(19) **RU** (11) **2 056 416** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 317/48, A 61 K 31/395**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5052910/04, 04.09.1992

(30) Приоритет: 06.09.1991 JP 227466/1991

(46) Дата публикации: 20.03.1996

(56) Ссылки: 1. Машковский М.Д. Лекарственные средства, М.: Медицина, 1986, т.1, с.317. 2. Патент США N 4070472, кл. A 61K 31/395, опублик. 1978.

(71) Заявитель:
Терумо Кабусики Кайся (JP)

(72) Изобретатель: **Кейити Наказава[JP], Масаси Исозаки[JP], Синго Кояма[JP]**

(73) Патентообладатель:
Терумо Кабусики Кайся (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОМОЧЕВИНЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Использование: в медицине в качестве противомикробного агента по отношению Helicobacter pylori и противоязвенного агента. Сущность изобретения: продукт - производные тиомочевина ф-лы I, указанной в тексте описания, при определенных значениях радикалов. При лечении инфекции, вызванной Helicobacter pylori или язвенной болезни вводят соединения ф-лы I в дозе 10 - 2000 мг 1 - 3 раза в день. 5 с. и 15 з. п. ф-лы, 1 табл.

RU 2056416 C1

RU 2056416 C1

(19) **RU** (11) **2 056 416** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 317/48, A 61 K 31/395**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 5052910/04, 04.09.1992

(30) Priority: 06.09.1991 JP 227466/1991

(46) Date of publication: 20.03.1996

(71) Applicant:
Terumo Kabusiki Kajsja (JP)

(72) Inventor: Kejiti Nakazava[JP],
Masasi Isozaki[JP], Singo Kojama[JP]

(73) Proprietor:
Terumo Kabusiki Kajsja (JP)

(54) DERIVATIVES OF THIOUREA, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD OF TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: derivatives of thiourea having formula which is given in specification are used as pharmaceutical preparation at dose 10-2000 mg 1-3 times a day. Said preparation is used at treatment of infection being caused by Helicobacter pyroli or ulcer disease. EFFECT: improves quality of desired product, improves efficiency of treatment. 21 cl, 1 tbl

RU 2056416 C1

RU 2056416 C1

Изобретение относится к новым производным тиомочевины, а также к содержащим их противомикробному агенту по отношению к Helicobacter pylori и противоязвенному агенту.

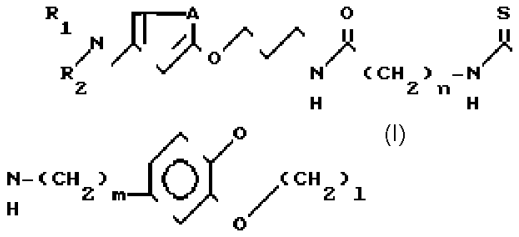
Благодаря открытию антагонистов гистамина H_2 значительно облегчилась терапия язвенных болезней. Однако и на сегодняшний день остается серьезной проблемой широкая распространенность рецидивов этой болезни после прекращения приема лекарств. Поскольку рецидив язвенной болезни связывается с понижением желудочных защитных факторов в процессе ингибирования секреции желудочного сока, то ученые стремились разработать лекарственный препарат, который обладал бы антисекреторной желудочной активностью и в то же время усиливал желудочные защитные факторы. Кроме того, недавно было установлено, что рост Helicobacter pylori очень часто наблюдается у пациентов с рецидивом язвенной болезни. Поэтому значительное внимание было уделено выяснению взаимосвязи между этим микроорганизмом и рецидивом язвенной болезни. Отсюда можно предположить, что лекарство, обладающее противомикробной активностью по отношению к Helicobacter pylori, будет препятствовать рецидиву язвенной болезни.

В результате интенсивных исследований, направленных на синтез и изучение физиологического действия различных производных мочевины, было установлено, что производные тиомочевины в соответствии с изобретением помимо высокой антисекреторной желудочной активности и усиления защитного желудочного фактора обладают также противомикробной активностью по отношению к Helicobacter pylori. В основе изобретения лежат указанные открытия. Предлагаемые в соответствии с изобретением производные тиомочевины могут найти применение при лечении язвенной болезни.

