

Mehrcyclische Azine mit Heteroatomen in 1- und 3-Stellung, 40. Mitt.<sup>1)</sup>;  
Synthese heterocyclischer Immunmodulatoren, 2. Mitt.<sup>2)</sup>;

## 3-Mercaptoalkylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dione: Synthese und Prüfung auf immunstimulatorische Wirksamkeit

Michael Gütschow<sup>a)</sup>, Karl Dröbler<sup>b)</sup> und Siegfried Leistner<sup>\*a)</sup>

<sup>a)</sup> Institut für Pharmazie und <sup>b)</sup> Institut für Zoologie der Universität Leipzig, Brüderstr. 34, D-04103 Leipzig

Eingegangen am 2. August 1994

Eine Reihe von 3-Mercaptoalkylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dionen **3** wurde synthetisiert und auf immunstimulatorische Wirksamkeit geprüft. Die Titelverbindungen wurden auf bequeme Weise durch hydrolytische Ringspaltung von thiazolo- bzw. 1,3-thiazino-anellierten Thienopyrimidinen **1** unter alkalischen oder auch sauren Bedingungen erhalten. Die ms Fragmentierung der Thieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione **3** wird diskutiert. Einige Verbindungen **3** zeigten in einer Hautreaktion vom verzögerten Typ (delayed type hypersensitivity; DTH) immunstimulatorische Aktivität im Wirkungsbereich von Isoprinosine.

### Polycyclic Azines, XL<sup>1)</sup>

#### Synthesis of Heterocyclic Immunomodulators, II<sup>2)</sup>:

#### 3-Mercaptoalkylthieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-diones: Synthesis and Test for Immuno-stimulating Activity

A series of 3-mercaptoalkylthieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-diones **3** was prepared and their immuno-stimulating activity was examined. The title compounds were obtained conveniently by hydrolytic ring cleavage of fused thiazolo- or 1,3-thiazino-thienopyrimidines **1** under alkaline or acidic reaction conditions. The ms fragmentation of the thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones **3** is discussed. In the delayed type hypersensitivity (DTH) test some compounds **3** showed immuno-stimulating activities in the range of isoprinosine.

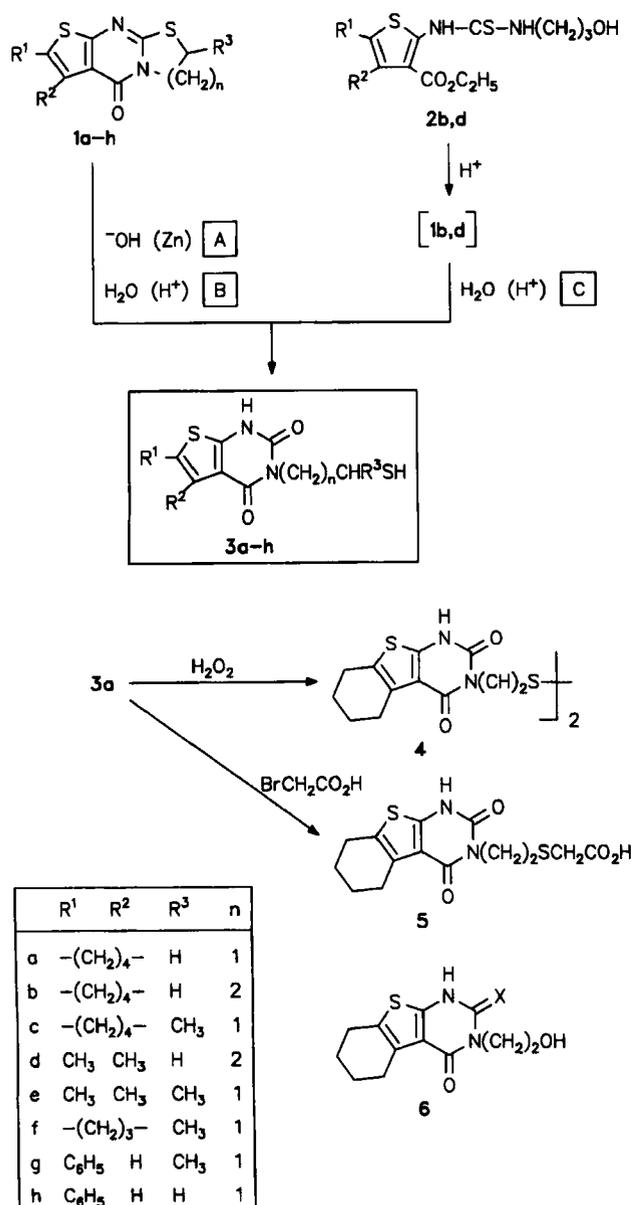
Wirkstoffe mit Mercaptoalkyl-Struktur waren in den letzten Jahren vielfach Gegenstand immunpharmakologischer Untersuchungen<sup>3,4,5)</sup>. So beeinflusst D-Penicillamin in Abhängigkeit von der Dosis in unterschiedlicher Weise T-Helfer-<sup>6)</sup>, T-Suppressor-Zellen<sup>7)</sup> und Makrophagen<sup>8)</sup> und hemmt Aminopeptidase B<sup>9)</sup>. Für D,L-2-Oxo-3-(2-mercaptoethyl)-5-phenylimidazol (OMPI), einen Hauptmetabolit von Levamisol<sup>10)</sup>, wurde eine Beeinflussung der Mikrotubuli-Integrität in Leukozyten<sup>11)</sup> diskutiert. Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Entwicklung von potentiell immunmodulatorischen Heterocyclen haben wir mit dem 3-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (MECH) eine neue Leitstruktur für niedermolekulare Wirkstoffe mit immunstimulatorischer Aktivität gefunden. MECH und eine Reihe von uns synthetisierter strukturverwandter Chinazoline zeigten nach oraler Applikation am Tier signifikante immunstimulatorische und -restaurative sowie virostatistische Eigenschaften<sup>12,13)</sup>. Ergebnisse zur Biotransformation von MECH liegen vor<sup>14)</sup>.

