

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Februar 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/014542 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 209/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/007573

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Juli 2004 (09.07.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 34 040.8 25. Juli 2003 (25.07.2003) DE

(71) Anmelder: **ZENTARIS GMBH** [DE/DE]; Weismüller-
strasse 45, 60314 Frankfurt/Main (DE).

(72) Erfinder: **GERLACH, Matthias**; Pfarrgasse 1, 63636
Brachtal (DE). **SCHUSTER, Tilmann**; Niederurseler
Landstrasse 133, 60439 Frankfurt (DE). **SCHMIDT,
Peter**; Dittersdorfer Strasse 42, 61137 Schöneck (DE).
BAASNER, Silke; Dittersdorfer Strasse 42, 61137 Schö-
neck (DE). **GÜNTHER, Eckhard**; Wingertstrasse 176,
63477 Maintal (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

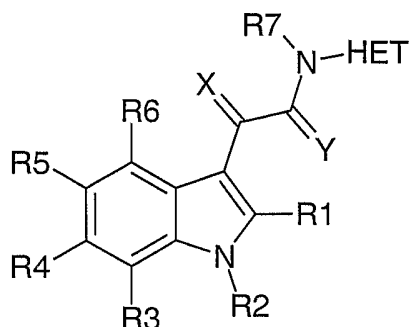
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL *N*-SUBSTITUTED INDOLYL-3-GLYOXYLIC ACID AMIDES, USE THEREOF AS A MEDICAMENT,
AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE *N*-SUBSTITUIERTE INDOLYL-3-GLYOXYLSÄUREAMIDE, DEREN VERWENDUNG ALS ARZ-
NEIMITTEL UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel *N*-substituted in-
dolyl-3-glyoxylic acid amides of general formula (I), the produc-
tion thereof, and the use thereof as a medicament, especially for
the treatment of tumors.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue *N*-substi-
tuierte Indolyl-3-glyoxylsäureamide der allgemeinen Formel (I),
deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbeson-
dere zur Behandlung von Tumoren.

WO 2005/014542 A2

Neue *N*-substituierte Indolyl-3-glyoxylsäureamide, deren Verwendung als Arzneimittel und Verfahren zu deren Herstellung

Beschreibung der Erfindung:

Für die nächsten Jahre wird ein dramatischer Anstieg der Tumorerkrankungen und der Tumor bedingten Todesfälle weltweit erwartet. In 2001 waren weltweit etwa 10 Mio Menschen an Krebs erkrankt und über 6 Mio Menschen sind an dieser Erkrankung gestorben. Die Entwicklung von Tumoren ist eine fundamentale Erkrankung höherer Organismen im Pflanzen-, im Tierreich und beim Menschen. Das allgemein anerkannte Mehrschrittmmodell der Krebsentstehung geht davon aus, daß durch Anhäufung von mehreren Mutationen in einer einzelnen Zelle diese so in ihrem Proliferations- und Differenzierungsverhalten geändert wird, daß letztendlich über benigne Zwischenstufen ein maligner Zustand mit Metastasierung erreicht wird. Hinter dem Begriff Krebs oder Tumor verbirgt sich ein Krankheitsbild mit mehr als 200 verschiedenen Einzelerkrankungen. Tumorerkrankungen können gutartig oder bösartig verlaufen. Die wichtigsten Tumoren sind die der Lunge, der Brust, des Magens, des Gebärmutterhalses, der Prostata, des Kopfes und Halses, des Dick- und Enddarmes, der Leber und des Blutsystems. Hinsichtlich Verlauf, Prognose und Therapieverhalten gibt es große Unterschiede. Mehr als 90% der erkannten Fälle betreffen solide Tumoren, die insbesondere in fortgeschrittenem Stadium bzw. bei Metastasierung schwer oder nicht therapierbar sind. Die drei Säulen der Krebsbekämpfung sind nach wie vor operative Entfernung, Bestrahlung und Chemotherapie. Trotz großer Fortschritte ist es bisher nicht gelungen, Medikamente zu entwickeln, die bei den weitverbreiteten soliden Tumoren eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit oder gar komplette Heilung bewirken.

Es ist deshalb sinnvoll, neue Arzneimittel zur Bekämpfung der Krebserkrankung zu erfinden. Insbesondere soll die nachteilige Resistenzbildung, wie sie von vielen Antitumormitteln bekannt ist, umgangen werden.

Indolyl-3-glyoxylsäureamide finden als pharmakologisch aktive Verbindungen und als Synthesebausteine in der pharmazeutischen Chemie vielfältige Verwendung.

In der WO03/022280 werden N-substituierte Alkyl- bzw. Aryl 3-glyoxylsäureamidindole mit antitumoraler Wirkung beschrieben. Konkrete Ausführungsbeispiele für dieses Substitutionsmuster am Glyoxylamidstickstoffatom werden jedoch nicht angeführt.

In den Dokumenten WO99/51224 A1 und WO01/22954 A1 werden N-substituierte Indol-3-yl-Derivate mit Antitumorwirkung beschrieben. Konkrete Ausführungsbeispiele für dieses Substitutionsmuster werden jedoch nicht angeführt.

