



Nederland

⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8802406**

⑲ NL

- ⑤④ **(2-Thienylmethyl)-thioureumderivaten.**
- ⑤① Int.Cl.: C07D 333/20, C07D 401/02, A23K 1/16.
- ⑦① Aanvrager: Egis Gyogyszergyar te Boedapest, Hongarije.
- ⑦④ Gem.: Drs. A. Kupecz c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Postbus 20052
1000 HB Amsterdam.

-
- ②① Aanvraag Nr. 8802406.
- ②② Ingediend 30 september 1988.
- ③② Voorrang vanaf 2 oktober 1987.
- ③③ Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 443787 .
- ⑥② - -

-
- ④③ Ter inzage gelegd 1 mei 1989.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

(2-Thienylmethyl)-thioureumderivaten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op
nieuwe (2-thienylmethyl)-thioureumderivaten, op een werkwijze
voor de bereiding ervan, op voertoevoegsels met dergelijke
derivaten erin alsmede op het gebruik van de genoemde ver-
5 bindingen in dierteelt.

Het Europese octrooischrift nr. 0207358 beschrijft
verbindingen, die een gewichtstoename-bevorderende werking
hebben bij diverse diersoorten (huisdieren, wilde dieren,
reptielen, hobbydieren) - o.a. 2-thienylthioureumderiva-
10 ten -. Het octrooischrift bevat echter geen activiteitsge-
gevens met betrekking tot één van de diersoorten.

De Amerikaanse octrooischriften nrs. 4.267.191 en
4.313.885 beschrijven (2-furfuryl)-thioreumderivaten ten
gebruike als middel voor het bevorderen van de gewichts-
15 toename bij lammeren, biggen en kippen. De activiteit van de
genoemde (2-furfuryl)-thioureumderivaten is echter inferieur
ten opzichte van die van de verbindingen volgens de uitvin-
ding.

Volgens één aspect van de onderhavige uitvinding
20 gaat het om (2-thienylmethyl) thioureumderivaten met de al-
gemene formule 1 van het formuleblad, waarin

A₁ waterstofatoom, C₁₋₄ alkyl of C₄₋₈ cycloalkyl
voorstelt;

A₂ C₃₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ alkenyl, C₄₋₈ cycloalkyl,
25 fenyl-C₁₋₄ alkyl, fenyl-C₂₋₄ alkenyl; fenyl eventueel
gesubstitueerd door één of meer C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy of
hydroxy; naftyl; pyridyl eventueel gesubstitueerd door C₁₋₄
alkyl; of furfuryl is; terwijl

X een valentiebinding of een -CO-groep voorstelt;
30 onder voorbehoud, dat wanneer X een valentiebinding
voorstelt, A₂ anders is dan fenyl.

De term "alkyl" slaat op rechte of vertakte alkyl-
ketens (bijv. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl,
tert.butyl, n-decyl enz.). De "alkoxy"groepen zijn alkyl-
35 ethergroepen waaronder de bovengenoemde alkylgroepen (bijv.
methoxy, ethoxy, tert.butoxy). De term "C₄₋₈ cycloalkyl"

• 8802406

omvat rechte of vertakte cyclische alkylgroepen (bijv. cyclopentyl, cyclohexyl). Voorbeelden van de fenyl-C₁₋₄ alkyl en fenyl-C₂₋₄ alkenylgroepen zijn bijv. benzyl, β -fenylethyl, 4-fenylbutyl, fenylvinyl, fenylpropenyl. De "alkenylgroep" kan bijv. allyl, butenyl enz. zijn.

Voorkeursvertegenwoordigers van de verbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad zijn de volgende derivaten:

- N-benzoyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum;
10 N-benzyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum;
N-(p-methoxy-benzoyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum;
N-cyclohexyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum;
N-(2,6-dimethyl-fenyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum;
15 N-(β -fenyl-acryloyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum.

Een bijzonder gunstige vertegenwoordiger van de verbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad is de volgende verbinding:

- 20 N,N-dicyclohexyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum.
Volgens een ander aspect van de onderhavige uitvinding gaat het om een werkwijze voor de bereiding van de verbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin

- 25 A₁ waterstof, C₁₋₄ alkyl of C₄₋₈ cycloalkyl is;
A₂ C₃₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ alkenyl, C₄₋₈ cycloalkyl, fenyl-C₁₋₄ alkyl, fenyl-C₂₋₄ alkenyl; fenyl eventueel gesubstitueerd door één of meer C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy of hydroxy; naftyl; pyridyl eventueel gesubstitueerd door C₁₋₄ alkyl; of furfuryl voorstelt;
30 terwijl

- X een valentiebinding of een -CO-groep is;
onder voorbehoud, dat wanneer X een valentiebinding is, A₂ anders is dan fenyl,
35 met het kenmerk, dat

