



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

258481

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 16 05 86
(21) PV 3569-86.V
(32) (31)(33) Právo přednosti od 17 05 85
(P 35 17 706.3) a od 16 08 85
(P 35 29 247.4) Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 15 01 88
(45) Vydáno 14 04 89

(51) Int. Cl.⁴
A 23 K 1/22
A 23 K 1/16

(72) Autor vynálezu

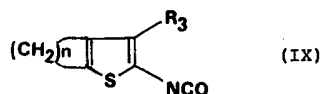
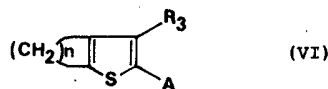
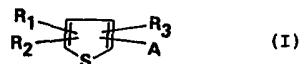
(73) Majitel patentu

HALLENBACH WERNER dr., LANGENFELD, LINDEL HANS dr., LEVERKUSEN,
BERSCHAUER FRIEDRICH dr., SCHEER MARTIN dr., DE JONG ANNO dr.,
WUPPERTAL (NSR)

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (NSR)

(54) Prostředek ke zvýšení užitečnosti zvířat a způsob výroby účinných látek

Prostředek ke zvýšení užitečnosti zvířat, zejména ve formě přísady do krmiv pro zvířata, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu thienylmočovinu obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu $-NH-CO-NHR^6$, ve kterém R^6 znamená H, C_1-C_6 -alkyl, C_3-C_6 -cykloalkyl, popřípadě atomem halogenu, methoxy-skupinou, methylem, trifluormethylem nebo NO_2 substituovaný fenyl, naftyl, 3-kvanthien-2-yl nebo 2-methyl-4-methoxykarbonylthien-5-yl, R^1 znamená H, C_1-C_5 -alkyl, fenyl nebo acetyl, R^2 znamená H, C_1-C_5 -alkyl, fenyl nebo acetyl nebo R^1 a R^2 znamenají společně na thiofenový kruh nakondenzovaný cyklopentanový, cyklohexanový, cykloheptanový nebo cyklooktanový kruh, cyklohexanonový kruh, který je popřípadě substituován methylovými skupinami, nebo benzenový kruh, R^3 znamená skupinu CN, $CONHR^9$, $COOR^7$ nebo COR^{10} , kde R^7 znamená H, C_1-C_4 -alkyl nebo fenyl, R^9 = H nebo CH_3 a R^{10} = CH_3 nebo fenyl. Dále popisuje způsob výroby thienylmočoviny obecného vzorce VI reakcí thienylisokyanátů obecného vzorce IX s aminy vzorce H_2N-R^6 .

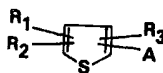


Vynález se týká prostředku ke zvýšení užitečnosti zvířat, zejména ve formě přísad do krmiv pro zvířata, který obsahuje jako účinnou složku deriváty thienylmočoviny. Dále se vynález týká způsobu výroby thienylmočoviny, které se používají jako účinné látky.

Thienylmočoviny jsou již známými sloučeninami. Používají se jako herbicidy a jako regulátory růstu rostlin (srov. DE-OS 2 040 579, 2 122 636, 2 627 935, 3 305 866 a EP-OS 4 931).

Dosud však nebylo nic známo o jejich použití jako prostředků ke zvýšení užitečnosti zvířat.

1. Bylo zjištěno, že thienylmočoviny obecného vzorce I



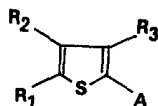
(I),

ve kterém

- A znamená skupinu -NH-CO-NHR^6
příčemž
 R^6 znamená atom vodíku,
alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,
fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu,
methoxyskupinou, methylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou nebo
nitroskupinou,
naftylovou skupinu,
3-kyanthien-2-ylovou skupinu nebo
2-methyl-4-methoxykarbonylthien-5-ylovou skupinu;
- R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu
nebo acetylovou skupinu,
- R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu
nebo acetylovou skupinu, nebo
- R^1 a R^2 znamenají společně na thiofenový kruh nakondenzovaný cyklopentanový, cyklohexa-
nový, cykloheptanový nebo cyklooktanový kruh, cyklohexanonový kruh, který je
popřípadě substituován methylovými skupinami, nebo benzenový kruh;
- R^3 znamená skupinu CN, skupinu CONHR^9 , skupinu COOR^7 nebo skupinu COR^{10} ,
příčemž
 R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou
skupinu,
 R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a
 R^{10} znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

mají vynikající účinek při stimulaci růstu zvířat. Thienylmočoviny shora uvedeného obecné-
ho vzorce I jsou částečně známými sloučeninami.

Thienylmočoviny obecného vzorce II



(II),

ve kterém

A znamená skupinu obecného vzorce -NH-CO-NHR^6 ,
přičemž

R^6 znamená atom vodíku,

alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, methoxy-
skupinou, methylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nitrosku-
pinou,

naftyllovou skupinu,

3-kyanthien-2-yllovou skupinu nebo

2-methyl-4-methoxykarbonylthien-5-yllovou skupinu;

R^1 znamená atom vodíku, acetylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu
nebo acetylovou skupinu, nebo

R^1 a R^2 znamenají společně na thiofenový kruh nakondenzovaný cyklopentanový, cyklohexa-
nový, cykloheptanový nebo cyklooktanový kruh, cyklohexanonový kruh, který je
popřípadě substituován methylovými skupinami, nebo benzenový kruh,

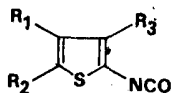
R^3 znamená skupinu CN, skupinu CONHR^9 , skupinu COOR^7 nebo skupinu COR^{10} ,
přičemž

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou
skupinu,

R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^{10} znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

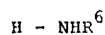
se mohou vyrábět například reakcí thienylisokyanátů obecného vzorce III



(III),

ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedené významy,
s aminy obecného vzorce IV

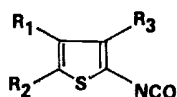


(IV),

ve kterém

R^6 má shora uvedený význam.

2. Byly nalezeny nové thienylisokyanáty obecného vzorce III



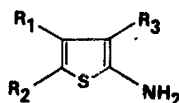
(III),

ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo acetylovou skupinu,
- R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo acetylovou skupinu, nebo
- R^1 a R^2 znamenají společně na thiofenový kruh nakondenzovaný cyklopentanový, cyklohexanový, cykloheptanový, nebo cyklooktanový kruh, cyklohexanonový kruh, který je popřípadě substituován methylovými skupinami, nebo benzenový kruh,
- R^3 znamená skupinu COOR^7 , skupinu CONHR^9 nebo skupinu COR^{10} ,
příčemž
 R^7 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,
 R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a
 R^{10} znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

s výjimkou 3-methoxykarbonylthien-2-ylisokyanátu.

3. Nové thienylisokyanáty obecného vzorce III definované shora v odstavci 2), lze připravit tím, že se na thienylaminy obecného vzorce V

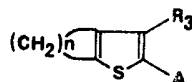


(V),

ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají významy uvedené shora v odst. 2), působí fosgenem.

4. Dále byly nalezeny nové thienylmočoviny obecného vzorce VI



(VI),

ve kterém

n znamená číslo 3, 4, 5 nebo 6,

A znamená skupinu obecného vzorce $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}^6$
kde

R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována halogenem, methoxyskupinou, methylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nitroskupinou, dále znamená naftýlovou skupinu, 3-kyan-thien-2-ylovou skupinu nebo 2-methyl-4-methoxykarbonyl-thien-5-ylovou skupinu, a

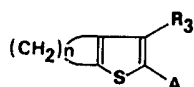
R^3 znamená v případě, že n znamená číslo 3, 5 nebo 6, skupiny CN , $COOR^7$, $CONHR^9$ nebo COR^{10} , a v případě, že n znamená číslo 4, pak znamená skupinu $COOCH_3$, skupinu $CONHR^9$ nebo skupinu COR^{10} , přičemž

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^{10} znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu.

5. Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby thienylmočovin obecného vzorce VI



(VI),

ve kterém

n znamená číslo 3, 4, 5 nebo 6,

A znamená skupinu obecného vzorce $-NH-CO-NHR^6$ kde

R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována halogenem, methoxyskupinou, methylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nitroskupinou, dále znamená naftýlovou skupinu, 3-kyan-thien-2-ylovou skupinu nebo 2-methyl-4-methoxykarbonyl-thien-5-ylovou skupinu, a

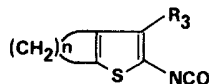
R^3 znamená v případě, že n znamená číslo 3, 5 nebo 6, skupiny CN , $COOR^7$, $CONHR^9$ nebo COR^{10} , a v případě, že n znamená číslo 4, pak znamená skupinu $COOCH_3$, skupinu $CONHR^9$ nebo skupinu COR^{10} , přičemž

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^{10} znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

který spočívá v tom, že se nechají reagovat thienylisokyanáty obecného vzorce IX

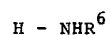


(IX)

ve kterém

n a R^3 mají shora uvedený význam,

s aminy obecného vzorce IV



(IV),

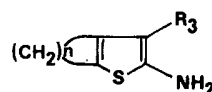
v němž

R^6 má shora uvedený význam.

Tento postup bude v další části označován také jako postup b).

Sloučeniny obecného vzorce VI se mohou kromě postupem podle vynálezu připravovat dále také dalšími postupy.

Tak lze a) nechat reagovat thienylaminy obecného vzorce VII

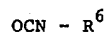


(VII),

ve kterém

n a R^3 mají shora uvedený význam,

s isokyanáty obecného vzorce VIII



(VIII),

ve kterém

R^6 má shora uvedený význam.

Tento postup bude v další části označován také jako postup a).

Zcela překvapující je skutečnost, že thienylmočoviny obecného vzorce I mají schopnost zvyšovat užitečnost zvířat a mohou se tudíž používat jako účinné složky prostředku ke zvýšení užitečnosti zvířat. Ze stavu techniky nebylo známo nic o tomto novém použití částečně známých thienylmočoviny obecného vzorce I.

Předmětem předloženého vynálezu je tudíž prostředek ke zvýšení užitečnosti zvířat, který se vyznačuje tím, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu thienylmočovinu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

A znamená skupinu $-NH-CO-NHR^6$,
příčemž

R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, methoxyskupinou, methylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nitroskupinou, dále znamená naftyllovou skupinu, 3-kyan-thien-2-yllovou skupinu nebo 2-methyl-4-methoxykarbonylthien-5-yllovou skupinu,

R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo acetylovou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo acetylovou skupinu, nebo

R^1 a R^2 znamenají společně na thiofenový kruh nakondenzovaný cyklopentanový, cyklohexanový, cykloheptanový nebo cyklooktanový kruh, cyklohexanonový kruh, který je popřípadě substituován methylovými skupinami, nebo benzenový kruh,

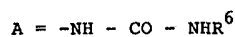
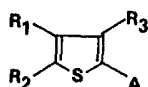
R^3 znamená skupinu CN , skupinu $CONHR^9$, skupinu $COOR^7$ nebo skupinu COR^{10} , přičemž

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

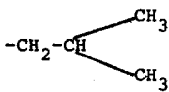
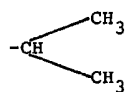
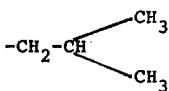
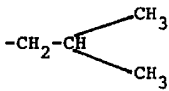
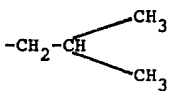
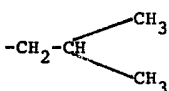
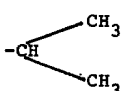
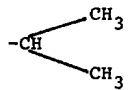
R^{10} znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu.

Jako výhodné sloučeniny obecného vzorce I lze uvést následující thienylmočoviny:

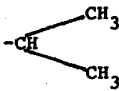
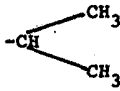
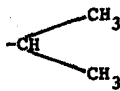
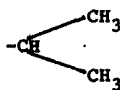
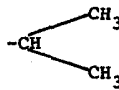
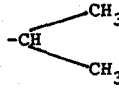


R^1	R^2	R^3	R^6
H		3-CO ₂ Et	-CH ₃
H		3-CO ₂ Et	
H		3-CO ₂ Et	
H		3-CO ₂ Et	
H		3-CO ₂ Et	sek.butyl
H		3-CO ₂ Et	-CH ₃

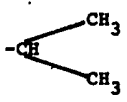
pokračování tabulky

R ¹	R ²	R ³	R ⁶
H		3-CO ₂	
H		3-CO ₂ Et	
H		3-CO ₂ Et	
H		3-CO ₂ Et	sek.butyl
H		3-CO ₂ Et	terc.butyl
H		3-CO ₂ Et	terc.butyl
-CH ₃	-Et	3-CO ₂ Et	
-CH ₃	-Et	3-CO ₂ Et	
	-{CH ₂ } ₃	CONH ₂	CH ₃
	-{CH ₂ } ₃	CONH ₂	1-propyl
	-{CH ₂ } ₃	CONH ₂	n-butyl
	-{CH ₂ } ₃	CONH ₂	cyklohexyl

pokračování tabulky

R^1	R^2	R^3	R^6
	$-(CH_2)_3$	$CONH_2$	fenyl
	$-(CH_2)_3$	$CONH_2$	4-chlorfenyl
H	$-CH_3$	3-CO ₂ Et	
H	$-CH_3$	3-CO ₂ Et	$-CH_3$
H	$-CH_3$	3-CO ₂ Et	
H	$-CH_3$	3-CO ₂ Et	
	H		$-CH_3$
	H		
	H		
H	Et	3-CO ₂ Et	$-CH_3$
H	-Et	3-CO ₂ Et	

pokračování tabulky

R^1	R^2	R^3	R^6
H	-Et	3-CO ₂ Et	
H	-Et	3-CO ₂ Et	
H	-Et	3-CO ₂ Et	terc.butyl
CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	CH ₃
CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	i-propyl
CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	i-butyl
CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	cyklopentyl
CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	cyklohexyl
CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	fenyl
CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	4-methoxyfenyl
H	fenyl	3-COOC ₂ H ₅	cyklopropyl

Thienylmočoviny obecného vzorce I jsou částečně známými sloučeninami. Dají se připravovat analogicky podle známých postupů (srov. DE-OS 2 122 636 a 2 627 935).

Thienylderiváty obecného vzorce II, v němž A představuje močovinový zbytek v poloze 2 thienylového kruhu, se dají zvláště výhodně vyrábět tím, že se nechá reagovat thienyl-2-iso-kyanát obecného vzorce III s aminy obecného vzorce IV (srov. postup 2 shora).

Použije-li se jako výchozích látek 2-isokyanato-3-kyan-4,5-tetramethylenthiofenu a methylaminu, pak se dá průběh této reakce znázornit následujícím reakčním schématem:



Jako azosloučeniny obecného vzorce III se výhodně používají takové, ve kterých substituenty (R^1 , R^2 a R^3 mají výhodné významy uvedené u sloučenin obecného vzorce I. Sloučeniny obecného vzorce III jsou nové. Tyto sloučeniny se připravují postupem uvedeným shora ad 4), který bude dále ještě blíže objasněn.

Jednotlivě lze vedle sloučenin uvedených v příkladech jmenovat následující sloučeniny vzorce III.

- 2-isokyanato-3-kyanthiofen,
- 2-isokyanato-3-ethoxykarbonyl-5-isobutylthiofen,
- 2-isokyanato-3-kyan-4,5-trimethylthiofen,
- 2-isokyanato-3-methoxykarbonyl-4,5-trimethylthiofen,
- 2-isokyanato-3-ethoxykarbonyl-4,5-trimethylthiofen,
- 2-isokyanato-3-terc.butoxykarbonyl-4,5-trimethylthiofen,
- 2-isokyanato-3-kyan-4,5-pentamethylthiofen,
- 2-isokyanato-3-methoxykarbonyl-4,5-pentamethylthiofen,
- 2-isokyanato-3-ethoxykarbonyl-4,5-pentamethylthiofen,
- 2-isokyanato-3-terc.butoxykarbonyl-4,5-pentamethylthiofen,
- 2-isokyanato-3-ethoxykarbonyl-5-fenylthiofen,
- 2-isokyanato-3-ethoxykarbonyl-4-methyl-5-fenylthiofen.