In der WO99/55696 A1 werden substituierte Hydroxyindole als Phosphodiesterase 4-Inhibitoren beschrieben. Eine antitumorale Aktivität für die erfindungsgemäßen Verbindungen ist weder beschrieben noch nahegelegt.

In der WO 02/08225 A1 werden 2-(1H-Indol-3yl)-2-oxoacetamiderivate mit Antitumorwirkung gegenüber soliden Tumoren beschrieben. Konkrete Ausführungsbeispiele mit Substitution am Glyoxylamidstickstoffatom sind jedoch nicht Gegenstand der Anmeldung.

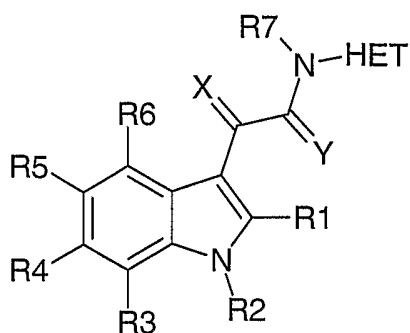
In der Patentschrift WO 00/67802 werden Indol-3-glyoxylamide, die mit höherkettigen Fettsäuren substituiert sind, als potentielle Antitumormittel beschrieben. Konkrete Ausführungsbeispiele werden jedoch nicht angeführt bzw. mit biologischen Daten belegt.

In der Publikation von W.-T. Li et al. (J. Med. Chem. 2003, 46, 1706 ff.) werden N-Heterocyclische Indolyglyoxylamide als oral aktive Verbindungen mit antitumoraler Aktivität beschrieben.

Die WO 02/10152 A2 der Anmelderin beschreibt bereits eine anderen Klasse von Indol-Derivaten für die Behandlung von Tumoren. Unter anderem wurde hier der Wirkstoff N-(2-Methyl-6-chinoly)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylsäureamid auf seine anti-proliferative Wirkung an verschiedenen Tumor-Zelllinien getestet.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue N-substituierte Indolyl-3-glyoxylsäureamide, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von gut- und bösartigen Tumorerkrankungen am Menschen und Säugetier.

In der vorliegenden Anmeldung werden N-substituierte Indolyl-3-glyoxylsäureamide gemäß der allgemeine Formel I



I

beschrieben, worin

R1, R3-R6:

- Wasserstoff,
- unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Aryl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl,
- Amino, Mono-Alkylamino, Di-Alkylamino,
- Halogen,
- mit ein oder mehreren Fluoratomen substituiertes Alkyl, vorzugsweise Trifluormethylgruppe,
- Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-Alkyl,

- Alkylcarbonyl,
- Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Carboxy-Alkyl oder Alkoxy carbonyl-Alkyl,
- Alkoxy,
- Aryl-Alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy,
- Alkoxy carbonylamino, Alkoxy carbonylamino-Alkyl bedeuten,

R2:

- unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten,

R7:

-ein Sulfon der Formel $-\text{SO}_2\text{-X}_1$, wobei X_1 $\text{N}(\text{Alk})_2$, Hydroxyl, , unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten;

- $\text{C}(\text{O})\text{-X}_2$, wobei X_2 unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl und unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten,

- $\text{C}(\text{O})\text{O-X}_3$, wobei X_3 unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Heterocyclyl, und unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten,

- $\text{C}(\text{O})\text{NX}_4\text{X}_5$, wobei X_4 und X_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes

Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten,
oder X4 und X5 gemeinsam Cycloalkyl oder Cycloheteroalkyl bedeuten,

-C(S)NX6X7, wobei X6 und X7 unabhängig voneinander Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten,
oder X6 und X7 gemeinsam Cycloalkyl oder Cycloheteroalkyl bedeuten,

X: O, S oder geminal verknüpftes Wasserstoff und Hydroxy bedeutet,

Y: O oder S bedeutet

und

HET: für einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N,O und S enthaltenden gesättigten, ungesättigten oder aromatischen (C2-C14)-Heterocyclus steht, welcher mit dem Amidstickstoff direkt oder über eine (C1-C6)-Alkylbrücke verbunden und der Alkylrest substituiert oder unsubstituiert sein kann und optional an dem Heterocyclus ein oder zwei Aryl- oder Cycloalkylgruppen ankondensiert sein können, und

die Heterocyclus-, Aryl- oder Cycloalkyl-Gruppen unsubstituiert oder substituiert sein können und der Alkyl-Rest in allen Fällen verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder ungesättigt sein kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Der Substituent HET kann insbesondere Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyrazol, Thiazol, Indol, Oxazol, Imidazol, Isothiazol, Isoxazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,2,4-Oxadiazol, 1,3,4-Oxadiazol, 1,2,5-Thiadiazol, 1,3,4-Thiadiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Benzofuran, Indazol, Carbazol, Benzoxazol, Benzimidazol, Benzothiazol, Benzotriazol, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Chinoxalin, Chinazolin, Phthalazin, Pyridopyrazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Purin, Pteridin, Acridin und Phenanthridin bedeuten.

Der Ausdruck „Alkyl“ umfasst im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 20 C-Atomen, die verzweigt oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können.

Der Ausdruck „Cycloalkyl“ bedeutet cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3- 12 Kohlenwasserstoffen, die gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können.