Wir berichten hier über die Darstellung und erste immunpharmakologische Untersuchungen von mit MECH strukturanalogen Thieno[2,3-*d*]pyrimidinen.

Heterocyclisch anellierte Pyrimidin-2,4-dione mit N(3)-Mercaptoalkyl-Struktur sind mit Ausnahme einiger Pteridin-Derivate<sup>15)</sup> unbekannt. Wir haben nach einem Zugang für 3-Mercaptoalkylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione, die einen substituierten bzw. cycloaliphatisch anellierten Thiophenring anstelle des Benzolkerns von MECH enthalten, gesucht. Die Synthese dieser Titelverbindungen **3** konnte durch hydrolytische Spaltung der thiazolo- bzw. 1,3-thiazino-anellierten Heterocyclen **1** in der Siedehitze realisiert

werden. **1a-h** wurden dazu mit verd. NaOH (Methode A) oder auch - im Falle von **1b** und **1d** - mit verd. HCl (Methode B) umgesetzt. Die Zielverbindungen **3a-h** wurden auf diesem Wege aus einfach zugänglichen<sup>16)</sup> Ausgangsverbindungen bequem in mittleren bis guten Ausb. gewonnen. Die Hydroxypropylthioharnstoffe **2b** und **2d**<sup>16)</sup> konnten auch einstufig, *via* **1**, im sauren Milieu (Methode C) zu den entspr. Mercaptanen **3** umgesetzt werden. Über Ringspaltungsreaktionen von thiazolo- bzw. 1,3-thiazino-anellierten Thieno[2,3]pyrimidin-4-onen wurde bislang nicht berichtet. Strukturanaloge 1,3,4-Thiadiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]thienopyrimidinone unterliegen nach Russo *et al.*<sup>17)</sup> durch Angriff von Hydroxidionen am Carbonyl-C des Pyrimidinrings einer Ringöffnungsreaktion zu 2-thiadiazolylamino-substituierten Thiophen-3-carbonsäuren. Demgegenüber werden **1a-h** jedoch von Hydroxidionen am C-Atom der cyclischen Isothioharnstoff-Struktur gespalten. Im sauren Milieu werden **1b** und **1d** zunächst protoniert und ebenfalls zu **3** hydrolysiert.