Jako sloučeniny obecného vzorce IV se výhodně používají takové, ve kterých substituent R^6 má význam, který byl jako výhodný uveden pro odpovídající substituenty u sloučenin obecného vzorce I. Sloučeniny obecného vzorce IV jsou známými sloučeninami organické chemie.

Jednotlivě lze jmenovat následující sloučeniny IV:

amoniak, methylamin, ethylamin, n-propylamin, isopropylamin, n-butylamin, isobutylamin, sek.butylamin, terc.butylamin, cyklopentylamin, cyklohexylamin, anilin, 2-chloranilin, 3-chloranilin, 4-chloranilin, 2-nitroanilin, 3-nitroanilin, 4-nitroanilin, 2-methylanilin, 3-methylanilin, 4-methylanilin, 2-methoxyanilin, 3-methoxyanilin, 4-methoxyanilin, 2-trifluormethylanilin, 3-trifluormethylanilin a 4-trifluormethylanilin.

Za účelem získání thienylmočovin obecného vzorce II se thienylisokyanáty obecného vzorce III a aminy obecného vzorce IV uvádějí v reakci v přibližně ekvimolárním množství. Nadbytek jedné nebo druhé složky nepřináší žádné podstatné výhody.

Reakce se může provádět za použití ředidel nebo se může provádět bez ředidel. Jako ředidla lze uvést:

Všechna organická inertní rozpouštědla. K těm náleží zejména alifatické a aromatické, popřípadě halogenované uhlovodíky, jako pentan, hexan, heptan, cyklohexan, petrolether, benzin, ligroin, benzen, toluen, methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen a o-dichlorbenzen, dále ethery, jako diethylether a dibutylether, glykoldimethylether a diglykoldimethylether, tetrahydrofuran a dioxan, dále ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisopropylketon a methylisobutylketon, dále pak estery, jako methylester octové kyseliny a ethylester octové kyseliny, dále nitrily, jako například acetonitril a propionitril, benzo-

nitril, dinitril glutarové kyseliny, kromě toho také amidy, jako například dimethylformamid, dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, jakož i dimethylsulfoxid, tetramethylsulfon a hexamethyltriamid fosforečné kyseliny.

K urychlení průběhu reakce se mohou přidávat katalyzátory. Jako katalyzátory jsou vhodné například terciární aminy, jako pyridin, 4-dimethylaminopyridin, triethylamin, triethylen-diamin, trimethylentetrahydropyridin; dále cínaté a ciničité sloučeniny, jako oktoát cínatý nebo chlorid ciničitý. Terciární aminy, jako například pyridin, uváděné zde jako urychlovače reakce, se mohou používat také jako rozpouštědla.

Reakční teploty se mohou pohybovat v širokém rozmezí teplot. Obecně se pracuje při teplotách mezi 0 °C a 120 °C, výhodně při teplotách mezi 20 °C, výhodně při teplotách mezi 20 °C a 70 °C.

Obvykle se pracuje za atmosférického tlaku, může však být účelné, jako například při použití nízkovroucích aminů, pracovat v uzavřených nádobách za tlaku.

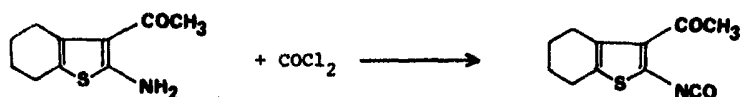
Při provádění postupu podle vynálezu se výchozí látky používají obecně ve stechiometrických poměrech, příznivější však je, jestliže se použije malý nadbytek aminu. Katalyzátory se používají účelně v množství od 0,01 do 0,1 mol na 1 mol reakčních složek, použitelné je však i větší množství, například terciárních aminů.

Reakční produkty se izolují tím, že se produkty přímo vyloučené z odpovídajících rozpouštědel, odfiltrují nebo tím, že se rozpouštědlo oddestiluje.

Jak již bylo uvedeno, jsou thienylisokyanáty obecného vzorce III novými sloučeninami. Výhodnými sloučeninami vzorce III jsou sloučeniny, které byly jednotlivě uvedeny u postupu 2.

Thienylisokyanáty obecného vzorce III se připravují reakcí odpovídajících thienylaminů obecného vzorce V s fosgenem.

Použije-li se jako výchozích látek 2-amino-3-acetyl-4,5-tetramethylenthiofenu a fosgenu, pak lze průběh reakce znázornit následujícím reakčním schématem:



Jako ethienylaminy obecného vzorce V se používají výhodně takové, ve kterých substituenty R^1 až R^3 mají významy, které byly u sloučenin obecného vzorce I uvedeny jako výhodné.

Sloučeniny obecného vzorce V jsou známe nebo se dají připravovat analogicky podle známých postupů (srov. K. Gewald a další, Chem. Ber. 98 (1965), str. 3 571), Chem. Ber. 99 (1966), str. 94, EP-OS 4 931).

Jednotlivě lze jmenovat následující sloučeniny obecného vzorce V:

- 2-amino-3-kyan-4,5-trimethylenthiofen,
- 2-amino-3-methoxykarbonyl-4,5-trimethylenthiofen,
- 2-amino-3-terc.butoxykarbonyl-4,5-trimethylenthiofen,
- 2-amino-3-ethoxykarbonyl-4,5-trimethylenthiofen,
- 2-amino-3-kyan-4,5-tetramethylenthiofen,
- 2-amino-3-methoxykarbonyl-4,4-tetramethylenthiofen,
- 2-amino-3-ethoxykarbonyl-4,5-tetramethylenthiofen,
- 2-amino-3-terc.butyloxykarbonyl-4,5-tetramethylenthiofen,

2-amino-3-kyan-4,5-pentamethylthiofen,
 2-amino-3-methoxykarbonyl-4,5-pentamethylthiofen,
 2-amino-3-ethoxykarbonyl-4,5-pentamethylthiofen,
 2-amino-3-terc.butoxykarbonyl-4,5-pentamethylthiofen,
 2-amino-3-ethoxykarbonyl-4-methyl-5-fenylthiofen,
 2-amino-3-ethoxykarbonyl-4-methyl-5-ethylthiofen,
 2-amino-3-ethoxykarbonyl-5-n-butylthiofen,
 2-amino-3-ethoxykarbonyl-5-isobutylthiofen,
 2-amino-3-ethoxykarbonyl-4-ethyl-5-methylthiofen,
 2-amino-3-ethoxykarbonyl-5-fenylthiofen,
 2-amino-3-ethoxykarbonyl-5-ethylthiofen,
 2-amino-3-ethoxykarbonyl-5-isopropylthiofen.

Reakce aminů obecného vzorce V s fosgenem se může provádět bez ředidel, nebo za použití ředidel.

Jako ředidla lze uvést:

inertní organická rozpouštědla, zejména alifatické a aromatické, popřípadě halogenované uhlovodíky, jako pentan, hexan, heptan, cyklohexan, petrolether, benzin, ligroin, benzen, toluen, methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen, o-dichlorbenzen.

Reakce se provádí při teplotách -20 až $+180$ °C, výhodně při teplotách -10 až $+100$ °C. Pracovat se může při atmosférickém tlaku nebo při zvýšeném tlaku.

Výchozí látky se používají v ekvimolárním množství, výhodně se však používá nadbytku fosgenu a to v množství 2 až 3 ml fosgenu na 1 mol aminu vzorce V.

Reakce se provádí v přítomnosti nebo za nepřítomnosti činidla, které váže kyselinu. Jako činidla vázající kyselinu jsou výhodná například terc.aminy, jako pyridin a dimethylanilin.

Aminy vzorce V se přidávají k roztoku fosgenu a popřípadě se reakce nechá probíhat za dalšího zavádění fosgenu. Reakce se může provádět také bez rozpouštědla.

Jak již bylo uvedeno, jsou thienylmočoviny vzorce VI novými sloučeninami.