- a) voor de bereiding van verbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin X een valentiebinding is en A₁ en A₂ de bovenvermelde beteke-

- nissen hebben,
- a₁) een isothiocyanaat met de algemene formule 2 van het formuleblad wordt omgezet met een thienylamine met formule 3 van het formuleblad; of
- 5 a₂) (2-thienylmethyl)-isothiocyanaat met formule 5 van het formuleblad wordt omgezet met een amine met de algemene formule 6 van het formuleblad; of
- b) voor de bereiding van verbindingen met de algemene formule 1, waarin X een -CO-groep is;
- 10 A₁ waterstof en A₂ de bovenvermelde betekenissen heeft,
- b₁) een 2-thienylamine met de algemene formule 3 van het formuleblad wordt omgezet met een acylisothiocyanaat met de algemene formule 4 van het formule-
- 15 blad; of
- b₂) N-(2-thienylmethyl)-thioureum met de formule 7 van het formuleblad wordt omgezet met een carbonzuur met de algemene formule 8 van het formuleblad, of een reactief derivaat daarvan (in welke formules
- 20 A₁, A₂ en X de bovenvermelde betekenissen hebben). Volgens methode a₁) wordt een isothiocyanaat met de algemene formule 2 van het formuleblad omgezet met 2-thienylamine met de formule 3 van het formuleblad. De reagentia kunnen bij voorkeur in equimolaire hoeveelheden worden ge-
- 25 bruikt. De reactie kan bij voorkeur worden uitgevoerd in een inert oplosmiddel (bijv. ethanol, petrol, ether, dichloormethaan, tetrahydrofuran enz.) Petrol en ethanol bleken in het bijzonder geschikt te zijn als reactiemedium. De reactie kan worden uitgevoerd bij een temperatuur tussen 0°C en
- 30 100°C, in het bijzonder bij kamertemperatuur. De verbinding met de algemene formule 1 van het formuleblad kan worden geïsoleerd uit het reactiemengsel door filtratie en/of indampen.
- Volgens methode a₂) wordt een amine met de algemene formule 6 van het formuleblad omgezet met (2-thienylmethyl)-
- 35 isothiocyanaat met de formule 5 van het formuleblad. De reactie kan worden uitgevoerd in een inert oplosmiddel, bij voorkeur in een oplosmiddel, dat genoemd is in verband met methode a₁). Het gebruik van petrol of ethanol verdient als

. 8802406

oplosmiddel de voorkeur. De reactie kan met voordeel worden uitgevoerd bij kamertemperatuur. De verbinding met de algemene formule 1 van het formuleblad kan door filtratie of indampen worden geïsoleerd.

5 Volgens methode b₁) (2-thienyl)-amine met formule 3 van het formuleblad wordt omgezet met een acylisothiocyanaat met de algemene formule 4 van het formuleblad. De reactie kan worden uitgevoerd in een inert organisch oplosmiddel, bij voorkeur aceton. De reactie kan worden uitgevoerd bij een
10 temperatuur tussen 40°C en het kookpunt van het reactiemengsel. Voorts verdient het de voorkeur te werken bij het kookpunt van het gebruikte oplosmiddel. Men kan bij voorkeur te werk gaan door het acylisothiocyanaat met de algemene formule 4 van het formuleblad te bereiden door reactie van ammonium-
15 rhodanide met het overeenkomstige acylchloride. De verbinding met de algemene formule 1 van het formuleblad kan onder toepassing van op zichzelf bekende methoden worden geïsoleerd (bijv. door uitgieten van het reactiemengsel in water).

Volgens methode b₂) (2-thienylmethyl)-thioureum met
20 de algemene formule 7 van het formuleblad wordt geacyleerd met een carbonzuur met de algemene formule 8 van het formuleblad of een reactief derivaat daarvan. Het verdient de voorkeur als reactief acyl derivaat een acylhalogenide (in het bijzonder acylchloride) te gebruiken. De reactie kan worden
25 uitgevoerd in een inert organisch oplosmiddel (bijv. acetonitril, methyleenchloride, aromatische koolwaterstoffen enz.). Benzeen bleek een bijzonder geschikt reactiemedium te zijn. De reactie kan worden uitgevoerd onder verwarming bij een temperatuur tussen 40°C en het kookpunt van het reactiemeng-
30 sel. Bij voorkeur kan gewerkt worden bij het kookpunt van het gebruikte oplosmiddel.

Alle reacties a₁, a₂, b₁ en b₂ worden uitgevoerd onder toepassing van op zichzelf bekende methoden.

De uitgangsmaterialen met de algemene formules 2,
35 3, 6 en 8 van het formuleblad zijn in de handel verkrijgbare producten. De uitgangsmaterialen met de algemene formule 2 van het formuleblad kunnen worden bereid onder toepassing van de methoden, die zijn beschreven in Houben-Weyl:

• 8802406

Methoden der organischen Chemie IX, blz. 867-878. De acyl-
isothiocyanaten met de algemene formule 4 van het formule-
blad kunnen bereid worden door de methode, die is beschreven
in Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie II, blz. 878-
5 879.

