



(19)  
 Bundesrepublik Deutschland  
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 103 20 732 A1 2004.12.09

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 103 20 732.5  
 (22) Anmeldetag: 05.05.2003  
 (43) Offenlegungstag: 09.12.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07D 513/04  
 A61K 31/551, A61P 23/00

(71) Anmelder:  
**Friedrich-Schiller-Universität Jena Büro für  
 Forschungstransfer, 07743 Jena, DE**

(72) Erfinder:  
**Lehmann, Jochen, Prof. Dr., 07743 Jena, DE;  
 El-Subbagh, Hussein Ibrahim, Prof. Dr., Alsalam,  
 EG; El-Kashef, Hassan Ahmed, Prof. Dr., ElGamaal  
 Mosque, EG**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu  
 ziehende Druckschriften:  
**DE 39 30 130 A1**  
**US 33 11 614 A**  
**WO 01/02 373 A1**  
**ELSLAGER, Edward F. et al.: In: J. of Heterocyclic  
 Chemistry (1969), 6 (4), S.491-495;;**  
**CRANK, George, KAHN, Humaid R.: J. of  
 Heterocyclic  
 Chemistry (1985), 22 (5), S.1281-1284;;**  
**PLOUVIER, Bertrand, HOUSSIN, Raymond: In: J. of  
 Heterocyclic Chemistry (1989), 26, S.1643-1651;;**

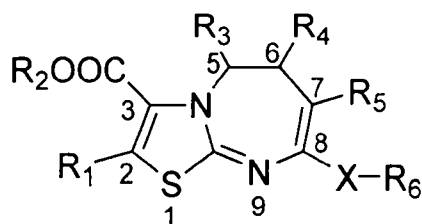
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

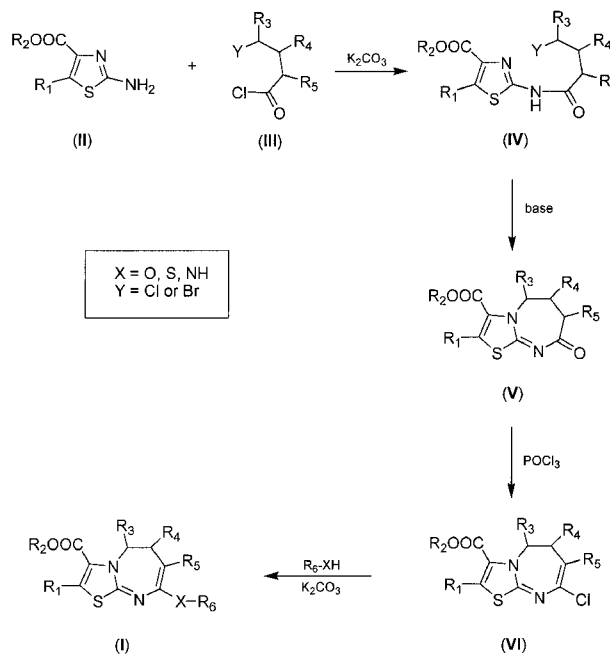
(54) Bezeichnung: **Neue schnell wirkende Anästhetika und Verfahren zu ihrer Herstellung**

(57) Zusammenfassung: Es sollen neue Wirkstoffe zur Erzeugung, Aufrechterhaltung und Verstärkung von Anästhesie angegeben werden, welche im Vergleich zu bekannten Hypnotika eine schneller einsetzende Wirkung und eine kürzere Wirkdauer zeigen, ohne eine akute Gewöhnung zu entwickeln und ohne signifikante Nebeneffekte zu bewirken.

Es werden neue und gut synthetisierbare Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivate der allgemeinen Formel I gefunden:



Die gefundenen Wirkstoffe sind beispielsweise zur Verwendung bei chirurgischen Eingriffen geeignet.



**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft neue Wirkstoffe zur schnellen Herbeiführung sowie zur Aufrechterhaltung und Verstärkung von Anästhesie, insbesondere für chirurgische Eingriffe und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

**[0002]** Es ist bekannt für chirurgische Operationen unterschiedliche Arzneimittel intravenös zu verabreichen, um Effekte sicherzustellen, wie Bewusstlosigkeit, Schmerzunempfindlichkeit, Muskelentspannung und Kontrolle der viszeralen Reflexe. Die Verwendung von intravenösen Wirkstoffen erhöht die Flexibilität und erlaubt die Reduktion der Dosierungen an Inhalationsanästhetika.

**[0003]** Solche intravenösen Anästhetika, entsprechend den Anforderungen der Chirurgie, wurden verfügbar durch die Einführung von Thiopental, ein ultra schnell wirkendes Barbiturat. Eine generelle Anästhesie wird sehr häufig eingeleitet durch die Injektion von Thiopental, um Schlaf zu erzeugen vor der Verabreichung weiterer Wirkstoffe, die erforderlich sind, um die Anästhesie während des chirurgischen Eingriffes aufrecht zu erhalten. Thiopental Natrium, andere schnelle Barbiturate und Benzodiazepine spielen eine wichtige Rolle in der praktischen Anästhesiologie. Thiopental Natrium gilt als Standard für den Vergleich mit neuen anästhetischen Wirkstoffen.

**[0004]** Barbiturate wirken im gesamten Zentralen Nervensystem (ZNS) und sind fähig, alle Arten von ZNS-Dämpfungen zu erzeugen; dies reicht von einer milden Sedierung bis zu einer generellen Anästhesie. Barbiturate können ferner die inhibierende Wirkung der Neurotransmitter GABA an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren verstärken. Der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, der den Haupttyp der GABA-Rezeptoren im Gehirn darstellt, ist ein membranintegrierter Chloridionen-Kanal, über den der überwiegende Teil der inhibitorischen Neurotransmission im ZNS gesteuert wird.

**[0005]** Intravenöse Einzeldosen von Thiopental Natrium erzeugen eine Bewusstlosigkeit innerhalb von 10 bis 20 Sekunden. Die Tiefe der Anästhesie steigt in der Regel bis zu 40 Sekunden an und fällt dann ab, bis schließlich das Bewusstsein nach etwa 20 bis 30 Minuten wiederkehrt. Im Falle großer Thiopentaldosen erfordert eine Erholung von diesem Eingriff jedoch mehrere Stunden (Hughes et al in Anesthesiology 1992, 76, 334–341). Thiopental wird langsam in der Leber metabolisiert. Zusammen mit anderen Faktoren, wie die Bindung an Plasmaproteine, pH-Änderungen im Blut oder Schwankungen im Blutfluss beeinflusst dies die Tiefe der Narkose, die Erholungszeit und auch die Dauer der Thiopentalwirkung (Breimer, in Clin. Pharmacokinet. 1997, 2, 93–109).

**[0006]** Thiopental Natrium wird intravenös appliziert. Es kann als Einzeldosis (Bolus), intermetierend oder als kontinuierliche Infusion injiziert werden. Kontinuierliche Infusionen jedoch erhöhen die Wahrscheinlichkeit von Überdosierungen mit einer entsprechend verlängerten Erholungsphase. Bei einzelnen oder intermittierenden Injektionen von Thiopental Natrium sollte die Konzentration nicht 2,5% in wässriger Lösung überschreiten. Bei extravaskulären Injektionen mit Konzentration höher als 2,5 können starke Schmerzen und nekrotische Veränderungen auftreten. Als Folge einer intraarteriellen Injektion von konzentrierten Thiopentallösungen, wird das arterielle Endothel in tieferen Schichten unmittelbar zerstört, im Anschluss daran auch endarterielle Gefäße. Hinzu kommen Thrombosen, verursacht durch arterielle Spasmen. Eine vaskuläre Ischemie und sogar Gangrän können die Folge sein (Marshall and Longnecker, in Goodman and Gilman, the pharmacological basis of therapeutics, 1996, 321–323).

