



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 282 914 A5

5(51) C 07 D 333/20  
A 61 K 1/06

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 320 334 1	(22)	30.09.88	(44)	26.09.90
(31)	4437/87	(32)	02.10.87	(33)	HU

(71) siehe (73)  
 (72) Rátz, Ildikó; Berényi, Edit, Dr.; Benkó, Pál, Dr.; Bózsing, Dániel, Dr.; Magyar, Károly, Dr., HU  
 (73) EGIS Gyógyszergyár, Budapest, HU  
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von (2-Thienyl-Methyl)-Thioharnstoffderivaten

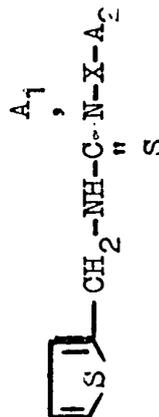
(55) 2-(Thienyl-methyl)-thioharnstoff-Derivate-Herstellung;  
 Futtermittelzusatz; Wirkung, gewichtssteigernd

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  
 (2-Thienyl-Methyl)-Thioharnstoff-Derivaten der allgemeinen  
 Formel I, (worin

A<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1-4</sub> Alkyl oder C<sub>4-8</sub> Cycloalkyl bedeutet;  
 A<sub>2</sub> C<sub>3-10</sub> Alkyl, C<sub>3-10</sub> Alkenyl, C<sub>4-8</sub> Cycloalkyl, Phenyl-C<sub>1-4</sub> alkyl,  
 Phenyl-C<sub>2-4</sub> alkenyl; gegebenenfalls durch eine oder  
 mehrere C<sub>1-4</sub> Alkoxy-, C<sub>1-4</sub> Alkyl- und/oder  
 Hydroxygruppe(n) substituiertes Phenyl; Naphthyl;  
 gegebenenfalls C<sub>1-4</sub> Alkyl substituiertes Pyridyl oder  
 Furfuryl bedeutet;

X eine Valenzbindung oder eine Gruppe -CO- darstellt;  
 mit der Bedingung, daß falls X für eine Valenzbindung  
 steht, A<sub>2</sub> von Phenyl verschieden ist).

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können  
 auf Grund ihrer gewichtszunahmesteigernden und  
 futterbewertungsbessernden Eigenschaften als  
 Futterzusatz verwendet werden. Formel I



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2-(Thienyl-methyl)-thioharnstoff-Derivaten der allgemeinen Formel I



worin

- A<sub>1</sub> Wasserstoff; C<sub>1-4</sub> Alkyl oder C<sub>4-8</sub> Cycloalkyl bedeutet;  
 A<sub>2</sub> C<sub>3-10</sub> Alkyl, C<sub>3-10</sub> Alkenyl, C<sub>4-8</sub> Cycloalkyl, Phenyl-C<sub>1-4</sub>alkyl, Phenyl-C<sub>2-4</sub>alkenyl; gegebenenfalls durch eine oder mehrere C<sub>1-4</sub> Alkoxy-, C<sub>1-4</sub> Alkyl- und/oder Hydroxygruppe(n) substituiertes Phenyl; Naphthyl; gegebenenfalls C<sub>1-4</sub> Alkyl substituiertes Pyridyl oder Furfuryl bedeutet;  
 X eine Valenzbindung oder eine Gruppe -CO- darstellt; mit der Bedingung, daß falls X für eine Valenzbindung steht, A<sub>2</sub> von Phenyl verschieden ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß man  
 a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  
 X eine Valenzbindung ist und A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> die obige Bedeutung haben,  
 a<sub>1</sub>) ein Isothiocyanat der allgemeinen Formel II



mit 2-Thienyl-amin der Formel III



umsetzt; oder

- a<sub>2</sub>) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat der Formel V



mit einem Amin der allgemeinen Formel VI



umsetzt; oder

- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

X eine Gruppe -CO- darstellt und A<sub>1</sub> für Wasserstoff steht;

- b<sub>1</sub>) 2-Thienyl-amin der Formel III mit einem Acyl-isothiocyanat der allgemeinen Formel IV

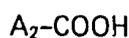


umsetzt; oder

- b<sub>2</sub>) N-(2-Thienyl-methyl)-thioharnstoff der Formel VII



mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII



(VIII)

oder einem reaktionsfähigen Derivat davon umsetzt  
(in welchen Formeln  $A_1$ ,  $A_2$  und X die obige Bedeutung haben).