Het (2-thienylmethyl)-isocyanaat met formule 5 van
het formuleblad kan bereid worden op een wijze die analoog is
aan de methode welke beschreven is in J. Chem. Soc. Perkin I.
(1976) blz. 139.

10 De 2-thienylmethyl)-thioureum met formule 7 van het
formuleblad kan bereid worden volgens de in Houben-Weyl
beschreven methode: Methoden der organischen Chemie Bd E4,
blz. 484-505 (Georg-Thieme Verlag 1983).

De verbindingen met de algemene formule 1 van het
15 formuleblad bezitten bruikbare gewichtstoename-bevorderende
eigenschappen - in het bijzonder bij biggen, pluimvee, her-
kauwers, in het bijzonder lammeren en kippen - hetgeen ge-
paard gaat met een waardevolle voerbenutting-bevorderende
werking.

20 De biologische activiteit van verbindingen met de
algemene formule 1 van het formuleblad is volgens de volgende
proeven aangetoond:

a. Proeven uitgevoerd bij lammeren

Als proefdieren zijn lammeren gebruikt bij een
25 voerperiode van 40 dagen. De lammeren werden gevoederd met
het volgende basisvoedermengsel

<u>bestanddeel</u>	<u>hoeveelheid %</u>
grof gemalen maïs	70,0
tweede soort luzernemeel	24,0
30 ureum	3,0
voederkalk	0,5
monocalciumfosfaat	1,0
kristallijn natriumsulfaat	0,5
voederzout	0,5
35 lampremix IXI (fabrikant: Phylaxia)	<u>0,5</u>
	100,00 %

De te onderzoeken verbinding werd tegelijk met het
bovengenoemde voeder toegevoegd in een concentratie van 50

dpm.

Alle lammeren waren Hongaarse merinolammeren.

Elke groep bestond uit 12 lammeren, terwijl per behandeling 3 groepen werden genomen.

5 Tijdens de 40 dagen durende proefperiode werden de lammeren individueel gewogen, namelijk aan het begin van de proef, elke 10 dagen, en de laatste keer op de 40ste dag, telkens op hetzelfde tijdstip. De geëvalueerde gegevens waren het gewogen lichaamsgewicht; bij het evalueren waren er geen
10 deducties waar te nemen. De hoeveelheid van het geconsumeerde voeder is voor elke decade en groep vermeld. De verkregen resultaten zijn opgenomen in Tabel A. De gewichtstoenamebeoordering en voederbenutting zijn uitgedrukt als het gemiddelde van drie experimenten.

15

TABEL A

Proefverbinding, nr. van Voorbeeld

behandeling	controle	IV	V	VI	I	II	VI
dagelijks gemiddelde gewichtstoename							
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
specifieke voederbenutting							
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

Uit de bovengenoemde gegevens blijkt duidelijk, dat
30 de verbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad de voederbenutting significant doen verbeteren, d.w.z. dat 1 kg gewichtstoename kan worden verkregen met een aanzienlijk kleinere hoeveelheid voeder.

b) Proef uitgevoerd op braadkuikens

35 De proef is uitgevoerd op braadkuikens (zowel mannetjes als vrouwtjes). De resultaten zijn in Tabel B weergegeven.

. 8802406

TABEL B

Leeftijd: 28 dagen

Proefverbinding	dosering mg/kg	levend gewicht	verschil van de controle	
	voeder	g	g	%
5 Voorbeeld nr. XII	50	827	+52	106,7
zinkbacitracine	20	796	+31	103,9
controle	0	775	-	100,0

Leeftijd: 42 dagen

10 Voorbeeld nr. XII	50	1545	+91	106,3
zinkbacitracine	20	1510	+56	103,9
controle	0	1454	-	100,0

Leeftijd: 49 dagen

Voorbeeld nr. XII	50	1979	+154	108,4
15 zinkbacitracine	20	1878	+53	102,9
controle	0	1825	-	100,0

Op de leeftijd van 49 dagen kon 2,3% van het voeder worden bespaard vergeleken met de controlegroep - gerelateerd aan 1 kg levend gewicht.

- 20 De verbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad hebben geen antibiotische werking en missen derhalve de nadelen, die zich voordoen wanneer antibiotica worden gebruikt.

- Een zeer belangrijk voordeel van de verbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad is, dat zij geen enkele mutagene werking vertonen. Dit feit vormt een significant voordeel bij toepassing bij dierteelt. Het is namelijk bekend, dat diverse bekende gewichtstoename-bevorderende middelen slechts gebruikt kunnen worden in beperkte mate of dat hun toepassing zelfs volledig onmogelijk is vanwege hun mutagene werking.

