(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/445
A61K 31/38
A61K 31/40

(11) 공개번호 특1998-701731
(43) 공개일자 1998년06월25일

(21) 출원번호 특1997-705127
(22) 출원일자 1997년07월28일
번역문제출일자 1997년07월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US 96/001406 (87) 국제공개번호 WO 96/023501
(86) 국제출원출원일자 1996년01월29일 (87) 국제공개일자 1996년08월08일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다

EA EURASIAN특허 : 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈스탄 카자흐스탄 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄

OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고

국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트레일리아 아제르바이잔 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 중국 체크 에스토니아 핀랜드 그루지야 헝가리

(30) 우선권주장 8/380881 1995년01월30일 미국(US)
(71) 출원인 일라이 릴리 앤드 캄파니 피터 쥐. 스트링거

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터

(72) 발명자 보스, 수잔, 엠.

미국 44256 오하이오주 메디나 리버 스타익스 로드 5520

데어, 윌라드, 에이치.

미국 46033 인디애나주 카멜 롱스톤 라운드어바웃 5308

(74) 대리인 김영, 주성민

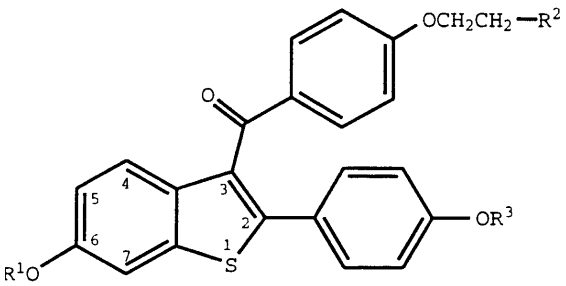
심사청구 : 없음

(54) 혈청 칼슘 농도의 저하 방법

요약

유효량의 하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 혈청 칼슘 농도의 저하를 요하는 사람에게 투여하는 것을 포함하는, 혈청 칼슘 농도의 저하 방법을 개시한다.

화학식 I

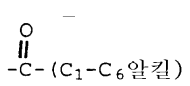


상기 식에서,

R^1 및 R^3은 독립적으로 수소, $-CH_3$, (a) 또는 (b)(여기에서, Ar은 임의로 치환된 페닐임)이고;

R^2는 피롤리디노, 헥사메틸렌이미노 및 피페리디노로 이루어진 군 중에서 선택된다.

화학식 a



화학식 b



명세서

발명의 상세한 설명

칼슘은 인체 내에서 가장 풍부하며, 가장 중요한 무기물중 하나이다. 칼슘은 또한 매우 다양한 생물학적 기능(예를 들면, 혈액의 응고, 정상 심장 박동의 유지 및 신경근육적 및 대사적 활동의 개시)에서 중요한 양이온이다. 골격계는 이들 과정에서 혈중 칼슘에 대한 중요한 저장 기능을 한다. 체내 칼슘의 99% 이상이 히드록시아파타이트로서 골격내에 존재한다. 많은 질병 및 대사적 장애는 혈청 칼슘의 농도를 증가시키거나 감소시켜, 심각한 생화학적 및 임상적 이상을 일으킬 수 있다.

칼슘 및 골격 대사를 조절하는 요인 중에서, 2종의 폴리펩티드 호르몬(부갑상선 호르몬 및 칼시토닌)이 가장 중요한 것으로 여겨진다. 부갑상선 호르몬(PTH)은 84개 아미노산 펩티드이며, 혈중 칼슘을 상승시키고, 뼈의 재흡수를 증가시키는 작용을 한다. 칼시토닌은 32개 아미노산 폴리펩티드이며, 뼈의 재흡수를 감소시키고, 혈중 칼슘을 저하시키는 작용을 한다. 칼시토닌은 갑상선에서 아마도 갑상선외부 부위에서 생산되며, 부갑상선 호르몬은 부갑상선에서 생산된다. 칼시토닌 및 부갑상선 호르몬의 인체내 반감기는 수분 정도로 측정될 수 있다.