**[0007]** Die anästhetische Wirkung von Thiopental Natrium verläuft parallel zur Konzentration im Blut, welches das ZNS erreicht, da die hohe Fettlöslichkeit von Thiopental Natrium ein Durchdringen der Bluthirnschranke ohne erkennbare Verzögerungen ermöglicht. Die Beendigung des anästhetischen Effekts erfolgt rasch, nach ungefähr 5 Minuten und wird ausschließlich durch die Rückverteilung des Arzneistoffes im gut durchbluteten Gewebe bestimmt. Nach einem raschen anfänglichen Abfall fällt die Blutkonzentration langsamer über mehrere Stunden hinweg ab, da der Wirkstoff durch Körperfett aufgenommen und dann metabolisiert wird. Die Folge ist, dass Thiopental Natrium einen lang anhaltenden Hangover induziert. Eine Gesamtdosis von 1 g Thiopental sollte generell nicht überschritten werden, möchte man zu lange Erholungszeiten vermeiden. Je größer die anfängliche Initialdosis von Thiopental Natrium sein muss, desto größer müssen es auch die Folgedosierungen sein, auch bei Patienten von gleicher Größe. Patienten, bei denen große Initialdosen von Thiopental Natrium erforderlich sind, werden aus der Narkose erwachen, obwohl die noch vorhandene Plasmakonzentration eine Schlafphase aufrecht erhalten sollte. Die Ursache dieser akuten Toleranz ist nicht bekannt (Marshall et al in Goodman and Gilman, the pharmacological basis of therapeutics 1996, 321–323). Aus diesem Grund kann Thiopental Natrium nicht benutzt werden, um eine längere Anästhesie aufrecht zu erhalten, geeignet ist es nur als Initialnarkotikum.

**[0008]** Die Erholungsphase nach einer Thiopentalverabreichung sollte charakterisiert sein durch ein sanftes und schnelles Erwachen aus der Bewusstlosigkeit. Treten jedoch postoperative Schmerzen auf, kann starke Rastlosigkeit eintreten und Analgetika müssen verabreicht werden. Thiopental und andere Barbiturate sind jedoch sehr schwache Analgetika und können sogar die Sensibilität gegenüber Schmerzen erhöhen. Hinzu kommt, dass die Erholungsphase nach einer Thiopentalnarkose oft begleitet wird von Schüttelfrost, da während der Narkose die Körpertemperatur herabgesetzt wird und nun wieder auf einen normalen Wert zurück kommen muss. Hinzu kommt eine Absenkung des Blutdruckes, weswegen die Patienten vorsichtig zu bewegen sind.

**[0009]** Thiopental Natrium führt zu einer dosisabhängigen Depression der Atmung, die schwerwiegend sein kann. Das Minutenvolumen kann erheblich reduziert sein, ebenso die funktionelle Atemkapazität, insbesondere wenn Hustenreiz besteht (Marshall et al., in *A Practice of Anesthesia*, Henly, D. and Cohen, P., eds. 1995, 119–145). Durch erhöhte Dosen von Thiopental Natrium können sich diese Effekte verstärken, und die Atmung kann nur durch Bewegen des Diaphragmas aufrecht erhalten werden.

**[0010]** In Fällen von inneren Blutungen oder anderen Formen von Hypovolümia, Kreislaufinstabilität, Sepsis, Vergiftungen oder Schock kann die Verabreichung von normalen Dosen an Thiopental Natrium Blutdruckabfall, Kreislaufzusammenbruch und kardionale Probleme zur Folge haben. Der cerebrale Blutfluss und die cerebrale Metabolisierungsrate sind unter dem Einfluss von Thiopental Natrium und anderen Barbituraten reduziert. Der intracerebrale Druck ist signifikant reduziert. Dieser Effekt wird andererseits klinisch genutzt bei pathologischen Situationen, bei denen ein erhöhter intracrinealer Druck zu erwarten ist (Shapiro, in *Anesthesiology*, 1975, 43, 445–471). Thiopental Natrium beeinflusst die uterine Kontraktion nur gering, aber es ist durchlässig an der Plazenta und wirkt auf den Fötus.

**[0011]** Benzodiazepine wurden eingeführt zur Behandlung von Angstzuständen, und eine große Zahl von Derivaten mit sedierenden anxiolytischen, anticonvulsiven und muskelrelaxierenden Eigenschaften wurden hergestellt. Schlaf und Bewusstlosigkeit können mit großen Dosen an Benzodiazepinen herbeigeführt werden. Benzodiazepine sind keine Analgetika, welche bei alleiniger Benutzung auch keine Narkose herbeiführen. Es ist erforderlich, mehrere Wirkstoffe zu kombinieren, um ein chirurgisch erforderliches Niveau an Anästhesie zu erreichen, mit einem ausgeglichenen Zusammenspiel von Sedierung, Analgesie, Amnesie, Entspannung und Abwesenheit von Reflexen. Als alleinige Wirkstoffe sind Benzodiazepine nützlich bei Vorgängen, die keine Analgesie erfordern, wie z. B. Endoskopien, Herzdämpfung, Herzkateterisierung und eine Reihe von radiodiagnostischen Eingriffen (Marshall et al., in *Goodman and Gilman, the pharmacological basics of therapeutics*, 1996, 233–235).

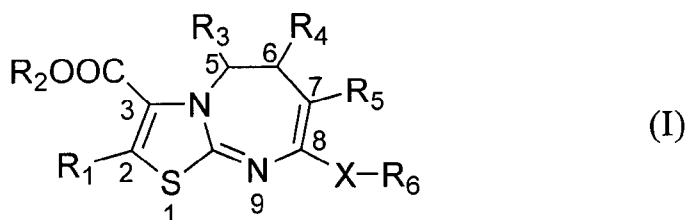
**[0012]** Um eine Anästhesie herbeizuführen, werden Benzodiazepine intravenös verabreicht. Damit unangenehmes Brennen vermindert und venöse Thrombosen vermieden werden, welche die Verabreichung von Diazepam begleiten können, sollten Benzodiazepine sehr langsam in einen Nebenarm einer laufenden intravenösen Infusion gegeben werden. Nach der Injektion von Diazepam wird der Wirkstoff rasch im Gehirn verteilt aber im Gegensatz zu Thiopental vergehen mehrere Minuten bevor eine Bewusstseinstrübung einsetzt. Deshalb wird Diazepam im Sinne einer präanästhetischen Medikation eine Stunde bevor der Patient in den Operationsaal gebracht wird eingesetzt. In den üblichen Dosierungen, die verwendet werden, um eine Anästhesie zu unterhalten oder herbeizuführen, verursachen die Benzodiazepine Sedierung, eine Reduktion des Angstgefühles und eine Amnesie bei mindestens der Hälfte aller Patienten. Diese Amnesie kann bis zu sechs Stunden anhalten (Marshall et al., in *Goodman and Gilman, the pharmacological basis of therapeutics* 1996, 233–335). Benzodiazepine verursachen nur eine moderate Absenkung des Kreislaufes und der Atmung. Höhere Dosen können einen 20%igen Abfall des systemischen Blutdrucks und des vaskulären Widerstandes verursachen. Eine vorübergehende Apnoe kann einer raschen Injektion von Diazepam folgen und Möglichkeiten der Beatmung sollten immer zur Verfügung stehen. Diazepam verursacht keine Emesis noch verhindert sie ein solches und hat geringen Effekt auf renale, hepatische oder reproduzierende Funktionen. Obwohl Diazepam eine Relaxation der zentralgesteuerten Muskulatur verursacht, hat es keinen Effekt auf das neuromuskuläre System und verstärkt weder noch antagonisiert es die Wirkung spezifischer Muskelrelaxantien.