Použije-li se při výrobě thienylmočoviny jako výchozích látek 2-methylamino-3-methoxykarbonyl-4,5-trimethylthiofenu a fenylisokyanátu, pak lze průběh reakce znázornit následujícím reakčním schématem:



Thienylaminy obecného vzorce VII, které se používají jako výchozí látky, jsou známe nebo se dají vyrábět analogickými postupy (srov. K. Gewald, Chem. Ber. 98 (1965), str. 3 571, Chem. Ber. 99 (1966), str. 94, EP-OS 4 931, G. Coppola a další, J. Heterocycl. Chem. 1982, str. 717).

Výhodně se používají thienylaminy obecného vzorce VII, ve kterém substituent R^3 má významy, které byly u sloučenin obecného vzorce I uvedeny jako výhodné.

Jednotlivě lze v této souvislosti jmenovat sloučeniny vzorce VII, které byly uvedeny shora.

Isokyanáty, které se používají jako výchozí látky, jsou známými sloučeninami. Jako příklady těchto sloučenin lze uvést:

methylišokyanát, ethylišokyanát, n-propylišokyanát, isopropylišokyanát, n-butylišokyanát, isobutylišokyanát, terc.butylišokyanát a fenylisokyanát, 3-chlorfenylisokyanát, 4-chlorfenylisokyanát, 2,6-dichlorfenylisokyanát.

Reakce mezi ethienylaminy a isokyanáty podle vynálezu se provádí výhodně v přítomnosti ředidla. Jako ředidla jsou vhodná všechna inertní organická rozpouštědla. K těm náleží zejména alifatické a aromatické, popřípadě halogenované uhlovodíky, jako pentan, hexan, heptan, cyklohexan, petrolether, benzin, ligroin, benzen, toluen, methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen a o-dichlorbenzen, dále ethery, jako diethylether a dibutylether, glykoldimethylether a diglykoldimethylether, tetrahydrofuran a dioxan, dále ketony, jako aceton, methylethylketon, methylišopropylketon a methylišobutylketon, dále také estery, jako methylester octové kyseliny a ethylester octové kyseliny, dále nitrily, jako například acetonitril a propionitril, benzonitril, dinitril glutarové kyseliny, dále také amidy, jako například dimethylformamid, dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, jakož i dimethylsulfoxid, tetramethylsulfon a hexamethyltriamid fosforečné kyseliny.

K urychlení průběhu reakce se mohou přidávat katalyzátory. Jako katalyzátory jsou vhodné například terciární aminy, jako pyridin, 4-dimethylaminopyridin, triethylamin, triethylen-diamin, trimethylen-tetrahydropyrimidin; dále cínaté sloučeniny a ciničité sloučeniny, jako oktoát cínatý nebo chlorid ciničitý. Terciární aminy uváděné jako urychlovače reakce, jako například pyridin, se mohou používat také jako rozpouštědla.

Reakční teploty se mohou měnit v širokém teplotním rozsahu. Obecně se pracuje při teplotách mezi 0 °C a 120 °C, výhodně mezi 20 °C a 70 °C.

Obvykle se pracuje za atmosférického tlaku, může být však účelné, například při použití nízkovroucích isokyanátů, pracovat v uzavřených nádobách za tlaku.

Při provádění postupu podle vynálezu se výchozí látky používají obecně ve stechiometrických poměrech, příznivější však je, že použije-li se nepatrný nadbytek isokyanátu. Katalyzátory se používají výhodně v množství od 0,01 do 0,1 mol na 1 mol reakčních složek, výhodně se však používají i větší množství, například terciárních aminů.

Reakční produkty se izolují tím, že se produkty přímo vyloučené z odpovídajících rozpouštědel, odfiltrují nebo tím, že se rozpouštědlo oddestiluje.

Účinné látky se používají jako stimulatory růstu zvířat k podpoře a urychlení růstu, produkce mléka a produkce vlny, jakož i k lepšímu zhodnocování krmiva, ke zlepšení jakosti masa a posunu poměru masa a tuku ve prospěch masa. Účinné látky se používají u užitkových zvířat, chovných zvířat, okrasných zvířat a zvířat, která se chovají jakožto "koníček".

K užitkovým a chovným zvířatům počítáme savce, jako například hovězí dobytek, prasata, koně, ovce, kozy, králíky, zajíce, divoká zvířata, srstnatá zvířata, jako norky, činčily, drůbež, jako slepice, krocany, husy, kachny, holuby, ryby, jako například kapry, pstruhy, lososy, úhoře, líny, štiky, a plazy, jako například hady a krokodýly.

K okrasným zvířatům a zvířatům pěstovaným jako "koníček" počítáme savce, jako psy a kočky, ptáky, jako papoušky, kanárky, ryby, jako okrasné a akvarijní rybky, například zlaté rybky.

Účinné látky se používají nezávisle na pohlaví zvířat v průběhu všech růstových fází jakož i fází výkrmu zvířat. Výhodně se účinné látky používají po dobu intenzivní růstové fáze a po dobu intenzivního výkrmu. Intenzivní růstová fáze a fáze intenzivního výkrmu trvá vždy podle druhu zvířete od jednoho měsíce až do 10 let.

Množství účinných látek, která se podávají zvířatům k dosažení požadovaného efektu, se může vzhledem k příznivým vlastnostem účinných látek dalekosáhle měnit. Toto množství se pohybuje od asi 0,001 do 50 mg/kg, zejména od 0,01 do 5 mg/kg tělesné hmotnosti na 1 den. Příslušné množství účinné látky jakož i příslušná doba aplikace závisí zejména na druhu, stáří, pohlaví, zdravotním stavu a způsobu chování a krmení zvířat a každý odborník je může snadno zjistit.

Účinné látky se podávají zvířatům pomocí obvyklých metod. Způsob podávání závisí zejména na druhu, chování a na zdravotním stavu zvířat.

Účinné látky se mohou podávat jednorázově. Účinné látky se však mohou podávat také po dobu celé nebo jen po dobu části růstové fáze nepřetržitě nebo čas od času. Při nepřetržitém podávání se aplikace může provádět jednou nebo několikrát denně v pravidelných nebo nepravidelných intervalech.

Aplikace se provádí orálně nebo parenterálně v přípravcích, které jsou pro tyto účely vhodné, nebo v čisté formě. Přípravky vhodnými pro orální aplikaci jsou prášky, tablety, granule, suspenze, jakož i krmiva, premixy pro krmiva jakož i přípravky k aplikaci prostřednictvím pitné vody.

Přípravky určené pro orální aplikaci obsahují účinnou látku v koncentracích od 0,01 ppm do 100 %, výhodně od 0,01 ppm do 1 %.

Přípravky vhodnými pro parenterální aplikaci jsou injekce ve formě roztoků, emulzí a suspenzí, jakož i implantáty.

Účinné látky mohou být v těchto přípravcích přítomny samotné nebo ve směsi s dalšími účinnými látkami, minerálními solemi, stopovými prvky, vitamíny, bílkovinami, barvivy, tuky nebo chuťovými přísadami.

Koncentrace účinných látek v krmivu činí obvykle asi 0,01 až 500 ppm, výhodně 0,1 až 50 ppm.

Účinné látky se mohou ke krmivu přidávat jako takové nebo ve formě premixů nebo krmných koncentrátů.

Příklad složení krmiva pro pěstování kuřat, které obsahuje účinnou látku podle vynálezu:

200 g pšenice, 340 g kukuřice, 361 g sojového šrotu, 60 g hovězího loje, 15 g dikalcium-fosfátu, 10 g uhličitanu vápenatého, 4 g jodované kuchyňské soli, 7,5 g směsi vitamínů a minerálních látek a 2,5 g premixu účinných látek skýtá po pečlivém promísení 1 kg krmiva.

V 1 kg krmné směsi je obsaženo:

600 m.j. vitaminu A, 100 m.j. vitaminu D₃, 10 mg vitaminu E, 1 mg vitaminu K₃, 3 mg riboflavinu, 2 mg pyridoxinu, 20 mg vitaminu B₁₂, 5 mg pantothenátu vápenatého, 30 mg nikotinové kyseliny, 200 mg cholinchloridu, 200 mg MnSO₄ · H₂O, 140 mg ZnSO₄ · 7 H₂O, 100 mg FeSO₄ · 7 H₂O a 20 mg CuSO₄ · 5 H₂O.

