

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0051902
(43) 공개일자 2025년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07C 309/04 (2006.01) C07C 309/29 (2006.01)
C07C 55/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0134789

(22) 출원일자 2023년10월11일

심사청구일자 2023년10월11일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김우식

경기도 수원시 영통구 영통로 460, 305-1803(영통동, 대우.동신아파트)

알루 수리아나라야나

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 천지

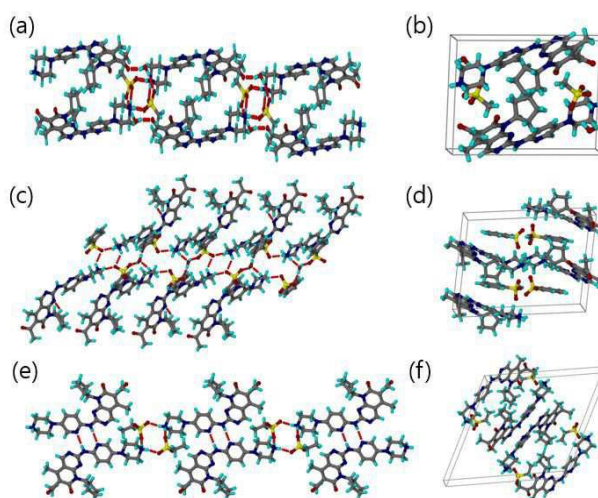
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 화합물과 설폰산 또는 카르복시산의 결정체, 및 이를 포함하는 지방암 치료를 위한 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명의 화학식 1에 따른 화합물과, 설폰산 및 카르복시산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 이형태체를 포함하는 결정체를 제공한다. 상기 화합물은 구체적으로 PBC일 수 있으며, 상기 PBC를 포함하는 독특한 구조의 공결정과 염결정을 제조하여, 그 용해도가 PBC 대비 현저히 증가할 수 있음을 확인하였다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07C 309/04 (2013.01)

C07C 309/29 (2013.01)

C07C 55/14 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

박범준

경기도 수원시 영통구 봉영로 1526, 712-303(영통동, 살구골 진덕,서광,성지,동아 아파트)

김진수

경기도 성남시 분당구 수내로 206, 305-1302(수내동, 푸른마을)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711192376
과제번호	2021R1A5A6002853
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원
연구과제명	결정기능화공정기술센터
기 여 율	1/1
과제수행기관명	경희대학교(국제캠퍼스)
연구기간	2023.03.01 ~ 2024.02.29

명세서

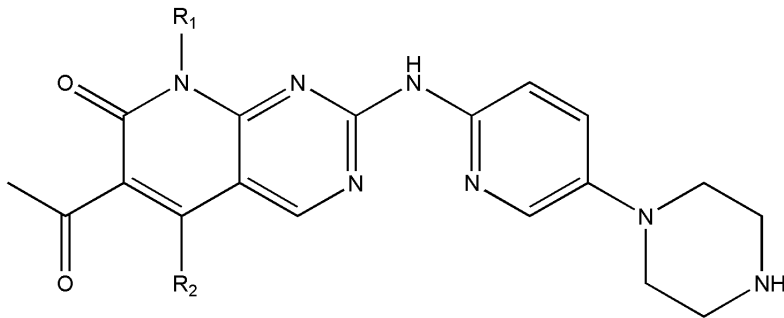
청구범위

청구항 1

하기 화학식 1-1의 화합물; 및

설폰산 및 카르복시산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 이형태체를 포함하는 결정체:

[화학식 1-1]



식 중에서,

R₁은 탄소수 1 내지 4의 알킬기, 알킬렌기, 또는 탄소수 5 내지 8의 시클로알킬기이며,

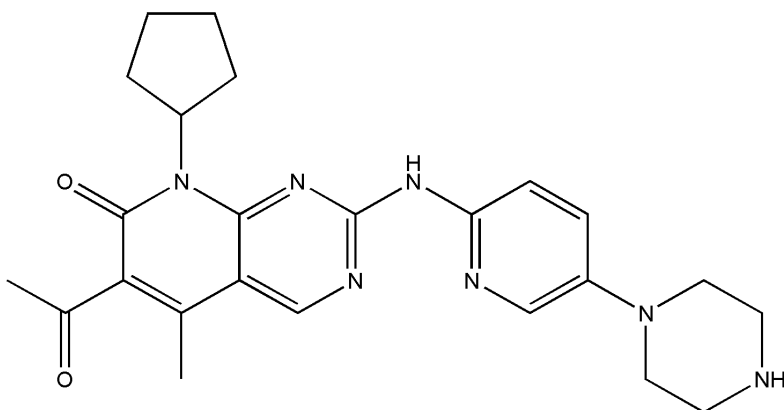
R₂는 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬기 또는 알킬렌기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 1-2인, 결정체.

[화학식 1-2]



청구항 3

제2항에 있어서,

상기 결정체의 X선 분말 회절 스펙트럼상의 회절각(2 θ)패턴은

12.32° , 14.84° , 16.78° , 18.24° 및 22.12° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함하거나;

9.48° , 11.08° , 12.36° , 13.42° , 15.20° , 18.34° , 22.48° 및 23.22° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함하거나;

13.22° , 14.90° , 16.92° , 18.18° , 19.42° , 21.88° 및 24.42° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함하거나; 또는

4.14° , 8.64° , 10.96° , 12.01° , 14.01° , 16.78° , 18.30° 및 25.28° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함하는 것인, 결정체.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 결정체는 상기 화학식 1-1의 화합물과 설폰산의 염결정이며,

상기 결정체의 시차주사 열량계(DSC) 분석 스펙트럼상에서 최대 흡열 피크는 300℃ 내지 320℃ 사이에서 나타나는 것인, 결정체.

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 결정체는 상기 화학식 1-1의 화합물과 카르복시산의 공결정이며,

상기 결정체의 시차주사 열량계(DSC) 분석 스펙트럼상에서 최대 흡열 피크는 200℃ 내지 230℃ 사이에서 나타나는 것인, 결정체.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 결정체에서 상기 화학식 1-1의 화합물과 카르복시산의 몰비는 1:1인, 결정체.

청구항 7

제2항에 있어서,

상기 결정체는 98% 이상의 순도를 가지거나, 또는 상기 결정체에서 단일 불순물의 함량이 0.1%를 초과하지 않는 것인, 결정체.

청구항 8

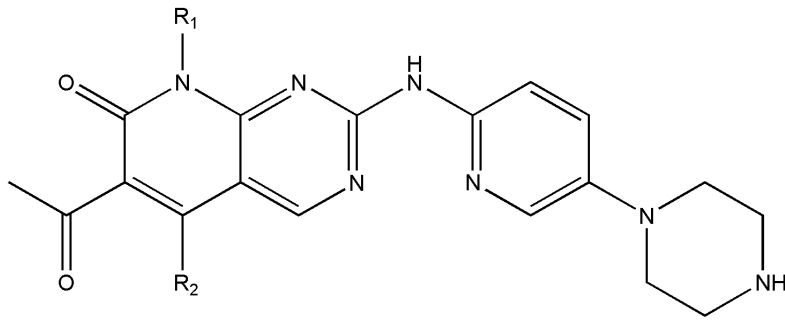
제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 결정체를 유효성분으로 포함하는 경구 투여 유방암 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

하기 화학식 1-1의 화합물과, 설폰산 및 카르복시산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 이형태체를 유기 용매에 용해시켜 혼합 용액을 제조하는 단계; 및

상기 혼합 용액의 용매를 증발시키는 단계를 포함하는 결정체의 제조 방법:

[화학식 1-1]



식 중에서,

R₁은 탄소수 1 내지 4의 알킬기, 알킬렌기, 또는 탄소수 5 내지 8의 시클로알킬기이며,

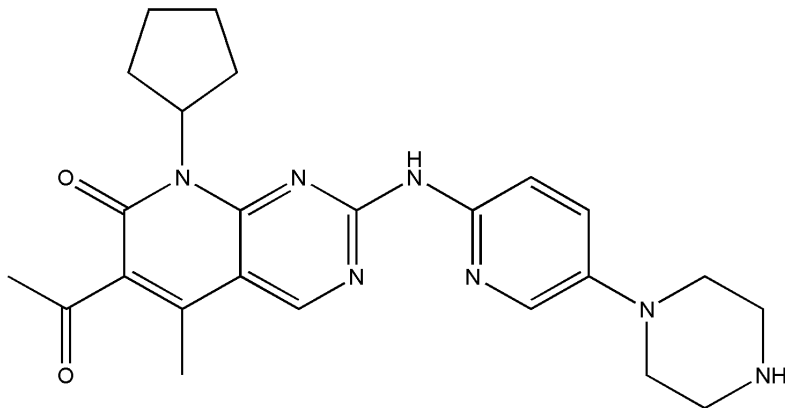
R₂는 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬기 또는 알킬렌기이다.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 1-2인, 결정체.