Die Struktur der Titelverbindungen steht im Einklang mit elementaranalytischen und spektroskopischen Daten. Die IR-Spektren von **3a-h** weisen SH-Valenzschwingung im Bereich von 2540-2560 cm<sup>-1</sup> auf (Tab. 1). Die ms Fragmentierung der Verbindungen **3** ist durch das Auftreten der Fragmentationen A und B (oder/und isomerer Fragmentationen) sowie C charakterisiert (Schema 2). A wird hierbei durch die Übertragung von zwei H-Atomen der Seitenkette

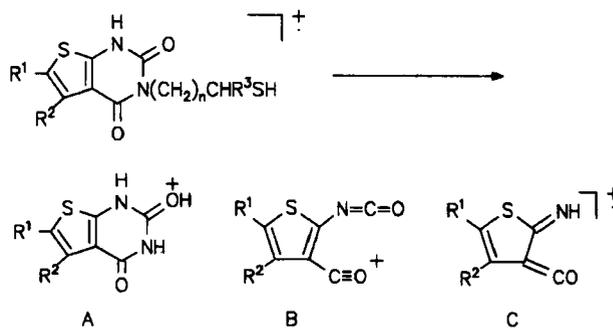


Schema 1

auf den Heterocyclus gebildet (vgl.<sup>15,18</sup>). In ethanolischer Lösung zeigen die Thienopyrimidione 3 (mit Ausnahme von **3g** und **3h**) gleichartige 3-Banden-Absorptionsspektren, die mit dem UV/VIS-Spektrum des zum Vergleich herangezogenen Hydroxyethyl-Derivates **6** (X=O) übereinstimmen (Tab. 1). Exemplarisch wurde **3a** zu dem Disulfan **4** oxidiert. Die Alkylierung der Mercaptoalkylverbindungen **3** unter alkalischen Bedingungen erfolgt an der Mercapto-Gruppe, wie am Beispiel der Umsetzung von **3a** mit Bromessigsäure zu **5** gezeigt wurde. Die SH-Gruppe in **3** wurde weiterhin durch die positive Reaktion mit Natriumpentacyanonitrosylferrat-Lösung und durch die Entfärbung von wässriger Jod-Lösung nachgewiesen.

Zur Prüfung auf immunmodulierende Eigenschaften der Mercaptoalkylthienopyrimidine **3a-g** wurde die Beeinflussung einer Hautreaktion vom verzögerten Typ (DTH-Reak-

tion) nach Frey *et al.*<sup>19</sup>) an Albinomeerschweinchen untersucht (Tab. 2). **3b**, **3e** und **3f** beeinflussen die durch DNFB-Sensibilisierung induzierten, zellvermittelten Immunprozesse. Mit einer signifikanten Steigerung der DTH-Reaktion



Verb.	M <sup>+</sup>	A	B	C
<b>3a</b>	282 (48)	223 (100)	206 (31)	179 (70)
<b>3b</b>	296 (36)	223 (11)	206 (38)	179 (100)
<b>3c</b>	296 (14)	223 (100)	206 (40)	179 (79)
<b>3d</b>	270 (32)	197 (12)	180 (27)	153 (100)
<b>3e</b>	270 (8)	197 (78)	180 (55)	153 (100)
<b>3f</b>	282 (4)	209 (51)	192 (56)	165 (100)
<b>3g</b>	318 (18)	245 (100)	228 (61)	201 (56)
<b>3h</b>	304 (44)	245 (100)	228 (30)	201 (98)

Schema 2: MS Fragmentierung von 3 (m/z, % rel.Int.)

Tab. 1: Spektroskopische Daten der 3-Mercaptoalkyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4-dione **3a-h**

Verb.	IR (KBr)		UV/VIS (EtOH)	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> )
	(cm <sup>-1</sup> )	S-H		
<b>3a</b>	1700,	2550	234 (4.47),	1.49 (t, J = 8.6 Hz, SH), 1.65-1.90 und 2.62-2.95 (2m, 4 CH <sub>2</sub> ), 2.83 (q, SCH <sub>2</sub> ), 4.18 (t, NCH <sub>2</sub> ), 10.50 (br s, NH)
	1640		S 263 (3.75),	
			298 (3.56)	
<b>3b</b>	1700,	2560	234 (4.40)	1.62 (t, J = 8.8 Hz, SH), 1.74-1.90 und 2.64-2.94 (2m, 4 CH <sub>2</sub> ), 2.02 (quint, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.59 (q, SCH <sub>2</sub> ), 4.12 (t, NCH <sub>2</sub> ), 10.90 (br s, NH)
	1640		S 261 (3.75)	
			298 (3.53)	
<b>3c</b>	1710,	2560	234 (4.48),	1.39 (d, CH <sub>3</sub> ), 1.60 (d, J = 8.2 Hz, SH), 1.76-1.90 und 2.63-2.93 (2m, 4 CH <sub>2</sub> ), 3.43 (sept, CH), 4.09 und 4.14 (2dd, NCH <sub>2</sub> ), 11.10 (br s, NH)
	1620		S 261 (3.81),	
			301 (3.56)	
<b>3d</b>	1705,	2560	233 (4.42),	1.62 (t, J = 8.0 Hz, SH), 2.02 (quint, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.30 und 2.38 (2s, 2 CH <sub>3</sub> ), 2.60 (q, SCH <sub>2</sub> ), 4.17 (t, NCH <sub>2</sub> ), 11.15 (br s, NH)
	1650		S 260 (3.80),	
			300 (3.51)	