**[0013]** Wesentliches molekulare Target für die Benzodiazepine sind die inhibitorischen Neurotransmitter-Rezeptoren, welche direkt durch die Aminosäure GABA aktiviert werden. Der vorwiegende Typ von GABA-Rezeptoren im Hirn, genannt GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, ist ein integraler membranärer Chloridionen-Kanal, der den Hauptanteil der schnellen inhibitorischen Neurotransmission im ZNS steuert. GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren werden nicht von Benzodiazepin beeinflusst. Die Benzodiazepine binden direkt an den Rezeptor/Ionenkanalkomplex und modulieren seine Aktivität allosterisch. Im Gegensatz zu Barbituraten beeinflussen Benzodiazepine nicht direkt die GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, sondern benötigen GABA, um ihren Effekt zu entwickeln (Marshall et al., in *Goodman*

and Gilman, the pharmacological basis of therapeutics 1996, 233–235).

**[0014]** Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, neue Wirkstoffe zur Erzeugung, Aufrechterhaltung und Verstärkung von Anästhesie anzugeben, welche im Vergleich zu bekannten Hypnotika eine schneller einsetzende Wirkung und eine kürzere Wirkdauer zeigen, ohne eine akute Gewöhnung zu entwickeln oder signifikante Nebeneffekte zu bewirken, wie sie beispielsweise bei der Verabreichung von Thiopental-Natrium auftreten.

**[0015]** Überraschend wurden die im Anspruch 1 aufgeführten Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivate der allgemeinen Formel I:



gefunden.  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  in der Formel I repräsentieren unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis sieben Kohlenstoffatomen, Halogen, substituiertes Haloalkyl, Alkoxy oder Haloalkoxy, in dem das Alkyl geradkettig oder verzweigt ist, mit ein bis vier Kohlenstoffatomen. Die Haloderivate können mono-, di-, tri- oder polyhalogeniert sein. Optionale Substituenten schließen ein Halogen, Amino, substituiertes Amino, Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Halo-( $C_1$ - $C_4$ ) Alkyl, Alkoxy oder Haloalkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatom in der Alkylgruppe.

**[0016]**  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  in der Formel I repräsentieren zusätzlich unabhängig voneinander Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, direkt angebunden oder angebunden über NH, S oder eine Kohlenstoffbrücke, wie z. B. carbozyklische Aromaten, einschließlich Phenyl, Naphthyl, heterocyklische Gruppen, einschließlich Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinylgruppen. Optionale Substituenten an diesen Gruppen schließen ein Halogen, wie Chlor, Brom und Fluor,  $C_1$ - $C_5$  lineare oder verzweigte Alkylketten, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Alkoxy mit ein bis drei Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methoxy und Ethoxy oder Halogenalkoxy mit ein bis drei Kohlenstoffatomen; Alkylthio, Alkylamino, Arylthio, Heteroarylthio, Arylamino, Heteroarylthio, Arylamino, Heteroarylamino.

$R_2$  ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu zehn Kohlenstoffatomen, oder Halogen, Amino oder substituiertes Amino, einschließlich entsprechender Amide. Optionale Substituenten schließen ein: Alkyle, Cykloalkyl, Aryl oder Heteroarylgruppen.  $R_3$  kann auch zusammen mit  $R_4$  substituierte alicyclische Ringe, Aryl- oder Heteroaryl-Ringsysteme bilden.  $R_4$  kann ebenfalls zusammen mit  $R_5$  substituierte alicyclische Ringe, Aryl- oder Heteroaryl-Ringsysteme bilden. X ist in Formel I Sauerstoff, Schwefel oder NH, optional auch reduziert zu Hydroxyl oder Mercapto-Funktionen. Diese Hydroxy oder Mercapto-Funktionen können alkyliert werden mit  $R_6$ , welche geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen darstellt mit ein bis sieben Kohlenstoffatomen, oder aryliert werden mit carbocyclischen Aromaten, wie z. B. substituiertes Phenyl und Naphthyl, heterocyklische Gruppen, die beispielsweise einschließen substituiertes Furyl, Pyrrolyl, Thiny, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl und Pyrimidinyl.

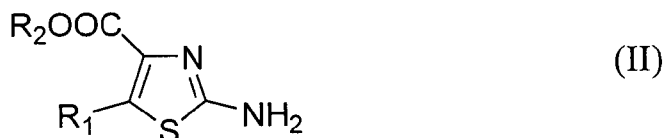
**[0017]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Die Säuren, mit denen die besagten Verbindungen derartige Salze bilden können, sind vorzugsweise Hydrohalogensäuren, wie z. B. Salzsäure und Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, monofunktionelle und bifunktionelle Carbonsäuren, Hydroxycarbonsäuren, wie z. B. Essigsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Salicylsäure, Sorbinsäure, Milchsäure, Sulfonsäuren, wie para-Toluolsulfonsäure, und Naphtalin-1,5-disulfonsäure.

**[0018]** Die Unteransprüche enthalten weitere vorteilhafte Ausführungen der Erfindung und Möglichkeiten zur Herstellung der Verbindungen.

**[0019]** Die vorgeschlagenen neuen Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivate überwinden viele der eingangs genannten Nachteile und Probleme, die für gewöhnlich mit der Verabreichung von Thiopental-Natrium oder Benzodiazepinen als intravenöse anästhetische Wirkstoffe verbunden sind und stellen intravenöse Anästhetika dar, die nicht nur Anästhesie erzeugen, sondern auch, insbesondere während eines chirurgischen Eingriffes, eine Anästhesie aufrecht erhalten können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen im Vergleich mit Thiopental-Natrium ein sehr schnelles Einsetzen der Wirkung und eine kürzere Wirkdauer. Sie entwickeln dabei

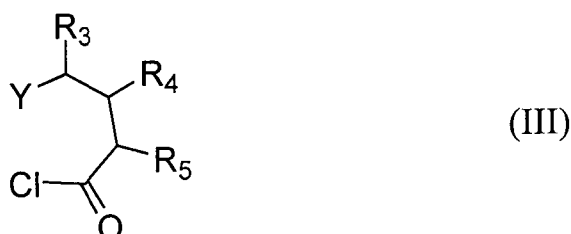
keine akute Gewöhnung und zeigen auch keine signifikanten Nebeneffekte, wie sie bei der Verabreichung von Thiopental-Natrium auftreten.

**[0020]** Thiazolo[3,2-a][1,3]diazepin-Verbindungen sind prinzipiell gut verfügbar und konnten erhalten werden (vgl. Abbildung) unter Verwendung von Methoden, die von P. Molina et al (J. Org. Chem. 1993, 58, 5264–5270) und P. Imming (Arch. Pharm., Weinheim, 1995, 238, 207–215) publiziert worden sind. Zur Herstellung der erfindungsmäßigen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I wurden 2-Amino-5-substituierten Thiazol-4-carboxylate der allgemeinen Formel II



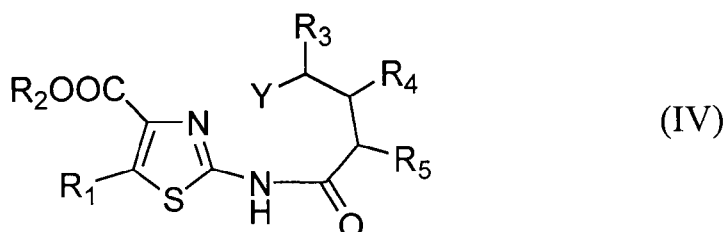
dargestellt nach an sich bekannten Methoden, publiziert durch R. Kuhn et al. in Ann. Chem. 1951, 571, 44–56 und B. Plouvier et al in J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1643–51.