2. Verfahren nach Anspruch 1 b<sub>1</sub>), **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Acyl-isothiocyanat der allgemeinen Formel IV durch Umsetzung von Ammoniumrhodanid und dem entsprechenden Acylhalogenid herstellt und mit dem 2-Thienyl-amin der Formel III in situ umsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 b<sub>2</sub>), **dadurch gekennzeichnet**, daß man als reaktionsfähiges Derivat der Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII ein Säurehalogenid – vorteilhaft Säurechlorid – verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß N,N-Dicyclohexyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff hergestellt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß  
N-Benzoyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff;  
N-Benzyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff;  
N-(p-Methoxy-benzoyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff;  
N-Cyclohexyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff;  
N-(2,6-Dimethyl-phenyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff;  
N-(3-Phenyl-acryloyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff  
hergestellt wird.
6. Beifuttermittel, Futtermittelkonzentrate und Futtermittel, **gekennzeichnet durch** einen Gehalt einer oder mehreren Verbindung(en) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Wirkstoff, zweckmäßigerweise in Mischung mit einem oder mehr üblichen festen oder flüssigen Trägerstoff(en), Verdünnungsmittel(n) und/oder Hilfsstoff(en).

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer (2-Thienyl-methyl)-thioharnstoff-Derivate und diese Verbindungen enthaltende Beifuttermittel, Futtermittelkonzentrate und Futtermittel, insbesondere mit die Futterverwertung und das Gewicht steigernder Wirkung.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der europäischen Patentschrift Nr. 0207358 sind auf verschiedene Tierarten (Haustiere, Wild, Reptilien, Hobbytiere) gewichtssteigernd wirkende Verbindungen – u. a. 2-Thienyl-methyl-thioharnstoff – beschrieben. Die Patentschrift enthält jedoch keine konkrete Wirkungsangabe auf irgendeine Tierart.  
In den US-Patentschriften Nr. 4267191 und 4313885 werden (2-Furfuryl)-thioharnstoff-Derivate offenbart, welche an Lamm, Schwein und Kücken eine gewichtssteigernde Wirkung ausüben.

#### Ziel der Erfindung

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind den bereits bekannten Derivaten in ihrer gewichtssteigernden Wirksamkeit überlegen. Sie weisen weder antibiotische noch mutagene Wirkungen auf.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer (2-Thienyl-methyl)-thioharnstoff-Derivate mit gegenüber dem Stand der Technik überlegener Beifuttermittelwirkung zur Verfügung zu stellen und diese Verbindungen enthaltende Beifuttermittel, Futtermittelkonzentrate und Futtermittel zu schaffen.

Das Obige wurde überraschenderweise durch die Erfindung erreicht. Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung neuer (2-Thienyl-methyl)-thioharnstoffderivate der allgemeinen Formel I



worin

A<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1-4</sub> Alkyl oder C<sub>4-8</sub> Cycloalkyl bedeutet;

A<sub>2</sub> C<sub>1-10</sub> Alkyl, C<sub>3-10</sub> Alkenyl, C<sub>4-8</sub> Cycloalkyl, Phenyl-C<sub>1-4</sub>alkyl, Phenyl-C<sub>2-4</sub>alkenyl; gegebenenfalls durch eine oder mehrere C<sub>1-4</sub> Alkoxy-, C<sub>1-4</sub> Alkyl- und/oder Hydroxygruppe(n) substituiertes Phenyl; Naphthyl; gegebenenfalls C<sub>1-4</sub> Alkyl substituiertes Pyridyl oder Furfuryl bedeutet;

X eine Valenzbindung oder eine Gruppe -CO- darstellt; mit der Bindung, daß falls X für eine Valenzbindung steht, A<sub>2</sub> von Phenyl verschieden ist.

Unter dem Ausdruck „Alkylgruppe“ sind geradkettige oder verzweigte gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen mit der angegebenen Kohlenstoffatomzahl zu verstehen (z. B. Methyl, Äthyl, tert. Butyl, n-Butyl, n-Decyl usw.). Der Ausdruck „Alkoxygruppe“ betrifft geradkettige oder verzweigte Alkyläthergruppen mit der angegebenen Kohlenstoffatomzahl (z. B. Methoxy, Äthoxy, tert. Butoxy usw.). Der Ausdruck „Alkenylgruppe“ bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte olefinisch ungesättigte aliphatische Gruppen mit der angegebenen Kohlenstoffatomzahl (z. B. Allyl, Methallyl, Butenyl usw.). Unter dem Ausdruck „Phenylalkylgruppe“ sind durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppen mit der angegebenen Kohlenstoffatomzahl zu verstehen (z. B. Benzyl, β-Phenyläthyl, 4-Phenylbutyl usw.). Der Ausdruck „Phenylalkenylgruppe“ betrifft durch eine Phenylgruppe substituierte, wie oben definierten, Alkenylgruppen (z. B. Phenylvinyl, Phenylpropenyl usw.). Vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die folgenden Derivate:

N-Benzoyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff;

N-Benzyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff;

N-(p-Methoxy-benzoyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff;

N-Cyclohexyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff;

N-(2,6-Dimethyl-phenyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff;

N-(β-Phenyl-acryloyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff.