Tab. 1: Fortsetzung

<b>3e</b>	1705, 2560	233 (4.36),	1.39 (d, CHCH <sub>3</sub> ), 1.60 (d, J = 8.2
	1640	S 259 (3.73),	Hz, SH), 2.30 und 2,38 (2s, 2 CH <sub>3</sub> ),
		299 (3.50)	3.44 (sept, CH), 4.10 und 4.15
			(2dd, NCH <sub>2</sub> ), 10.70 (br s, NH)
<b>3f</b>	1700, 2540	234 (4.44),	1.39 (d, CH <sub>3</sub> ), 1.60 (d, J = 8.4
	1620	S 260 (3.86),	Hz, SH), 2.46 (quint, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ),
		303 (3.61)	2.86 und 2.98 (2m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ),
			3.44 (sept, CH), 4.10 und 4.15
			(2dd, NCH <sub>2</sub> ), 10.80 (br s, NH)
<b>3g</b>	1710, 2550	234 (4.41),	1.40 (d, CH <sub>3</sub> ), 1.60 (d, J = 8.6
	1620	305 (4.30) <sup>a)</sup>	Hz, SH), 3.45 (sept, CH <sub>3</sub> CH), 4.12
			und 4.18 (2dd, NCH <sub>2</sub> ), 7.30-7.56
			(m, 6H, arom.), 9.18 (br s, NH)
<b>3h</b>	1720 2550	232 (4.37),	1.53 (t, J = 8.4 Hz, SH), 2.85 (q,
	1630	307 (4.25) <sup>a)</sup>	SCH <sub>2</sub> ), 4.22 (t, NCH <sub>2</sub> ), 7.26-7.54
			(m, 6H, arom.), 9.05 (br s, NH)

a) Aufgenommen in EtOH mit 2% Methylglykol

Tab. 2: Ergebnisse der DTH-Reaktion nach 24 h<sup>a)</sup>

Bezeichnung	Stimulationsindex (SI)
<b>3a</b>	110
<b>3b</b>	140
<b>3c</b>	100
<b>3d</b>	110
<b>3e</b>	140
<b>3f</b>	140
<b>3g</b>	90
Isoprinosine	135

a) Nach p.o. Applikation von **3** (jeweils 2 mg/kg Körpermasse) bzw. Isoprinosine (10 mg/kg Körpermasse) an den Tagen +1 bis +5; Kontrolle = 100; weitere Angaben zur Methode:<sup>21)</sup>

um 40% gegenüber nichtbehandelten Kontrolltieren liegen diese Verbindungen im Wirkungsbereich von Isoprinosine. Verbindung **3a** wurde weiter auf Beeinflussung der Anti-Schaferythrozyten-Immunantwort der Maus (Rosettentest nach *Zaalberg*<sup>20)</sup>) geprüft. Nach i.p. Applikation von 14 mg **3a**/kg Körpermasse war die Zahl rosettenbildenden Zellen um 69% erhöht. Die mit  $p < 0.005$  hochsignifikante Steigerung belegt eindeutig den fördernden Effekt von **3a** auf die Proliferationsrate immunkompetenter Zellen.

Für die Aufnahme der <sup>1</sup>H-NMR Spektren danken wir Herrn Dr. A. Meusinger, Leipzig.