**[0021]** Die Verbindungen der Formel II wurden mit geeigneten Säurechloridderivaten der Formel III



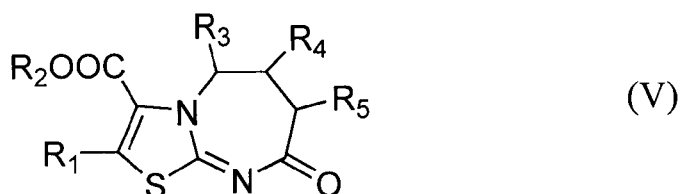
bei denen Y für Brom oder Chlor steht, vorzugsweise Brom und wasserfreies Kaliumcarbonat, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol, Ethylbenzol, o-, m-, und p-Xylol, Oktan, Nonan und Isopropylbenzol, vorzugsweise Toluol und Ethylbenzol, bei Temperaturen zwischen 100°C und 150°C, vorzugsweise zwischen 100°C und 120°C, acyliert.

**[0022]** Die dabei entstehenden Produkte der allgemeinen Formel IV



die durch Chromatographie über Kieselgel oder neutrales Aluminiumoxid gereinigt werden können, werden cyclisiert mit sekundären Aminen, wie z. B. Diethylamin, Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, N-Methylpiperazin, vorzugsweise Pyrrolidin und Piperidin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Toluol, Ethylbenzol, o-, m-, und p-Xylol, Isopropylbenzol, vorzugsweise Toluol, o-Xylol, bei Temperaturen zwischen 100°C und 180°C, vorzugsweise zwischen 120°C und 130°C.

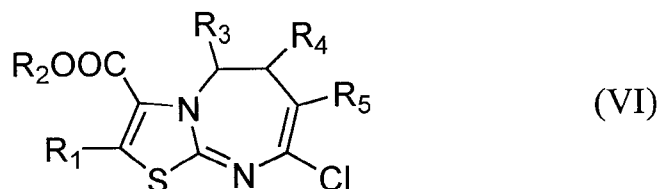
**[0023]** Es entstehen Produkte der allgemeinen Formel V



welche wiederum durch Chromatographie über Kieselgel oder neutrales Aluminiumoxid gereinigt werden kön-

nen.

**[0024]** Die Verbindungen der Formel V wurden mit Phosphoroxytrichlorid zu 8-Chloroanalogen der allgemeinen Formel VI



umgesetzt, welche dann direkt zur Umsetzung gebracht wurden mit  $R_6$ -XH und wasserfreien Kaliumcarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Aceton, Ethanol, Methylethylketon, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Diphenyläther, vorzugsweise Methylethylketon, Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 60°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 120°C und 160°C. Die entstehenden erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können ebenfalls gereinigt werden durch Chromatographie über Kieselgel und neutralem Aluminiumoxid.

**[0025]** Repräsentative Möglichkeiten für solche Synthesen werden in den Beispielen 1 und 2 beschrieben.

**[0026]** Die Erfindung soll nachstehend anhand von Beispielen näher erläutert werden.

**[0027]** Mäuse beiderlei Geschlechts (22–28 g) wurden eingesetzt, um die Evaluierung auf ultraschnell wirkende hypnotische Aktivität durchzuführen. Die Mäuse wurden in Käfigen gehalten bei Temperaturen von  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  mit einem Tag-Nacht-Zyklus von 12 Stunden und gefüttert mit Standardnahrung und Wasser ad libitum. Die Verbindungen der Formel I wurden gelöst mit 15% Cremophor EL (ein Derivat aus Castor-Öl und Ethylenoxid, Sigma Chemical Co) in destilliertem Wasser. Die hypnotische Aktivität wurde dann untersucht nach intravenöser (iv) und nach intraperitonealer (ip) Verabreichung. Zwei Dosierungen der Verbindung, entsprechend Formel I (50 und 100 mg/kg) wurden intravenös injiziert bei zwei Gruppen von Mäusen. Jede Gruppe bestand aus zehn Mäusen. Die Schlafzeit wurde aufgenommen für jede Maus und sie wurde verglichen mit den Schlafzeiten einer Kontrollgruppe. Der Effekt der Verbindung mit Formel I bei intravenöser Gabe zusätzlich zu Thiopental Natrium (Intraval sod. May & Baker LTD, England) wurde ebenso evaluiert. Drei Gruppen von Mäusen, jede bestehend aus zehn Tieren, wurde also eingesetzt. Der ersten Gruppe (Kontrollgruppe) wurde das Lösungsmittel mit 15% Cremophore EL injiziert, die zweite Gruppe wurde mit 50 mg/kg und die dritte Gruppe mit 100 mg/kg der Verbindung entsprechend Formel I behandelt. Allen Mäusen in den drei Gruppen wurden danach 50 mg/kg Thiopental Natrium intravenös verabreicht. Die verstrichene Zeit zwischen dem Verlust und des Wiedereintretens des „righting reflexes“ (Schlafzeit) wurde für jedes Tier aufgezeichnet und verglichen mit der Kontrollgruppe. Repräsentativ dafür ist Beispiel 3.

**[0028]** Zwei Dosierungen der Verbindung entsprechend Formel I (100 und 200 mg/kg) wurden intraperitoneal injiziert bei zwei Gruppen von Mäusen. Beide Gruppen bestanden aus zehn Tieren. Die Schlafzeit wurde für jedes Tier registriert und verglichen mit der Kontrollgruppe, die ein ultra-schnelles Hypnotikum bekam. Der Effekt der Verbindung entsprechend Formel I bei intraperitonealer Verabreichung als Zusatz auf die durch Thiopental-Natrium (Intraval sod. May & Baker LTD, England) induzierte Schlafzeit wurde ebenso evaluiert.

**[0029]** Drei Gruppen von Mäusen, bestehend aus je 10 Tieren, wurden eingesetzt. Die erste Gruppe (Kontrollgruppe) wurde behandelt durch Injektion mit dem Lösungsmittel "15% Cremophor EL", die zweite Gruppe behandelt mit 100 mg/kg und die dritte Gruppe, behandelt mit 200 mg/kg der Verbindung entsprechend Formel I. Allen Mäusen in den drei Gruppen wurden danach 65 mg/kg Thiopental Natrium intraperitoneal injiziert (Dandiyaa and Cullumbine, in J. Pharmacol. Exp. Ther. 1959, 125, 353–359). Die Schlafzeit wurde für jedes Tier aufgezeichnet und verglichen mit der Kontrollgruppe. Repräsentativ ist das Beispiel 4.

**[0030]** Fünf Gruppen von Mäusen, jede bestehend aus zehn Tieren wurden eingesetzt, um die akute Toxizität festzustellen und  $LD_{50}$ -Werte zu berechnen. Die Verbindung, entsprechend Formel I, wurde in 15% Cremophore EL gelöst und intraperitoneal in Dosen von 100, 200, 400, 800 und 1.600 mg/kg verabreicht. Das Endvolumen der Injektionen in allen Gruppen überschritt 0,2 ml/Maus nicht. 24 Stunden später wurde die prozentuale Sterblichkeit jeder Gruppe registriert und die  $LD_{50}$ -Werte berechnet nach der Methode, die beschrieben wurde durch Litchfield und Wilcoxon, in J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949, 96,99. Repräsentativ ist Beispiel 5.

**[0031]** Zehn Mäuse wurden benutzt, um ein Experiment hinsichtlich der akuten Toleranz durchzuführen. Jede

Maus erhielt 200 mg/kg der Verbindung entsprechend Formel I, gelöst in 15% Cremophore, intraperitoneal, dreimal täglich an drei aufeinander folgenden Tagen. Nach jeder der neun Verabreichungen wurde die Schlafzeit, induziert durch Verbindung entsprechend der Formel I, für jede Maus aufgezeichnet. Repräsentativ ist Beispiel 6.