Ein besonders vorteilhafter Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel I ist das N,N-Dicyclohexyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, indem man

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

X eine Valenzbindung ist und A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> die obige Bedeutung haben,

a<sub>1</sub>) ein Isothiocyanat der allgemeinen Formel II



mit 2-Thienyl-amin der Formel III

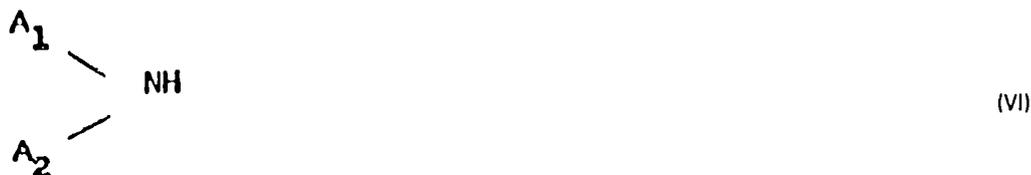


umsetzt; oder

a<sub>2</sub>) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat der Formel V



mit einem Amin der allgemeinen Formel VI



umsetzt; oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

X eine Gruppe -CO- darstellt und A<sub>1</sub> für Wasserstoff steht;

b<sub>1</sub>) 2-Thienyl-amin der Formel III mit einem Acyl-isothiocyanat der allgemeinen Formel IV



umsetzt; oder

b<sub>2</sub>) N-(2-Thienyl-methyl)-thioharnstoff der Formel VII



mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII



oder einem reaktionsfähigen Derivat davon umsetzt

(in welchen Formeln A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> und X die obige Bedeutung haben).

Nach der Verfahrensvariante a<sub>1</sub>) wird ein Isothiocyanat der allgemeinen Formel II mit 2-Thienyl-amin der Formel III umgesetzt. Die Ausgangsstoffe werden vorzugsweise in äquimolarer Menge eingesetzt. Die Reaktion kann vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Als Reaktionsmedium eignen sich inerte Lösungsmittel (z. B. Äthanol, Benzin, Äther, Dichlormethan, Tetrahydrofuran usw.). Man kann besonders vorteilhaft in Benzin oder Äthanol arbeiten. Die Reaktion kann bei einer Temperatur zwischen 0°C und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur verwirklicht werden. Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können aus dem Reaktionsgemisch durch Filtrieren und/oder Eindampfen isoliert werden.

Nach der Verfahrensvariante a<sub>2</sub>) wird ein Amin der allgemeinen Formel VI mit (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat der allgemeinen Formel V umgesetzt. Als Reaktionsmedium können die bei der Verfahrensweise a<sub>1</sub>) aufgezählten Lösungsmittel – vorteilhaft Benzin oder Äthanol – dienen. Die Reaktion kann vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch Filtrieren und/oder Einengen isoliert werden.

Nach der Verfahrensvariante b<sub>1</sub>) wird ein Acyl-isothiocyanat der allgemeinen Formel IV mit (2-Thienyl-methyl)-amin der Formel III umgesetzt. Die Reaktion kann in einem geeigneten inerten Lösungsmittel – vorzugsweise in Aceton – durchgeführt werden. Die Reaktion kann unter Erwärmen, bei einer Temperatur zwischen 40°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches verwirklicht werden; man kann vorzugsweise beim Siedepunkt arbeiten. Die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I kann z. B. so isoliert werden, daß man das Reaktionsgemisch ins Wasser gießt.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform dieser Verfahrensvariante wird das Acyl-isothiocyanat der allgemeinen Formel IV durch Umsetzung von Ammoniumrhodanid und dem entsprechenden Säurehalogenid – insbesondere Säurechlorid – hergestellt und mit dem (2-Thienyl-methyl)-amin der Formel III in-situ umgesetzt.

Nach der Verfahrensvariante (b<sub>2</sub>) wird das (2-Thienyl-methyl)-thioharnstoff der Formel VII mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII oder einem reaktionsfähigen Derivat davon umgesetzt. Als reaktionsfähige Säurederivate kommen in erster Reihe die entsprechenden Säurehalogenide – vorzugsweise Säurechloride – in Betracht. Die Acylierung kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z. B. Acetonitril, Methylenechlorid, aromatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Benzin) durchgeführt werden. Die Reaktion kann unter Erwärmen, zwischen 40°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches verwirklicht werden, man arbeitet zweckmäßig am Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II, III, VI und VIII sind Handelsprodukte. Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II können nach Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie IX, Seiten 867–878 hergestellt werden. Die Herstellung der Acyl-isothiocyanate der allgemeinen Formel IV erfolgt nach der in Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie IX, Seiten 878–879 beschriebenen Methode.