Der Ausdruck „Aryl“ bedeutet aromatische Kohlenwasserstoffe mit 6 – 14 C-Atomen, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, wobei die Arylsubstituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls vorliegen können.

Der Ausdruck „Heteroaryl“ steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Im Falle der Substitution am Heteroarylteil können die Heteroarylsubstituenten gleich oder

verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls stehen. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel.

Der Ausdruck „Heterocyclyl“ steht für einen 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen cyclischen organischen Rest, der wenigstens 1, ggf. 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der cyclische Rest gesättigt oder ungesättigt, aber nicht aromatisch ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel.

Die Ausdrücke „Alkyl-Cycloalkyl“, „Alkyl-Heterocyclyl“, „Alkylaryl“ oder „Alkylheteroaryl“ bedeuten, dass Alkyl und Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl die genannten Bedeutungen haben und der Cycloalkyl-, Heterocyclyl-, Aryl- bzw. Heteroaryl-Rest über eine C1-C8-Alkyl-Gruppe an die Verbindung der allgemeinen Formel I gebunden ist.

Im Zusammenhang mit „Alkyl“ versteht man unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Cycloalkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, S-Alkyl, S-S-Cycloalkyl, S-S-Aryl, S-S-Heteroaryl, S-S-Alkyl-Aryl, S-S-Alkyl-Heteroaryl, S-S-Heterocyclyl, S-S-Alkyl-OH, S-S-Alkyl-SH, S-S-Alkyl-C(O)-NH-Heterocyclyl, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(O)-Alkyl, C(S)-Alkyl, C(O)-Aryl, C(S)-Aryl, C(O)-Alkyl-Aryl, C(S)-Alkyl-Aryl, C(O)-Heterocyclyl, C(O)-Heteroaryl, C(O)-Alkyl-Heteroaryl, C(S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Cyclyl, CO₂-Heterocyclyl, CO₂-Aryl, CO₂-Heteroaryl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(O)-NH₂, C(O)NH-Alkyl, C(O)NH-Aryl, C(O)NH-Heterocyclyl, C(O)NH-Alkyl-Heterocyclyl, C(O)N(Alkyl)₂, C(O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(O)N(Heterocyclyl)₂, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO₂NH₂, SO₃H, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, oder Heterocyclyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach substituiert sind,

beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 , $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgen.

In Bezug auf Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl, Alkyl-Aryl sowie Cycloalkyl versteht man im Sinne dieser Erfindung unter ein- oder mehrfach substituiert die ein- oder mehrfache z.B. zwei-, drei- oder vierfache Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystemes durch F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, $\text{N}(\text{Alkyl})_2$, $\text{NC}(\text{O})\text{Alkyl}$, $\text{N}(\text{Alkyl-Aryl})_2$, $\text{N}(\text{Alkyl-Heteroaryl})_2$, $\text{N}(\text{Heterocyclyl})_2$, $\text{N}(\text{Alkyl-OH})_2$, NO, NO_2 , SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, O-C(O)-Alkyl, CHO, C(O)-Alkyl, C(S)-Alkyl, C(O)-Aryl, C(S)-Aryl, C(O)-Alkyl-Aryl, C(S)-Alkyl-Aryl, C(O)-Heterocyclyl, C(S)-Heterocyclyl, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{CO}_2\text{-Alkyl-aryl}$, C(O)- NH_2 , C(O)NH-Alkyl, C(O)NH-Aryl, C(O)NH-Heterocyclyl, C(O) $\text{N}(\text{Alkyl})_2$, C(O) $\text{N}(\text{Alkyl-Aryl})_2$, C(O) $\text{N}(\text{Alkyl-Heteroaryl})_2$, C(O) $\text{N}(\text{Heterocyclyl})_2$, SO-Alkyl, $\text{SO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-Heteroaryl}$, SO_2NH_2 , SO_3H , CF_3 , CHO, CHS, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und/oder Heterocyclyl, an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I mindestens ein Asymmetriezentrum aufweisen, können sie in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren und/oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen dieser Enantiomeren und/oder Diastereomeren vorliegen, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen. Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren vorliegen.

Sofern möglich, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form der Tautomeren vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können, falls sie eine ausreichend basische Gruppe, wie zum Beispiel ein sekundäres oder tertiäres Amin besitzen, mit anorganischen und organischen Säuren in Salze überführt werden. Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Traubensäure, Äpfelsäure, Embonsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure gebildet. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Methansulfonate, Sulfoessigsäure, Tosylate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Triflate, Oxalate, Malonate, Maleate, Succinate, Tartrate, Malate, Embonate, Mandelate, Fumarate, Lactate, Citrate und Glutamate. Die Stöchiometrie der gebildeten Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen kann dabei ganzzahlige oder nicht ganzzahlige Vielfache von eins betragen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können, falls sie eine ausreichend saure Gruppe, wie zum Beispiel die Carboxygruppe enthalten, mit anorganischen und organischen Basen in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt werden. Als anorganische Basen kommen beispielsweise Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, als organische Basen Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Cyclohexylamin, Dibenzylethylendiamin und Lysin in Betracht. Die Stöchiometrie der gebildeten Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen kann dabei ganzzahlige oder nicht ganzzahlige Vielfache von eins betragen.