## Experimenteller Teil

### Synthese

DC:<sup>22)</sup>- Schmp. (unkorrigiert): Boetius-Heiztisch.- IR: Specord M 80 Carl Zeiss Jena, KBr.- <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian Unity 400 (400 MHz), TMS als int. Stand.- UV-Spektren: Specord UV/VIS Carl Zeiss Jena, EtOH.- Massenspektren: Varian MAT CH 6, 70 eV.

Nach Literaturangaben wurden dargestellt: **1a**, **1b**, **1d**, **1f**, **1g**, **2b** und **2d**<sup>16)</sup>, sowie **1c** und **1e**<sup>23)</sup>.

### 7-Phenyl-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (**1h**)

Durch Erhitzen von 2-[3-(2-Hydroxyethyl)thioureido]-5-phenyl-thiophen-3-carbonsäureethylester in einer Mischung aus konz. HCl und Methylglykol nach<sup>16)</sup>, Farblose Nadeln, Schmp. 235-236°C (EtOH), Ausb. 91%. - C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> (286.4) Ber. C 58.7 H 3.52 N 9.8 S 22.4 Gef. C 58.5 H 3.62 N 9.9 S 22.0.- IR: 1670 cm<sup>-1</sup> (C=O).- UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 336 nm (4.44).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.52 (t, J = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>), 4.55 (t, J = 7.5 Hz, NCH<sub>2</sub>), 7.26-7.59 (m, 6H arom.).

### Verbindungen **3a-h**: Allgemeine Vorschrift

**Methode A:** 5 mmol **1** werden in gepulverter Form mit 1.3 g Zinkstaub in 300 ml 3N NaOH 6 h rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert, wobei das Filtrat unter Rühren und Eiskühlung in 400 ml HCl (3 mol/l) gegeben wird. Nach 10 min wird der Niederschlag abgesaugt und i.Vak. getrocknet.

**Methode B:** 5 mmol gepulvertes **1** werden in 75 ml N HCl und 75 ml EtOH 30 h unter Rückfluß gekocht. Das Filtrat wird nach dem Erkalten unter Kühlung mit 85 ml N NaOH versetzt und erneut filtriert. Die Lösung wird unter Rühren und Kühlung in 40 ml 0.5 N HCl gegeben, der Niederschlag abgesaugt und i.Vak. getrocknet.

**Methode C:** 5 mmol gepulvertes **2** werden in 40 ml konz. HCl und 40 ml EtOH unter Rückfluß gekocht. Nach 3 d werden 440 ml EtOH und 440 ml H<sub>2</sub>O zugegeben, dann wird weitere 40 h rückfließend erhitzt und heiß filtriert. Das erkaltete Filtrat wird unter Rühren und guter Kühlung mit 6N NaOH alkalisiert und erneut filtriert. Nach dem Ansäuern mit N HCl wird der Niederschlag abgesaugt und i.Vak. getrocknet.

Nach **Methode A**, **B** oder **C** erhaltene Rohprodukte werden aus EtOH/H<sub>2</sub>O unter Zugabe einer Spatelspitze Zinkstaub und weniger Tropfen N HCl umkristallisiert.

### 3-(2-Mercaptoethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion (**3a**)

Farblose Kristalle, Schmp. 167-169°C, Ausb. 86% (aus **1a** nach **Methode A**).- C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (282.4) Ber. C 51.0 H 5.00 N 9.9 S 22.7 Gef. C 51.2 H 5.04 N 9.6 S 22.3.

### 3-(3-Mercaptopropyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion (**3b**)

Farblose Kristalle, Schmp. 163-165°C, Ausb. 36% (aus **1b** nach **Methode A**), 45% (aus **1b** nach **Methode B**), 20% (aus **2b** nach **Methode C**).- C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (296.4) Ber. C 52.7 H 5.44 N 9.5 S 21.6 Gef. C 52.4 H 5.65 N 9.2 S 21.4.

### (*R,S*)-3-(2-Mercaptopropyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion (**3c**)

Farblose Kristalle, Schmp. 218-220°C, Ausb. 73% (aus **1c** nach **Methode A**).- C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (296.4) Ber. C 52.7 H 5.44 N 9.5 S 21.6 Gef. C 52.8 H 5.78 N 9.4 S 21.3.

5,6-Dimethyl-3-(3-mercaptopropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (3d)

Farblose Kristalle, Schmp. 191-193°C, Ausb. 69% (aus **1d** nach *Methode A*), 16% (aus **1d** nach *Methode B*), 11% (aus **2d** nach *Methode C*).- C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (270.4) Ber. C 48.9 H 5.22 N 10.4 S 23.7 Gef. C 49.2 H 5.39 N 10.0 S 23.1.

