “Un polimorfo de (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona caracterizado por un patrón de rayos X de polvo que comprende picos aproximadamente 8.2, 10.8 y 14.1 °20 usando radicación Cu Ka.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                      | D1                                                                                                                                                                         | D2                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polimorfo de (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona caracterizado por | Forma cristalina del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4(1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona. (Pág. 8, Párr. 0099 y Pág.58, Rvs. 12-15) | No menciona                                                                                                                                           |
| patrón de rayos X de polvo que comprende picos aproximadamente 8.2, 10.8 y 14.1 °20 usando radicación Cu Ka                     | No menciona                                                                                                                                                                | Determinación de las características fisicoquímicas de las formas cristalinas de de los compuestos empleados como ingredientes activos (Pág. 275-300) |

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque en el caso del documento D1 revela la existencia de estados sólidos cristalinos de los derivados de pirroloquinolinil-pirrol-2-5-diona como por ejemplo del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, útil en el tratamiento del cáncer (Resumen, Pág. 8, Párr. 0099 y Pág.58, Rvs. 12-15). Por su parte, el documento D2 divulga principios sobre cristalografía y como ellos pueden afectar las propiedades fisicoquímicas (propiedades cristalinas, tecnológicas, termodinámicas, espectroscópicas, cinéticas y de superficie) de las formas cristalinas junto con su aplicación en el desarrollo de ingredientes activos (Pág. 275-300).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D1 consiste en que el compuesto reclamado incluye el patrón de difracción de rayos X de polvo, mientras que el compuesto divulgado no los incluye.

El efecto que logra incluir el patrón de rayos X de polvo del compuesto reclamado

consiste en que se puede caracterizar y especificar el mismo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar estados sólidos (base libre o sales amorfas o cristalinas) alternativos del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona”

La presente solicitud establece como solución al problema técnico de proporcionar compuestos útiles para el tratamiento del cáncer, estados sólidos alternativos del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona. El documento D2 divulga que el establecimiento de las propiedades fisicoquímicas de un nuevo cristal es una labor rutinaria en formulación farmacéutica y en el presente caso, la forma cristalina del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona carece de un efecto técnico inesperado o sorprendente derivada de la diferencia expuesta y por ende no resuelve ningún problema técnico en particular.

Además, divulga que la selección de un contra ion afecta las propiedades fisicoquímicas y que los estudios de selección de sales involucran la preparación de un numero de diferentes sales, usando una variedad de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables con diferentes propiedades (por ejemplo acidez/basicidad, tamaño molecular, forma, flexibilidad, etc.). Las propiedades fisicoquímicas relevantes de cada sal son posteriormente caracterizadas, incluyendo el grado de cristalinidad, higroscopicidad, solubilidad acuosa, hábitos cristalinos y estabilidad fisicoquímica. El polimorfismo y la generación de solvatos es un comportamiento de las diferentes sales de un compuesto, lo que puede ser utilizado como un criterio adicional cuando hay más de una sal viable. Las tecnologías de cristalización de alto rendimiento se han utilizado para identificar de forma global y más rápida las sales que pueden ser preparadas para un compuesto dado o una serie de compuestos, y caracterizar la diversidad de formas cristalinas.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino alternativo del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, que aunque es nuevo por no encontrarse reportados los datos de DRX en polvo presentados se derivan de la naturaleza del estado sólido de la molécula mencionada, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica comprendida en el documento en referencia y divulgada de manera previa al momento de la presentación de la solicitud.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo y la formación de sales y solvatos de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para determinar la existencia de las formas cristalinas del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual, la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2-23 no mencionan características técnicas esenciales acerca del compuesto reclamado, tampoco se pueden considerar inventivas.

-La reivindicación 24 consiste en “Un método para preparar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, que incluye (...)”.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | D3                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Método para preparar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona que incluye:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Método de preparación y separación de formas cristalinas racémicas del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolol [3, 2,1-ij]quinolin-1-il)-4(1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona mediante métodos físicos como cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastoméricos, separación por cromatografía de carbono quiral o de fluido supercrítico, donde se usa un ácido activo para formar las sales. Dichos métodos permiten determinar y aislar al cristal que comprende:<br>(Pág. 8, Párr. 0099, Pág. 13, Párr. 0121, Pág. 14, Párr. 0122 y Pág.58, Rvs. 12-15) | Método de síntesis y cristalización<br>(Pág. 8, Ej. 6)                  |
| a) Mezclar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con (1S,2S)-(+)-seudoefedrina en un primer solvente<br>b)Lavar el compuesto formado en el paso a) con una mezcla acuosa del primer solvente<br>c)Hacer reaccionar el compuesto del paso (b) con un ácido en un solvente orgánico y aislar la capa orgánica de la solución resultante<br>d)Lavar la capa orgánica del paso (c)<br>e)Agregar un segundo solvente a la capa orgánica<br>f)Concentrar la capa orgánica hasta que la cantidad del segundo solvente es menor al 5%<br>g)Cristalizar la capa orgánica en el | a)Mezclar (+/-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con Zn/Hg, etanol, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, Nacl y HCl.<br>b)Filtrar<br>c)Lavar con agua y etanol<br>d)Secar la capa orgánica<br>e)Separar cristales mediante cromatografía de carbono quiral<br><br>(Pág.27, Párr. 0209-0210, Pág. 28, Párr. 0211. Pág. 29, Párr. 0220 y Pág. 30 Párr. 0222-0223)                                                                                                                                                                 | (1S,2S)pseudoefedrina útil en separar enantiomeros de mezclas racémicas |

|                                                                                                                                                                 |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| paso (f) y secar la solución de preparar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona resultante bajo vacio |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 24 porque en el caso del documento D1 revela derivados cristalinos de pirroloquinolinil-pirrol-2-5-diona como (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, útil en el tratamiento del cáncer (Resumen, Pág. 8, Párr. 0099 y Pág.58, Rvs. 12-15). Por su parte, el documento D3 divulga la preparación de compuestos intermediarios donde se forman sales con (1S,2S) pseudoefedrina y ciclohexilamina . Además, revela que la (1S, 2S)pseudoefedrina se utiliza para separar enantiómeros de la mezcla racémica (Resumen, Pág. 1, líneas 29-30, Pág. 6, Ej. 1 y Pág. 8, Ej. 6).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 24 y el método de cristalización del compuesto divulgado en el documento D1, consiste en que el método de cristalización reclamado incluye la adición de (1S,2S)pseudoefedrina, mientras que el método de cristalización no lo incluye.

El efecto que logra incluir a la (1S,2S)pseudoefedrina dentro del método de cristalización del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona consiste en que se aumenta la eficiencia del proceso de cristalización.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar un método de cristalización alternativo de un polimorfo del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona”

La presente solicitud establece como solución al problema técnico de proporcionar métodos de cristalización del polimorfo del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, un método que incluye la combinación del compuesto reclamado con (1S,2S)pseudoefedrina. Sin embargo, el documento D3 revela que la (1S,2S)pseudoefedria se utiliza en procesos de cristalización para separar enantiómeros de mezclas racémicas (Resumen, Pág. 1, líneas 29-30, Pág. 6, Ej. 1 y Pág. 8, Ej. 6).