Ebenfalls bevorzugt sind Solvate und insbesondere Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen, die z. B. durch Kristallisation aus einem Lösungsmittel oder aus wässriger Lösung erhalten werden können. Es können sich dabei ein, zwei, drei oder beliebig viele Solvat-oder Wasser-Moleküle mit den erfindungsgemäßen Verbindungen zu Solvaten und Hydraten verbinden.

Am meisten bevorzugt sind Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I, die in der folgenden Auswahl getroffen sind:

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-N-chinolin-6-yl-benzamid (1)

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-2-phenyl-N-chinolin-6-ylacetamid (2)

{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}chinolin-6-ylcarbaminsäure-phenylester (3)

{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}chinolin-6-ylcarbaminsäure (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexylester (4)

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-4-methyl-N-chinolin-6-yl-benzol-sulfonamid (5)

Die erfindungsgemäßen Indolyl-3-glyoxylsäureamide gemäß der allgemeinen Formel I sind als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere als Antitumormittel, zur Behandlung von Menschen und Säugetieren geeignet. Säugetiere können Haustiere wie Pferde, Kühe, Hunde, Katzen, Hasen, Schafe und dergleichen sein.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Bekämpfung von Tumoren beim Menschen und in Säugetieren bereit gestellt, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens ein Indolyl-3-glyoxylsäureamid gemäß der allgemeinen Formel I dem Menschen oder einem Säugetier in einer für die Tumorbehandlung wirksamen Menge verabreicht wird. Die für die Behandlung zu verabreichende therapeutisch effektive Dosis des jeweiligen erfindungsgemäßen Indolyl-3-glyoxylsäureamids richtet sich u.a. nach der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung, dem Alter und Geschlecht des Patienten, der Art der Verabreichung und der Dauer der Behandlung. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige, halbfeste und feste Arzneiformen verabreicht werden. Dies erfolgt in der jeweils geeigneten Weise in Form von Aerosolen, Pulver, Puder und Streupuder, Tabletten, Dragees, Emulsionen, Schäume, Lösungen, Suspensionen, Gele, Salben, Pasten, Pillen, Pastillen, Kapseln oder Suppositorien.

Die Arzneiformen enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen Bestandteil je nach eingesetzter galenischer Form gegebenenfalls Hilfsstoffe, wie

unter anderem Lösungsmittel, Lösungsbeschleuniger, Lösungsvermittler, Emulgatoren, Netzmittel, Antischaummittel, Gelbildner, Verdickungsmittel, Filmbildner, Bindemittel, Puffer, Salzbildner, Trocknungsmittel, Fließregulierungsmittel, Füllstoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, Formtrennmittel, Gleitmittel, Sprengmittel, Geschmacks- und Geruchskorrigentien. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt von der gewählten galenischen Form ab und orientiert sich an die dem Fachmann bekannten Rezepturen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können in einer geeigneten Darreichungsform auf die Haut, epicutan als Lösung, Suspension, Emulsion, Schaum, Salbe, Paste oder Pflaster; über die Mund- und Zungenschleimhaut, buccal, lingual oder sublingual als Tablette, Pastille, Dragees, Linctus oder Gurgelwasser; über die Magen- und Darmschleimhaut, enteral als Tablette, Dragees, Kapsel, Lösung, Suspension oder Emulsion; über die Rectumschleimhaut, rectal als Suppositorium, Rectalkapsel oder Salbe; über die Nasenschleimhaut, nasal als Tropfen, Salben oder Spray; über das Bronchial- und Alveolarepithel, pulmonal oder per inhalationem als Aerosol oder Inhalat; über die Conjunctiva, conjunctival als Augentropfen, Augensalbe, Augentabletten, Lamellae oder Augenwasser; über die Schleimhäute der Genitalorgane, intravaginal als Vaginalkugeln, Salben und Spülung, intrauterin als Uterus-Pessare; über die ableitenden Harnwege, intraurethral als Spülung, Salbe oder Arzneistäbchen; in eine Arterie, intraarteriell als Injektion; in eine Vene, intravenös als Injektion oder Infusion, paravenös als Injektion oder Infusion; in die Haut, intracutan als Injektion oder Implantat; unter die Haut, subcutan als Injektion oder Implantat; in den Muskel, intramusculär als Injektion oder Implantat; in die Bauchhöhle, intraperitoneal als Injektion oder Infusion verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I können in Hinblick auf praktische therapeutische Erfordernisse mittels geeigneter Maßnahmen in ihrer Arzneistoffwirkung verlängert werden. Dieses Ziel kann auf chemischem und/oder galenischem Wege erreicht werden. Beispiele für die Erzielung einer Wirkungsverlängerung sind der Einsatz von Implantaten, Liposomen, Retardformen, Nanopartikelsuspensionen und so genannter Prodrugs der erfindungsgemäßen

Verbindungen, die Bildung von schwerlöslichen Salzen und Komplexen oder der Einsatz von Kristall-Suspensionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Einzelsubstanz oder in Kombination mit weiteren cytotoxischen Substanzen, wie z.B. Cisplatin, Carboplatin, Doxorubicin, Ifosfamid, Cyclophosphamid, 5-FU, Methotrexat und insbesondere in Kombination mit Hemmstoffen der Signaltransduktion, wie z.B. Herceptin, Glivec oder Iressa eingesetzt werden.