- Volgens een ander aspect van de uitvinding gaat het om preparaten - in het bijzonder voedertoevoegsels en voeders - met daarin als werkzaam bestanddeel een hoeveelheid van 1 dpm tot 85 gew.% van een verbinding met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin A₁, A₂ en X de bovenvermelde betekenissen hebben vermengd met inerte vaste of vloeibare dragers of verdunners.

• 8802406

Volgens een verder aspect van de uitvinding gaat het om een werkwijze voor de bereiding van voedertoevoegsels en voeders, met het kenmerk, dat een verbinding met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin A₁, A₂ en X de
5 bovenvermelde betekenissen hebben, of een biologisch aanvaardbaar zout daarvan wordt gemengd met geschikte eetbare vaste of vloeibare drager of verdunningsmiddel of toevoegsel, dat in het algemeen wordt gebruikt bij de bereiding van voedertoevoegsels en voeders.

10 Als drager of verdunningsmiddel kan elke stof van plantaardige of dierlijke oorsprong, gebruikelijk bij het voederen van dieren of dat als voeder dient, worden gebruikt. Voor dit doel kan men ook gebruik maken van bijv. tarwe, gerst, maïs, sojabonen, haver, rogge, luzerne in geschikte
15 vorm (grof gemalen, grote stukken, meel, zemelen etc.). Bovendien kan men gebruik maken van vismeel, vleesmeel, bonenmeel of mengsels ervan. Met voordeel kan gebruik worden gemaakt van een vezelvrij groene plant voederconcentraat met hoog proteïnegehalte (bijv. VEPEX^R).

20 Als toevoegsels, kunnen bijv. silicijlzuur, anti-oxidantia, zetmeel, dicalciumfosfaat, calciumcarbonaat, sorbinezuur enz. worden gebruikt. Als bevochtigingsmiddel kunnen bijv. niet-toxische oliën, bij voorkeur sojabonenolie, maïsolie of minrale olie worden gebruikt. Diverse alkyleen-
25 glycolen kunnen eveneens worden gebruikt als bevochtigingsmiddel. Het te gebruiken zetmeel kan tarwe, maïs of aardappelzetmeel zijn.

De voedertoevoegsels en concentraten kunnen gebruikelijke vitaminen (bijv. vitamine A, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, E,
30 K) bevatten alsmede spoorelementen (bijv. Mn, Fe, Zn, Cu, J).

Het gehalte aan werkzaam bestanddeel in de preparaten kan binnen ruime grenzen variëren. De voedertoevoegsels kunnen ca. 5-80 gew.%, bij voorkeur ca. 10-50 gew.%, in het bijzonder 20-50 gew.% van het werkzame bestanddeel met de al-
35 gemene formule 1 van het formuleblad bevatten. Het gehalte aan werkzaam bestanddeel in de diervoeders, gereed voor toepassing, kan 1-400 dpm, bij voorkeur 10-100 dpm bedragen.

De voedertoevoegsels en concentraten worden met

geschikte voedercomponenten vermengd of worden opgenomen in geschikte diervoeders onder oplevering van voor gebruik gereede diervoeders.

De voeders volgens de uitvinding kunnen worden gebruikt voor het doen toenemen van het gewicht van diverse huisdieren, zoals biggen, lammeren, rundvee en pluimvee, in het bijzonder lammeren en kuikens.

Nadere bijzonderheden van de uitvinding zijn te vinden in de volgende Voorbeelden zonder de beschermingsomvang daartoe te beperken.

VOORBEELD I

N-benzoyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

Aan een oplossing van 38,08 g (0,5 mol) ammonium-rhodanide en 500 ml warm aceton werd druppelsgewijs 70,08 g (0,5 mol) benzoylchloride onder roeren en verhitting tot kookpunt toegevoegd binnen 10 minuten. Hierbij sloegen witte kristallen neer.

Aan de aldus verkregen suspensie werd een oplossing van 56,6 g (0,5 mol) 2-thienylamine en 300 ml warm aceton druppelsgewijs toegevoegd. Na voltooiing van de toevoeging werd het reactiemengsel gedurende 20 min tot koken verhit, daarna afgekoeld, uitgegoten in 4 l ijskoud water. De neergeslagen kristallen werden afgefiltreerd en met water gewassen. In de vorm van lichtbeige kristallen werd 103,8 g van de gewenste verbinding verkregen, opbrengst 75,1%, smeltpunt: 118-119°C (uit methanol).

VOORBEELD II

N-benzyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

97,0 g (0,65 mol) benzylisothiocyanaat werd druppelsgewijs onder roeren toegevoegd aan een emulsie van 73,56 g (0,65 mol) 2-thienylamine en 500 ml petrol. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 4 uur geroerd, waarna het neerslag werd afgefiltreerd en met petrol gewassen. Van de gewenste verbinding werd derhalve 152,75 g verkregen, opbrengst 89,6%, smeltpunt: 108-109°C (uit methanol).