Por otro lado, la solicitud define rendimientos del proceso de cristalización del 60% (Pág. 77, Ej. 9), mientras que el documento D1 revela que su método de cristalización presenta rendimientos del 58% (Pág. 28, Párr. 0214). Complementando lo referido, la solicitud define que los compuestos cristalizados presentan una actividad inhibitoria cinasa entre 6,6µM-10 µM (Pág. 89, Tabla 2) mientras que el documento D1 enseña que la actividad inhibitoria cinasa para los compuestos varia 0,05 µM-10 µM (Fig. 4). Por lo anterior, se concluye que no hay evidencia de un efecto técnico sorprendente por parte de la solicitud atribuible a la diferencia expuesta.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para el método de

cristalización que incluye la mezcla del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con pseudoefedrina, que aunque es nuevo por no encontrarse reportado en el estado de la técnica, para una persona normalmente versada en la materia sería natural probar diferentes sustancias como la (1S,2S)pseudoefedrina para alcanzar el mejor arreglo posible de los cristales de (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, de acuerdo a sus necesidades farmacotécnicas y farmacológicas, llegando así al objeto de la reivindicación 24. Por lo cual, la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 25-38 y 52-63 no mencionan características técnicas esenciales acerca del proceso de cristalización reclamado, tampoco se pueden considerar inventivas.

-La reivindicación 38 consiste en “Un método para preparar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, que incluye (...)”.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                    | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | D3                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Método para preparar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona que incluye:                                                                                                                            | Método de preparación y separación de formas cristalinas racémicas del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo [3, 2,1-ij]quinolin-1-il)-4(1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona mediante métodos físicos como cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastoméricos, separación por cromatografía de carbono quiral o de fluido supercrítico, donde se usa un ácido activo para formar las sales. Dichos métodos permiten determinar y aislar al cristal que comprende: (Pág. 8, Párr. 0099, Pág. 13, Párr. 0121, Pág. 14, Párr. 0122 y Pág.58, Rvs. 12-15) | Método de síntesis y cristalización (Pág. 8, Ej. 6)                         |
| a) Mezclar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con (1S,2S) con ciclohexiletilamina en un primer solvente<br>b)Lavar el compuesto formado en el paso a) con una mezcla acuosa del primer solvente | a)Mezclar (+/-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con Zn/Hg, etanol, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, NaCl y HCl.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Formación de sales durante la síntesis con ciclohexilamina (Pág. 7, Ej. 5). |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                         |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| c)Hacer reaccionar el compuesto del paso (b) con un ácido en un solvente orgánico y aislar la capa orgánica de la solución resultante<br>d)Lavar la capa orgánica del paso (c)<br>e)Agregar un segundo solvente a la capa orgánica<br>f)Concentrar la capa orgánica hasta que la cantidad del segundo solvente es menor al 5%<br>g)Cristalizar la capa orgánica en el paso (f) y secar la solución de preparar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona resultante bajo vacio | b)Filtrar<br>c)Lavar con agua y etanol<br>d)Secar la capa orgánica<br>e)Separar cristales mediante cromatografía de carbono quiral<br><br>(Pág.27, Párr. 0209-0210, Pág. 28, Párr. 0211. Pág. 29, Párr. 0220 y Pág. 30 Párr. 0222-0223) |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 38 porque en el caso del documento D1 revela derivados cristalinos de pirroloquinolinil-pirrol-2-5-diona como (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, útil en el tratamiento del cáncer (Resumen, Pág. 8, Párr. 0099 y Pág.58, Rvs. 12-15). Por su parte, el documento D3 divulga la preparación de compuestos intermediarios donde se forman sales con (1S,2S) pseudoefedrina y ciclohexilamina . Además, revela que la (1S, 2S)pseudoefedrina se utiliza para separar enantiómeros de la mezcla racémica (Resumen, Pág. 1, líneas 29-30, Pág. 6, Ej. 1 y Pág. 8, Ej. 6).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 38 y el método de cristalización del compuesto divulgado en el documento D1, consiste en que el método de cristalización reclamado incluye la adición de ciclohexiletilamina, mientras que el método de cristalización no lo incluye.

El efecto que logra incluir a la ciclohexiletilamina dentro del método de cristalización del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona consiste en que se aumenta la eficiencia del proceso de cristalización.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar un método de cristalización alternativo de un polimorfo del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona”

La presente solicitud establece como solución al problema técnico de proporcionar métodos de cristalización del polimorfo del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, un método que incluye la combinación del compuesto reclamado con ciclohexiletilamina. Sin embargo, el documento D3 revela que aminas cíclicas como la ciclohexilamina se utilizan en procesos de cristalización(Resumen, Pág. 1, líneas 29-30, Pág. 6, Ej. 1 y Pág. 7, Ej. 5).

Por otro lado, la solicitud define rendimientos del proceso de cristalización del 60% (Pág. 77, Ej. 9), mientras que el documento D1 revela que su método de cristalización presenta rendimientos del 58% (Pág. 28, Párr. 0214). Complementando lo referido, la solicitud define que los compuestos cristalizados presentan una actividad inhibitoria cinasa entre 6,6µM-10 µM (Pág. 89, Tabla 2) mientras que el documento D1 enseña que la actividad inhibitoria cinasa para los compuestos varia 0,05 µM-10 µM (Fig. 4). Por lo anterior, se concluye que no hay evidencia de un efecto técnico sorprendente por parte de la solicitud atribuible a la diferencia expuesta.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para el método de cristalización que incluye la mezcla del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con ciclohexiletilamina, que aunque es nuevo por no encontrarse reportado en el estado de la técnica, para una persona normalmente versada en la materia seria natural probar diferentes sustancias como la ciclohexilamina para alcanzar el mejor arreglo posible de los cristales de (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, de acuerdo a sus necesidades farmacotécnicas y farmacológicas, llegando así al objeto de la reivindicación 38. Por lo cual, la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 39-51 no mencionan características técnicas esenciales acerca del proceso de cristalización reclamado, tampoco se pueden considerar inventivas.