Besonders bevorzugt sind dabei Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung aus der nachfolgenden Gruppe der Indolyl-3-glyoxylderivate enthalten:

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-N-chinolin-6-yl-benzamid (1)

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-2-phenyl-N-chinolin-6-ylacetamid (2)

{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}chinolin-6-ylcarbaminsäure-phenylester (3)

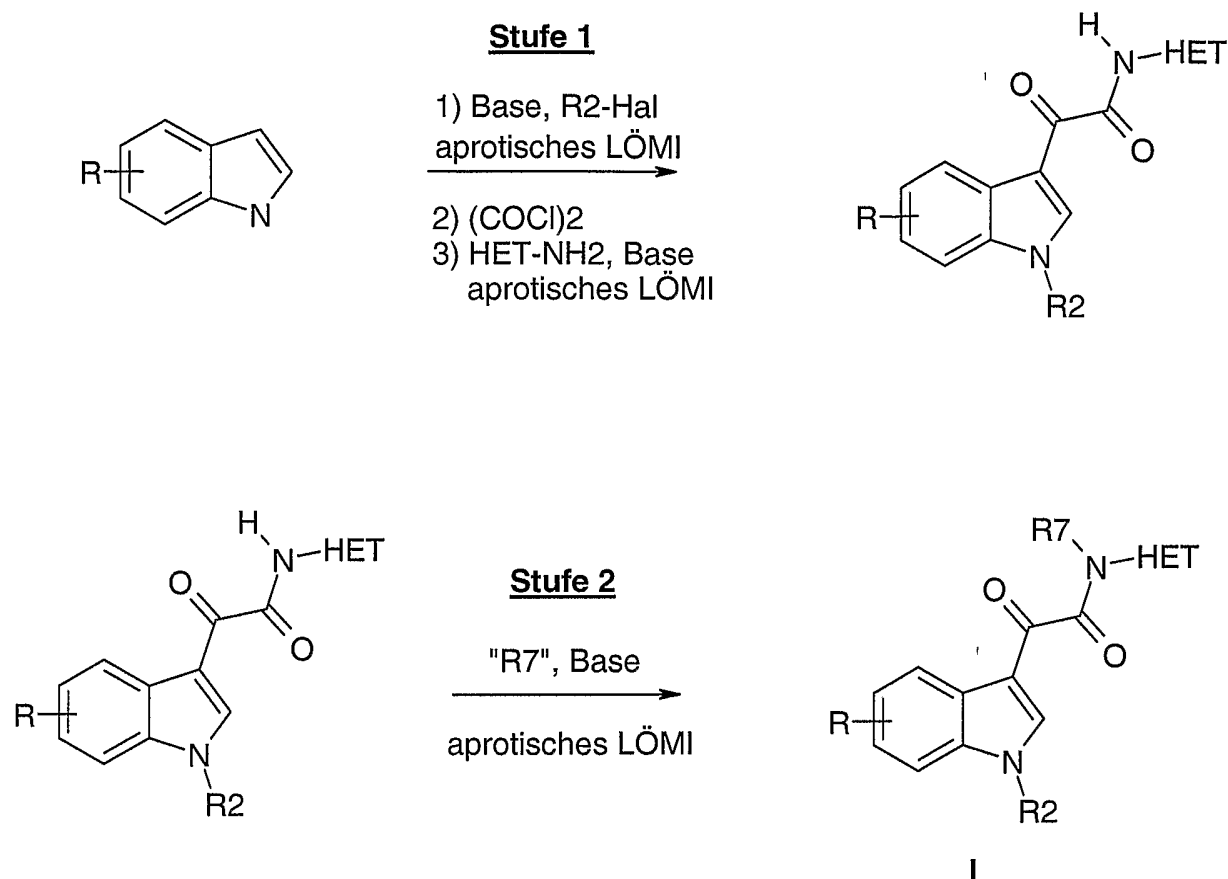
{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}chinolin-6-ylcarbaminsäure (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexylester (4)

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-4-methyl-N-chinolin-6-yl-benzol-sulfonamid (5)

Diese Verbindungen können sowohl als freie Base als auch als Salze physiologisch verträglicher Säuren vorliegen.

Die Erfindung beinhaltet des weiteren Verfahren zur Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Struktur I.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) lassen sich gemäß dem nachfolgenden Schema 1 synthetisieren:



Schema 1

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheschemata 1 zugrundeliegt, wurden folgende Verbindungen synthetisiert, die unter der Angabe der jeweiligen chemischen Bezeichnung aus der nachfolgenden Übersicht hervorgehen. Die analytische Charakterisierung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte durch ihre Schmelzpunkte bzw. ^1H -NMR-spektroskopisch und/oder massenspektrometrisch.

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc.) oder synthetisiert.

Die Erfindung soll anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert werden, ohne darauf beschränkt zu sein.