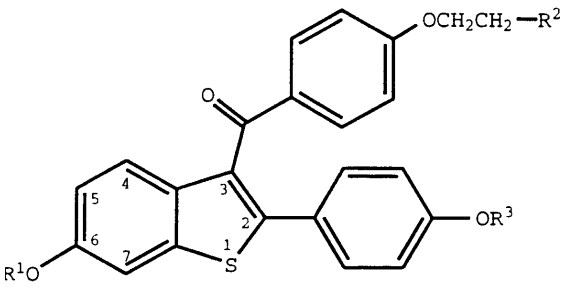
고칼슘혈증은 혈액중 칼슘의 과도한 양으로 정의된다. 고칼슘혈증은 많은 상이한 임상 질환의 결과로서 발생할 수 있고, 순환혈중 유리 칼슘 이온이 높은 농도로 존재한다. 고칼슘혈증의 원인은 예를 들면, 기타의 질환 중에 부갑상선기능항진증, 암(뼈 전이와 함께 또는 없이), 비타민 D 과잉증, 유육종증(sarcoidosis), 갑상선기능항진증, 만성뇌수종(immobility) 및 부신 기능부전을 포함한다.

고칼슘혈증의 많은 병증은 하기 원인에 특정한 것은 아니다. 과도한 고칼슘혈증은 혼수상태를 이끌고 죽음에 이르게 한다. 덜 심한 경우에서, 신경학상 병증은 착란, 기면상태(lethargy), 쇠약 및 반사감퇴를 포함할 수 있다. 고칼슘혈증은 심전도 상의 QT 간격의 짧아짐에 의해 발견될 수 있다. 부정맥은 드물지만, 서맥 및 제 1 도 심 블록(heart block)이 보고되었다. 급성 고칼슘혈증은 심각한 고혈압과 연합될 수 있다. 위장관 병증은 변비 및 식욕 감퇴를 포함하며, 심한 경우에는, 구역 및 구토가 발생할 수 있다. 급성 췌장염이 다양한 원인의 고칼슘혈증과 연합됨이 보고되었다. 고칼슘혈증은 항이뇨 호르몬 작용을 저해하여, 다뇨증 및 조갈증을 일으킨다. 심각한 고칼슘혈증과 연합되어 신장 기능에서 가역적으로 감소하는 기능은 분비 및 작용이다. 비타민 D의 활성 대사물질인 $1,25(OH)_2D$(디히드록시콜레칼시페롤)는 PTH의 분비 및 합성을 모두 억제한다. $1,25(OH)_2D$에서의 감소는 신부전에서 PTH의 분비 증가를 일으키는 주요 인자이다.

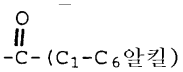
현재의 고칼슘혈증의 치료는 환자의 체내에서 칼슘을 제거하기 위한 이뇨에 의한 격렬한 정맥내 탈수를 포함한다. 더욱, 환자의 체내에서 칼슘을 제거하기 위한 이뇨에 의한 그러한 정맥내 탈수와 함께, 글루코코르티코이드가 또한 때때로 사용된다. 고칼슘혈증을 치료하기 위해 사용된 다른 방법은 미트라마이신(종양 세포에 직접 독성인 화학치료제이며, 혈장 칼슘 농도를 감소시킬 수 있음)의 투여, 칼시토닌(뼈 재흡수를 억제하여 혈장 칼슘 농도를 감소시킬 수 있는 갑상선으로부터의 호르몬)의 투여, 에티드로네이트(인산칼슘 표면에 결합하여 뼈의 결정 재흡수를 억제하는 화학 화합물)의 투여 및 인산염의 투여를 포함한다. 상기 논의된 방법의 각각의 치료 결과는 상대적으로 짧은 작용성이고, 결과적으로, 상기 논의된 치료의 각각을 중단한 후에 고칼슘혈증이 종종 쉽게 재발한다.

본 발명은 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 혈청 칼슘 농도의 저하를 요하는 사람에게 투여하는 것을 포함하는, 혈청 칼슘 농도의 저하 방법을 제공한다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 및 R^3은 독립적으로 수소, $-CH_3$,  또는  (여기에서, Ar은 임의로 치환된 페닐임)이고;

R^2는 피롤리디노, 헥사메틸렌이미노 및 피페리디노로 이루어진 군 중에서 선택된다.

본 발명은 화학식 Ⅰ의 화합물의 2-페닐-3-아로일벤조티오펜의 선택된 군(벤조티오펜)이 혈청 칼슘 농도를 저하시키기에 유용하다는 발견에 관한 것이다. 그와 같이, 본 발명은 또한 고칼슘혈증 및 그의 영향(특히, 부갑상선기능항진증에 의해 유발되거나 악성종양에 관련되는 경우)의 억제 방법을 제공한다.