Das (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat der Formel V kann in analoger Weise zum J. Chem. Soc. Perkin I. (1976) Seite 139 hergestellt werden.

Das (2-Thienyl-methyl)-thioharnstoff der Formel VII kann nach der in Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie Band 84, 484–505, Georg Thieme Verlag 1983 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I üben an Nutztieren – besonders an Schwein, Geflügel, Wiederkäuer, insbesondere an Lamm und Kücken – eine wertvolle gewichtssteigernde Wirkung aus, welche mit einer günstigen Futtermittelverwertung verbunden ist.

Die obige Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird anhand der nachstehenden Testversuche nachgewiesen.

### 1) Versuch an Lämmern

Dieser Versuch wird an Bratenlämmern mit einer Fütterungszeit von 40 Tagen durchgeführt. Die Tiere erhalten ein Futter folgender Zusammensetzung:

**Zusammensetzung des Futterpremixes**

Komponente	Menge, Gew.-%
Maisschrott	70,0
Luzernenmehl II. Klasse	24,0
Harnstoff	3,0
Futterkalk	0,5
Monocalciumphosphat	1,0
Kristallines Natriumsulfat	0,5
Futtersalz	0,5
Lammpremix XIX (Phylaxia)	0,5
	<u>100,0</u>

Die Testverbindung wird den standarden Granalien in einer Konzentration von 50 ppm zugemischt. Die Tiere der Kontrollgruppe erhalten ein Futterpremix obiger Zusammensetzung, jedoch ohne Wirkstoff.

Als Lämmer werden ausschließlich abgetrennte ungarische Marino Böcke verwendet. Jede Gruppe besteht aus 12 Lämmern und zu jeder Behandlung werden 3 Gruppen eingesetzt. Während der 40 Tage anhaltenden Versuchsperiode werden die Lämmer einzeln fünfmal abgewogen, und zwar am Anfang der Versuchsperiode und jeden 10. Tag (zum letzten Mal am 40. Tag) immer in dem gleichen Zeitpunkt. Bei den Auswertungen werden die tatsächlichen Gewichte angegeben, wobei keine Abzüge gemacht wurden. Die Menge des verzehrten Futters wird in jeder Dekade und Gruppe bestimmt.

Die Ergebnisse werden in der Tabelle 1 zusammengefaßt, wobei die Gewichtssteigerung und die Futterverwertung als Durchschnitt von drei Versuchen angegeben sind.

**Tabelle 1**

Behandlung		Kontrolle	Beispiel 4	Beispiel 5	Beispiel 3	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 6
Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme	g	254,3	287,9	283,9	279,6	266,7	275,2	276,2
	%	100	113,6	112,0	110,3	105,2	108,2	108,9
Spezifischer Futterverbrauch	kg/kg	3,95	3,57	3,57	3,66	3,79	3,72	3,68
	%	100	90,4	90,4	92,7	95,9	94,9	93,2

Es geht aus den obigen Ergebnissen hervor, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I die Futterverwertung wesentlich verbessern d. h. 1 kg Gewichtszunahme mit einer signifikant geringeren Futtermenge erreicht werden kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I üben keine antibiotische Wirkung aus und sind deshalb von den bei der Anwendung der Antibiotika auftretenden Nachteilen frei.

Ein sehr wesentlicher Vorteil der Verbindungen der allgemeinen Formel II liegt darin, daß diese keine mutagene Wirkung zeigen. Diese Tatsache stellt in der Tierzucht einen bedeutenden Vorteil dar, weil mehrere Vertreter der bekannten gewichtszunahmesteigernden Mittel wegen ihrer mutagenen Wirkung als Futtermittelzusatz nur in begrenzten Mengen oder sogar überhaupt nicht verwendet werden können.

**2) Versuch an Kücken**

Die Versuche werden an Broilerkücken durchgeführt. Die erhaltenen Ergebnisse sind der Tabelle II zu entnehmen.

**Tabelle II**

Alter von 28 Tagen				
Wirkstoff	Dose mg/kg Futter	Lebendes Gewicht g	Abweichung von der Kontrolle	
			g	%
Beispiel 12	50	827	+ 52	106,7
Zink-bacitracin	20	796	+ 31	103,9
Kontrolle	0	775	-	100,0
Alter von 42 Tagen				
Beispiel Nr. 12	50	1545	+ 91	106,3
Zink-bacitracin	20	1510	+ 56	103,9
Kontrolle	0	1454	-	100,0
Alter von 49 Tagen				
Beispiel Nr. 12	50	1979	+154	108,4
Zink-bacitracin	20	1878	+ 53	102,9
Kontrolle	0	1825	-	100,0