Задачей изобретения является получение производных тиомочевины, обладающих указанными ценными свойствами, кроме того, создание противомикробного агента, содержащего указанные производные тиомочевины.

Также задачей изобретения является создание противоязвенного агента, содержащего указанные производные тиомочевины.

Продуктом изобретения являются производные тиомочевины формулы I



(I)

в которой R_1 и R_2 могут быть одинаковыми или различными и означают каждый низший алкил или R_1 и R_2 вместе образуют группу формулы $-(cH_2)_x-CHR_3-(CH_2)y$, в которой R_3 означает водород или низший алкил, а x и y означают целые числа, равные 0-2; A означает группу формулы -CH=CH или -CH-N-, l равно 1 или 2, m означает целое число, равное 0-2, а n целое число, равное 1-5.

В приведенных определениях под низшим алкилом имеется в виду прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил.

Предпочтительными являются следующие из предлагаемых соединений:

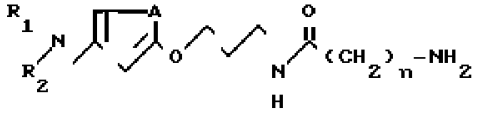
производные тиомочевины формулы (I), у которых R_1 и R_2 вместе образуют группу формулы $-(CH_2)_x-CHR_3-(CH_2)_y-$, в которой R_3 означает атом водорода или метил, а x и y равны 1 или 2, A означает группу формулы -CH=CH-, l равно 1 или 2, m 0 или 1, а n 3 или 5;

производное тиомочевины формулы (I), у которого R_1 и R_2 вместе образуют группу формулы $-(CH_2)_x-CHR_3-(CH_2)_y-$, в которой R_3 означает атом водорода, x и y равны 2, A означает группу формулы -CH=N-, l равно 1, m равно 0, а n 3;

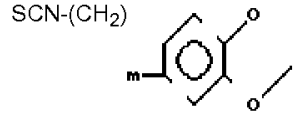
производное тиомочевины формулы (1), у которого R_1 и R_2 означают этил, A означает группу формулы -CH=CH-, l равно 1, m равно 0, а n равно 3.

Предметом изобретения являются также противомикробный агент по отношению к Helicobacter pylori и противоязвенный агент, содержащие производные тиомочевины указанной формулы (I) или их соли.

Производные тиомочевины вышеуказанной формулы (I) получаются путем взаимодействия амина формулы II



(II) в которой R_1 и R_2 имеют вышеприведенные определения, с изоцианатом формулы III



(III) в которой l и m имеют приведенные определения, предпочтительно в среде растворителя.

Растворители, которые могут использоваться для проведения реакции, включают этанол, метанол, метиленхлорид и хлороформ. Реакцию желательно проводить при температуре от 0°C до температуры кипения используемого растворителя в течение 1-20 ч.

При использовании новых производных тиомочевины в соответствии с изобретением в качестве противомикробного агента по отношению к Helicobacter pylori или противоязвенного агента дозировка их может варьироваться в зависимости от симптомов и обычно находится в пределах 10-2000, предпочтительно 20-600 мг/день для взрослых. При желании, в зависимости от симптомов болезни, дневная доза может быть разделена на 1-3 дозы.

Соединения в соответствии с изобретением могут вводиться в организм любым способом. Предпочтительным является оральное, хотя возможно и внутривенное введение.

Соединения в соответствии с

RU 2056416 C1

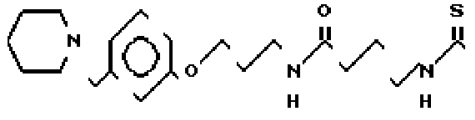
RU 2056416 C1

изобретением в качестве активного компонента или одного из активных компонентов формулируют в индивидуальном виде или в смеси с фармацевтическими носителями или наполнителями обычными способами в различные формы, такие как таблетки, таблетки с сахарной оболочкой, порошки, капсулы, гранулы, суспензии, эмульсии, растворы для инъекций и т.п.