본 발명에 의해 제공되는 사용 방법은 혈청 칼슘 농도를 저하시키기에 유효한 화학식 Ⅰ의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 투여량을 혈청 칼슘 농도의 저하를 요하는 사람에게 투여함으로써 실행된다.

용어 억제는 저해, 예방, 방해 및 지연을 포함하는 일반적으로 수용되는 의미에, 중단 또는 역전을 포함한다. 그와 같이, 본 발명의 방법은 적절하다면 의료적 투여 및(또는) 예방적 투여를 모두 포함한다.

본원에서 사용된 용어 혈청 칼슘 농도는 사람 환자의 혈장에서 발견되는 칼슘 이온의 농도를 의미하며, 단백질에 결합되고 비확산성인 칼슘 뿐만 아니라, 확산성이고 유리 이온화된 형태 및 복합된 형태로 존재하는 칼슘을 포함한다. 칼슘의 혈장 농도를 측정하는 적합한 방법은 콘너티 및 브릭스[Connerty, H.V. 및 Briggs, A.R., American Journal of Clinical Pathology, Vol. 45, p. 290 (1986)]에 의해 개시되었다.

랄옥시펜(R^1 및 R^3은 수소이고, R^2는 1-피페리디닐인 화학식 Ⅰ의 화합물의 염산염인 본 발명의 화합물)은 핵 조절 분자이다. 랄옥시펜은 에스트로겐 수용체에 결합하는 것으로 나타났으며, 처음에는 자궁 조직과 에스트로겐 의존성 유방암을 활성화시키는 에스트로겐의 능력을 차단하는 항에스트로겐의 작용 및 약리를 갖는 분자로 생각되었다. 실제로, 랄옥시펜은 일부 세포에서 에스트로겐의 작용을 차단하지만, 다른 유형의 세포에서, 랄옥시펜은 에스트로겐이 활성화시키는 동일한 유전자를 활성화하여 동일한 약리(예를 들면, 골다공증, 고지혈증)를 나타낸다. 결과적으로, 랄옥시펜은 혼합된 효능제-길항제 특성을 갖는 항에스트로겐으로 지칭되고 있다. 현재, 랄옥시펜이 나타내는, 에스트로겐의 프로파일과 상이한 독특한 프로파일은, 에스트로겐-에스트로겐 수용체 복합체에 의한 유전자의 활성화 및(또는) 억제에 반대되는 랄옥시펜-에스트로겐 수용체 복합체에 의한 다양한 유전자 기능의 독특한 활성화 및(또는) 억제에 의한 것으로 생각된다. 따라서, 랄옥시펜 및 에스트로겐이 동일한 수용체를 이용하며 경쟁하지만, 이들 둘의 유전자 조절로부터 나타나는 약리는 쉽게 예측되지 않으며, 각각 독특하다.

일반적으로, 화합물은 통상의 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 제형화되고, 정제로 압축되거나, 간편한 경구 투여용 엘릭시르제 또는 용액제로 제형화되거나, 근육내 또는 정맥내 경로로 투여된다. 화합물은 경피적으로 투여될 수 있고, 지속 방출 투여형 등으로 제형화될 수 있다.

본 발명의 방법에서 사용된 화합물은 모두 본원에서 참고로 인용한 미국 특허 제 4,133,814호, 제 4,418,068호 및 제 4,380,635호에 상세하게 설명된 바와 같은 확립된 절차에 따라 제조될 수 있다. 일반적으로, 방법은 6-히드록실기 및 2-(4-히드록시페닐)기를 포함하는 벤조[b]티오펜으로 출발한다. 출발 화합물을 보호하고, 아실화하고 탈보호시켜 화학식 Ⅰ의 화합물을 형성한다. 그러한 화합물의 제조예는 상기 논의된 미국 특허들에 제공되어 있다. 임의로 치환된 페닐은 페닐, 및 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시, 히드록시, 니트로, 클로로, 플루오로 또는 트리(클로로 또는 플루오로)메틸로 1회 또는 2회 치환된 페닐을 포함한다.