[화학식 1-2]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화합물과 설펜산 또는 카르복시산의 결정체와 이를 유효 성분으로 포함하는 유방암 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 유방암 치료에 사용되는 약제로는 사이클로 포스파마이드, 메소트레세이트, 독소루비신, 에피루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 팔보시클립 등이 있으며, 이러한 약제들을 병용하거나 순차적으로 투여하여 수술 전 종양의 크기를 줄이거나, 수술 후 재발 위험을 감소시켜왔다.

[0003] 이 중에서 팔보시클립(Palbociclib, PBC)은 특정한 단백질을 차단하여 암세포 성장을 억제하는 사이클린 의존 키나아제 억제제로, 단독으로 경구 투여하거나 폐경 후 여성에서 일차 내분비 요법으로 풀베스트란트(fulvestrant)와 병용하거나, 내분비 요법 후 질환 진행 대상에서 아로마타제(aromatase)와 병용되어 사용하고 있다.

[0004] 그러나, 팔보시클립은 수용성이 매우 낮아 경구 투여에 따른 생체 이용률이 낮다는 한계가 있었다. 따라서, 팔보시클립의 용해도를 향상시키고 안정한 제제를 얻기 위한 다양한 연구가 이루어지고 있는 실정이다.

발명의 내용

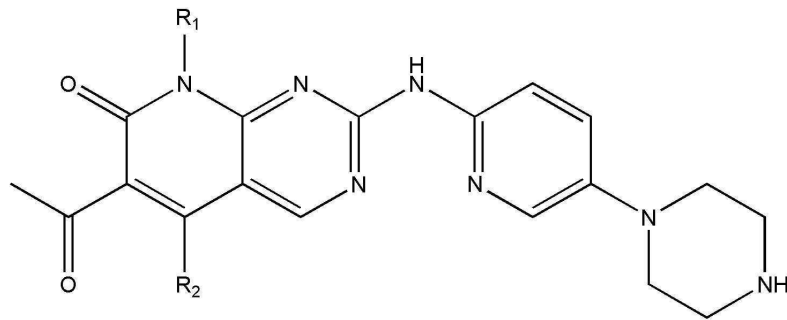
해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 목적은 수용해도가 우수한 팔보시클립의 결정체, 및 상기 결정체를 포함하는 경구 투여 유허암 치료 용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1-1의 화합물, 및 설펜산 및 카르복시산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 이형체체를 포함하는 결정체에 관한 것이다.

[0007] [화학식 1-1]



[0008]

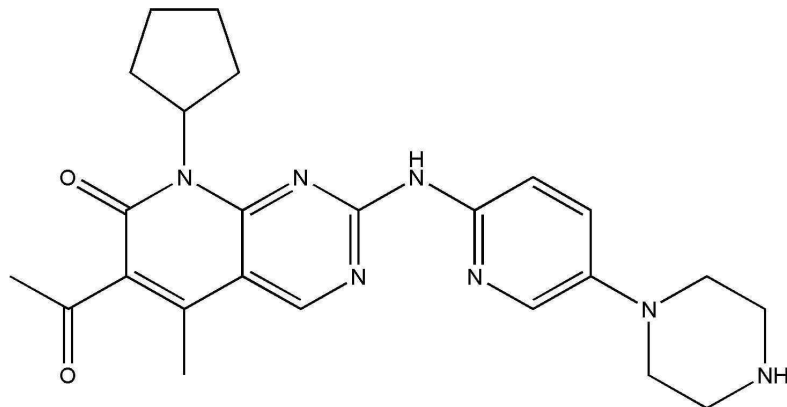
[0009] 식 중에서,

[0010] R₁은 탄소수 1 내지 4의 알킬기, 알킬렌기, 또는 탄소수 5 내지 8의 시클로알킬기이며,

[0011] R₂는 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬기 또는 알킬렌기이다.

[0012] 상기 화합물은 하기 화학식 1-2일 수 있다.

[0013] [화학식 1-2]



[0014]

[0015] 상기 결정체의 X선 분말 회절 스펙트럼상의 회절각(2 θ)패턴은 12.32° , 14.84° , 16.78° , 18.24° 및 22.12° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함하거나, 9.48° , 11.08° , 12.36° , 13.42° , 15.20° , 18.34° , 22.48° 및 23.22° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함하거나, 13.22° , 14.90° , 16.92° , 18.18° , 19.42° , 21.88° 및 24.42° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함하거나, 또는 4.14° , 8.64° , 10.96° , 12.01° , 14.01° , 16.78° , 18.30° 및 25.28° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함할 수 있다.

[0016] 상기 결정체는 상기 화학식 1-1의 화합물과 설펜산의 염결정이며, 상기 결정체의 시차주사 열량계(DSC) 분석 스펙트럼상에서 최대 흡열 피크는 300℃ 내지 320℃ 사이에서 나타날 수 있다.

[0017] 상기 결정체는 상기 화학식 1-1의 화합물과 카르복시산의 공결정이며, 상기 결정체의 시차주사 열량계(DSC) 분

석 스펙트럼상에서 최대 흡열 피크는 200℃ 내지 230℃ 사이에서 나타날 수 있다.

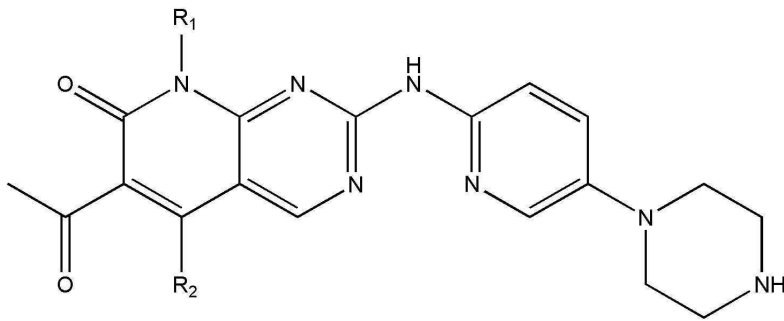
[0018] 상기 결정체에서 상기 화학식 1-1의 화합물과 카르복시산의 몰비는 1:1일 수 있다.

[0019] 상기 결정체는 98% 이상의 순도를 가지거나, 또는 상기 결정체에서 단일 불순물의 함량이 0.1%를 초과하지 않을 수 있다.

[0020] 본 발명의 다른 일 측면은 전술한 일 측면에 따른 결정체를 유효성분으로 포함하는 경구 투여용 유방암 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0021] 본 발명의 또 다른 일 측면은 하기 화학식 1-1의 화합물과, 설펡산 및 카르복시산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 이형태체를 유기 용매에 용해시켜 혼합 용액을 제조하는 단계, 및 상기 혼합 용액의 용매를 증발시키는 단계를 포함하는 결정체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0022] [화학식 1-1]



[0023]

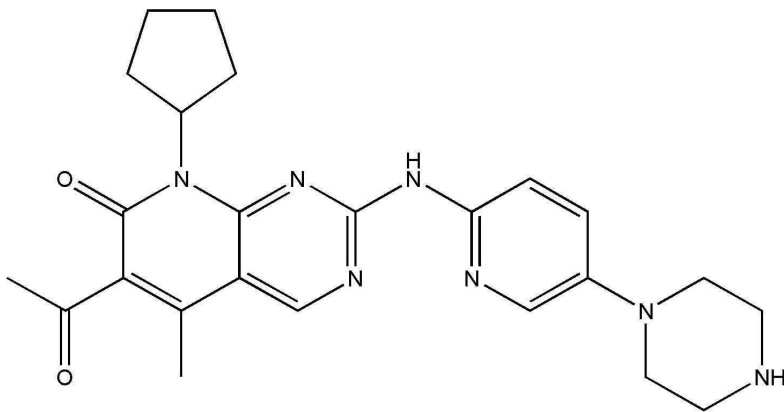
[0024] 식 중에서,

[0025] R₁은 탄소수 1 내지 4의 알킬기, 알킬렌기, 또는 탄소수 5 내지 8의 시클로알킬기이며,

[0026] R₂는 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬기 또는 알킬렌기이다.

[0027] 상기 화합물은 하기 화학식 1-2일 수 있다.