2,5 g premixu účinné látky obsahuje například 10 mg účinné látky, 1 g DL-methioninu a zbytek sojovou moučku.

Příklad složení krmiva pro pěstování prasat, které obsahuje účinnou látku podle vynálezu:

630 g šrotu z krmného obilí (sestavajícího z 200 g kukuřice, 150 g ječného šrotu, 150 g ovesného šrotu a 130 g pšeničného šrotu), 80 g rybí moučky, 60 g sojového šrotu, 60 g moučky z tapioky, 38 g pivních kvasnic, 50 g směsi vitaminů a minerálních látek, která je určena pro prasata, 30 g moučky z lněných pokrutin, 30 g krmného kukuřičného mazu, 10 g sojového oleje, 10 g melasy z cukrové třtiny a 2 g premixu s obsahem účinných látek (složení například stejného jako v případě krmiva pro zvířata), skýtá po pečlivém promísení 1 kg krmiva.

Uvedené krmné směsi jsou určeny výhodně pro pěstování kuřat popřípadě prasat, popřípadě ke krmení na žír, avšak mohou se ve stejném nebo podobném složení používat také při pěstování popřípadě při výkrmu na žír jiných zvířat.

P ř í k l a d A

Test na krmení (krysa)

Samičí exempláře laboratorních krys o hmotnosti 90 až 110 g typu SPF Wistar (chov Hagemann) se krmí podle libosti standardním krmivem pro krysy, ke kterému se přidá požadované množství účinné látky. Každý pokus se provádí s krmivem shodné šarže, takže rozdíly ve složení krmiva nemohou ovlivňovat srovnatelnost výsledků.

Vodu dostávají krysy podle libosti.

Vždy 12 krys tvoří jednu pokusnou skupinu a krmí se krmivem, ke kterému bylo přidáno požadované množství účinné látky. Kontrolní skupina dostává krmivo bez přídavku účinné látky. Průměrná tělesná hmotnost jakož i rozptyl v tělesných hmotnostech krys je v každé pokusné skupině stejný, takže je zajištěna srovnatelnost pokusných skupin navzájem.

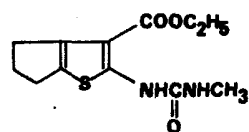
Během 13denního pokusu se zjišťuje hmotnostní přírůstek a spotřeba krmiva.

Při tomto testu zjištěné výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

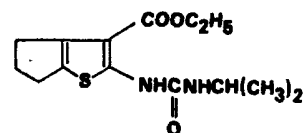
T a b u l k a

Test na krmení (krysa)

Účinná látka (v dávce 25 ppm)	Hmotnostní přírůstek
kontrola (bez účinné látky)	100



111



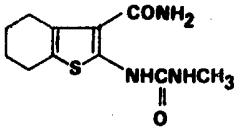
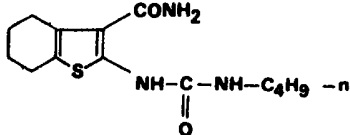
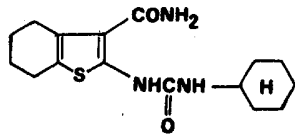
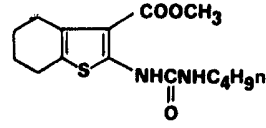
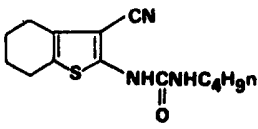
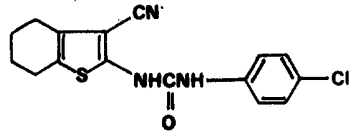
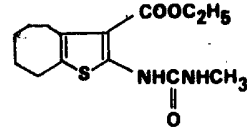
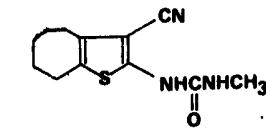
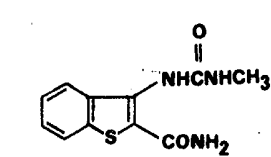
112

pokračování tabulky

Test na krmení (krysa)

Účinná látka (v dávce 25 ppm)

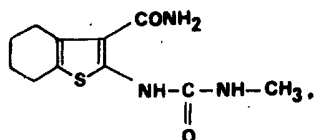
Hmotnostní přírůstek

	114 (10 ppm)
	112
	111
	113
	113
	113
	118
	115
	114

Příklady ilustrující způsob výroby účinných látek:

P ř í k l a d 1

Výroba sloučeniny vzorce



4,5 g (0,023 mol) amidu 2-aminotetrahydrobenzothiofen-3-karboxylové kyseliny (který byl připraven podle K. Gewalda, Chem. Ber. 99, 94 (1966)) a 1,4 g (0,024 mol beta-methylisokyanátu se zahřívá ve 100 ml absolutního chloroformu 24 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se chloroformová fáze třikrát promyje vždy 50 ml vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Vzniklý surový produkt se překrystaluje z ethanolu.

Výtěžek: 5,5 g (95 % teorie).

Teplota tání: 202 °C (rozklad)

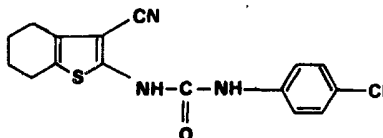
Elementární analýza:

vypočteno C 52,2 %, H 6,0 %, N 16,6 %;

nalezeno C 52,2 %, H 5,9 %, N 16,6 %.

P ř í k l a d 2

Výroba sloučeniny vzorce



5,3 g (0,03 mol) 2-amino-3-kyantetrahydrobenzothiofenu (vyrobeného podle K. Gewalda, Chem. Ber. 99, 94 (1966)) a 5,1 g (0,033 mol) 4-chlorfenylisokyanátu se míchá ve 100 ml absolutního pyridinu 10 hodin při teplotě 70 °C. Vyloučený surový produkt se odfiltruje, promyje se zředěnou chlorovodíkovou kyselinou a vodou a překrystaluje se z ethanolu.

Výtěžek: 7,1 g (72 % teorie).

Teplota tání: vyšší než 250 °C.

Elementární analýza:

vypočteno C 57,9 %, H 4,3 %, N 12,7 %, Cl 10,7 %;

nalezeno C 58,0 %, H 4,2 %, N 12,7 %, Cl 10,7 %.

P ř í k l a d 3

Výroba N-isopropyl-N'-(2-(3-kyan-4-terc.butylthienyl)močoviny

K roztoku 2,1 g (35,6 mmol) isopropylaminu v 50 ml absolutního toluenu se přikapou 4 g (19,4 mmol) 2-isokyanato-4-terc.butyl-3-kyanthiofenu, které jsou rozpuštěny v 50 ml absolutního toluenu. Reakční směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti. Za účelem zpracování se získaný reakční roztok vmíchá do 1 litru 2,5N roztoku chlorovodíkové kyseliny, organická fáze se oddělí a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Zbytek, který se získá po odpaření toluenu ve vakuu se překrystaluje ze směsi toluenu a petroletheru.

Výtěžek: 1,88 g (36,5 % teorie).

Teplota tání: 183 až 184 °C.

P ř í k l a d 4

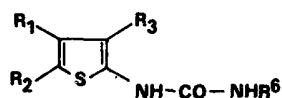
Výroba N-isopropyl-N'-(2-methoxykarbonylthien-3-yl)močoviny

K roztoku 2,2 g (37 mmol) isopropylaminu v 50 ml absolutního toluenu se pozvolna při teplotě 0 °C přikape roztok 6,4 g (35 mmol) 2-methoxykarbonyl-3-isokyanatothiofenu (Esso Research and Engineering Company, BE 767244-Q) v 50 ml absolutního toluenu. Produkt se vyloučí ve formě bílé pevné látky. Reakční směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se zfiltruje a produkt se vysuší ve vakuu.

Výtěžek: 6,8 g (80,3 % teorie).

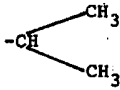
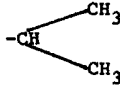
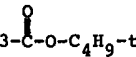
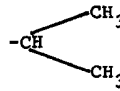
Teplota tání: 119 °C.