Im Alter von 49 Tagen kann auf die Kontrollgruppe bezogen 2,3% Futter erspart werden (auf 1 kg lebendes Gewicht gerechnet). Die erfindungsgemäßen Beifuttermittel können als Präparate vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Beifuttermittel, Futtermittelkonzentrate und Futtermittel können als Träger jede Substanz pflanzlichen oder tierischen Ursprunges, die der Fütterung dient, enthalten. Zweckmäßige Trägersubstanzen sind Weizengrieß, Gerste, Roggen, Hafermehl, Reiskleie, Weizenkleie, Sojamehl, Maiskeimlingsmehl, Knochenmehl, Luzernenmehl, Sojagrieß, Fleischmehl und Fischmehl sowie ihre Gemische. Besonders vorteilhafte Trägersubstanzen sind faserfreie Grünpflanzenfuttermittelkonzentrate mit erhöhtem Eiweißgehalt, zum Beispiel VEPEX®.

Als Hilfsstoffe können die erfindungsgemäßen Beifuttermittel, Futtermittelkonzentrate und Futtermittel vorteilhaft Netzmittel, Antioxydationsmittel, Stärke, Mineralsubstanzen und/oder Sorbinsäure enthalten. Die Netzmittel können zum Beispiel nicht-toxische Öle, vorteilhaft Soja-, Mais- und/oder Mineralöl, sein. Als vorteilhafte Netzmittel haben sich auch die verschiedenen Alkylenglykole erwiesen. Die Stärke kann vorteilhaft Mais-, Weizen- und/oder Kartoffelstärke sein. Die Mineralsubstanzen können zum Beispiel Siliciumdioxid, Calciumcarbonat und/oder Dicalciumphosphat sein.

Der Wirkstoffgehalt der erfindungsgemäßen Präparate kann innerhalb weiter Grenzen variieren. So beträgt der Wirkstoffgehalt der erfindungsgemäßen Beifuttermittel, Futtermittelkonzentrate und Futtermittel im allgemeinen 0,0001 bis 85 Gew.-%. Die erfindungsgemäßen Futtermittelkonzentrate können zweckmäßig etwa 5 bis 85 Gew.-%, vorteilhaft 5 bis 80 Gew.-%, vorzugsweise etwa 10 bis 80 Gew.-%, insbesondere 20 bis 50 Gew.-%, erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Der Gehalt der erfindungsgemäßen gebrauchsfertigen verdünnten Futtermittel am erfindungsgemäßen Wirkstoff kann zweckmäßig etwa 0,0001 bis 0,04 Gew.-%, insbesondere 0,001 bis 0,01 Gew.-%, betragen.

Die erfindungsgemäßen Beifuttermittel und Futtermittelkonzentrate können auch übliche Vitamine, zum Beispiel die Vitamine A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>12</sub>, E und/oder K, und/oder Spurenelemente, zum Beispiel Mangan, Eisen, Zink, Kupfer und/oder Jod, enthalten. Die erfindungsgemäßen Futtermittelkonzentrate können nach ihrer Verdünnung zum Füttern von Tieren verwendet werden; mit den erfindungsgemäßen Futtermitteln können dagegen die Tiere unmittelbar gefüttert werden.

Die erfindungsgemäßen Futtermittel können zur Fütterung von verschiedenen Nutztieren, wie Schweinen, Schafen, Rindern und Geflügel, insbesondere den ersteren, verwendet werden.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

###### N-Benzoyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff

Einer heißen Lösung von 38,08 g (0,5 Mol) Ammoniumrhodanid und 500 ml Aceton werden unter Rühren am Siedepunkt 70,08 g (0,5 Mol) Benzoylchlorid binnen 10 Minuten tropfenweise zugegeben. Weiße Kristalle scheiden aus. Der so erhaltenen Suspension wird eine heiße Lösung von 56,6 g (0,5 Mol) 2-thienyl-amin und 300 ml Aceton tropfenweise zugegeben, wonach das Reaktionsgemisch weitere 20 Minuten lang zum Sieden erhitzt wird. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, in 4 Liter eiskaltes Wasser gegossen, die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden in Form von beigefarbigem Kristallen 103,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 75,1%, F.: 118–119°C. (Methanol).

##### Beispiel 2

###### N-Benzyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff

Einer Emulsion von 73,56 g (0,65 Mol) 2-Thienyl-amin und 500 ml Benzin werden 97,0 g (0,65 Mol) Benzyl-isothiocyanat unter Rühren tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt, dann filtriert und mit Benzin gewaschen. Es werden 153,75 g der im Titel genannten Verbindungen erhalten, Ausbeute 89,6%, F.: 108–109°C (aus Methanol).