VOORBEELD III

N-(p-methoxy-benzoyl)-N'-(2-thienylmethyl)thioureum

De methode van Voorbeeld I werd herhaald onder ge-

bruikmaking van 38,08 g (0,5 mol) ammoniumrhodanine, 85,3 g (0,5 mol) anisoylchloride en 56,6 g (0,5 mol) 2-thienylamine. Hierbij werd dus 118,5 g van de gewenste verbinding verkregen, opbrengst 77,3%, smeltpunt: 124-125°C (uit een 3:1 mengsel van methanol en benzeen).

VOORBEELD IV

N-cyclohexyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

De procedure van Voorbeeld II werd herhaald door omzetting van 82,46 g (0,7 mol) 2-thienylamine en 98,86 g (0,7 mol) cyclohexylisothiocyanaat. Hierbij werd van de gewenste verbinding 171,6 g verkregen in een opbrengst van 96,4%, smeltpunt: 112-113°C (uit methanol).

VOORBEELD V

N-(2,6-dimethylfenyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

Een oplossing van 15,5 g (0,1 mol) van de verbinding (2-thienylmethyl)-isothiocyanaat en 200 ml petrol werd druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van 12,1 g (0,1 mol) 2,6--dimethylaniline en 100 ml petrol bij kamertemperatuur onder roeren. Het reactiemengsel werd gedurende 4 uur geroerd, de neergeslagen kristallen werden afgefiltreerd en tenslotte met petrol gewassen. Van de gewenste verbinding werd hierbij 22,55 g verkregen, opbrengst 81,7%, smeltpunt: 147-148°C.

VOORBEELD VI

N-(β -fenylacryloyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

De procedure van Voorbeeld I werd herhaald door omzetting van 76,1 g (1 mol) ammoniumrhodanine, 166,6 g (1 mol) cinnamoylchloride en 113,2 g (1 mol) 2-thienylamine. Van de gewenste verbinding werd hierbij 210 g verkregen in een opbrengst van 59,5%, smeltpunt: 181-182°C (uit methylcellosolve)

VOORBEELD VII

N-(1-naftyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

Volgens de procedure van Voorbeeld II werd 2,26 g (0,02 mol) 2-thienylamine tot reactie gebracht met 3,7 g (0,02 mol) 1-naftylisothiocyanaat. Hierbij werd van de gewenste verbinding 5,85 g verkregen in een opbrengst van 98%, smeltpunt: 147-148°C (uit ethanol).

VOORBEELD VIII

N-(β -fenylethyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

Volgens de procedure van Voorbeeld V werd 15,5 g (0,1 mol) (2-thienylmethyl)-isothiocyanaat omgezet met 12,1 g (0,1 mol) β -fenylethylamine. Hierbij werd van de gewenste verbinding 22,4 g verkregen, opbrengst 81%, smeltpunt: 88-89°C (uit ethanol).

VOORBEELD IX

N-pivaloyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

Volgens de procedure van Voorbeeld I werd 38 g (0,5 mol) ammoniumrhodanine, tot reactie gebracht met 60,3 g (0,5 mol) pivaloylchloride en 58,5 g (0,5 mol) 2-thienylamine. Van de gewenste verbinding werd hierbij 91,5 g verkregen in een opbrengst van 71,3%, smeltpunt: 90-91°C (uit ethanol).

VOORBEELD X

N-(2-pyridinyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

Aan een suspensie van 27,0 g (0,29 mol) werd 2-aminopyridine en 300 ml petrol 45 g (0,29 mol) van de verbinding (2-thienylmethyl)-isothiocyanaat druppelsgewijs toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 5 uur geroerd, waarbij het olieachtige precipitaat kristallijn werd. Het produkt werd afgefiltreerd. Hierbij werd van de gewenste verbinding 66,74 g verkregen, opbrengst 92,3%, smeltpunt: 115°C (uit ethanol).

VOORBEELD XI

N-(4-methyl-2-pyridinyl)-N-(2-thienylmethyl)-thioureum

De procedure van Voorbeeld X werd herhaald waarbij 10,8 g (0,1 mol) 2-amino-4-methyl-pyridine tot reactie werd gebracht met 15,5 g (0,1 mol) van de verbinding (2-thienylmethyl)-isothiocyanaat. Hierbij werd van de gewenste verbinding 17,1 g verkregen, opbrengst 65,2%, smeltpunt: 139-140°C.

VOORBEELD XII

N,N-dicyclohexyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

De procedure van Voorbeeld X werd herhaald, waarbij 18,13 g (0,1 mol) dicyclohexylamine werd omgezet met 15,5 g (0,1 mol) van de verbinding (2-thienylmethyl)-isothiocyanaat. Van de gewenste verbinding werd hierbij 25,5 g verkregen, op-

. 8802406

brengst 75,8%, smeltpunt: 119-120°C.