[0028] [화학식 1-2]



[0029]

발명의 효과

[0030] 본 발명의 일 측면에 따른 결정체는 팔보시클립의 공결정 또는 염결정으로, 팔보시클립 대비 우수한 수용해도를 제공하여, 경구 투여용 약학적 조성물의 유효 성분으로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 실시예에 따른 결정체의 결정 구조와 b-축에 따른 분자 패킹을 나타낸 이미지이다. 도 1의 (a) 및 (b)는 각각 팔보시클립과 메탄 설펡산의 염결정(PBC-MSA)의 결정 구조와 분자 패킹 이미지이다. 도 1의 (c) 및 (d)는 각각 팔보시클립과 벤젠 설펡산의 염결정(PBC-BSA)의 결정 구조와 분자 패킹 이미지이다. 도 1의 (e) 및 (f)는

각각 팔보시클립과 에탄 설펜산의 염결정(PBC-ESA)의 결정 구조와 분자 패킹 이미지이다.

도 2의 (a)는 팔보시클립(PBC), 아디프산(ADA), 실시예에 따른 팔보시클립-아디프산 공결정(PBC-ADA (1:1)), 팔보시클립과 아디프산의 단순 혼합물(PBC-ADA-PM)의 PXRD 스펙트럼이며, (b)는 팔보시클립(PBC), 팔보시클립-메틸 설펜산(PBC-MSA) 염결정, 팔보시클립-벤젠 설펜산(PBC-BSA) 염결정, 팔보시클립-에틸 설펜산(PBC-ESA) 염결정의 PXRD 스펙트럼이다.

도 3의 (a)는 팔보시클립(PBC), 아디프산(ADA), 실시예에 따른 팔보시클립-아디프산 공결정(PBC-ADA (1:1)), 팔보시클립과 아디프산의 단순 혼합물(PBC-ADA-PM)의 DSC 결과이며, (b)는 팔보시클립(PBC), 팔보시클립-메틸 설펜산(PBC-MSA) 염결정, 팔보시클립-벤젠 설펜산(PBC-BSA) 염결정, 팔보시클립-에틸 설펜산(PBC-ESA) 염결정의 DSC 결과이다.

도 4의 (a)는 실시예에 따른 팔보시클립-메틸 설펜산(PBC-MSA), 메틸 설펜산(MSA), 팔보시클립(PBC)의 FT-IR 스펙트럼이며, (b)는 실시예에 따른 팔보시클립-벤젠 설펜산(PBC-BSA), 벤젠 설펜산(BSA), 팔보시클립(PBC)의 FT-IR 스펙트럼이며, (c)는 실시예에 따른 팔보시클립-에틸 설펜산(PBC-ESA), 에틸 설펜산(ESA), 팔보시클립(PBC)의 FT-IR 스펙트럼이다.

도 5는 Crystal Explorer 3.1 소프트웨어를 활용하여 (a) 팔보시클립-메틸 설펜산(PBC-MSA), (b) 팔보시클립-에틸 설펜산(PBC-ESA), (c) 팔보시클립-벤젠 설펜산(PBC-BSA)에 대한 Hirshfeld 표면을 플롯한 이미지이며, (d)는 각 결정에서 다양한 분자 사이의 상호작용이 기여하는 정도를 상대적인 수치로 비교한 히스토그램이다.

도 6은 실시예에 따른 각 결정체와 PBC를 pH 7.4인 완충액에 용해시켰을 때의 용해도(g/L)를 확인한 결과이다.

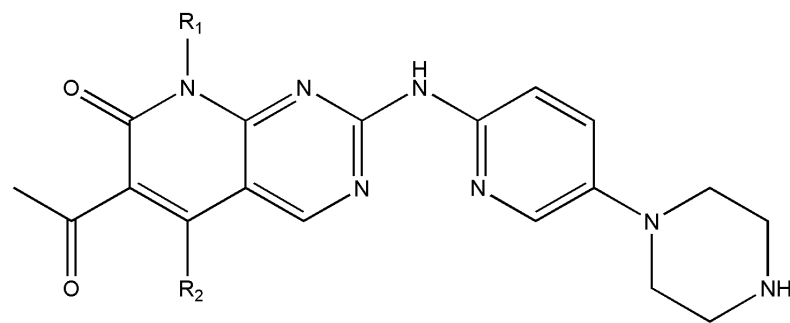
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 각 구성을 보다 상세히 설명하나, 이는 하나의 예시에 불과할 뿐, 본 발명의 권리범위가 다음 내용에 의해 제한되지 아니한다.

[0033] 본 명세서에 사용된 "포함한다"는 용어는 본 발명에 유용한 재료, 조성물, 장치, 및 방법들을 나열할 때 사용되며 그 나열된 예에 제한되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명의 일 구체례는 하기 화학식 1-1의 화합물, 및 설펜산 및 카르복시산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 이형태체를 포함하는 결정체를 제공한다.

[0036] [화학식 1-1]



[0037]

식 중에서,

[0038]

[0039] R₁은 탄소수 1 내지 4의 알킬기, 알킬렌기, 또는 탄소수 5 내지 8의 시클로알킬기이며,

[0040]

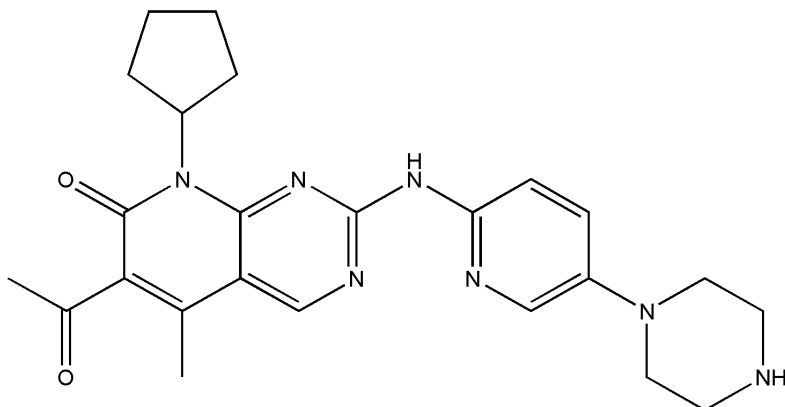
[0041] R₂는 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬기 또는 알킬렌기이다.

[0042]

구체적으로, 상기 화합물은 하기 화학식 1-2인 팔보시클립일 수 있다.

[0043]

[0042] [화학식 1-2]



[0043]

[0044] 상기 결정체는 상기 화학식 1-1의 화합물과 이형체, 바람직하게는 상기 화학식 1-2의 화합물과 이형체를 포함하는 공결정(cocrystal) 또는 염결정(salt crystal)일 수 있다.

[0045] 상기 공결정은 단위 결정격자 내에 두 개 이상의 다른 분자가 결정 구조를 형성하는 것으로 공결정 내 분자 간의 상호작용을 통해 유지될 수 있다. 예를 들어, 공결정은 분자 내의 H, O, OH, NH, N과 수소 결합을 형성할 수 있는 기타 작용기를 통해 두 개 이상의 분자가 규칙적인 비율로 결합하여 새로운 결정 구조를 갖는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 결정체는 상기 화학식 1-2의 화합물과 하나 이상의 이형체체가 하나 이상의 수소 결합을 포함하는 상호작용을 통해 결정 구조를 형성한 공결정일 수 있다.

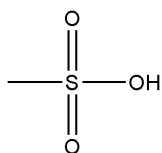
[0046] 상기 염결정은 두 개 이상의 이온이 전기적 상호작용을 통해 결정 구조를 형성하는 것이다. 예를 들어, 상기 결정체는 상기 화학식 1-2의 화합물의 이온과 하나 이상의 이형체체의 이온이 이온 결합을 통해 결정 구조를 형성한 염결정일 수 있다.

[0047] 상기 이형체체(coformer)는 인체에 무해한 것으로 상기 결정체 내에서 활성이 없는 분자를 지칭한다. 상기 이형체체는 전술한 화합물과 공결정 또는 염결정을 형성하여, 안정한 상태를 유지하면서 상기 결정체의 용해도를 증가시킬 수 있고, 이를 통해 인체 내 상기 화합물의 흡수율을 증가시켜 생체 이용률을 변화시킬 수 있다.

[0048] 본 구체례는 상기 이형체체로 설폰산 및 카르복시산 중 어느 하나 이상을 사용하였을 때 상기 화학식 1-1의 화합물, 바람직하게는 상기 화학식 1-2의 화합물과 결정체를 형성하여 상기 화합물의 활성은 유지하면서 상기 결정체의 수용해도는 상기 화합물의 수용해도 대비 향상시킬 수 있음을 확인하여 완성하였다.