본 발명의 방법에서 사용된 화합물은 매우 다양한 유기산 및 무기산 및 염기와 함께 제약학적으로 허용가능한 산 및 염기 부가 염을 형성하며, 제약 화학에서 종종 사용되는 생리적으로 허용가능한 염을 포함한다. 그러한 염은 또한 본 발명의 일부를 구성한다. 그러한 염을 형성하기 위해 사용된 전형적인 무기산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산, 차인산 등을 포함한다. 지방족 모노 및 디카르복실산, 페닐 치환된 알칸산, 히드록시알칸산 및 히드록시알칸디온산, 방향족산, 지방족 및 방향족 술폰산과 같은 유기산으로부터 유도된 염이 또한 사용될 수 있다. 따라서, 그러한 제약학적으로 허용가능한 염은 아세테이트, 페닐아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 아크릴레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 나프탈렌-2-벤조에이트, 브로마이드, 이소부티레이트, 페닐부티레이트, β-히드록시부티레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,4-디오에이트, 카프레이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 신나메이트, 시트레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글리콜레이트, 헵타노에이트, 히푸레이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 히드록시말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 니코티네이트, 이소니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 살리실레이트, 세바케이트, 숙시네이트, 수베레이트, 술페이트, 비술페이트, 피로술페이트, 술파이트, 비술파이트, 술포네이트, 벤젠술포네이트, p-브로모페닐술포네이트, 클로로벤젠술포네이트, 에탄술포네이트, 2-히드록시에탄술포네이트, 메탄술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 크실렌술포네이트, 타르타레이트 등을 포함한다. 바람직한 염은 염산염이다.

제약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 전형적으로 화학식 Ⅰ의 화합물을 등몰량 또는 과량의 산과 반응시킴으로써 형성된다. 반응물들은 일반적으로 디에틸 에테르 또는 벤젠과 같은 공통 용매 중에서 혼합된다. 염은 일반적으로 약 1시간 내지 10일 내에 용액으로부터 침전되며, 여과에 의해 분리되거나, 통상의 방법에 의해 용매를 스트리핑시킬 수 있다.

염의 형성을 위해 공통적으로 사용된 염기는 수산화암모늄, 및 알칼리 금속 및 알칼리토 금속 수산화물, 탄산염 뿐만 아니라, 지방족 및 1급, 2급 및 3급 아민, 지방족 디아민을 포함한다. 부가 염의 제조에 특히 유용한 염기는 수산화암모늄, 탄산칼륨, 메틸아민, 디에틸아민, 에틸렌 디아민 및 시클로헥실아민을 포함한다.

제약학적으로 허용가능한 염은 일반적으로 그들이 유도된 화합물에 비해 용해성이 강화되므로, 종종 액체 또는 유화액으로서 제형화하기 더 용이하다.

제약 제제는 당업계에 공지된 절차에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 화합물은 일반적인 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 제형화될 수 있고, 정제, 캡슐제, 현탁액제, 분말제 등으로 형성될 수 있다. 그러한 제제를 위해 적합한 부형제, 희석제 및 담체의 예는 전분, 당, 만니톨 및 규산 유도체와 같은 충전제 및 팽창제; 카르복시메틸 셀룰로스 및 기타 셀룰로스 유도체, 알기네이트, 젤라틴 및 폴리비닐 피롤리돈과 같은 결합제; 글리세롤과 같은 보습제; 탄산칼슘 및 중탄산나트륨과 같은 붕해제; 파라핀과 같은 용해 지연제; 4급 암모늄 화합물과 같은 재흡수 촉진제; 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 계면활성제; 카올린 및 벤토나이트와 같은 흡착 담체; 및 탈크, 칼슘 및 마그네슘 스테아레이트, 및 고체 폴리에틸 글리콜과 같은 윤활제를 포함한다.

화합물은 또한 간편한 경구 투여용 엘릭서제 또는 용액제로서, 또는 비경구 투여(예를 들면, 근육내, 피하 또는 정맥내 경로)에 적합한 용액제로서 제형화될 수 있다. 부가적으로, 화합물은 지속 방출 투여형 등으로 제형화하기에 매우 적합하다. 제제는 활성 성분만을 또는 바람직하게는 장관의 특정 부위에서, 가능하게는 장기간에 걸쳐 방출하도록 조성될 수 있다. 예를 들면, 중합체성 물질 또는 왁스로부터 코팅, 엔벨롭 및 보호 매트릭스를 제조할 수 있다.