- La reivindicación 64 consiste en “*Un método para preparar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, que incluye (...)*”.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                         | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | D4                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Método para preparar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona que incluye: | Método de preparación y separación de formas cristalinas racémicas del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo [3, 2,1-ij]quinolin-1-il)-4(1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona mediante métodos físicos como cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastoméricos, separación por cromatografía de carbono quiral o de fluido supercrítico, donde se usa un ácido activo para formar las sales. Dichos métodos permiten determinar y aislar al cristal que comprende: | Tamizaje de polimorfos |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | (Pág. 8, Párr. 0099, Pág. 13, Párr. 0121, Pág. 14, Párr. 0122 y Pág.58, Rvs. 12-15)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                              |
| a) Disolver (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con (1S,2S) con diclorometano<br>b)disolver el compuesto a)en un primer solvente<br>c)Destilar la solución del paso(b)<br>d)Diluir la solución del paso (c) en un segundo solvente<br>e)Introducir la solución del paso(d) en un sistema de multicolumna que contenga un empacado apropiado para separación quiral<br>f)Agrupar el residuo refinado del paso (e)<br>g.Cristalizar y filtrar los residuos del paso (f) | a)Mezclar (+/-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con Zn/Hg, etanol, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, NaCl y HCl.<br>b)Filtrar<br>c)Lavar con agua y etanol<br>d)Secar la capa orgánica<br>e)Separar cristales mediante cromatografía de carbono quiral<br><br>(Pág.27, Párr. 0209-0210, Pág. 28, Párr. 0211. Pág. 29, Párr. 0220 y Pág. 30 Párr. 0222-0223) | Dentro de los compuestos orgánicos utilizados en métodos crsitalográficos como el diclometano (Resumen y Pág. 119, Tabla 1). |

Los documentos D1 y D4 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 64 porque en el caso del documento D1 revela derivados cristalinos de pirroloquinolinil-pirrol-2-5-diona como (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, útil en el tratamiento del cáncer (Resumen, Pág. 8, Párr. 0099 y Pág.58, Rvs. 12-15). Por su parte, el documento D4 divulga la importancia de la selección de los solventes orgánicos en las pruebas de tamizaje de polimorfos comoquiera que las propiedades fisicoquímica de los solventes pueden aumentar la cristalización (Resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 64 y el método de cristalización del compuesto divulgado en el documento D1, consiste en que el método de cristalización reclamado incluye la adición de diclorometano, mientras que el método de cristalización no lo incluye.

El efecto que logra incluir al diclorometano dentro del método de cristalización del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona consiste en que se aumenta la eficiencia del proceso de cristalización.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar un método de cristalización alternativo de un polimorfo del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona”

La presente solicitud establece como solución al problema técnico de proporcionar métodos de cristalización del polimorfo del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, un método que incluye la combinación del compuesto reclamado con diclorometano. Sin embargo,

el documento D4 revela la importancia de la selección de los solventes orgánicos en las pruebas de tamizaje de polimorfos comoquiera que las propiedades fisicoquímica de los solventes pueden aumentar la cristalización (Resumen y Pág.119, Tabla 1).

Por otro lado, la solicitud define rendimientos del proceso de cristalización del 60% (Pág. 77, Ej. 9), mientras que el documento D1 revela que su método de cristalización presenta rendimientos del 58% (Pág. 28, Párr. 0214). Complementando lo referido, la solicitud define que los compuestos cristalizados presentan una actividad inhibitoria cinasa entre 6,6µM-10 µM (Pág. 89, Tabla 2) mientras que el documento D1 enseña que la actividad inhibitoria cinasa para los compuestos varia 0,05 µM-10 µM (Fig. 4). Por lo anterior, se concluye que no hay evidencia de un efecto técnico sorprendente por parte de la solicitud atribuible a la diferencia expuesta.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para el método de cristalización que incluye la mezcla del compuesto (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona con diclorometano, que aunque es nuevo por no encontrarse reportado en el estado de la técnica, para una persona normalmente versada en la materia seria natural probar diferentes sustancias como el diclorometano para alcanzar el mejor arreglo posible de los cristales de (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1il)-4-(1H-indol-3il) pirrolidin-2,5-diona, de acuerdo a sus necesidades farmacotécnicas y farmacológicas, llegando así al objeto de la reivindicación 64. Por lo cual, la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 65-74 no mencionan características técnicas esenciales acerca del proceso de cristalización reclamado, tampoco se pueden considerar inventivas.

### 8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Item | Documento                                                                    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | US20060223760                                                                | 1-74                       | Nivel inventivo      |
| D2   | Reviews,<br>Papathoma, S. 56<br>(2004) 275-300                               | 1-23                       | Nivel inventivo      |
| D3   | EP0644176                                                                    | 24-63                      | Nivel inventivo      |
| D4   | International<br>Journal of<br>Pharmaceutical.<br>Vol. 283,117-<br>125(2004) | 64-74                      | Nivel inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-05-13

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon

Note

## Grouping solvents by statistical analysis of solvent property parameters: implication to polymorph screening

Chong-Hui Gu<sup>a,\*</sup>, Hua Li<sup>b</sup>, Rajesh B Gandhi<sup>a</sup>,  
Krishnaswamy Raghavan<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Biopharmaceutics R&D, Bristol-Myers Squibb Co., 1 Squibb Drive, PO 191,  
New Brunswick, NJ, USA

<sup>b</sup> Non-clinical Statistics, Bristol-Myers Squibb Co., New Brunswick, NJ, USA

Received 11 March 2004; received in revised form 24 June 2004; accepted 24 June 2004

### Abstract

The success rate of discovering new polymorphs by crystallization from solution may be increased if solvents with diverse properties are used during initial polymorph screening. In this study, eight solvent parameters, including hydrogen bond acceptor propensity, hydrogen bond donor propensity, polarity/dipolarity, dipole moment, dielectric constant, viscosity, surface tension and cohesive energy density (equal to square of solubility parameter), of 96 solvents were collected. Using the cluster statistical analysis of the parameters, these 96 solvents were separated into 15 solvent groups. Such solvent groups may provide guidelines for the judicious choice of solvents with diverse properties for polymorph screening.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Cluster analysis; Polymorph screening; Solvent group; Solvent parameter

Polymorph screening is routinely conducted by crystallization from different solvents using either conventional (Guillory, 1999) or high throughput crystallization technology (Remenar et al., 2003; Carlson et al.,

2003). It is often observed that a particular polymorph preferentially crystallizes from a specific solvent, especially when no seeds are present (Weissbuch et al., 1995; Blagden et al., 1998; Gidalevitz et al., 1997). This phenomenon has been attributed to the controlling effect of solvent–solute interactions on the nucleation, crystal growth and solvent-mediated polymorph transformation (Weissbuch et al., 2003; Gu et al., 2001), which consequently affect the appearance of polymorphs. In addition to the solvent–solute

\* Corresponding author. Tel.: +1 732 227 6158;  
fax: +1 732 227 3782.

E-mail address: [chonghui.gu@bms.com](mailto:chonghui.gu@bms.com) (C.-H. Gu).

interaction at the molecular level, bulk properties of solvents, such as viscosity and surface tension, may also affect the crystallization kinetics and the appearance of polymorphs (Mullin, 1993). Therefore, using a group of solvents with diverse properties may increase the success rate of discovering new polymorphs during polymorph screening (Carlson et al., 2003).

The solvent properties may be described by solvent property parameters, including molecular descriptors, e.g. hydrogen bond donor or acceptor propensity descriptors, and bulk property parameters, e.g. viscosity. Since crystallization is influenced by both solvent–solute interactions and bulk solvent properties, it is almost impossible to know a priori which property parameters are important for polymorph screening. Therefore, all parameters should be included to classify the solvents into groups, based on statistical similarity of these parameters. Previous studies have classified the solvents based on the solubility of test solutes in a given solvent (Snyder, 1978) or by the factor analysis of the solvent descriptors (Carlson, 1992). However, these analyses fail to include some solvent parameters, such as hydrogen bonding propensity and viscosity, known to be important to crystallization. In the current study, eight solvent parameters, namely hydrogen bond acceptor propensity, hydrogen bond donor propensity, polarity/dipolarity, dipole moment, dielectric constant, viscosity, surface tension, and cohesive energy density, which is equal to square of Hildebrand–Scott solubility parameter, of 96 solvents, listed in Appendix A, were collected from the literature (Abraham, 1993a,b; Lide, 1995; Marcus, 1993; Winget et al., 1999). These solvent parameters were analyzed by the cluster method to classify the solvents into 15 discrete groups. These groups may provide guideline to the selection of solvents during initial polymorph screening.