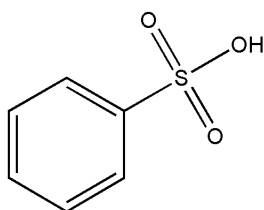
[0049] 구체적으로, 결정체는 상기 이형체체로 설폰산을 포함하는 염결정일 수 있다. 바람직하게는, 상기 이형체체는 하기 화학식 2의 메탄 설폰산(MSA), 하기 화학식 3의 벤젠 설폰산(BSA) 및 하기 화학식 4의 에탄 설폰산(ESA) 중 어느 하나 이상일 수 있다.

[0050] [화학식 2]



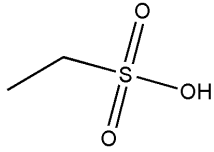
[0051]

[0052] [화학식 3]



[0053]

[0054] [화학식 4]



[0055]

[0056] 상기 화학식 1-2의 화합물과 상기 화학식 2의 메탄 설폰산의 염결정(PBC-MSA)은 X선 분말 회절 스펙트럼 상에서 회절각(2θ)패턴이 12.32° , 14.84° , 16.78° , 18.24° 및 22.12° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함할 수 있다.

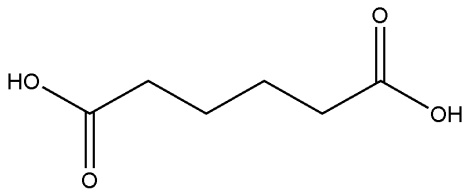
[0057] 상기 화학식 1-2의 화합물과 상기 화학식 3의 벤젠 설폰산의 염결정(PBC-BSA)은 X선 분말 회절 스펙트럼 상에서 회절각(2θ)패턴이 9.48° , 11.08° , 12.36° , 13.42° , 15.20° , 18.34° , 22.48° 및 23.22° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함할 수 있다.

[0058] 상기 화학식 1-2의 화합물과 상기 화학식 4의 에탄 설폰산의 염결정(PBC-ESA)은 X선 분말 회절 스펙트럼 상에서 회절각(2θ)패턴이 13.22° , 14.90° , 16.92° , 18.18° , 19.42° , 21.88° 및 24.42° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함할 수 있다.

[0059] 상기 화학식 1-2의 화합물과 상기 화학식 2 내지 4 중 어느 하나 이상의 염결정은 시차주사 열량계(DSC) 분석 스펙트럼 상에서 최대 흡열 피크가 300°C 내지 320°C 사이에서 나타날 수 있다.

[0060] 구체적으로, 결정체는 상기 이형태체로 카르복시산을 포함하는 공결정일 수 있다. 바람직하게는, 상기 이형태체는 상기 화학식 5의 아디프산(ADA)일 수 있다.

[0061] [화학식 5]



[0062]

[0063] 상기 화학식 1-2의 화합물의 이온과 상기 화학식 5의 에탄 설폰산의 이온의 공결정은 X선 분말 회절 스펙트럼 상에서 회절각(2θ)패턴이 4.14° , 8.64° , 10.96° , 12.01° , 14.01° , 16.78° , 18.30° 및 25.28° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 피크를 포함할 수 있다.

[0064] 상기 화학식 1-2의 화합물의 이온과 상기 화학식 5의 이온의 공결정은 시차주사 열량계(DSC) 분석 스펙트럼 상에서 최대 흡열 피크가 200°C 내지 230°C 사이에서 나타날 수 있다.

[0065] 상기 공결정에서 상기 화학식 1-1의 화합물과 카르복시산의 몰비는 1:1일 수 있다. 구체적으로, 상기 공결정에서 상기 화학식 1-2의 화합물과 상기 화학식 5의 몰 비는 1:1일 수 있다.

[0066] 상기 결정체는 98% 이상의 순도를 가지거나, 또는 상기 결정체에서 단일 불순물의 함량이 0.1%를 초과하지 않는 것일 수 있다.

[0068] 본 발명의 다른 일 구체례는 전술한 일 구체례에 따른 결정체를 유효성분으로 포함하는 경구 투여 유허암 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0069] 상기 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 투여제로 제형화될 수 있다.

[0070] 상기 약학적 조성물은 상기 제형에 대해 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 광물유를 사용할 수 있다.

- [0071] 상기 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 상기 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수 회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 상기 약학적 조성물은 단독 또는 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 병용 투여시, 투여는 순차적 또는 동시일 수 있다.
- [0073] 본 발명의 또 다른 일 구체례는 상기 화학식 1-1의 화합물과, 설펜산 및 카르복시산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 이형태체를 유기 용매에 용해시켜 혼합 용액을 제조하는 단계, 및 상기 혼합 용액의 용매를 증발시키는 단계를 포함하는 결정체의 제조 방법을 제공한다.
- [0074] 상기 제조 방법은 슬러리 결정화 방법일 수 있으며, 상기 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, 아이소아밀알코올, 아세톤, 에틸메틸케톤, 메틸이소부틸케톤, 아세트산에틸, 에틸아세테이트, n-프로필아세테이트, 엔부틸아세테이트, t-부틸아세테이트, 톨루엔, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 니트로메탄 또는 이들의 혼합물로부터 선택되어질 수 있고, 바람직하게는, 클로로포름, 디클로로메탄, 또는 이들의 혼합물일 수 있다.
- [0076] 이하에서는, 구체적인 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명이 하기 실시예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0077] **실시예 1. 결정체의 합성**
- [0078] 실시예 1-1
- [0079] 팔보시클립(PBC) 1.0 g (2.23 mmol), 벤젠 설펜산(BSA, Sigma-Aldrich) 353.448 mg (3.87 mmol) 및 아디프산(ADA, Sigma-Aldrich) 326.54 mg을 아세토니트릴 10 mL에 첨가하고 혼합한 뒤, 슬러리 결정화 공정을 수행하여 공결정과 염결정의 혼합물을 수득하였다. 상기 혼합물을 110 mm Whatman 여과지로 여과하여 공결정을 분리해낸 후 12 시간 동안 진공 건조하여 분말을 수득하였다. 상기 분말을 메탄올 40%, 크로로포름/디클로로메탄 60% 혼합물에 첨가하고 50℃로 유지하여 용해시켰다. 상기 용액을 대기 조건에서 일주일 동안 점진적으로 증발시켜 팔보시클립과 벤젠 설펜산의 염결정(PBC-BSA)을 수득하였다.
- [0080] 동일한 방법으로 팔보시클립과 메탄 설펜산의 염결정(PBC-MSA), 팔보시클립과 에탄 설펜산의 염결정(PBC-ESA)을 수득하였다.
- [0081] 실시예 1-2
- [0082] 각종 분석에 사용하기 위해 상기 실시예 1-1보다 더 고품질의 개별 결정을 합성하였다.
- [0083] 팔보시클립 1.0 g (2.23 mmol)을 메탄올 30 mL에 용해시킨 후, MSA, BSA 또는 ESA 1 당량 (2.23 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하여 형성된 침전을 110 mm Whatman 여과지로 여과하고 12 시간 동안 진공 건조하여 결정 분말을 수득하였다.
- [0084] 얻어진 결정을 PXRD와 DSC로 분석하고, 이어서 상기 분말을 클로로포름-메탄올과 디클로로메탄-메탄올이 40:60으로 혼합된 혼합물에 용해시켰다. 상기 용액을 대기 조건에서 5 일 동안 천천히 증발시켜 SCXRD 분석에 적합한 고품질의 결정을 수득하였다.
- [0086] **실험예 1. 단결정 X선 회절 분석(SCXRD)**
- [0087] 실시예 1의 결정체에 대해 298K의 실온에서 흑연 단색화(Mo-K α , λ = 0.71073 Å) 방사선을 사용하는 APEX II 단결정 X선 CCD 회절기를 사용하여 SCXRD 분석(40kV, 30mA)을 수행하였다. APEX II의 소프트웨어를 사용하여 데이터 축소를 수행하고, 회절 강도에 대한 흡수 보정은 SADABS를 사용하여 수행하였다. 결정 구조는 모든 비수소 원자가 이방성으로 정제된 SHELX9를 사용하여 해석되었다. 헤테로 원자에 부착된 수소 원자는 전자 밀도 차이 맵으로부터 결정된 반면, C-H 수소 원자는 기하학적으로 제한되었다. X-Seel 및 Mercury 소프트웨어를 사용하여 패킹 다이어그램을 준비하였고, PLATON을 사용하여 결합 길이, 결합 각도 및 기타 기하학적 매개변수를 분석하였다.

[0088] 먼저, 실시예 1의 결정체에 대한 결정학적 매개변수는 하기 표 1과 같이 나타났다.