(R,S)-5,6-Dimethyl-3-(2-mercaptopropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (3e)

Farblose Kristalle, Schmp. 204-206°C, Ausb. 73% (aus **1e** nach *Methode A*).- C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (270.4) Ber. C 48.9 H 5.22 N 10.4 S 23.7 Gef. C 48.7 H 4.85 N 9.9 S 23.3.

(R,S)-3-(2-Mercaptopropyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (3f)

Farblose Kristalle, Schmp. 207-209°C, Ausb. 66% (aus **1f** nach *Methode A*).- C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (282.4) Ber. C 51.0 H 5.00 N 9.9 S 22.7 Gef. C 50.8 H 4.89 N 9.9 S 22.4.

(R,S)-3-(2-Mercaptopropyl)-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (3g)

Gelbliche Prismen, Schmp. 257-260°C, Ausb. 42% (aus **1g** nach *Methode A*).- C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (318.4) Ber. C 56.6 H 4.43 N 8.8 S 20.1 Gef. C 56.5 H 4.35 N 8.7 S 20.2.

3-(2-Mercaptoethyl)-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (3h)

Aus **1h** gemäß *Methode A*. Es wird in 600 ml 3N NaOH und 30 ml EtOH erhitzt und in 800 ml 3N HCl zugetropft. Gelbliche Kristalle, Schmp. > 245°C (Zers.), Ausb. 52%.- C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (304.4) Ber. C 55.2 H 3.97 N 9.2 S 21.1 Gef. C 55.3 H 4.26 N 8.8 S 20.8.

Bis-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)ethyl]disulfan (4)

565 mg (2 mmol) **3a** werden in 40 ml Aceton und 5 ml N NaOH gelöst. Unter Kühlen werden 3 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugetropft. Der Ansatz wird 10 min bei 0°C aufbewahrt und mit 5proz. AcOH neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und aus Methylglykol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 284-285°C, Ausb. 70%.- C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub> (562.7) Ber. C 51.2 H 4.66 N 10.0 Gef. C 51.5 H 4.50 N 9.6.- IR: 1705, 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O).- UV (EtOH, 2% Methylglykol): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 235 (4.71), S 261 (4.11), 298 nm (3.87).

[2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)ethyl]thiojessigsäure (5)

565 mg (2 mmol) **3a**, 280 mg (2 mmol) Bromessigsäure und 10 ml EtOH werden mit 6 ml N NaOH 4 h in einem verschlossenen Gefäß geschüttelt. Der Ansatz wird 24 h bei Raumtemp. aufbewahrt und filtriert. Das Filtrat wird mit 0.5 N HCl angesäuert. Der Niederschlag wird in 25 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen, 2 h bei Raumtemp. geschüttelt und filtriert. Das Filtrat wird mit N HCl angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 201-203°C (EtOH/H<sub>2</sub>O), Ausb. 51%.- C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (358.4) Ber. C 46.9 H 5.06 N 7.8 S 17.9 Gef. C 47.2 H 4.91 N 7.9 S 18.0.- MS: m/z = 340 (M<sup>+</sup>, 23%).- IR: 1700; 1640; 1615 cm<sup>-1</sup> (C=O).- UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 235 (4.47), S 263 (3.88), 300 nm (3.67).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.76-1.88 und 2.60-2.92 (2m, 4 CH<sub>2</sub>), 3.02 (t, J = 7.0 Hz, SCH<sub>2</sub>), 3.36 (s, CH<sub>2</sub>COOH), 4.24 (t, J = 7.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 11.0 (br s, NH).

3-(2-Hydroxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (6, X=S<sup>16</sup>)

565 mg (2 mmol) **6**, X=S<sup>16</sup> werden in 10 ml Aceton analog der Darstellung von **4** mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> umgesetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 212-215°C (EtOH/H<sub>2</sub>O), Ausb. 66%.- C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (266.3) Ber. C 54.1 H 5.30 N 10.5 Gef. C 54.4 H 5.02 N 10.7.- IR: 1710; 1665 cm<sup>-1</sup> (C=O).- UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 234 (4.55), S 263 (3.85), 298 nm (3.70).