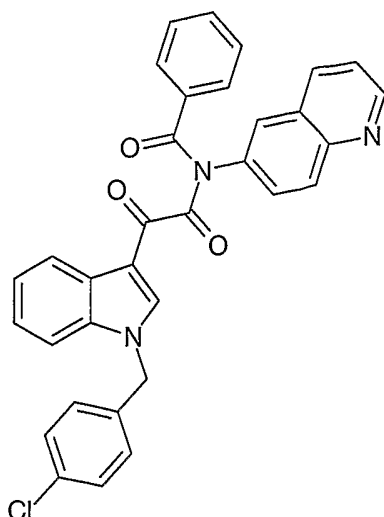
Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen 1-5 erfolgte hierbei gemäß der nachfolgenden Allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV):

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV):

Zu einer Mischung von 1.2 mmol Natriumhydrid (60%ige Mineralölsuspension) in 50 ml Dimethylformamid oder THF werden unter Eiskühlung 1.2 mmol 2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxo-N-chinolin-6-yl-acetamid hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur werden 1.3 mmol des entsprechenden Säurechlorids hinzugegeben und die Eiskühlung entfernt. Nach 3 h wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und dreimal mit jeweils 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird anschließend durch Umkristallisation oder durch Säulenchromatographie aufgereinigt.

Beispiel 1:

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-N-chinolin-6-yl-benzamid (1)

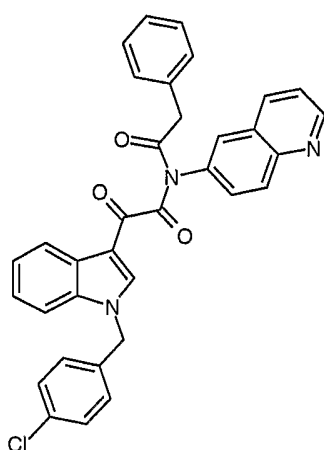


Schmelzpunkt: 213 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 8.94-8.95 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.08-8.09 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.27-7.36 (m, 6H), 5.60 (s, 2H) ppm.

Beispiel 2:

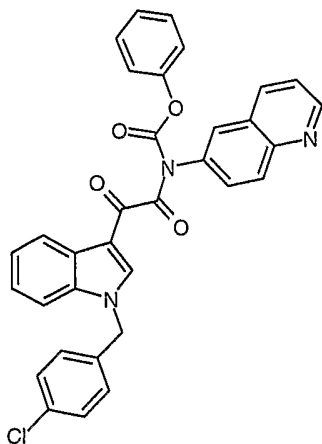
N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-2-phenyl-N-chinolin-6-ylacetamid
(2)



MS: m/e = 558.0 ($M+H^+$)

Beispiel 3:

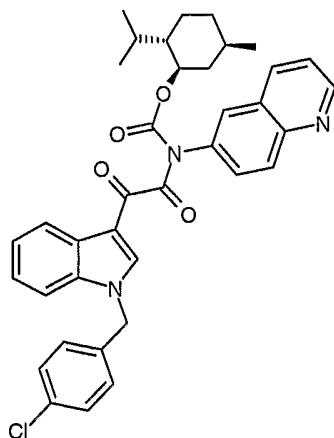
{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}chinolin-6-ylcarbaminsäurephenylester (3)



MS: $m/e = 560.0$ ($M+H^+$)

Beispiel 4:

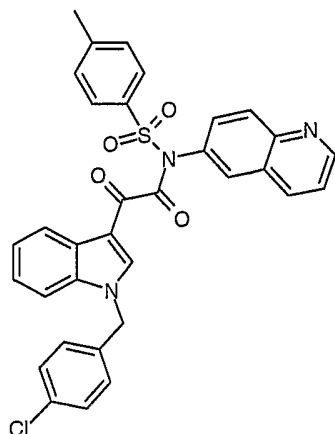
{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}chinolin-6-ylcarbaminsäure (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexylester (4)



MS: $m/e = 622.0$ ($M+H^+$)

Beispiel 5:

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-4-methyl-N-chinolin-6-ylbenzol-sulfonamid (5)



MS: $m/e = 594$ ($M+H^+$)

Biologische Daten:

Beispiel 6:

- Hemmung ausgewählter Tumorzelllinien:

Die Substanz **1** wurde in einem Proliferationstest an etablierten Tumorzelllinien auf ihre anti-proliferative Aktivität hin untersucht (D.A. Scuderio et al. Cancer Res. 1988, 48, 4827-4833). Der verwendete Test bestimmt die zelluläre Dehydrogenase-Aktivität und ermöglicht eine Bestimmung der Zellvitalität und indirekt der Zellzahl. Bei den verwendeten Zelllinien handelt es sich um die humane Cervixkarzinom Zelllinie KB/HeLa (ATCC CCL17), die ovariale Adeno-Karzinomzelllinie SKOV-3 (ATCC HTB77), die humane Glioblastom Zelllinie SF-268 (NCI 503138) und die Lungenkarzinom Zelllinie NCI-H460 (NCI 503473).

Verbindung	KB/HeLa IC50[μ g/ml]	NCI-H460 IC50[μ g/ml]	SF-268 IC50[μ g/ml]	SK-OV-3 IC50[μ g/ml]
1	0.170	0.222	0.261	0.139

Tabelle 1: Proliferationshemmung der erfindungsgemäßen Substanzen im XTT Zytotoxizitätstest an humanen Tumorzelllinien

Beispiel 7:

- Antiproliferative Wirkung an MDR Tumorzelllinien:

Zur weiteren Charakterisierung wurde die Substanz **1** gegenüber multi drug resistenten Zelllinien im Vergleich zu den nicht-resistenten Wildtypzelllinien untersucht.