표 1

[0089]

종류	pK_a	ΔpK_a	결정
PBC	8.86	-	-
MSA	-1.61	10.47	1:1 염
BSA	-2.36	11.22	1:1 염
ESA	-1330	10.16	1:1 염
ADA	5.44	3.42	1:1 공결정/염

[0091]

염의 형성은 양성자가 산에서 염기로 이동하는 기본적인 산-염기 반응($A-H + B \rightarrow A^- + B-H$)으로 구성된다. pK_a 3의 법칙은 이형체와 화합물 사이의 공결정 또는 염결정 생성 가능성을 예측할 수 있는 프레임워크를 제공한다. 구체적으로, 물질의 pK_a 값 불일치(ΔpK_a)가 3을 초과하면 염의 형성 가능성이 높아지며, 불일치가 0 미만의 값을 유지하면 공결정 가능성이 발생하며, 1 내지 3 사이에서는 염과 공결정 형성이 모두 가능한 중간 영역이 나타난다.

[0092]

실험예 1-1. 결정 구조 분석

[0093]

PBC-MSA-H₂O: 도 1의 (a) 및 (b)를 참조하면, 실시예 1에 따른 팔보시클립과 메탄 설펜산의 염결정은 P-1 공간군을 갖는 단사정계를 나타내었다. 비대칭 단위 내에서 PBC 피페라지늄(piperazinium) 양이온과 메탄설포네이트 음이온이 분명하게 확인되었으며, 합성 과정에서 설펜산 양성자는 MSA로부터 PBC의 피페라진 질소로 전달되었다. 생성된 PBC^+-MSA^- 분자 염은 두 개의 PBC 분자와 두 개의 MSA 분자가 N-H...O 상호작용(N7-H7A...O3, 1.94 Å, 173° ; N7-H7B...O5, 1.88 Å, 174°)하여, R₄⁴(12) 링 모티프를 형성하였다. 또한, 결정 격자의 수화물과 결합된 PBC 카르보닐 산소와 MSA 술포닐 산소 사이에 수소 결합 상호 작용이 확인되었다. 상기 상호작용은 O-H...O 분자간 수소 결합(O6-H6A...O4, 1.94 Å, 174° ; O6-H6B...O1, 2.10 Å, 160°)을 통해 안정화되었다. 이에 따라 도 1에 나타난 것과 같이 b축을 따라 분자 패키징에 기여하는 1D 사슬 배열이 구체화되었으며, 보다 상세한 결정학적 매개변수와 수소 결합은 하기 표 2 및 3에 나타내었다.

[0094]

PBC-BSA-H₂O: 도 1의 (c) 및 (d)를 참조하면, 실시예 1에 따른 팔보시클립과 벤젠 설펜산의 염결정은 두 개의 이중 양성자화된 BSA 단위, 두 개의 이중 양성자화된 PBC 단위 및 절반의 수화물 분자로 구성되며, P-1 공간군을 갖는 삼사정계를 나타내었다. PBC^+-BSA^- 염의 분자 배열은 독특한 반전 중심 대칭을 나타내었다. 두 개의 BSA와 두 개의 PBC 분자가 역방향 N-H...O 사랑체 수소 결합(N7-H7A...O5: 1.98 Å, 147° ; N7-H7B...O5: 2.32 Å, 132°)을 형성하여, R₄⁴(12) 링 모티프를 형성하였다. 추가로, 수화물 분자의 존재는 R₆⁶(12) 배열을 특징으로 하는 확장된 링 모티프 형성에 기여한 것으로 확인하였다. 결정 구조 내에서 분자간 수소 결합 상호작용은 PBC와 BSA 분자를 모두 안정화시키는 것으로 확인하였다. 구체적으로, 상기 상호작용은 PBC 분자와 관련된 N-H...N 이량체 모티프(N11-H11...N3, 2.16 Å, 175°) 배열의 형성을 촉진하는 것으로 나타났으며 이는 도 1의 (c)에 나타난 결과에 부합한다. 보다 상세한 결정학적 매개변수와 수소 결합은 하기 표 2 및 3에 나타내었다.

[0095]

PBC-ESA 염: 도 1의 (e) 및 (f)를 참조하면, 실시예 1에 따른 팔보시클립과 에틸 설펜산의 무수 결정은 단사정계 공간군 P21/n에 속하였고, 비대칭 단위 내에는 양성자가 제거된 ESA와 단일 양성자화된 PBC 하나가 포함되었다. PBC의 피페라지늄 성분과 ESA의 설포네이트 사이 연결은 PBC-ESA 염(N7-H7A...O4: 1.84 Å, 178° ; N7-H7B...O5: 1.79 Å, 167°)에서 확인되는 수소 결합의 형성으로 이어졌다. 두 개의 PBC^+ 단위와 하나의 ESA^- 단위를 포함하는 R₄⁴(12) 링 모티프가 생성되었고, 이러한 구조적 특징은 반전 중심 대칭과 연결된다. 또한, 두 개의 PBC 분자가 N-H...N 이량체 모티프(N4-H4...N5, 2.23 Å, 167°)과의 이량체 분자간 수소 결합에 참여하여 도 1의 (e)에 나타난 것과 같은 확장된 층 배열의 확립에 기여하게 된다. 이는 도 1의 (f)에 나타난 것과 같은 b축에 따른 분자 패키징에 영향을 미치게 된다. 보다 상세한 결정학적 매개변수와 수소 결합은 하기 표 2 및 3에 나타내었다.

표 2

[0096]

구분	PBC-MSA-H ₂ O	PBC-BSA-H ₂ O	PBC-ESA
실험식	C ₂₄ H ₃₀ N ₇ O ₂ · CH ₃ O ₃ S · H ₂ O	2(C ₂₄ H ₃₀ N ₇ O ₂) · 2(C ₆ H ₅ O ₃ S) · H ₂ O	C ₂ H ₅ O ₃ S · C ₂₄ H ₃₀ N ₇ O ₂
식 중량	561.66	1229.43	557.67
결정계	단사정계	삼사정계	단사정계
공간군	P-1	P-1	P21/n
T (K)	298(2)	298(2)	298(2)
a (Å)	8.339 (2)	12.6870 (19)	19.1565 (12)
b (Å)	10.955 (3)	13.3153 (19)	7.9655 (5)
c (Å)	15.472 (3)	18.209 (3)	20.6674 (14)
α (°)	90.318 (6)	96.361 (5)	90
β (°)	105.182 (6)	101.838 (5)	115.513 (2)
γ (°)	91.655 (6)	93.045 (5)	90
V (Å ³)	1363.5 (5)	2983.1 (8)	2846.1 (3)
D _{calc} (g cm ⁻³)	1.368	1.279	1.301
Z	2	2	4
F(000)	596	1300	1184
잔류 전자 밀도 Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ⁻³)	1.04, -0.27	0.45, 0.31	0.62, 0.50
h 범위	-11 ® 11	-16 ® 16	-22 ® 22
k 범위	-14 ® 14	-17 ® 17	-9 ® 9
l 범위	-20 ® 20	-24 ® 24	-24 ® 24
측정된 반사	23915	109267	41903
독립적 반사	6778	14838	5035
I > 2 σ(I)를 갖는 반사	3113	7571	2372
R _{int}	0.085	0.087	0.110
R ₁ [I > 2σ(I)]	0.074	0.061	0.087
wR ₂ (all)	0.232	0.204	0.321
통계 모델 적합도	1.04	1.03	1.01

표 3

[0098]

D-H...A	D...A (Å)	H...A (Å)	D-H...A (°)	symmetry code
PBC-MSA-H ₂ O (1:1:1)				
N7-H7A...O3	2.8258	1.94	173	1-x, 1-y, -z
N7-H7B...O5	2.7643	1.88	174	1+x, y, z
O6-H6A...O4	2.8221	1.97	174	x, y, z
O6-H6B...O1	2.9143	2.10	160	x, y, -1+z
N4-H4...N5	3.1290	2.28	167	2-x, -y, 1-z
C23-H23A...O6	3.2745	2.55	132	1+x, y, z
C17-H17...N2	2.8918	2.31	120	x, y, z
PBC-BSA-H ₂ O (1:1:1)				
N7-H7A...O5	2.7635	1.98	147	1-x, 1-y, 1-z
N7-H7B...O5	2.9901	2.32	132	1+x, y, z
N7-H7B...O7	3.1752	2.31	163	1+x, y, z
N11-H11...N3	3.0145	2.16	175	x, y, 1+z
N14-H14A...O1W	2.7708	1.89	169	-1+x, y, z
N14-H14B...O9	2.8238	2.00	153	-1+x, -1+y, z