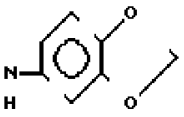
В качестве примеров носителей или наполнителей можно упомянуть карбонат кальция, фосфат кальция, крахмал, глюкозу, лактозу, альгиновую кислоту, маннитол, тальк, стеарат магния и т.п.

Более подробно изобретение описывается с помощью приведенных примеров, которые однако нельзя рассматривать как ограничивающие его объем.

П р и м е р 1. К раствору N-[3-[3-(пиперидинометил)фенокси] пропил]-4-(фталоиламино)бутиламида (2,00 г) в этаноле (30 мл) добавляли гидрат гидразина (80% 0,40 г). Смесь кипятили в течение 2 ч с обратным холодильником, концентрировали ее затем при пониженном давлении и к остатку добавляли хлороформ, после чего все перемешивали и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли затем в хлороформе (30 мл) и к полученному раствору добавляли (3,4-метилендиокси)- фенилизоцианат (0,78 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, концентрировали затем при пониженном давлении и остаток подвергали экстракции хлороформом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушили затем над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали разделению с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и их фракции, элюируемой смесью хлороформа и метанола (20: 1), получали 1,81 г 1-[3-[N-[3-[3-(пиперидинометил) фенокси] пропил] карбамоил] пропил] -3-[(3,4-метилендиокси) фенил]тиомочевины. Спектроскопические характеристики полученного продукта подтверждают, что он имеет структуру, отвечающую формуле IV

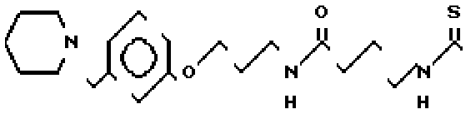


(IV)

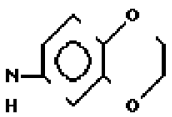


NMR ($CDCl_3$) δ: 1,3-2,6 (16H, м, 3,2-3,8 (6H, м), 4,00 (2H, т, I 6 Гц), 5,95 (2H, с), 6,5-7,5 (8H, м).

П р и м е р 2. Процесс проводили таким же образом, как и в примере 1, используя вместо (3,4-метилендиокси)фенилизоцианата (3,4-этилендиокси)фенилизоцианат. В результате получали 1-[3-[N-[3-[3-(пиперидинометил)фенокси] пропил] карбамоил] пропил] -3-[(3,4-этилендиокси)фенил] тиомоче- вину. Спектроскопические характеристики полученного продукта подтверждают, что он имеет структуру, отвечающую формуле V

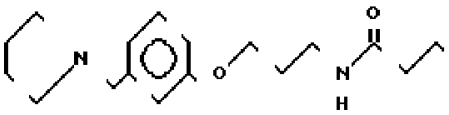


(V)

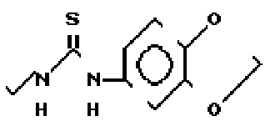


NMR ($CDCl_3$) δ; 1,3-2,6 (16H, м), 3,2-3,8 (6H, м), 4,00 (2H, т, I 6 Гц), 4,20 (4H, шир.с.), 6,5-7,5 (8H, м).

П р и м е р 3. Процесс проводили таким же образом, как и в примере 1, используя вместо N-[3-[3-(пиперидинометил)фенокси]пропил]-4-(фталоиламино)бутиламида N-[3-[3-(пирролидинометил)фенокси] пропил] -4-(фталоиламино)бутиламид. В результате получали 1-[3-[N-[3-[3-(пирролидинометил)фенокси] пропил] карбамоил] пропил] -3-[3,4-метилендиокси)фенил] тиомочевину. Спектроскопические характеристики полученного продукта, подтверждают, что он имеет структуру, отвечающую формуле VI

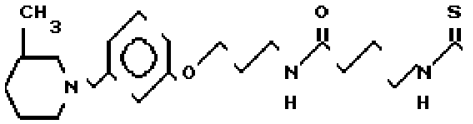


(VI)

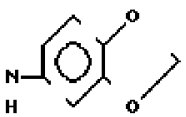


NMR ($CDCl_3$) δ: 1,3-2,7 (14H, м), 3,2-3,8 (6H, м), 4,0 (2H, т, I 6 Гц), 5,96 (2H, с), 6,5-7,5 (8H, м).