본 발명에 따라 혈청 칼슘 농도를 저하시키기 위해 요구된 화학식 Ⅰ의 화합물의 투여방법 및 구체적인 투여량은 질환의 심각도, 투여 경로 및 관련 요인에 의존할 것이며, 담당 의사에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 허용되고 유효한 일일 투여량은 약 0.1 내지 약 1000㎎/일, 더 전형적으로는 약 50 내지 약 600㎎/일일 것이며, 바람직한 범위는 200 내지 600㎎/일이다. 그러한 투여량은 매일 1회 또는 약 3회, 또는 필요하다면 더 종종, 환자의 혈청 칼슘 농도를 유효하게 저하시키기에 충분한 시간 동안 혈청 칼슘 농도의 저하를 요하는 환자에게 투여될 것이다.

화학식 Ⅰ의 화합물을 산 부가 염의 형태로 투여하는 것이 일반적으로 바람직하며, 이는 피페리디노 고리와 같은 염기성기를 포함하는 약제의 투여에 관습적인 것이다. 또한 그러한 화합물을 경구 경로로 투여하는 것이 유리하다. 그러한 목적을 위해, 하기 경구 투여형이 이용가능하다.

실시예

제형예

하기의 제형에서, 활성 성분은 화학식 Ⅰ의 화합물을 의미한다.

제형예 1: 젤라틴 캡슐제

경질 젤라틴 캡슐제를 하기와 같이 제조하였다:

성분	양 (㎎/캡슐)
활성 성분	0.1 - 1000
전분, NF	0 - 650
전분 유동 분말	0 - 650
실리콘 유액 350 센티스톡스	0 - 15

성분들을 혼합하고, 제 45 메쉬 U.S. 시브를 통하여 통과시키고, 경질 젤라틴 캡슐에 충전하였다.

제조된 랄옥시펜의 특정 캡슐 제형의 예는 하기에 나타낸 것을 포함한다:

제형예 2: 랄옥시펜 캡슐제

성분	양 (㎎/캡슐)
랄옥시펜	1
전분, NF	112
전분 유동 분말	225.3
실리콘 유액 350 센티스톡스	1.7

제형예 3: 랄옥시펜 캡슐제

성분	양 (㎎/캡슐)
랄옥시펜	5
전분, NF	108
전분 유동 분말	225.3
실리콘 유액 350 센티스톡스	1.7

제형예 4: 랄옥시펜 캡슐제

성분	양 (㎎/캡슐)
랄옥시펜	10
전분, NF	103
전분 유동 분말	225.3
실리콘 유액 350 센티스톡스	1.7

제형예 5: 랄옥시펜 캡슐제

성분	양 (mg/캡슐)
랄옥시펜	50
전분, NF	150
전분 유동 분말	397
실리콘 유액 350 센티스톡스	3.0

상기 특정 제형은 제공된 합리적인 변수에 따라 변화될 수 있다.

하기 성분을 사용하여 정제를 제조하였다:

제형예 6: 정제

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	0.1 - 1000
셀룰로스, 마이크로결정성	0 - 650
이산화 규소, 발연	0 - 650
스테아레이트	0 - 15

성분들을 혼합하고 압축하여 정제를 형성하였다.

별법으로, 각각 0.1 내지 1000mg의 활성 성분을 함유하는 정제를 하기와 같이 제조하였다:

제형예 7: 정제

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	0.1 - 1000
전분	45
셀룰로스, 마이크로결정성	35
폴리비닐피롤리돈 (물 중 10% 용액)	4
소듐 카르복시메틸 셀룰로스	4.5
마그네슘 스테아레이트	0.5
탈크	1

활성 성분, 전분 및 셀룰로스를 제 45 메쉬 U.S. 시브를 통하여 통과시키고, 완전히 혼합하였다. 폴리비닐피롤리돈의 용액을 생성된 분말과 혼합하고, 이를 제 14 메쉬 U.S. 시브를 통하여 통과시켰다. 이렇게 생성된 과립을 50 내지 60℃에서 건조시키고, 제 18 메쉬 U.S. 시브를 통하여 통과시켰다. 미리 제 60 메쉬 U.S. 시브를 통하여 통과시킨 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트 및 탈크를 과립에 첨가하고, 혼합시킨 후에 타정기 상에서 압축시켜 정제를 수득하였다.