Podle postupů popsaných v příkladech 1 až 4 byly připraveny následující sloučeniny:

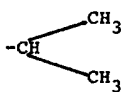
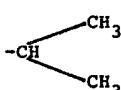
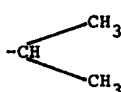
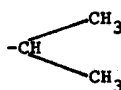


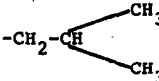
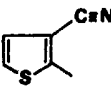
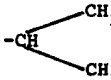
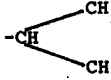
Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
5	H	H	3-CO ₂ Et		158
6	H	H	3-CO ₂ Et	-CH ₃	128
7	H	H	3-CO ₂ Et		136
8	H	H	3-CO ₂ Et		126
9	-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-CH ₃	128 (rozklad)
10	-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-n-butyl	78
11	-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et		135

pokračování tabulky

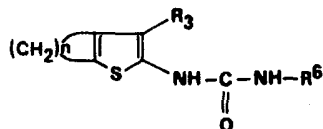
Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
12	-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et		156
13	H	H	3-CO ₂ Et		98
14		H	3-CO ₂ Et	-CH ₃	131
15		H	3-CO ₂ Et		112-4
16		H	3-CO ₂ Et		142
17	H		3-CO ₂ Et	-CH ₃	145
18	H		3-CO ₂ Et	n-butyl	122,5
19	-CH ₃	-CH ₃		-CH ₃	159
20	H			-CH ₃	>250
21	H				>250
22	H				>250

pokračování tabulky

Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
23	H		3-CO ₂ Et		155
24	terc.butyl	H	3-C≡N	H	229
25	H	isopropyl	3-CO ₂ Et		91
26	terc.butyl	H	3-C≡N		212,5
27	H		3-CO ₂ Et	H	126,5
28	-C ₂ H ₅	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-CH ₃	121-2
29	H	isopropyl	3-CO ₂ Et		98-99
30	H	H	2-CO ₂ Me		133
31	H	H	2-CO ₂ Me	H	221
32	H	H	2-CO ₂ Me	-CH ₃	139
33	H		3-CO ₂ Et		139-141
34	-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		154
35	-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		132-3
36	-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		139-140
37	-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et	n-butyl	72
38	-CH ₃			-CH ₃	222
39	-CH ₃				215

Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
40	-CH ₃				221
41	-CH ₃			-n-butyl	217
42	-CH ₃				>250
43	H	H	2-CO ₂ Me		135
44	H	H	3-C≡N		225
45	H	H	2-CO ₂ Me	n-butyl	72
46	-CH ₃		3-CO ₂ Et	-CH ₃	135
48	-CH ₃		3-CO ₂ Et		113
49	-CH ₃		3-CO ₂ Et		125
47	-CH ₃		3-CO ₂ Et	n-butyl	119
50	-{CH ₂ }- ₄		3-COOH		174

Dále se analogicky podle postupů popsaných v příkladech 1 až 4 připraví sloučeniny následujícího obecného vzorce

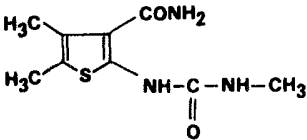
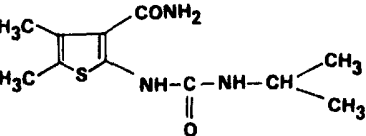
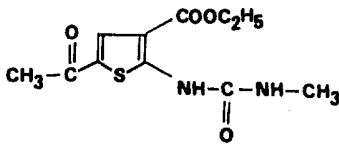
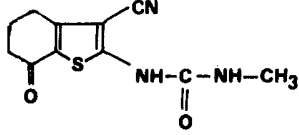
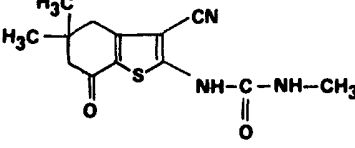
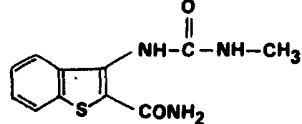


Příklad číslo	n	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
51	3	COOC ₂ H ₅	CH ₃	165
52	3	COOC ₂ H ₅	isopropyl	145
53	3	COOC ₂ H ₅	3-chlorfenyl	165
54	3	CN	-CH ₃	205
55	3	CN	4-chlorfenyl	>270
56	4	COOCH ₃	CH ₃	167
57	4	COOCH ₃	i-propyl	165
58	4	COOCH ₃	n-butyl	130
59	4	COOCH ₃	fenyl	176
60	4	COOC ₄ H ₉ t	CH ₃	150
61	4	COCH ₃	CH ₃	193
62	4	COC ₆ H ₅	fenyl	112
64	4	CONH ₂	i-propyl	115
65	4	CONH ₂	n-butyl	173
66	4	CONH ₂	cyklohexyl	185
67	4	CONH ₂	fenyl	200
68	4	CONH ₂	3-chlorfenyl	204
69	4	CONH ₂	4-chlorfenyl	221
70	4	CONHCH ₃	CH ₃	177
71	4	CN	CH ₃	209
72	4	CN	i-propyl	217
73	4	CN	n-butyl	>260
74	4	CN	cyklohexyl	225
75	4	CN	fenyl	235
77	4	CN	2,6-dichlorfenyl	>250

pokračování tabulky

Příklad číslo	n	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
78	5	COOC ₂ H ₅	CH ₃	148
79	5	COOC ₂ H ₅	i-propyl	113
80	5	COOC ₂ H ₅	3-chlorfenyl	98
81	5	CN	CH ₃	227
82	5	CN	4-chlorfenyl	>250
83	5	CONH ₂	CH ₃	>230

Analogicky se dále připraví následující sloučeniny:

Příklad číslo	Vzorec	Teplota tání (°C)
84		216
85		>270
86		193
87		>250
88		180 (rozklad)
89		198

pokračování abulky

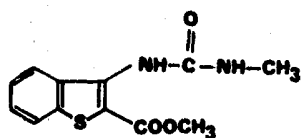
Příklad

číslo

Vzorec

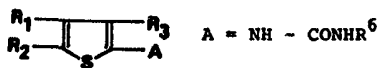
Teplota tání (°C)

90



>250

Dále byly připraveny sloučeniny následujícího obecného vzorce:

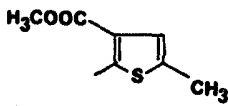


Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
91	H	i-propyl	CO ₂ Et	terc.butyl	113-114
92	H	i-propyl	CO ₂ Et	fenyl	121
93	H	i-propyl	CO ₂ Et	2-butyl	122
94	H	ethyl	CO ₂ Et	i-propyl	104
95	H	ethyl	CO ₂ Et	2-butyl	109
96	H	ethyl	CO ₂ Et	fenyl	91
97	H	i-propyl	CO ₂ Et	CH ₃	84-86
98	isopropyl	H	CONH ₂	i-propyl	>250
99	H	ethyl	CO ₂ Et	p-tolyl	97
100	H	ethyl	CO ₂ Et	t-butyl	146
101	ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-Cl-fenyl	164
102	ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	m-Cl-fenyl	166
103	ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -fenyl	154
104	ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-tolyl	182
105	ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-CF ₃ -fenyl	177
106	ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	t-butyl	169

pokračování tabulky

Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
107	ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	o-tolyl	131
108	ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -fenyl	117
109	ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	2-butyl	139
110	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	o-Cl-fenyl	97
111	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	m-Cl-fenyl	81
112	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	p-Cl-fenyl	103
113	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -fenyl	86
114	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	p-tolyl	89
115	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	p-CF ₃ -fenyl	97
116	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	isopropyl	82
117	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	cyklohexyl	olej
118	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	terc.butyl	152
119	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	fenyl	108
120	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	o-tolyl	106
121	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -fenyl	olej
122	CH ₃	ethyl	CO ₂ Et	2-butyl	olej
123	H	CH ₃	CO ₂ Et	o-Cl-fenyl	141
124	H	CH ₃	CO ₂ Et	m-Cl-fenyl	155
125	H	CH ₃	CO ₂ Et	p-Cl-fenyl	166
126	H	CH ₃	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -fenyl	151
127	H	CH ₃	CO ₂ Et	p-tolyl	153
128	H	CH ₃	CO ₂ Et	m-CF ₃ -fenyl	156
129	H	CH ₃	CO ₂ Et	isopropyl	112
130	H	CH ₃	CO ₂ Et	cyklohexyl	122
131	H	CH ₃	CO ₂ Et	terc.butyl	140
132	H	CH ₃	CO ₂ Et	fenyl	132