Bei den untersuchten Zelllinien handelt es sich um die murine L1210, die akute myeloische Leukaemie Zelllinie LT12 und um die resistenten Linien L1210/mdr und LT12/mdr. Außerdem wurden die murine P388 Zelllinie (methyl-cholanthrene-induced lymphoid neoplasm) sowie die Doxorubicin-resistente P388 als Testsysteme herangezogen.

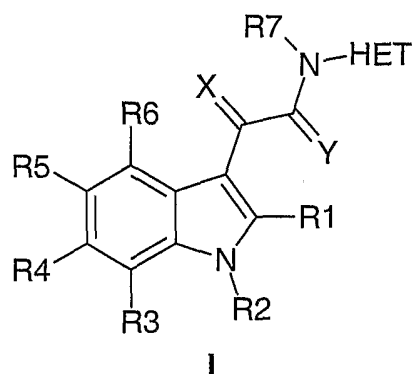
In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die Ergebnisse zusammengefasst dargestellt:

Verbind- ung	LT12 IC50[μ g/ml]	LT12mdr IC50[μ g/ml]	L1210 IC50[μ g/ml]	L1210VCR IC50[μ g/ml]	P388 IC50[μ g/ml]	P388ADR IC50[μ g/ml]
1	0.226	0.277	0.255	0.577	0.219	0.252

Tabelle 2: Hemmwirkung der Substanz (**1**) im XTT Proliferationstest an humanen Tumorzelllinien.

Patentansprüche

1. N-substituierte Indolyl-3-glyoxylsäureamide gemäß der allgemeine Formel I



worin

R1, R3-R6:

- Wasserstoff,
- unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Aryl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl,
- Amino, Mono-Alkylamino, Di-Alkylamino,
- Halogen,
- mit ein oder mehreren Fluoratomen substituiertes Alkyl, vorzugsweise Trifluormethylgruppe,
- Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-Alkyl,
- Alkylcarbonyl,
- Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Carboxy-Alkyl oder Alkoxycarbonyl-Alkyl,
- Alkoxy,
- Aryl-Alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy,
- Alkoxycarbonylamino, Alkoxycarbonylamino-Alkyl bedeuten,

R2:

- unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl,
- unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten,

R7:

-ein Sulfon der Formel $-\text{SO}_2\text{-X}_1$, wobei X_1 $\text{N}(\text{Alk})_2$, Hydroxyl, , unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten;

$-\text{C}(\text{O})\text{-X}_2$, wobei X_2 unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl und unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten,

$-\text{C}(\text{O})\text{O-X}_3$, wobei X_3 unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Heterocyclyl, und unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten,

$-\text{C}(\text{O})\text{NX}_4\text{X}_5$, wobei X_4 und X_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-

Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten,
oder X4 und X5 gemeinsam Cycloalkyl oder Cycloheteroalkyl bedeuten,

-C(S)NX₆X₇, wobei X₆ und X₇ unabhängig voneinander Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, unsubstituiertes oder substituiertes Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-Heterocyclyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkylheteroaryl bedeuten,
oder X₆ und X₇ gemeinsam Cycloalkyl oder Cycloheteroalkyl bedeuten,

X: O, S oder geminal verknüpftes Wasserstoff und Hydroxy bedeutet,

Y: O, S

und

HET: für einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden gesättigten, ungesättigten oder aromatischen (C₂-C₁₄)-Heterocyclus steht, welcher mit dem Amidstickstoff direkt oder über eine (C₁-C₆)-Alkylbrücke verbunden und der Alkylrest substituiert oder unsubstituiert sein kann und an dem Heterocyclus ein oder zwei Aryl- oder Cycloalkylgruppen ankondensiert sein können, wobei der Alkyl-Rest in allen Fällen verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder ungesättigt sein kann und wobei die Heterocyclus-, Aryl- oder Cycloalkyl-Gruppen unsubstituiert oder substituiert sein können,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

2. N-substituierte Indolyl-3-glyoxylsäureamide der allgemeinen Formel I nach dem Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass HET insbesondere Pyrrol, Furan, Thiophen, Pyrazol, Thiazol, Indol, Oxazol, Imidazol, Isothiazol, Isoxazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,2,4-Oxadiazol, 1,3,4-Oxadiazol, 1,2,5-Thiadiazol, 1,3,4-Thiadiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Benzofuran, Indazol, Carbazol, Benzoxazol, Benzimidazol, Benzothiazol, Benzotriazol, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Chinoxalin, Chinazolin, Phthalazin, Pyridopyrazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Purin, Pteridin, Acridin und Phenanthridin sein kann.

3. N-substituierte Indolyl-3-glyoxylsäureamide der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1-2, gekennzeichnet durch Neutralisation von deren basischen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation von deren sauren Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen.