П р и м е р 4. Процесс проводили таким же образом, как и в примере 1, используя вместо N-[3-[3-(пиперидинометил)фенокси]-пропил]-4-(фталоиламино)бутиламида N-[3-[3-[(3-метилпиперидино)метил]фенокси]пропил] -4-(фталоиламино) бутиламид. В результате получили 1-[3-[N-[3-[3-[(3-метилпиперидино) метил] фенокси] пропил] карбамоил]пропил] -3-[(3,4-метилендиокси)фенил] тиомочевину. Спектроскопические характеристики полученного продукта свидетельствуют о том, что он имеет структуру, отвечающую формуле VII



(VII)

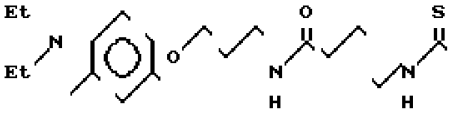


NMR ($CDCl_3$) δ: 0,7-2,7 (18H, м), 3,2-3,8 (6H, м), 3,98 (2H, т, I 6 Гц), 5,96 (2H, с), 6,5-7,5 (8H, м).

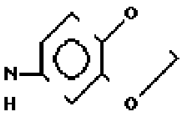
П р и м е р 5. Процесс проводили таким же образом, как и в примере 1, используя вместо N-[3-[3-(пиперидинометил)фенокси]пропил]-4-(фталоиламино)бутиламида N-[3-[3-(диэтиламинометил)фенокси] пропил] -4-(фталоиламино)бутиламид. В результате получали 1-[3-[N-[3-[3-(диэтиламинометил)фенокси] пропил] карбамоил] -пропил] -3-[3,4-метилендиокси)фенил]тиомочевину. Спектроскопические характеристики полученного продукта подтверждают, что он имеет структуру, отвечающую формуле VIII

RU 2056416 C1

RU 2056416 C1

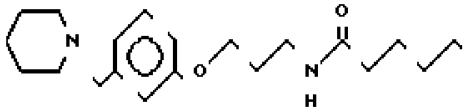


(VIII)

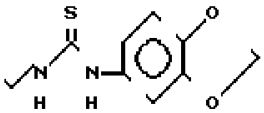


NMR ($CDCl_3$) δ: 1,05 (6H, т, I 7 Гц), 1,6-2,5 (6H, м), 2,54 (4H, кв. I 7 Гц), 3,2-3,8 (6H, м), 3,98 (2H, т, I 6 Гц), 5,96 (2H, с). 6,5-7,5 (8H, м).

П р и м е р 6. Процесс проводили таким же образом, как и в примере 1, используя вместо N-[3-[3-(пиперидинометил)фенокси]пропил]4-(фталоиламино)бутиламида N-[3-[3-)пиперидинометил)фенокси]пропил]-6-фталоиламино)гексиламид. В результате получали 1-[5-[N-[3-[3-(пиперидинометил)фенокси] пропил] карбамоил] -гексил] -3-[(3,4-метилендиокси)фенил]тиомочевину. Спектроскопические характеристики полученного продукта подтверждают, что он имеет структуру, отвечающую формуле IX

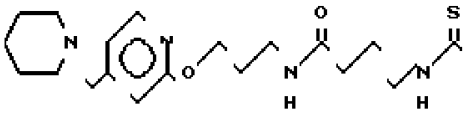


(IX)

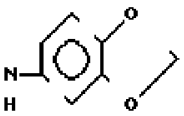


NMR ($CDCl_3$) δ: 1,3-2,7 (22H, м), 3,2-3,8 (6H, м), 4,00 (2H, т, I 6 Гц), 5,96 (2H, с), 6,5-7,5 (8H, м).