**[0032]** Die biologische Evaluierung der neuen Verbindungen entsprechend Formel I der Erfindung zeigten, dass die Verbindungen sehr schnell wirksame Hypnotika darstellen. Der Wirkungseintritt dieser Verbindungen erfolgt sehr schnell im Vergleich zu Thiopental. Bei allen eingesetzten Tieren trat die Reaktion nach weniger als 60 Sekunden ein, bei einigen Tieren sogar, bevor die Injektionsnadel aus dem Tier entfernt wurde. Die Wirkungsdauer bei intravenöser oder intraperitonealer Applikation ist signifikant kürzer, verglichen mit dem Standardanästhetikum Thiopental Natrium. Zusätzlich zeigten die Verbindungen entsprechend der Formel I keine Anzeichen einer akuten Toleranz, wie sie über die Mehrfachdosierung von Thiopental Natrium berichtet wird. Deshalb haben die Verbindungen entsprechend der Formel I der Erfindung das Potential nicht nur zur präanästhetischen Medikation und zur Einleitung der Anästhesie, sondern auch das Potential, mit Thiopental Natrium zusammen zur Aufrechterhaltung einer Anästhesie über einen längeren Zeitraum eingesetzt zu werden, besser als Thiopental Natrium alleine.

**[0033]** Die Verbindungen entsprechend der Formel I der Erfindung und ihre Salze mit verschiedenen Säuren zeigen eine ultraschnelle hypnotische Aktivität. Die vorgelegte Erfindung schließt pharmazeutische Formulierungen ein, die zusammen mit nicht toxischen pharmazeutisch geeigneten Zutat, eine oder mehrere Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung enthalten oder auch aus einer oder mehreren solcher erfindungsgemäßer Verbindungen bestehen, wie auch Prozesse zur Darstellung dieser Formulierungen.

**[0034]** Die Erfindung schließt auch pharmazeutische Formulierungen in verschiedenen Dosierungseinheiten ein. Das bedeutet, dass Formulierungen vorliegen in Einzelstücken, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Ampullen, bei denen der Gehalt an aktiven Verbindungen einem Teil oder einem Vielfachen der individuellen Dosis entspricht. Beispielsweise kann die Dosierungseinheit 1, 2, 3 oder 4 individuelle Dosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer individuellen Dosis enthalten. Eine individuelle Dosis enthält vorzugsweise die Menge an aktiver Verbindung, die bei einer Verabreichung der Ganzen, der Hälfte, dem Drittel oder dem Viertel einer täglichen Dosierung entspricht.

**[0035]** Unter nicht toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Zusätzen sind zu verstehen, feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Hilfsstoffe jeder Art.

**[0036]** Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulat, Lösungen und Sprays sollen als bevorzugte pharmazeutische Formulierungen erwähnt werden.

**[0037]** Die Tabletten, Dragees, Kapseln und Pillen können die aktive Verbindung oder die aktiven Verbindungen zusammen mit den üblichen Zutat enthalten, beispielsweise

- Füllstoffe, wie Stärke, Lactose, Sucrose, Glucose, Mannitol und Siliciumdioxid,
- Bindestoffe, wie Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine und Polyvinylpyrrolidone,
- Feuchtmittel, wie Agar-agar, Calciumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat,
- die Löslichkeit beeinflussende Stoffe, wie Paraffin,
- Resorptionsbeschleuniger, wie quartäre Ammoniumsalze,
- Feuchthaltemittel, wie Cetylalkohol und Glycerolmonostearat,
- Absorbentien, wie Kaolin und Bentonit,
- Feuchthaltemittel, wie Talkum, Calciumstearat, Magnesiumstearat und festes Polyethylenglycol,
- verträglichkeitssteigernde Zusätze
- Zusätze zur gezielten Wirkstoff-Freigabe, beispielsweise für eine Freigabeverzögerung, z. B. durch An- oder Einbindung an bzw. in polymere Substanzen und Wachse,

oder Mischungen daraus.

**[0038]** Die Tabletten, Dragees, Kapseln und Pillen können mit an sich bekannten Überzügen und Beschichtungen sowie optional mit verträglichkeitssteigernden Zusätzen versehen sein.

**[0039]** Sie können auch so beschaffen sein, dass sie die aktiven Verbindungen gezielt freisetzen, beispielsweise in bestimmte Bereichen des Intestinaltraktes, und/oder auch in einer verzögerten Art und Weise, z. B. auch durch Anbindung und Eindringung an bzw. in polymere Substanzen und Wachse.

**[0040]** Die aktive Verbindung oder die aktiven Verbindungen, optional zusammen mit einem oder mehreren der oben erwähnten Zusatzstoffe können ebenso in Form von an sich bekannten Mikrokapseln verabreicht werden.

**[0041]** Zusätzlich zu einer oder mehreren aktiven erfindungsgemäßen Verbindungen können Lösungen und Emulsionen für die parenterale Verabreichung üblicherweise noch Zusatzstoffe enthalten, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgationsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Diethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglycol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, speziell Bauwollsaamenöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Casteröl und Sesamöl, Glycerin, Formaldehyd, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglycol und Fettsäureester von Sorbitol oder Mischungen von diesen Substanzen in steriler Form, die isotonisch mit Blut ist.

**[0042]** Die therapeutisch aktiven Verbindungen sollten vorzugsweise in den oben erwähnten pharmazeutischen Formulierungen auftreten in Konzentrationen zwischen 0,1 und 99,5, vorzugsweise ungefähr 0,5 bis 95, Gewichtsprozenten der gesamten Mischung.

**[0043]** Die oben erwähnten pharmazeutischen Formulierungen können zusätzlich noch andere pharmazeutische Formulierungen enthalten, ebenfalls andere pharmazeutisch aktive Verbindungen der Erfindung.

**[0044]** Die oben erwähnten pharmazeutischen Formulierungen werden in der üblichen Weise hergestellt, entsprechend bekannter Methoden, z. B. durch Durchmischung der aktiven Verbindungen oder aktiven Verbindungen mit dem Zusatzstoff bzw. den Zusatzstoffen. Die Erfindung beinhaltet auch den Gebrauch der aktiven Verbindung oder der aktiven Verbindungen entsprechend der Erfindung, sowie von pharmazeutischen Formulierungen, die eine oder mehrere aktive Verbindungen der Formel I enthalten, in oder als anästhetisches Arzneimittel.

**[0045]** Die eingesetzte Dosis ist bestimmt durch generelle anerkannte Faktoren, wie Körpergewicht des Patienten und/oder Schwere oder Typ der pathologischen Situation des Patienten. Unter diesen Gesichtspunkten, kann die Dosierung für einen bestimmten Patienten bestimmt werden durch den medizinischen Therapeuten in Einklang mit den aus der medizinischen Heilkunst bekannten Praktiken. Die exakten Anweisungen zur pharmazeutischen Verabreichung der Verbindungen und Wirkstoffe entsprechend der Erfindung hängen notwendigerweise von den Erfordernissen des individuellen Falles, der Art der Behandlung und natürlich auch von der Diagnose des behandelnden Arztes ab.

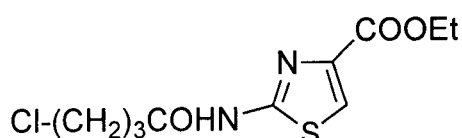
**[0046]** Es erscheint verständlich, dass durch fachkundige Personen vielfältige Modifikationen und Abwandlungen der Erfindung, wie sie beschrieben ist, gemacht werden können, ohne damit außerhalb des Geistes und des Umfanges dieser Empfindung zu liegen. Insofern ist der Schutzzumfang auch nicht auf nachfolgende Beispiele zur Erläuterung der Erfindung beschränkt.