O1W-H1WA...07	2.8999	2.15	158	1+x, y, z
O1W-H1WB...08	2.8139	2.02	165	1-x, 1-y, 1-z
C21-H21B...02	3.2623	2.47	138	1+x, y, z
C23-H23B...010	3.4445	2.52	160	x, y, z
C45-H45B...04	3.4341	2.49	163	-1+x, y, z
C44-H44...N9	2.9455	2.40	118	x, y, z
PBC-ESA (1:1)				
N7-H7A...04	2.7329	1.84	178	1/2-x, 3/2+y, 1/2-z
N7-H7B...05	2.6691	1.79	167	1/2+x, 3/2-y, -1/2+z
N4-H4...N5	3.0706	2.23	167	-x, 3-y, -z
C2-H2B...05	3.4153	2.49	162	x, y, z
C15-H15...N3	3.2473	2.49	139	-x, 3-y, -z
C22-H22A...02	3.2969	2.00	153	x, y, z
C12-H12...N2	2.9788	2.42	119	x, y, z

[0100] 실험예 2. 분말 X선 회절 분석(PXRD)

[0101] 실시예 1의 결정체에 대해 Cu-K α X-방사선($\lambda=1.5406\text{\AA}$)을 사용하는 Rigaku Miniflex 600을 사용하여 PXRD 분석(40kV, 30mA)을 수행하였다. X선 회절 패턴은 5° /분의 스캔 속도로 3~50° 의 2 θ 범위에서 획득하였다. PXRD 데이터를 기반으로 한 결정 구조의 미세화는 Rietveld 피팅 방법으로 Powder Cell 2.4를 사용하여 수행하였다. 상기 방법은 PXRD 데이터와 X선 회절을 통해 얻은 결정 구조로부터 계산된 선 간의 비교가 포함되었다.

[0102] 도 2의 (a)는 팔보시클립(PBC), 아디프산(ADA), 실시예에 따른 팔보시클립-아디프산 공결정(PBC-ADA (1:1)), 팔보시클립과 아디프산의 단순 혼합물(PBC-ADA-PM)의 PXRD 스펙트럼이다. 도 2의 (b)는 팔보시클립(PBC), 팔보시클립-메틸 설폰산(PBC-MSA) 염결정, 팔보시클립-벤젠 설폰산(PBC-BSA) 염결정, 팔보시클립-에틸 설폰산(PBC-ESA) 염결정의 PXRD 스펙트럼이다.

[0103] 도 2의 (a)를 참조하면, 팔보시클립-아디프산 공결정은 2 θ 4.14°, 8.64°, 10.96°, 12.01°, 14.01°, 16.78°, 18.30° 및 25.28° 에서 뚜렷한 피크를 나타내었다. PBC와 ADA에 해당하는 특성 피크는 10.40°, 22.62° 및 13.46°, 22.04° 에 각각 나타났기 때문에 상기 결정에서 새로 나타난 피크는 새로운 결정 구조의 형성을 의미하는 것이다.

[0104] 도 2의 (b)를 참조하면, 팔보시클립-메틸 설폰산 염결정은 2 θ 12.32°, 14.84°, 16.78°, 18.24° 및 22.12° 에서 피크를 나타냈고, 팔보시클립-벤젠 설폰산 염결정은 2 θ 9.48°, 11.08°, 12.36°, 13.42°, 15.20°, 18.34°, 22.48° 및 23.22° 에서 피크를 나타냈고, 팔보시클립-에틸 설폰산 13.22°, 14.90°, 16.92°, 18.18°, 19.42°, 21.88° 및 24.42° 에서 피크를 나타냈다. 상기 염결정들 또한 PBC의 특성 피크에서 나타나지 않는 새로운 특성 피크를 나타내어, 새로운 결정 구조의 형성을 나타내었다.

[0106] 실험예 3. 열 분석

[0107] 실시예 1의 결정체에 대해 시차 주사 열량계(DSC)를 이용한 분석과 열 중량 분석(TGA)을 수행하였다. DSC 분석은 DSC Q2000 (TA Instruments, New castle, USA)를 이용하여 2~3 mg 무게의 샘플을 밀봉된 알루미늄 t-zero 판에 넣어 수행하였고, 온도 및 열 흐름에 대한 보정은 고순도 표준 인듐을 사용하였다. DSC 분석은 50 mL/분으로 질소를 흘려주면서 10°C/분의 가열 속도로 30 내지 250°C 범위를 포괄하도록 하였다. TGA 분석은 Perkin-Elmer TGA-8000 (Waltham, USA)를 사용하여 질소 분위기 하에서 10°C/분의 가열 속도로 수행하였다. 5~10 mg 무게의 샘플을 50 mL/분의 질소 흐름 하에서 30 내지 500°C 범위에서 측정하였다.

[0108] 도 3의 (a)는 팔보시클립(PBC), 아디프산(ADA), 실시예에 따른 팔보시클립-아디프산 공결정(PBC-ADA (1:1)), 팔보시클립과 아디프산의 단순 혼합물(PBC-ADA-PM)의 DSC 결과이다. 도 3의 (b)는 팔보시클립(PBC), 팔보시클립-메틸 설폰산(PBC-MSA) 염결정, 팔보시클립-벤젠 설폰산(PBC-BSA) 염결정, 팔보시클립-에틸 설폰산(PBC-ESA) 염결정의 DSC 결과이다.

[0109] 열 분석 과정에서 결정체는 수화된 형태와 무수 형태에서 차이가 있었다. 도 3의 열 분석 결과를 참조하면, PBC는 270°C에서 녹았고, PBC-MSA 수화물은 80~107°C 범위에서 수분 손실을 보이다 315°C에서 녹았고, PBC-BSA 수

화물은 80~100℃ 범위에서 수분 손실을 보이다 300℃에서 녹았고, 무수형인 PBC-ESA는 약 317℃에서 흡열 용융 온도를 나타낸 뒤, 약 320℃에서 분해되었다.

[0111] 실험예 4. 진동 분광 및 용액 NMR 분광 분석

[0112] 실시예 1의 결정체에 대해 진동 분광법을 적용하여 분자(PBC와 이형태체) 내의 기능기를 식별하고, 이들 사이에서 발생하는 분자간 상호작용을 분석하였다. FTIR 분석은 Perkin-Elmer(Shelton, USA)를 사용하여 실온에서 500~4000 cm^{-1} 범위로 수행하였다. 또한, 용액 NMR 분광법을 통해 PBC 분자의 양성자화 상태를 확인하고 염의 스كري닝 과정 동안 구조 내의 반대 이온을 식별하였다. PBC와 염의 용액에 대한 ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker Ultra Shield 400 분광계(Bruker BioSpin, Karlsruhe, Germany)를 사용하여 수행하였다.

[0113] 도 4 (a) 내지 (c)는 각각 PBC-MSA, PBC-BSA 및 PBC-ESA의 FT-IR 스펙트럼이다.

[0114] 도 4를 참조하면, PBC의 FT-IR 스펙트럼은 뚜렷한 신축 주파수를 나타내는데, 아세틸 카르보닐기는 1696 cm^{-1} 및 1649 cm^{-1} 에서 피크를 나타내고, 피페리딘 아미노 N-H 신축 주파수는 3241 cm^{-1} 에서 관찰되었다. 피리디닐 아민의 신축 주파수는 3100 cm^{-1} 에서 나타났고, C-H 신축 주파수는 2942 cm^{-1} 및 2824 cm^{-1} 에서 흡수 밴드로 나타났다.

[0115] 도 4 (a)를 참조하면, PBC-MSA는 설펜산의 신축 주파수가 2943 cm^{-1} 에서 나타났다. PBC-MSA에서는 PBC 피페라지늄 양이온으로부터 메탄 설펜산으로의 양성자 전달이 명백한 것으로 확인되며, 신축 주파수는 3440 cm^{-1} 및 3544 cm^{-1} 에서 나타났다. MSA 설펜산 SO_2 의 신축 주파수는 1324 cm^{-1} , 1125 cm^{-1} , 983 cm^{-1} 로 나타났는데, PBC-MSA 설펜산 SO_2 의 신축 주파수는 물과의 분자간 수소 결합에 의해 1162 cm^{-1} , 1037 cm^{-1} , 924 cm^{-1} 에서 적색 편이 및 확장되는 것으로 확인되었다. PBC-MSA의 카르보닐 신축 주파수는 1653 cm^{-1} 과 1581 cm^{-1} 에서 확인되었다.