pokračování tabulky

Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
133	H	CH ₃	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -fenyl	112
134	H	CH ₃	CO ₂ Et	o-tolyl	155
135	H	CH ₃	CO ₂ Et	2-butyl	118
136	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃		202
137	H	n-pentyl	CO ₂ Et	CH ₃	81
138	H	ethyl	CO ₂ Et	cyklohexyl	101
139	H	ethyl	CO ₂ Et	o-Cl-fenyl	108
140	H	ethyl	CO ₂ Et	m-CF ₃ -fenyl	85
141	H	ethyl	CO ₂ Et	o-tolyl	147
142	H	ethyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -fenyl	106
143	H	ethyl	CO ₂ Et	m-Cl-fenyl	103
144	H	ethyl	CO ₂ Et	p-Cl-fenyl	108
145	H	CH ₃	CO ₂ Et	CH ₃	98
146	ethyl	CH ₃	CO ₂ -isopropyl	terc.butyl	183
147	ethyl	CH ₃	CO ₂ -isopropyl	isobutyl	122
148	ethyl	CH ₃	CO ₂ -isopropyl	isopropyl	175
149	ethyl	CH ₃	CO ₂ -isopropyl	CH ₃	130
150	H	H	CO ₂ Et	o-Cl-fenyl	137
151	H	H	CO ₂ Et	p-Cl-fenyl	171
152	H	H	CO ₂ Et	m-CF ₃ -fenyl	147
153	H	H	CO ₂ Et	3,5-Cl ₂ -fenyl	189
154	H	H	CO ₂ Et	3,4-Cl ₂ -fenyl	219
155	H	H	CO ₂ Et	p-tolyl	145
156	H	H	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -fenyl	148
157	H	H	CO ₂ Et	p-NO ₂ -fenyl	240

pokračování tabulky

Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
158	H	H	CO ₂ Et	n-butyl	79
159	H	H	CO ₂ Et	terc.butyl	176
160	H	H	CO ₂ Et	p-F-fenyl	165
161	H	H	CO ₂ Et	cyklohexyl	137
163	H	H	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -fenyl	114
164	H	isopropyl	CO ₂ Et	o-Cl-fenyl	112
165	H	isopropyl	CO ₂ Et	m-Cl-fenyl	88
166	H	isopropyl	CO ₂ Et	p-Cl-fenyl	135
167	H	isopropyl	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -fenyl	106
168	H	isopropyl	CO ₂ Et	p-tolyl	108
169	H	isopropyl	CO ₂ Et	m-CF ₃ -fenyl	122
170	H	isopropyl	CO ₂ Et	o-tolyl	144
171	H	isopropyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -fenyl	111
172	isopropyl	H	CONH ₂	CH ₃	195
173	isopropyl	H	CONH ₂	fenyl	> 250
174	isopropyl	H	CONH ₂	cyklohexyl	208
175	H	H	CO ₂ Et	2,4-dimethyl- fenyl	176
176	H	H	CO ₂ Et	o-tolyl	142
177	H	H	CO ₂ Et	3,5-dimethoxy- fenyl	157
178	H	H	CO ₂ Et	3,4-dimethyl- fenyl	151
180	H	H	CO ₂ Et	m-tolyl	137
181	H	H	CO ₂ Et	2,6-dimethyl- fenyl	109
182	H	H	CO ₂ Et	2-OCH ₃ -4-CH ₃ - -fenyl	132
183	H	H	CO ₂ Et	m-OCH ₃ -fenyl	143

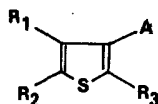
pokračování tabulky

Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
184	H	H	CO ₂ Et	2,5-dimethoxy- fenyl	117
185	H	H	CO ₂ Et	2,3-dimethyl- fenyl	176
186	H	H	CO ₂ Et	3,5-dimethyl- fenyl	177
187	H	H	CO ₂ Et	3,4-dimethoxy- fenyl	165
188	H	CH ₃	COOH	isopropyl	181
189	H	CH ₃	COOH	o-tolyl	232
190	H	ethyl	CO ₂ Et	CH ₃	112
191	CH ₃	H	CO ₂ Et	isopropyl	121
192	CH ₃	H	CO ₂ Et	sek.butyl	92
193	CH ₃	H	CO ₂ Et	2-butyl	87
194	CH ₃	H	CO ₂ Et	terc.butyl	137
195	CH ₃	H	CO ₂ Et	cyklopentyl	113
196	CH ₃	H	CO ₂ Et	cyklohexyl	163
197	CH ₃	H	CO ₂ Et	fenyl	147
198	CH ₃	H	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -fenyl	108
199	CH ₃	H	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -fenyl	94
200	H	n-pentyl	CO ₂ Et	isopropyl	olej
201	H	n-pentyl	CO ₂ Et	sek.butyl	olej
202	H	n-pentyl	CO ₂ Et	2-butyl	olej
203	H	n-pentyl	CO ₂ Et	terc.butyl	101
204	H	n-pentyl	CO ₂ Et	cyklohexyl	73
205	H	n-pentyl	CO ₂ Et	fenyl	olej
206	H	n-pentyl	CO ₂ Et	cykloepntyl	74
207	H	n-pentyl	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -fenyl	97

pokračování tabulky

Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
208	H	n-pentyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -fenyl	olej
210	H	n-pentyl	CO ₂ Et	o-tolyl	80
211	H	n-pentyl	CO ₂ Et	m-tolyl	65
212	H	n-pentyl	CO ₂ Et	p-tolyl	93
213	H	n-pentyl	CO ₂ Et	2,3-dimethyl- fenyl	99
214	H	n-pentyl	CO ₂ Et	2-isopropylfenyl	73
215	H	n-pentyl	CO ₂ Et	2,4,5-trimethyl- fenyl	98

Dále byly připraveny sloučeniny následujícího obecného vzorce:

A = NHCONHR⁶

Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Teplota tání (°C)
216	CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	160
217	CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	isopropyl	166
218	CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	n-butyl	120

Výroba výchozích látek

P ř í k l a d Ia

2-isokyanato-3-ethoxykarbonylthiofen

K 338 ml 20% roztoku fosgenu v toluenu (0,68 mol) se při teplotě -10 °C přikape roztok 78 g (0,46 mol) 2-amino-3-ethoxykarbonylthiofenu v 700 ml toluenu. Po dokončení přikapání se nechá reakční směs vystoupit během jedné hodiny na teplotu místnosti a potom se pozvolna zahřívá po dobu jedné hodiny až k teplotě varu. Nyní temně hnědý roztok se vaří ještě 2 hodiny pod zpětným chladičem a potom se nadbytečný fosgen vypudí zaváděním suchého dusíku. Potom se toluen oddestiluje ve vakuu a zbytek se destiluje za vakua olejové vývěvy.

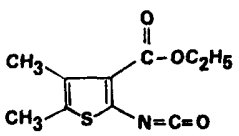
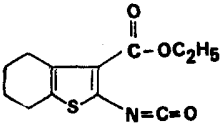
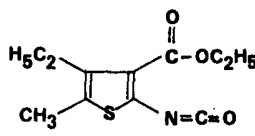
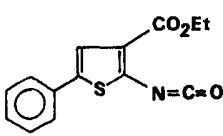
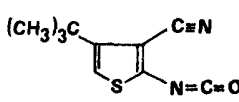
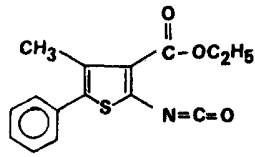
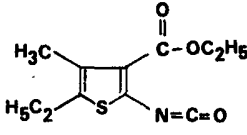
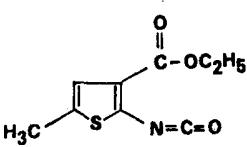
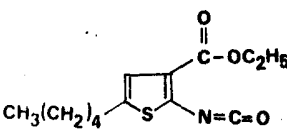
Teplota varu: 95 °C/6 Pa

Výtěžek: 61,8 g (69 % teorie).