Beispiel 1:

Ethyl 2-[4-chloro-butanamido]thiazole-4-carboxylat:

**[0047]** Eine Mischung aus Ethyl 2-Aminothiazole-4-carboxylat (7.0 g, 0.04 mol) und 4-Chlorbutyrylchloride (11.3 g, 9.0 ml, 0.08 mol) in Toluon (100 ml) wird vier Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Toluon wird unter reduzierten Druck entfernt. Zum Rückstand gibt man unter Rühren Wasser und filtriert den Feststoff ab. Er wird gewaschen, getrocknet und aus Wasser umkristallisiert zum angegebenen Produkt (10.2 g, 92% Ausbeute), Schmp. 171°C, m/e 276.6 (in Übereinstimmung mit der Summenformel C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, ber. 276.73). <sup>1</sup>H NMR und <sup>13</sup>C NMR (Tabelle 1).

Tabelle 1: <sup>1</sup>H NMR und <sup>13</sup>C NMR Zuordnung von Ethyl 2-[4-Chloro-butanamido]-thiazol-4-carboxylat





$\delta H$	$\delta C$	Zuordnungen
1.27 (t, 3H, $J=7.0$ )	14.1	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$
2.02-2.08 (m, 2H, $J=6.5, 7.3$ )	27.7	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$
2.59 (t, 2H, $J=7.3$ )	32.4	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}-$
3.66 (t, 2H, $J=6.5$ )	44.9	$\text{ClCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}-$
4.27 (q, 2H, $J=7.0$ )	60.8	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$
7.96 (s, 1H)	122.7	Thiazol-H
12.5 (brs, 1H)	----	NH
----	141.3, 158.3	quartäre C-Atome
----	161.3, 171.3	C=O

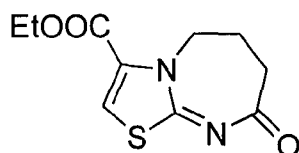
Spektrum aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$ . Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Die  $J$ -Werte in Hz.

## Beispiel 2:

Ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo[3,2-a][1,3]diazepin-3-carboxylat:

**[0048]** Eine Mischung aus Ethyl 2-[4-Chloro-butanamido]thiazol-4-carboxylat (1.0 g, 0.004 mol) und Piperidin (0.7 g, 0.8 ml, 0.008 mol) in Toluon (50 ml) wird unter Rückfluss 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Man kühlt die Reaktionsmischung ab, gießt sie in Wasser und rührt. Die Toluolphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Rohprodukt wird durch wiederholte, Chromatographie an Kieselgel und neutralen Aluminiumoxid, Eluierung mit EtOAc/Hexan (50:50 v/v) and  $\text{CHCl}_3$ /Hexan (80:20 v/v) gereinigt. Schmp. 210°C, m/e 240.2 (entsprechend der Summenformel  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{SN}_2\text{O}_3$ , ber. 240.28).  $^1\text{H}$  NMR und  $^{13}\text{C}$  NMR (Tabelle 2).

Tabelle 2:  $^1\text{H}$  NMR und  $^{13}\text{C}$  NMR Zuordnungen von Ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-a][1,3]diazepin-3-carboxylat



$\delta H$	$\delta C$	Zuordnung
1.22 (t, 3H, $J=7.1$ )	14.6	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$
2.08-2.14 (m, 2H, $J=8.0, 4.5$ )	18.3	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$
2.54 (t, 2H, $J=8.0$ )	31.9	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$
4.07 (t, 2H, $J=4.5$ )	48.3	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$
4.19-4.23 (q, 2H, $J=7.1$ )	61.4	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$
7.7 (s, 1H)	122.7	Thiazole-H
----	142.1, 157.7	Quartäre C-Atome
----	161.7, 174.3	

Spektrum aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$ . Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Die  $J$ -Werte in Hz.

**[0049]** Die NMR Daten der Verbindungen aus den Beispielen 1 und 2 sind in den Tabellen 1 und 2 aufgelistet. Die Zuordnungen wurden zusätzlich gesichert durch APT-, DEPT-, COSY- und HMQC-Aufnahmetechnik für jede Verbindung.

## Beispiel 3:

**[0050]** Die intravenöse Verabreichung von Ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo[3,2-a]-[1,3]diazepin-3-carboxylat (Beispiel 2), 50 und 100 mg/kg, führt zum Schlaf bei allen Mäusen innerhalb einiger Sekunden (Tabelle 3). Beschleunigte Atmung wurde bei drei von zehn Mäusen, behandelt mit 100 mg/kg beobachtet. Atemnot wurde beobachtet bei einer von zehn Mäusen, ebenfalls behandelt mit 100 mg/kg. Beide Dosierungen der Verbindung 50 und 100 mg/kg, potenzierten stark den hypnotischen Effekt, der durch 50 mg/kg intravenös verabreichtes Thiopental Natrium erzeugt wird (Tabelle 3).

Tabelle 3: Hypnotischer Effekt von Ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo[3,2-a]-[1,3]diazepin-3-carboxylat (Beispiel 2), 50 und 100 mg/kg intravenös (iv) und der Effekt dieser Dosierungen auf die Schlafzeit, herbeigeführt durch eine iv Applikation von 50 mg/kg Thiopental Natrium in Mäusen

Behandlung	Dosis mg/kg iv	Schlafzeit (min) (n = 10)
Thiopental Natrium	50	4.9 ± 1.13
Verbindung (Beispiel 2)	50	0.75 ± 0.01*
Verbindung (Beispiel 2)	100	1.48 ± 0.21*
Verbindung + Thiopental	50 + 50	19.9 ± 5.21*
Verbindung + Thiopental	100 + 50	25.7 ± 5.11*

Tabelle 4: Hypnotischer Effekt von Ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo[3,2-a]-[1,3]diazepin-3-carboxylat (Beispiel 2), 100 und 200 mg/kg intraperitoneal (ip), und der Effekt dieser Dosierungen auf die Schlafzeit von Mäusen, behandelt intraperitoneal mit 65 mg/kg Thiopental Natrium

Behandlung	Dosis mg/kg ip	Schlafzeit (min) (n = 10)
Thiopental Natrium	65	15.2 ± 1.40
Verbindung (Beispiel 2)	100	2.4 ± 0.83*
Verbindung (Beispiel 2)	200	9.1 ± 1.23*
Verbindung + Thiopental	100 + 65	49.2 ± 3.71*
Verbindung + Thiopental	200 + 65	155.7 ± 16.35*

## Beispiel 4:

**[0051]** Intraperitoneale (ip) Verabreichung von Ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo[3,2-a]-[1,3]diazepin-3-carboxylat (Beispiel 2), 100 und 200 mg/kg, führt zum Schlaf bei allen Mäusen mit einer Eintrittszeit des Schlafes nach weniger als 1 Minute (Tabelle 4). Tachypnoe wurde bei zwei von zehn Mäusen, bei einer Dosierung von 100 mg/kg beobachtet, Verwirrung und beschleunigte Atmung wurden ebenso beobachtet bei drei von zehn Mäusen, behandelt mit 200 mg/kg. Dosierungen der Verbindung 100 und 200 mg/kg, potenzierten signifikant den hypnotischen Effekt, erzeugt durch 65 mg/kg, intraperitoneal, Thiopental Natrium (Tabelle 4).

## Beispiel 5:

[0052] Akute Toxizitäts-Tests wurden durchgeführt nach der Methode, beschrieben von Litchfield und Wilcoxon, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949, 96: 99.

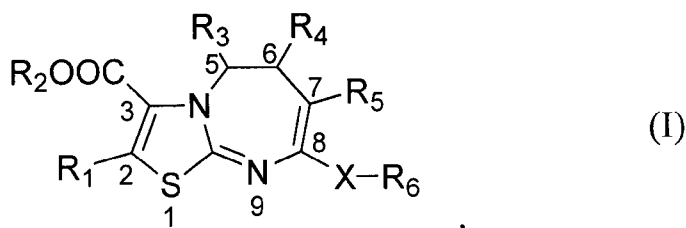
[0053] Der berechnete LD<sub>50</sub>-Wert von Ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo[3,2-a]-[1,3]diazepin-3-carboxylat (Beispiel 2) wurde mit 681.4 mg/kg gefunden, die 95%-Konfidenzgrenzen bei 482.8–876.4.