[0116] 도 4 (b)를 참조하면, PBC-BSA는 설펜산의 신축 주파수가 2869 cm^{-1} 에서 나타났다. PBC-BSA에서는 벤젠 설펜산으로부터 PBC 피페라지늄 양이온으로의 양성자 전달은 3046 cm^{-1} 및 3207 cm^{-1} 에서 신축 주파수로 나타났다. BSA 설펜산 SO_2 신축 주파수는 1342 cm^{-1} , 1149 cm^{-1} , 1089 cm^{-1} 에서 관찰되는데, PBC-BSA 설펜산 SO_2 신축 주파수는 물과의 분자간 수소 결합으로 인해 1370 cm^{-1} , 1194 cm^{-1} , 1121 cm^{-1} 에서 적색 편이 및 확장되는 것으로 확인되었다. PBC-BSA의 C-O 신축 주파수도 적색 편이되어 1703 cm^{-1} 및 1646 cm^{-1} 에서 확인되었다.

[0117] 도 4 (c)를 참조하면, PBC-ESA는 설펜산의 신축 주파수가 2990 cm^{-1} 및 2948 cm^{-1} 에서 나타났다. PBC-ESA에서 에탄 설펜산으로부터 PBC 피페라지늄 양이온으로의 양성자 전달은 2965 cm^{-1} 의 신축 주파수로 나타났다. ESA 설펜산 SO_2 신축 주파수는 1328 cm^{-1} , 1124 cm^{-1} , 1046 cm^{-1} 에서 나타났는데, PBC-ESA 설펜산 SO_2 신축 주파수는 1287 cm^{-1} , 1141 cm^{-1} , 1079 cm^{-1} 에서 적색 편이 되어 나타나는 것으로 확인되었다.

[0119] 실험예 5. Hirshfeld 표면 분석

[0120] 실시예 1의 결정체에 대해 PBC와 이형태체 사이의 상호작용을 평가하기 위해 Hirshfeld 표면 분석을 수행하였다.

[0121] Crystal Explorer 3.1 소프트웨어를 활용하여 PBC-MSA, PBC-ESA, PBC-BSA 세 가지 염 결정에 대한 Hirshfeld 표면을 플롯을 생성하여 도 5의 (a) 내지 (c)에 나타내고, 도 5 (d)에 각 Hirshfeld 표면에서 다양한 분자 사이의 상호작용이 기여하는 정도를 히스토그램으로 나타내었다.

[0122] 도 5의 (a) 내지 (c)를 참조하면, Hirshfeld 표면은 C-H...O 및 H-H 상호 작용에 해당하는 영역은 파란색으로 나타나고, 보다 어두운 빨간색 영역은 O-H...O, N-H...O와 같은 강력한 수소 결합을 나타낸다.

[0123] 도 5의 (d)를 참조하면, O-H(PBC-MSA 24.1%, PBC-ESA 27.4%, PBC-BSA 20.6%), N-H(PBC-MSA 11%, PBC-ESA 10.3%, PBC-BSA 9.7%) 및 C-H(PBC-MSA 8.2%, PBC-ESA 9.1%, PBC-BSA 14.3%)의 상호작용이 유의미한 것으로 확인되었고, H-H 상호작용(PBC-MSA 50.5%, PBC-ESA 49.2%, PBC-BSA 49.1%)이 실질적인 기여를 한 것으로 확인되었다.

[0125] 실험예 6. 용해도 분석

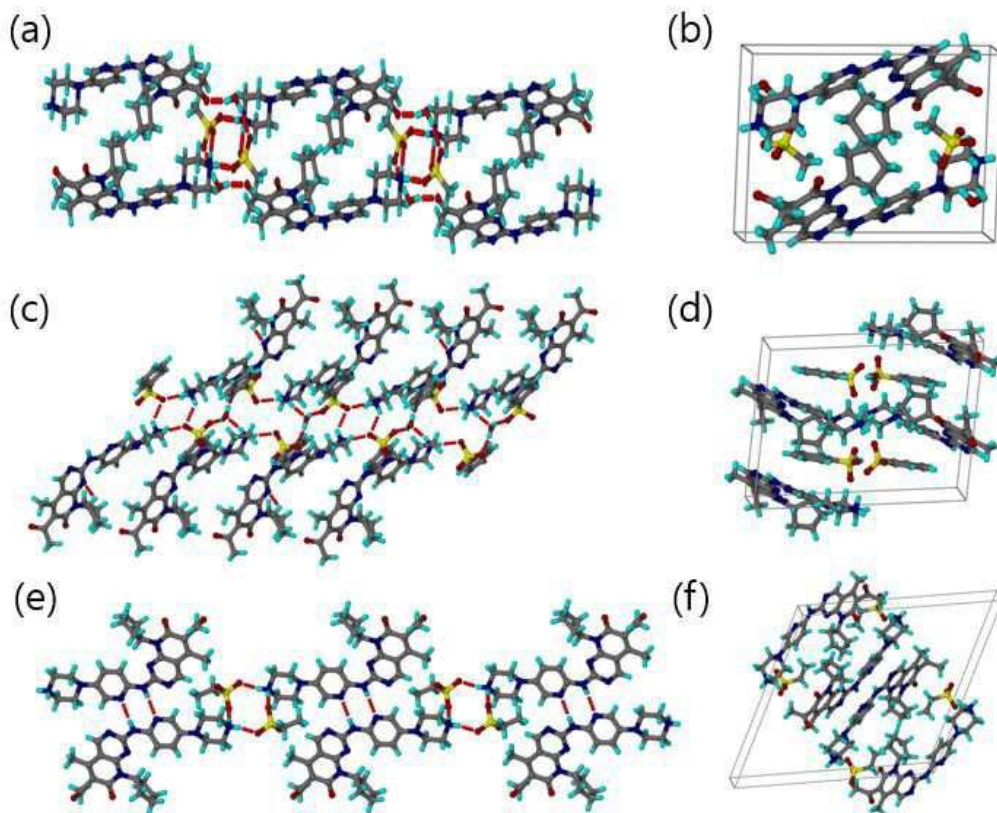
[0126] 실시예 1의 결정체의 pH 7.4인 완충액에 대한 용해도를 확인하여 도 6에 나타내었다.

[0127] 도 6을 참조하면, 무수 PBC-ESA 염결정의 용해도가 중성 PBC 용해도 대비 대략 63배 증가하였고, 수화물이 포함되는 PBC-MSA 및 PBC-BSA 염결정의 용해도는 각각 37배 및 6배 증가하였다. 무수 염결정은 통합된 물 분자가 없어서 물과 만날 때의 반응성이 높아져 결정 구조가 용매와의 상호작용이 더 용이하게 일어날 수 있는 것으로 판단된다.

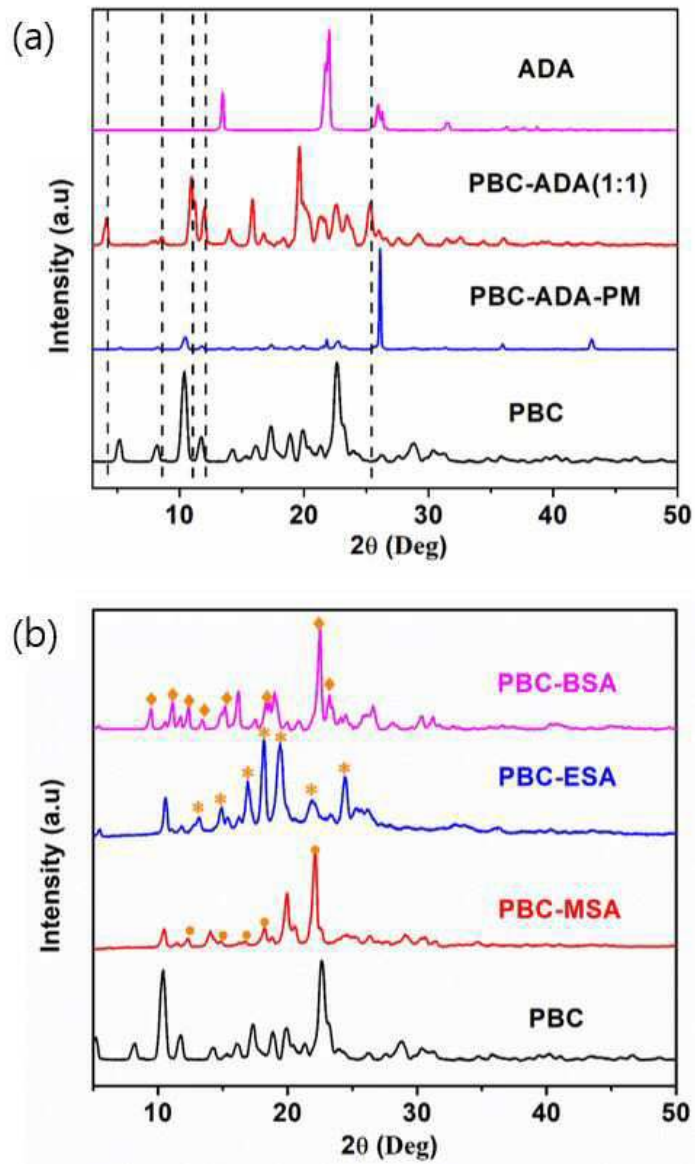
[0128] 추가로, 세 가지 염결정에 대해서 수소 결합에 대한 상호작용 기여도를 비교하면 다음과 같다: O-H 및 N-H의 극성 결합(PBC-MSA 24.1%, 11.0%; PBC-ESA 27.4%, 10.3%; PBC-BSA 20.6%, 9.7%)은 PBC-ESA가 나머지 염 대비 두드러진 것으로 나타났다. C-H 및 H-H의 비극성 결합(PBC-MSA 8.2%, 50.5%; PBC-ESA 9.1%, 49.2%; PBC-BSA 14.3%, 49.1%)은 PBC-MSA, PBC-BSA에서 PBC-ESA보다 두드러지게 나타났다. 이러한 상호작용 간의 관계는 높은 극성의 상호작용을 나타내는 염결정이 물과 보다 쉽게 결합할 수 있음을 시사하며, 이는 중성의 PBC 대비 물에 대한 용해도 증가에 기여하는 것으로 확인되었다.