Using PROC CLUSTER in SAS<sup>TM</sup> version 8.02, cluster analysis was performed to place solvents into clusters based on solvent property parameters (Everitt, 1980; Massart and Kaufman, 1983). The STD option in the PROC CLUSTER was used to transform the solvent parameters to a common scale with mean 0 and variance 1 because variables with large variances will have more effects on the resulting clusters than those with smaller variances. Among 11 available cluster methods, the average

linkage method, with proven performance (Milligan, 1981), was chosen to hierarchically cluster the solvents into a pre-selected number of groups (15 in this case). Each solvent began in a cluster by itself. The two closest clusters were merged to form a new cluster that replaced the two old clusters. Merging of the two closest clusters was repeated until only one cluster was left. The list of solvents in each cluster was then provided based on any pre-selected number of groups (SAS/STAT<sup>TM</sup> user's guide, 1988).

The distance between two clusters is computed differently by different cluster method. In the average linkage method (Sokal and Michener, 1958), the distance between two clusters is defined as the average distance between pairs of observations, which is calculated as follows. Let  $x_i$  be the  $i$ th observation in cluster  $C_K$ ,  $x_j$  the  $j$ th observation in cluster  $C_L$ . The average linkage distance  $D_{KL}$  between clusters  $C_K$  and  $C_L$  is:

$$D_{KL} = \sum_{i \in C_K} \sum_{j \in C_L} \frac{d(x_i, x_j)}{(N_K N_L)} \quad (1)$$

where  $d(x_i, x_j)$  is the Euclidean distance between observations  $x_i$  and  $x_j$ ,  $N_K$  and  $N_L$  are the number of observations in clusters  $C_K$  and  $C_L$ , respectively. The summation is taken across all the pair wise distances between two clusters and then divided by the total number of pairs, i.e.  $N_K N_L$ .

In analysis 1, all eight solvent parameters listed in Appendix A were used to classify the 96 solvents into 15 groups and the results are presented in Table 1. For solute molecules with strong propensity of molecular interactions, the strength of solute–solvent interaction may play a dominant role in determining polymorph formation. Therefore, parameters that are critical for direct solvent–solute interactions (solvation) were used for solvent classification in analysis 2. These parameters include dipole moment, dielectric constant, hydrogen bond acceptor propensity, hydrogen bond donor propensity, and polarity/dipolarity (Marcus, 1993). The cohesive energy density characterizes the strength of solvent–solvent interaction and is not included in analysis 2. The results of analysis 2 are presented in Table 2. Comparison of these two analyses revealed that the results are similar in general except that some solvents are grouped into different clusters using different pa-

Table 1

Solvent groups based on cluster analysis of following solvent parameters, hydrogen bond acceptor propensity, hydrogen bond donor propensity, polarity/dipolarity, dipole moment, dielectric constant, viscosity, surface tension, and cohesive energy density

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Group 1  | Cyclohexane (1.4), mesitylene (8.3), <i>cis</i> -decalin (10.5), <i>p</i> -xylene (14.7), <i>m</i> -xylene (15.9), carbon tetrachloride (28.0), toluene (34.1), <i>n</i> -pentane (54.7), <i>n</i> -hexane (55.5), <i>n</i> -heptane (55.7), <i>n</i> -octane (60.3), tetrachloroethene (60.7), benzene (61.7), <i>n</i> -decane (69.1), <i>n</i> -dodecane (70.5), carbon disulfide (147.0)                                                                                                                                                                                                                                                |
| Group 2  | Butylamine (27.8), diethyl ether (38.9), methyl tertiary-butyl ether (43.2), triethylamine (64.5), diisopropyl ether (81.1), dibutylether (96.1), 1,4-dioxane (103.8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Group 3  | Tetrahydrofuran (5.1), chloroform (5.8), anisole (7.7), <i>o</i> -dichlorobenzene (10.5), ethyl formate (11.6), trichloroethene (12.3), methyl benzoate (12.3), iodobenzene (12.6), chlorobenzene (13.2), methyl ethanoate (18.7), dimethyl disulfide (20.1), 1,1-dichloroethane (22.2), fluorobenzene (28.8), ethyl phenyl ether (32.3), ethyl acetate (34.7), 1,2-dichloroethane (34.8), 1,2-dibromoethane (43.2), 1-iodobutane (51.2), 1,1,1-trichloroethane (59.1), propyl ethanoate (61.5), diethyl sulfide (63.8), dichloromethane (66.4), butyl ethanoate (77.4), methyl methanoate (79.0), bromoform (95.4), dibromomethane (103.8) |
| Group 4  | 2-methyl-1-propanol (6.4), 2-butanol (11.4), <i>m</i> -cresol (17.0), 2-methoxyethanol (19.0), 1-butanol (19.8), propanoic acid (28.8), morpholine (34.0), 2-methyl-2-propanol (38.1), 1-pentanol (39.4), pentanoic acid (45.3), acetic acid (56.4), 2-propanol (63.2), 1-propanol (94.1), 1-octanol (144.9), ethanol (192.7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Group 5  | Butanone (9.0), 2,4-dimethylpyridine (10.0), acetophenone (17.3), 2,6-dimethylpyridine (20.4), 3-pentanone (27.6), 2-pentanone (31.4), 4-methylpyridine (39.4), acetone (42.9), cyclohexanone (45.4), 2-hexanone (46.1), cyclopentanone (62.2), 2-heptanone (66.3), 4-methyl-2-pentanone (68.1), pyridine (85.0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Group 6  | <i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone (21.0), <i>N,N</i> -dimethylformamide (35.1), <i>N,N</i> -dimethylacetamide (59.1), dimethylsulfoxide (74.7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Group 7  | Benzonitrile (38.7), propanenitrile (46.3), acetonitrile (61.3), butanenitrile (103.8), nitromethane (125.6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Group 8  | Aniline (13.3), benzyl alcohol (13.3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Group 9  | Formic acid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Group 10 | Ethylene glycol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Group 11 | Methanol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Group 12 | Diethylamine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Group 13 | Diiodomethane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Group 14 | Glycerol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Group 15 | Water                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

The Euclidean distance of each solvent to the center of the corresponding group is provided in the parentheses.

parameter sets. The results of both analyses indicate that solvents with the same functional groups, e.g. alcohols and ketones, generally belong to the same cluster. Since the current understanding of the influence of solvent properties on the appearance of polymorphs is limited, it is difficult to choose which set represents the solvent group more appropriately. Therefore, it is recommended to combine the solvents routinely used for polymorph screening, such as methanol and water, with the solvents from clusters not represented by common solvents for the initial polymorph screening. For a particular compound, if certain solvent properties are known to be important for the formation of polymorphs, the specific solvent parameters may be selected for analysis to separate solvents using the cluster method presented.