## Beispiel 6:

[0054] Tests auf akute Toleranz wurden durchgeführt nach der intraperitonealen Verabreichung von 200 mg/kg Ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo[3,2-a]-[1,3]diazepin-3-carboxylat (Beispiel 2), 3 × täglich an drei hintereinander folgenden Tagen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schlafzeiten nach der ersten und neunten (letzten) Verabreichung der Verbindung. Die Schlafzeit nach der ersten Verabreichung der Verbindung war 10.3 ± 1.4 Minuten, nach der neunten Verabreichung 8.7 ± 2.1 Minuten.

## Patentansprüche

1. Neue schnell wirkende Anästhetika zur Herbeiführung, Aufrechterhaltung und Verstärkung von Anästhesie, insbesondere für chirurgische Eingriffe, enthaltend in gelöster oder ungelöster Form wenigstens ein Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivat der allgemeinen Formel I:



wobei

– R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis sieben Kohlenstoffatomen, Halogen, substituiertes Haloalkyl, Alkoxy oder Haloalkoxy, in dem das Alkyl geradkettig oder verzweigt ist, mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, repräsentieren sowie unabhängig voneinander Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, direkt angebunden oder angebunden über NH, S oder eine Kohlenstoffbrücke, wie z. B. carbocyclische Aromaten, einschließlich Phenyl, Naphthyl, heterocyclische Gruppen, einschließlich Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinylgruppen, sein können,

– R<sub>2</sub> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder eine substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu zehn Kohlenstoffatomen, oder Halogen, Amino, substituiertes Amino oder ein Amid ist und

– X Sauerstoff, Schwefel, NH oder optional reduziert zu Hydroxyl- oder Mercapto-Funktionen sein kann.

2. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Reste R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> eingesetzte Haloderivate unabhängig voneinander mono-, di-, tri- bzw. polyhalogeniert sind.

3. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens eine Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivat der allgemeinen Formel I zusätzliche Substituenten, wie Halogen, Amino, substituiertes Amino, Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>), Haloalkyl, Alkoxy oder Haloalkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatom in der Alkylgruppe, Alkylthio, Alkylamino, Aryl, Heteroaryl, Cykloalkyl, Aryloxy, Haloaryloxy, Arylthio, Arylamino, enthält.

4. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> substituierte Alicyklen, Aryl- oder Heteroarylringe bilden.

5. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> substituierte alizyklische Aryl- oder Heteroarylringssysteme bilden.

6. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxy- oder Mercapto-Funktionen von X alkyliert sind mit dem Rest R<sub>6</sub>, welcher geradkettig oder verzweigtes Alkyl mit ein bis sieben Kohlenstoffatomen, ein alicyklischer Rest, einen Aryl- oder einen Heteroarylrest darstellen kann.

7. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens ein Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivat der allgemeinen Formel I durch ein oder mehrere Salze repräsentiert wird, welche mit Säuren, vorzugsweise Hydrohalogensäuren, gebildet werden, wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, mono- oder bifunktionelle Carbonsäuren, Hydroxycarbonsäuren, wie z. B. Essigsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Salicylsäure, Sorbinsäure, Milchsäure, Sulfonsäuren, wie para-Toluolsulfonsäure, und Naphtalin-1,5-disulfonsäure.

8. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens ein Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivat der allgemeinen Formel I in einer pharmazeutischen Formulierung als intravenös zu verabreichender Wirkstoff, beispielsweise in Form einer Lösung oder als zu lösendes Granulat, vorliegt.

9. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens ein Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivat der allgemeinen Formel I in einer pharmazeutischen Formulierung als oral oder rectal zu verabreichender Wirkstoff, beispielsweise in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen bzw. Zäpfchen, vorliegt.

10. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Tabletten, Dragees, Kapseln bzw. Pillen weitere Zusätze enthalten, z. B.

- Füllstoffe, wie Stärke, Lactose, Sucrose, Glucose, Mannitol und Siliciumdioxid,
- Bindestoffe, wie Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine und Polyvinylpyrrolidone,
- Feuchtmittel, wie Agar-agar, Calciumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat,
- die Löslichkeit beeinflussende Stoffe, wie Paraffin,
- Resorptionsbeschleuniger, wie quartäre Ammoniumsalze,
- Feuchthaltemittel, wie Cetylalkohol und Glycerolmonostearat,
- Absorbtionsmittel, wie Kaolin und Bentonit,
- Feuchthaltemittel, wie Talkum, Calciumstearat, Magnesiumstearat und festes Polyethylenglycol,
- verträglichkeitsteigernde Zusätze
- Zusätze zur gezielten Wirkstoff-Freigabe, beispielsweise für eine Freigabeverzögerung, z. B. durch An- oder Einbindung an bzw. in polymere Substanzen und Wachse, oder Mischungen daraus.

11. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Tabletten, Dragees, Kapseln bzw. Pillen an sich bekannte Überzüge und Beschichtungen aufweisen.

12. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Ansprüchen 8 bzw. 9, dadurch gekennzeichnet, dass in der pharmazeutischen Formulierung zusätzlich an sich bekannte Lösungen bzw. Emulsionen für eine parenterale Wirkstoffverabreichung enthalten sind.

13. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Ansprüchen 8 bzw. 9, dadurch gekennzeichnet, dass in der pharmazeutischen Formulierung Zusatzstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgationsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Diethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglycol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, speziell Bauwollsamöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Casteröl und Sesamöl, Glycerin, Formaldehyd, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglycol und Fettsäureester von Sorbitol, oder Mischungen von diesen enthalten sind.

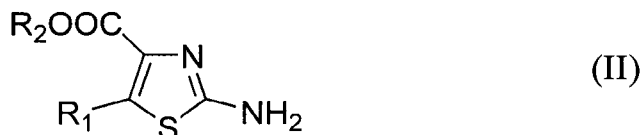
14. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Ansprüchen 8 bzw. 9, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens eine Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivat der allgemeinen Formel I in der pharmazeutischen Formulierung in einer Konzentration zwischen 0,1 und 99,5 Gewichtsprozenten, bevorzugt zwischen 0,5 und 95 Gewichtsprozenten, enthalten ist.

15. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Ansprüchen 8 bzw. 9, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens eine Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivat der allgemeinen Formel I in der pharmazeutischen Formulierung in einer Dosierung vorliegt, welche der gebräuchlichen bzw. individuell erforderlichen Dosis für die Wirkstoffapplikation entspricht.

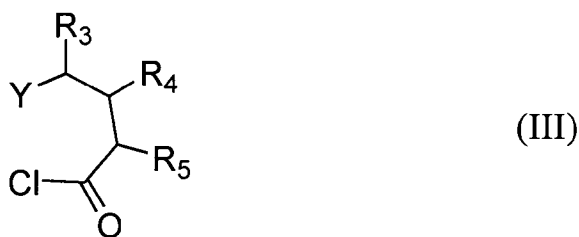
16. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Ansprüchen 8 bzw. 9, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens eine Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivat der allgemeinen Formel I in der pharmazeutischen Formulierung in einer Dosierung vorliegt, welche einem Vielfachen, beispielsweise dem Zwei- bis Vierfachen, der gebräuchlichen bzw. individuell erforderlichen Dosis für die Wirkstoffapplikation entspricht.