VOORBEELD XIII

N-allyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

De procedure van Voorbeeld X werd herhaald, waarbij
5 gebruik werd gemaakt van 17,1 g (0,3 mol) allylamine en 46,5
g (0,3 mol) van de verbinding (2-thienylethyl)-isothiocyanaat.
Van de gewenste verbinding werd hierbij 47,1 g verkregen, op-
brengst 73,8%, smeltpunt: 88°C (uit benzeen).

VOORBEELD XIV

10 N-(3-hydroxyfenyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

Aan een oplossing van 7,76 g (0,05 mol) van de ver-
binding (2-thienylmethyl)-isothiocyanaat en 50 ml tetrahydro-
furan werd 5,46 g (0,05 mol) m-aminofenol toegevoegd. Het re-
actiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 5 uur ge-
15 roerd. De neergeslagen beige poedervormige kristallen werden
afgefiltreerd. Hierbij werd van de gewenste verbinding 8,83 g
verkregen, opbrengst 66,9%, smeltpunt: 175-176°C.

VOORBEELD XV

N-benzoyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

20 Aan een suspensie van 1,7 g (0,01 mol) van de ver-
binding (2-thienylmethyl)-thioureum en 30 ml benzeen werd
druppelsgewijs 1,4 g (0,01 mol) benzoylchloride toegevoegd.
Het reactiemengsel werd onder roeren gedurende 16 uur tot
terugvloeiing verhit. De oplossing werd helder gemaakt en
25 ingedampt. De achtergebleven olie werd behandeld met 3 ml
koude isopropanol. Hierbij werd 1,57 g van een kristallijn
produkt verkregen, opbrengst 56,7 %, smeltpunt: 118°C.

VOORBEELD XVI

N-(n-butyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

30 3,88 g (0,025 mol) van de verbinding (2-thienyl-
methyl)-isothiocyanaat werd druppelsgewijs toegevoegd aan een
oplossing van 1,82 g (0,025 mol) n-butylamine en 50 ml etha-
nol. De temperatuur van het reactiemengsel steeg van 25°C tot
40°C. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende
35 5 uur geroerd. De neergeslagen kristallen werden afgefil-
treerd. Hierbij werd van de gewenste verbinding 4,4 g ver-
kregen, opbrengst 77,1%, smeltpunt: 55-56°C (uit een mengsel
van methanol en water).

VOORBEELD XVII

N-(n-decyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

De proceure van Voorbeeld XVI werd herhaald waarbij 3,88 g (0,025 mol van de verbinding (2-thienyl-
5 methyl)-isothiocyanaat en 3,93 g (0,025 mol) n-decylamine werd omgezet. Hierbij werd van de gewenste verbinding 7,25 g verkregen, opbrengst 92,8%, smeltpunt: 77-78°C (uit ethanol).

VOORBEELD XVIII

N-(2-furfuryl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum

10 De procedure van Voorbeeld XVI werd herhaald, waar-
bij 9,72 g (0,1 mol) furfurylamine werd omgezet met 15,5 g
(0,1 mol) van de verbinding (2-thienylmethyl)-isothiocyanaat.
Van de gewenste verbinding werd hierbij 17,46 g verkregen,
opbrengst 69,2%, smeltpunt: 89°C (uit een mengsel van ethanol
15 en water).

VOORBEELD XIX

Een voormengsel voor toevoeging aan biggevoeder werd bereid met de volgende samenstelling:

<u>Bestanddelen</u>	<u>Hoeveelheden</u>
20 vitamine A	3.000.000 IU
vitamine D ₃	600.000 IU
vitamine E	4.000 IU
vitamine K ₃	400 mg
vitamine B ₁	600 mg
25 vitamine B ₂	800 mg
vitamine B ₃	2.000 mg
vitamine B ₆	800 mg
vitamine B ₁₂	10 mg
niacine	4.000 mg
30 cholinechloride	60.000 mg
werkzaam bestanddeel volgens Voorbeeld XII	10.000 mg
butylhydroxytolueen (antioxidans)	30.000 mg
smaakstoffen	8.000 mg
natriumsaccharaat	30.000 mg
35 spoorelementen:	
Mn	8.000 mg
Fe	30.000 mg

. 8802406

Zn	20.000 mg
Cu	6.000 mg
I	100 mg
tweemaal gemalen zemelen ad	1.000 g

- 5 Dit voormengsel van vitaminen en spoorelementen werd vermengd met basisvoeder in een concentratie van 0,5 kg per 100 kg.