П р и м е р 7. Процесс проводили таким же образом, как и в примере 1, используя вместо N-[3-[3-(пиперидинометил)фенокси]пропил]-4-(фталоиламино)бутиламида N-[3-[4-(пиперидинометил)пиридин-2-окси] пропил]-4-(фталоиламино) бутиламид. В результате получали 1-[3-[N-[3-[4-(пиперидинометил)пиридин-2-окси]пропил]-карбамоил] пропил]-3-[(3,4-метилендиокси)фенил)тио-мочевину. Спектроскопические характеристики полученного продукта подтверждают, что он имеет структуру, отвечающую формуле X

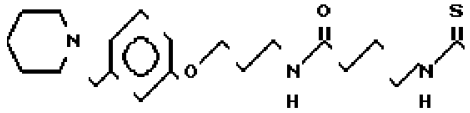


(X)

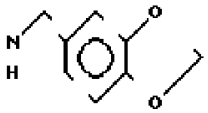


NMR ($CDCl_3$) δ: 1,3-2,7 (14H, м), 3,2-3,8 (6H, м), 4,00 (2H, т. I 6 Гц), 5,96 (2H, с), 6,5-7,0 (8H, м). 8,00 (1H, д; I 5 Гц), 8,37 (1H, шир.с.).

П р и м е р 8. Процесс проводили таким же образом, как и в примере 1, используя вместо (3,4-метилендиокси)фенилизотиоцианат) (3,4-этилендиокси)бензилизотиоцианат. В результате получали 1-[3-[N-[3-[3-(пиперидинометил)фенокси] пропил] карбамоил] пропил] -3-[(3,4-этилендиокси)бензил] тиомочевину. Спектроскопические характеристики полученного продукта подтверждают, что он имеет структуру, отвечающую формуле XI



(XI)



NMR ($CDCl_3$) δ: 1,3-2,6 (16H, м), 3,2-3,8 (6H, м), 4,00 (2H, т. I 6 Гц), 4,80 (2H, д, I 5 Гц), 6,00 (2H, с), 6,5-7,5 (8H, м).

И с п ы т а т е л ь н ы й п р и м е р 1. Ингибирующее действие на язвенную болезнь, индуцируемую стрессом, вызываемым удерживанием под водой.

Самцов крыс SD массой 200-300 г не кормили в течение 24 ч перед оральным введением производного тиомочевины в соответствии с изобретением в количестве 32 мг/кг. Через час животных помещали в стрессовую клетку, которую для индуцирования стресса погружали в ванну с водой при 23°С. Через 7 ч после создания стрессовой ситуации крыс умерщвляли эфиром, иссекали желудок и обрабатывали его формалином. После этого в гландулярном желудке измеряли площадь (мм ^{2}) очага поражения. Результаты испытаний выражали в виде величины поражения, приходящегося на одного животного, которую принимали за индекс язвенной болезни. Полученные результаты приведены в таблице.

Как видно из таблицы, предлагаемые соединения обладают высокой противоязвенной активностью. Данными испытаний было подтверждено, что производные тиомочевины в соответствии с изобретением, не приведенные в таблице, также обладают аналогичной противоязвенной активностью.

Приведенный в таблице процент ингибирования возникновения язвенной болезни (%) рассчитывали по следующей формуле:

$$\left[1 - \frac{\text{язвенный индекс для крыс, которым орально вводилось производное тиомочевины в соответствии с изобретением}}{\text{язвенный индекс для крыс, не получавших производного тиомочевины в соответствии с изобретением}}\right] \times 100$$

процент ингибирования возникновения язвенной болезни

И с п ы т а т е л ь н ы й п р и м е р 2. Ингибирующее действие на язвенную болезнь, вызываемую этанолом.

Самцов крыс CD массой 200-300 г не кормили в течение 24 ч перед оральным введением им производного тиомочевины в соответствии с изобретением в количестве 32 мг/кг. Через час им орально вводили этанол в количестве 0,5 мл/100 г. Через час после введения этанола крыс умерщвляли эфиром, иссекали желудок и обрабатывали его формалином. После этого в гландулярном желудке измеряли площадь (мм ^{2}) очагов

RU 2056416 C1

RU 2056416 C1

поражений. Результаты испытаний выражали в виде величины поражения, приходящейся на одного животного, которую принимали за индекс язвенной болезни. Полученные результаты приведены в таблице.

Как видно из таблицы, соединения в соответствии с изобретением обладают высокой противоязвенной активностью. Данными испытаний было подтверждено, что производные тиомочевины в соответствии с изобретением, не приведенные в таблице, также обладают аналогичной противоязвенной активностью.