##### Beispiel 3

###### N-(p-Methoxy-benzoyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff

38,08 g (0,5 Mol) Ammoniumrhodanid, 85,3 g (0,5 Mol) Anisoylchlorid und 56,6 g (0,5 Mol) 2-Thienyl-amin werden in analoger Weise zum Beispiel 1 umgesetzt. Es werden 118,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 77,3%, F.: 124–125°C (aus einer 3:1 Mischung von Methanol und Benzol).

##### Beispiel 4

###### N-Cyclohexyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff

82,46 g (0,7 Mol) 2-Thienyl-amin und 98,86 g (0,7 Mol) Cyclohexyl-isothiocyanat werden in analoger Weise zum Beispiel 2 umgesetzt. Es werden 171,6 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 96,4%, F.: 112–113°C (aus Methanol).

##### Beispiel 5

###### N-(2,6-Dimethyl-phenyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff

Eine Lösung von 15,5 g (0,1 Mol) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat in 200 ml Benzin wird bei Raumtemperatur unter Rühren einer Lösung von 12,1 g (0,1 Mol) 2,6-Dimethyl-anilin und 100 ml Benzin tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden lang gerührt, die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Benzin gewaschen. Es werden 22,55 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 81,7%, F.: 147–148°C.

**Beispiel 6****N-( $\beta$ -Phenyl-akryloyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

76,1 g (1 Mol) Ammoniumrhodanid, 166,6 g (1 Mol) Zimtsäurechlorid und 113,2 g (1 Mol) 2-Thienyl-amin werden in Analogie zum Beispiel 1 umgesetzt. Es werden 210 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 69,5%, F.: 181–182°C (aus Methylcellosolv).

**Beispiel 7****N-(1-Naphthyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

2,26 g (0,02 Mol) 2-Thienyl-amin und 3,7 g (0,02 Mol) 1-Naphthyl-isothiocyanat werden in Analogie zum Beispiel 2 umgesetzt. Es werden 5,85 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 98%, F.: 147–148°C (aus Äthanol).

**Beispiel 8****N-( $\beta$ -Phenyläthyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

15,5 g (0,1 Mol) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat und 12,1 g (0,1 Mol) Phenyläthylamin werden in Analogie zum Beispiel 5 umgesetzt. Es werden 22,4 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 81%, F.: 88–89°C (aus Äthanol).

**Beispiel 9****N-Pivaloyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

38 g (0,5 Mol) Ammoniumrhodanid, 60,3 g (0,5 Mol) Pivaloylchlorid und 58,5 g (0,5 Mol) 2-Thienyl-amin werden in Analogie zum Beispiel 1 umgesetzt. Es werden 91,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 71,3%, F.: 90–91°C (aus Äthanol).

**Beispiel 10****N-(2-Pyridyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

Einer Suspension vom 27,0 g (0,29 Mol) 2-Amino-pyridin und 300 ml Benzin werden 45 g (0,29 Mol) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 5 Stunden lang gerührt, wobei der anfangs ölige Niederschlag sich kristallisiert. Am nächsten Tag wird das Produkt filtriert. Es werden 66,74 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 92,3%, F.: 115°C (aus Äthanol).

**Beispiel 11****N-(4-Methyl-2-pyridyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

10,8 g (0,1 Mol) 2-Amino-4-methyl-pyridin und 15,5 g (0,1 Mol) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat werden in Analogie zum Beispiel 10 umgesetzt. Es werden 17,1 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 65,2%, F.: 139–140°C.

**Beispiel 12****N,N-Dicyclohexyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

18,13 g (0,1 Mol) Dicyclohexylamin und 15,5 g (0,1 Mol) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat werden in Analogie zum Beispiel 10 umgesetzt. Es werden 25,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 75,8%, F.: 119–120°C.

**Beispiel 13****N-Allyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

17,1 g (0,3 Mol) Allylamin und 46,5 g (0,3 Mol) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat werden in Analogie zum Beispiel 10 umgesetzt. Es werden 47,1 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 73,8%, F.: 88°C (aus Benzol).

**Beispiel 14****N-(3-Hydroxy-phenyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

Einer Lösung von 7,76 g (0,05 Mol) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat und 50 ml Tetrahydrofuran werden 5,46 g (0,05 Mol) m-Amino-phenol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 5 Stunden lang gerührt. Die ausgeschiedenen beigefarbig-pulverartigen Kristalle werden filtriert. Es werden 8,83 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 66,9%, F.: 175–176°C.

**Beispiel 15****N-Benzoyl-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

Einer Suspension von 1,7 g (0,01 Mol) (2-Thienyl-methyl)-thioharnstoff und 30 ml Benzol werden 1,4 g (0,01 Mol) Benzoylchlorid tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden lang unter Rühren unter Rückfluß erhitzt, danach geklärt und eingeeengt. Das zurückgebliebene Öl wird mit 3 ml kaltem Isopropanol behandelt. Es werden 1,57 g des im Titel genannten kristallinen Produktes erhalten. Ausbeute 57,7%, F.: 118°C.