To choose a typical solvent from each cluster, the Euclidean distance of each solvent to the cluster center, which is the arithmetic average of the solvent parameters within the cluster, was calculated (Tables 1 and 2). The solvent with the shortest Euclidean distance may be assumed to be the typical solvent of each group. An alternative approach is to choose commonly used solvents from each group for polymorph screening, which may be more practical. Once a polymorph is discovered from a particular solvent, the solvent clusters may assist the choice of solvents for process optimization by choosing the solvents from the same cluster. Due to solubility difference in different solvents, in practice, appropriate crystallization techniques, such as cooling a supersaturated solution, antisolvent, evaporation, solvent-mediated polymorph screening,

Table 2

Solvent groups based on cluster analysis of following solvent property parameters, hydrogen bond acceptor propensity, hydrogen bond donor propensity, polarity/dipolarity, dipole moment, and dielectric constant

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Group 1  | <i>n</i> -Dodecane (0.0), <i>n</i> -decane (0.1), Cyclohexane (0.1), <i>n</i> -octane (0.1), <i>n</i> -hexane (0.2), <i>n</i> -heptane (0.2), <i>cis</i> -decalin (0.2), <i>n</i> -pentane (0.2), carbon tetrachloride (0.3), tetrachloroethene (0.3)                                                                                                                                           |
| Group 2  | Ethyl acetate (0.2), diethyl sulfide (0.4), propyl ethanoate (0.6), methyl benzoate (0.8), methyl ethanoate (0.8), butyl ethanoate (1.1), tetrahydrofuran (1.4), methyl tertiary-butyl ether (1.6), diethyl ether (1.9), ethyl formate (2.3), diisopropyl ether (2.8), methyl methanoate (2.8), dibutylether (3.1), dimethyl disulfide (3.5)                                                    |
| Group 3  | 2-methyl-1-propanol (0.3), 2-butanol (0.5), 1-butanol (0.9), 2-methoxyethanol (1.1), 1-pentanol (1.3), 2-propanol (2.8), 2-methyl-2-propanol (4.0), 1-propanol (4.1), 1-octanol (6.6), ethanol (8.4), morpholine (9.0), butylamine (11.9), methanol (16.2)                                                                                                                                      |
| Group 4  | <i>m</i> -Xylene (0.1), <i>p</i> -xylene (0.1), benzene (0.1), mesitylene (0.2), carbon disulfide (0.3), toluene (0.3)                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Group 5  | 2-hexanone (0.0), cyclopentanone (0.8), 2-pentanone (1.1), pyridine (1.2), 4-methyl-2-pentanone (1.2), cyclohexanone (1.5), 4-methylpyridine (2.2), 2-heptanone (2.5), 3-pentanone (2.7), acetophenone (3.4), butanone (4.1), 2,4-dimethylpyridine (4.7), acetone (6.4), 2,6-dimethylpyridine (7.0)                                                                                             |
| Group 6  | <i>N,N</i> -dimethylacetamide (0.8), <i>N,N</i> -dimethylformamide (1.3), <i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone (6.3), dimethylsulfoxide (8.3)                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Group 7  | 1-iodobutane (0.4), chlorobenzene (0.6), fluorobenzene (0.8), 1,1,1-trichloroethane (0.9), dibromomethane (1.0), diiodomethane (1.0), 1,2-dibromoethane (1.4), chloroform (1.6), iodobenzene (1.7), anisole (2.0), bromoform (2.1), ethyl phenyl ether (2.1), dichloromethane (2.7), trichloroethene (2.9), 1,1-dichloroethane (3.8), <i>o</i> -dichlorobenzene (3.9), 1,2-dichloroethane (3.9) |
| Group 8  | Acetic acid (0.1), propanoic acid (2.8), pentanoic acid (3.5), <i>m</i> -cresol (6.2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Group 9  | Propanenitrile (1.0), benzonitrile (4.7), acetonitrile (5.4), butanenitrile (6.0), nitromethane (6.3)                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Group 10 | Benzyl alcohol (2.8), aniline (2.8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Group 11 | Triethylamine (0.4), 1,4-dioxane (0.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Group 12 | Formic acid (4.9), ethylene glycol (4.9)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Group 13 | Diethylamine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Group 14 | Glycerol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Group 15 | Water                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

The Euclidean distance of each solvent to the center of the corresponding group is provided in the parentheses.

may be used with solvents from different groups to screen polymorphs.

In the present study, only pure solvents were analyzed since many property parameters are unavailable for solvent mixtures. For a given solute, one cluster of solvents may act as antisolvent in comparison to another cluster. Therefore, solvents from different clusters may be combined to screen polymorphs using crystallization by antisolvent methods.

The results currently presented are not a solution to solvent selection for polymorph screening but merely an approach to a solution. Crystallization is a complicated kinetic process, whose nature is not fully revealed (Weissbuch et al., 2003). Many kinetic factors, such as desupersaturation rate, significantly influence the appearance of polymorphs but cannot be included in the solvent property analysis. Moreover, in the current analysis, each parameter is treated

with equal weight, which may not be true for a specific solute. It is also possible that additional parameters may need to be included in the analysis. Nevertheless, the present analysis provides a guideline for rational selection of solvents significantly different in properties. Crystallization in diversified solvent environments may then increase the success rate of discovering polymorphs. In addition, the solvent groups may also provide guidelines for the selection of “similar” solvents for process optimization. Experiment work is ongoing to establish a correlation between the proposed solvent grouping and isolation of polymorphs. As more and more compounds are studied by high throughput polymorph screening using solvents from different groups, the utility of selecting diverse solvents for polymorph screening will be verified from the throughput results (Desrosiers et al., 2003).