Immunpharmakologische Untersuchungen

DTH-Reaktion

Die Untersuchungen wurden an Albinomeerschweinchen durch Sensibilisierung und spätere Testung mit DNFB durchgeführt, vgl.<sup>21)</sup>

Rosettentest nach Zaalberg

Immunisierte CBA-Inzuchtmäuse (i.v. Injektion von 0.2 ml einer 10proz. Schaferythrozytensuspension (SE-Suspension)) erhielten am Tag +1 per i.p. Applikation 14 mg **3a**/kg Körpermasse. Am Tag +3 wurden die Tiere getötet, die Milzzellen präpariert und auf 1 · 10<sup>7</sup> kernhaltige Zellen (KHM)/ml Kulturmedium eingestellt. 0.9 ml dieser Milzzellsuspension wurden anschließend zusammen mit 0.12 ml einer 5proz. SE-Suspension für 24 h bei 4°C inkubiert und danach die Anzahl der Rosetten (Anlage von mindestens 5 SE pro KHM) bestimmt. Die Anzahl der rosettenbildenden Zellen (RBZ) lag bei den substanzbehandelten Tieren um 69% über derjenigen der nur immunisierten Kontrolltiere.

Literatur

39. Mitt.: M. Gütschow, S. Leistner, *Liebigs Ann. Chem.* im Druck.
1. Mitt.: s. Lit.<sup>21)</sup>.
- K. Kitamura, M. Aihara, Z. Ikezawa, *J. Dermatol.* **1990**, *17*, 168-175; dort weitere Lit.
- P.F. Merryman, J. Nowakowski, I.A. Jaffe, *Biochem. Pharmacol.* **1979**, *28*, 2297-2302.
- M. Chicault, C. Luu-Duc, A. Boucherle, *Arzneim. Forsch.* **1990**, *40*, 55-57.
- E. Martelli, L. Binderup, *J. Rheumatol.* (Suppl. 7) **1981**, *8*, 62-68.
- P. Miller, G.W. Watt, C.J. Elson, *Int. J. Immunopharmacol.* **1987**, *9*, 341-347.
- M. Hayashi, C. Abe, R.T. Nozawa, T. Yokota, T. Iso, Y. Shiokawa, *Int. J. Immunopharmacol.* **1986**, *8*, 299-304.
- H. Herranz, M.T. Garcia-Lopez, C. Perez, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, *324*, 239-241.
- K.S. Kumar, C.R. Dobbs, J.F. Weiss, M.A. Chirigos, *J. Immunopharmacol.* **1980**, *2*, 73-83.
- M. De Brabander, F. Aerts, G. Geoens, R. Van Ginckel, R. Van De Veire, H. Van Belle, *Chem. Biol. Interaction* **1978**, *23*, 45-63.
- S. Leistner, M. Gütschow, K. Dröbler, H. Vieweg, G. Wagner, T. Strohscheidt, D. Lohmann, G. Laban, A. Siegling, EP 0 454 060; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 83689h.
- K. Dröbler, S. Leistner, *Immunobiol.* **1993**, *189*, 232-233.
- A. Langner, S. Kempa, C. Nerlich, P. Franke, S. Pfeifer, *Pharmazie* **1994**, *49*, 169-175.
- E. Falch, *Acta Chem. Scand.* **1977**, *B 31*, 167-172.
- S. Leistner, M. Gütschow, G. Wagner, *Pharmazie* **1989**, *44*, 153-154.
- F. Russo, M. Santagati, A. Santagati, A. Caruso, S. Trombatore, M. Amico Roxas, *Il Farmaco, Ed. Sc.* **1977**, *38*, 762-774.
- S. Leistner, Habilitationsschrift, Leipzig 1980; R. Simon, Promotionschrift, Leipzig 1987.
- J.R. Frey, A.L. de Weck, K. Geleick, *J. Invest. Dermatol.* **1964**, *42*, 189-195.
- O.B. Zaalberg, *Nature* **1964**, *202*, 1231-1232.
- D. Briel, S. Leistner, K. Dröbler, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, *324*, 959-961.
- S. Leistner, M. Gütschow, J. Stach, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, *323*, 857-861.
- M.B. Devani, C.J. Shishoo, U.S. Pathak, S.H. Parikh, G.F. Shaf, A.G. Padhya, *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*, 660-664. [Ph269]