17. Neue schnell wirkende Anästhetika gemäß Ansprüchen 8 bzw. 9, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens eine Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivat der allgemeinen Formel I in der pharmazeutischen Formulierung in einer Dosierung vorliegt, welche lediglich einem Anteil, beispielsweise der Hälfte bis einem Viertel, der gebräuchlichen bzw. individuell erforderlichen Dosis für die Wirkstoffapplikation entspricht.

18. Verfahren zur Herstellung der neuen schnell wirkenden Anästhetika gemäß einem oder mehreren der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,  
– dass an sich bekannte 2-Amino-5-substituierten Thiazol-4-carboxylate der allgemeinen Formel II

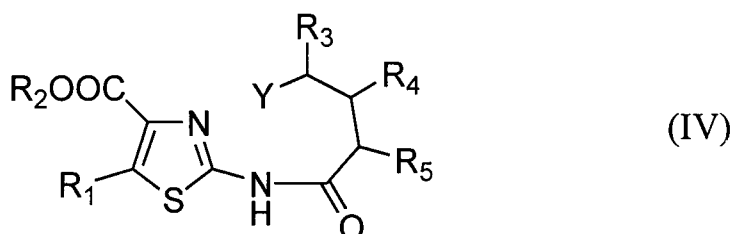


mit geeigneten Säurechloridderivaten der allgemeinen Formel III



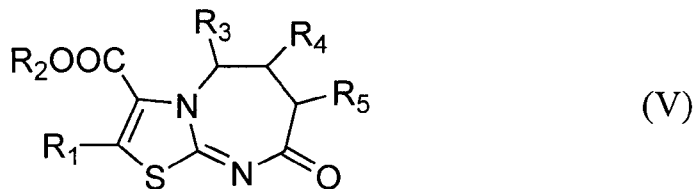
bei denen Y für Brom oder Chlor steht, vorzugsweise Brom und wasserfreies Kaliumcarbonat, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol, Ethylbenzol, o-, m-, und p-Xylol, Oktan, Nonan und Isopropylbenzol, vorzugsweise Toluol und Ethylbenzol, bei Temperaturen zwischen 100°C und 150°C, vorzugsweise zwischen 100°C und 120°C, acyliert werden,

– dass die bei der Acylierung entstehenden Verbindungen der allgemeinen Formel IV

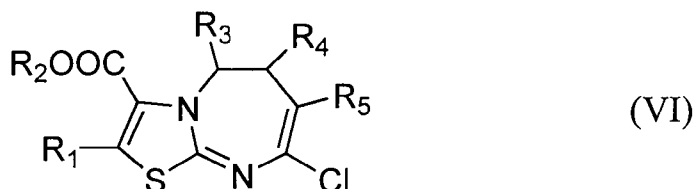


bei Temperaturen zwischen 100°C und 180°C, vorzugsweise zwischen 120°C und 130°C, in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Toluol, Ethylbenzol, o-, m-, und p-xylol, Isopropylbenzol, bevorzugt Toluol, o-Xylol, cyclisiert werden mit sekundären Aminen, wie z. B. Diethylamin, Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, N-Methylpiperazin, bevorzugt Pyrrolidin und Piperidin,

– dass die durch die Cyclisierung entstehenden Verbindungen der allgemeinen Formel V



mit Phosphoroxytrichlorid zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI



reagieren,

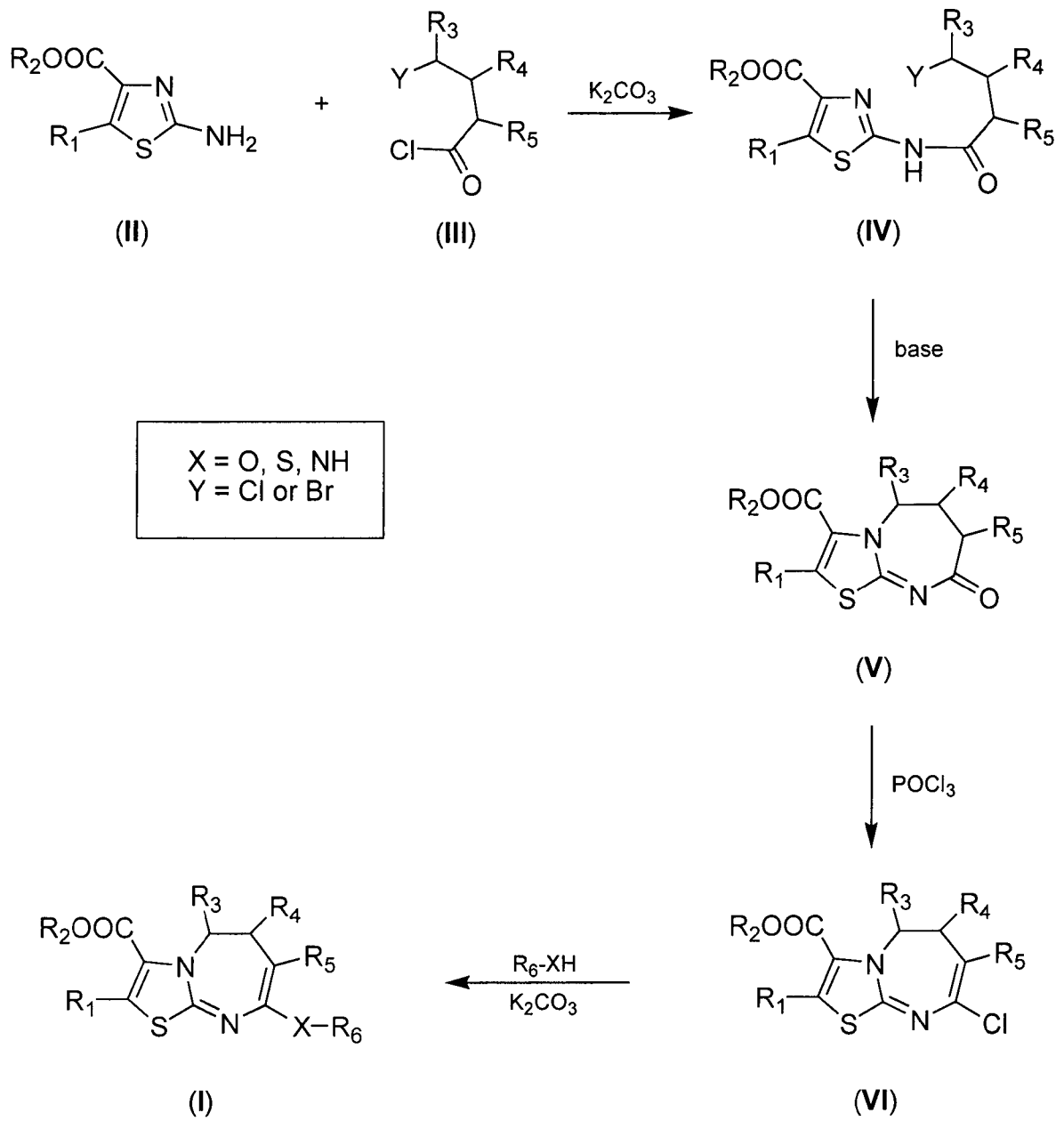
– und dass die Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit R<sub>6</sub>-XH und wasserfreiem Kaliumcarbonat in einem

geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Aceton, Ethanol, Methylethylketon, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Diphenyläther, bevorzugt Methylethylketon bzw. Dimethylformamid, bei Temperaturen zwischen 60°C und 200°C, vorzugsweise 120°C und 160°C, zur Umsetzung gebracht werden.

19. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die entstehenden Zwischenprodukte (Verbindungen der allgemeinen Formeln IV und V) sowie das entstehende Endprodukt (Thiazolo-[3,2-a][1,3]diazepin-Derivat der allgemeinen Formel I) jeweils durch Chromatographie über Kieselgel oder neutrales Aluminiumoxid gereinigt werden.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen



Abbildung