**Appendix A. Solvent property parameters of 96 solvents**

| Solvent name          | $\pi^a$ | $\Sigma\alpha^b$ | $\Sigma\beta^c$ | Dipole moment <sup>d</sup> | Dielectric constant <sup>e</sup> | Cohesive energy density <sup>f</sup> | Viscosity <sup>g</sup> | Surface tension <sup>h</sup> |
|-----------------------|---------|------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| 1,1,1-trichloroethane | 0.49    | 0.00             | 0.09            | 1.76                       | 7.08                             | 275.25                               | 0.79                   | 36.24                        |
| 1,2-dibromoethane     | 0.75    | 0.10             | 0.17            | 1.20                       | 4.93                             | 374.93                               | 1.60                   | 56.93                        |
| 1,1-dichloroethane    | 0.48    | 0.10             | 0.10            | 2.06                       | 10.00                            | 313.91                               | 0.46                   | 34.64                        |
| 1,2-dichloroethane    | 0.81    | 0.10             | 0.11            | 1.80                       | 10.13                            | 368.46                               | 0.78                   | 45.86                        |
| 1,4-dioxane           | 0.51    | 0.00             | 0.64            | 0.00                       | 2.21                             | 372.17                               | 1.18                   | 47.14                        |
| 1-butanol             | 0.47    | 0.37             | 0.48            | 1.66                       | 17.33                            | 446.01                               | 2.54                   | 35.88                        |
| 1-iodobutane          | 0.47    | 0.00             | 0.15            | 1.90                       | 6.17                             | 282.86                               | 0.83                   | 40.65                        |
| 1-octanol             | 0.40    | 0.37             | 0.48            | 1.80                       | 9.86                             | 281.82                               | 7.29                   | 39.01                        |
| 1-pentanol            | 0.40    | 0.37             | 0.48            | 1.70                       | 15.13                            | 387.31                               | 3.62                   | 36.50                        |
| 1-propanol            | 0.52    | 0.37             | 0.48            | 1.55                       | 20.52                            | 520.37                               | 1.95                   | 33.57                        |
| 2,4-dimethylpyridine  | 0.73    | 0.00             | 0.63            | 2.30                       | 9.42                             | 312.93                               | 0.89                   | 46.86                        |
| 2,6-dimethylpyridine  | 0.80    | 0.00             | 0.63            | 1.70                       | 7.17                             | 301.53                               | 0.87                   | 44.64                        |
| 2-butanol             | 0.40    | 0.33             | 0.56            | 1.80                       | 15.94                            | 416.88                               | 3.10                   | 32.44                        |
| 2-heptanone           | 0.61    | 0.00             | 0.51            | 2.60                       | 11.66                            | 254.45                               | 0.71                   | 37.60                        |
| 2-hexanone (MBK)      | 0.72    | 0.00             | 0.51            | 2.70                       | 14.14                            | 274.77                               | 0.58                   | 36.63                        |
| 2-methoxyethanol      | 0.53    | 0.30             | 0.84            | 2.36                       | 17.20                            | 443.97                               | 1.60                   | 44.39                        |
| 2-methyl-1-propanol   | 0.40    | 0.37             | 0.48            | 1.64                       | 16.78                            | 425.37                               | 3.33                   | 32.38                        |
| 2-methyl-2-propanol   | 0.41    | 0.31             | 0.60            | 1.70                       | 12.47                            | 389.69                               | 4.31                   | 28.73                        |
| 2-pentanone           | 0.65    | 0.00             | 0.51            | 2.70                       | 15.20                            | 290.45                               | 0.47                   | 33.46                        |
| 2-propanol            | 0.48    | 0.33             | 0.56            | 1.56                       | 19.26                            | 489.11                               | 2.04                   | 30.13                        |
| 3-pentanone           | 0.72    | 0.00             | 0.51            | 2.80                       | 16.78                            | 293.91                               | 0.44                   | 35.61                        |
| 4-methyl-2-pentanone  | 0.65    | 0.00             | 0.51            | 2.81                       | 12.89                            | 253.06                               | 4.07                   | 33.83                        |
| 4-methylpyridine      | 0.84    | 0.00             | 0.54            | 2.70                       | 11.96                            | 359.06                               | 1.00                   | 50.17                        |
| acetic acid           | 0.64    | 0.61             | 0.44            | 1.70                       | 6.25                             | 370.80                               | 1.06                   | 39.01                        |
| Acetone               | 0.71    | 0.04             | 0.49            | 2.88                       | 20.49                            | 362.07                               | 0.31                   | 33.77                        |
| Acetonitrile          | 0.75    | 0.07             | 0.32            | 3.92                       | 35.69                            | 522.95                               | 0.37                   | 41.25                        |
| Acetophenone          | 0.90    | 0.00             | 0.48            | 3.02                       | 17.44                            | 310.80                               | 1.68                   | 56.19                        |
| Aniline               | 0.73    | 0.26             | 0.41            | 1.13                       | 6.89                             | 437.98                               | 3.85                   | 60.62                        |
| Anisole               | 0.73    | 0.00             | 0.29            | 1.38                       | 4.22                             | 335.71                               | 1.06                   | 50.52                        |
| Benzene               | 0.59    | 0.00             | 0.14            | 0.00                       | 2.27                             | 316.69                               | 0.60                   | 40.62                        |
| Benzonitrile          | 0.90    | 0.00             | 0.33            | 4.18                       | 25.59                            | 425.00                               | 1.27                   | 55.83                        |
| Benzyl alcohol        | 0.98    | 0.33             | 0.56            | 1.71                       | 12.46                            | 462.68                               | 5.47                   | 52.96                        |

## Appendix A (Continued)

| Solvent name                  | $\pi^a$ | $\Sigma\alpha^b$ | $\Sigma\beta^c$ | Dipole moment <sup>d</sup> | Dielectric constant <sup>e</sup> | Cohesive energy density <sup>f</sup> | Viscosity <sup>g</sup> | Surface tension <sup>h</sup> |
|-------------------------------|---------|------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| Bromoform                     | 0.62    | 0.15             | 0.06            | 0.99                       | 4.25                             | 426.97                               | 1.86                   | 64.58                        |
| Butanone                      | 0.67    | 0.00             | 0.51            | 2.78                       | 18.25                            | 321.92                               | 0.41                   | 34.50                        |
| Butanenitrile                 | 0.71    | 0.00             | 0.36            | 4.07                       | 24.29                            | 358.53                               | 0.55                   | 38.75                        |
| Butyl ethanoate               | 0.46    | 0.00             | 0.45            | 1.90                       | 4.99                             | 256.96                               | 0.69                   | 35.81                        |
| Butylamine                    | 0.31    | 0.16             | 0.61            | 1.00                       | 4.62                             | 297.23                               | 0.57                   | 33.74                        |
| Carbon disulfide              | 0.61    | 0.00             | 0.07            | 0.00                       | 2.61                             | 401.86                               | 0.35                   | 45.45                        |
| Carbon tetrachloride          | 0.28    | 0.00             | 0.00            | 0.00                       | 2.23                             | 283.14                               | 0.91                   | 38.04                        |
| Chlorobenzene                 | 0.71    | 0.00             | 0.07            | 1.69                       | 5.70                             | 321.47                               | 0.75                   | 47.48                        |
| Chloroform                    | 0.58    | 0.15             | 0.02            | 1.04                       | 4.71                             | 332.00                               | 0.54                   | 38.39                        |
| <i>m</i> -cresol              | 0.68    | 0.57             | 0.34            | 1.50                       | 12.44                            | 429.58                               | 12.90                  | 51.37                        |
| Cyclohexane                   | 0.00    | 0.00             | 0.00            | 0.00                       | 2.02                             | 254.59                               | 0.89                   | 35.48                        |
| Cyclohexanone                 | 0.76    | 0.00             | 0.56            | 2.87                       | 15.62                            | 365.28                               | 2.02                   | 49.76                        |
| Cyclopentanone                | 0.76    | 0.00             | 0.52            | 3.30                       | 13.58                            | 382.57                               | 2.25                   | 47.21                        |
| <i>cis</i> -decalin           | 0.11    | 0.00             | 0.00            | 0.00                       | 2.21                             | 249.80                               | 3.04                   | 45.45                        |
| <i>n</i> -Decane              | 0.03    | 0.00             | 0.00            | 0.00                       | 1.98                             | 186.10                               | 0.84                   | 33.64                        |
| Dibromomethane                | 0.92    | 0.10             | 0.10            | 1.43                       | 7.23                             | 436.99                               | 0.98                   | 56.21                        |
| Dibutylether                  | 0.27    | 0.00             | 0.45            | 1.17                       | 3.05                             | 365.54                               | 0.64                   | 35.98                        |
| <i>o</i> -Dichlorobenzene     | 0.80    | 0.00             | 0.04            | 2.50                       | 9.99                             | 330.67                               | 1.32                   | 52.72                        |
| Dichloromethane               | 0.82    | 0.10             | 0.05            | 1.60                       | 8.93                             | 400.22                               | 0.41                   | 39.15                        |
| Diethyl ether                 | 0.27    | 0.00             | 0.41            | 1.15                       | 4.24                             | 231.34                               | 0.22                   | 23.96                        |
| Diethyl sulfide               | 0.46    | 0.00             | 0.32            | 1.54                       | 5.72                             | 270.69                               | 0.42                   | 35.36                        |
| Diethylamine                  | 0.24    | 0.80             | 0.69            | 0.92                       | 3.58                             | 256.83                               | 0.32                   | 28.57                        |
| Diiodomethane                 | 0.65    | 0.05             | 0.23            | 1.10                       | 5.32                             | 496.28                               | 3.04                   | 95.25                        |
| Diisopropyl ether             | 0.27    | 0.00             | 0.41            | 1.13                       | 3.38                             | 188.66                               | 0.38                   | 24.86                        |
| Dimethyl disulfide            | 0.57    | 0.00             | 0.28            | 1.80                       | 9.60                             | 353.29                               | 0.59                   | 48.06                        |
| <i>N,N</i> -dimethylacetamide | 0.88    | 0.00             | 0.78            | 3.70                       | 37.78                            | 439.94                               | 1.96                   | 47.62                        |
| <i>N,N</i> -dimethylformamide | 0.88    | 0.00             | 0.74            | 3.82                       | 37.22                            | 463.96                               | 0.79                   | 49.56                        |
| dimethylsulfoxide             | 1.00    | 0.00             | 0.88            | 3.96                       | 46.83                            | 572.58                               | 1.99                   | 61.78                        |
| <i>n</i> -Dodecane            | 0.05    | 0.00             | 0.00            | 0.00                       | 2.01                             | 184.70                               | 1.38                   | 35.85                        |
| Ethanol                       | 0.54    | 0.37             | 0.48            | 1.69                       | 24.85                            | 618.87                               | 1.07                   | 31.62                        |
| Ethyl acetate                 | 0.55    | 0.00             | 0.45            | 1.78                       | 5.99                             | 300.64                               | 0.42                   | 33.67                        |
| Ethylene glycol               | 0.92    | 0.90             | 0.52            | 2.28                       | 41.40                            | 857.86                               | 16.10                  | 69.07                        |