Приведенный в таблице процент ингибирования возникновения язвенной болезни рассчитывали по приведенной формуле.

Испытательный пример 3. Противомикробная активность по отношению к Helicobacter pylori.

Противомикробную активность производных тиомочевины в соответствии с изобретением по отношению к Helicobacter pylori (или Campylobacter pylori) оценивали с использованием штамма NCTC 11916 в качестве испытуемого организма Helicobacter. При этом определяли MIC (минимальную ингибирующую концентрацию) производного тиомочевины, при которой тормозился рост Helicobacter pylori.

Helicobacter pylori предварительно инкубировали в питательной среде в чашке Петри в течение 3-5 дней. Питательную среду готовили путем растворения 38 г среды Mueller-Hinton'a (выпускаемой фирмой Difco) в соответствующем количестве дистиллированной воды, стерилизации полученного раствора в автоклаве, добавления к нему 50 мл лошадиного гемолизного раствора (выпускаемого Nippon Seibutu Zaikyou Center и представляющего собой дефибринизированную лошадиную кровь, подвергнутую гемолизу путем лиофилизации) и 2 мл Skirrow, селективной добавки Campylobacter (выпускаемой OXOID), содержащей ванкомицин (5 мг), триметоприм (2,5 мг) и полимиксин B (1250 м.е.), добавления дистиллированной воды в таком количестве, чтобы общий объем равнялся 1 л, и разливания и отверждения приготовленного раствора в чашках, в которых содержались антибиотики для ингибирования роста отличных от Helicobacter pylori микроорганизмов.

Инкубированные в течение 3-5 дней при 37°C в мягких аэробных условиях (концентрация O_2 примерно 5%) микроорганизмы Helicobacter pylori суспендировали в физиологическом солевом растворе в концентрации примерно 10^8 организмов на мл. Примерно 10-20 мкл приготовленной суспензии наносили на питательную среду поперечными штрихами для определения MIC. Среду для определения MIC готовили путем смешения раствора того же состава, что и раствор, использовавшийся для предварительной инкубации, с раствором производного тиомочевины в соответствии с изобретением в ДМСО (диметилсульфоксид; конечная концентрация 2,5% или ниже) при соотношении 9:1 и отверждения смеси в чашке. Раствор ДМСО готовили методом двойного разбавления, с использованием дистиллированной воды. Как и при предварительной инкубации, Helicobacter pylori выращивали в мягких аэробных условиях при 37°C в течение 3-5 дней. После окончания выращивания визуально оценивали рост микроорганизмов на штрихах. За MIC принимали минимальную концентрацию испытуемого производного тиомочевины, при которой не наблюдалось роста. Для сравнения определяли также MIC цеметидина, антагониста гистамина. Полученные результаты приведены в таблице.

Как видно из таблицы, соединения в соответствии с изобретением обладают ярко выраженной противомикробной активностью. Данные испытаний показали, что производные тиомочевины в соответствии с изобретением, не приведенные в таблице, также обладают аналогичной противомикробной активностью.

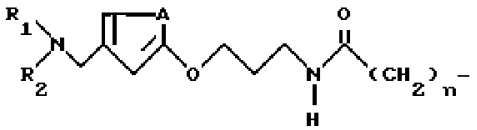
Острая токсичность.

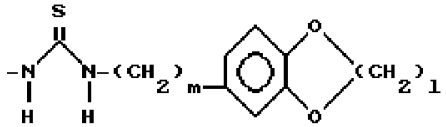
Острую токсичность определяли на самцах мышей ICR 5-недельного возраста путем орального введения испытуемого соединения. LD_{50} всех соединений в соответствии с изобретением была 1000 мг/кг или выше, что свидетельствует о полной безопасности их при эффективных дозах.

Предметом изобретения являются новые производные тиомочевины и содержащие их противомикробный и противоязвенный агенты. Эти соединения обладают высокой противоязвенной активностью, поэтому их можно с успехом использовать в качестве терапевтического агента при лечении язвенной болезни. При этом механизм их действия заключается в том, что они ингибируют желудочную секрецию и, кроме того, могут способствовать предотвращению рецидивов после прекращения приема лекарства благодаря резкому увеличению за их счет защитного желудочного фактора, а также их противомикробной активности по отношению к Helicobacter pylori.