4. N-substituierte Indolyl-3-glyoxylsäureamide der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1-3 mit mindestens einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren und/oder Diastereoisomeren oder in Form von Mischungen dieser Enantiomeren und/oder Diastereoisomeren, in Form der Tautomeren, deren Solvaten und Hydraten.

5. N-substituierte Indolyl-3-glyoxylsäureamide der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1-4, insbesondere eine der Verbindungen:

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-N-chinolin-6-yl-benzamid (1)

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-2-phenyl-N-chinolin-6-ylacetamid (2)

{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}chinolin-6-ylcarbaminsäurephenylester (3)

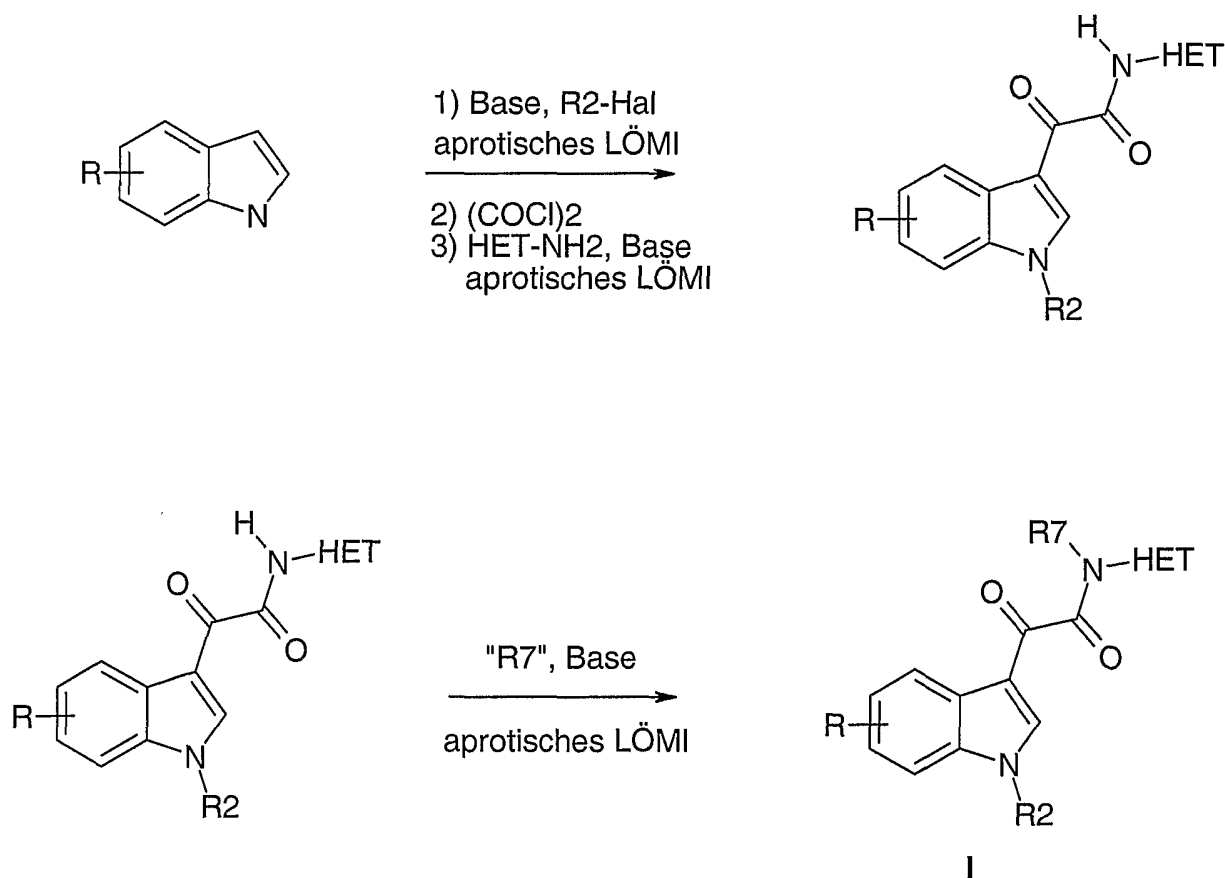
{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}chinolin-6-ylcarbaminsäure (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexylester (4)

N-{2-[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetyl}-4-methyl-N-chinolin-6-yl-benzol-sulfonamid (5)

6. N-substituierte Indolyl-3-glyoxylsäureamide der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1-5 zur Verwendung als Wirkstoff in einem Arzneimittel.

7. Verwendung von N-substituierten Indolyl-3-glyoxylsäureamiden der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1-5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren im Menschen und in Säugetieren.

8. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Indolyl-3-glyoxylsäureamiden der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1-5, gekennzeichnet, durch Umsetzung nach folgendem Schema:



9. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass es als wirksamen Bestandteil mindestens ein N-substituiertes Indolyl-3-glyoxylsäureamid der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1-5, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs-, Zusatz- und Trägerstoffen enthält.

10. Verfahren zur Behandlung von gut- und bösartigen Tumoren im Menschen und Säugetieren, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein N-substituiertes Indolyl-3-glyoxylsäureamid der allgemeine Formel I nach den Ansprüchen 1-5 dem Menschen oder Säugetier in einer für die Tumorbehandlung wirksamen Dosis verabreicht wird.