VOORBEELD XX

- 10 Een voormengsel voor het aanvullen van biggevoeder werd bereid met de volgende samenstelling:

<u>Bestanddelen</u>	<u>Hoeveelheden</u>
vitamine A	1.200.000 IU
vitamine D ₃	300.000 IU
vitamine E	2.000 IU
15 vitamine B ₂	600 mg
vitamine B ₃	2.000 mg
vitamine B ₁₂	5 mg
niacine	3.000 mg
cholinechloride	40.000 mg
20 werkzaam bestanddeel volgens Voorbeeld XII	10.000 mg
butylhydroxytolueen (antioxidans)	30.000 mg
spoorelementen:	
Mn	6.000 mg
Fe	10.000 mg
25 Zn	15.000 mg
Cu	30.000 mg
I	100 mg
tweemaal gemalen zemelen ad	1.000 g

- 30 Dit voormengsel van vitaminen en spoorelementen werd vermengd met het basisvoeder in een concentratie van 0,5 kg per 100 kg.

VOORBEELD XXI

- 35 0,5 kg van een voormengsel zoals is beschreven in Voorbeeld XIX werd vermengd met 100,0 kg van een basisvoeder met de volgende samenstelling:

<u>Bestanddelen</u>	<u>Hoeveelheden, kg</u>
maïs	37,6
gerst	25,4
tarwe	6,0
5 haver	5,0
sojabonen	13,0
vismeel	6,0
zemelen	2,4
vetpoeder	1,5
10 voormengsel van mineralen ^x	1,0
kalk (voederkwaliteit)	1,0
natriumchloride (voederkwaliteit)	0,5
biolisine	0,1
15 voormengsel volgens Voorbeeld XIX	0,5
totaal gewicht:	100,0 kg

Het gehalte aan werkzaam bestanddeel van het verkregen biggevoer is 50 dpm.

^x De samenstelling van het voormengsel van mineralen is als volgt:

<u>Bestanddelen</u>	<u>Hoeveelheden, %</u>
dicalciumfosfaat	55,0
monocalciumfosfaat	40,0
calciumcarbonaat	5,0

25 VOORBEELD XXII

0,5 kg van een voormengsel van Voorbeeld XX werd vermengd met 100,0 kg van een basisvoeder met de volgende samenstelling:

<u>Bestanddelen</u>	<u>Hoeveelheden, kg</u>
30 maïs	25,0
tarwe	34,0
geëxtraheerde sojabonen	18,0
melkpoeder	9,9
vismeel	4,0
35 gist (voederkwaliteit)	2,0
vetpoeder	3,4
voormengsel van mineralen volgens Voorbeeld XX	1,8
kalk (voederkwaliteit)	1,0

. 8802406

VOORBEELD XXVII

A) 3,5 kg aardappelzetmeel werd gemengd met 2,9 kg van een werkzaam bestanddeel volgens Voorbeeld V. 0,05 kg van een minerale olie werd versproeid in het mengsel, waarna 0,2
5 kg sorbinezuur, 0,4 kg siliciumdioxide en 0,1 kg calciumpropionaat werden toegevoegd en het mengsel gedurende nog eens 2 minuten werd geroerd.

B) 4,2 kg vismeel werd gemengd met 22 kg roggezemen, 0,6 kg minerale olie werd versproeid over het mengsel,
10 waarna 4 kg van een mengsel, bereid volgens sub A), 10 kg maïsmeel, 4 kg van een mengsel, bereid volgens sub A) en 9 kg maïsmeel werden onder roeren toegevoegd. Tenslotte werd 0,6 kg minerale olie versproeid in het mengsel.

VOORBEELD XXVIII

15 100 kg tarwezemelen, 10 kg van een werkzaam bestanddeel volgens Voorbeeld VI, 2,5 kg calciumcarbonaat, 0,15 kg α -tocoferol en 0,4 kg calciumpropionaat werden gehomogeniseerd met 4 kg propyleenglycol.

VOORBEELD XXIX

20 10 kg sojabonenmeel en 0,6 kg van een werkzaam bestanddeel volgens Voorbeeld VIII werden gehomogeniseerd met 2,5 kg butyleenglycol.

VOORBEELD XXX

25 50 kg sojabonenmeel, 6 kg van een werkzaam bestanddeel volgens Voorbeeld XII, 0,5 kg siliciumdioxide en 0,2 kg calciumpropionaat werden gehomogeniseerd met 1,6 kg sojabonolie.