**Beispiel 16****N-(n-Butyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

Einer Lösung von 1,82 g (0,035 Mol) n-Butylamin und 50 ml Äthanol werden 3,88 g (0,025 Mol) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat tropfenweise zugegeben. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt während der Zugabe von 25°C auf 40°C. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert. Es werden 4,4 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 77,1%, F.: 55–56°C (aus einer Mischung von Methanol und Wasser).

**Beispiel 17****N-(n-Decyl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

3,88 g (0,025 Mol) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat und 3,93 g (0,025 Mol) n-Decylamin werden in Analogie zum Beispiel 16 umgesetzt. Es werden 7,25 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 92,8%, F.: 77–78°C (aus Äthanol).

**Beispiel 18****N-(2-Furfuryl)-N'-(2-thienyl-methyl)-thioharnstoff**

9,72 g (0,1 Mol) Furfurylamin und 15,5 g (0,1 Mol) (2-Thienyl-methyl)-isothiocyanat werden in Analogie zum Beispiel 16 umgesetzt. Es werden 17,46 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 69,2%, F.: 89°C.

**Beispiel 19**

Es wurde für Ferkel eine Vormischung (Premix) der folgenden Zusammensetzung bereitet:

Bestandteile	Menge
Vitamin A	3 000 000 IE
Vitamin D <sub>3</sub>	600 000 IE
Vitamin E	4 000 IE
Vitamin K <sub>3</sub>	400 mg
Vitamin B <sub>1</sub>	600 mg
Vitamin B <sub>2</sub>	800 mg
Vitamin B <sub>3</sub>	2 000 mg
Vitamin B <sub>6</sub>	800 mg
Vitamin B <sub>12</sub>	10 mg
Nicotinsäure (Niacin)	4 000 mg
Cholinchlorid	60 000 mg
Verbindung nach Beispiel 12	10 000 mg
Butylhydroxytoluol (Antioxydationsmittel)	30 000 mg
Aromastoffe	8 000 mg
Natriumsaccharat	30 000 mg
Spurenelemente	
Mangan	8 000 mg
Eisen	30 000 mg
Zink	20 000 mg
Kupfer	6 000 mg
Jod	100 mg
2mal gemahlene Kleie zum Auffüllen auf	1 000 mg

Diese Vitamin- und Spurenelementenvormischung wurde dem Basisfuttermittel in einer Menge von 0,5 kg je 100 kg zugemischt.

**Beispiel 20**

Es wurde für Frischlinge eine Vormischung (Premix) der folgenden Zusammensetzung bereitet:

Bestandteile	Menge
Vitamin A	1 200 000 IE
Vitamin D <sub>3</sub>	300 000 IE
Vitamin E	2 000 IE
Vitamin B <sub>2</sub>	600 mg
Vitamin B <sub>3</sub>	2 000 mg
Vitamin B <sub>12</sub>	5 mg
Nicotinsäure (Niacin)	3 000 mg
Cholinchlorid	40 000 mg
Verbindung nach Beispiel 12	10 000 mg
Butylhydroxytoluol (Antioxydationsmittel)	30 000 mg
Spurenelemente	
Mangan	6 000 mg
Eisen	10 000 mg
Zink	15 000 mg
Kupfer	30 000 mg
Jod	100 mg
2mal gemahlene Kleie zum Auffüllen auf	1 000 mg

Diese Vitamin- und Spurenelementenvormischung wurde dem Basisfuttermittel in einer Menge von 0,5 kg je 100 kg zugesetzt.

**Beispiel 21**

0,5 kg der nach dem Beispiel 19 bereiteten Vormischung wurde 100,0 kg eines Grundfuttermittels der folgenden Zusammensetzung zugemischt:

Bestandteile	Menge
Mais	37,6 kg
Gerste	25,4 kg
Weizen	6,0 kg
Hafer	5,0 kg
Soja	13,0 kg
Fischmehl	6,0 kg
Kleie	2,4 kg
Fattpulver	1,5 kg
Mineralvormischung (Mineralienpremix)*	1,0 kg
Futterkalk	1,0 kg
Natriumchlorid	0,5 kg
Biolysin	0,1 kg
Vormischung des Beispiels 19	0,5 kg
Gesamtgewicht:	100,0 kg

\* Die Zusammensetzung der Mineralvormischung war wie folgt:

Bestandteile	Menge
Dicalciumphosphat	55,0 Gew.-%
Monocalciumphosphat	40,0 Gew.-%
Calciumcarbonat	5,0 Gew.-%

Der Wirkstoffgehalt des so erhaltenen Ferkelfuttermittels betrug 0,005 Gew.-%.