## Appendix A (Continued)

| Solvent name                   | $\pi^a$ | $\Sigma\alpha^b$ | $\Sigma\beta^c$ | Dipole moment <sup>d</sup> | Dielectric constant <sup>e</sup> | Cohesive energy density <sup>f</sup> | Viscosity <sup>g</sup> | Surface tension <sup>h</sup> |
|--------------------------------|---------|------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| Ethyl formate                  | 0.61    | 0.00             | 0.38            | 1.90                       | 8.33                             | 339.37                               | 0.38                   | 33.36                        |
| Ethyl phenyl ether             | 0.69    | 0.00             | 0.32            | 1.45                       | 4.18                             | 301.94                               | 0.82                   | 46.65                        |
| Fluorobenzene                  | 0.62    | 0.00             | 0.10            | 1.60                       | 5.42                             | 305.61                               | 0.55                   | 38.37                        |
| Formic acid                    | 0.65    | 0.75             | 0.38            | 1.41                       | 51.10                            | 535.98                               | 1.61                   | 53.44                        |
| Glycerol                       | 0.62    | 1.21             | 0.51            | 2.60                       | 46.53                            | 801.55                               | 934.00                 | 91.10                        |
| <i>n</i> -Heptane              | −0.08   | 0.00             | 0.00            | 0.00                       | 1.91                             | 200.08                               | 0.39                   | 28.28                        |
| <i>n</i> -Hexane               | −0.04   | 0.00             | 0.00            | 0.00                       | 1.88                             | 200.76                               | 0.30                   | 25.75                        |
| Iodobenzene                    | 0.81    | 0.00             | 0.12            | 1.70                       | 4.55                             | 332.24                               | 1.55                   | 55.72                        |
| Mesitylene                     | 0.41    | 0.00             | 0.19            | 0.00                       | 2.27                             | 262.91                               | 1.15                   | 39.65                        |
| Methanol                       | 0.60    | 0.43             | 0.47            | 1.70                       | 32.61                            | 808.26                               | 0.54                   | 31.77                        |
| Methyl benzoate                | 0.71    | 0.00             | 0.46            | 1.90                       | 6.74                             | 327.01                               | 1.86                   | 53.50                        |
| Methyl ethanoate               | 0.60    | 0.00             | 0.45            | 1.72                       | 6.86                             | 350.86                               | 0.36                   | 35.59                        |
| Methyl methanoate              | 0.62    | 0.00             | 0.38            | 1.77                       | 8.84                             | 412.43                               | 0.33                   | 35.06                        |
| <i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone | 0.92    | 0.00             | 0.77            | 4.10                       | 32.20                            | 518.28                               | 1.67                   | 58.58                        |
| Methyl tertiary-butyl ether    | 0.27    | 0.00             | 0.40            | 1.20                       | 4.50                             | 226.70                               | 0.35                   | 26.34                        |
| Morpholine                     | 0.39    | 0.29             | 0.70            | 1.55                       | 7.42                             | 397.61                               | 2.02                   | 54.16                        |
| Nitromethane                   | 0.85    | 0.06             | 0.31            | 3.46                       | 36.56                            | 587.22                               | 0.63                   | 52.58                        |
| <i>n</i> -Octane               | 0.01    | 0.00             | 0.00            | 0.00                       | 1.94                             | 195.23                               | 0.51                   | 30.43                        |
| <i>n</i> -Pentane              | −0.08   | 0.00             | 0.00            | 0.00                       | 1.84                             | 202.42                               | 0.22                   | 22.30                        |
| Pentanoic acid                 | 0.54    | 0.60             | 0.45            | 1.60                       | 2.69                             | 382.72                               | 1.97                   | 38.40                        |
| Propanoic acid                 | 0.58    | 0.60             | 0.45            | 1.75                       | 3.44                             | 399.75                               | 1.03                   | 37.71                        |
| Propanenitrile                 | 0.71    | 0.02             | 0.36            | 4.05                       | 29.32                            | 416.20                               | 0.29                   | 38.50                        |
| Propyl ethanoate               | 0.50    | 0.00             | 0.45            | 1.80                       | 5.52                             | 273.15                               | 0.54                   | 34.26                        |
| Pyridine                       | 0.87    | 0.00             | 0.52            | 2.22                       | 12.98                            | 404.96                               | 0.88                   | 52.62                        |
| Tetrachloroethene              | 0.28    | 0.00             | 0.00            | 0.00                       | 2.27                             | 315.31                               | 0.84                   | 45.19                        |
| Tetrahydrofuran                | 0.58    | 0.00             | 0.48            | 1.75                       | 7.43                             | 336.92                               | 0.46                   | 39.44                        |
| Toluene                        | 0.54    | 0.00             | 0.14            | 0.38                       | 2.37                             | 289.05                               | 0.56                   | 40.20                        |
| Trichloroethene                | 0.53    | 0.08             | 0.03            | 0.80                       | 3.42                             | 322.31                               | 0.55                   | 41.45                        |
| Triethylamine                  | 0.14    | 0.00             | 0.79            | 0.66                       | 2.38                             | 205.06                               | 0.35                   | 29.10                        |