CONCLUSIES

1. 2-(thienylmethyl)-thioureumderivaten met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin

- 5 A_1 waterstofatoom, C_{1-4} alkyl of C_{4-8} cycloalkyl voorstelt;
- A_2 C_{3-10} alkyl, C_{3-10} alkenyl, C_{4-8} cycloalkyl, fenyl- C_{1-4} alkyl, fenyl- C_{2-4} alkenyl; fenyl eventueel gesubstitueerd door één of meer C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy of hydroxy; naftyl; pyridyl eventueel gesubstitueerd door C_{1-4} alkyl; of furfuryl voorstelt; terwyl
- 10 X een valentiebinding of een -CO- groep is; onder voorbehoud, dat wanneer X een valentiebinding is, A_2 anders is dan fenyl.
- 15 2. N,N-dicyclohexyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum.
3. N-benzoyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum;
 N-benzyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum;
 N-(p-methoxybenzoyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum;
- 20 N-cyclohexyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum;
 N-(2,6-dimethylfenyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum;
 N-(β -fenylacryloyl)-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum.
- 25 4. Werkwijze voor de bereiding van 2-(thienylmethyl)-thioureumderivaten met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin
- A_1 waterstof, C_{1-4} alkyl of C_{4-8} cycloalkyl is;
- 30 A_2 C_{3-10} alkyl, C_{3-10} alkenyl, C_{4-8} cycloalkyl, fenyl- C_{1-4} alkyl, fenyl- C_{2-4} alkenyl; fenyl eventueel gesubstitueerd door één of meer C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy of hydroxy; naftyl; pyridyl eventueel gesubstitueerd door C_{1-4} alkyl; of furfuryl voorstelt; terwyl
- 35 X een valentiebinding of een -CO- groep is;

onder voorbehoud, dat wanneer X een valentiebinding is, A₂ anders is dan fenyl, m e t h e t k e n m e r k , dat

a) voor de bereiding van verbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin X een valentie-
5 binding is en A₁ en A₂ de bovenvermelde betekenissen hebben,

a₁) een isothiocyanaat met de algemene formule 2 van het formuleblad wordt omgezet met een thienylamine met formule 3 van het formuleblad; of

a₂) (2-thienylmethyl)-isothiocyanaat met de formule
10 5 van het formuleblad wordt omgezet met een amine met de algemene formule 6 van het formuleblad; of

b) voor de bereiding van verbindingen met de algemene formule 1, waarin X een -CO- groep is;

A₁ waterstof en A₂ de bovenvermelde betekenissen heeft,

b₁) een 2-thienylamine met formule 3 van het formuleblad wordt omgezet met een acylisothiocyanaat met de algemene formule 4 van het formuleblad;

of

b₂) N-(2-thienylmethyl)-thioureum met formule 7 van
20 het formuleblad wordt omgezet met een carboxylzuur met de algemene formule 8 van het formuleblad

of een reactief derivaat daarvan

(in welke formules A₁, A₂ en X de bovenvermelde betekenissen hebben).

25 5. Werkwijze volgens variant b₁) of conclusie 4, m e t h e t k e n m e r k , dat het acylisothiocyanaat met de algemene 4 van het formuleblad wordt verkregen door reactie van ammoniumrhodanine met het overeenkomstige acylhalogenide.

30 6. Preparaten voor toepassing in dierteelt, m e t h e t k e n m e r k , dat dit preparaat een effectieve hoeveelheid van een verbinding met de algemene formule 1 van het formuleblad bevat vermengd met geschikte inerte vaste dragers of vloeibare verdunningsmiddelen.

35 7. Voedertoevoegsels en voeders met gewichtstoe-name-bevorderende werking, m e t h e t k e n m e r k , dat deze effectieve hoeveelheid van een verbinding welke formule 1 van het formuleblad bevat wordt vermengd met geschikte

. 8802406

inerte vaste dragers of vloeibare verdunningsmiddelen.

8. Voeders voor toepassing in dierteelt met gewichtstoename-bevorderende werking, m e t h e t k e n - m e r k , dat met deze als werkzaam bestanddeel een effectieve hoeveelheid van een verbinding met de algemene formule 1 van het formuleblad bevatte vermengd met geschikte inerte vaste dragers of vloeibare verdunningsmiddelen.

9. Preparaten volgens één der voorgaande conclusies 6-8, m e t h e t k e n m e r k , dat als dragerstoffen plantaardige of dierlijke, in de voeding van dieren te gebruiken of als voeder te dienen, bij voorkeur tarwe, haver, maïs, sojaboon, rogge of luzerne in de vorm van grof gemalen deeltjes, grote deeltjes of meel, bovendien vismeel of vleesmeel worden gebruikt.

10. Preparaten volgens een der voorgaande conclusies 6-9, m e t h e t k e n m e r k , dat deze N,N-dicyclohexyl-N'-(2-thienylmethyl)-thioureum bevatten.

11. Werkwijze voor de bereiding van preparaten volgens één der voorgaande conclusies 6-10, m e t h e t k e n m e r k , dat een verbinding met de algemene formule 1 van het formuleblad wordt vermengd met geschikte inerte dragers of vloeibare verdunningsmiddelen.

12. Werkwijze voor het bevorderen van gewichtstoename en voerbenutting van dieren, m e t h e t k e n m e r k , dat de dieren worden gevoederd met een voeder of voedertoevoegsel volgens één der voorgaande conclusies 6-10.