Формула изобретения:

1. Производные тиомочевины общей формулы





где R_1 и R_2 - одинаковые или различные и каждый - низший алкил или R_1 и R_2 вместе образуют группу формулы

$-(CH_2)_x-CHR_3-(CH_2)_y-$,

где R_3 - водород или низший алкил;

x и y - целые числа 0 - 2;

A - группа формулы -CH=CH- или -CH=N-;

l = 1 или 2;

m - целое число 0 - 2;

n - целое число 1 - 5.

2. Производные тиомочевины по п.1, где R_1 и R_2 вместе образуют группу формулы

$-(CH_2)_x-CHR_3-(CH_2)_y-$,

где R_3 - водород или метил;

x и y = 1 или 2;

RU 2056416 C1

RU 2056416 C1

A - группа формулы -CH=CH-;
l = 1 или 2;
m = 0 или 1;
n = 3 или 5.

3. Производное тиомочевины по п.1, где R_1 и R_2 вместе образуют группу формулы
$-(CH_2)_x-CHR_3-(CH_2)_y-$,
где R_3 - водород;
x и y = 2;
A - группа формулы -CH=N-;
l = 1;
m = 0;
n = 3.

4. Производное тиомочевины по п.1, где R_1 и R_2 - этил;
A - группа формулы -CH=CH-;
l = 1;
m = 0;
n = 3.

5. Фармацевтическая композиция, обладающая противомикробной активностью в отношении Helicobacter pylori, содержащая активное начало и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного начала производное тиомочевины общей формулы 1 по п.1 в эффективном количестве.

6. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного начала производное тиомочевины по п.2.

7. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного начала производное тиомочевины по п.3.

8. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного начала производное тиомочевины по п.4.

9. Фармацевтическая композиция, обладающая противоязвенным действием, содержащая активное начало и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного начала производное тиомочевины общей формулы по п.1 в эффективном количестве.

10. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного начала производное тиомочевины по п.2.

11. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что она в качестве активного начала содержит производное тиомочевины по п.3.

12. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что она в качестве активного начала содержит производное тиомочевины по п.4.

13. Способ лечения инфекции, вызванной Helicobacter pylori, путем введения лекарственных веществ, отличающийся тем, что вводят соединение по п.1 в дозе 10 - 2000 мг 1 - 3 раза в день.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что в качестве лекарственного вещества вводят производное тиомочевины по п.2 или его физиологически приемлемую соль.

15. Способ по п.13, отличающийся тем, что в качестве лекарственного вещества вводят производное тиомочевины по п.3.

16. Способ по п.13, отличающийся тем, что в качестве лекарственного вещества вводят производное тиомочевины по п.4.

17. Способ лечения язвенной болезни путем введения лекарственных веществ, отличающийся тем, что в качестве лекарственного средства вводят производное тиомочевины по п.1 в дозе 10 - 2000 мг 1 - 3 раза в день.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что в качестве лекарственного вещества вводят производное тиомочевины по п.2.

19. Способ по п.17, отличающийся тем, что в качестве лекарственного вещества вводят производное тиомочевины по п.3.

20. Способ по п.17, отличающийся тем, что в качестве лекарственного вещества вводят производное тиомочевины по п.4.

RU 2056416 C1

RU 2056416 C1

Пример	Ингибирующее действие на вызываемую стрессом язвенную болезнь (испытательный пример 1)	Ингибирующее действие на язвенную болезнь, вызываемую этанолом (испытательный пример 2)	Противомикробная активность по отношению к Helicobacter pylori (испытательный пример 3)
	Процент ингибирования язвенной болезни, %		MIC, мкг/мл
1	80	67	6,25
2	76	66	6,25
3	68	61	6,25
4	77	71	6,25
5	62	52	12,5
6	65	70	6,25
7	78	63	6,25
8	82	78	6,25
Цеметидин	64	16	≥ 400

RU 2056416 C1

RU 2056416 C1