## Appendix A (Continued)

| Solvent name     | $\pi^a$ | $\Sigma\alpha^b$ | $\Sigma\beta^c$ | Dipole moment <sup>d</sup> | Dielectric constant <sup>e</sup> | Cohesive energy density <sup>f</sup> | Viscosity <sup>g</sup> | Surface tension <sup>h</sup> |
|------------------|---------|------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| Water            | 1.09    | 1.17             | 0.47            | 1.87                       | 78.36                            | 2095.93                              | 0.89                   | 104.70                       |
| <i>m</i> -Xylene | 0.47    | 0.00             | 0.16            | 0.00                       | 2.35                             | 270.42                               | 0.58                   | 40.98                        |
| <i>p</i> -Xylene | 0.43    | 0.00             | 0.16            | 0.00                       | 2.27                             | 269.45                               | 0.60                   | 40.32                        |

<sup>a</sup> Polarity/dipolarity of the solvent (Marcus, 1993).

<sup>b</sup> Summation of the hydrogen bond donor propensities of the solvent (Abraham, 1993a,b; Winget et al. 1999).

<sup>c</sup> Summation of the hydrogen bond acceptor propensities of the solvent (Abraham, 1993a,b; Winget et al. 1999).

<sup>d</sup> Dipole moment in the unit of debye (Lide, 1995).

<sup>e</sup> Dielectric constant (Lide, 1995).

<sup>f</sup> Cohesive energy density in the unit of J/mol/ml was calculated from the equation,  $(\Delta H_{\text{vap}} - RT)/V$ , where  $\Delta H_{\text{vap}}$  is the enthalpy of vaporization,  $R$  is the gas constant,  $T$  is temperature of interest and 298.15 K was used in the calculation, and  $V$  is the molar volume at 298.15 K. The value of  $\Delta H_{\text{vap}}$  and  $V$  was collected from the reference (Lide, 1995).

<sup>g</sup> Viscosity of the solvent at 25 °C in the unit of mPa s (Lide, 1995).

<sup>h</sup> Surface tension of the solvent at 25 °C in the unit of cal/(mol Å<sup>2</sup>) (Lide, 1995; Winget et al. 1999).

## References

- Abraham, M.H., 1993a. Hydrogen bonding 31 Construction of a scale of solute effective or summation hydrogen-bond basicity. *J. Phys. Org. Chem.* 6, 660–684.
- Abraham, M.H., 1993b. Scales of solute hydrogen-bonding: their construction and application to physicochemical and biochemical processes. *Chem. Soc. Rev.*, 73–83.
- Blagden, N., Davey, R.J., Lieberman, H.F., Williams, L., Payne, R., Roberts, R., Rowe, R., Docherty, R., 1998. Crystal chemistry and solvent effects in polymorphic systems-sulfathiazole. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 94, 1035–1044.
- Carlson, E.D., Cong, P., Chandler Jr., W.H., Chau, H.K., Crevier, T., Desrosiers, P.J., Doolen, R.D., Freitag, C., Hall, L.A., Kudla, T., Luo, R., Masui, C., Rogers, J., Song, L., Tangkilisan, A., Ung, K.Q., Wu, L., 2003. An integrated high throughput workflow for pre-formulations: polymorph and salt selection studies. *Pharmachem*, 10–15.
- Carlson, R., 1992. *Design and Optimization in Organic Synthesis*. Elsevier, Amsterdam.
- Desrosiers, P.J., Devenney, M., Wu, E., Masui, C., Tangkilisan, A., Ung, Q., Kudla, T., 2003. Solvent diversity: the rational design of crystallization experiments for high throughput polymorph screening. *AAPS Pharmsci.* 5 (S1), T2251 (abstract).
- Everitt, B.S., 1980. *Cluster Analysis*, 2nd ed. Heineman Educational Books Ltd, London.
- Gidalevitz, D., Feidenhans, R., Matlis, S., Smilgies, D., Christensen, M., Leiserowitz, L., 1997. Monitoring in situ growth and dissolution molecular crystals: towards determination of the growth unit. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 36, 955–959.
- Gu, C., Young, V. Jr., Grant, D.J.W., 2001. Polymorph screening: influence of solvents on the rate of solvent-mediated polymorphic transformation. *J. Pharm. Sci.* 90, 1878–1890.
- Guillory, J., 1999. Generation of polymorphs, hydrates, solvates, and amorphous solids. In: Brittain, H.G. (Ed.), *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker, New York, pp. 183–226.
- Lide, D.R., 1995. *Handbook of Organic Solvents*. CRC Press, Boca Raton.
- Marcus, Y., 1993. The properties of organic liquids that are relevant to their use as solvating solvents. *Chem. Soc. Rev.*, 409–416.
- Massart, D.L., Kaufman, L., 1983. *The Interpretation of Analytical Chemical Data by the Use of Cluster Analysis*. Wiley, New York.
- Milligan, G.W., 1981. A review of Monte Carlo tests of cluster analysis. *Multivar. Behav. Res.* 16, 379–407.
- Mullin, 1993. *Crystallization*, 3rd ed. Butterworth-Heinemann, London.
- Remenar, J.F., MacPhee, J.M., Larson, B.K., Tyagi, V.A., Ho, J.H., McLroy, D.A., Hickey, M.B., Shaw, P.B., Almarsson, Ö., 2003. Salt selection and simultaneous polymorphism assessment via high-throughput crystallization: the case of sertraline. *Org. Proc. Res. Dev.* 7, 990–996.
- SAS/STAT™ User's Guide 1988, Release 6.03 Ed., Chapter 15, the CLUSTER procedure, pp. 283–359.

- Snyder, L.R., 1978. Classification of the solvent properties of common liquids. *J. Chromatogr. Sci.* 16, 223–234.
- Sokal, R.R., Michener, C.D., 1958. A statistical method for evaluating systematic relationships. *Univ. Kansas Sci. Bull.* 38, 1409–1438.
- Weissbuch, I., Porovitz-Biro, R., Lahav, M., Leiserowitz, L., 1995. Understanding and control of nucleation, growth, habit, dissolution and structure of two and three dimensional crystal using “tailor-made” auxiliaries. *Acta Cryst.* B51, 115–148.
- Weissbuch, I., Lahav, M., Leiserowitz, L., 2003. Toward stereochemical control, monitoring, and understanding of crystal nucleation. *Cryst. Growth Des.* 3, 125–150.
- Winget, P., Dolney, D.M., Giesen, D.J., Cramer, C.J., 1999. Minnesota Solvent Descriptor Database, <http://comp.chem.umn.edu/solvation/mnsddb.pdf>.