도면

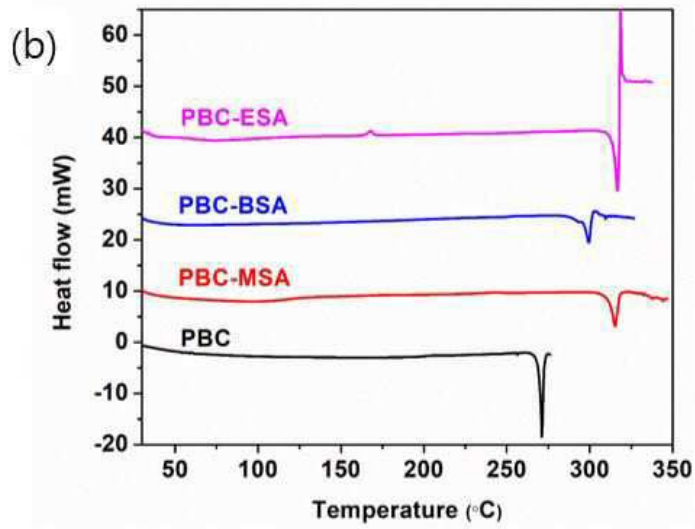
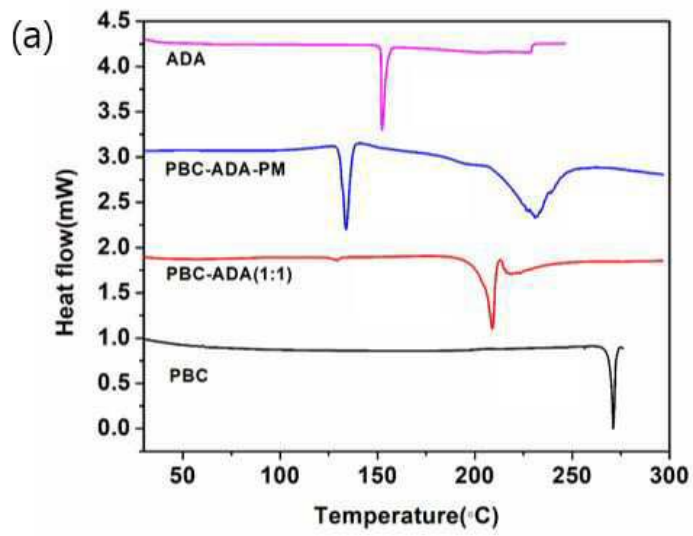
도면1



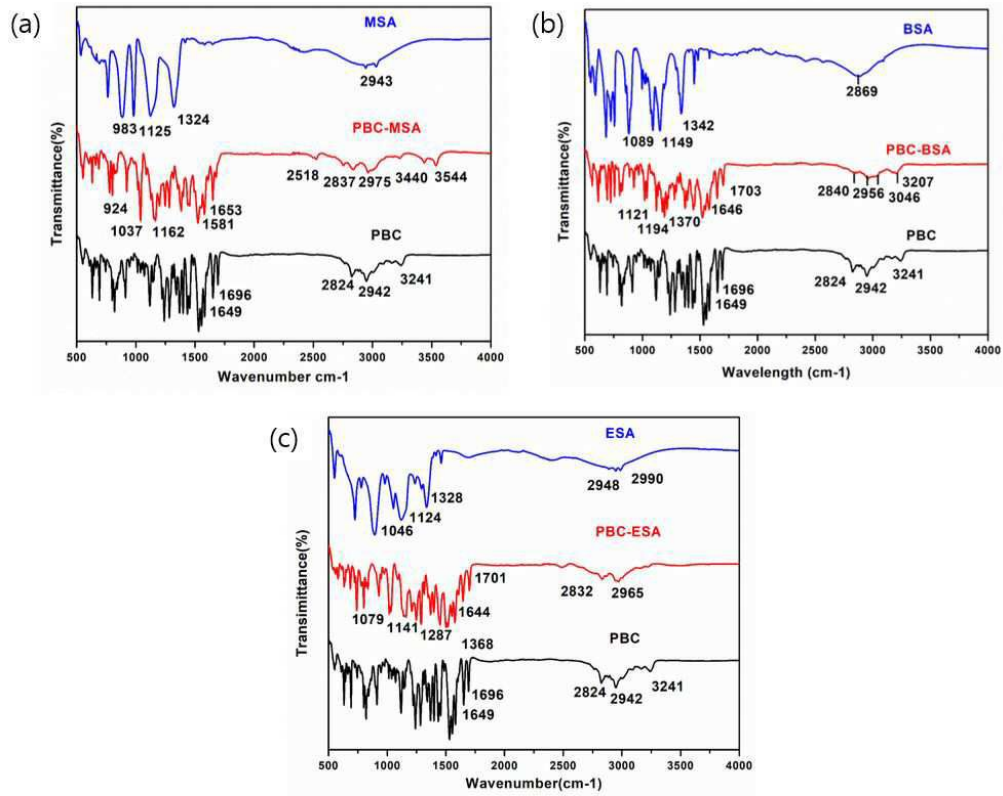
도면2



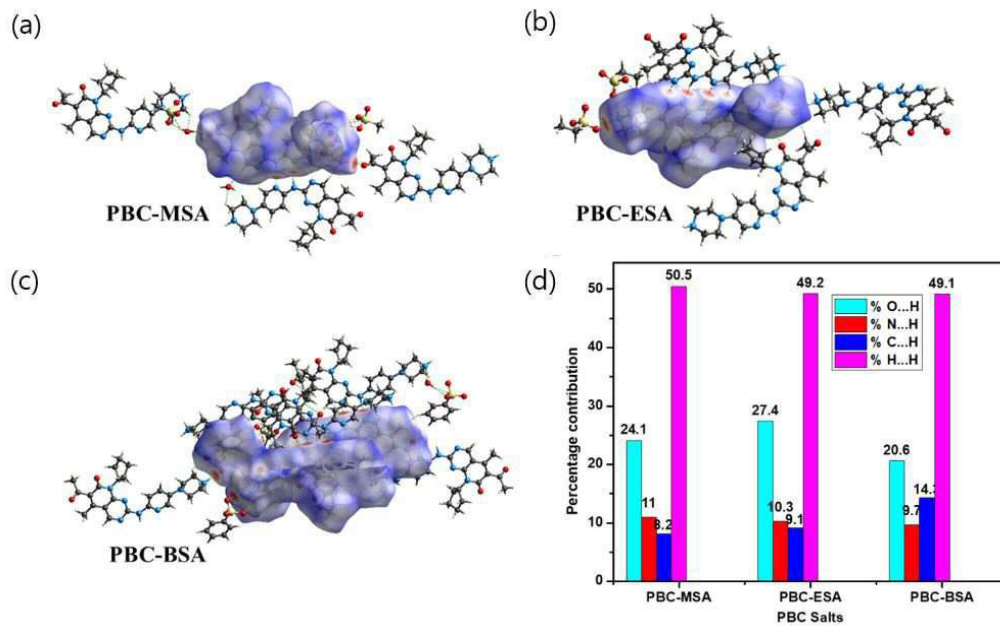
도면3



도면4



도면5



도면6