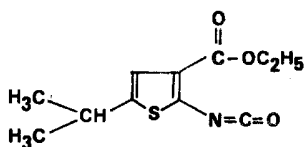
Výchozí látky:

viz K. Gewald, Chem. Ber. 98, 3571-3577 (1965),
K. Gewald, E. Schinke a H. Böttcher, Chem. Ber. 99, 94-100 (1966).

Analogickým způsobem se získají následující thienylisokyanáty obecného vzorce III:

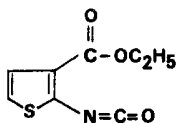
Ib		t.t.: 38 °C
Ic		t.v.: 120 °C/1 Pa
Id		t.v.: 101 °C/30 Pa
Ie		t.t.: 90-93 °C
If		t.t.: 62-63 °C
Ih		t.v.: 142-147 °C/5 Pa IČ: 2 250, 1 690 cm ⁻¹
Ii		t.v.: 103 °C/30 Pa IČ: 2 250, 1 690 cm ⁻¹
Ij		t.v.: 88 °C/20 Pa IČ: 2 250, 1 700 cm ⁻¹ t.t.: 45 °C
Ik		t.v.: 125 °C/90 Pa IČ: 2 250, 1 710 cm ⁻¹

II



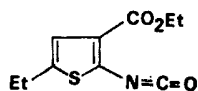
t.v.: 96 °C/15 Pa
IČ: 2 250, 1 710

Im



t.v.: 75 °C/40 Pa

In



t.v.: 105 °C/20 Pa

P ř í k l a d IIa

2-amino-3-terc.butyloxykarbonyl-4,5-dimethylthiofen

• Reakční složky:

100 g (0,71 mol) terc.butylesteru kyanoctové kyseliny
51,2 g (0,71 mol) butanonu,
23,9 g (0,75 mol) síry,
71 ml morfolinu a
140 ml ethanolu (pro analýzy).

Keton se rozpustí v ethanolu a potom se přidá morfolin a síra.

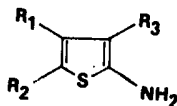
Ke žluté suspenzi se přikape terc.butylester kyanoctové kyseliny. Potom se reakční směs zahřívá 3 hodiny na 60 °C. Po ochlazení se směs vylíje na 1 litr vody, přidá se 750 ml etheru, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 200 ml etheru. Spojené extrakty se promyjí 2 x 200 ml hydroxidu sodného (5%), 200 ml vody, 2 x 200 ml 5% kyseliny sírové, 200 ml vody a 200 ml hydrogenuhličitanu sodného, načež se vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu zůstane 133,8 g surového produktu.

K surovému produktu se přidají očkovací krystaly, přičemž obsah buňky ztuhne.

Výtěžek: 50 g (31 % teorie).

Teplota tání: 82 až 85 °C.

Analogickým postupem se získají aminothiofeny obecného vzorce:



Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	Fyzikální data
IIb	C ₂ H ₅	CH ₃	COOC ₂ H ₅	t.t. 44 °C
IIc	H	isopropyl	COOC ₂ H ₅	t. varu: 101 °C/5 Pa
IId	H	isobutyl	COOC ₂ H ₅	
IIe	H	n-pentyl	COOC ₂ H ₅	t.v.: 152 °C/50 Pa
II f	CH ₃	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	t.v.: 148 °C/250 Pa

Příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	Teplota tání (°C)
IIg	$-(CH_2)_3-$		COOC ₂ H ₅	90
IIh	$-(CH_2)_3-$		CN	149
IIi	$-(CH_2)_4-$		COOCH ₃	112
IIj	$-(CH_2)_4-$		CN	143
IIk	$-(CH_2)_4-$		CONH ₂	185
III	$-(CH_2)_5-$		COOC ₂ H ₅	105
IIIm	$-(CH_2)_5-$		CN	121
IIIn	$-(CH_2)_5-$		CONH ₂	170

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Prostředek ke zvýšení užitečnosti zvířat, zejména ve formě přísady do krmiv pro zvířata, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu thienylmočovinu obecného vzorce I



(I),

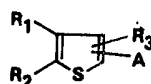
ve kterém

- A znamená skupinu -NH-CO-NHR⁶
 přičemž
 R⁶ znamená atom vodíku,
 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, methoxyskupinou, methylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nitroskupinou, naftylovou skupinu, 3-kyanthien-2-ylovou skupinu nebo 2-methyl-4-methoxykarbonylthien-5-ylovou skupinu;

- R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo acetylovou skupinu,
- R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo acetylovou skupinu, nebo
- R^1 a R^2 znamenají společně na thiofenový kruh nakondenzovaný cyklopentanový, cyklohexanový, cykloheptanový nebo cyklooktanový kruh, cyklohexanonový kruh, který je popřípadě substituován methylovými skupinami, nebo benzenový kruh;
- R^3 znamená skupinu CN, skupinu CONHR⁹, skupinu COOR⁷ nebo skupinu COR¹⁰, přičemž
- R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,
- R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a
- R^{10} znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu.

2. Prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu thienylmočovinu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

- A znamená skupinu -NH-CO-NHR⁶, přičemž
- R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, methoxyskupinou, methylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nitroskupinou, nebo znamená naftylovou skupinu;
- R^1 znamená atom vodíku, fenylovou skupinu nebo acetylovou skupinu,
- R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo acetylovou skupinu, nebo
- R^1 a R^2 znamenají společně na thiofenový kruh nakondenzovaný cyklopentanový, cyklohexanový, cykloheptanový nebo cyklooktanový kruh, cyklohexanonový kruh, který je popřípadě substituován methylovými skupinami, či benzenový kruh,
- R^3 znamená skupinu CN, skupinu CONHR⁹, skupinu COOR⁷ nebo skupinu COR¹⁰, přičemž
- R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a
 R^{10} znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu.

3. Způsob výroby thienylmočovin obecného vzorce VI



ve kterém

n znamená číslo 3, 4, 5 nebo 6,

A znamená skupinu obecného vzorce $-NH-CO-NHR^6$
 kde

R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována halogenem, methoxyskupinou, methylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nitroskupinou, dále znamená naftylovou skupinu, 3-kyanthien-2-yllovou skupinu nebo 2-methyl-4-methoxykarbonylthien-5-yllovou skupinu, a

R^3 znamená v případě, že n znamená číslo 3, 5 nebo 6, skupiny CN , $COOR^7$, $CONHR^9$ nebo COR^{10} , a v případě, že n znamená číslo 4, pak znamená skupinu $COOCH_3$, skupinu $CONHR^9$ nebo skupinu COR^{10} ,

přičemž

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^{10} znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

účinných podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechají reagovat thienylisokyanáty obecného vzorce IX



ve kterém

n a R^3 mají shora uvedený význam,

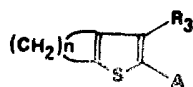
s aminy obecného vzorce IV



v němž

R^6 má shora uvedený význam.

4. Způsob výroby thienylmočovin obecného vzorce VI

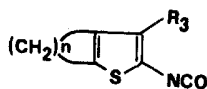


(VI),

ve kterém

- n znamená číslo 3, 4, 5 nebo 6,
- A znamená skupinu obecného vzorce $-NH-CO-NHR^6$
kde
 R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována halogenem, methoxyskupinou, methylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nitroskupinou, dále znamená naftylovou skupinu;
- a R^3 znamená v případě, že n znamená číslo 3, 5 nebo 6, skupiny CN , $COOR^7$, $CONHR^9$ nebo COR^{10} , a v případě, že n znamená číslo 4, pak znamená skupinu $CONHR^9$ nebo skupinu COR^{10} ,
příčemž
 R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,
 R^9 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a
 R^{10} znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

účinných podle bodu 2, vyznačující se tím, že se nechají reagovat thienylisokyanáty obecného vzorce IX



(IX)

ve kterém

- n a R^3 mají shora uvedený význam,
- s aminy obecného vzorce IV



(IV),

v němž

- R^6 má shora uvedený význam.