**Beispiel 22**

0,5 kg der nach dem Beispiel 20 bereiteten Vormischung wurde einem Grundfuttermittel der folgenden Zusammensetzung zugemischt:

Bestandteile	Menge
Mais	25,0 kg
Weizen	34,0 kg
Extrahierte Soja	18,0 kg
Milchpulver	9,9 kg
Fischmehl	4,0 kg
Futterhefe	2,0 kg
Fattpulver	3,4 kg
Mineralvormischung nach Beispiel 20	1,8 kg
Futterkalk	1,0 kg
Natriumchlorid von Futterqualität	0,4 kg
Vormischung des Beispiels 20	0,5 kg
Gesamtgewicht:	100,0 kg

Der Wirkstoffgehalt des so erhaltenen Frischlingfuttermittels betrug 0,005 Gew.-%.

**Beispiel 23**

Es wurden 400 kg vorgemahlene Sojamehl in einen Mischer eingewogen und unter Rühren 3,1 kg Sojaöl zugesetzt und das Rühren wurde so lange fortgesetzt, bis das Mahlgut vom Öl überzogen war. Danach wurden 9,1 kg Produkt des Beispiels 4 zugesetzt und das Rühren wurde bis zum Ende des Homogenisierens fortgesetzt. Schließlich wurde das Gemisch nach Zugabe von 9,0 kg Sojaöl erneut homogenisiert.

**Beispiel 24**

Es wurde zu 40 kg Maismehl unter Rühren 0,5 kg Produkt des Beispiels 2 zugegeben und dabei wurden fortlaufend 3,0 kg Propylenglykol in das System zerstäubt. Danach wurden dem Gemisch 1,4 kg Dicalciumphosphat zugesetzt und es wurde homogenisiert.

**Beispiel 25**

Es wurde zu 40 kg Maismehl unter Rühren 0,5 kg Produkt des Beispiels 12 zugegeben und dabei wurden fortlaufend 3,0 kg Propylenglykol in das System zerstäubt. Danach wurden dem Gemisch 1,4 kg Dicalciumphosphat zugesetzt und es wurde homogenisiert.

**Beispiel 26**

Es wurden 10 kg Luzernenmehl und 15 kg eines Grünfutterkonzentrates (VEPEX®) 1 1/2 Stunden lang gerührt, dann wurde mit dem Zerstäuben von 1 kg Maisöl mit gleichmäßiger Geschwindigkeit begonnen und dessen Zufuhr während der ganzen Zeit der Zugabe der folgenden weiteren Bestandteile fortgesetzt: Produkt des Beispiels 12, 10 kg Maisstärke, 2,5 kg Produkt des Beispiels 12, 0,3 kg Siliciumdioxid, 0,6 kg Ascorbinsäure, 9 kg Maisstärke und 2,5 kg Produkt des Beispiels 12. Danach wurde das Gemisch noch 5 Minuten lang gerührt.

**Beispiel 27**

Es wurde wie im Beispiel 23 beschrieben vorgegangen, jedoch mit dem Unterschied, daß als Netzmittel Butylenglykol statt des Sojaöles verwendet wurde.

**Beispiel 28**

- A) Es wurden 3,5 kg Kartoffelstärke mit 2,9 kg Produkt des Beispiels 12 vermischt. In das Gemisch wurde 0,05 kg Mineralöl zerstäubt, dann wurden 0,2 kg Sorbinsäure, 0,4 kg Siliciumdioxid und 0,1 kg Calciumpropionat zugesetzt und das Gemisch wurde noch 2 Minuten gerührt.
- B) Es wurden 4,2 kg Fischmehl und 22 kg Roggenkleie vermischt und auf dieses Gemisch 0,6 kg Mineralöl zerstäubt. Dann wurden unter Rühren 4 kg des wie im Abschnitt A) beschrieben bereiteten Gemisches, 10 kg Maismehl, 4 kg des wie im Abschnitt A) beschrieben bereiteten Gemisches und 9 kg Maismehl zugesetzt und schließlich wurde darauf 0,6 kg Mineralöl zerstäubt.

**Beispiel 29**

Es wurden 100 kg Weizenkleie, 10 kg Produkt des Beispiels 4, 2,5 kg Calciumcarbonat, 0,15 kg  $\alpha$ -Tocopherol und 0,4 kg Calciumpropionat mit 4 kg Propylenglykol homogenisiert.

**Beispiel 30**

Es wurden 10 kg Sojamehl, 0,6 kg Produkt des Beispiels 12 und 2,5 kg Butylenglykol homogenisiert.

**Beispiel 31**

Es wurden 50 kg Sojamehl, 6 kg Produkt des Beispiels 12, 0,5 kg Siliciumdioxid, 1,5 kg Sojaöl und 0,2 kg Calciumpropionat homogenisiert.