각각 5㎖ 투여량 당 0.1 내지 1000mg의 의약을 함유하는 현탁액제를 하기와 같이 제조하였다:

제형예 8: 현탁액제

성분	양 (mg/5㎖)
활성 성분	0.1 - 1000mg
소듐 카르복시메틸 셀룰로스	50mg
시럽	1.25mg
벤조산 용액	0.10㎖
향미료	충분량
착색제	충분량
정제수	총 5㎖가 되게 하는 양

의약을 제 45 메쉬 U.S. 시브를 통하여 통과시키고, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 및 시럽과 혼합하여 부드러운 페이스트를 형성하였다. 벤조산 용액, 향미료 및 착색제를 물의 일부로 희석하여, 교반하면서 첨가하였다. 이어서, 충분량의 물을 첨가하여 요구되는 부피를 채웠다.

시험 절차

제 1 연구에서, 251명의 건강한 폐경기후 여성을 하기 4군 중 한 군에 선정하였다:

제 1 군- 랄옥시펜 HCl, 200mg/일;

제 2 군- 랄옥시펜 HCl, 600mg/일;

제 3 군- 프레마린, 0.625㎎/일; 또는

제 4 군- 위약.

제 2 연구에서, 167명의 건강한 폐경기후 여성을 하기 4군 중 한 군에 무작위적으로 선정하였다:

제 1 군- 위약;

제 2 군- 랄옥시펜 HCl, 200㎎/일;

제 3 군- 랄옥시펜 HCl, 50㎎/일; 또는

제 4 군- 랄옥시펜 HCl, 10㎎/일.

연구를 위한 투여 기간은 8주였다. 두 연구에 대해, 임상 실험실 안전도 측정은 기선(제 0 주)에서 및 각각의 회귀 방문(제 2, 4 및 8 주)에서의 혈청 CBC 및 화학 패널(panel) 평가를 포함하였다. 종결 후에, 각 연구의 데이터를 통계적으로 분석하였다.

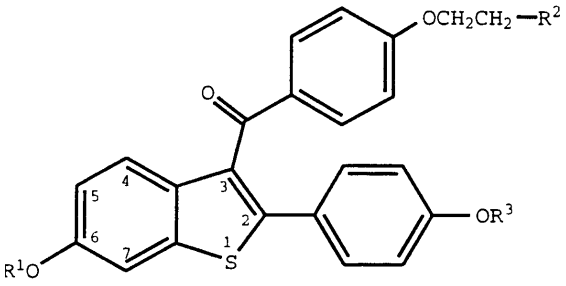
본 발명의 화합물의 유용성은 상기 연구에서 사용된 경우 혈청 칼슘 농도에 미치는 그들의 영향에 의해 증명된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

유효량의 하기 화학식 Ⅰ을 갖는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 혈청 칼슘 농도의 저하를 요하는 사람에게 투여하는 것을 포함하는, 혈청 칼슘 농도의 저하 방법.

화학식 Ⅰ



상기 식에서,

R^1 및 R^3은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-C-(C_1-C_6\text{알킬})$ 또는 $-C-Ar$ (여기에서, Ar은 임의로 치환된 페닐임)이고;

R^2는 피롤리디노, 헥사메틸렌이미노 및 피페리디노로 이루어진 군 중에서 선택된다.

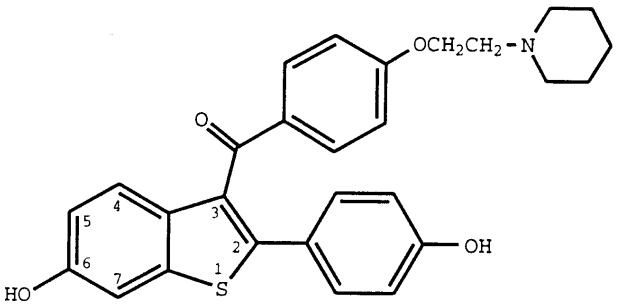
청구항 2

제 1 항에 있어서, 화합물이 그의 염산염인 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 Ⅱ의 화합물 또는 그의 염산염인 방법.

화학식 Ⅱ



청구항 4

제 1 항에 있어서, 사람이 고칼슘혈증인 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 고칼슘혈증이 부갑상선기능항진증에 의해 발생되거나 악성종양에 관련되는 방법.